



Institut für Biotechnologie

Asymmetrische Transferhydrierung im chemischen Membranreaktor

Stephan Laue

Asymmetrische Transferhydrierung im chemischen Membranreaktor

Stephan Laue

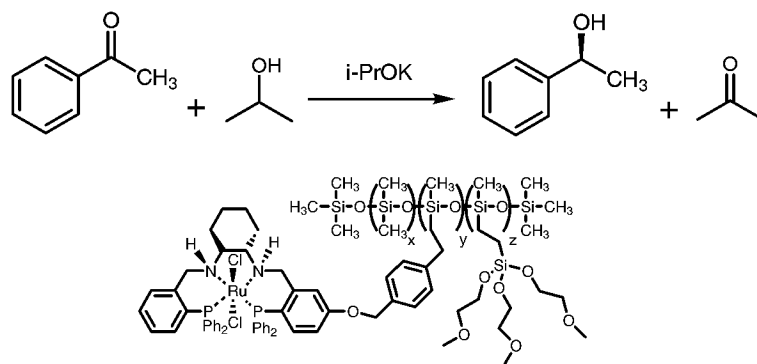
Berichte des Forschungszentrums Jülich ; 4041
ISSN 0944-2952
Institut für Biotechnologie Jül-4041
D 5 (Diss., Bonn, Univ., 2002)

Zu beziehen durch: Forschungszentrum Jülich GmbH · Zentralbibliothek
D-52425 Jülich · Bundesrepublik Deutschland
☎ 02461/61-5220 · Telefax: 02461/61-6103 · e-mail: zb-publikation@fz-juelich.de

Asymmetrische Transferhydrierung im chemischen Membranreaktor

Die Immobilisierung von Katalysatoren ermöglicht es, die Verweilzeit von Katalysator und Reaktanden zu entkoppeln. Auf diese Weise lässt sich die Zyklenzahl des Katalysators erhöhen, die produktspezifischen Katalysatorkosten reduzieren und eine Vereinfachung der Aufarbeitung erreichen. Zu diesem Zweck werden Katalysatoren häufig an festen Trägern „heterogenisiert“, was jedoch Diffusionslimitierungen und geringe Katalysatoraktivitäten bedingen kann. Diese Probleme lassen sich durch Verwendung von homogenlöslichen, polymerangebundenen Katalysatoren (Chemzymen) vermeiden, welche sich mittels Nano- bzw. Ultrafiltrationstechniken zurückgewinnen lassen. Dies ermöglicht die Anwendung des Chemzyms im kontinuierlich betriebenen Membranreaktor.

Im Rahmen der Arbeit wurde nachfolgendes Reaktionssystem zur asymmetrischen Transferhydrierung im chemischen Membranreaktor untersucht:



Hierfür wurden folgende Aufgabenstellungen bearbeitet:

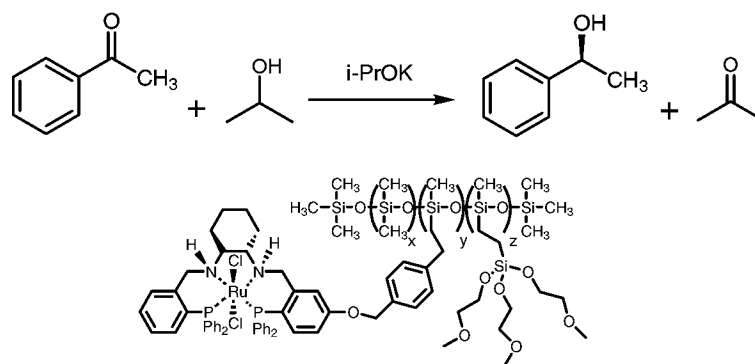
- Entwicklung einer 12-stufigen, konvergenten Katalysatorsynthese für die Darstellung des polymerangebundenen Transferhydrierungskatalysators.
- Reaktionskinetische Untersuchung des freien und polymerangebundenen Katalysators.
- Entwicklung eines formalkinetischen „random bi-bi-Modells“ unter Einbeziehung thermodynamischer Aspekte, welches eine Voraussage des Umsatzes und der Enantioselektivität des Katalysators ermöglicht.
- Computergestützte Optimierung der Prozeßparameter hinsichtlich Zyklenzahl und Raum-Zeit-Ausbeute.
- Durchführung von kontinuierlichen Versuchen auf Basis der Optimierung. Hierbei konnte (S)-Phenylethanol mit Enantiomerenüberschüssen von 93 bis 96 % und Raum-Zeit-Ausbeuten bis 560 g/(L*d) produziert werden.

Im Vergleich zum freien Katalysator konnte mit dem untersuchten Reaktionssystem eine Steigerung der Zyklenzahl um den Faktor 48 erzielt werden.

Asymmetric Transferhydrogenation in the Chemical Membranereactor

Immobilisation of catalysts makes it possible to decouple the residence time of reactants and catalysts. That way, the total turnover number of the catalyst can be increased, the product specific catalyst costs can be reduced and the down stream process can be simplified. However, most common used immobilization methods like for example heterogenization techniques suffer from diffusion limitations and low catalyst activities. Such difficulties can be overcome by the application of homogeneously soluble polymer-bound catalysts (Chemzymes) which can be retained by nano- and ultrafiltration, e.g. in a continuously operated membrane reactor.

In this context, we investigated the reaction system for asymmetric transfer hydrogenation pictured below:



We addressed the following tasks in the thesis:

- Development of a 12-step convergent catalyst synthesis for the preparation of the polymer-bound transfer hydrogenation catalyst.
- Kinetic investigation of the free and the polymer-bound catalyst.
- Development of a random bi-bi-model including thermodynamic aspects allowing the prediction of yield and enantioselectivity of the catalyst.
- Computer based optimisation of the process parameters regarding the total turnover number, space-time yield and enantioselectivity.
- Performing of membrane reactor experiments based on the optimization and resulting in the production of (*S*)-phenylethanol with an enantiomeric excess up to 96 % and space-time yield up to 560 g/(L*d).

Compared to the reaction systems mentioned above, the free catalyst increased the total turnover number by a factor of 48.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 1998 bis April 2002 am Lehrstuhl für Technische Chemie der Universität Bonn unter der Leitung von Herrn Prof. C. Wandrey angefertigt. Die praktischen Arbeiten wurden am Institut für Biotechnologie der Forschungszentrum Jülich GmbH durchgeführt.

Mein besonderer Dank gilt:

Meinem Doktorvater Herrn Prof. C. Wandrey für die interessante Themenstellung, sein umfangreiches persönliches Interesse an den Details der Arbeit, seiner anspornenden Begeisterungsfähigkeit und für die Bereitstellung der Arbeitsmittel.

Herrn Prof. F. Vögtle, Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn, für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Herrn Dr. A. Liese für die freundliche, aufmunternde Unterstützung, die stete Diskussionsbereitschaft und die zügige Durchsicht der Arbeit.

Herrn Dipl.-Chem. L. Greiner für die unerschöpfliche Hilfsbereitschaft in praktischen und theoretischen Fragen, die wichtigen inhaltlichen Beiträge und die kritische Durchsicht der Arbeit.

Frau Prof. Vasic-Racki, Universität Zagreb, für ihre hilfreiche Unterstützung in Fragen der Kinetik.

Frau Dipl.-Chem. K. Wenz, für ihre Unterstützung im BMBF-Projekt und ihre fachliche Expertise insbesondere in Fragen der Palladiumchemie.

Frau H. Offerman für ihre engagierte, qualifizierte Unterstützung bei den experimentellen Arbeiten und im täglichen Miteinander.

Frau V. Pickart für ihre tatkräftige Mitwirkung bei der Katalysatorsynthese.

Herrn Dipl.-Chem. A. Buchholz für die Durchführung und Interpretation der ESI-Messungen.

Herrn Dr. J. Allgaier und Herrn Dr. L. Willner, Institut für Festkörperforschung des FZ-Jülich, für die sachkundige Beratung in Polymerfragen.

Herrn Dr. H. Winkhofer, Wacker Chemie GmbH, für die freundliche Bereitstellung des im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Ausgangspolymers.

Den Mitarbeitern der Enzymgruppe für die angenehme und herzengute Arbeitsatmosphäre.

Meiner Lebensgefährtin Mireille Schellhorn für die kritische Durchsicht dieser Arbeit, ihrer liebevollen Unterstützung und Geduld.

Meinen Eltern für ihr Vertrauen und den familiären Rückhalt.

Dem Bundesministerium für Bildung und Forschung und der Degussa. für die finanzielle Unterstützung.

”The discovery of truly new reactions is likely to be limited to the realm of transition-metal organic chemistry, which will almost certainly provide us with additional ‘miracle reagents’ in the years to come.”

D. Seebach

Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 29 (1990) S. 1320

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeine Einführung	1
1.1	Chiralität und der „racemic switch“	1
1.2	Wege zu chiralen Alkoholen	2
1.2.1	Racematspaltung	3
1.2.2	Biotransformation	4
1.2.3	Enantioselektive Katalyse	6
1.2.3.1	Hydrierung	6
1.2.3.2	CBS-Reduktion mit Boran	7
1.2.3.3	Transferhydrierung	7
1.3	Industrielle Anforderungen an einen enantioselektiven Prozess . .	9
1.4	Wiedergewinnung von Katalysatoren mit Membranen und anderen Techniken	10
1.5	Der kontinuierlich betriebene Membranreaktor	11
2	Aufgabenstellung	14
3	Transferhydrierung	15
3.1	Einführung	15
3.1.1	Auswahlkriterium an den Katalysator für den kontinuierli- chen Membranprozess	16
3.1.2	Übergangsmetallkomplexe als Transferhydrierungskataly- satoren	17
3.1.3	Substrate für die Transferhydrierung	20
3.1.4	Wasserstoff-Donoren	21
3.1.5	Promotoren	22
3.1.6	Mechanismus der Transferhydrierung	22
3.1.7	Thermodynamik der Transferhydrierung	25
3.2	Transferhydrierung mit dem Gao-Noyori-Katalysator	29
3.2.1	Vermuteter Mechanismus des Gao-Noyori-Katalysators . .	30
3.2.2	Charakteristik im Satzreaktorversuch	34
3.2.3	Aktivierungseffekte auf die Enantioselektivität	36
3.2.4	Bestimmung von Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten . . .	38
3.3	Zusammenfassung	39

4	Polymeranbindung des Gao-Noyori-Katalysators	41
4.1	Einführung	41
4.1.1	Homogenlösliche polymergebundene Katalysatoren	41
4.1.2	Anbindungsstrategien für Katalysatoren	42
4.1.2.1	Polymerisation von funktionalisiertem Styrol	43
4.1.2.2	Modifikation von Polyacrylsäurederivaten	44
4.1.2.3	Modifikation von Polyethylenglykolen	46
4.1.2.4	Dendrimere	46
4.2	Anforderungen an das Polymer	47
4.3	Polysiloxane	47
4.4	Durchgeführte Katalysatorsynthese	49
4.4.1	Darstellung des anbindungsfähigen Katalysators	52
4.4.2	Polymeranbindung des Katalysators	55
4.4.3	Polymersynthese im Gramm - Maßstab	58
4.5	Zusammenfassung	58
5	Eigenschaften des polymergebundenen Katalysators	60
5.1	Einleitung	60
5.2	Makromolekulare Eigenschaften	60
5.2.1	Löslichkeit	60
5.2.2	Polymerstabilität und Retentierbarkeit	63
5.3	Katalytische Eigenschaften	66
5.3.1	Einfluss von Feuchtigkeit	68
5.3.2	Einfluss von Lösungsvermittlern	71
5.3.3	Baseneinfluss auf die Aktivität	72
5.3.4	Baseneinfluss auf die Enantioselektivität	75
5.4	Schlussfolgerungen	77
5.5	Zusammenfassung	78
6	Kontinuierliche Transferhydrierung im Membranreaktor	79
6.1	Einleitung	79
6.2	Aufbau des kontinuierlich betriebenen Membranreaktors	79
6.3	Erster Versuch: Katalytische Aktivität und Basenausspülung	81
6.4	Zweiter Versuch: Katalysatoraktivierung durch Basenpuls	84
6.5	Dritter Versuch: Auswirkungen ungenauer Pumpen	86
6.6	Vierter Versuch: Kontinuierliche Katalysatorregenerierung	87
6.6.1	Untersuchung der Isopropylatretention	89
6.7	Fünfter Versuch: Stabile Betriebspunkte	91
6.7.1	Feuchtigkeitseinflüsse	91
6.7.2	Auswirkung der Basenzudosierung auf den Umsatz	93
6.7.3	Polysiloxanabbau und Rutheniumausbluten	94
6.8	Schlussfolgerungen	96
6.9	Zusammenfassung	97

7 Kinetik und Modellierung	98
7.1 Einleitung	98
7.2 Entwicklung eines Modells	98
7.2.1 Herleitung der Geschwindigkeitsgleichung	100
7.2.2 Vereinfachende Modellannahme der Dissoziationskonstante K_{IP}	104
7.3 Bestimmung der Modellparameter	106
7.3.1 Parameteranpassung an die Hin-Reaktion	106
7.3.2 Versuch der Anpassung der Rück-Reaktionsparameter	107
7.3.3 Parameteranpassung an Inhibierungsmessungen	108
7.3.4 Ergebnis der Parameteranpassung	109
7.3.5 Ermittlung der verbleibenden Parameter	109
7.3.6 Einbeziehung der Thermodynamik: Die Haldane-Beziehung	112
7.4 Schlussfolgerungen	115
7.5 Zusammenfassung	117
8 Simulation von Satzreaktorversuchen	119
8.1 Einführung	119
8.2 Satzreaktorsimulation unter <i>kinetischen</i> Bedingungen	120
8.2.1 Aktivierungskinetik des Katalysators	124
8.3 Satzreaktorsimulation unter <i>thermodynamischen</i> Bedingungen	125
8.3.1 Mechanisches Modell für die Enantiomerenverhältnisse im thermodynamischen Gleichgewicht	130
8.4 Simulierter Satzreaktorversuch ohne Rück-Reaktion	131
8.5 Zusammenfassung	132
9 Optimierung von kontinuierlichen Membranreaktorversuchen	134
9.1 Einführung	134
9.2 Modell für den kontinuierlich betriebenen Membranreaktor	134
9.3 Zusammenhänge der Zielgrößen	136
9.3.1 ttn , Reaktionsgeschwindigkeit und Raum-Zeit-Ausbeute	136
9.3.2 Enantiomerenüberschuss und Umsatz	137
9.4 Durchgeführte Prozessoptimierung	139
9.4.1 Anpassung der Modellparameter an die Bedingungen eines kontinuierlichen Membranreaktorversuches	140
9.4.2 Der optimale Betriebspunkt	142
9.4.3 Realisierung optimierter Prozessbedingungen	145
9.4.4 Optimierung mit Unterbindung der Rück-Reaktion	147
9.5 Vergleich der erzielbaren ttn von Satzreaktor und kontinuierlich betriebenem Membranreaktor	150
9.6 Zusammenfassung	151
10 Diskussion und Ausblick	153

11 Zusammenfassung	160
12 Material und Methoden	162
12.1 Verwendete Chemikalien und Geräte	162
12.1.1 Geräte	162
12.1.2 Chemikalien	163
12.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften	163
12.2.1 Trocknen der Lösungsmittel und Feststoffe	163
12.2.2 Analytik	163
12.3 Katalysatorsynthese	164
12.3.1 2-Diphenylphosphanyl-benzaldehyd	164
12.3.2 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-N-(2-Diphenylphosphanylbenzyl)- cyclohexan- 1,2-diamin	164
12.3.3 2-Bromo-5-hydroxybenzaldehyd	165
12.3.4 2-Bromo-5-(<i>tert.</i> -butyldimethylsilanyloxy)- benzaldehyd . .	166
12.3.5 5-(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilanyloxy)-2- diphenylphosphanyl- benzaldehyd	167
12.3.6 2-Diphenylphosphanyl-5-hydroxybenzaldehyd	167
12.3.7 2-Diphenylphosphanyl-5-(4-vinylbenzyloxy)- benzaldehyd .	168
12.3.8 Synthese des anbindungsfähigen Liganden	169
12.3.9 Dichlorotetrakis(dimethylsulfoxid)ruthenium	170
12.3.10 Synthese des anbindungsfähigen Katalysators	170
12.3.11 Polymeranbindung des Gao-Noyori-Katalysators	171
12.3.12 Synthese des freien Gao-Noyori-Katalysators	172
12.4 Vorschriften zu den Kinetikmessungen	172
12.4.1 Darstellung der Isopropylatlösung	172
12.4.2 Aktivitätsmessungen des freien bzw. polymergebundenen Katalysators	172
12.4.3 Wasserbestimmung nach Karl-Fischer	172
12.4.4 Bedingungen der ESI-Messungen	173
12.5 Durchführung kontinuierlicher Reaktionen im Membranreaktor . .	173
13 Anhang	175
13.1 Parameteranpassung des freien Katalysators	175
13.2 Verwendete Modelle	176
13.2.1 Scientist-Modell für den Satzreaktor	176
13.2.2 Scientist-Modell für den CSTR	176
13.2.3 Simulation der CSTR-Versuche mit Excel	177
14 Literaturverzeichnis	178

Abbildungsverzeichnis

1.1	Bild und Spiegelbild des Fluoxetins.	2
1.2	Enzymatische Reduktion von Ketonen mit einer Carbonylreductase und zwei unterschiedlichen Cofaktorregenerierungssystemen.	5
1.3	Synthese des chiralen Bausteins des Levofloxacin durch BINAP-Ruthenium katalysierte Hydrierung.	6
1.4	Synthese des chiralen Bausteins eines Carboanhydrase Inhibitors mittels CBS-Reduktion.	7
1.5	Synthese des chiralen Bausteins eines Fungizids mittels Transferhydrierung.	8
1.6	Klassifizierung der Membranverfahren entsprechend dem Rückhaltevermögen.	10
1.7	Der kontinuierlich betriebene Membranreaktor.	12
1.8	Analogie zwischen Enzym und „Chemzym“	13
3.1	Transferhydrierung mit dem Gao-Noyori-Katalysator	15
3.2	Komplexgleichgewicht für einen polymergebundenen Übergangsmetallkatalysator.	16
3.3	Übersicht von Liganden zur Transferhydrierung	18
3.4	Auswahl repräsentativer Substrate für die Transferhydrierung	21
3.5	Übergangszustände der Transferhydrierung	23
3.6	Mechanismus der Transferhydrierung nach Noyori	24
3.7	Gleichgewichtsumsatz X_{PE} als Funktion von $[IP]_0$ bei $[AP]_0 = 250$ mM.	28
3.8	Gleichgewichtsumsatz als Funktion der Acetophenonkonzentration und Einfluss der Temperatur auf die Gleichgewichtskonstante	28
3.9	Katalytisch aktiver Diamin-Diphosphan- und katalytisch inaktiver Diimin-Diphosphan-Ruthenium-Komplex.	30
3.10	Vermuteter Mechanismus des Gao-Noyori-Katalysators.	31
3.11	Mechanistische Untersuchungen von Wills	32
3.12	ESI-Messung des Gao-Noyori-Katalysators in reinem Isopropanol bei 150°C.	32
3.13	Ausschnittsvergrößerung der ESI-Messung	33
3.14	Satzreaktorversuch mit freiem Katalysator	35
3.15	Zeitabhängige Verläufe des Enantiomerenüberschuss	37
3.16	Katalysatorkonformationen für Pre-Katalysator und postulierten aktiven Katalysator	38

Abbildungsverzeichnis

4.1	Anbindungsstrategien von Homogenkatalysatoren an Polymere.	43
4.2	Funktionalisierung von Polystyrol.	43
4.3	Polymeranbindung an Polyacrylsäure-Derivate.	44
4.4	Polymeranbindung des Gao-Noyori-Katalysators (1) an Polyacrylsäure (37).	45
4.5	Polymeranbindung an ein Polyethylenklykol.	46
4.6	Darstellung eines Polysiloxan-Copolymers durch Equilibrierungspolymerisation.	48
4.7	Katalysatoranbindung an ein Polysiloxan durch Hydrosilylierung	49
4.8	Mögliche Anbindungsvarianten (A, B, C) für den Gao-Noyori-Katalysator. . .	50
4.9	Anbindung des Gao-Noyori-Katalysators an ein Polysiloxanpolymer. . .	51
4.10	Übersicht der Synthese des anbindungsfähigen Katalysators.	52
4.11	Darstellung eines Aryldiphenylphosphans durch eine palladiumkatalysierte Kupplungsreaktion	53
4.12	Darstellung des monofunktionalisierten Diamin-Ligandenbausteins . . .	53
4.13	Darstellung der Linkereinheit des Liganden	54
4.14	Darstellung des anbindungsfähigen Katalysators	56
4.15	Polymeranbindung des Katalysators	57
4.16	Membrananlage zur Polymeraufreinigung.	58
5.1	Polaritäten der einzelnen Polymerbestandteile.	61
5.2	Katalysatorausspülung im kontinuierlich betriebenen Membranreaktor .	64
5.3	Satzreaktorversuch mit dem polymergebundenem Katalysator	67
5.4	Apparatur zur Karl-Fischer-Titration	69
5.5	Einfluss unterschiedlicher Wassergehalte auf Aktivität des polymergebundenen Katalysators	69
5.6	Vermuteter Mechanismus der Katalysatorregenerierung durch Isopropylat nach Wasseranlagerung.	70
5.7	Einfluss des Lösungsvermittlers auf die Aktivität	71
5.8	Postuliertes Gleichgewicht zwischen Pre-Katalysator und aktiviertem Katalysator.	72
5.9	Abhängigkeit der $\text{tof}_{(0)}$ von der Isopropylatkonzentration	74
5.10	Enantiomerenüberschüsse als Funktion der Isopropylatkonzentration . .	76
5.11	Spekulation über die Bildung einer Katalysatorspezies mit niedriger Enantioselektivität durch isopropylatinduzierte Abstraktion des zweiten Chlor-Liganden.	77
6.1	Explosionszeichnung des Membranreaktors.	80
6.2	Fließschema für Anlage zur Transferhydrierung.	81
6.3	Photo der Anlage zur Transferhydrierung.	82
6.4	Erster kontinuierlicher Versuch: Katalytische Aktivität und Basenausspülung	83
6.5	Zweiter kontinuierlicher Versuch: Katalysatoraktivierung durch Basenpuls	85
6.6	Kumulative Katalysatordeaktivierung im kontinuierlichen Versuch durch Wasserspuren.	85
6.7	Kontinuierliche Katalysatorregenerierung durch Isopropylat.	86

6.8	Dritter kontinuierlicher Versuch: Auswirkungen ungenauer Pumpen . . .	87
6.9	Vierter kontinuierlicher Versuch: Kontinuierliche Katalysatorregenerierung	88
6.10	Vierter kontinuierlicher Versuch: Kontinuierliche Katalysatorregenerierung	89
6.11	Basenausspülung nach Zugabe eines Isopropylatpulses	90
6.12	Fünfter kontinuierlicher Versuch: Feuchtigkeitseinflüsse	92
6.13	Fünfter kontinuierlicher Versuch: Auswirkung der Basenzudosierung auf den Umsatz	93
6.14	Einflüsse auf die Konzentration an aktivem Katalysator im kontinuierli- chen Versuch.	94
6.15	Mögliche Nebenreaktionen des Isopropylats mit dem polymergebunde- nen Katalysator.	95
6.16	Korrelation von Polymerfragmenten und Basenzudosierung im Reakto- rauslauf und Rutheniumkonzentration im Reaktorauslauf	95
7.1	Asymmetrisches Transferhydrierungssystem aus zwei reversiblen Paral- lelreaktionen	99
7.2	Reaktionsschema des Random-Bi-Bi-Mechanismus für einen achira- len Transferhydrierungskatalysator. Edukte: Acetophenon, Isopropanol; Produkte: Phenylethanol, Aceton.	101
7.3	Reaktionsschema für einen <i>random</i> Bi-Bi-Mechanismus über einen ternären Übergangszustand zur enantioselektiven Transferhydrierung. .	102
7.4	Veranschaulichung der Dissoziationskonstanten K_{AP} und K'_{AP}	107
7.5	Aldolkondensation des Acetons unter Isopropylateinwirkung.	108
7.6	Parameteranpassung des polymergebundenen Katalysators: Acetophe- nonabhängigkeit und Inhibierungseinfluss von Aceton	110
7.7	Parameteranpassung des polymergebundenen Katalysators: Inhibie- rungseinfluss von (<i>S</i>)- und (<i>R</i>)-Phenylethanol	111
8.1	Simulation von Satzreaktorversuchen des polymergebundenen Katalysa- tors mit $AP_0 = 50 \text{ mM}$	122
8.2	Simulation von Satzreaktorversuchen (250 mM und 500 mM Acetophe- non)	123
8.3	Verlauf des Enantiomerenverhältnisses für zwei Satzreaktorversuche mit Acetophenonstartkonzentrationen von 50 und 500 mM	124
8.4	Satzreaktorversuch mit $AP_0 = 250 \text{ mM}$ unter Berücksichtigung einer Aktivierungskinetik	126
8.5	Simulation eines Satzreaktorversuches unter <i>thermodynamischen</i> Bedin- gungen	127
8.6	Auftragung von tof für die Hin- und Rück-Reaktion der (<i>S</i>)- und (<i>R</i>)- selektiven Reaktion gegen den Umsatz	127
8.7	Auftragung von tof_S und tof_R sowie integraler und differenzieller Enan- tioselektivität gegen die Zeit	128
8.8	Mechanisches Modell zur Veranschaulichung der Enantiomerenverhält- nisse im thermodynamischen Gleichgewicht basierend auf dem „Prinzip der kommunizierenden Röhren“.	130
8.9	Simulation eines Satzreaktorversuches mit unterbundener Rück-Reaktion	132

Abbildungsverzeichnis

9.1	Auftragung der Hin- und Rück-Reaktion gegen den Restanteil Acetophenon	137
9.2	Vergleich der (<i>S</i>)-selektiven Hin- und Rück-Reaktion in CSTR und Satzreaktor	138
9.3	Auftragung der Gesamtreaktionsgeschwindigkeiten tof_S und tof_R gegen den Restanteil Acetophenon	139
9.4	Differenzielle Enantioselektivität bzw. Enantiomerenüberschuss im CSTR	140
9.5	Ermittlung eines Korrelationsfaktors zur Anpassung der $\overrightarrow{k}$ und $\overleftarrow{k}$ -Werte an kontinuierliche Reaktionsbedingungen	141
9.6	Auftragung von Umsatz, ee, RZA und tof in Abhängigkeit von der Acetophenonkonzentration und Verweilzeit	143
9.7	Zusammenhang zwischen Umsatz, Enantiomerenüberschuss und Raum-Zeit-Ausbeute (bzw. tof) in Abhängigkeit der Verweilzeit und der Acetophenonstartkonzentration.	144
9.8	Auftragung von RZA und ee in Abhängigkeit von der Acetophenonkonzentration für zwei verschiedene Umsätze sowie die Optimumsbestimmung für einen Umsatz von 80%	145
9.9	Kontinuierlicher Versuch unter optimierten Bedingungen	146
9.10	Simulation ohne Rück-Reaktion	148
9.11	Auftragung von RZA und ee in Abhängigkeit von der Acetophenonkonzentration mit und ohne Rück-Reaktion	149
9.12	Simulation von Raum-Zeit-Ausbeute, ttn , $t_{80\% U}$ und ee für den Einsatz des freien Katalysators im Satzreaktor	151
10.1	Allylische Substitution mit einem Trost-Liganden.	154
10.2	Einsatz der ROMP-Reaktion zur Synthese von funktionalisierten Polymeren. Fall a : Polymerisation mit funktionalisierten Monomeren. Fall b : Nachträgliche Modifikation eines anbindungsfähigen Polymers.	156
10.3	Gegenüberstellung der Enantioselektivität im Satzreaktor und CSTR . .	157
10.4	Integrierte Acetonabtrennung durch Pervaporation im kontinuierlich betriebenen Membranreaktor.	158
10.5	Erzielte ttn -Werte für gleiche Reaktorleistungen von Satzreaktor und Membranreaktor.	159
10.6	Abhängigkeit der erzielten ttn von der Retention	159
11.1	Transferhydrierung mit dem polymergebundenen Gao-Noyori-Katalysator [81].	160

Tabellenverzeichnis

3.1	Redoxpotentiale verschiedener Carbonylverbindungen	26
3.2	Substratspektrum des Gao-Noyori-Katalysators.	29
4.1	Verwendete Methylhydrosiloxan-Dimethylsiloxan-Copolymere.	49
4.2	Aktivität und Löslichkeit in Abhängigkeit von der Funktionalisierung . .	57
5.1	Lösungsversuch des polymergebundenen Katalysators	62
5.2	Retentionsmessungen ohne Basenzudosierung	65
5.3	Retentionsmessungen mit und ohne Basenzudosierung	66
6.1	Korrelation aus Basenzudosierung und Umsatz im fünften kontinuierli- chen Versuch.	94
9.1	Korrelation der Geschwindigkeitskonstanten von der Isopropylatzudosie- rung	142

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

abs.	Absolutiert
äquiv.	Äquivalente
c	Konzentration [$mmolL$] ⁻¹
CH ₂ Cl ₂	Methylenchlorid
CSTR	Continuously operated stirred Tankreaktor
δ	chemische Verschiebung [ppm]
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
ee	Enantiomerenüberschuss [-]
ESI-MS	Electro-Spray-Ionisation-Massenspektroskopie
FAB-MS	Fast-Atom-Bombardment-Massenspektroskopie
GC	Gaschromatographie
GPC	Gelpermeationschromatographie
ICP-MS	Induktiv gekoppelte Plasma-Massenspektroskopie
K _M	Dissoziationskonstante [mM]
$\vec{k}$	Geschwindigkeitskonstante [min] ⁻¹
K _{eq}	Gleichgewichtskonstante [-]
k _{des}	Desaktivierungskonstante [h] ⁻¹
mM	[$mmolL$] ⁻¹
MS	Massenspektroskopie
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
R	Retention [-]
RZA	Raum-Zeit-Ausbeute [$gL^{-1}d^{-1}$]
sr	Enantiomerenverhältnis [-]
t	Zeit [min, h oder d]
T	Temperatur [°C]
τ	Verweilzeit [min oder h]
THF	Tetrahydrofuran
tof	turnover frequency [min] ⁻¹
Tos	Tosylat-Gruppe ($CH_3 - C_6H_4 - SO_2 -$)
ttn	total turnover number [-]
v	Reaktionsgeschwindigkeit [$mmolL^{-1}min^{-1}$]

1 Allgemeine Einführung

1.1 Chiralität und der „racemic switch“

Der Begriff Chiralität beschreibt das Phänomen, dass ein Gegenstand in Form von Bild und Spiegelbild existiert. Bedeutung erlangt dieser Umstand im Bereich der Chemie bzw. Pharmazie, da bestimmte Moleküle, die in einem entsprechenden stereochemischen¹ Zusammenhang stehen, sich z.B. in ihrer pharmakologischen Wirkung unterscheiden können. Man bezeichnet ein solches Paar von Molekülen als „Enantiomere“ und hat zu deren Kennzeichnung eine spezielle Nomenklatur entwickelt². Als Beispiel lässt sich der chirale Wirkstoff Propranolol anführen, dessen zwei enantiomere Formen in unserem Körper verschiedene Wirkungen entfalten. Die (*S*)-Form ist ein wirksames Mittel zur Bekämpfung des Bluthochdrucks, die spiegelbildliche (*R*)-Form wirkt stattdessen empfangnisverhütend. Im Allgemeinen ist es jedoch eher selten, dass sich die pharmakologischen Eigenschaften eines Enantiomerenpaares so deutlich unterscheiden. Für die Mehrzahl chiraler Wirkstoffe trifft es zu, dass ein Enantiomer die gewünschte pharmakologische Wirkung entfaltet, das spiegelbildliche Enantiomer dagegen pharmakologisch inaktiv ist. Da die gezielte Herstellung einer enantiomerenreinen Verbindung mit einem erheblichen Aufwand verbunden ist, hat man in der Vergangenheit häufig Gemische beider Enantiomere im Verhältnis 1:1³ als Medikament eingesetzt, ohne sich darüber bewußt zu sein, welches Enantiomer die gewünschte Wirkung entfaltet¹⁰.

Diese Situation hat sich seit einer Entscheidung der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA (Food and Drug Administration) zur Patentierung von Arzneimitteln Ende der 90er Jahre zunehmend verändert. Die Entscheidung besagt, dass ein als Racemat patentierter Wirkstoff in seiner enantiomerenreinen Form erneut unter Patentschutz gestellt werden kann, wenn der exakte Nachweis der Wirkung für das betreffende Enantiomer geführt wird. Der enantiomerenreine Wirkstoff ist somit als „neues“ Medikament aufzufassen [120]. Auf diese Weise will die FDA die Verabreichung enantiomerenreiner Wirkstoffe fördern, um

¹Die Stereochemie befasst sich mit dem räumlichen Aufbau von Molekülen.

²Es wird zwischen einer (*S*)- und (*R*)-Form unterschieden, vgl. IUPAC-Nomenklatur.

³Ein solches Gemisch bezeichnet man als Racemat.

1 Allgemeine Einführung

mögliche Nebenwirkungen des nicht aktiven Enantiomers zu vermeiden [119].

Diesem als „racemic switch“ bezeichneten Umstand kommt aus Sicht der pharmazeutischen Industrie eine erhebliche Brisanz zu, wie ein aktuelles Beispiel für das Medikament Prozac verdeutlicht. Prozac wirkt als Stimmungsaufheller und erbringt einen weltweiten Jahresumsatz in der Größenordnung von 1 Mrd. US-Dollar⁴. Der aktive Wirkstoff von Prozac ist das chirale Fluoxetin, welches von der Firma Eli Lilly als Racemat patentiert wurde (Abbildung 1.1). Im Zuge

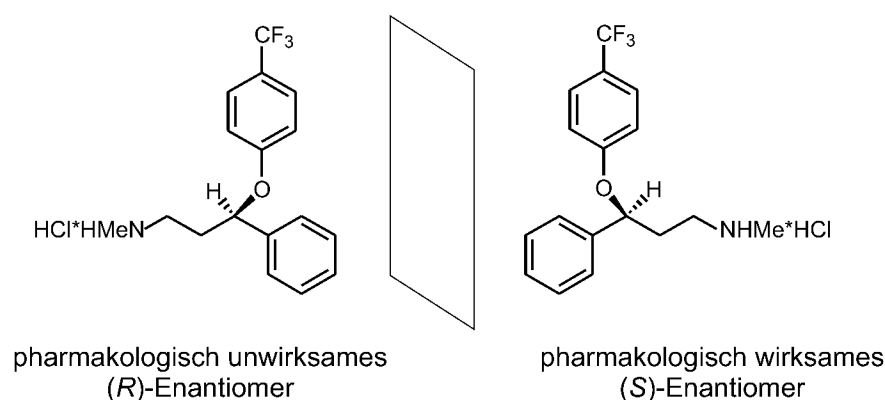


Abbildung 1.1: Bild und Spiegelbild des Fluoxetins.

des „racemic switch“ ist es der Firma Sepracor jüngst gelungen, den Nachweis der Wirksamkeit des (*S*)-Enantiomers zu führen und einen erneuten Patentschutz auf das Medikament zu erlangen. Als Konsequenz war der ursprüngliche Entwickler Eli Lilly gezwungen eine Lizenzvereinbarung in Höhe von 20 Millionen US-Dollar einzugehen, um Prozac exklusiv als (*S*)-Enantiomer vertreiben zu können [121].

Für die Pharmafirmen besteht somit die Motivation unmittelbar den enantiomerenreinen Wirkstoff zu patentieren. Im Rahmen dieser Entwicklung ist in den letzten Jahren ein erheblicher Zuwachs enantiomerenreiner Pharmazeutika auf dem weltweiten Arzneimittelmarkt verzeichnet worden [121]. Im Folgenden sollen die Möglichkeiten der Synthese von enantiomerenreinen Verbindungen am Beispiel der wichtigen Stoffklasse der Alkohole demonstriert werden, welche relevante Intermediate für die Pharma-, Agro- und Feinchemie darstellen.

1.2 Wege zu chiralen Alkoholen

Einige chirale Alkohole kommen enantiomerenrein in der Natur vor, wie z.B. die Kohlenhydrate. Besteht die Möglichkeit, eine Zielverbindung aus diesen natürli-

⁴Medikamente mit einem Umsatz ≥ 1 Mrd. US-Dollar bezeichnet man als „blockbuster“.

chen Substanzen des sogenannten „*chiral pools*“ zu gewinnen, dann stellt dieser Zugang häufig die preisgünstigste Lösung zur Herstellung eines enantiomerenreinen Produktes dar.

Der Großteil der enantiomereinen Alkohole (ca. 60%) wird durch Trennung von racemischen Alkoholen durch die sogenannte Racematspaltung gewonnen [84]. Einen alternativen Zugang zu chiralen Alkoholen stellen Reaktionen dar, in welchen ein Enantiomer selektiv während der Synthese gebildet wird⁵. In den meisten Fällen wird hierzu die Reduktion einer Carbonylverbindung durchgeführt, wofür einerseits Biotransformationen [83] und andererseits chemische Katalysereaktionen [79, 18] industrielle Relevanz gewonnen haben. Nachfolgend werden die verschiedenen Verfahren mit Schwerpunkt auf der enantioselektiven Katalyse erläutert, welche im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurde.

1.2.1 Racematspaltung

Die Synthese eines racemischen Alkohols erfolgt zumeist durch Reduktion einer Carbonylverbindung auf chemischem Wege. Anschließend wird das Racemat einer klassischen oder einer kinetischen Racematspaltung unterworfen⁶.

- **Klassische Racematspaltung**

Bei der klassischen Racematspaltung erfolgt die direkte Kristallisation eines Enantiomers in den meisten Fällen unter Zusatz eines chiralen Hilfsreagenz. Diese Methode stellt die am häufigsten angewendete Technik zur Racematspaltungen dar. Eine Beispielsammlung über industriell relevante klassische Racematspaltungen findet sich in dem Buch „Handbook of chiral chemicals“ [3].

- **Kinetische Racematspaltung**

Durch selektive Umsetzung des einen Enantiomers verbleibt das andere, spiegelbildliche Enantiomer in der Reaktionslösung und lässt sich von der umgesetzten Komponente abtrennen. Als mögliche Reaktionen stehen hier einerseits Biotransformationen mittels Enzymen (z.B. Lipasen) zur Verfügung [84]. Die BASF nutzt diese Technologie in einem kontinuierlichen Prozess zur lipasekatalysierten selektiven Acylierung racemischer Alkohole mit Vinylpropionat [121]. Andererseits lassen sich chemische Katalysatoren für die kinetische Racematspaltung einsetzen [70], welche sich jedoch zumeist durch deutlich geringere Enantioselektivitäten und Aktivitäten auszeichnen.

Der prinzipielle Nachteil der Racematspaltung besteht darin, dass das gewünschte Enantiomer mit maximal 50% Ausbeute erhalten wird. Aus diesem Grund

⁵Als „enantioselektive“ oder „asymmetrische“ Synthese bezeichnet.

⁶Racemate können ebenfalls chromatographisch getrennt werden, was sich im großtechnischen Maßstab jedoch als kostenaufwendig gestaltet.

1 Allgemeine Einführung

wird häufig versucht, das unerwünschte Enantiomer zu re-racemisieren und erneut der Spaltung zu unterziehen. Hierbei muss sich der Aufwand für die zusätzlichen Reaktionsschritte jedoch rechnen. Auf diese Weise sind theoretische Ausbeuten bis 100% der Ausgangsmenge möglich. Der wesentliche Vorteil der Verfahren zur Racematspaltung besteht darin, dass sie universell einsetzbar sind und eine einfache Übertragung vom kleinen in den industriellen Groß-Maßstab ermöglichen [84].

1.2.2 Biotransformation

Im Bereich der Biotransformationen besteht die Möglichkeit isolierte Enzyme oder ganze Zellen für die Reduktion von Carbonylverbindungen einzusetzen. Ein wesentlicher Unterschied dieser beiden Varianten besteht in der Bereitstellung der Reduktionsäquivalente. Für die Ganzzelltransformation lässt sich in vielen Fällen die preisgünstige Reduktionsquelle Glucose einsetzen [83]. Eli Lilly erzeugt beispielsweise die enantiomerenreine Vorstufe für den Wirkstoff Fluoxetin durch eine Ganzzelltransformation mit der Hefe *Zygosaccharomyces rouxii* unter Verwendung von Glucose [112].

Im Gegensatz dazu erfordert die enzymatische Reduktion von Carbonylverbindungen die Verwendung eines Cofaktors als Reduktionsmittel (z.B. Nicotinadenindinucleotid, NADH). Die Kosten dieser Cofaktoren sind in den meisten Fällen sehr hoch, sodass die Notwendigkeit einer effektiven Regenerierung besteht. Hierbei können unterschiedliche Ansätze verfolgt werden, von denen zwei in Abbildung 1.2 dargestellt sind. Gezeigt wird die Reduktion eines Ketons durch eine Carbonylreductase⁷ mit dem Cofaktor NADH. Im ersten Fall (**a**, Abbildung 1.2) erfolgt die Cofaktorregenerierung durch ein enzymgekoppeltes System, bestehend aus dem preisgünstigen Reduktionsmittel Formiat⁸ und dem Enzym Formiatdehydrogenase⁹ [75]. Die Reduktion erfolgt hierbei mit nahezu quantitativem Umsatz, da das gebildete Kohlendioxid aus dem Reaktionssystem entweicht und das Gleichgewicht auf Seiten der Produkte verschiebt. Die Firma Novartis nutzt diese Regenerierung für die Reduktion von β -Ketoestern mittels des Enzyms D-Leucindehydrogenase [17].

Alternativ kann die Cofaktorregenerierung substratgekoppelt durch dasselbe Enzym erfolgen (**b**, Abbildung 1.2) [136]. Die entsprechenden Reduktionsäquivalente werden bei dieser Variante durch Isopropanol bereitgestellt, welches zu Aceton oxidiert wird [131]. Die Verwendung von Isopropanol als Reduktions-

⁷Carbonylreductase aus *Candida parapsilosis*, CPR.

⁸Das Reduktionsmittel Formiat kann ebenfalls in Verbindung mit chemischen Katalysatoren eingesetzt werden, worauf im Abschnitt 3.1.4 auf Seite 21 eingegangen wird.

⁹Formiatdehydrogenase aus *Candida boidinii*, FDH.

1.2 Wege zu chiralen Alkoholen

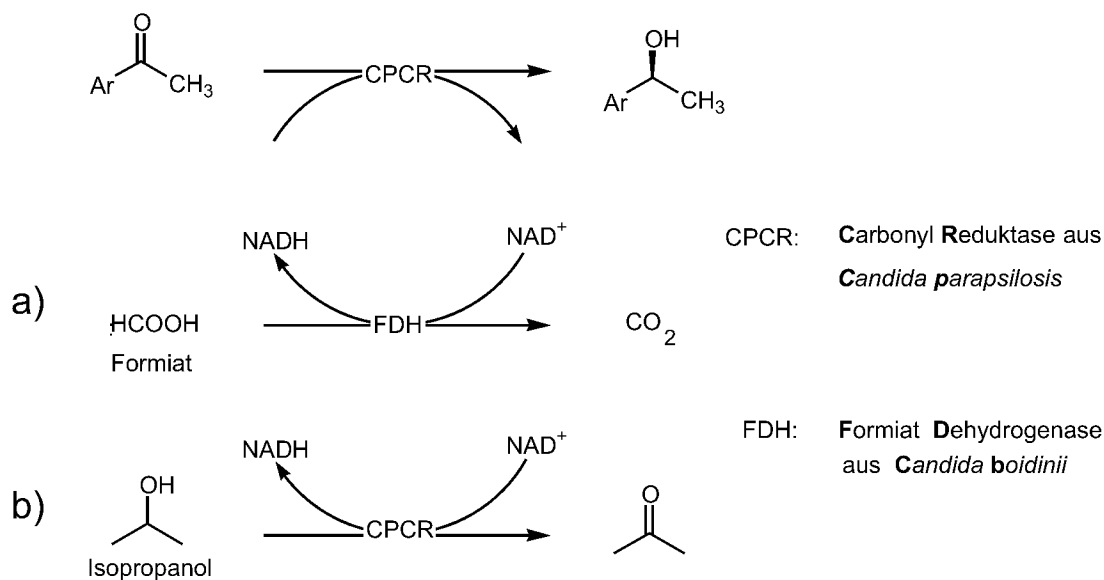


Abbildung 1.2: Enzymatische Reduktion von Ketonen mit einer Carbonylreductase und zwei unterschiedlichen Cofaktorregenerierungssystemen: a) enzymgekoppelt, b) substratgekoppelt.

mittel für die chemische Katalyse wird in Abschnitt 3.1.4 auf Seite 21 beschrieben.

Ein entscheidender Nachteil der Biotransformationen ist die weitgehende Beschränkung auf das Lösungsmittel Wasser [26], in welchem organische Substrate zumeist nur eine begrenzte Löslichkeit aufweisen. Zwar gibt es verschiedene Lösungsansätze für dieses Problem, beispielsweise durch Verwendung von 2-Phasensystemen [77]. Dennoch muss häufig mit sehr verdünnten Lösungen gearbeitet werden, sodass große Volumenströme für die Erzielung hoher Produktivitäten nötig sind [83].

Dagegen lassen sich mit chemischen Katalysatoren deutlich höhere Produktivitäten erzielen, da diese Katalysatoren in organischen Lösungsmitteln mit hohen Eduktkonzentrationen eingesetzt werden können. Im allgemeinen sind enzymatische Katalysatoren jedoch ihren chemischen Pendanten, insbesondere hinsichtlich spezifischer Aktivität und Enantioselektivität, überlegen.

1.2.3 Enantioselektive Katalyse

Bei der enantioselektiven chemischen Katalyse handelt es sich um eine vergleichsweise junge Disziplin¹⁰, deren industrielle Relevanz sich bis heute fast ausschließlich auf homogenkatalytische Anwendungen beschränkt¹¹. Die Gründe hierfür liegen in den mangelnden Enantioselektivitäten der heterogenen Katalysatoren [127] gegenüber den homogenlöslichen Pendanten [98, 103]. Im Folgenden werden die drei relevanten homogenkatalytischen Prozesse zur Herstellung enantiomerenreiner Alkohole vermittelt:

1.2.3.1 Hydrierung

Hydrierreaktionen stellen eine der bedeutendsten enantioselektiven, homogenkatalytischen Reaktionen dar [24, 98], bei denen die kostengünstige Reduktionsquelle Wasserstoff zum Einsatz kommt. Der Durchbruch zur Produktion enantiomerenreiner Alkohole erfolgte ausgehend von Noyori's Arbeiten Ende der 80er Jahre zur rutheniumkatalysierten Reduktion einfacher aromatischer Ketone unter Verwendung des chiralen BINAP-Liganden¹² [101]. Abbildung 1.3 zeigt den Einsatz dieses Katalysators für die, von der japanischen Firma Takasago durchgeführten, Synthese der chiralen Vorstufe des Antibiotikums Levofloxacin [99].

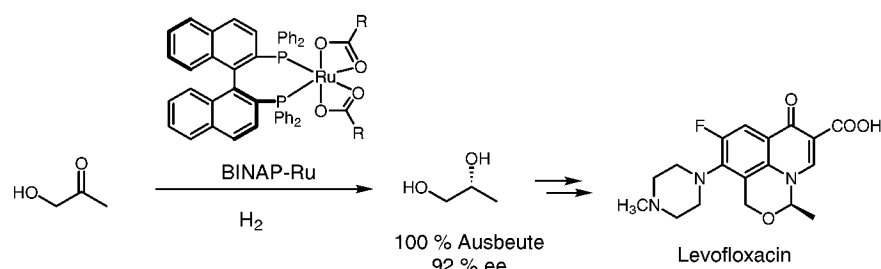


Abbildung 1.3: Synthese des chiralen Bausteins des Levofloxacin durch BINAP-Ruthenium katalysierte Hydrierung [99].

Weitere Firmen, die Hydrierreaktionen im industriellen Maßstab einsetzen sind Ascot [119], Bayer, Monasanto und Novartis [18].

¹⁰Die erste industrielle Anwendung einer enantioselektiven homogenkatalytischen Reaktion war der Monsanto-Process zur Herstellung von L-DOPA Anfang der 70er Jahre [24].

¹¹Einer der wenigen industriell eingesetzten enantioselektiven Prozesse mit einem **heterogenen** Katalysator ist die Hydrierung mit weinsäuremodifiziertem Raney-Nickel [79].

¹²Ein Diphosphan-Ligand, welcher sich von einem Binaphtol-Grundgerüst ableitet.

1.2.3.2 CBS-Reduktion mit Boran

Im Gegensatz zur Übergangsmetall-Katalyse wie der Hydrierung, wird bei der CBS-Reduktion¹³ eine Lewis-Säure in Form eines Oxazaborolidins als katalytisches Zentrum eingesetzt [30]. Als Reduktionsquelle kommt das teure Boran (zumeist in Form des Dimethylsulfid-Komplexes) zum Einsatz, was die industrielle Verbreitung des Prozesses einschränkt. Das Verfahren hat sich aber aufgrund seiner Vielseitigkeit insbesondere in der Synthese kleinerer Quantitäten z.B. für klinische Phasen bewährt [27]. Abbildung 1.4 zeigt die Synthese des chiralen Bausteins eines Carboanhydrase Inhibitors, welche von der französischen Firma Sipsy angewendet wird [18, 27]. Die Reaktion eignet sich ferner zum Einsatz in einem

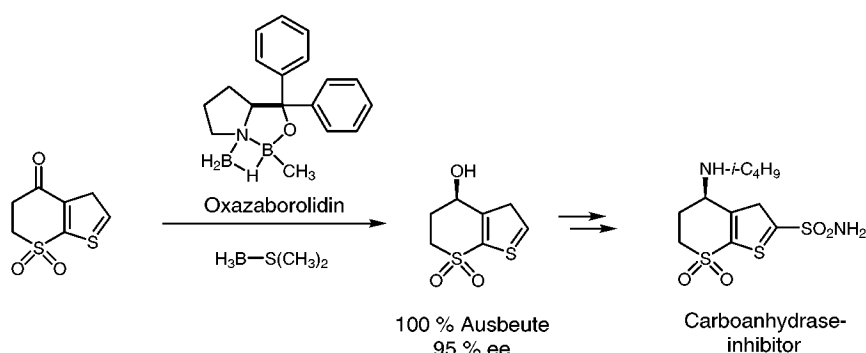


Abbildung 1.4: Synthese des chiralen Bausteins eines Carboanhydrase Inhibitors mittels CBS-Reduktion [18, 27].

kontinuierlich betriebenen Membranprozess¹⁴ [50, 129].

1.2.3.3 Transferhydrierung

Im Fall der *Transfer*hydrierung werden vergleichbare Katalysatoren wie bei der Hydrierung eingesetzt, wobei die Reduktionsquelle in den meisten Fällen aus Isopropanol oder Formiat besteht [135]. Auf diese Weise kann der Einsatz des explosionsfähigen Gases Wasserstoff in Verbindung mit aufwendiger Hochdrucktechnik vermieden werden. Transferhydrierungen verlaufen ferner unter sehr schonenden Bedingungen ab und zeigen häufig eine andere Gruppenselektivität als Hydrierkatalysatoren [51]. Weiterhin ermöglicht die Verwendung unterschiedlicher Reduktionsquellen die optimale Abstimmung der Reduktionseigenschaften des Katalysators.

Die Transferhydrierung stand lange Zeit im Schatten der klassischen Hydrierung, da die Aktivitäten der Katalysatoren mit *tof*-Werten im Bereich von 1 h^{-1} sehr

¹³Nach den Entdeckern: Corey, Bakshi, Shibata.

¹⁴Vgl. Abschnitt 1.5 auf Seite 11.

1 Allgemeine Einführung

niedrig waren. Seit Mitte der 90er stehen jedoch Katalysatoren mit *tof*-Werten mit bis zu 8000 h^{-1} zur Verfügung, sodass die Transferhydrierung auch aus industrieller Perspektive interessant geworden ist. Beispielsweise verwendet die Firma Avecia rutheniumbasierende Katalysatoren zur enantioselektiven Transferhydrierung [120, 28]. Abbildung 1.5 zeigt die entsprechende Synthese des chiralen Bausteins eines Fungizids, welches im 100 kg-Maßstab durchgeführt wurde [91]. Die Transferhydrierung findet ihr Pendant in der enzymatischen

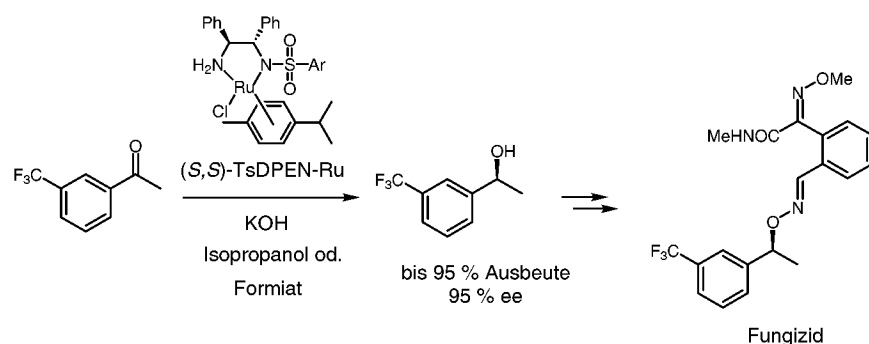


Abbildung 1.5: Synthese des chiralen Bausteins eines Fungizids mittels Transferhydrierung [91].

Reduktion von Carbonylen mit Alkoholhydrogenasen bzw. Carbonylreduktasen [111], wie in Abschnitt 1.2.2 erläutert wurde. Im Gegensatz dazu benötigt ein Transferhydrierungskatalysator jedoch keinen Cofaktor und zeichnet sich durch gute Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln aus. Ein großer Vorteil der Enzyme hingegen ist, abgesehen von der hohen Aktivität und der Enantioselektivität, dass sie aufgrund ihrer Größe durch Ultrafiltrationsmembranen zurückgehalten werden können [66]. Auf diese Weise lassen sich die Enzyme wiedergewinnen, sodass die produktspezifischen Katalysatorkosten reduziert werden [78]. Diesem Aspekt kommt aus industrieller Perspektive erhebliche Bedeutung zu, wie in den nachfolgenden Abschnitten erklärt wird.

Im Rahmen dieser Arbeit soll demonstriert werden, dass ein modifizierter Transferhydrierungskatalysator ebenfalls mittels Ultrafiltrationsmembranen retentiert werden kann und sich auf diese Weise Vorzüge von der chemischen und enzymatischen Katalyse vereinen lassen.

1.3 Industrielle Anforderungen an einen enantioselektiven Prozess

Trotz der enormen Fortschritte auf dem Gebiet der enantioselektiven Katalyse in den letzten 30 Jahren ist die Zahl der industriellen Prozesse aus diesem Bereich auf wenige Beispiele beschränkt [3]. Die Gründe liegen in den hohen Anforderungen an einen enantioselektiven Prozess aus industrieller Perspektive [19]:

- Niedrige produktspezifische Katalysatorkosten. Hierbei ist die erzielbare Zyklenzahl des Katalysators (total turnover number, ttn)¹⁵ entscheidend, welche die Zahl der durchlaufenen Katalysezyklen und damit die Lebensdauer des Katalysators beschreibt. Bei Produkten mit hoher Wertschöpfung sind ttn -Werte ≥ 10000 , bei niedriger Wertschöpfung ≥ 50000 anzustreben.
- Hohe Enantioselektivität. Für einen Einsatz im Bereich Pharma muss der Enantiomerenüberschuss (ee)¹⁶ im Bereich um 99% liegen, es sei denn, eine nachträgliche Anreicherung ist möglich. In der Agrochemie genügen meist Enantiomerenüberschüsse $\geq 80\%$.
- Hohe Katalysatoraktivität. Die Aktivität eines Katalysators ist durch die turnover frequency (tof)¹⁷ gegeben und bestimmt die Produktivität des Prozesses. Für Prozesse im kleinen Maßstab sollten die tof -Werte $\geq 1000\text{ h}^{-1}$ betragen, für große Maßstäbe $\geq 10000\text{ h}^{-1}$.
- Abtrennbarkeit des Katalysators. Die Abtrennung des Katalysators ist mit Blick auf die Reinheit des Produktes und auf eine mögliche Rezyklierung erforderlich.

Einigen dieser Anforderungen kann durch reaktionstechnische Optimierung Rechnung getragen werden, wobei insbesondere die Membrantechnologie einen wichtigen Beitrag zu leisten vermag. Wie im Zusammenhang mit der Rückhaltung von Enzymen durch Ultrafiltrationsmembranen berichtet wurde, reduziert die Wiedergewinnung des Katalysators die produktspezifischen Katalysatorkosten. Ferner rechtfertigt diese Wiedergewinnung den Einsatz von hohen Katalysatorkonzentrationen, sodass trotz niedriger Katalysatoraktivitäten eine hohe Produktivität des Prozesses erreicht werden kann. Außerdem wird das Endprodukt in hoher Reinheit erhalten, da der Katalysator durch die Membran abgetrennt wird. Nachfolgend wird der Aspekt der Wiedergewinnung von Katalysatoren mit Schwerpunkt auf der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Membrantechnik diskutiert.

¹⁵ $ttn = \text{Produkt [mol]} / \text{Katalysator [mol]}$.

¹⁶Maß für die Enantiomerenreinheit einer Substanz: $ee = ([S] - [R]) / ([S] + [R])$.

¹⁷ $tof = \text{Produkt [mol]} / (\text{Katalysator [mol]} \cdot \text{Zeit [h]})$.

1.4 Wiedergewinnung von Katalysatoren mit Membranen und anderen Techniken

Die Membrantechnik erlaubt eine selektive Abtrennung von Teilchen unterschiedlicher Größen im *Mikrometer*-Maßstab (Mikrofiltration) bis zum *Nanometer*-Maßstab (Ultra- bis Nanofiltration). Abbildung 1.6 zeigt die Klassifizierung der unterschiedlichen Membranverfahren entsprechend dem Rückhaltevermögen. Aufgrund der Selektivität der Membran kann ein homogen

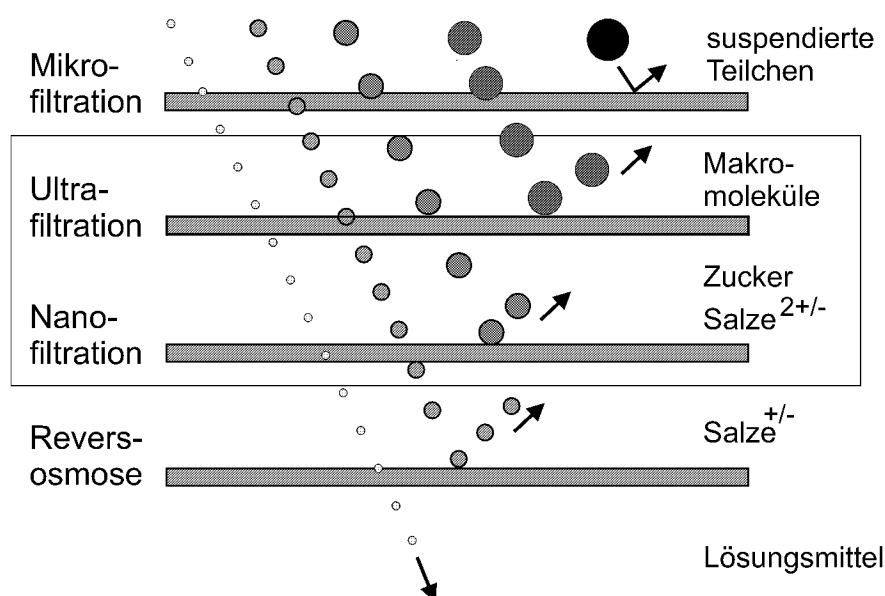


Abbildung 1.6: Klassifizierung der Membranverfahren entsprechend dem Rückhaltevermögen.

gelöster Katalysator von den übrigen Reaktanden einer Reaktion abgetrennt werden. Ein ähnlicher Effekt ist durch Heterogenisierung eines Katalysators auf einem unlöslichen Träger in Verbindung mit klassischer Filtration zu erreichen¹⁸ [117]. Die Heterogenisierung von Katalysatoren bedingt jedoch insbesondere im Fall der enantioselektiven Homogenkatalysatoren häufig negative Effekte auf die katalytischen Eigenschaften¹⁹. Wesentlich hierbei ist der negative Einfluss auf die Enantioselektivität des Katalysators, der häufig aus einer Störung der stereochemischen Abläufe am Katalysator durch den Träger resultiert [13]. Ferner können verringerte Aktivitäten infolge von Diffusionslimitierungen an der Oberfläche des Trägers auftreten.

¹⁸Für den kontinuierlichen Einsatz heterogenisierter Katalysatoren bedient man sich häufig Festbettreaktoren [9].

¹⁹Vgl. Abschnitt 4.1.

1.5 Der kontinuierlich betriebene Membranreaktor

Aufgrund dieser Nachteile wurde nach alternativen Möglichkeiten zur Immobilisierung von Katalysatoren gesucht. Einen vielversprechender Ansatz stellt der Einsatz von 2-Phasen-Systemen dar, in denen der homogen gelöste Katalysator ausschließlich in einer Phase löslich ist. Der Katalysator wird somit in dieser Phase „immobilisiert“ und bleibt gleichzeitig homogen gelöst. Die Abtrennung des Katalysators erfolgt durch Phasentrennung. Eine erfolgreiche Anwendung im industriellen Maßstab stellt der Ruhrchemie/Rhone-Poulenc-Prozess dar [33]. Bei diesem handelt es sich um eine Hydroformylierungsreaktion, bei welcher der wasserlösliche Homogenkatalysator von den Reaktanden in einer organischen Phase abgetrennt wird²⁰. Eine erfolgreiche Übertragung dieses Konzeptes in den Bereich der asymmetrischen Synthese ist bis dato jedoch nicht gelungen, da die unterschiedlichen Polaritäten des 2-Phasen-Systems die stereochemischen Abläufe am Katalysator stören [33]. Ferner können aufgrund der notwendigen Phasenwechsel der Reaktanden Stofftransportlimitierungen auftreten.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen bleiben bei der Katalysatorrückhaltung unter Verwendung der Membrantechnik die homogenkatalytischen Eigenschaften des Katalysators, wie Enantioselektivität und Aktivität, weitgehend erhalten. Hierbei eignet sich insbesondere die Anwendung in einem kontinuierlich betriebenen Membranreaktor, da die kontinuierliche Betriebsweise Rüst- und Ladezeiten vermeidet, das Arbeiten bei konstanten Betriebspunkten mit gleichbleibender Produktqualität ermöglicht und eine vereinfachte Mess- und Regeltechnik bedingt [9].

Industrielle Relevanz hat der kontinuierlich betriebene Membranreaktor im Bereich der Enzymtechnik erlangt, wo er beispielsweise zur Produktion von enantiomerenreinen Aminosäuren mit Kapazitäten von bis zu 100 Tonnen pro Jahr eingesetzt wird [22]. Im Folgenden wird dieser Reaktortyp detaillierter beschrieben.

1.5 Der kontinuierlich betriebene Membranreaktor

Das Prinzip des kontinuierlich betriebenen Membranreaktors²¹ ist in Abbildung 1.7 dargestellt. Hierbei werden die Reaktanden kontinuierlich zudosiert, während die Produktlösung den Reaktor durch die Membran verlässt. Der Reaktor arbeitet somit als kontinuierlich betriebener Rührkessel²².

²⁰Eine Variante des Ruhrchemie/Rhone-Poulenc-Prozesses konnte durch Einsatz von Membrantechnik optimiert werden [10].

²¹Einen allgemeinen Überblick zum Einsatz von Membranen in Reaktoren findet sich in [116].

²²Weitere Hinweise zum Membranreaktor finden sich in den Abschnitten 6.1 und 9.2.

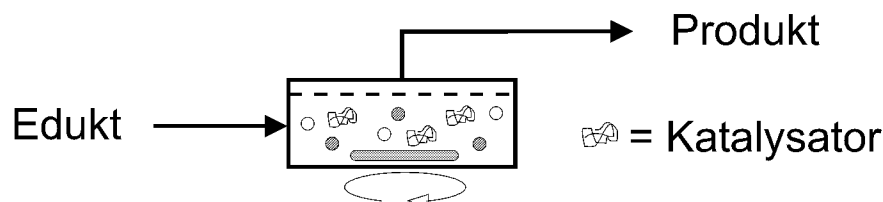


Abbildung 1.7: Der kontinuierlich betriebene Membranreaktor.

Die grundsätzliche Voraussetzung für die Anwendbarkeit der Membranrückhaltung in einem kontinuierlichen Prozess stellt jedoch die selektive Rückhaltung des Katalysators dar. Ein jüngst veröffentlichtes Beispiel demonstriert die Bedeutung dieser Anforderung an einen kontinuierlichen Membranprozess, welches die Rückhaltung eines BINAP-Ruthenium-Hydrierkatalysators²³ in einem kontinuierlichen Membranprozess beschreibt [117]. Die Effektivität der Membranrückhaltung des Katalysators wird durch den Retentionswert R^{24} gekennzeichnet und wurde mit 98% angegeben. Diesem Retentionswert entspricht eine Katalysatorausspülung von 2% pro Verweilzeit, sodass bereits nach 37 Verweilzeiten die Katalysatorkonzentration auf die Hälfte absinkt²⁵. Aufgrund dieser hohen Ausspülung musste der Versuch nach 10 Verweilzeiten infolge abnehmender Umsätze abgebrochen werden.

In diesem Zusammenhang wurden in der Vergangenheit unterschiedliche Anstrengungen unternommen, die selektiven Retentionen von Katalysatoren durch Membranen zu erhöhen. In den meisten Fällen lässt sich die Retention mit dem Molekulargewicht des Katalysators korrelieren [66], wie in Abschnitt 5.2.2 auf Seite 63 gezeigt wird. So wurde beispielsweise versucht, den Katalysator in Micellen einzulagern um das Molekulargewicht zu erhöhen [36]. Erfolgreicher hat sich jedoch die kovalente Anbindung des Katalysators an Makromoleküle in Form von homogenlöslichen Polymeren²⁶ [13] oder Dendrimeren²⁷ [23, 54, 64] erwiesen. Dieser Ansatz findet seine Analogie in der Retention von Enzymen mit Membranen, welche als Makromoleküle erfolgreich zurückgehalten werden können (Abbildung 1.8). In der Literatur bezeichnet man molekulargewichtsvergrößerte Katalysatoren daher auch als „Chemzym“, da gewisse Eigenschaften eines *Chemiekatalysators* und eines *Enzyms* kombiniert werden²⁸ [129, 81].

²³Vgl. Abbildung 1.3 auf Seite 6.

²⁴Vgl. Abschnit 5.2.2 auf Seite 63 über die Retention von Katalysatoren.

²⁵Vgl. Abbildung 5.2 auf Seite 64.

²⁶Polymere sind Makromoleküle und bestehen aus vielfach hintereinander verknüpften Monomeren [35].

²⁷Hierbei handelt es sich um kaskadenartig aufgebaute Makromoleküle [95].

²⁸Nachfolgend wird die Bezeichnung „polymergebundener Katalysator“ zwecks deutlicher Unterscheidung von *freiem* und *polymergebundenem* Katalysator beibehalten.

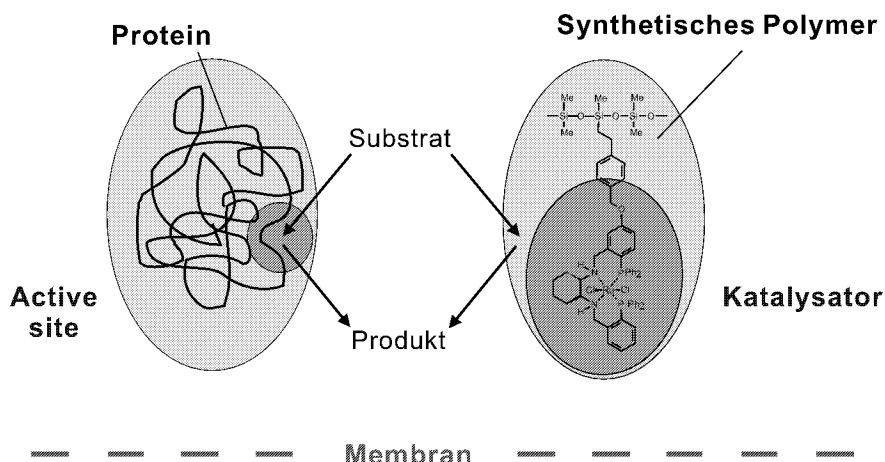


Abbildung 1.8: Analogie zwischen Enzym (links) und „Chemzym“ (rechts).

Ein wichtiger Vorteil des Chemzyms gegenüber dem Enzym ist die Möglichkeit, mehrere Katalysatoren an ein Polymer anzubinden²⁹. Auf diese Weise entsteht ein „multi active site“ Chemzym, mit dem sich hohe Katalysatorkonzentrationen im Reaktor realisieren lassen.

In der Vergangenheit konnten erfolgreiche Anwendungen dieser Technik im Bereich der Diethylzink-Reduktion [75] und der CBS-Reduktion [50, 129, 40] demonstriert werden. Ferner gelang der erfolgreiche Einsatz von dendrimergebundenen Katalysatoren [23, 54, 64]. Bis dato sind jedoch keine Beispiele für die erfolgreiche Anwendung von homogenlöslichen, polymergebundenen Übergangsmetallkatalysatoren im chemischen Membranreaktor beschrieben worden.

²⁹Vgl. Abschnitt 4.4.2 auf Seite 55.

2 Aufgabenstellung

Wie in der Einleitung ausgeführt, stellt die Anwendung von polymerengebundenen Homogenkatalysatoren in Membranreaktoren ein vielversprechendes Konzept für die effiziente Durchführung enantioselektiver Katalysen dar. Im Rahmen dieser Arbeit wird die Realisierung dieses Ansatzes am Beispiel der enantioselektiven Transferhydrierung untersucht, die einen interessanten Zugang zur wichtigen Stoffklasse der chiralen Alkohole darstellt.

Der hierfür erforderliche Einsatz eines Übergangsmetallkatalysators ist in diesem Zusammenhang ein grundlegender Testfall für die Anwendung dieser vielseitigen Katalysatorklasse im kontinuierlich betriebenen Membranreaktor.

Folgende Lösungen mussten für die Umsetzung des Reaktorkonzeptes gefunden werden:

- Auswahl eines geeigneten Katalysatorsystems, welches sich durch Stabilität unter den Reaktionsbedingungen, guter Aktivität und Enantioselektivität auszeichnet.
- Polymeranbindung des Katalysators mit dem Ziel der Membranrückhaltbarkeit.
- Kinetische Charakterisierung und Modellierung des polymergebundenen Katalysators.
- Reaktionstechnische Optimierung mit Schwerpunkt auf der *ttn* und der Reaktorleistung.
- Durchführung kontinuierlicher Membranreaktorversuche auf der Grundlage der Modellierung.

In der abschließenden Diskussion erfolgt eine Bewertung der erzielten Ergebnisse im Vergleich zur Anwendung des freien Katalysators im Satzreaktor.

3 Transferhydrierung

3.1 Einführung

Die Geschichte der Transferhydrierung begann anfang der 30er Jahre mit der Entdeckung, dass bestimmte Aluminium-Alkoxide in der Lage sind Carbonylverbindungen zu reduzieren [52]. Diese spezielle Reaktion wird als Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion bezeichnet. Ab 1967 wurden ebenfalls Übergangskomplexe und Mitte der 80iger Jahre chirale Liganden für die Transferhydrierung eingesetzt [51]. Aufgrund der geringeren Aktivität im Vergleich zur klassischen Hydrierung kam der Transferhydrierung lange Zeit nur geringe Bedeutung zu [51]. Dies änderte sich, als Bäckvall 1991 zeigen konnte, dass der Zusatz einer katalytischen Menge einer Base als Promotor (z.B. in Form von Natriumhydroxid) die Reaktivität von Übergangsmetallkatalysatoren erheblich steigert [29].

Im Rahmen dieser Arbeit wird das in Abbildung 3.1 dargestellte und von Gao und Noyori im Jahre 1996 erstmals beschriebene Transferhydrierungssystem verwendet [43].

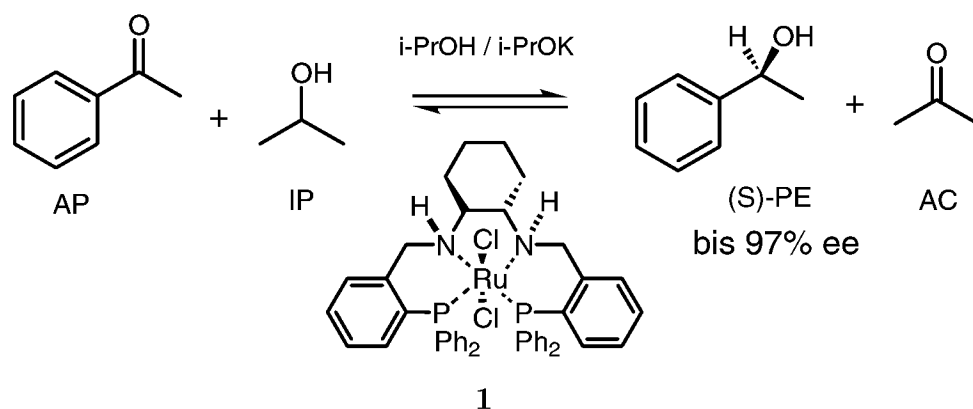


Abbildung 3.1: Transferhydrierung mit dem Gao-Noyori-Katalysator [43].

Das Reaktionssystem besteht aus dem Substrat Acetophenon (AP), dem

3 Transferhydrierung

asserstoff-Donor Isopropanol (IP), einem Übergangsmetallkomplex als Katalysator (**1**) und Kaliumisopropylat als Promotor.

Nachfolgend werden die Gründe für die Auswahl dieses Katalysators mit Blick auf das angestrebte Membranverfahren aufgeführt. Anschließend werden die einzelnen Komponenten des Reaktionssystems detailliert beschrieben.

3.1.1 Auswahlkriterium an den Katalysator für den kontinuierlichen Membranprozess

Das wesentliche Auswahlkriterium für den Katalysator war die zu erwartende Komplexstabilität des Übergangsmetallkomplexes. Der Hintergrund hierfür ist, dass die Anwendung des polymergebundenen Katalysators im kontinuierlich betriebenen Membranreaktor eine möglichst hohe Retention erfordert¹. Hierbei ist wichtig, dass der vollständige Katalysator, bestehend aus dem polymergebundenen Komplexliganden und dem Übergangsmetall (zumeist in ionischer Form), zurückgehalten wird. Dies ist nur möglich, wenn das in der Abbildung 3.2 dargestellte Komplexgleichgewicht zwischen Ligand und Übergangsmetall fast vollständig auf Seiten des Komplexes liegt. Andernfalls blutet das Übergangsmetall aus dem Ka-

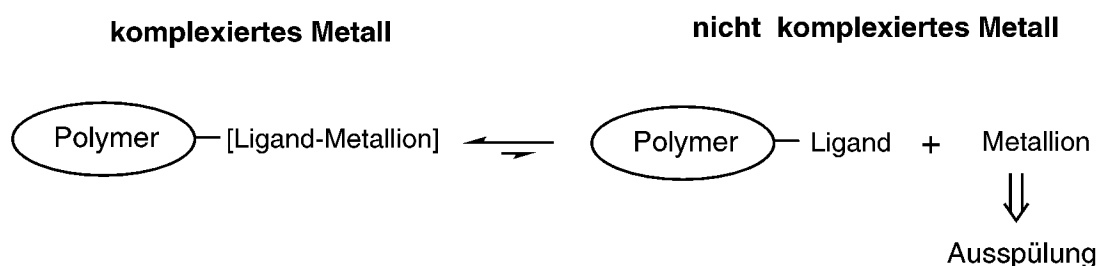


Abbildung 3.2: Komplexgleichgewicht für einen polymergebundenen Übergangsmetallkatalysator.

talysatorkomplex aus, da die Ausspülung des nichtkomplexierten Metalls aus dem Reaktor eine Verschiebung des Komplexgleichgewichts zu Ungunsten des Komplexes bewirkt. Um dies zu vermeiden, wurde der Gao-Noyori Katalysator **1** in Abbildung 3.1 gewählt, da der vierzählige Ligand eine hohe Komplexstabilität verspricht. Auf diesen Aspekt wird im nachfolgenden Abschnitt eingegangen.

¹Vgl. Abschnitt 1.5 auf Seite 11.

3.1.2 Übergangsmetallkomplexe als Transferhydrierungskatalysatoren

Im Folgenden soll eine Übersicht der Übergangsmetallkatalysatoren für die Transferhydrierung gegeben werden. Die katalytischen und enantioselektiven Eigenschaften des Katalysators hängen vom verwendeten Übergangsmetall und den komplexierenden Liganden ab.

Für die Transferhydrierung werden vorrangig die Übergangsmetalle Ruthenium(II), Rhodium(III) und Iridium(II) in den entsprechenden Oxidationsstufen als Komplexmetall verwendet [135]. Hierbei spielen die niedrigen Redoxpotentiale für die niedervalenten Oxidationsstufen sowie die hohe Affinität zu Heteroatomen ($X = O, N$ und P) eine wesentliche Rolle [94]. Die ersten erfolgreichen Katalysatorsysteme hinsichtlich Enantioselektivität und Aktivität verwendeten vorrangig Ruthenium als Übergangsmetall [51]. In jüngerer Zeit wurden jedoch ebenfalls effektive rhodium- [93] und iridiumbasierende [87] Katalysatorsysteme beschrieben.

Die verwendeten Liganden zur Transferhydrierung unterscheiden sich nicht oder nur unwesentlich von denen anderer asymmetrischer übergangsmetallkatalysierter Reaktionen, wie z.B. der Hydrierung [103]. Vorrangig finden hier Amino- und Phosphanliganden Anwendung. Nachfolgend wird eine Übersicht der wichtigsten Komplexliganden gegeben. Die Klassifizierung orientiert sich hierbei gemäß der Ligandentypen [105], welche in Abbildung 3.3 dargestellt sind. Die aufgeführten Enantiomerenüberschüsse beziehen sich auf die Reduktion von Arylalkylketonen.

- **Diphosphane**

Die ersten chiralen Transferhydrierkatalysatoren Mitte der 80er Jahre verwendeten Liganden aus dem Bereich der klassischen Hydrierung. Genêt hat in diesem Zusammenhang Liganden wie z.B. DIOP **2**, BPPM **3** oder Chiraphos **4** (Abbildung 3.3) in Verbindung mit Ruthenium als Übergangsmetall untersucht [48]. Als Ergebnis wurden jedoch niedrige Enantioselektivitäten (7-52%) bei der Reduktion einfacher Ketone gefunden.

- **Bis-Oxazoline**

Erstmals gute Enantioselektivitäten wurden von Pfaltz 1991 erhalten, der unter Verwendung von Iridium und einem Tetrahydrobi(oxazolin)-Liganden **5** (Abbildung 3.3) Enantiomerenüberschüsse bis 91% erzielen konnte [92]. Für eine ausreichende Aktivität des Katalysators waren jedoch Reaktionstemperaturen bis 80°C erforderlich. Zhang beschrieb 1997 einen pinzettenartigen Liganden, bestehend aus zwei äußeren Stickstoffliganden (Oxazoline oder Pyrimidine) sowie einem mittleren Liganden **6** (Abbildung 3.3) (Phosphan- oder Amin-Funktion) [68]. Unter Verwendung von Ruthenium konnten Enantiomerenüberschüsse $\geq 90\%$ erzielt werden [67]. Auch hier

3 Transferhydrierung

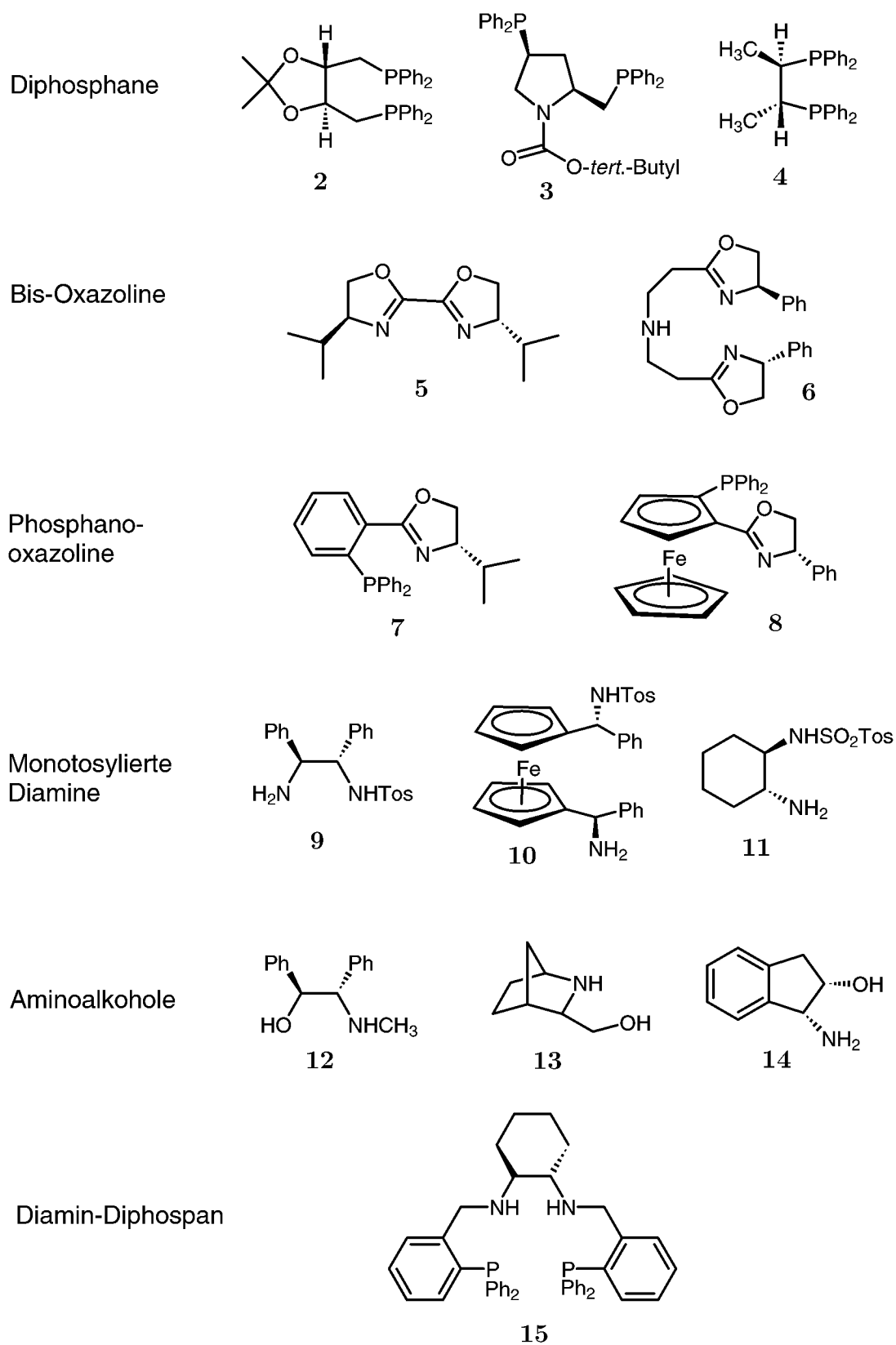


Abbildung 3.3: Übersicht von Liganden zur Transferhydrierung (vgl. [105]).

waren Reaktionstemperaturen von 80°C für gute Katalysatoraktivitäten nötig.

- **Phosphanooxazoline**

Eine Kombination aus Phosphan und Oxazolin **7** (Abbildung 3.3) wurden 1996 von Helmchen vorgestellt [80]. Der Katalysator zeigte bei 82°C eine hervorragende Aktivität, sodass eine *tof* von 5000 h⁻¹ bei einem maximalen Enantiomerenüberschuss von 94% erzielt wurde. Sammakia stelle ein Jahr später ebenfalls ein Phosphanooxazolin ausgehend vom Ferrocen-Grundgerüst vor **8** (Abbildung 3.3) [113]. Hierbei zeigten sich gleichfalls gute Aktivitäten und Enantioselektivitäten bis 96%.

- **Monotosylierte Diaminliganden**

Der Durchbruch hinsichtlich Enantioselektivität und Aktivität wurde 1995 von Noyori erzielt. Die Verwendung des monotosylierten 1,2-Diamino-Liganden **9** (Abbildung 3.3) in Verbindung mit Ruthenium erbrachte bis dahin unerreichte Enantioselektivitäten bis 99% und sehr gute Aktivitäten bei niedrigen Temperaturen (*tof* im Bereich von 200 h⁻¹ bei 28°C) [60]. Der Katalysator ist in der Lage unter Verwendung der Reduktionsmittel Isopropanol oder Formiat/Triethylamin (5/2) [42] ein breites Substratspektrum zu reduzieren. Dieses reicht von unterschiedlich substituierten Arylketonen [100] über α,β -acetylenische Ketone [89] bis zu Iminen [125]. Ausgehend von der Struktur der monotosylierten Diamine wurden weitere Katalysatoren vom Ferrocen **10** bzw. Cyclohexan **11** (Abbildung 3.3) abgeleitet [110]. Anfänglich wurde ausschließlich Ruthenium(II) als Übergangsmetall eingesetzt. In späteren Arbeiten zeigte sich, dass Katalysatoren mit Rhodium(III) und Iridium(II) ebenfalls sehr gute Aktivitäten und Enantioselektivitäten erbrachten [93].

- **β -Aminoalkohole**

Ausgehend von der Struktur der monotosylierten Diamine konnte jüngst eine weitere Steigerung der Aktivität durch Verwendung von β -Aminoalkoholen erzielt werden. Noyori zeigte bereits 1996, dass Aminoalkohole **12** (Abbildung 3.3) gute Liganden für die Transferhydrierung [124] darstellen. Aufbauend auf diesen Arbeiten entwickelte Andersson 1998 einen vom Norbornan-Gerüst abgeleiteten Liganden **13** (Abbildung 3.3) in Verbindung mit Ruthenium [6]. Durch Optimierung konnte auf diese Weise der bis dato aktivste Katalysator mit einer *tof* bis 8500 h⁻¹ bei Raumtemperatur und erzielbaren Enantiomerenüberschüssen im Bereich von 96% erhalten werden [97]. Ebenfalls sehr gute Aktivitäten (*tof* bis 2000 h⁻¹ bei 20°C) und Enantioselektivitäten (bis 97%) werden mit Liganden **14** (Abbildung 3.3) und Rhodium erzielt [28]. Dieses Katalysatorsystem wird unter

3 Transferhydrierung

der Bezeichnung „CaThy”² von der Firma Avecia LifeScience Molecules kommerziell eingesetzt.

- **Diamin-Diphosphan-Ligand**

Der Rutheniumkomplex von **15** in Abbildung 3.3 besitzt eine sehr gute Enantioselektivität bei der Reduktion von Alkylarylketonen in Isopropanol³ (bis 97% Enantiomerenüberschuss), wobei die Katalysatoraktivität mit *tof*-Werten von ca. 30 h⁻¹ (45°C, 100 mM, Satzreaktor) im mittleren Aktivitätsbereich von Transferhydrierungskatalysatoren liegt [105]. Besonderes Merkmal des Liganden ist die ausgezeichnete Komplexbildungseigenschaft zu verschiedensten Metallen wie beispielsweise Kupfer und Silber [132]. Zurückzuführen ist dies auf die Kombination von Amino⁴- und Phosphano⁵-Funktionen. In einem Chelatkomplex⁶ stehen dem zentralen Metallatom daher immer eine ausreichende Anzahl von Liganden zur Verfügung, welche die speziellen Donoranforderungen in unterschiedlichen Bindungssituationen befriedigen können. Auf die beobachtete Komplexstabilität des Ruthenium-Komplexes im kontinuierlichen Versuch wird in Abschnitt 6.7.3 auf Seite 94 eingegangen. Weitere Anwendung fand **15** in Form eines kationischen Ruthenium(II)komplexes für die Epoxidierung von Styrol [122]. Die erzielten Enantiomerenüberschüsse lagen jedoch unter 40%.

3.1.3 Substrate für die Transferhydrierung

Für die Transferhydrierung werden in der Literatur am häufigsten die Arylalkylketone der Struktur **16** in Abbildung 3.4 als Substrate beschrieben [105].

Hierbei besteht die Möglichkeit, sowohl am Substitutionsmuster des Aromaten als auch am aliphatischen Ende zu variieren [51]. Die erzielbaren Enantiomerenüberschüsse liegen im allgemeinen zwischen 85 bis 99% [100]. Ferner lassen sich Acetylenalkylketone wie **17** mit sehr guten Enantiomerenüberschüssen zwischen 97-99% [89] sowie β -Ketoester (z.B. **18**) guten Enantiomerenüberschüssen im Bereich von 93-95% [100] zu Alkoholen reduzieren. Die Reduktion von Iminen (z.B. **19**) ist ebenfalls möglich, gleichwohl in der Literatur bis dato nur wenige Beispiele gegeben wurden. Die hierbei gefundenen Enantiomerenüberschüsse für cyclische Imine liegen zwischen 90 bis 97% [125].

Im Rahmen dieser Arbeit wird Acetophenon als Modells substrat verwendet (R¹=H, R²=CH₃ in Abbildung 3.4), da es ein Standardsubstrat für den Vergleich

²Catalyst for Transferhydrogenation.

³Vgl. **1** in Abbildung 3.1.

⁴Amino-Gruppen sind „harte“ Liganden und besitzen σ -Donor- Eigenschaften (vgl. [88]).

⁵Phosphano-Gruppen sind „weiche“ Liganden und besitzen σ -Donor- π -Akzeptor-Eigenschaften (vgl. [108]).

⁶Metallkomplexe mit mehrzähligen Liganden bezeichnet man als Chelatkomplexe.

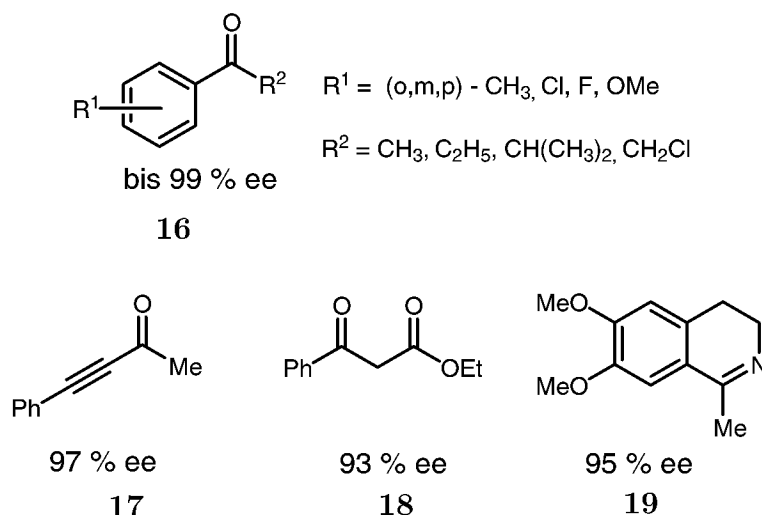


Abbildung 3.4: Auswahl einiger repräsentativer Substrate für die Transferhydrierung (vgl. [100]).

von Transferhydrierungskatalysatoren darstellt und eine effiziente Analytik für die Reaktionsprodukte existiert.

3.1.4 Wasserstoff-Donoren

Als Wasserstoff-Donor ist jede organische oder anorganische Substanz geeignet, die Wasserstoff enthält und dessen Abstraktion unter milden Bedingungen gestattet [51]. Der erzielbare Umsatz einer Transferhydrierungsreaktion ist demzufolge durch die Redoxpotentiale des Donor/Akzeptorsystems gegeben, welche die Lage des thermodynamischen Gleichgewichtes bestimmen⁷. Die Lage dieses Gleichgewichtes kann durch hohe Donor/Akzeptorverhältnisse zu Gunsten der Produkte verschoben werden. Maximale Umsätze lassen sich beispielsweise erzielen, indem der Wasserstoff-Donor als Lösungsmittel verwendet wird [135]. Hier bieten sich insbesondere Alkohole (z.B. Isopropanol, Ethanol, Butanol)⁸ aufgrund ihrer guten Lösungseigenschaften und ihrer leichten Oxidierbarkeit an [51]. Isopropanol kommt in diesem Zusammenhang besondere Bedeutung zu, da es preisgünstig ist, gute Lösungseigenschaften besitzt und sich das Oxidationsprodukt Aceton leicht aus dem Reaktionsgemisch entfernen lässt [118, 69]. Die Entfernung des Oxidationsproduktes hat in diesem Zusammenhang den Vorteil, dass die Gleichgewichtslage zu Gunsten der Produkte verschoben wird und quantitative Umsätze erreicht werden können. Ein vergleichbarer Effekt lässt sich durch Verwendung der Wasserstoffdonoren Formiat oder Hydrazin erzielen,

⁷Vgl. Abschnitt 3.1.7 auf Seite 25 zur Thermodynamik der Transferhydrierung.

⁸Methanol wird selten eingesetzt, da das entstehende Formaldehyd häufig unter der Katalysatorwirkung decarbonyliert und das entstehende CO als Katalysatorgift wirkt.

3 Transferhydrierung

welche irreversibel zu CO₂ bzw. N₂ oxidiert werden, da sie gasförmig aus dem Reaktionssystem entweichen [42]. Viele Transferhydrierungskatalysatoren sind jedoch nicht kompatibel zu diesen Reduktionsmitteln.

In dieser Arbeit wird Isopropanol als Lösungsmittel eingesetzt, da die guten Lösungseigenschaften insbesondere mit Blick auf die Löslichkeit des polymervergrößerten Katalysators bedeutsam sind.

3.1.5 Promotoren

Bäckvall konnte im Jahre 1991 zeigen, dass bei der Verwendung von Alkoholen als Wasserstoffdonoren, die Zugabe einer Base (Promotors) essentiell für die katalytische Aktivität des Katalysators ist [29]. Die Rolle der Base liegt in der Generierung des aktiven Katalysators aus einem Pre-Katalysator [55]. Hierbei kommt es in der Summe zu einer Abspaltung von HCl aus dem Katalysator [133], wobei jeweils das Proton durch die Base und das Halogenid durch das Kation der Base stabilisiert wird. Am häufigsten finden die Basen Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid oder Alkalialkoholate Anwendung. Die Menge und Art der Base variiert mit dem Katalysator, wobei meist mehrfache Äquivalente bezogen auf den Katalysator eingesetzt werden (4-20 fach) [51]. Der in dieser Arbeit verwendete Gao-Noyori-Katalysator erfordert eine Aktivierung mittels Kaliumisopropylat. Natrium- oder Kaliumhydroxid bewirken erst in Sättigungskonzentrationen eine Katalysatoraktivierung⁹, welche unter diesen Umständen jedoch mit einer schlechten Enantioselektivität des Katalysators einher geht (Enantiomerenüberschüsse $\leq 50\%$).

3.1.6 Mechanismus der Transferhydrierung

Im Folgenden wird der Stand der Erkenntnisse zum Transferhydrierungsmechanismus zusammengefasst. Aufbauend auf diesen Mechanismen konnte ein Mechanismus für den Gao-Noyori-Katalysator postuliert werden, mit dessen Hilfe sich Vorgänge im Zusammenhang mit der Katalysatoraktivierung besser verstehen lassen¹⁰.

In der Literatur werden drei unterschiedliche Mechanismen für die Transferhydrierung diskutiert [5], deren Übergangszustände in Abbildung 3.5 dargestellt sind. Der Übergangszustand A in Abbildung 3.5 wird als „direkter Wasserstofftransfer“ bezeichnet [135], da der Wasserstoff in einem konzentriert ablaufenden, sechsgliedrigen Übergangszustand unter Einbeziehung des Metalls von einem Alkoholat auf ein Keton übertragen wird. Dieser Mechanismus wird für Reaktionen vom Typ der Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion angenommen, bei

⁹Zugabe einer Hydroxid-Pastille in den Satzreaktor.

¹⁰Vgl. Abschnitt 3.2.1 auf Seite 30.

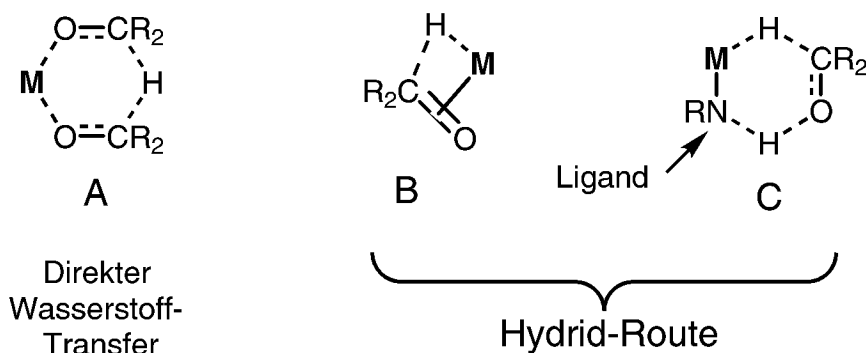


Abbildung 3.5: Übergangszustände (A,B,C) der Transferhydrierung (M = Metall).

der vorwiegend Hauptgruppenalkoholate zur Reduktion von Ketonen eingesetzt werden [52].

Im Gegensatz zu diesem Mechanismus wird im Fall der Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen ein hydridischer Mechanismus (Abbildung 3.5, B und C) vermutet [100], was auf die Flexibilität der Übergangsmetalle in verschiedenen niedrigen Oxidationsstufen zurückzuführen ist. Lange Zeit wurde Mechanismus B favorisiert, bei welchem ein Metallhydrid durch β -Hydrid-Eliminierung aus einem Alkoholat gebildet wird [105]. Das Metallhydrid ist anschließend in der Lage ein Substrat gemäß Übergangszustand B (Abbildung 3.5) zu reduzieren. Die Anforderungen an das Metallatom bestehen in der Fähigkeit, Hydrid- und Alkoxid- Liganden zu tragen sowie eine freie Bindungsstelle für die Koordination der Carbonylfunktion des Substrates zur Verfügung zu stellen [133]. Der beschriebene Mechanismus erklärt in zufriedenstellender Weise die klassische Transferhydrierungsreaktion [133], ist jedoch nicht in der Lage die Beobachtung zu erklären, dass das Vorhandensein einer N-H-Funktionalität im Fall von monotosylierten Diaminen bzw. Aminoalkoholen von essentieller Bedeutung für die katalytische Aktivität ist [133]. Dieses Phänomen wurde von unterschiedlichen Gruppen untersucht¹¹ mit dem einstimmigen Ergebnis des Übergangszustandes C in Abbildung 3.5. Hierbei wird die N-H-Funktion des Liganden in den Übergangszustand einbezogen. Der Mechanismus wird als Metall-Ligand-Bifunktionale-Katalyse bezeichnet und stellt ein außergewöhnliches Beispiel für eine Reaktion dar, bei dem der Ligand in die bindungsbildenden Reaktionsschritte einbezogen wird [133]. Auf diese Weise werden gleichzeitig zwei Wasserstoff-Äquivalente vom Katalysator auf das Substrat übertragen. Das erste Wasserstoff-Äquivalent stammt dabei vom Metall und wird als Hydrid übertragen. Das zweite Wasserstoff-Äquivalent wird von der N-H-Funktion des

¹¹[133, 39] monotosylierte Diamine; [5, 107] Aminoalkohole.

3 Transferhydrierung

Liganden bereitgestellt und als ein Proton übertragen. Für diese Fähigkeit der N-H-Funktion als eine Art „Säure“ zu fungieren ist entscheidend, dass die N-H-Bindung polarisiert wird. Dies wird durch Beteiligung der N-H-Funktion am Übergangsmetallkomplex bewirkt. Im Fall der monotosylierten Diamine bewirkt die Tosylierung einen zusätzlichen Elektronenzug [133].

Der vollständige Katalysezyklus ist in Abbildung 3.6 dargestellt. Nach Aktivierung des Pre-Katalysators **20** durch Kaliumhydroxid entsteht die 16-Elektronenspezies **21**, welche in Korrespondenz mit der hydridischen 18-Elektronenspezies **22** steht. Die Katalyse vollzieht sich durch fortlaufende Umwandlung beider Spezies ineinander, wobei jeweils der Übergangszustand C in Abbildung 3.5 durchlaufen wird. Noyori konnte die drei Spezies **20**, **21** und

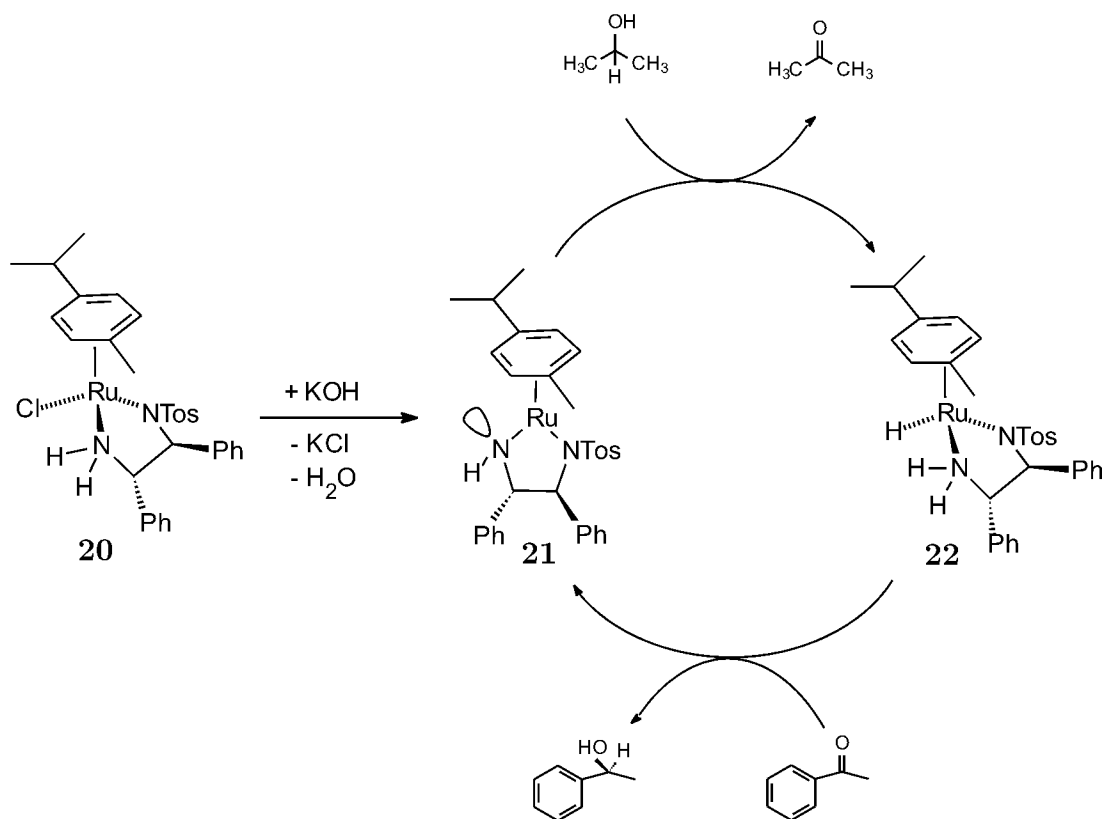


Abbildung 3.6: Mechanismus der Transferhydrierung nach Noyori [133].

22 jeweils synthetisieren und charakterisieren [55]. Hierbei zeigte sich, dass die Spezies **21** und **22** in der Lage sind, ohne Gegenwart von Base die Transferhydrierung von Acetophenon in Isopropanol zu katalysieren. Die Spezies **20** ist jedoch im Gegensatz hierzu nur in Gegenwart von Base katalytisch aktiv. Noyori schloss daraus, wie in Abbildung 3.6 dargestellt, dass Aktivierung des Pre-Katalysators

durch baseninduzierte HCl-Abstraktion notwendig ist und anschließend keine weitere Base für den katalytischen Zyklus benötigt wird. Diese Ergebnisse konnten durch theoretische Studien belegt werden [133]. Auf die Bedingungen der Katalysatoraktivierung wird im Zusammenhang mit dem im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Katalysator in Abschnitt 3.2.1 auf Seite 30 noch genauer eingegangen.

3.1.7 Thermodynamik der Transferhydrierung

Bei der Transferhydrierung handelt es sich um eine Gleichgewichtsreaktion, deren theoretisch erreichbarer Umsatz durch die thermodynamische Gleichgewichtskonstante bestimmt wird. Da der Berücksichtigung der Thermodynamik für die Modellierung des Reaktionssystems in Kapitel 7 erhebliche Bedeutung zukommt, wird auf diesen Aspekt im Folgenden eingegangen.

Die Gleichgewichtskonstante kann aus den freien Standard-Bildungsenthalpien (ΔH_R) der Reaktanden berechnet werden [8]. Da häufig nicht alle Bildungsenthalpien für beliebige organische Verbindungen tabelliert sind, ist man oftmals auf eine Abschätzung durch Näherungsverfahren, wie z.B. der Inkrementmethode, angewiesen [9]. Für die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Reaktanden ist die Bestimmung der Gleichgewichtskonstante durch eine in der Literatur verbreitete Methode über Redoxpotentiale möglich, welche auf elektrochemischem Wege bestimmt wurden [2]. Hierbei wurden polarographische Messungen gegen verschiedene Referenzsubstanzen (Fluorenone) durchgeführt. Als Ergebnis wurden die Absolutbeträge der Redoxpotentiale für unterschiedliche Carbonylverbindungen erhalten, welche in Tabelle 3.1 für einige wichtige Verbindungen gezeigt sind. Mit Blick auf das in dieser Arbeit verwendete Reaktionssystem Acetophenon/Isopropanol und Phenylethanol/Aceton fällt auf, dass das Redoxpotential des Wasserstoffdonors größer ist als das des Substrats. Um die Lage des möglichen Umsatzes abzuschätzen, erfolgt die Berechnung der Gleichgewichtskonstante unter Verwendung der Nernst-Gleichung ([8] auf Seite 273).

Die Nernst-Gleichung vereinfacht sich für den Fall, dass alle Reaktanden in ihren Gleichgewichtskonzentrationen vorliegen zu Gleichung 3.1, da das Redoxpotential (die elektromotorische Kraft -EMK) der Zelle gleich 0 ist:

$$E^0 = (RT/\nu F) \ln K_{eq} \quad (3.1)$$

E^0	V	Standard-Redoxpotential
R	$8,31441 \text{ JK}^{-1}\text{mol}^{-1}$	Gaskonstante
F	$9,64846 \cdot 10^4 \text{ Cmol}^{-1}$	Faradaykonstante
T	K	Temperatur
ν	-	Anzahl der Redox-Elektronen

3 Transferhydrierung

$\text{R}^1-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}^2 + 2 \text{e}^- + 2 \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{R}^1-\underset{\text{OH}}{\text{C}}-\text{R}^2$		
R ¹	R ²	Redoxpotential (mV)
<i>p</i> -MeO-Phenyl	Methyl	99
Phenyl	Butyl	116
Phenyl	Methyl	118
Phenyl	Ethyl	118
<i>m</i> -MeO-Phenyl	Methyl	120
Phenyl	Isopropyl	125
Methyl	Methyl	129
Phenyl	Phenyl	129
<i>o</i> -MeO-Phenyl	Methyl	141

Tabelle 3.1: Redoxpotentiale verschiedener Carbonylverbindungen [51].

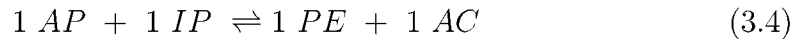
E^0 setzt sich aus den Redoxpotenzialen der Halbzellen zusammen, sodass unter Verwendung der Potenziale aus Tabelle 3.1 folgt:

$$E^0 = E_{Ox}^0 - E_{Red}^0 \quad \Rightarrow \quad E^0 = 118 - 129 = -11 \text{ mV} \quad (3.2)$$

Die Gleichgewichtskonstante kann schließlich durch Auflösung von Gleichung 3.1 mit $\nu = 2$ und der Temperatur $T = 318,15 \text{ K}$, welche 45°C entspricht und im Rahmen dieser Arbeit als Arbeitstemperatur verwendet wurde¹², berechnet werden:

$$\ln K_{eq} = E^0 \nu F/RT \quad \Rightarrow \quad K_{eq} = 0,4482 \quad (318,15 \text{ K}) \quad (3.3)$$

Diese Konstante gilt für das in Gleichung 3.4 dargestellte Reaktionssystem, bestehend aus Acetophenon *AP*, Isopropanol *IP*, Phenylethanol *PE* und Aceton *AC* im Zusammenhang mit dem in Gleichung 3.5 dargestellten Massenwirkungsterm:



$$K_{eq} = \frac{[PE]_{eq} [AC]_{eq}}{[AP]_{eq} [IP]_{eq}} = 0,4482 \quad (318,15 \text{ K}) \quad (3.5)$$

Für die Berechnung des erzielbaren Gleichgewichtsumsatzes für verschiedene Bedingungen aus der Gleichgewichtskonstante K_{eq} werden in dem Massenwirkungsterm 3.5 die Konzentrationen über den Gleichgewichtsumsatz X_{PE} sowie die Anfangskonzentrationen $[AP]_0$ und $[IP]_0$ ausgedrückt. Hierbei liegen folgende Abhängigkeiten zu Grunde:

¹²Vgl. Abschnitt 3.2.2 auf Seite 34 bezüglich der Wahl der Arbeitstemperatur.

$$\begin{aligned}
[PE]_{eq} &= [AP]_0 \cdot X_{PE} \\
[AC]_{eq} &= [PE]_{eq} \\
[AP]_{eq} &= [AP]_0 \cdot (1 - X_{PE}) \\
[IP]_{eq} &= [IP]_0 - [AP]_0 \cdot X_{PE}
\end{aligned} \tag{3.6}$$

Setzt man die Gleichungen 3.6 in Gleichung 3.5 ein, so wird eine quadratische Gleichung folgender Form erhalten:

$$K_{eq} = \frac{[AP]_0^2 \cdot X_{PE}^2}{[AP]_0 \cdot (1 - X_{PE}) \cdot ([IP]_0 - [AP]_0 \cdot X_{PE})} \tag{3.7}$$

Diese Gleichung lässt sich durch Äquivalenzumformung auf Normalform bringen:

$$X_{PE}^2 + \left(\frac{[IP]_0 \cdot [AP]_0^{-1} + 1}{K_{eq}^{-1} - 1} \right) \cdot X_{PE} - \frac{[IP]_0 \cdot [AP]_0^{-1}}{K_{eq}^{-1} - 1} = 0 \tag{3.8}$$

Durch Anwendung der quadratischen Ergänzung kann die Gleichung nach X_{PE} aufgelöst werden:

$$X_{PE} = \frac{[IP]_0 \cdot [AP]_0^{-1} + 1}{-2 \cdot (K_{eq}^{-1} - 1)} \pm \sqrt{\left(\frac{[IP]_0 \cdot [AP]_0^{-1} + 1}{-2 \cdot (K_{eq}^{-1} - 1)} \right)^2 + \frac{[IP]_0 \cdot [AP]_0^{-1}}{K_{eq}^{-1} - 1}} \tag{3.9}$$

Die negative Lösung der quadratischen Gleichung ist physikalisch nicht sinnvoll, da keine negativen Konzentrationen definiert sind. Aus der positiven Lösung von Gleichung 3.9 lässt sich der Einfluss auf den Gleichgewichtsumsatz für unterschiedliche Startkonzentrationen von Acetophenon $[AP]_0$ und Isopropanol $[IP]_0$ ermitteln. Die Abhängigkeit des Gleichgewichtsumsatzes X_{PE} von $[IP]_0$ bei einer konstanten Acetophenonstartkonzentration $[AP]_0$ von 250 mM ist in Graphik 3.7 für zwei verschiedene Konzentrationsbereiche (0-1500 mM und 0-13061 mM) dargestellt¹³.

Hierbei zeigt sich, dass der maximal erzielbare Umsatz in reinem Isopropanol bei 96,0% liegt (rechter Graph). Bei Verwendung einer 80 Vol.% igen Isopropanollösung, welche im Zusammenhang mit den später beschriebenen kontinuierlichen Versuchen bedeutsam ist, wird nur ein geringfügig niedrigerer Umsatz von 95,1% erzielt. Wird Isopropanol in einer äquimoralen Konzentration eingesetzt (linker Graph), so werden lediglich Umsätze von 40,1% erreicht.

Ferner lässt sich aus Gleichung 3.9 der Einfluss unterschiedlicher Acetophenonkonzentrationen $[AP]_0$ auf den Gleichgewichtsumsatz ermitteln. Dieser Zusammenhang wird in der linken Graphik von Abbildung 3.8 am Beispiel

¹³Eine 100% ige Isopropanollösung ist 13061 mmolar.

3 Transferhydrierung

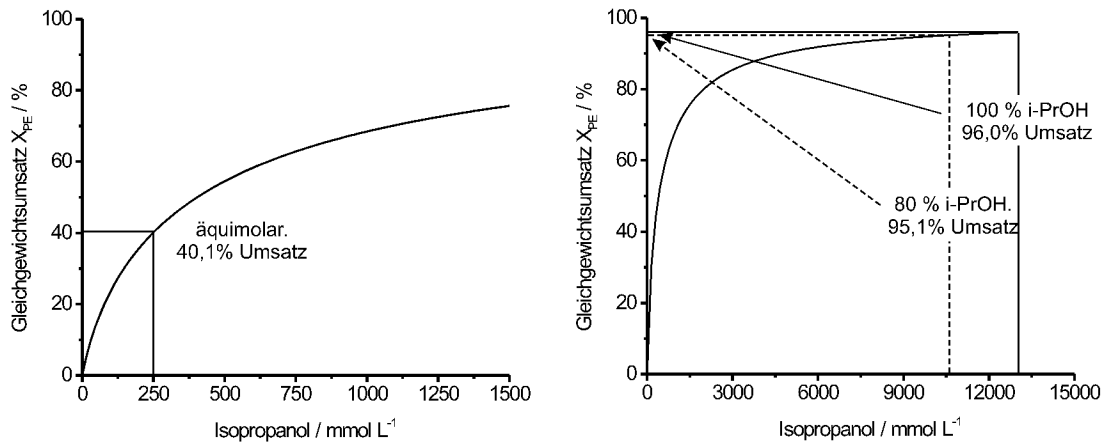


Abbildung 3.7: Gleichgewichtsumsatz X_{PE} als Funktion von $[IP]_0$ bei $[AP]_0 = 250$ mM.

einer 80 Vol.% igen Isopropanollösung dargestellt. Hierbei zeigt sich, dass eine Verdoppelung der Acetophenonkonzentration von 250 mM auf 500 mM schon einen deutlichen Umsatzrückgang von 95,1% auf 90,8% bewirkt, der im Fall einer 1 molaren Acetophenonlösung sogar auf 83,7% abfällt.

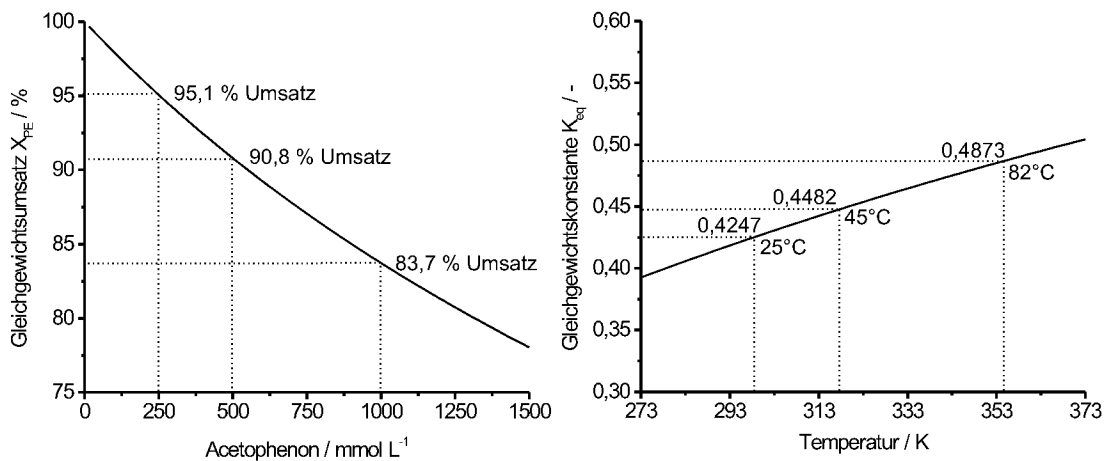


Abbildung 3.8: Links: Gleichgewichtsumsatz X_{PE} abhängig $[AP]_0$ in 80 Vol.% iger Isopropanollösung. Rechts: Einfluss der Temperatur auf Gleichgewichtskonstante.

Mit Hilfe der Gleichung 3.1 lässt sich weiterhin die Abhängigkeit der Gleichgewichtskonstante von der Temperatur ableiten. Zu diesem Zweck wird die Gleichung nach K_{eq} aufgelöst:

3.2 Transferhydrierung mit dem Gao-Noyori-Katalysator

$$K_{eq} = e^{-\nu F E^0 / RT} \quad (3.10)$$

Aus der rechten Graphik in Abbildung 3.8 geht hervor, dass der Einfluss auf die Gleichgewichtskonstante im Temperaturbereich zwischen 0°C bis zur Siedetemperatur des Isopropanols bei 82°C eher gering ist (0,42 auf 0,49).

3.2 Transferhydrierung mit dem Gao-Noyori-Katalysator

Im Folgenden werden die katalytischen Eigenschaften des in Abbildung 3.1 auf Seite 15 dargestellten Gao-Noyori-Katalysators (**1**) diskutiert. Der Katalysator zeichnet sich durch gute bis sehr gute Enantioselektivitäten bei der Reduktion von Alkylarylketone aus, wie in Tabelle 3.2 gezeigt. Die Aktivität des Katalysa-

R ₁	R ₂	S/C/i-PrOK	Temp. (°C)	Zeit (h)	Ausbeute (%)	ee (%)
H	CH ₃	200 : 1 : 0,5	23	25	91	97
H	CH ₃	200 : 1 : 0,5	45	7	93	97
H	C ₂ H ₆	200 : 1 : 0,5	45	7	78	96
o-Cl	CH ₃	200 : 1 : 0,5	45	5	15	91
m-Cl	CH ₃	200 : 1 : 0,5	45	6	99	95
p-Cl	CH ₃	200 : 1 : 0,5	45	5	95	94
p-F	CH ₃	200 : 1 : 0,5	45	6	99	89
p-CN	CH ₃	200 : 1 : 0,5	45	6	97	80
m-OCH ₃	CH ₃	200 : 1 : 0,5	45	6	74	95

Tabelle 3.2: Substratspektrum des Gao-Noyori-Katalysators [46].

tors ist mit *tof*-Werten von 30 h⁻¹ (45°C, 100 mM, Satzreaktor) jedoch relativ niedrig¹⁴. In diesem Zusammenhang ermöglicht der reaktionstechnische Ansatz dieser Arbeit die Erzielung hoher Raum-Zeit-Ausbeute und hoher *ttn*-Werte¹⁵ trotz der niedrigen Katalysatoraktivität.

¹⁴Vgl. Anforderungen an den Katalysator aus industrieller Sicht mit angestrebte *tof*-Werten $\geq 1000 \text{ h}^{-1}$, Abschnitt 1.3 auf Seite 9.

¹⁵Vgl. Abschnitt 1.5 auf Seite 11.

Aufgrund der guten Enantioselektivitäten des Katalysators wurden Anstrengungen unternommen, die Aktivität durch Verwendung anderer Übergangsmetalle (z.B. Rhodium) zu steigern [46, 47]. In allen Fällen wurden jedoch deutlich niedrigere Aktivitäten oder Enantioselektivitäten gefunden.

3.2.1 Vermuteter Mechanismus des Gao-Noyori-Katalysators

In Bezug auf die in Abschnitt 3.1.6 auf Seite 22 dargestellten Ergebnisse lässt sich für den verwendeten Gao-Noyori-Katalysator ebenfalls ein Mechanismus postulieren. Entscheidende Ähnlichkeiten bestehen in der Verwendung von Ruthenium als aktivem Metallzentrum und der Notwendigkeit einer Aktivierung des Pre-Katalysators durch Base (Kaliumisopropylat). Ferner konnte gezeigt werden, dass die N-H-Funktionalität im Liganden gleichfalls von essentieller Bedeutung für die Katalyse ist, da ausschließlich das Diamin-Diphosphan in Abbildung 3.9 (links) im Gegensatz zum Diimin-Diphosphan (rechts) katalytisch aktiv ist [43].

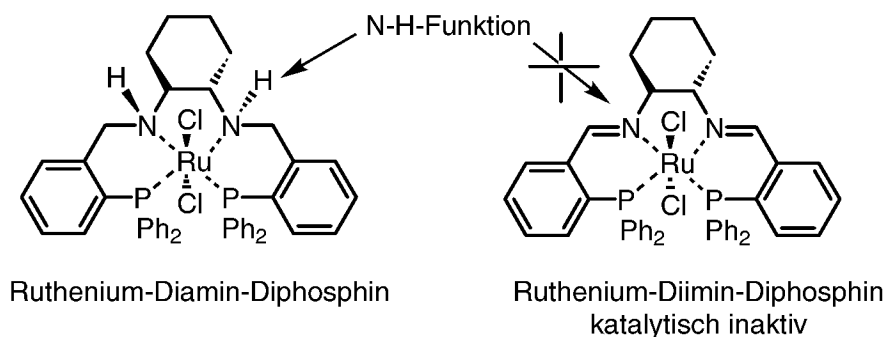


Abbildung 3.9: Katalytisch aktiver Diamin-Diphosphan- und katalytisch inaktiver Diimin-Diphosphan-Ruthenium-Komplex.

Es liegt daher die Annahme eines in Abbildung 3.10 dargestellten Katalysemechanismus nahe¹⁶. Hierbei wird in Analogie zu dem von Noyori vorgeschlagenen Mechanismus¹⁷ nach Aktivierung des Pre-Katalysators **23** durch eine Base (Kaliumisopropylat) die Bildung der 16-Elektronenspezies **24** angenommen. Diese steht in Korrespondenz mit der hydridischen 18-Elektronenspezies **25**, wobei sich die Katalyse im Sinne des konzentrierten Übergangszustandes C in Abbildung 3.5 auf Seite 23 vollzieht. Ein Indiz für den vorgeschlagenen Mechanismus liefern die Arbeiten von Gao, welcher mittels ¹H-NMR-Spektrometrie die Existenz einer hydridischen Spezies für den Gao-Noyori-Katalysator nachweisen konnte [47].

¹⁶Vgl. Abschnitt 3.1.6 auf Seite 22.

¹⁷Vgl. Abbildung 3.6 auf Seite 24.

3.2 Transferhydrierung mit dem Gao-Noyori-Katalysator

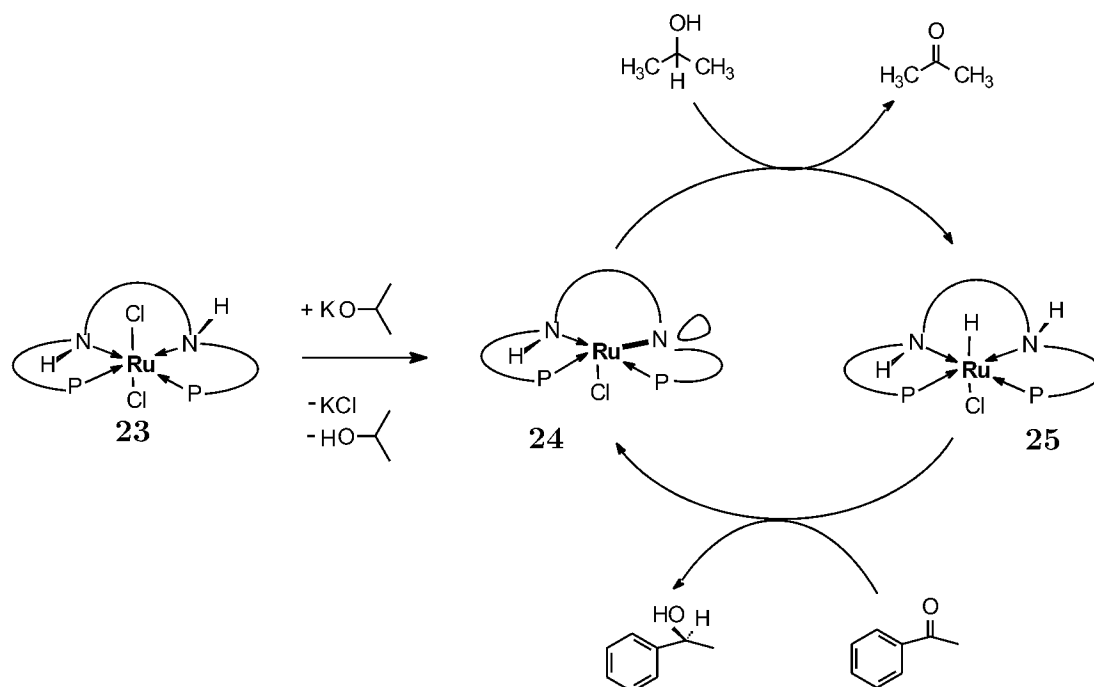


Abbildung 3.10: Vermuteter Mechanismus des Gao-Noyori-Katalysators.

Die Suche nach Hinweisen auf den Mechanismus wurde in Anlehnung an Arbeiten von Wills durchgeführt. Wills konnte anhand von Electrospray-Ionisations-Messungen (ESI) zeigen, dass der von Noyori gezeigte Mechanismus ebenfalls für rutheniumbasierende Katalysatoren mit Aminoalkoholliganden zutrifft [72]. Bei diesen Messungen handelt es sich um eine schonende Ionisierungsmethode [25], mit deren Hilfe reaktive Zwischenstufen und Metallkomplexe unmittelbar aus der Reaktionslösung massenspektrometrisch nachgewiesen werden können [85, 126]. Wills gelang der Nachweis, dass aus dem Pre-Katalysator **26** in Abbildung 3.11 nach Zugabe von 2 äquivalenten Kaliumhydroxid die Spezies **27** und **28** gebildet wurden. Die jeweiligen Spezies traten als Signale im ESI-Spektrum in Erscheinung und entsprechen den von Noyori in Abbildung 3.6 auf Seite 24 gezeigten Spezies.

Im Gegensatz zu diesen eindeutigen Ergebnissen konnten jedoch für den Gao-Noyori-Katalysator keine entsprechenden Spezies zweifelsfrei nachgewiesen werden¹⁸. Abbildung 3.12 zeigt das ESI-Spektrum des Pre-Katalysators in reinem Isopropanol bei einer Ionisierungstemperatur von 150°C.

Für das Erscheinungsbild eines ESI-Spektrums ist die Isotopenverteilung der Elemente von Bedeutung. Ruthenium und Chlor besitzen beispielsweise charakteris-

¹⁸Anfänglich erfolgte eine Fehlinterpretation der ESI-Spektren, da eine Zudosierung von Methanol für die ESI-Analytik [25] Artefakte hervorrief. Details zu den Versuchsbedingungen finden sich im Abschnitt 12.4.4 auf Seite 173.

3 Transferhydrierung

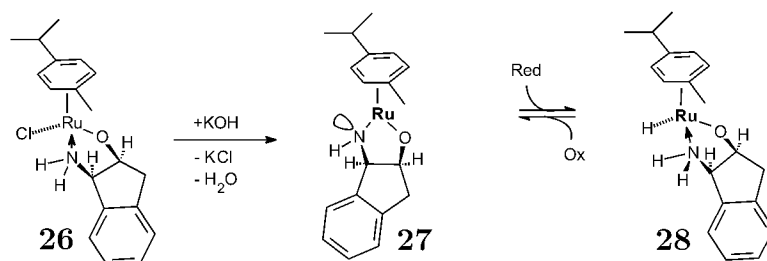


Abbildung 3.11: Mechanistische Untersuchungen von Wills [72].

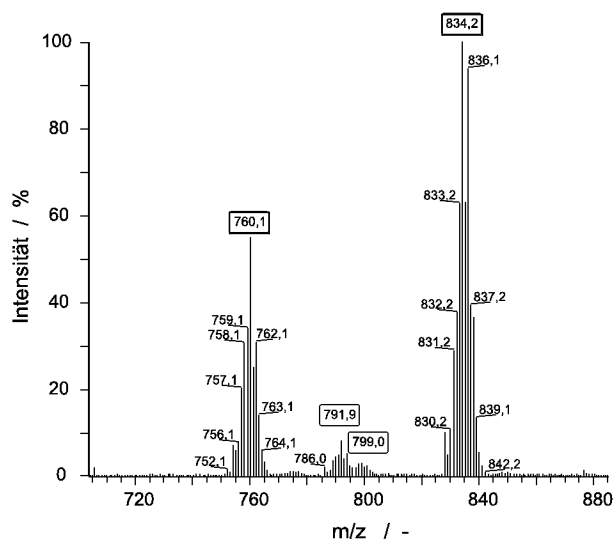


Abbildung 3.12: ESI-Messung des Gao-Noyori-Katalysators in reinem Isopropanol bei 150°C.

tische Isotopenmuster, sodass bei betreffenden Molekülen kein konkretes Signal auftritt, sondern eine Ansammlung unterschiedlicher Intensitäten. Anhand der komplexen Isotopenmuster lassen sich vier Spezies ausmachen ($m/z = 834, 799, 792, 760$), von denen das intensivste Signalmuster dem Pre-Katalysator (Molekulargewicht 834 Da) entspricht. Bei den anderen Signalen handelt es sich um Fragmentierungsprodukte ($m/z = 799$ und 760) bzw. ein vermutetes Oxidationsprodukt ($m/z = 792$)¹⁹. Die Zuordnung dieser Signale erfolgt durch Vergleich der experimentell bestimmten Isotopenmuster mit simulierten Isotopenmustern²⁰ in Abbildung 3.13.

In diesem Zusammenhang ist es bemerkenswert, dass unter den milden Bedingungen der ESI-Messungen schon deutliche Fragmentierungen durch Abspaltung

¹⁹Die Differenz von 32 kann durch zweifache Sauerstoffanlagerung an $m/z = 760$ erklärt werden.

²⁰Die Simulation der Isotopenmuster erfolgte mit dem Programm Isoform, Version 1.02.

3.2 Transferhydrierung mit dem Gao-Noyori-Katalysator

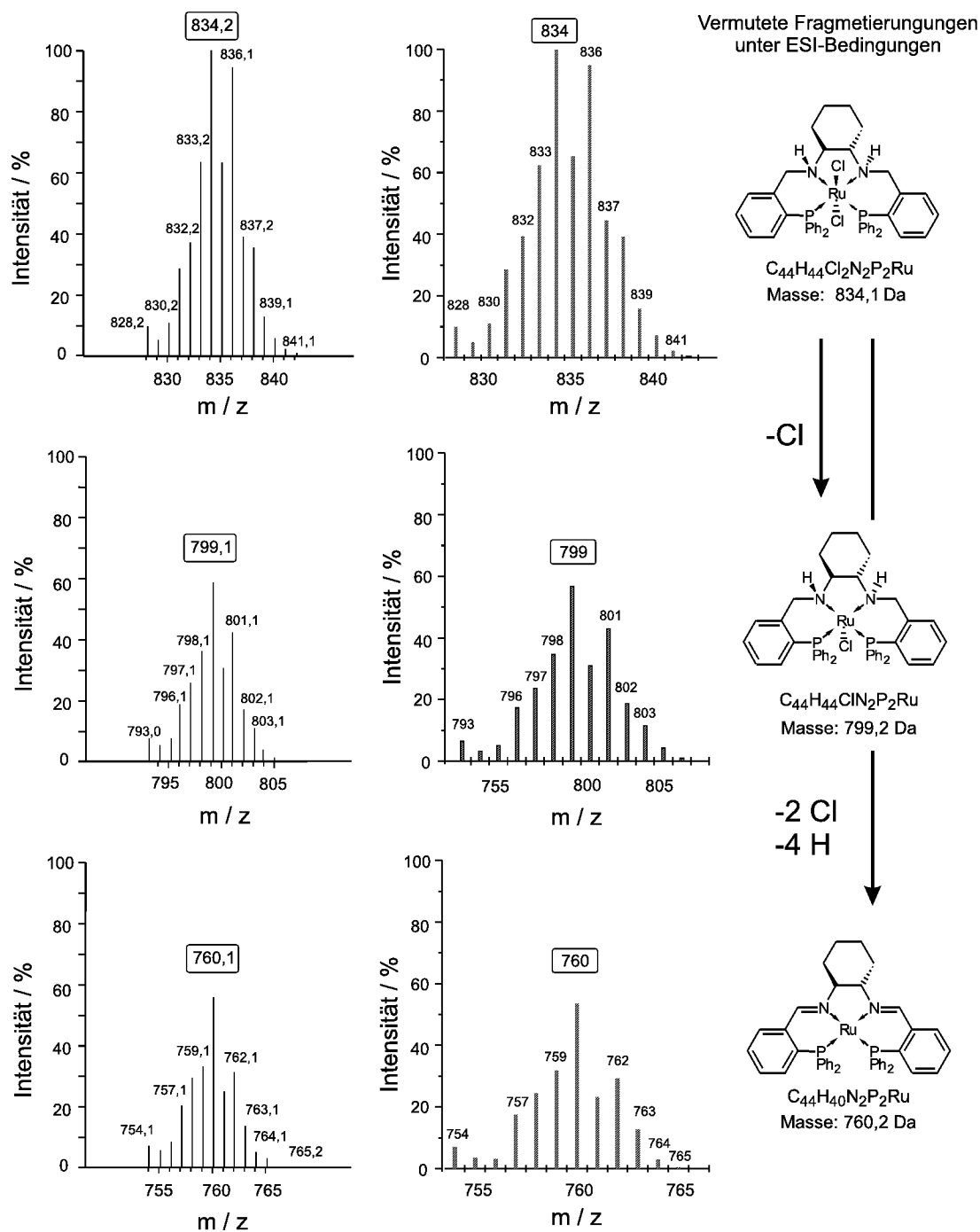


Abbildung 3.13: Ausschnittsvergrößerung (linke Spalte) der ESI-Messung aus Abbildung 3.12 sowie Simulation (mittlere Spalte) für Spezies im Bereich von 834 Da (oben), 760 Da (mitte) und 799 Da (unten). Rechte Spalte: Angenommene Zerfälle und Fragmentierungsspezies.

3 Transferhydrierung

von Chlorid-Ionen entstanden. Dies mag als Indiz gelten, dass unter Reaktionsbedingungen die Abspaltung von Chlorid gemäß des postulierten Mechanismus ebenfalls denkbar ist. Über die hierbei zugrundeliegenden Mechanismen kann jedoch keine Aussage getroffen werden.

Das entscheidende Ergebnis war, dass nach Zudosierung eines Äquivalents Isopropylats keine Veränderung der Signalintensitäten auftrat obwohl katalytische Aktivität beobachtet wurde²¹. Aus dieser Beobachtung folgte, dass nur eine geringe Menge an aktiviertem Katalysator aus dem Pre-Katalysator gebildet wurde, welche zu gering war um im ESI-Spektrum in Erscheinung zu treten. Vergleichbares ist in der Literatur für rhodium- und ruthenium-basierende Hydrierkatalysatoren beschrieben worden [37]. Hier findet man unter bestimmten Bedingungen nach der Reduktion eines Olefin-Überschusses mehr als die Hälfte des Pre-Katalysators unverändert vor. Die Katalyse wird demzufolge durch eine geringe Menge aktivierten Katalysators vollzogen, welcher jedoch hochaktiv sein muss. Der Versuch, durch Zudosierung größerer Mengen Isopropylat eine im ESI-Spektrum ersichtliche Menge aktivierten Katalysators zu erzeugen, war erfolglos. Bei Zudosierung mehrerer Äquivalente Isopropylat trat lediglich eine Anlagerungsspezies ($m/z = 872$) von Kalium ($m/z = 39$) und dem Pre-Katalysator ($m/z = 834$) in ESI-Spektrum auf. Offensichtlich ist die starke Base Isopropylat in der Lage den Katalysator zu Deprotonieren, sodass ein Kaliumsalz $[K^+ \text{Katalysator}^-]$ entsteht. Diese Deprotonierung könnte an der N-H-Funktion des Pre-Katalysators stattfinden und wäre mit dem vorgeschlagenen Mechanismus zur Katalysatoraktivierung vereinbar²², welche ebenfalls von einer N-H-Acidität ausgeht.

Eine weitergehende mechanistische Aufklärung erfordert eine analoge Vorgehensweise zu den Arbeiten von Noyori, welche auf der Synthese und Charakterisierung der einzelnen katalytischen Spezies aufbaut [55].

3.2.2 Charakteristik im Satzreaktorversuch

Die Charakterisierung des Katalysators erfordert die Wahl einer geeigneten Reaktionstemperatur. Da die Aktivität des Katalysators unter Berücksichtigung industrieller Anforderungen verhältnismäßig niedrig liegt²³, sind hohe Reaktionstemperaturen anzustreben. Dem spricht häufig entgegen, dass die Enantioselektivität des Katalysators durch hohe Reaktionstemperaturen negativ beeinflusst werden kann. Anhand der Tabelle 3.2 auf Seite 29 wird jedoch deutlich, dass dies für die Reduktion von Acetophenon im Temperaturbereich von 23°C bis 45°C nicht der Fall ist, da für beide Temperaturen hohe Enantiomerenüberschüsse von

²¹Dies wurde durch Zugabe von Acetophenon und anschließender GC-Analytik sichergestellt.

²²Vgl. ersten Schritt der Katalysatoraktivierung in Abbildung 3.10 auf Seite 31.

²³Vgl. Abschnitt 3.2 auf Seite 29.

3.2 Transferhydrierung mit dem Gao-Noyori-Katalysator

97% erzielt werden. Mit Blick auf den angestrebten Membranprozess ergeben sich allerdings aufgrund der Instabilität der verwendeten Membranen für Reaktionstemperaturen $\geq 50^\circ\text{C}$ Temperaturlimitierungen. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte wurde eine Reaktionstemperatur von 45°C gewählt.

Grundsätzlich sollte bei der Wahl der Reaktionstemperatur ebenfalls die Temperaturabhängigkeit der Katalysatordeaktivierung berücksichtigt werden. Diese Abhängigkeit ist mit Blick auf das angestrebte Membranverfahren jedoch nur schwer zu ermitteln, da aufgrund der kontinuierlichen Reaktionsführung Einflüsse auf den Katalysator resultieren, welche nicht im Satzreaktor ermittelt werden können²⁴. Grundsätzlich zeigt sich aber, dass der Katalysator eine erhebliche Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit besitzt, da reproduzierbare Satzreaktorversuche eine strikte Einhaltung von Inert- und Absolutbedingungen erfordern.

Als Ergebnis wird mit dem Modellsystem Acetophenon/Isopropanol der in Abbildung 3.14 dargestellte typische Verlauf der Reaktandenkonzentrationen als Funktion der Reaktionszeit beobachtet. Es fallen vier wichtige Aspekte auf:

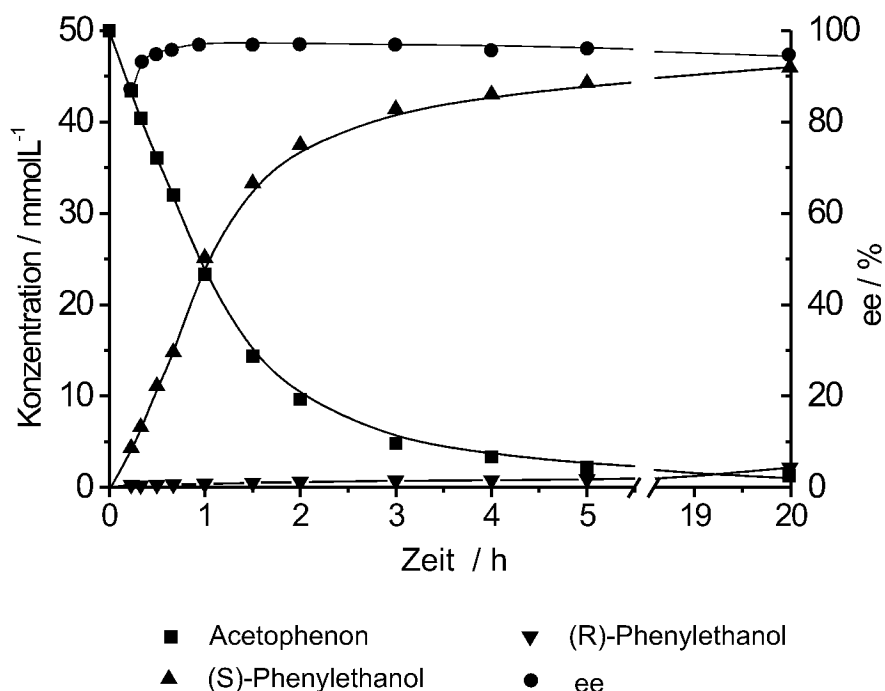


Abbildung 3.14: Satzreaktorversuch. Bedingungen: 50 mM Acetophenon; 0,5 mM freier Katalysator; 0,25 mM Kaliumisopropylat; 45°C .

²⁴Eine Abschätzung der Katalysatordeaktivierung während der kontinuierlichen Versuche erfolgt in Kapitel 6.

3 Transferhydrierung

1. Die Reaktion erreicht nach 20 Stunden einen Umsatz von ca. 98%, welcher annähernd dem erreichbaren thermodynamischen Gleichgewichtsumsatz von 99% entspricht²⁵.
2. Der Enantiomerenüberschuss steigt in der Anfangsphase der Reaktion von ca. 85% auf 96% an. Dieser Effekt wird einer Katalysatoraktivierung zugeschrieben und wird im nachfolgenden Abschnitt diskutiert.
3. Der Enantiomerenüberschuss fällt mit steigendem Umsatz von 96% auf 92% nach 20 Stunden ab. Die Ursache hierfür ist die Reversibilität der Transferhydrierung, sodass ein gebildeter Enantiomerenüberschuss infolge einer Rück-Reaktion abgebaut wird. Dieser Aspekt wird im Zusammenhang mit der Modellierung in Kapitel 8.2 auf Seite 120 diskutiert.
4. Der von Gao und Noyori angegebene Enantiomerenüberschuss von 97% wird unter identischen Versuchsbedingungen nicht erreicht [43], sondern maximal 96%. Es zeigt sich, dass die erzielbaren Enantiomerenüberschüsse von der Basenkonzentration für die Katalysatoraktivierung²⁶ sowie von Feuchtigkeit im Reaktionssystem abhängen und daher gewissen Schwankungen unterliegen ($\pm 1\%$).

In Abschnitt 5.3 auf Seite 66 werden diese Beobachtungen mit dem polymergebundenen Katalysator verglichen.

3.2.3 Aktivierungseffekte auf die Enantioselektivität

Während der Anfangsphase der Reaktion wird ein Anstieg des Enantiomerenüberschusses beobachtet, was auf eine Veränderung der Enantioselektivität des Katalysators im Zusammenhang mit der Basenaktivierung zubeziehen ist. Dieser Vorgang ist nach 30 bis 60 Minuten abgeschlossen, sodass der Enantiomerenüberschuss ein Maximum erreicht. Der anschließende Abfall des Enantiomerenüberschusses ist eine Folge der Rück-Reaktion und ist nicht auf eine Veränderung der Katalysatorselektivität zurückzuführen.

Wie in Abbildung 3.15 (links) gezeigt, ist dieses Phänomen weitgehend unabhängig von den durchlaufenen Katalysezyklen, da keine wesentliche Beeinflussung des Anstiegs des Enantiomerenüberschusses von der Acetophenonstartkonzentration im Konzentrationsbereich von 75 bis 500 mM erfolgt. Ebenfalls scheint die für die Aktivierung des Katalysators zugesetzte Basenkonzentration nur einen geringen Einfluss auf den Zeitverlauf des Anstiegs des Enantiomerenüberschusses auszuüben, wie in Abbildung 3.15 (rechts) für Konzentrationen von 0,25 bis 2 mM dargestellt ist. In diesem Zusammenhang ist

²⁵Vgl. Abschnitt 3.1.7 auf Seite 25.

²⁶Vgl. Abschnitt 5.3.4 auf Seite 75 hinsichtlich des Baseneinflusses auf die Enantioselektivität.

3.2 Transferhydrierung mit dem Gao-Noyori-Katalysator

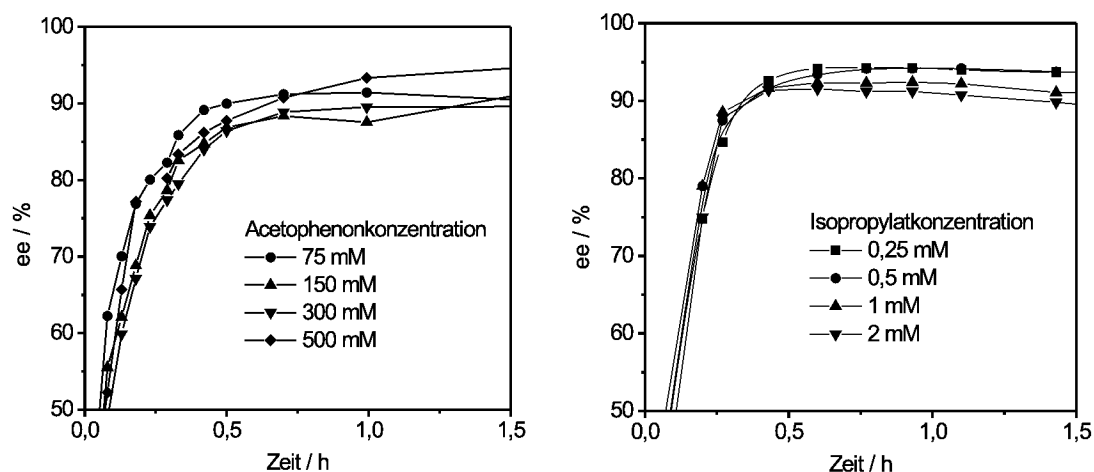


Abbildung 3.15: Zeitabhängige Verläufe des Enantiomerenüberschusses für verschiedene Acetophenonstartkonzentrationen (links) und Isopropylatkonzentrationen (rechts). Bedingungen: 0,5 mM Katalysator; 0,25 mM Kaliumisopropylat (links); 250 mM Acetophenon (rechts), 45° C.

jedoch eine Beeinflussung der Absolutwerte des Enantiomerenüberschusses zu erkennen. Auf diesen Aspekt wird im Abschnitt 5.3.4 auf Seite 75 detaillierter eingegangen.

Ein vergleichbares Aktivierungsphänomen wurde von Blackmond für einen Cinchona-modifizierten heterogenen Platin-Hydrierkatalysator beschrieben [123], wobei ebenfalls ein Anstieg des Enantiomerenüberschusses mit der Zeit beobachtet wurde. Die Autoren waren nicht in der Lage das Phänomen zu erklären, da weder eine Vorinkubation des Katalysators mit Wasserstoff, noch eine mit dem Substrat eine Veränderung des Aktivierungsverhaltens bewirkten. Sie kamen zu dem Schluss, dass bestimmte Verhältnisse von Intermediaten das Aktivierungsverhalten beeinflussen.

Bei dem hier untersuchten Katalysator wurde ebenfalls keine Beeinflussung des zeitabhängigen Anstiegs der Enantioselektivität durch Vorinkubation mit dem Substrat oder der für die Katalysatoraktivierung notwendigen Base Isopropylat beobachtet. Es zeigte sich jedoch, dass eine lange Vorinkubation einen negativen Einfluss auf den erzielbaren Enantiomerenüberschuss hat. Bei einer Vorinkubation über 12 Stunden sinkt der maximale Enantiomerenüberschuss auf 80% ab. Über die mechanistischen Hintergründe für die Veränderung der Selektivität des Katalysators kann an dieser Stelle nur spekuliert werden. Denkbar ist eine Umlagerung des Katalysators, da in der Literatur gezeigt werden konnte, dass für den Pre-Katalysator unterschiedliche Konformationsisomere existieren [122] (Abbil-

3 Transferhydrierung

dung 3.16 ($X = \text{Cl}$)).

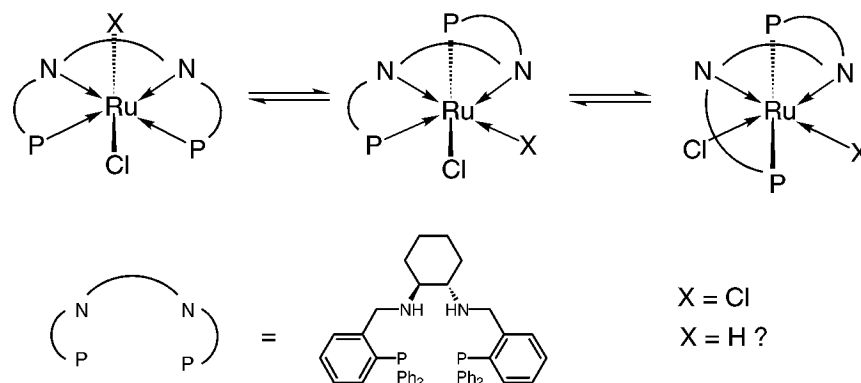


Abbildung 3.16: Katalysatorkonformationen des Pre-Katalysators ($X=\text{Cl}$) und der postulierten aktiven Katalysatorspezies ($X=\text{H}$).

Unter der Annahme des vorgeschlagenen Mechanismus zur Katalysatoraktivierung in Abschnitt 3.2.1 auf Seite 30, sind für den aktivierten Katalysator in Form der hydridischen Spezies **25** (Abbildung 3.10 auf Seite 31) vergleichbare Konformationen mit $X = \text{H}$ in Abbildung 3.16 denkbar. Hierbei wäre es wahrscheinlich, dass die unterschiedlichen Konformationen unterschiedliche Enantioselektivitäten aufweisen. Als Folge der Einwirkung der Base auf den Pre-Katalysator könnte daher eine aktive Katalysatorkonformation entstehen, welche sich in eine stabilere Anordnung mit erhöhter Selektivität umlagert.

Mit Blick auf die Modellierung von kontinuierlichen Versuchen ist die Aufklärung der Aktivierungskinetik nicht notwendig, da lediglich stabile Betriebspunkte betrachtet werden und Aktivierungseffekte an diesen Punkten abgeschlossen sind. Im Zusammenhang mit der Modellierung von Satzreaktorversuchen wird in Abschnitt 8.2.1 auf Seite 124 dennoch eine einfache Modellvorstellung gegeben.

3.2.4 Bestimmung von Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten

Für die kinetische Charakterisierung und Modellierung des Katalysators wird die Messung von Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten durchgeführt. Diese Vorgehensweise findet häufige Anwendung bei der Charakterisierung von Enzymreaktionen ([16], Seite 74). Hierbei wird die Reaktionsgeschwindigkeit zu Beginn der Reaktion ermittelt, da zu diesem Zeitpunkt der Einfluss durch entstehende Produkte und Katalysatordeaktivierung zu vernachlässigen ist. Für die korrekte Bestimmung der Anfangsreaktionsgeschwindigkeit tritt jedoch die Schwierigkeit auf, dass infolge von Aktivierungseffekten selten vollständig lineare Verläufe im Startbereich der Reaktion vorgefunden werden. In dem hier vorliegenden Fall

tritt ein besonderes Aktivierungsphänomen auf, welches die Enantioselektivität des Katalysators beeinflusst. Als Folge verändern sich die Reaktionsgeschwindigkeiten der (*S*)- bzw. (*R*)-Produktbildung. Deutlich wird dieses Phänomen im zeitabhängigen Anstieg des Enantiomerenüberschusses im Anfangsbereich der Reaktion. Hinsichtlich der Bestimmung der Anfangsreaktionsgeschwindigkeit ergibt sich das Problem, dass lineare Konzentrations-/Zeitverläufe erst nach Abschluss der Aktivierungsphase vorliegen. Zu diesem Zeitpunkt (zwischen 30 und 60 Minuten) treten jedoch in Abhängigkeit von der Acetophenonstartkonzentration schon größere Umsätze auf, sodass Produkteinflüsse auf die Reaktionsgeschwindigkeit resultieren. Der entstehende Fehler wird insbesondere bei niedrigeren Acetophenonkonzentrationen ($[AP]_0 \leq 100 \text{ mM}$) auftreten, da vor Erreichen des linearen Bereichs Umsätze $\geq 15\%$ auftreten. Die Größenordnung dieses Fehlers wird für Acetophenonkonzentrationen $[AP]_0 \leq 100 \text{ mM}$ mit bis zu 20% abgeschätzt. Aufgrund der großen K_M -Werte²⁷ wirken sich diese Fehler jedoch nur gering aus. Für $[AP]_0 \geq 100 \text{ mM}$ wird der Fehler mit 10% abgeschätzt.

Im Rahmen dieser Arbeit wird die gemessene Anfangsreaktionsgeschwindigkeit auf die Katalysatorkonzentration normiert. Diese Aktivität entspricht der Frequenz des Katalysators und wird als turnover frequency (*tof*) mit der Einheit $[\text{min}^{-1}]$ angegeben²⁸.

3.3 Zusammenfassung

- Als Katalysator für die Anwendung in dem Membranverfahren wurde der Übergangsmetallkomplex eines vierzähligen Liganden mit Ruthenium(II) aufgrund seiner zu erwartenden Komplexstabilität ausgewählt.
- Mit dem Katalysator lassen sich hohe Enantiomerenüberschüsse bis 97% erzielen. Die Aktivität des Katalysators liegt mit *tof*-Werten im Bereich von 30 h^{-1} (45°C, 200 mM, Satzreaktor) im mittleren Bereich für Transferhydrierungskatalysatoren.
- Für die reaktionstechnischen Untersuchungen wurde die Reduktion von Acetophenon in Isopropanol als Modellsystem ausgewählt.
- Die thermodynamische Gleichgewichtskonstante für dieses Reaktionssystem ist $K_{eq} = 0,4482$. Es zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit des erzielbaren Gleichgewichtsumsatzes von der Acetophenonstartkonzentration. Die erzielbaren Umsätze liegen zwischen 99% ($[AP]_0 = 50 \text{ mM}$) und 80% ($[AP]_0 = 500 \text{ mM}$).

²⁷Vgl. Ergebnis der Kinetikuntersuchungen in Abschnitt 7.3.4 auf Seite 109 ff.

²⁸Vgl. Abschnitt 1.3 auf Seite 9.

3 *Transferhydrierung*

- Es wurde ein Katalysemechanismus im Sinne einer Metall-Ligand-Bifunktionalen Katalyse postuliert.
- Der Katalysator zeigt im Satzreaktor ein zeitabhängiges Aktivierungsphänomen, bei dem sich die Enantioselektivität des Katalysators ändert.

4 Polymeranbindung des Gao-Noyori-Katalysators

4.1 Einführung

Das Prinzip der erleichterten Abtrennung von Reagenzien durch Anbindung an einen Träger geht auf Merrifield und dessen Festphasen-Peptidsynthese zurück [90]. Hierbei erfolgt die Abtrennung der Reaktanden von dem heterogen gebundenen Produkt durch Filtration. Die Idee der Immobilisierung an heterogenen Trägern wurde anschließend vielseitig aufgegriffen, beispielsweise für die Synthese von Oligosacchariden [4]. Ferner erfolgten mit fortschreitender Entwicklung der Homogenkatalyse Anfang der 70er Jahre umfangreiche Versuche zur Anbindung von Homogenkatalysatoren. Auf diese Weise sollten die Vorzüge der homogenen Katalyse (Selektivität und Aktivität) und der heterogenen Katalyse (vereinfachte Abtrennbarkeit) kombiniert werden [106]. Insbesondere mit Blick auf die enantioselektive Homogenkatalyse wurde dieser Ansatz intensiv verfolgt, da die hohen Kosten der chiralen Katalysatoren eine Wiedergewinnung besonders interessant machen [19]. Für nahezu jeden chiralen Homogenkatalysator wurde daher der Versuch der Heterogenisierung unternommen. In dem Buch „Chiral Catalyst Immobilization and Recycling“ von Vankelecom und Jacobs wird der aktuelle Stand der Technik auf diesem umfangreichen Gebiet zusammengefasst [128]. Es lässt sich resümieren, dass bis dato nur wenige asymmetrische, heterogenkatalytische Prozesse den Sprung in die industrielle Praxis vollzogen haben. Die Gründe hierfür sind eine häufig auftretende Verringerung der Enantioselektivität und Aktivität der Katalysatoren als Folge der Heterogenisierung. Ein alternativer Ansatz stellt die „Immobilisierung“ des chiralen Katalysators an einem homogen löslichen Polymer dar [13].

4.1.1 Homogenlösliche polymergebundene Katalysatoren

Bei der Polymeranbindung eines Katalysators an ein homogen lösliches Polymer bleiben die Eigenschaften des Homogenkatalysators wie z.B. die Enantioselektivität zumeist erhalten [13]. Aufgrund seiner makromolekularen Eigenschaften ist jedoch eine vereinfachte Abtrennung von den übrigen Reaktanden möglich.

In der Vergangenheit erfolgte diese Abtrennung zumeist durch Ausfällung und anschließender Filtration. Nachteil dieser Technik ist, dass die Polymereigenschaften exakt auf das Reaktionssystem zugeschnitten sein müssen, sodass eine Ausfällung beispielsweise durch Temperaturerhöhung oder Zusatz eines Fällungsmittels möglich ist.

Mitte der 70er Jahre wurde erstmals der Einsatz von Membranen zur Abtrennung von polymergebundenen Katalysatoren beschrieben [11]. Die anschließende Entwicklung ermöglicht den heutigen Einsatz von kontinuierlich betriebenen Membranreaktoren [76]. In einem jüngst erschienenen Übersichtsartikel werden diese Zusammenhänge übersichtlich zusammengefasst [14].

4.1.2 Anbindungsstrategien für Katalysatoren

Im Fall der homogenlöslichen, polymergebundenen Katalysatoren erfolgt die Polymeranbindung vergleichbar der Immobilisierung an einem heterogenen Träger durch einen Linker¹. Für die Polymeranbindung eines Katalysators stehen grundsätzlich zwei unterschiedliche Strategien zur Verfügung [109]. Einerseits lassen sich mit dem Katalysator funktionalisierte Monomere polymerisieren [53, 109]. Der Nachteil dieser Technik besteht darin, dass eine gut zu kontrollierende Polymerisationsreaktion zur Verfügung stehen muss, damit Polymere mit hohem Molekulargewicht und kleinen Dispersitäten erhalten werden². Die alternative Strategie besteht aus der nachträglichen Modifikation eines vorgefertigten Polymers mit einem anbindungsfähigen Katalysator [58]. Der Erfolg dieser Methode hängt von der Effektivität der Anbindungsreaktion ab, da ansonsten keine definierte Funktionalisierung erzielt wird. In Abbildung 4.1 werden die beiden Darstellungsmöglichkeiten für polymergebundene Katalysatoren gezeigt. Die Wahl der Anbindungsstrategie hängt von dem verwendeten Polymer ab. Im Folgenden werden die Möglichkeiten zur Polymeranbindung am Beispiel verschiedener Polymerklassen aufgezeigt. Hierbei wird sich auf die Anbindung von chiralen Katalysatoren beschränkt, da diese insbesondere hinsichtlich ihrer enantioselektiven Eigenschaften von der homogenen Löslichkeit profitieren [13]. In der Literatur sind bis dato jedoch nur wenige Beispiele für die erfolgreiche Anbindung von *chiralen* Homogenkatalysatoren beschrieben³.

¹Es gibt auch andere Heterogenisierungstechniken, welche z.B. auf ionischen Wechselwirkungen beruhen (vgl. hierzu [128]).

²Die Dispersität ist ein Maß für die Molekulargewichtsverteilung eines Polymers. Sie ist definiert als der Quotient aus dem Zahlenmittel und dem Gewichtsmittel der Molekulargewichtsverteilung [35].

³Einen Überblick über achirale polymergebundene Katalysatoren gibt Janda [59].

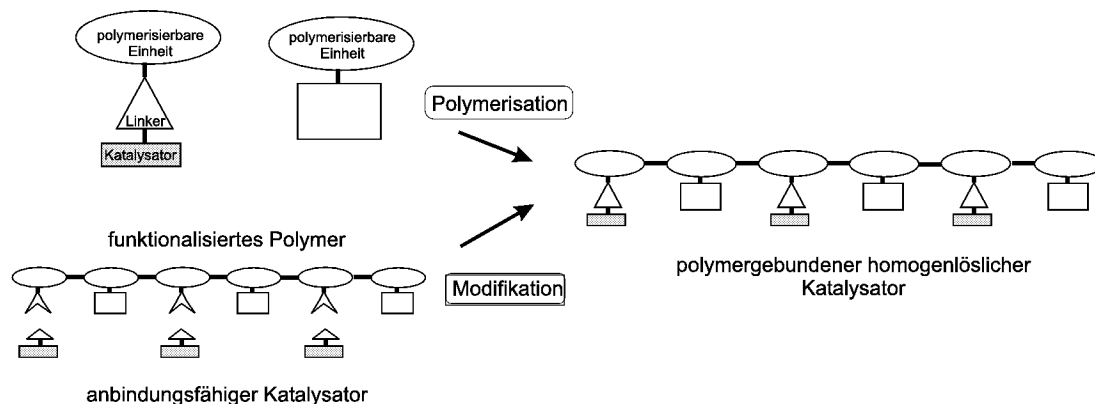


Abbildung 4.1: Anbindungsstrategien von Homogenkatalysatoren an Polymere.

4.1.2.1 Polymerisation von funktionalisiertem Styrol

In Anlehnung an die Arbeiten von Merrifield [90] wurden lineare, homogen lösliche Polystyrole für die Polymeranbindung von Katalysatoren eingesetzt. Hierfür erfolgte die Polymerisation von funktionalisierten Styrol-Monomeren, wie in Abbildung 4.2 für die Synthese eines polymergebundenen Aminoalkohols als Katalysator für die CBS-Reduktion⁴ gezeigt [65].

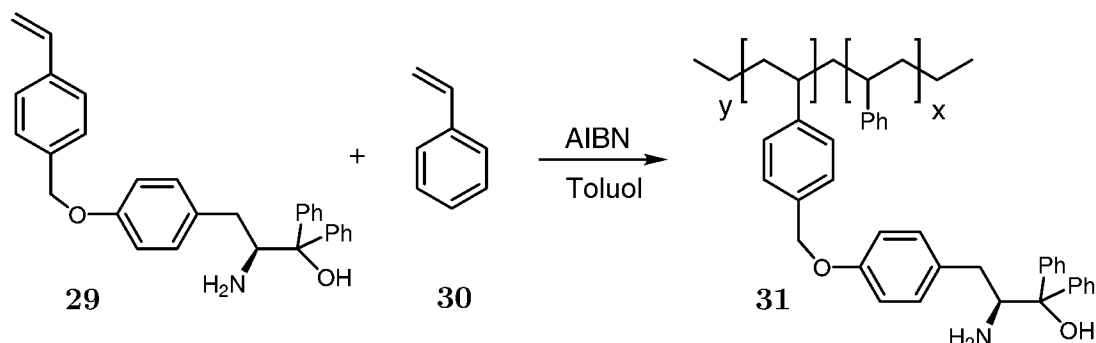


Abbildung 4.2: Funktionalisierung von Polystyrol.

Die Synthese erfolgte durch radikalische Copolymerisation [35] des funktionalisierten Monomers **29** mit Styrol **30**. Durch die statistische Polymerisation ließ sich eine gezielte Funktionalisierung von **31** mit 1,18 mmol/g erzielen. Der Katalysator (mittleres Molekulargewicht 13800 g/mol, Dispersität 1,6) konnte erfolgreich durch eine Ultrafiltrationsmembran zurückgehalten und in einem kontinuierlich betriebenen Membranreaktor eingesetzt werden [50]. Bei der Reduktion von Acetophenon konnten Enantiomerenüberschüsse in der Größenordnung des

⁴Vgl. Abschnitt 1.2.3.2 auf Seite 7.

freien Katalysators erzielt (bis zu 94%) werden. Ein Nachteil linearer Polystyrole besteht in der geringen Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln.

4.1.2.2 Modifikation von Polyacrylsäurederivaten

Durch radikalische Polymerisation von Derivaten der Acrylsäure (z.B. Aktivester oder Säurechloride) lassen sich Polymere erzeugen, welche sich effizient nachträglich modifizieren lassen [13]. In Abbildung 4.3 ist die Modifizierung eines solchen Polymers **32** mit dem anbindungsfähigen Liganden **33**, welcher als „Pyrphos“-Ligand bezeichnet wird und in Form der Rhodium-Komplexes als Hydrierkatalysator Anwendung findet [13], gezeigt.

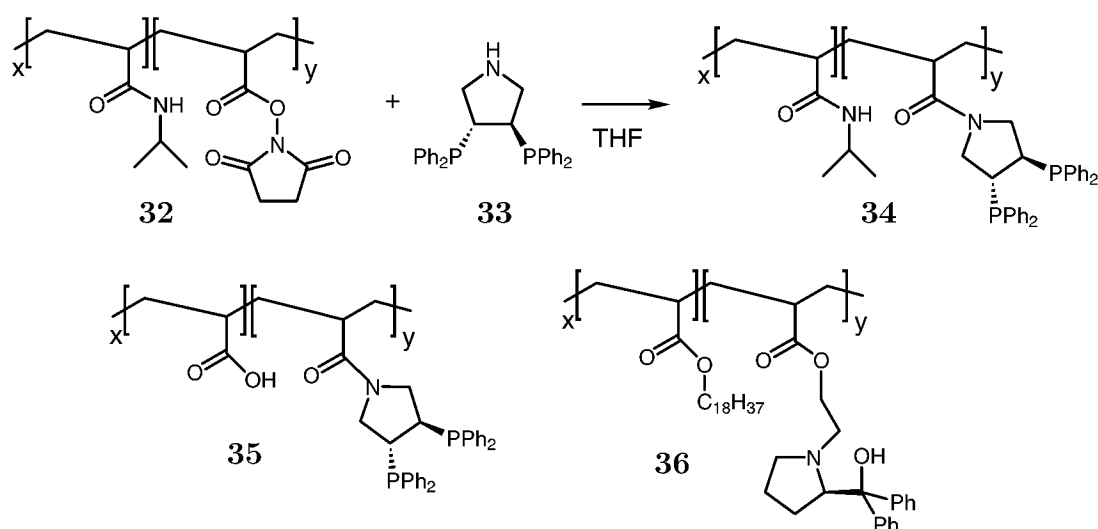


Abbildung 4.3: Polymeranbindung an Polyacrylsäure-Derivate.

Das resultierende Polyacrylamid **34** zeichnet sich durch hervorragende Lösungseigenschaften in polaren Lösungsmitteln aus. Hydrierungen von *N*-Benzoylamidozimtsäure im wässrigen Medium ergaben Enantiomerenüberschüsse im Bereich des freien Katalysators (90% ee), wobei die Wiedergewinnung von **34** durch Membranfiltration erfolgte. In einem anderen Fall erfolgte die Polymeranbindung des Pyrphos-Liganden durch direkte Modifikation von Polyacrylsäure [86]. Das resultierende Polymer **35** lässt sich aufgrund seiner Polarität in der wässrigen Phase eines 2-Phasensystem (Wasser/Ethylacetat) immobilisieren und nach Phasentrennung wiedergewinnen. Die erzielten Enantiomerenüberschüsse bei der Hydrierung von *N*-Acetamidozimtsäure lagen bei 83% und waren somit deutlich niedriger als im Fall des freien Katalysators (93%).

Die nachträgliche Anbindung eines Aminoalkohols an ein Copolymer aus 2-Hydroxyethylmethacrylat und Octadecylmethacrylat (Katalysator **36**) für die Diethylzinkreaktion und dessen Einsatz in einem kontinuierliche betriebenen

Membranreaktor wurde ebenfalls beschrieben [75]. Die erzielten Enantiomereüberschüsse (80%) sind jedoch deutlich niedriger als die für den freien Katalysator (97%).

Hinsichtlich des im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Gao-Noyori-Katalysators **1** wurde in einer jüngst erschienenen Publikation ebenfalls eine Polymeranbindung an Polyacrylsäure **37** beschrieben [45] (Abbildung 4.4). Die Synthese von

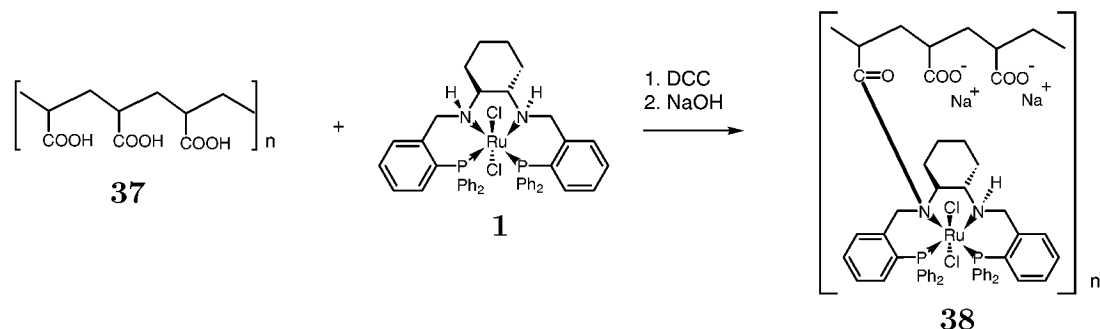


Abbildung 4.4: Polymeranbindung des Gao-Noyori-Katalysators (**1**) an Polyacrylsäure (**37**).

38 besticht durch ihre Einfachheit, da unmittelbar der unmodifizierte Katalysator **1** angebunden wird. Wider erwarten zeigt der polymergebundene Katalysator **37** vergleichbare Enantioselektivitäten wie der freie Katalysator (Enantiomerenüberschüsse bis 96%), obwohl durch die Polymeranbindung mit einem sehr kurzen Linker (CO-Gruppe) eine große räumliche Nähe von katalytisch aktiven Zentrum und Polymergrundgerüst gegeben ist. Auf das Auftreten von sterischen Hinderungen deutet jedoch die gravierende Abnahme der katalytischen Aktivität des Katalysators hin, da die *tof*-Werte von ca. 2 h^{-1} um den Faktor 15 kleiner sind als beim freien Katalysator (, Satzreaktor, 100 mM Acetophenon, 0,5 mM Katalysator, 46°C). Auf weitere Ursachen hierfür wird in Abschnitt 4.4 auf Seite 49 eingegangen. Aufgrund der hohen Polarität von **38**, welche bis zur Wasserlöslichkeit reicht, konnte eine Recyclierung durch Ausfällung und Filtration nach Zugabe von Hexan erreicht werden. Als Folge dieser Prozedur nahm jedoch die Aktivität um ca. 10 % und der erzielbare Enantiomerenüberschuss von 96% auf 80% deutlich ab. Das wesentliche Problem dieser Anbindung besteht darin, dass der Katalysator **1** zwei Aminofunktionen pro Molekül besitzt und demnach eine Quervernetzung von Polymerketten bewirken kann. Als Folge würden schwerlösliche Polymere resultieren. In der vorliegenden Publikation wurde dieses Problem umgangen, indem ein kurzes Polyacrylsäurepolymer mit einem Molekulargewicht M_W von 1211 g/mol verwendet wurde, sodass im Fall einer Quervernetzung keine unlöslichen Polymere entstehen. Bei der Verwendung größerer Polymere wäre dieses Problem jedoch unvermeidbar.

4.1.2.3 Modifikation von Polyethylenglykolen

Polyethylenglykole lassen sich ausschließlich an den endständigen Hydroxy-Gruppen⁵ funktionalisieren, da keine weiteren geeigneten funktionellen Gruppen im Polymer vorhanden sind. Aus diesem Grund lassen sich nur geringe Beladungen des Polymers erzielen. Abbildung 4.5 zeigt die Anbindung eines Cinchona-Alkaloid-Liganden **40** für die osmiumkatalysierte Dihydroxilierung von Olefinen [56, 20].

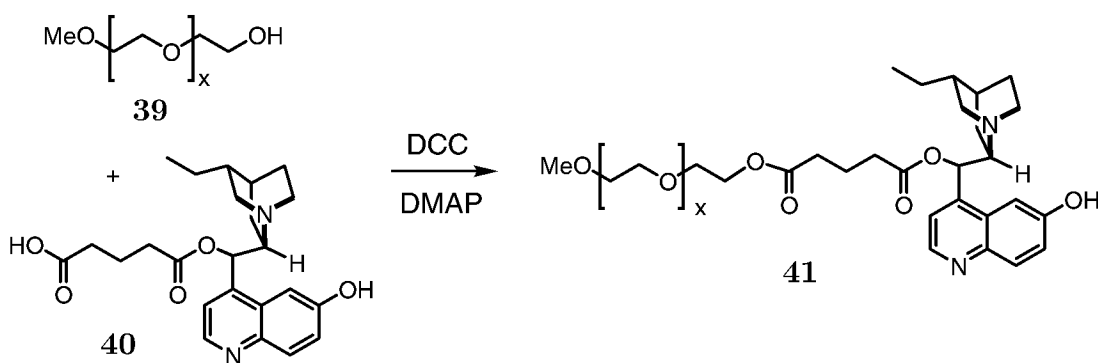


Abbildung 4.5: Polymeranbindung an ein Polyethylenklykol.

Die Wiedergewinnung von **41** erfolgte durch Filtration nach Ausfällung mit Diethylether. Die erzielten Enantiomerenüberschüsse waren mit dem freien Katalysator vergleichbar. Eine Variante von **41** wurde ebenfalls in einem kontinuierlich betriebenen Membranreaktor eingesetzt [130]. Der polymergebundene Ligand konnte hierbei erfolgreich durch die Membran zurückgehalten werden, wohingegen das für die Katalyse erforderliche Osmat aufgrund unzureichender Komplexierung aus dem Reaktor ausgespült wurde⁶. Vorteil der Polyethylenglykole ist die gute Löslichkeit in Lösungsmitteln mit unterschiedlicher Polarität (Wasser, Methylenchlorid, Alkohole, etc.).

4.1.2.4 Dendrimere

Dendrimere gehören nicht zu der Gruppe der homogen löslichen Polymere, da der Aufbau der dendritenartigen Struktur⁷ eine mehrstufige repetitive Synthese erfordert und im Gegensatz zu einer einstufigen Polymerisationsreaktion [95]. Sie finden hier dennoch Erwähnung, da sie gleichfalls eine sehr gute Möglichkeit für die Erhöhung des Molekulargewichtes von Homogenkatalysatoren darstellen [104]. Der besondere Vorteil der Dendrimere liegt darin, dass Makromoleküle

⁵Methoxy-Polyethylenglykol **39** in Abbildung 4.5 besitzt nur eine endständige Hydroxyfunktion.

⁶Vgl. Abschnitt 3.1.1 auf Seite 16 hinsichtlich der erforderlichen Komplexeigenschaften.

⁷In Anlehnung an die verästelte Struktur von Nervenzellen, den so genannten Dendriten [95].

mit definierter Struktur erhalten werden [41]. Die in der Literatur beschriebenen katalysatorfunktionalisierten Dendrimere weisen bis dato jedoch Molekulargewichte $\leq 20000 \text{ g/mol}$ auf⁸, sodass eine hohe Retention durch Membranen erschwert ist. Es wurden dennoch Beispiele für Membrananwendungen beschrieben [64, 54, 74], bei denen teilweise gute Retentionswerte gefunden wurden [23].

4.2 Anforderungen an das Polymer

Mit Blick auf die Anwendung eines polymerangebundenen Homogenkatalysators in einem Membranverfahren ergeben sich hinsichtlich des verwendeten Polymers besondere Anforderungen:

- Das Polymer muss in den verwendeten organischen Lösungsmitteln gut löslich sein.
- Das Polymer muss membranrückhaltbar sein.
- Das Polymer soll sich chemisch inert gegenüber dem Reaktionsmedium verhalten.
- Das Polymer muss sich gut mit dem Katalysator funktionalisieren lassen.
- Das Polymer muss leicht und kostengünstig zugänglich sein.

Nachfolgend wird auf die Details des verwendeten Polymers und der eingesetzten Anbindungsstrategie eingegangen.

4.3 Polysiloxane

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Polymerklasse der homogen löslichen Polysiloxane verwendet, da diese Polymere eine Vielzahl der oben beschriebenen Anforderungen erfüllt. Der Einsatz von Polysiloxanen geht auf die Heterogenisierung von Katalysatoren an Silicagel zurück, welches sich als robuste Trägermatrix erwiesen hat [127]. Polysiloxan stellt die lösliche Variante dieses Materials dar, wobei jeweils zwei Koordinationsstellen des Siliziums durch organische Reste (zumeist Methyl oder Phenyl) belegt werden. Auf diese Weise wird eine Quervernetzung der Silizium-Atome über Sauerstoff-Brücken verhindert, sodass eine lineare Anordnung der Silizium-Sauerstoff-Einheiten besteht. Eine Darstellungsmöglichkeit für Polysiloxane ist die Equilibrierungspolymerisation von einem cyclischen Siloxanmonomer (z.B. Octamethyltetracyclosiloxan **42**) mit einem linearen Siloxanmonomer **43** [96] (Abbildung 4.6). Durch die Variation

⁸Vermutlich auf die erschwerte Aufreinigung mit steigendem Molekulargewicht zurückzuführen.

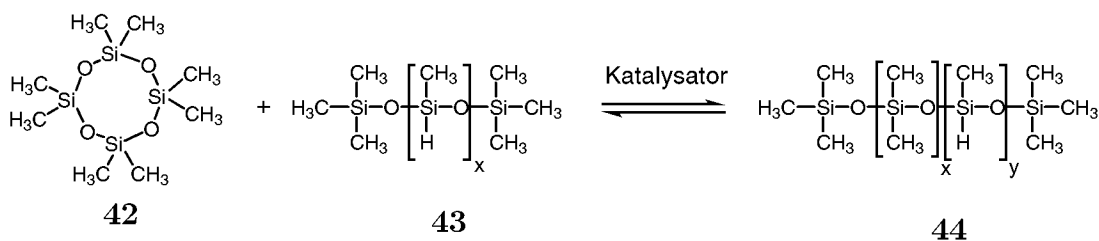


Abbildung 4.6: Darstellung eines Polysiloxan-Copolymers durch Equilibrierungspolymerisation.

des linearen Bausteines **43** lassen sich gezielt unterschiedliche Copolymere, wie z.B. das Methylhydrosiloxan - Dimethylsiloxan **44**, herstellen [134]. Bei der Equilibrierungsreaktion vollzieht sich durch Zugabe einer katalytischen Menge Säure eine Polymerisation bis zur Gleichgewichtseinstellung von Polymerauf- und Polymerabbau. Auf diese Weise lassen sich Polymere mit Molekulargewichten bis 100000 g/mol und Dispersitäten im Bereich von 2 erzeugen⁹. Ein alternativer Zugang zu Polysiloxanen ist über anionische oder kationische Polymerisationsreaktionen möglich, welche jedoch einen erheblichen experimentellen Aufwand erfordern [71]. Polysiloxane zeichnen sich im allgemeinen durch eine gute chemische Beständigkeit aus. Bei höheren Temperaturen ($\geq 200^\circ\text{C}$) werden jedoch hydrolytische Abbaureaktionen durch Säuren und Basen beschrieben [71]. Im Zusammenhang der hier verwendeten Transferhydrierung kommt diesem Aspekt Bedeutung zu, da eine Base für die Aktivierung des Katalysators verwendet wird (vgl. Abschnitt 3.1.5 auf Seite 22). Ferner besitzen Polysiloxane vielseitige Lösungseigenschaften [134] und lassen sich nachträglich effektiv modifizieren. Hierfür steht mit der Hydrosilylierung eine Reaktion zur Verfügung, welche sich durch hohe Ausbeuten und ausgezeichnete Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen auszeichnet [102]. Abbildung 4.7 zeigt ein erfolgreiches Beispiel für die Funktionalisierung eines Methylhydrosiloxan - Dimethylsiloxan Copolymers **44** mit einem Aminoalkohol **45** für die CBS-Reduktion [40]. Die mit **46** erzielbaren Enantiomerenüberschüsse bei der Reduktion von Acetophenon lagen in der gleichen Größenordnung wie die des freien Katalysators.

Polysiloxane sind aufgrund ihrer guten Löslichkeit, chemischen Beständigkeit und exzellenten Funktionalisierbarkeit hervorragend für die Anbindung von Homogenkatalysatoren geeignet. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die in Tabelle 4.1 gezeigten Polysiloxane verwendet. Das Polysiloxan **a** mit einem mittleren Mole-

⁹Persönliche Mitteilung von Herrn Dr. Winkhofer, Wacker GmbH, Deutschland, bzw. [71].

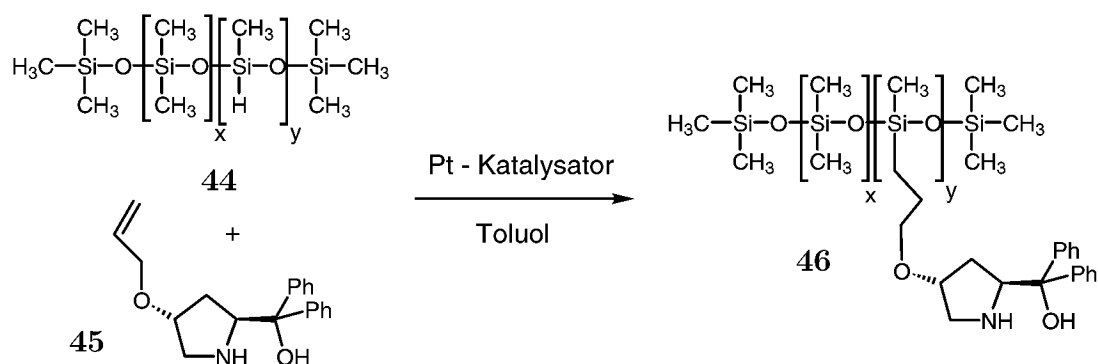


Abbildung 4.7: Katalysatoranbindung an ein Polysiloxan durch Hydrosilylierung [40].

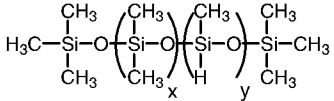
				
Polysiloxan	x	y	Funktionalisierung	Molekulargewicht
a	24,6	5,4	18%	2300 g/mol
b	135	26	19 %	11700 g/mol

Tabelle 4.1: Verwendete Methylhydrosiloxan-Dimethylsiloxan-Copolymere.

kulargewicht von 2300 g/mol¹⁰ und einer Funktionalisierung von 18%¹¹ ist kommerziell erwerblich¹². Das Polysiloxan **b** wurde freundlicherweise von Herrn Dr. Winkhofer, Wacker GmbH Deutschland, zur Verfügung gestellt. Es besitzt ein mittleres Molekulargewicht von 11700 g/mol¹³ bei einer Funktionalisierung von 19%¹⁴.

4.4 Durchgeführte Katalysatorsynthese

Die Polymeranbindung des Gao-Noyori-Katalysators **1** an ein Polysiloxanpolymer mittels Hydrosilylierung erforderte die Einführung eines Linkers an einen geeigneten Anknüpfungspunkt am Katalysator. Abbildung 4.8 zeigt die in diesem Zusammenhang vielversprechendsten Anbindungsstrategien. Die jeweiligen

¹⁰Bestimmt durch Gel-Permeations-Chromatographie (GPC) gegen Polystyrolstandard in THF, Dispersität ist 1,4.

¹¹Ermittelt mit ¹H-NMR-Spektrometrie.

¹²ABCR Deutschland GmbH.

¹³GPC gegen Polystyrolstandard in Toluol. Dispersität 1,5.

¹⁴Ermittelt mit ²⁹Si-NMR-Spektrometrie.

4 Polymeranbindung des Gao-Noyori-Katalysators

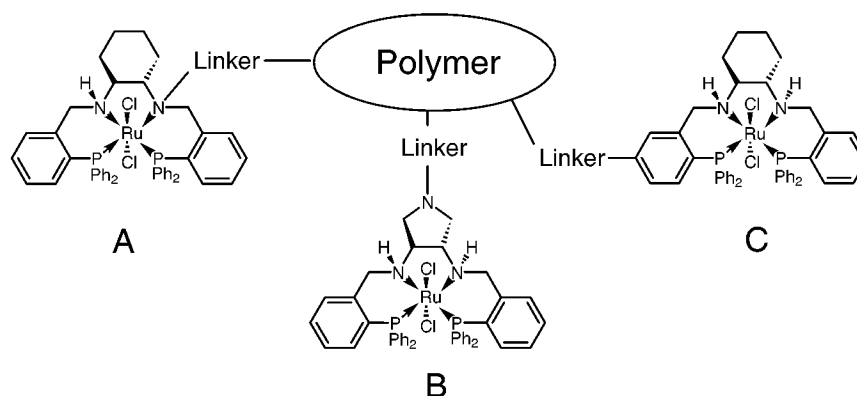


Abbildung 4.8: Mögliche Anbindungsvarianten (A, B, C) für den Gao-Noyori-Katalysator.

Varianten weisen Vor- und Nachteile hinsichtlich des vermuteten Einflusses auf die Katalysatoreigenschaften (Aktivität und Enantioselektivität) sowie die Eignung zur Polymeranbindung auf:

- **Variante A:**

Die Anbindung über eine Amino-Funktion des Liganden hat den entscheidenden Vorteil, dass der Ligand nicht modifiziert werden muss und die Polymeranbindung über wenige Schritte möglich ist. Da den Amino-Funktionen im Rahmen des katalytischen Mechanismus jedoch wesentliche Bedeutung zukommt¹⁵, sind bei dieser Anbindungsvariante erhebliche Auswirkungen auf die katalytischen Eigenschaften zu erwarten. Wie bereits in Abschnitt 4.1.2.2 auf Seite 44 ausgeführt, könnte in einer jüngst erschienen Publikation gezeigt werden [45], dass bei einer Polymeranbindung gemäß Variante A die Enantioselektivität des Katalysators erhalten blieb. Die katalytische Aktivität nahm jedoch um den Faktor 15 ab, was unter anderem auf die Blockierung einer mechanistisch relevanten Amino-Funktion zurückzuführen ist. Ein weiterer Nachteil dieser Variante besteht darin, dass der Katalysator zwei Amino-Funktionen besitzt und daher eine Quervernetzung von Polymerketten bewirken kann. Als Folge nimmt die Löslichkeit des polymergebundenen Katalysators ab, was sich insbesondere bei den größeren, im Rahmen dieser Arbeit eingesetzten, Polymeren auswirken wird. Aus diesem Grund kam diese Variante für den hier angestrebten Membranprozess nicht in Frage.

- **Variante B:**

Diese Variante der Katalysatoranbindung über den Stickstoff im Pyrrolidin-

¹⁵Vgl. Abschnitt 3.2.1 auf Seite 30.

Ring besitzt den Charme, dass ein symmetrischer Katalysator an das Polymer angebunden wird, was sich in einer kürzeren Syntheseroute niederschlagen würde. Problematisch ist jedoch, dass es sich hierbei um einen deutlich veränderten Katalysator handelt, da die chirale Induktion durch einen 5-Ring anstatt eines 6-Ringes vermittelt wird. Die Auswirkungen dieser Modifikation auf die Enantioselektivität ließ sich im Vorhinein nicht abschätzen. Aus diesem Grund wurde der Erfolg dieser Anbindungsvariante als zu ungewiss erachtet.

• **Variante C:**

Der wesentliche Nachteil dieser Anbindungsvariante besteht darin, dass die unsymmetrische Einführung des Linkers eine aufwendige Synthese erfordert. Ebenfalls ungewiss war, ob die Aufhebung der C_2 -Symmetrie¹⁶ des Katalysators einen Einfluss auf die Enantioselektivität des Katalysators ausüben würde. Da sich die Modifizierung jedoch auf die äußere Katalysatorsphäre beschränkte, wurde dieser Variante die größte Erfolgswahrscheinlichkeit zugesprochen, die stereochemischen Verhältnisse am aktivem Zentrum am geringsten zu beeinflussen. Aus diesem Grund wurde sich für diese Anbindungsvariante entschieden, welche in Abbildung 4.9 für die Anbindung an ein Polysiloxanpolymer ausgeführt ist.

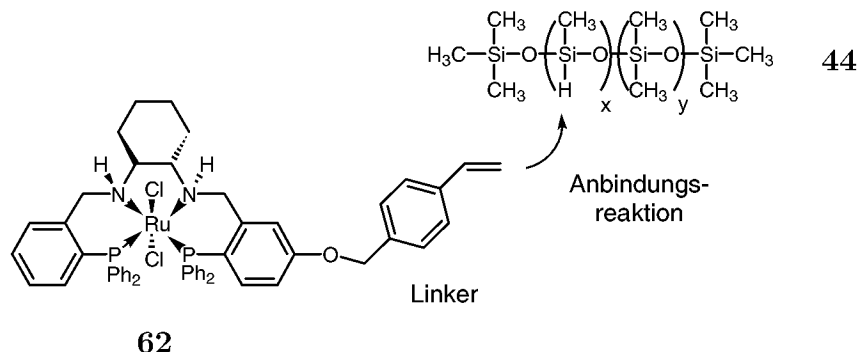


Abbildung 4.9: Anbindung des Gao-Noyori-Katalysators im Sinne der Variante C aus Abbildung 4.8 an ein Polysiloxanpolymer **44**.

Abbildung 4.10 zeigt eine Übersicht der konvergenten Synthese zur Darstellung des anbindungsfähigen Katalysators **62** im Sinne der Variante C aus Abbildung 4.8. Den Verbindungen **52** und **58** kam hierbei ein Schlüsselcharakter zu. Die Synthese von **52** erforderte eine selektive Monofunktionalisierung des chiralen Bausteins (1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexans **50** und war notwendig für den Aufbau des unsymmetrischen Liganden. Die Linkereinheit für die Polymeranbindung wurde

¹⁶ C_2 -Symmetrie besagt, dass im Molekül eine Drehspiegelachse vorhanden ist.

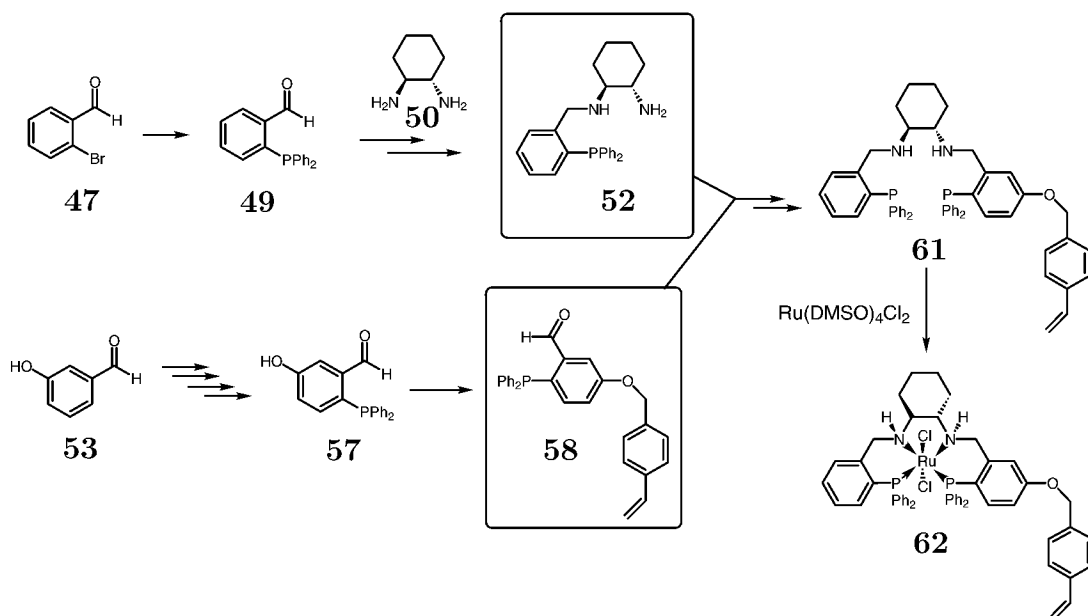


Abbildung 4.10: Übersicht der Synthese des anbindungsfähigen Katalysators **62** mit den die Schlüsselkomponenten **52** und **58**.

in Form der Vinylbenzyleinheit in **58** eingeführt. Die Kombination beider Bausteine lieferte den anbindungsfähigen Ligand **61**, welcher durch Einführung des Rutheniums zum anbindungsfähigen Katalysator **61** umgesetzt wurde. Im Folgenden werden die einzelnen Syntheseschritte im Detail beschrieben.

4.4.1 Darstellung des anbindungsfähigen Katalysators

Für die Darstellung des Liganden war die Synthese zweier Aryldiphenylphosphane notwendig (**49** und **57**), in welchen der Arylring unterschiedliche Substituenten trug. In der Literatur werden hierfür metallorganische Methoden beschrieben, bei dem ein nucleophiles Arylmetallid (Lithium oder Magnesium) mit dem elektrophilen Chlordiphenylphosphan umgesetzt wird [62, 73]. Diese Vorgehensweise erfordert den Schutz von Aldehyd- und Hydroxyfunktionen. Weiterhin bedingen lithiumorganische Reaktionen infolge der hohen Reaktivität niedrige Reaktionstemperaturen bis -78°C , wohingegen magnesiumorganische Reaktionen häufig eine zu geringe Reaktivität in Abhängigkeit von den Substituenten des Aryl-Bausteins aufweisen. Für die Synthese der Aryldiphenylphosphane **49** und **57** konnten diese Probleme durch Verwendung einer palladiumkatalysierten P-C-Kupplung eines Arylhalogenids mit Diphenylphosphan umgangen werden¹⁷ [82].

¹⁷An dieser Stelle gilt der besondere Dank Kirsten Wenz (Arbeitskreis Bolm, Aachen) für ihre substantiellen Anregungen in Fragen der Palladiumchemie.

Abbildung 4.11 zeigt die Reaktion am Beispiel der Synthese von **49** (Ausbeute 85%), bei der wahrscheinlich eine elektrophile Aryl-Palladium-Halogenid-Spezie mit dem nucleophilen Diphenylphosphan reagierte. Der entstandene Bromwasserstoff wurde durch Verwendung der Base Triethylamin als Hydrobromid abgefangen. Wesentlich war, dass keine Nebenreaktion mit der Aldehydfunktion auftrat und daher auf die Einführung einer Schutzgruppe verzichtet werden konnte. Auf diese Weise wurden zwei zusätzliche Reaktionsschritte (Schützung und Entschützung) vermieden. Unter Einbeziehung der Palladiumkupplung kann-

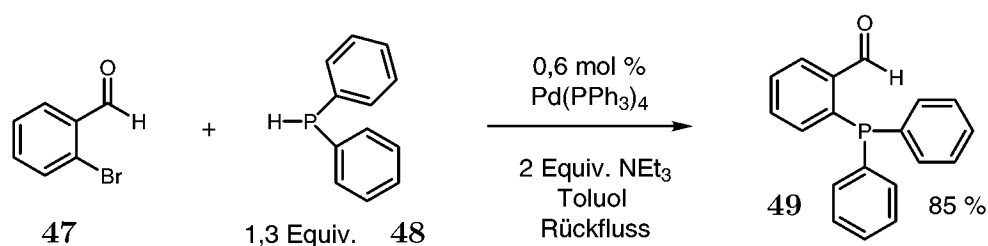


Abbildung 4.11: Darstellung des Aryldiphenylphosphans **49** durch eine palladiumkatalysierte Kupplungsreaktion.

te die Synthese von **52** in drei Schritten durch selektive Monofunktionalisierung des (1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexans **50** durchgeführt werden (Abbildung 4.12). Dies wurde durch langsame Zugabe von **49** zu einem Überschuss von **50** (4 Äquivalente) bei einer Reaktionstemperatur von 0°C erzielt.

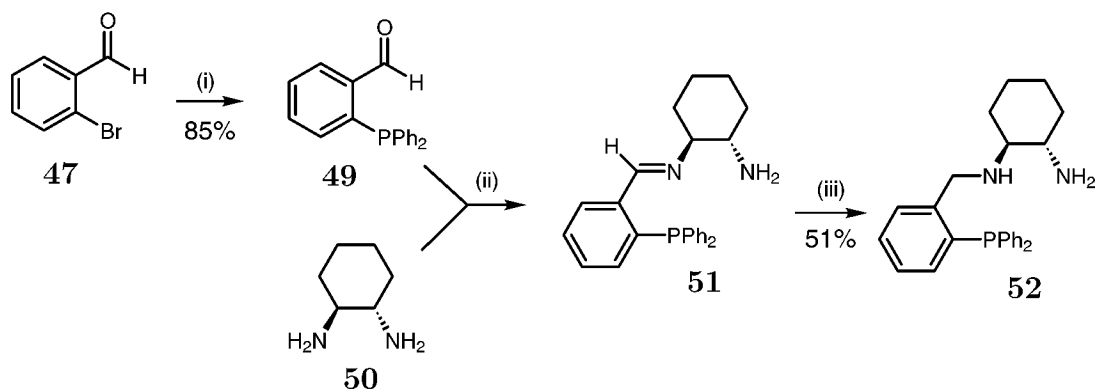


Abbildung 4.12: Darstellung der Schlüsselkomponente **52**. Reagenzien und Bedingungen: (i) 1,3 Equiv. HPPH_2 , 0,6 mol% $\text{Pd(PPh}_3)_4$, 2 Equiv. NEt_3 , Toluol, Rückfluss; (ii) 4 Equiv. **50**, EtOH, 0°C; (iii) EtOH, 4 Equiv. NaBH_4 , RT.

4 Polymeranbindung des Gao-Noyori-Katalysators

Unter diesen Bedingungen wurde nur eine Aminofunktion zum Imin **51** umgewandelt, was sich mit Hilfe von ^1H -NMR gut verfolgen ließ¹⁸. Eine Aufarbeitung dieses Produktes war aufgrund der Hydrolyseempfindlichkeit der Iminfunktion von **51** jedoch nicht möglich. Infolge der Hydrolyse entstanden bei der Aufkonzentrierung des Produktes erhebliche Mengen des difunktionalisierten Amins. Um diese Nebenreaktion zu vermeiden, wurde die gebildete Iminfunktion von **51** unmittelbar im Anschluss an die Reaktion mit Natriumborhydrid zum Amin **52** reduziert. Die Aufarbeitung von **52** erfolgte durch Fällung als Hydrochlorid (Ausbeute des freien Amins 51%). Auf diese Weise konnte der Überschuss des (1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexans (**50**) vollständig abgetrennt werden. Dieser Abtrennung kam erhebliche Bedeutung zu, da andernfalls zweifach anbindungsfähige Katalysatorbausteine entstanden wären, welche eine Quervernetzung der Polymerketten bei der Polymeranbindung bewirken könnten. Die Synthese der zweiten Schlüsselkomponente **58** ist in Abbildung 4.13 dargestellt.

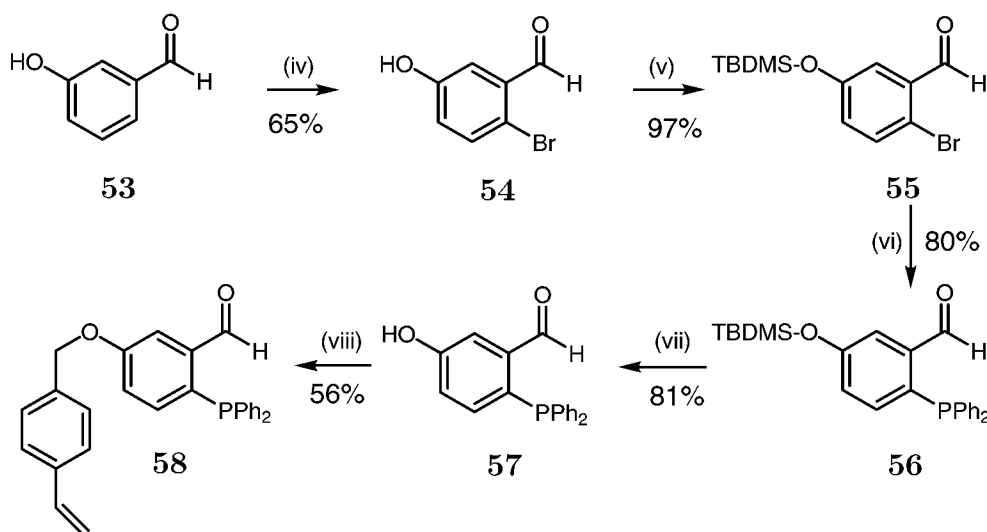


Abbildung 4.13: Darstellung der Schlüsselkomponente **58**. Reagenzien und Bedingungen: (iv) 1 Equiv. Br_2 , CHCl_3 ; (v) 1,2 Equiv. TBDMSCl, Imidazol, DMF; (vi) 1,3 Equiv. HPPH_2 , 0,6 mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 2 Equiv. Et_3N , Toluol, Rückfluss; (vii) 2 Equiv. KF , 0,25 Equiv. wässrige HBr (48%), DMF; (viii) 4 Equiv. NaH , 1 Equiv. Vinylbenzylchlorid, DMF.

Hierbei erfolgte die Bildung des Phosphans analog der in Abbildung 4.11 gezeigten Palladiumkupplung. Ausgehend von dem Edukt 2-Hydroxybenzaldehyd **53** wurde zuvor eine selektive Kernbromierung von **53** vollzogen. Die Reaktion ist

¹⁸Die Iminprotonensignale des mono- und difunktionalisierten Produktes unterscheiden sich deutlich (8,74 ppm zu 8,62 ppm in CDCl_3).

literaturbeschrieben [61] und wurde im Maßstab bis 150 g mit Ausbeuten von 65% durchgeführt. Ferner musste die phenolische Hydroxyfunktion geschützt werden um eine Deprotonierung durch die für die Palladiumkupplung notwendige Base Triethylamin zu vermeiden. Zu diesem Zweck wurde die Hydroxyfunktion als *tert.*-Butyldimethylsilylether (TBDMS-Ether) geschützt (Ausbeute 97%). Der TBDMS-Ether **55** konnte anschließend unter identischen Bedingungen, wie in Abbildung 4.11 beschrieben, phosphoriert werden (Ausbeute 80%). Die TBDMS-Schutzgruppe ließ sich anschließend durch Verwendung von Kaliumfluorid und Bromwasserstoffsäure entfernen, sodass die Komponente **57** mit einer Ausbeute von 81% erhalten wurde. **57** wurde nachfolgend einer klassischen Ethersynthese mit Vinylbenzylchlorid **59** als Linker-Baustein unterzogen, welches mittels der Vinylfunktion die Funktionalität für die Polymeranbindung bereitstellte. Bei der Ethersynthese wird das Natriumhydrid zu einer Vorlage von **57** und Vinylbenzylchlorid **59** gegeben. Auf diese Weise wurden die Nebenreaktionen des gebildeten Phenolats mit der Aldehydfunktion (Bildung von Acetalen) minimiert, da es durch das reaktivere Vinylbenzylchlorid (**59**) abgefangen wurde. **58** wurde dennoch nur mit einer moderaten Ausbeute von 56% erhalten¹⁹.

Die Synthese des vollständigen Liganden **61** erfolgte durch Umsetzung von **52** und **58** im Sinne der Abbildung 4.14. Für diese Reaktion war entscheidend, dass der Überschuss an (1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan (**50**) bei der Synthese von **52** vollständig abgetrennt wurde, da ansonsten ein symmetrisches Nebenprodukt mit zwei Linkereinheiten entstanden wäre. Dieses Nebenprodukt hätte eine Quervernetzung einzelner Polymerketten bei der Polymeranbindung bewirken können. Das erzeugte Imin **60** wurde mit Natriumborhydrid ohne Aufarbeitung zum Amin **61** reduziert (Ausbeute 79%), welches den vollständigen Liganden darstellt. Dieser wurde durch Umsetzung mit dem Rutheniumkomplex $Ru(DMSO)_4Cl_2$ zum anbindungsfähigen Katalysator **62** umgesetzt (Ausbeute 55%). Wesentlich für den Erfolg der nachfolgenden Polymeranbindung war, dass sich **62** säulenchromatographisch aufreinigen ließ und daher in hoher Reinheit zur Verfügung stand.

4.4.2 Polymeranbindung des Katalysators

Die Polymeranbindung von **62** an die in Tabelle 4.1 auf Seite 49 gezeigten Polysiloxan-Copolymere erfolgte durch die in Abschnitt 4.3 erwähnte Hydrosilylierungsreaktion (Abbildung 4.15). Aufgrund der quantitativen Ausbeute dieser Reaktion ließen sich unterschiedliche Funktionalisierungen des Polymers realisieren. Mit dem Ziel, den optimalen Anbindungsgrad zu ermitteln, wurden verschiedene Polymere mit 2, 2,9, 5 und 10% Katalysator funktionalisiert. Hierbei wurde nur ein Teil der zur Verfügung stehenden Si-H-Einheiten umgesetzt, sodass die verbleibenden Einheiten mit polaren tris-(2-Methoxyethoxy)-Silyl-Gruppen

¹⁹Ein alternativer Ansatz wäre unter Phasentransferkatalysebedingungen erfolgsversprechend.

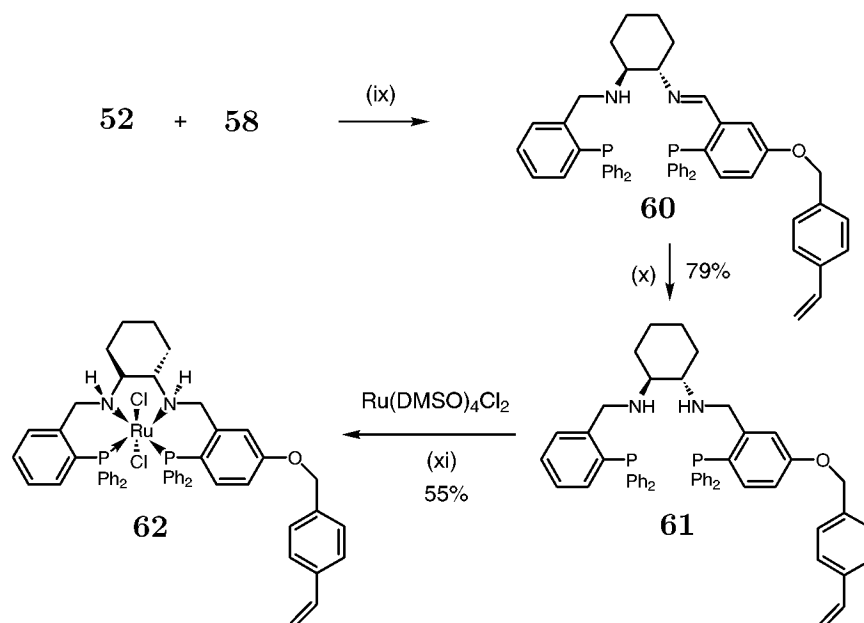


Abbildung 4.14: Darstellung des anbindungsfähigen Katalysators. Reagenzien und Bedingungen: (ix) EtOH, Rückfluss; (x) 10 Equiv. NaBH₄, EtOH, RT; (xi) 2 Equiv. Ru(DMSO)₄Cl₂, Toluol, Rückfluss.

63 verknüpft wurden²⁰, welche gleichzeitig einer Verbesserung der Löslichkeit dienten. Das resultierende Polymer bestand demnach aus drei Einheiten, welche mit „X“ (Dimethylsiloxan-Einheit des Polymergrundgerüsts), „Y“ (Einheit mit Katalysator), „Z“ (Einheit mit lösungsvermittelnder tris-(2-Methoxyethoxy)-Silyl-Gruppe) in (Abbildung 4.15) gekennzeichnet werden. Aus der unterschiedlichen Zusammensetzung der Polymere folgten unterschiedliche Lösungs- und Aktivitätseigenschaften für die Transferhydrierung. Die Einflüsse der verschiedenen Funktionalisierungen auf die Löslichkeit im Reaktionssystem²¹ und die Aktivität²² hinsichtlich der Reduktion von Acetophenon (250 mM) sind in Tabelle 4.2 für die zwei verwendeten Polymere dargestellt. Auf einen Vergleich mit dem freien Katalysator wird im nachfolgenden Kapitel auf Seite 66 (ff.) eingegangen. Bei dieser Untersuchung wurde der Fokus auf das größere Polysiloxanpolymer (Polymer **b** in Tabelle 4.1 auf Seite 49) gelegt, da bessere Retentionswerte für dieses Polymer zu erwarten waren²³. Als Ergebnis wurde eine optimale Funktio-

²⁰In der Literatur wird hierbei häufig vom "endcappen" gesprochen.

²¹Details zur Löslichkeit in Abschnitt 5.2.1 auf Seite 60.

²²Details zur Aktivitätsbestimmung finden sich in Abschnitt 3.2.4 auf Seite 38 und Abschnitt 12.4.2 auf Seite 172.

²³Vgl. Abschnitt 5.2.2 auf Seite 63.

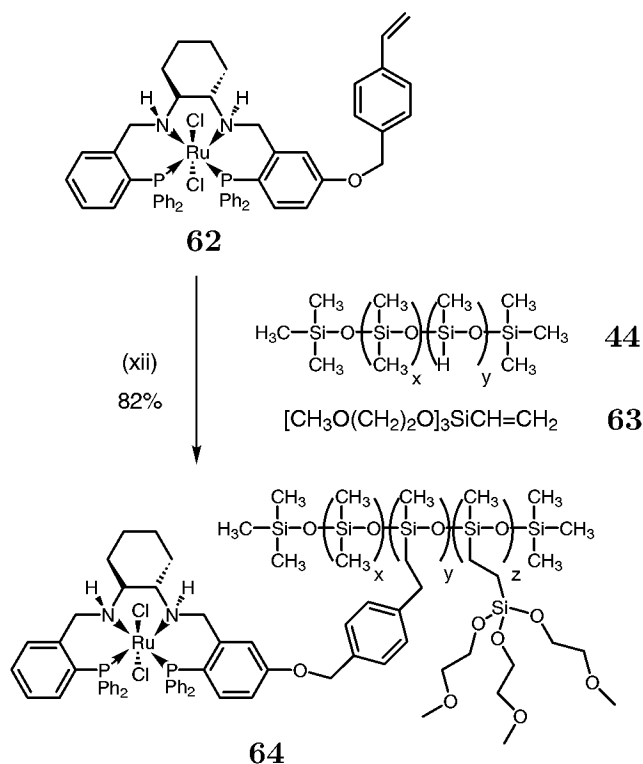


Abbildung 4.15: Polymeranbindung des Katalysators. Reagenzien und Bedingungen: (xii) Platinkatalysator, Toluol, 50°C.

Funktionalisierung (%)	x (mmol/g)	y	z	M _n (g/mol)	tof ₍₀₎ (1/min)	Löslichkeit	
5	0,331	24,6	1,5	3,9	4525	1,0	sehr gut
2	0,166	135	3,3	22,7	19710	0,94	gut
2,9	0,228	135	4,7	21,3	20658	1,1	gut
5	0,354	135	8,1	17,8	23039	1,01	gut
10	0,573	135	9,7	9,7	28630	0,43	mäßig

Tabelle 4.2: Aktivität (250 mM Acetophenon, 2 Äquivalente Isopropylat, 45°C) und Löslichkeit im Lösungsmittelgemisch 80 Vol.% Isopropanol, 20 Vol.% Methylenchlorid in Abhängigkeit von der Funktionalisierung.

nalisierung von 2,9% bei einer guten Löslichkeit ermittelt. Das mittlere Molekulargewicht (M_n) des Polymers wurde zu 20658 g/mol berechnet²⁴ und durch GPC-Messungen (gegen Polystyrolstandard in THF) zu 21130 g/mol bei einer Dispersität von 2,1 bestimmt.

4.4.3 Polymersynthese im Gramm - Maßstab

Für die Darstellung ausreichender Mengen des polymergebundenen Katalysators wurden 5,6 g des Polysiloxan-Copolymers (Polymer **b** in Tabelle 4.1 auf Seite 49) mit 2,9% Katalysator funktionalisiert und anschließend aufgereinigt. Zu diesem Zweck wurde eine Anlage zur Membranfiltration verwendet, deren Fließbild in Abbildung 4.16 dargestellt ist²⁵.

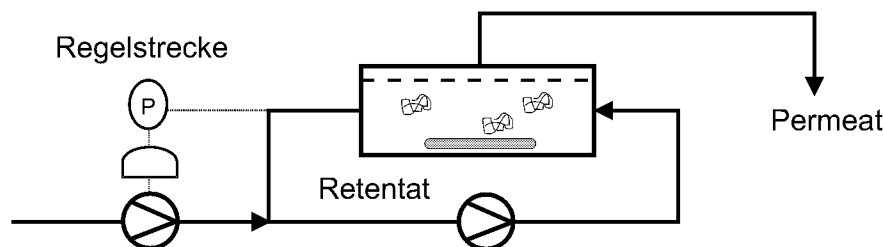


Abbildung 4.16: Membrananlage zur Polymeraufreinigung.

Die Anlage bestand aus einem 10 ml Standardmembranreaktor²⁶, in welchem die Membran im „cross flow“ angeströmt wurde. Sie ermöglichte eine zuverlässige Aufreinigung von Polymeren im Gramm-Maßstab, wobei der Betrieb in einem automatisierbaren constant pressure-Modus erfolgte. Hierbei wurde das Lösungsmittel über eine druckabhängige Regelstrecke derart nachdosiert, dass in der Anlage ein konstanter Druck von 10 bar herrschte. Auf diese Weise wurden transmembrane Flüsse bis zu 50 ml/h, entsprechend $\text{ca. } 1 \text{ l} \cdot (\text{h} \cdot \text{bar} \cdot \text{m}^2)^{-1}$, erreicht. Als Resultat der Aufarbeitung wurden 8,2 Gramm des polymergebundenen Katalysators erhalten (Ausbeute 82%).

4.5 Zusammenfassung

- Für die Molekulargewichtsvergrößerung des Katalysators wurden Polysiloxanpolymere aufgrund der effektiven Funktionalisierbarkeit und der guten Lösungseigenschaften ausgewählt.

²⁴Die Berechnung erfolgte anhand der ermittelten Funktionalisierung (¹H-NMR und Elementaranalyse) und des mittleren Molekulargewichts des Ausgangspolymers.

²⁵Die Anlage wurde in Zusammenarbeit mit Lasse Greiner aufgebaut.

²⁶Vgl. hierzu Aufbau des Membranreaktors in Abschnitt 6.1 auf Seite 80.

- Die Anbindung des Katalysators mittels Hydrosilylierung erforderte die Einführung eines Linkers mit einer Vinyl-Funktion. Zu diesem Zweck wurde eine 12-stufige, konvergente Synthese entworfen und optimiert.
- Die effektive Anbindungsreaktion ermöglichte es, verschiedene Funktionalisierungen des polymergebundenen Katalysators zu realisieren. Überschüssige Anbindungsstellen wurden mit lösungsvermittelnden tris-(2-Methoxyethoxy)-Silyl-Gruppen belegt.
- Es zeigte sich, dass mit einer Funktionalisierung von 2,9% eines Polymers mit dem mittleren Molekulargewicht von 21000 g/mol ein Kompromiss aus Löslichkeit und Aktivität erzielt wurde.
- Das Polymer wurde im Gramm-Maßstab synthetisiert und aufgereinigt, so dass 8,2 g des polymergebundenen Katalysators erhalten wurden.

5 Eigenschaften des polymergebundenen Katalysators

5.1 Einleitung

Die Untersuchung der Eigenschaften des polymergebundenen Katalysators soll über die Einsatzbedingungen im kontinuierlich betriebenen Membranreaktor Auskunft geben und darüber hinaus die Auswirkungen der Polymeranbindung auf den Katalysator ermitteln. Hierbei lassen sich einerseits die Eigenschaften des polymergebundenen Katalysators unterscheiden, welche vorwiegend durch das Polymer beeinflusst werden. Zu diesen zählen die Löslichkeit und die Retentierbarkeit durch Ultrafiltrationsmembranen. Diese Eigenschaften werden im Folgenden als makromolekulare Eigenschaften bezeichnet. Andererseits werden die katalytischen Eigenschaften untersucht, welche vom angebundenen Katalysator abhängen. In diesem Zusammenhang sind insbesondere die Auswirkungen der Polymeranbindung auf Aktivität und Enantioselektivität des Katalysators interessant.

5.2 Makromolekulare Eigenschaften

Hauptzweck der Polymeranbindung ist die Retentierbarkeit des Katalysators mittels Ultrafiltrationsmembran. Aus der Korrelation zwischen Retention und Molekulargewicht folgt, dass möglichst große Polymere verwendet werden sollen [66]. Gleichzeitig bedingen hohe Molekulargewichte häufig schlechtere Löslichkeiten der Polymere [35]. Aus diesem Grund gilt es einen Kompromiss zwischen einer guten Löslichkeit einerseits und einer möglichst hohen Retention andererseits zu finden.

5.2.1 Löslichkeit

Eine gute Löslichkeit des polymergebundenen Katalysators im Membranreaktor ist eine wesentliche Voraussetzung für das Erzielen hoher Katalysatorkonzentrationen und somit hoher Raum-Zeit-Ausbeuten. Die Löslichkeit wird durch verschiedene Faktoren wie der Größe der Polymermoleküle, Art und Grad der Funk-

tionalisierung sowie der Polarität des polymergebundenen Katalysators bzw. des Lösungsmittels bestimmt. Bei dem hier verwendeten polymergebundenen Katalysator lassen sich den einzelnen Struktureinheiten unterschiedliche Polaritäten zuordnen, welche in Abbildung 5.1 dargestellt sind.

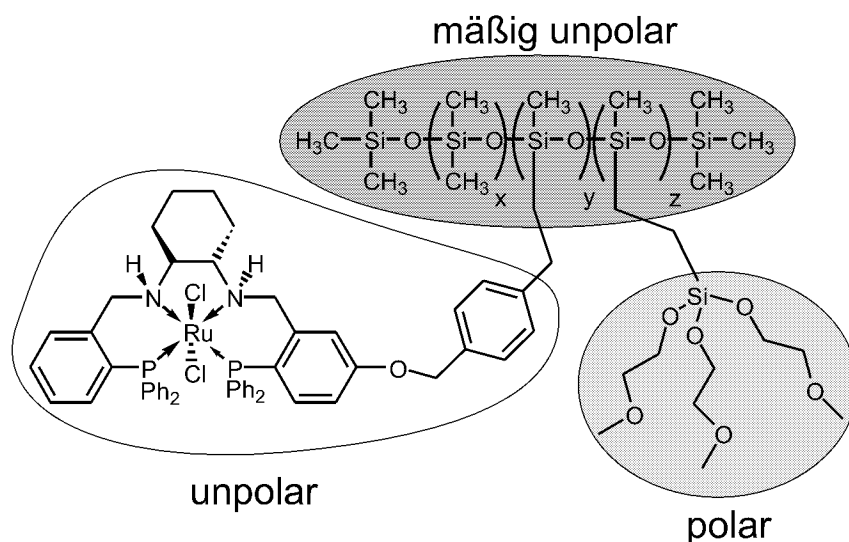


Abbildung 5.1: Polaritäten der einzelnen Polymerbestandteile.

Folgende Experimente geben hierbei Auskunft über die Lösungseigenschaften:

- Die verwendeten Polysiloxan-Polymere (vgl. Tabelle 4.1 auf Seite 49) besitzen aufgrund ihrer organischen Methyl-Seitenketten eine unpolare Natur [134]. Dennoch zeichnen sie sich durch eine unbegrenzte Löslichkeit in dem polaren Lösungsmittel Isopropanol aus. In dem sehr polaren Lösungsmittel Methanol sind sie jedoch unlöslich.
- Der Gao-Noyori-Katalysator besitzt aufgrund der apolaren Natur der hydrophoben, aromatischen Struktureinheiten eine eher geringe Löslichkeit in Isopropanol (ca. 5 mmol pro Liter bei 45°C).
- Die polaren tris-(2-Methoxyethoxy)-Silyl-Einheiten bewirken eine Verbesserung der Löslichkeit der verwendeten Polysiloxane in polaren Lösungsmitteln. Experimentell konnte gezeigt werden, dass eine vollständige Funktionalisierung der oben beschriebenen Polysiloxan-Polymere mit tris-(2-Methoxyethoxy)-Silyl-Einheiten eine unbegrenzte Löslichkeit in dem sehr polaren Lösungsmittel Methanol bewirkt.

Das Zusammenwirken der polaren und apolaren Eigenschaften bestimmt die endgültige Löslichkeit des Polymers. Eine präzise Bestimmung dieser Löslichkeit für den verwendeten polymergebundenen Katalysator stellte sich jedoch als

5 Eigenschaften des polymergebundenen Katalysators

schwierig heraus, da nur begrenzte Mengen an Polymer für Löslichkeitsversuche zur Verfügung standen und die Polymerlösungen teilweise kolloidales Lösungsverhalten aufwiesen.

Für die untersuchten Polymere (Tabelle 4.2 auf Seite 57) mit unterschiedlichen Funktionalisierungen zeigten sich zwei Trends.

Zum einen wurde die Löslichkeit durch das mittlere Molekulargewicht des Polymers beeinflusst. Der Vergleich der Löslichkeit zweier mit 5% Katalysator funktionalisierten Polymere mit mittleren Molekulargewichte von 4500 g/mol und 21000 g/mol in einer Mischung aus 80 Vol.% Isopropanol und 20 Vol.% Methylenchlorid zeigte, dass für das kleinere Polymer eine erheblich bessere Löslichkeit gefunden wurde (vgl. Tabelle 4.2). Dieses Polymer wies sogar eine Löslichkeit von bis zu 60 g/l in reinem Isopropanol auf (entsprechend einer Katalysatorkonzentration von 20 mM).

Zum anderen verschlechterte sich die Löslichkeit des polymergebundenen Katalysators mit zunehmenden Anteil an apolaren Katalysatoreinheiten (Anteil Y in Tabelle 4.2) und abnehmenden Anteil der polaren tris-(2-Methoxyethoxy)-Silyl-Einheiten (Anteil X in Tabelle 4.2). Für eine Funktionalisierung von 10% wird daher eine mäßige Löslichkeit in 80 Vol.% Isopropanol und 20 Vol.% Methylenchlorid gefunden.

Mit Blick auf maximale Katalysatorkonzentrationen wurde die lösungsvermittelnde Wirkung bei Zugabe von 20 Vol.% der Lösungsmittel Methylenchlorid, Tetrahydrofuran und Toluol untersucht. In Tabelle 5.1 werden die Ergebnisse dieses Versuches dargestellt, wobei 130 mg polymergebundener Katalysator mit einer Funktionalisierung von 2,9% in 10 ml Lösungsmittel (Katalysatorkonzentration: 3 mM) bei Raumtemperatur im Ultraschallbad für 30 Minuten gelöst wurden.

100% Isopropanol	20 Vol.% CH ₂ Cl ₂	20 Vol.% THF	20 Vol.% Toluol
starke Schlieren	klare Lösung	klare Lösung	Schlieren

Tabelle 5.1: Lösungsversuch von 130 mg polymergebundenem Katalysator (Funktionalisierung 2,9%) in 10 ml Isopropanol, bzw. Lösungsmittelgemischen 80 Vol.% Isopropanol 20 Vol.% Lösungsvermittler bei Raumtemperatur.

Der Versuch zeigte eine schlechte Löslichkeit des polymergebundenen Katalysators in reinem Isopropanol. Durch Verwendung von 20 Vol.% der Lösungsvermittler Methylenchlorid oder Tetrahydrofuran ließ sich eine Löslichkeit des polymergebundenen Katalysators (Funktionalisierung 2,9%, Molekulargewicht 21000 g/mol) von zu 96 Gramm pro Liter (entsprechend 22 mM Katalysatormo-

lekülen) bei einer Temperatur von 45°C erreichen. Diese Konzentration ist mit Blick auf die Reaktionsbedingungen der kontinuierlichen Versuche ausreichend, sodass die nachfolgenden Versuche unter Verwendung von 20 Vol.% jeweils eines Lösungsvermittlers erfolgen.

5.2.2 Polymerstabilität und Retentierbarkeit

Für Polysiloxane wurden im Kontakt mit starken Säuren oder Basen Hydrolysereaktionen beschrieben, welche eine Fragmentierung des Polymers bewirken können [71]. In dem hier verwendeten Verfahren zur Transferhydrierung wird Isopropylat zur Katalysatoraktivierung bzw. im kontinuierlichen Versuch zur Katalysatorregenerierung¹ eingesetzt, sodass die Gefahr der Polymerfragmentierung und damit einer Verringerung der Retention des polymergebundenen Katalysators besteht.

Quantifizieren lässt sich die Retention durch den Retentionswert R der beschreibt, wieviel Prozent des sich im Reaktor befindlichen Katalysators (Restanteil c/c_0) pro Verweilzeit im Reaktor verbleiben. Hierbei wird für die Katalysatorausspülung eine Kinetik erster Ordnung zugrunde gelegt, sodass folgende Formel für den Restanteil des Katalysators unter Verwendung von $\Sigma\tau$ für die Anzahl der durchlaufenen Verweilzeiten gilt:

$$\frac{c}{c_0} = e^{-(1-R) \cdot \Sigma\tau} \quad \Rightarrow \quad R = 1 - \frac{\ln(c_0/c)}{\Sigma\tau} \quad (5.1)$$

Mit Blick auf die Anwendung polymergebundener Katalysatoren in einem kontinuierlichen Membranreaktor sind hohe Retentionswerte - möglichst mit $R \geq 99,9\%$ - anzustreben, da andernfalls eine rasche Ausspülung des Katalysators, wie in Abbildung 5.2 dargestellt, aus dem Reaktor erfolgt. Aufgetragen ist die Abnahme des Restanteils für verschiedene Retentionswerte als Funktion der durchlaufenen Verweilzeiten. Es wird deutlich, dass selbst bei einer hohen Retention von 99,9% nach 200 Verweilzeiten bereits 12% des Katalysators ausgespült sind. Für die Abschätzung der Polymerstabilität und der damit zu erwartenden Retention wurden Vorversuche mit unfunktionalisierten Polysiloxan-Polymeren (vgl. Tabelle 4.1 auf Seite 49) durchgeführt. In Satzreaktorversuchen erwies sich eine gute Langzeitstabilität des Polymers in reinem Isopropanol und in einer 2 mmolaren Kaliumisopropylatlösung in Isopropanol bei 45 °C, welche mittels Gel-Permeations-Chromatographie (GPC) nachgewiesen wurde. Mit dieser Analysemethode lassen sich Veränderung in der Molekulargewichtsverteilung als Folge von Fragmentierungsreaktionen erkennen. Diese Experimente spiegelten jedoch nur schlecht die zu erwartenden Prozessbedingungen wieder, da die Isopropylatkonzentration durch Reaktion mit dem Polymergrundgerüst

¹Vgl. Abschnitt 6.6 auf Seite 87.

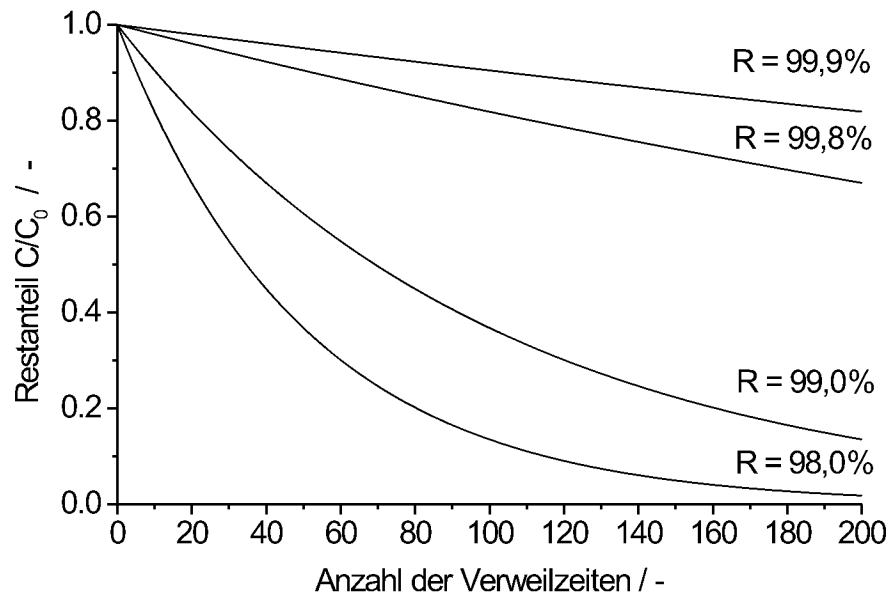


Abbildung 5.2: Katalysatorauspülung im kontinuierlich betriebenen Membranreaktor: Auftragung des Restanteils als Funktion der durchlaufenen Verweilzeiten für verschiedene Retentionswerte.

im Satzreaktor auf null abfallen konnte und demnach keine weitere Fragmentierung bewirkt hätte. Für den kontinuierlichen Einsatz des Katalysators in der Transferhydrierung hat sich jedoch gezeigt, dass eine kontinuierliche Basennachdosierung notwendig ist. Auf die Gründe hierfür wird im Abschnitt 6.6 aus Seite 87 eingegangen. Die Auswirkungen der Isopropylatkonzentration auf Stabilität und Retention mussten daher in einem kontinuierlichen Versuch unter Prozessbedingungen untersucht werden. Zu diesem Zweck wurden Retentionsmessungen ohne und mit kontinuierlicher Basenzudosierung durchgeführt und durch Vergleich beider Experimente der Baseneinfluss ermittelt.

Für die Bestimmung der Retention ohne Basenzudosierung wurden Polymere mit Molekulargewichten im Bereich von 2300 bis ca. 21000 g/mol unter Verwendung zwei verschiedener Nanofiltrationsmembranen (YC-05 von Amicon und MPF-50 von Koch-Membrane-Systems) untersucht. Die Retentionswerte wurden gravimetrisch ermittelt, wobei eine konkrete Menge des Polymers (ca. 300 mg) in einen Membranreaktor (Reaktorvolumen 10 ml) eingespült wurde und über eine exakte Anzahl von Verweilzeiten ($\Sigma \tau = 60$) im Reaktor verblieb. Anschließend wurde das verbleibende Polymer isoliert und aus der retentierten sowie der permeierten Polymermenge mit Hilfe der Retentionsformel 5.1 der Retentionswert R ermittelt. Die Ergebnisse dieser Messungen sind in Tabelle 5.2 dargestellt.

Es zeigte sich, dass durch Verwendung der hydrophilen Nanofiltrationsmembran

Polymer	Molekulargewicht (g/mol)	Membran	Lösungsvermittler	Retention (Vol.%)
Polysiloxan (klein)	2300	YC-05	-	99,3
Polysiloxan (groß)	11700	YC-05	-	99,9
Katalysator (5%)	4500	YC-05	-	99,7
Katalysator (2,9%)	21000	MPF-50	20% CH ₂ Cl ₂	99,8
Katalysator (2,9%)	21000	MPF-50	20% THF	99,8

Tabelle 5.2: Ergebnisse der Retentionsmessungen ohne Basenzudosierung. Bedingungen: 60 Verweilzeiten, Isopropanol, bzw. 20 Vol.% Lösungsvermittler, 45°C.

YC-05 gute bis sehr gute Retentionswerte in Isopropanol erzielt wurden (bis 99,9%). Die Membran besitzt eine aktive Filterschicht aus Cellulose-Acetat mit einer nominellen Ausschlussgrenze² von 500 Da. Hauptproblem bei der Verwendung der YC-05-Membran war die Inkompatibilität mit den Lösungsvermittlern Methylenchlorid oder THF sowie der Instabilität gegenüber Basen. Für eine ausreichende Löslichkeit des 2,9% funktionalisierten Polymers mit mittlerem Molekulargewicht von 21000 g/mol war der Zusatz der Lösungsvermittler jedoch unumgänglich. Aus diesem Grund wurde die Nanofiltrationsmembran MPF-50 von Koch-Membrane-Systems (Ausschlussgrenze ebenfalls 500 Da) verwendet, welche sich als stabil bei Verwendung von Lösungsvermittlern und Isopropylatzudosierung erwies³. Diese Membran besteht aus Polyaramid und zeigte ein gutes Retentionsvermögen ($R = 99,8$) für das 2,9% funktionalisierte Polymer mit mittlerem Molekulargewicht von 21000 g/mol bei Verwendung von 20 Vol.% Lösungsvermittler Methylenchlorid oder THF. Tabelle 5.3 stellt die Retention für dieses Polymer ohne und mit Basenzudosierung (1 mM Isopropylat) bei Verwendung von 20 Vol.% Methylenchlorid oder 20 Vol.% THF als Lösungsvermittler dar. Es wird deutlich, dass die kontinuierliche 1 mM Basenzudosierung, welche den Prozessbedingungen nahe kam (vgl. Abschnitt 6.7.2 auf Seite 93), eine erhebliche Abnahme der Retention vermutlich infolge von Defragmentierungsreaktionen bewirkte. Ferner fällt auf, dass dieser Effekt im Lösungsmittelgemisch mit Tetrahydrofuran deutlicher ausgeprägt war als mit Methylenchlorid ($R = 98,2$ zu $R = 98,8$). Dies konnte auf eine teilweise Retention des Isopropylates bei Verwendung von Tetrahydrofuran als Lösungsvermittler zurückgeführt werden, sodass die effektive Isopropylat-

²Auch als „Cut-off“ der Membran bezeichnet. Die Ausschlussgrenze beschreibt das Molekulargewicht von Molekülen, welche durch die Membran mit einem bestimmten Retentionswert zurückgehalten werden sollen.

³Als Folge der kontinuierlichen Experimente mit Isopropylatzudosierung trat eine bräunliche Verfärbung der Membran auf, welche die Retentionseigenschaften jedoch nicht beeinflusste.

5 Eigenschaften des polymergebundenen Katalysators

Basenzudosierung	Membran	Lösungsvermittler	Retention (%)
ohne	MPF-50	20 Vol.% CH ₂ Cl ₂	99,8
1 mM	MPF-50	20 Vol.% CH ₂ Cl ₂	98,9
ohne	MPF-50	20 Vol.% THF	99,8
1 mM	MPF-50	20 Vol.% THF	98,2

Tabelle 5.3: Ergebnisse der Retentionsmessungen mit und ohne 1 mM Isopropylatzudosierung. Bedingungen: 60 Verweilzeiten, 80 Vol.% Isopropanol 20 Vol.% Lösungsvermittler, 45°C.

konzentration, wie in Abschnitt 6.6.1 auf Seite 89) gezeigt, im Reaktor höher war.

Mit Blick auf das angestrebte Membranverfahren waren die gefundenen Retentionswerte von 98,9% bzw. 98,2% bei kontinuierlicher Basenzudosierung von 1 mM zu niedrig. Bei der Durchführung der kontinuierlichen Versuche zeigte sich jedoch, dass unter realen Prozessbedingungen höhere Retentionswerte von mindestens 99,5% bei kontinuierlicher Basendosierung von 1 mM gefunden wurden. Hierbei spielt möglicherweise der Verbrauch des Isopropylates während der Katalyse eine Rolle, sodass die Isopropylatkonzentration im Reaktor deutlich niedriger als 1 mM war und daher weniger Fragmentierung bewirkte. Für die Durchführung kontinuierlicher Versuche bestand ferner die Möglichkeit einer Katalysatornachdosierung, sodass die Katalysatorausspülung kompensiert werden konnte. Auf diese Weise konnten stabile Betriebspunkte in dem Membranprozess eingestellt werden.

Als Resümee lässt sich ziehen, dass das verwendete funktionalisierte Polymer einen vertretbaren Kompromiss zwischen den verschiedenen Anforderungen nach Retentierbarkeit, Löslichkeit und Stabilität darstellte. Mit Blick auf eine industrielle Anwendung sollte die Stabilität und damit die Retention des Polymers jedoch erhöht werden.

5.3 Katalytische Eigenschaften

Im Folgenden werden die katalytischen Eigenschaften des polymergebundenen Katalysators beschrieben. Hierbei ist insbesondere die Auswirkung der Polymeranbindung von Bedeutung, welche sich aus dem Vergleich von freiem und polymergebundenem Katalysator ergibt. Ein direkter Aktivitätsvergleich ist jedoch aufgrund der Verwendung von Lösungsvermittlern im Fall des polymergebundenen Katalysators und möglicher Nebenreaktionen der für die Katalysatoraktivierung notwendigen Base mit dem Polymer nicht möglich. Auf die entsprechenden Zusammenhänge wird in den nachfolgenden Abschnitten

5.3.2 und 5.3.3 eingegangen. Abbildung 5.3 zeigt den Verlauf eines Satzreaktorversuches mit dem polymergebundenen Katalysator. Wie schon für den

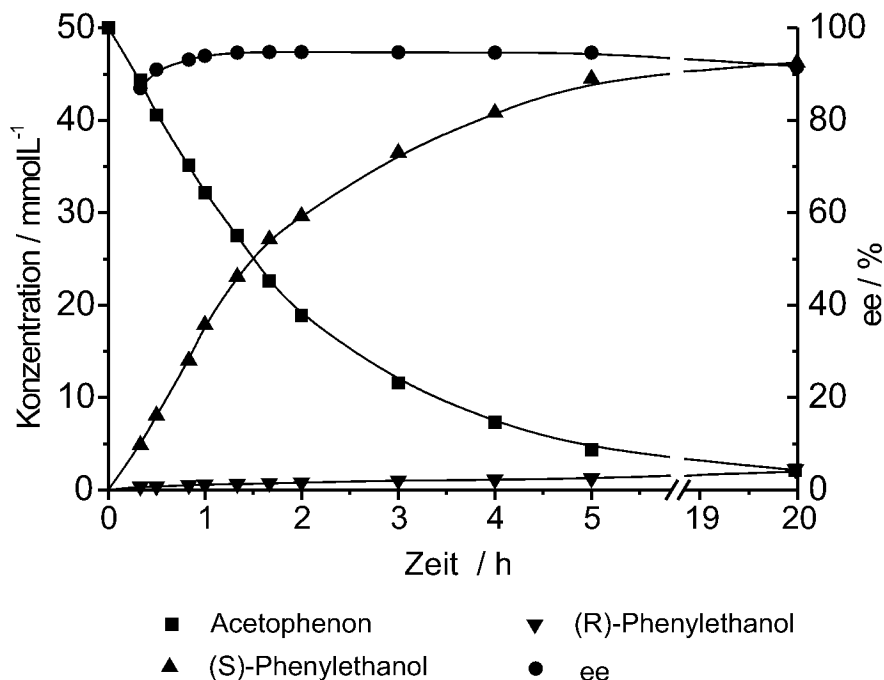


Abbildung 5.3: Satzreaktorversuch mit dem polymergebundenem Katalysator. Bedingungen: 50 mM Acetophenon; 0,5 mM polymergebundener Katalysator; 1 mM Kaliumisopropylat; 80 Vol.% Isopropanol, 20 Vol.% Methylenchlorid, 45° C.

freien Katalysator in Abschnitt 3.2.2 auf Seite 34 erwähnt, bedurfte es für die reproduzierbare Durchführung der Kinetikmessungen der Einhaltung eines strikten Versuchsprotokolls⁴.

Auffällig war, dass analog zum freien Katalysator ein Anstieg des Enantiomerenüberschuss auf ca. 95% zu Beginn der Reaktion auftrat⁵. Hierzu passend zeigte sich im Konzentrations-/Zeitverlauf des (*S*)-Produktes ein andeuteter Wendepunkt bei ca. 0,7 h, welcher mit den entsprechenden Aktivierungseffekt des Katalysators korrelieren könnte. Dieser Effekt tritt beim polymergebundenen Katalysator noch stärker in Erscheinung als beim freien Katalysator⁶ und könnte auf die sterische Hinderung bei der Katalysatoraktivierung durch das Polymergerüst zurückzuführen sein. Auf den Aspekt der Katalysatoraktivierung wird in Abschnitt 8.2.1 auf Seite 124 eingegangen. Anschließend erreichte der Enantiomerenüberschuss mit 94% einen etwas niedrigeren Wert als im Fall des freien

⁴Details hierzu sind im Kapitel „Material und Methoden“ auf Seite 172 zu finden.

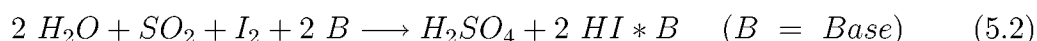
⁵Vgl. Abschnitt 3.2.3 auf Seite 36.

⁶Vgl. Abbildung 3.14 auf Seite 35.

Katalysators⁷. Im Gegensatz zum Versuch mit dem freien Katalysator wurde im Fall des polymergebundenen Katalysators allerdings eine höhere Isopropylatkonzentration (1 mM statt 0,25 mM) verwendet, worauf in Abschnitt 5.3.3 eingegangen wird. Bei der Verwendung niedriger Isopropylatkonzentration (0,25 - 0,5 mM) wurden mit dem polymergebundenen Katalysator jedoch ebenfalls Enantiomerenüberschüsse bis 96% erzielt, sodass als Folge der Polymeranbindung keine Beeinträchtigung der Enantioselektivität des Katalysator gefunden wurde. Dieses Ergebnis ist von grosser Bedeutung für das angestrebte Membranverfahren und wird im Abschnitt 5.3.4 detailliert untersucht. Die Abnahme des Enantiomerenüberschusses mit steigendem Umsatz ist vergleichbar mit dem freien Katalysator und auf die Reversibilität der Transferhydrierung zurückzuführen. Nachfolgend werden verschiedene Einflüsse auf die Katalysatoraktivität und Enantioselektivität aufgezeigt.

5.3.1 Einfluss von Feuchtigkeit

Die in der Literatur beschriebenen Transferhydrierungsreaktionen werden in absoluten Lösungsmitteln durchgeführt. Die Ursache hierfür ist eine mögliche Beeinflussung der Katalysatoraktivität durch Wasser [12]. Bei der Verwendung von Isopropanol als Reaktionsmedium lässt sich der Wassergehalt des Lösungsmittels auf 0,005 Gew.% durch Trocknung über Calciumhydrid reduzieren. Der Wassergehalt von molsiebgetrocknetem Methylenchlorid liegt in der gleichen Größenordnung. Bestimmen lässt sich der Wassergehalt mittels der Karl-Fischer-Methode [114]. Hierbei macht man sich folgende Reaktion zu Nutze, welche ausschließlich in Gegenwart von Wasser abläuft:



Bei der angewendeten Methode handelt es sich um eine Absolutmessung des Wassergehaltes mit einer unteren Nachweisgrenze von 0,001 Gew.% bei einer Genauigkeit von $\pm 0,002$ Gew.% [1]. Die hierfür verwendete Apparatur ist in Abbildung 5.4 abgebildet. Die Detektion des Endpunktes erfolgt bipotentiometrisch mittels einer Leitfähigkeitselektrode.

Der Einfluss des Wassergehaltes auf die Aktivität des Gao-Noyori-Katalysators wurde durch Zugabe definierter Wassermengen gemessen, wobei der Gesamtwassergehalt im Anschluss an die Aktivitätsmessung mittels Karl-Fischer-Titration bestimmt wurde. Die in Abbildung 5.5 dargestellte Abhängigkeit trat dabei in Erscheinung.

Der Basiswassergehalt im Reaktionsmedium lag im Bereich von 0,01 Gew.% und war auf Feuchtigkeitsspuren im Lösungsmittel sowie die bereits in der Reaktionsapparatur befindliche Feuchtigkeit zurückzuführen⁸. Die Messungen

⁷Vgl. Abschnitt 3.2.2 auf Seite 34.

⁸Alle Glasapparaturen wurden vor der Verwendung im Trockenschrank bei 80°C getrocknet.



Abbildung 5.4: Apparatur zur Karl-Fischer-Titration. Solvent-Vorrat (links), Titrierzelle (mitte), Titrant (rechts).

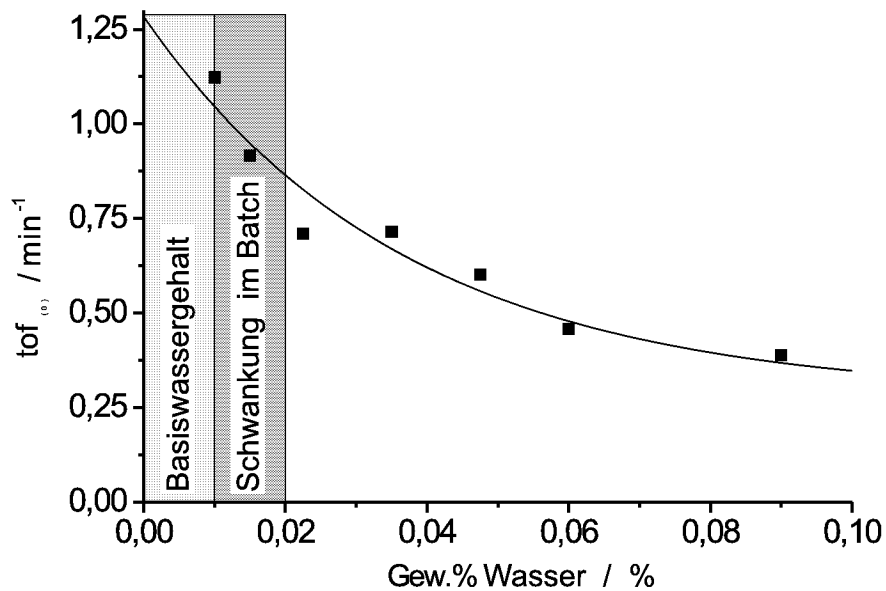


Abbildung 5.5: Einfluss unterschiedlicher Wassergehalte auf Aktivität des polymergebundenen Katalysators. Bedingungen: 250 mM Acetophenon; 0,5 mM polymergebundener Katalysator; 1 mM Isopropylat, 80 Vol.% Isopropanol, 20 Vol.% Methylenchlorid, 45° C.

5 Eigenschaften des polymergebundenen Katalysators

ergaben, dass der Wassergehalt in den durchgeführten Batchansätzen zwischen 0,01, und 0,02 Gew.% schwankte. Wie aus Abbildung 5.5 ersichtlich, bewirken diese Schwankungen eine Beeinflussung der Aktivität von bis zu 20%. Aus diesem Grund wurde bei der Vermessung des polymergebundenen Katalysators der Wassergehalt jedes einzelnen Batchversuches bestimmt. Für die kinetische Charakterisierung wurden lediglich Batchversuchen mit einem Wassergehalt $\leq 0,015$ Gew.% verwendet, sodass die durch Feuchtigkeitseinflüsse bedingten Schwankungen der Aktivität im Bereich von 10% lagen.

Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist, dass Wassergehalte von 0,01 Gew.% einer Wasserkonzentration von ca. 5 mM entsprechen. Diese Konzentration ist um ein Vielfaches höher als die Katalysatorkonzentration (0,5 mM), sodass bei einer Desaktivierung eines Katalysatormoleküls durch ein Wassermolekül keine Aktivität mehr beobachtet werden dürfte. Die Affinität der Wassermoleküle zum Katalysator muss daher gering sein bzw. eine Regenerierung durch Isopropylat während der Reaktion erfolgen.

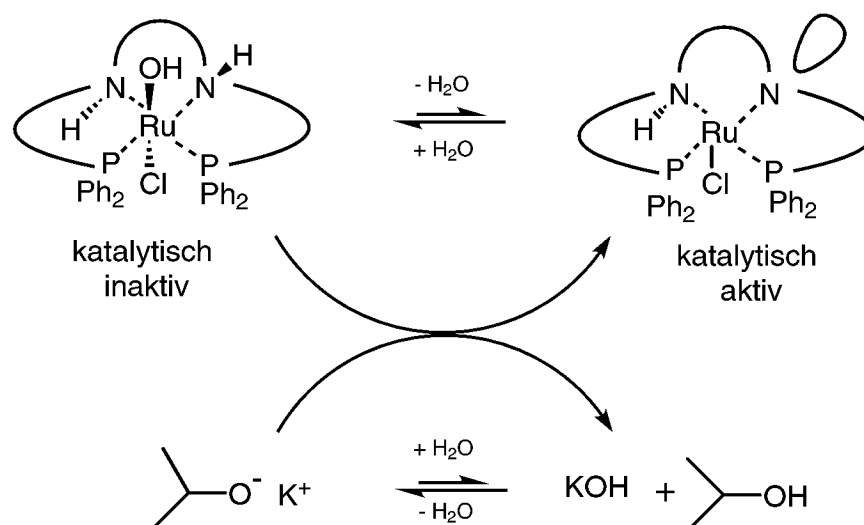


Abbildung 5.6: Vermuteter Mechanismus der Katalysatorregenerierung durch Isopropylat nach Wasseranlagerung.

Dieser Aussage liegt die Annahme zu Grunde, dass trotz der größeren Basenstärke von Isopropylat ($pK_B = 15$) gegenüber Hydroxid ($pK_B = 14$) bei Anwesenheit von Wasser im Gleichgewicht der korrespondierenden Säure-Base-Paare (unteres Gleichgewicht in Abbildung 5.6) noch freies Isopropylat vorliegt, da Isopropanol in einem erheblichen Überschuss vorhanden ist.

Die Hypothese der Katalysatorregeneration in Sinne der Abbildung 5.6 hat sich

insbesondere bei der Interpretation von Desaktivierungseffekten im Zusammenhang mit kontinuierlichen Versuchen bewährt, auf die im Abschnitt 6.6 auf Seite 87 eingegangen wird.

5.3.2 Einfluss von Lösungsvermittlern

Die Löslichkeit des polymergebundenen Katalysators lässt sich durch die Verwendung der Lösungsvermittler Methylenchlorid oder THF steigern⁹. Aus den Untersuchungen zur Thermodynamik in Abschnitt 3.1.7 auf Seite 25 ging hervor, dass Lösungsmittelzusätze im Bereich bis 20% die erzielbaren Gleichgewichtumsätze nur gering beeinflussen. Zu klären ist jedoch, welchen Einfluss die Lösungsvermittler auf die Kinetik ausüben. In diesem Zusammenhang ist beispielsweise eine Solvatisierung des Katalysators denkbar, welche die Zugänglichkeit für die Substrate verringert und die Katalysatoraktivität reduziert. Abbildung 5.7 zeigt die relative Aktivität¹⁰ des freien Katalysators bei Zusatz unterschiedlicher Mengen von Methylenchlorid und Tetrahydrofuran.

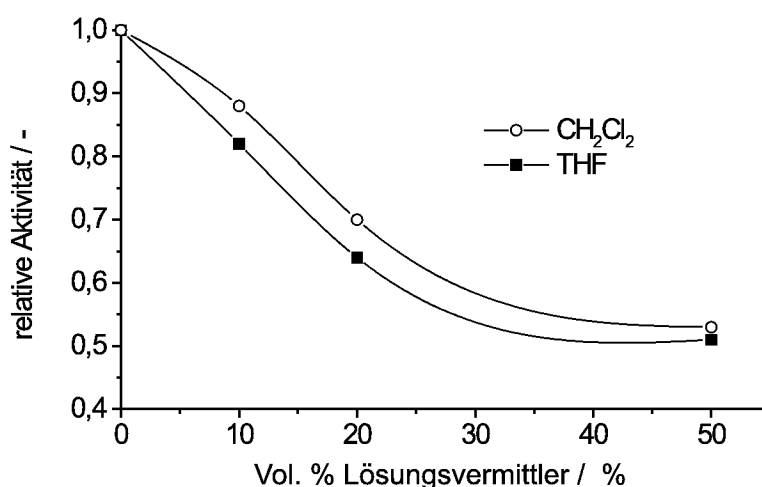


Abbildung 5.7: Relative Aktivität in Abhängigkeit der Volumenprozentatzes für Methylenchlorid und THF. Bedingungen: 250 mM Acetophenon, 0,5 mM freier Katalysator, 0,25 mM Isopropylat, Isopropanol mit Zusatz von Lösungsvermittler, 45°C.

Für diese Untersuchung wurde der freie Katalysator verwendet, sodass keine Nebenreaktionen des Isopropylats mit dem Polymergrundgerüst die Aktivitätsmessung beeinflussen konnte. Es fällt eine ausgeprägte Abhängigkeit der Aktivität vom Volumenprozentatz beider Lösungsvermittler auf. Der Zusatz von 20 Vol.% Lösungsvermittler reduziert die Aktivität des Katalysators bereits um ca. 30%

⁹Vgl. Abschnitt 5.2.1 auf 60.

¹⁰Quotient aus Aktivität mit und ohne Lösungsvermittlerzusatz.

(Methylenchlorid) bis 35% (THF). Als Lösungsvermittler für den Membranprozess wurde die Verwendung von 20 Vol.% Methylenchlorid gewählt, da auf diese Weise eine gute Löslichkeit des polymergebundenen Katalysators erzielt wurde und eine geringfügig bessere relative Aktivität im Vergleich zu THF (0,7 zu 0,64) auftrat.

5.3.3 Baseneinfluss auf die Aktivität

In dem hier vorliegenden Fall ist die beobachtete katalytische Aktivität des Katalysators einerseits abhängig von einer möglichen Solvatisierung durch Lösungsvermittler und andererseits von der gebildeten Menge aktiven Katalysators infolge der Isopropylateinwirkung auf den Pre-Katalysator¹¹. Wie nachfolgend ausgeführt, zeigt die Abhängigkeit der Katalysatoraktivität von der Isopropylatkonzentration die Form einer Sättigungsfunktion. Aus diesem Grund ist die Annahme eines Gleichgewichts zwischen Pre-Katalysator und aktiviertem Katalysator im Sinne der Abbildung 5.8 naheliegend.

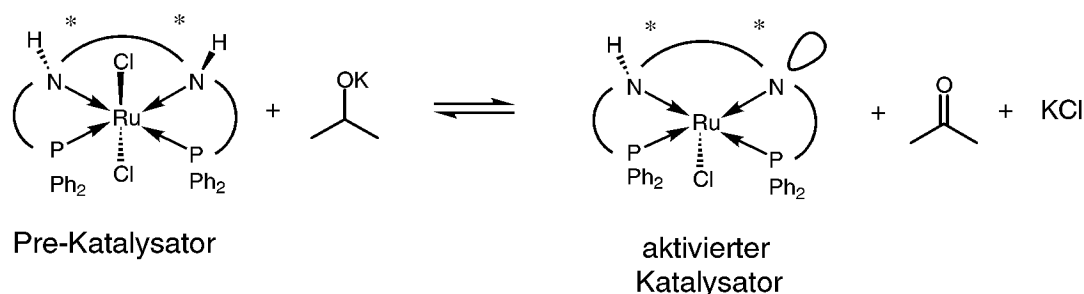


Abbildung 5.8: Postuliertes Gleichgewicht zwischen Pre-Katalysator und aktiviertem Katalysator.

Da die Konzentrationen von Pre-Katalysator und aktiviertem Katalysator experimentell nicht zugänglich sind, ist keine Aussage über die Größe der Gleichgewichtskonstante sowie über die Kinetik der Reaktion möglich. Anhand der ESI-Messungen in Abschnitt 3.2.1 auf Seite 30 lässt sich jedoch abschätzen, dass die Gleichgewichtslage deutlich auf Seiten des Pre-Katalysators liegt. Ferner zeigt das unmittelbare Auftreten der Aktivität im Satzreaktorversuch nach Zudosierung des Substrates¹², dass die Gleichgewichtseinstellung schnell erfolgen muss.

Für einen sinnvollen Vergleich der Aktivität von freiem und polymergebundenem Katalysator muss sichergestellt sein, dass identische Mengen an aktiviertem

¹¹Vgl. Abschnitt 3.2.1 auf Seite 30 hinsichtlich der Katalysatoraktivierung.

¹²Vgl. hierzu die Schwierigkeiten bei der Bestimmung der Anfangsreaktionsgeschwindigkeit in Abschnitt 3.2.3 auf Seite 36.

Katalysator vorliegen. Aufgrund möglicher Nebenreaktionen des Isopropylats mit dem Polymer oder der Beeinflussungen des Aktivierungsgleichgewichts durch Lösungsmittelleffekte ist dies bei der Zudosierung gleicher Basenkonzentrationen nicht zwingend der Fall. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, die Gleichgewichtslage in Abbildung 5.8 maximal auf Seiten der Produkte zu verschieben, was durch sehr hohe Basenkonzentrationen erreicht werden kann.

Experimentell lässt sich dieser Ansatz durch Messung der Aktivität in Abhängigkeit von der Basenkonzentration, anschließender Parameteranpassung der Messwerte mit einer geeigneten Funktion und Extrapolation auf hohe Basenkonzentrationen verfolgen. Zu diesem Zweck wurde die Aktivität unter Anfangsreaktionsgeschwindigkeitsbedingungen für die Bildung der Produkte (*S*)- und (*R*)-Phenylethanol ($tof_{S(0)}$ und $tof_{R(0)}$) für verschiedene Isopropylatkonzentration ermittelt und durch eine Sättigungsfunktion folgender Form angepasst¹³:

$$tof_{S(0)} = tof_{S(max)} \frac{[Base]}{K_{Base(S)} + [Base]} ; \quad tof_{R(0)} = tof_{R(max)} \frac{[Base]}{K_{Base(R)} + [Base]} \quad (5.3)$$

Die Gleichung erlaubt eine gute Anpassung der Funktionswerte, wie in Abbildung 5.9 für drei bedeutsame Fälle dargestellt ist. Den Parametern der Funktion lassen sich in diesem Zusammenhang folgende Bedeutungen zuordnen. Die Konstanten $tof_{S(max)}$ bzw. $tof_{R(max)}$ beschreiben die maximale Katalysatoraktivität bei Basensättigung¹⁴, wie sich durch Grenzwertbildung $[Base] \rightarrow \infty$ zeigen lässt. Die Konstanten $K_{Base(S)}$ bzw. $K_{Base(R)}$ hingegen stellen ein Maß für die Affinität der Base zum Katalysator dar, indem sie die erforderliche Basenkonzentration für das Erreichen der halbmaximalen Katalysatoraktivität ($tof_{max}/2$) angeben.

Durch Vergleich der Parameter der drei Versuchsreihen von freiem Katalysator ohne und mit Lösungsvermittler (Kurvenverläufe **a** und **b** in Abbildung 5.9) und polymergebundenem Katalysator mit Lösungsvermittler (Kurvenverlauf **c** in Abbildung 5.9) lassen sich die Einflüsse der Polymeranbindung und des Lösungsvermittlers getrennt untersuchen. Da die Hauptaktivität des Katalysators von der (*S*)-selektiven Reaktion ausgeht, erfolgt die Bewertung anhand dieser Parameter. Die beobachteten Trends treten jedoch ebenfalls für die (*R*)-selektive Reaktion auf.

- Ein Vergleich der $tof_{(max)}$ -Werte für den freien Katalysator mit und ohne Zudosierung von 20 Vol.% Methylenchlorid Lösungsvermittler (Kurvenverläufe **a** und **b** in Abbildung 5.9) zeigt einen deutlichen Einfluss des

¹³Die Gleichung erinnert an die Michaelis-Menten-Sättigungsfunktion, welche für katalytische Umsetzungen die Abhängigkeit der Katalysatoraktivität von der Substratkonzentration beschreibt (vgl. [16]).

¹⁴Dieser Wert wurde für 250 mM Acetophenonkonzentration ermittelt. Bei Acetophenonsättigung werden noch größere Werte erzielt.

5 Eigenschaften des polymergebundenen Katalysators

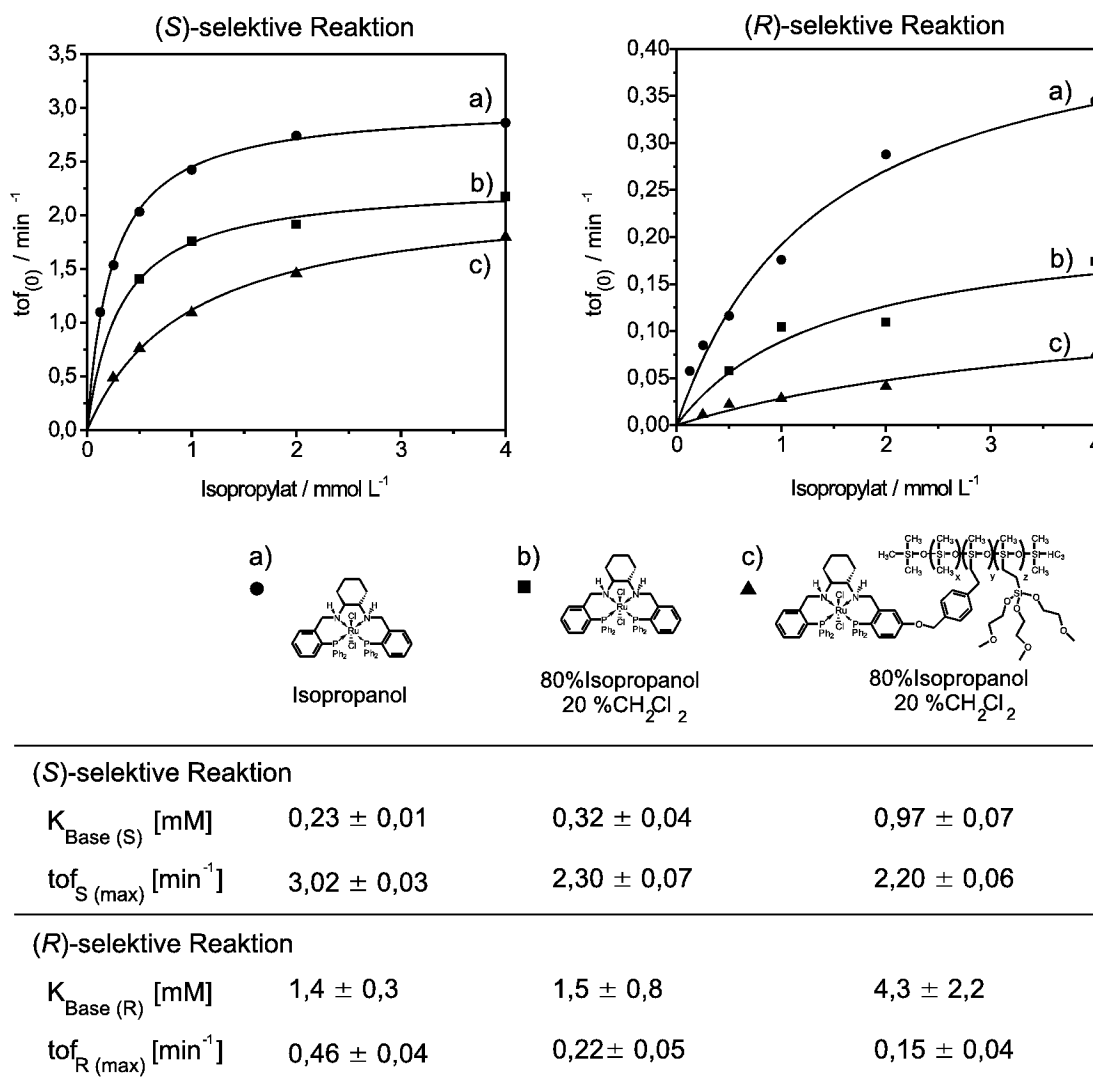


Abbildung 5.9: Abhängigkeit der $\text{tof}_{(0)}$ von der Isopropylatkonzentration für a) freier Katalysator in Isopropanol b) freier Katalysator in 80 Vol.% Isopropanol/ 20 Vol.% Methylenchlorid c) polymergebundener Katalysator in 80 Vol.% Isopropanol/ 20 Vol.% Methylenchlorid. Bedingungen: 0,5 mM Katalysator, 250 mM Acetophenon, 45°C, für a) 45 Minuten Inkubation des Katalysators mit Base.

Lösungsvermittlers auf die Aktivität. Der $tof_{S(max)}$ -Wert nimmt um 24% ($3,02 \text{ min}^{-1}$ auf $2,30 \text{ min}^{-1}$) ab. Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Ergebnissen des Abschnitts 5.3.2.

- Vergleicht man die $tof_{S(max)}$ -Werte des freien und des polymergebundenen Katalysators bei Verwendung 20 Vol.% Methylenchlorid als Lösungsvermittler (Kurvenverläufe **b** und **c** in Abbildung 5.9), so zeigt sich eine geringe Abnahme der $tof_{S(max)}$ -Werte um 5% ($2,30 \text{ min}^{-1}$ auf $2,20 \text{ min}^{-1}$).
- Durch Vergleich der Werte für die halbmaximale Aktivität (K_{Base}) von freiem und polymergebundenem Katalysator lässt sich ein Einfluss der Nebenreaktion erkennen. Als Folge der Polymeranbindung (Vergleich von **b** und **c** in Abbildung 5.9) erhöht sich der Wert für $K_{Base(S)}$ von 0,32 mM auf 0,97 mM, da wegen des Verbrauchs durch die Nebenreaktion eine höhere Basenmenge für das Erreichen der halbmaximalen Aktivität notwendig ist.

Somit lässt sich in Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus Abschnitt 5.3.2 festhalten, dass die Aktivität deutlich durch den Lösungsvermittler beeinflusst wird. Ferner wird das wichtige Ergebnis erhalten, dass die Polymeranbindung nur einen geringen Effekt auf die Aktivität im Lösungsmittel 80 Vol.% Isopropanol 20 Vol.% Methylenchlorid ausübt. In diesem Zusammenhang gilt es zu beachten, dass das individuelle Quellverhalten des Lösungsmittels die Aktivität beeinflusst und daher die Auswirkungen der Polymeranbindung in anderen Lösungsmitteln von diesem Ergebnis abweichen können.

5.3.4 Baseneinfluss auf die Enantioselektivität

Anhand der im vorherigen Abschnitt ermittelten Aktivitäten ($tof_{S(0)}$ und $tof_{R(0)}$) lässt sich die Enantioselektivität des Katalysators bzw. der Enantiomerenüberschuss in Abhängigkeit von der Isopropylatkonzentration unter den Bedingungen der Anfangsreaktionsgeschwindigkeit¹⁵ durch folgende Formel ermitteln:

$$ee_{(0)} = \frac{tof_{S(0)} - tof_{R(0)}}{tof_{S(0)} + tof_{R(0)}} \quad (5.4)$$

In Abbildung 5.10 wird dieser Enantiomerenüberschuss als Funktion der Isopropylatkonzentrationen für die drei in Abbildung 5.9 auf Seite 74 beschriebenen Versuchsreihen dargestellt. Als Ergebnis trat hervor, dass für zunehmende Basenkonzentrationen abnehmende Enantiomerenüberschüsse erzielt werden. Dieser Einfluss auf die Enantioselektivität kann nicht aus dem Aktivierungsgleichgewicht in Abbildung 5.8 auf Seite 72 abgeleitet werden, da lediglich die Konzentration des aktivierten Katalysators durch die Isopropylatkonzentration

¹⁵Vgl. Abschnitt 3.2.4 auf Seite 38.

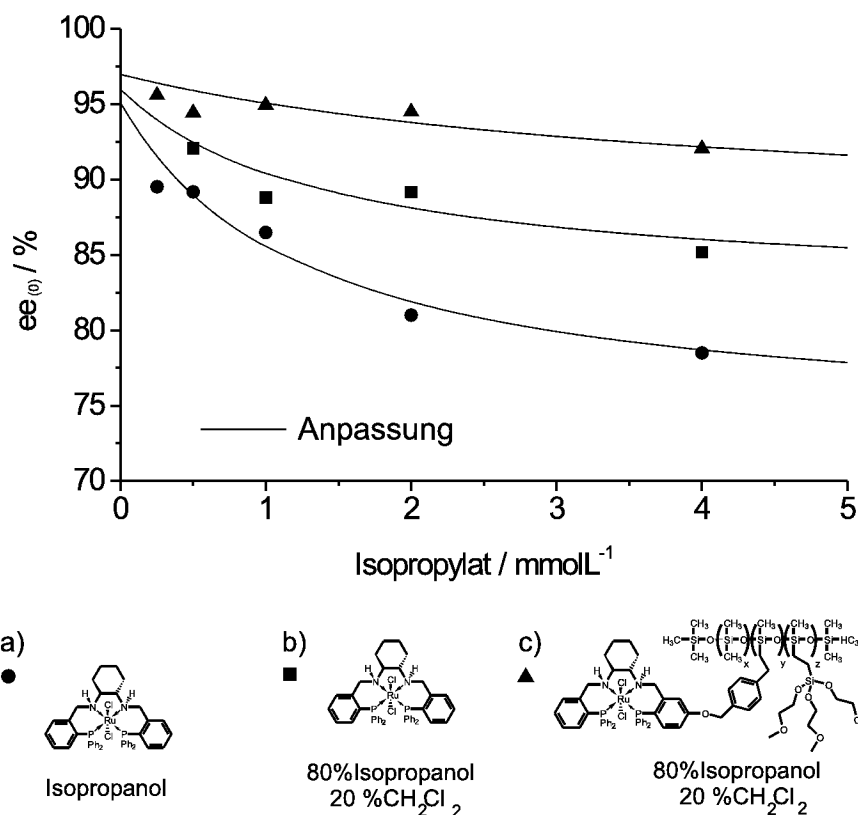


Abbildung 5.10: Abhängigkeit der erzielbaren Enantiomerenüberschüsse unter den Bedingungen der Anfangsreaktionsgeschwindigkeit von der Isopropylatkonzentration. Bedingungen und Modellparameter wie in Abbildung 5.9.

beeinflusst wird. Es wird deutlich, dass sich die Vorgänge um die Katalysatoraktivierung erheblich komplizierter gestalten als bisher angenommen. Aller Wahrscheinlichkeit nach existiert mindestens eine weitere Katalysatorspezies mit einer geringeren Enantioselektivität als der unter Standardbedingungen vorliegende aktive Katalysator. Diese Spezies scheint sich in Abhängigkeit von der Isopropylatkonzentration, beispielsweise durch isopropylatinduzierte Abstraktion des zweiten Chlor-Liganden im Sinne der Abbildung 5.11, zu bilden¹⁶. Für die Entwicklung einer detaillierten mechanistischen Vorstellung fehlt an dieser Stelle die Datenbasis. Anhand der kontinuierlichen Versuche im nächsten Kapitel finden sich aber weitere Hinweise auf die Kinetik dieser Reaktion.

Weiterhin kann nur spekuliert werden, warum der negative Einfluss auf die

¹⁶In der Literatur finden sich konkrete Hinweise zu aktiven Ruthenium-Dihydrid-Spezies in der Transferhydrierung [7].

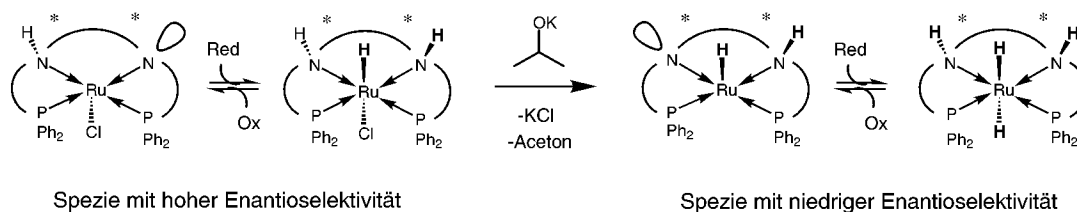


Abbildung 5.11: Spekulation über die Bildung einer Katalysatorspezies mit niedriger Enantioselektivität durch isopropylatinduzierte Abstraktion des zweiten Chlor-Liganden.

Enantioselektivität im Fall des polymergebundenen Katalysators am geringsten ausgeprägt ist (Kurvenverlauf c in Abbildung 5.10). Möglicherweise wird die Isopropylatkonzentration durch Nebenreaktion mit dem Polymergrundgerüst reduziert oder der Katalysator sterisch abgeschirmt, sodass die isopropylatabhängige Bildung der weniger enantioselektiven Spezies verringert wird.

Hinsichtlich der Absolutwerte der Enantiomerenüberschüsse ist ein Vergleich des Kurvenverlaufs a mit den anderen erschwert, da für diesen Fall eine 45 minütige Inkubationszeit von Katalysator mit der Base vor Zugabe des Acetophenons verwendet wurde. Hintergrund war, dass zu Beginn der kinetischen Untersuchungen am freien Katalysator versucht wurde, die beobachteten Aktivierungsphänomene¹⁷ durch Vorinkubation zu vermindern. Es zeigte sich jedoch, dass der Aktivierungsverlauf nicht beeinflusst wurde, der Absolutwert der Enantioselektivität jedoch abnahm. Aus diesem Grund finden sich für den freien Katalysator in Isopropanol (Verlauf a in Abbildung 5.10) lediglich maximale Enantiomerenüberschüsse bis 90%. Als Erklärung hierfür mag dienen, dass durch die Vorinkubation ebenfalls die Bildung der weniger enantioselektiven Spezies im Sinne der Abbildung 5.11 begünstigt wird. Als Konsequenz wurde auf eine Inkubation für alle übrigen kinetischen Experimente verzichtet. Ohne Inkubationszeit werden mit dem freien Katalysator ebenfalls Enantiomerenüberschüsse bis 96% erzielt.

5.4 Schlussfolgerungen

Anhand der Ergebnisse des Abschnitts 5.3.3 und 5.3.4 hat sich die Abhängigkeit der Aktivität von der Basenkonzentration sowie der negative Einfluss hoher Basenkonzentrationen auf die Enantioselektivität gezeigt. Für die Durchführung von Satzreaktorexperimenten als Grundlage für die Modellierung muss daher ein Kompromiss aus Aktivität und Enantioselektivität gewählt werden. Dafür ist die Verwendung einer Basenkonzentration in der Größenordnung des $K_{Base(S)}$ -

¹⁷Vgl. Abschnitt 3.2.3 auf Seite 36.

5 Eigenschaften des polymergebundenen Katalysators

Wertes sinnvoll. An diesem Punkt erreicht die Aktivität der (*S*)-selektiven Reaktion die halbmaximale Reaktionsgeschwindigkeit¹⁸ und die negativen Einflüsse auf die Enantioselektivität sind noch gering (vgl. Abbildung 5.10).

Es stellt sich die grundsätzliche Frage, wie sich die Aktivierungsbedingungen der Satzreaktorversuche auf kontinuierliche Versuche übertragen lassen. Die besonderen Bedingungen hinsichtlich der kontinuierlichen Reaktionsführung lassen sich jedoch lediglich im kontinuierlichen Experiment untersuchen, worauf im nächsten Kapitel eingegangen wird.

5.5 Zusammenfassung

- Ein Zusatz von 20 Vol.% Methylenchlorid erhöht die Löslichkeit des polymergebundenen Katalysators (Funktionalisierung 2,9%, mittleres Molekulargewicht 21000 g/mol) auf ca. 96 g/l (22 mM Katalysator) bei 45°C.
- Der polymergebundene Katalysator lässt sich durch Verwendung der Nanofiltrationsmembran MPF-50 mit einer Retention von 99,8% zurückhalten.
- Aufgrund einer Nebenreaktion des Polymers mit der Base Isopropylat wird die Retention des Polymers verringert.
- Der polymergebundene Katalysator ermöglicht **vergleichbare Enantiomerenüberschüsse** wie der freie Katalysator (bis 96%).
- Die Polymeranbindung verringert die Aktivität des Katalysators im Lösungsmittel 80 Vol.% Isopropanol 20 Vol.% Methylenchlorid nur gering (ca. 5%).
- Die Verwendung der Lösungsvermittler Methylenchlorid und THF verringert die Aktivität deutlich. Bei Verwendung von 20 Vol.% Methylenchlorid ergibt sich eine Aktivitätsabnahme von ca. 30%.
- Es tritt eine Abhängigkeit der Aktivität von der Isopropylatkonzentration auf.
- Hohe Basenkonzentrationen bewirken einen negativen Einfluss auf den Enantiomerenüberschuss. Der Effekt ist im Fall des polymergebundenen Katalysators geringer ausgeprägt als im Fall des freien Katalysators.
- Feuchtigkeit übt einen desaktivierenden Effekt auf den Katalysator aus.

¹⁸Vgl. Erläuterung des K_{Base} -Wertes in Abschnitt 5.3.3.

6 Kontinuierliche Transferhydrierung im Membranreaktor

6.1 Einleitung

In dem vorherigen Kapitel wurde die Retentierbarkeit und die katalytische Aktivität im Satzreaktor des polymergebundenen Katalysators demonstriert. Mit Blick auf dessen Einsatz im kontinuierlich betriebenen Membranreaktor folgen aus der Entkopplung der Verweilzeit von Katalysator und Reaktanden jedoch Einflüsse, über die bisher noch keine Aussage getroffen werden kann. Folgende Fragen gilt es daher in unter kontinuierlichen Reaktionsbedingungen zu klären:

1. Bleibt die Aktivität des Katalysators nach Ausspülung der Base erhalten?
2. Wie erfolgt eine optimale Aktivierung des Katalysators?
3. Wie verhält sich die Stabilität des Katalysators unter kontinuierlichen Reaktionsbedingungen?

Nachfolgend wird diesen Fragen in der oben genannten Reihenfolge anhand von fünf kontinuierlichen Membranreaktoorexperimenten nachgegangen.

6.2 Aufbau des kontinuierlich betriebenen Membranreaktors

Für die Durchführung der kontinuierlichen Transferhydrierung im Membranreaktor muss das Reaktorsystem folgenden Anforderungen genügen:

- Retention des polymergebundenen Katalysators,
- Dichtigkeit und Druckbeständigkeit,
- Lösungsmittel- und Reagenzienbeständigkeit,

6 Kontinuierliche Transferhydrierung im Membranreaktor

- Einhaltung der Inert- und Absolutbedingungen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Membranreaktoren mit 3 bzw. 10 ml Reaktorvolumen aus den Materialien PEEK¹ bzw. Edelstahl verwendet². Abbildung 6.1 zeigt schematisch den Aufbau der Reaktoren. Die Dichtigkeit des Reaktor-

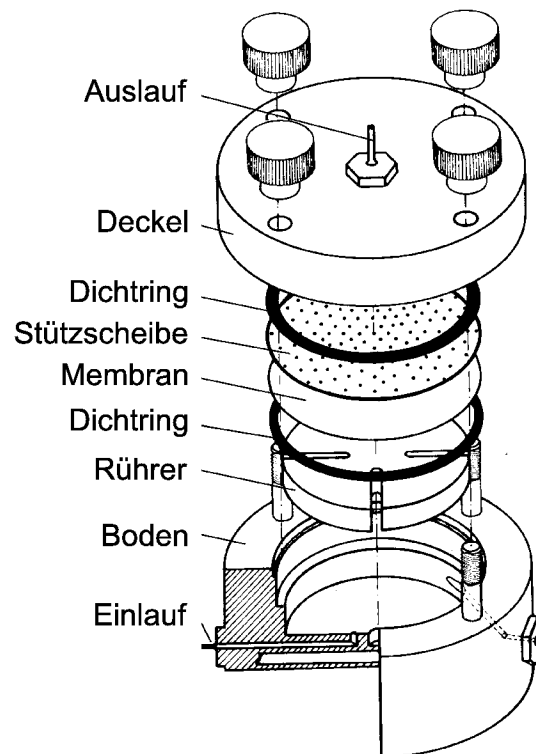


Abbildung 6.1: Explosionszeichnung des Membranreaktors.

systems wurde durch chemikalienbeständige Dichtringe aus Teflon gewährleistet. Alle übrigen Reaktorbauteile, wie der Magnetrührkern und die Membranstützscheibe bestanden ebenfalls aus Teflon. Für die Einhaltung der Inertbedingungen wurden Edelstahlkapillaren verwendet. Die Förderung des Reaktionsmediums erfolgte durch Wechselkolbenpumpen P-500 von Pharmacia, da sie den Anforderungen nach chemischer Inertheit gegenüber dem Reaktionsmedium und einer Druckbeständigkeit bis 40 bar genügen. Bei der Überprüfung der Flussrate mit Massenflussmessern wurden jedoch teilweise Schwankungen bis $\pm 50\%$ nachgewiesen. Die Auswirkungen dieser Ungenauigkeit äußerten sich in Umsatzeschwankungen, wie anhand der ersten drei kontinuierlichen Versuchen ersichtlich wurde.

¹Kunststoff aus Polyether-etherketon.

²Weitere Details zur Entwicklung des Membranreaktors sind in [49] zu finden.

6.3 Erster Versuch: Katalytische Aktivität und Basenausspülung

Eine Verbesserung der Flussgenauigkeit konnte durch Einsatz einer Regelstrecke für die Pumpe, bestehend aus einem Massenflussmesser und einem PID-Regler, erreicht werden³. Als Ergebnis ließen sich Flussraten mit einer Genauigkeit von $\pm 0,2$ ml/h etablieren. Die Verwendung entsprechend modifizierter Pumpen erfolgte im vierten und fünften kontinuierlichen Versuch.

Durch das verwendete Reaktorssystem war eine effektive Retention des polymergebundenen Katalysators, wie in Abschnitt 5.2.2 auf Seite 63 ausgeführt, möglich. Abbildung 6.2 zeigt das Fließbild der Anlage, welche in Abbildung 6.3 als Photo gezeigt ist.

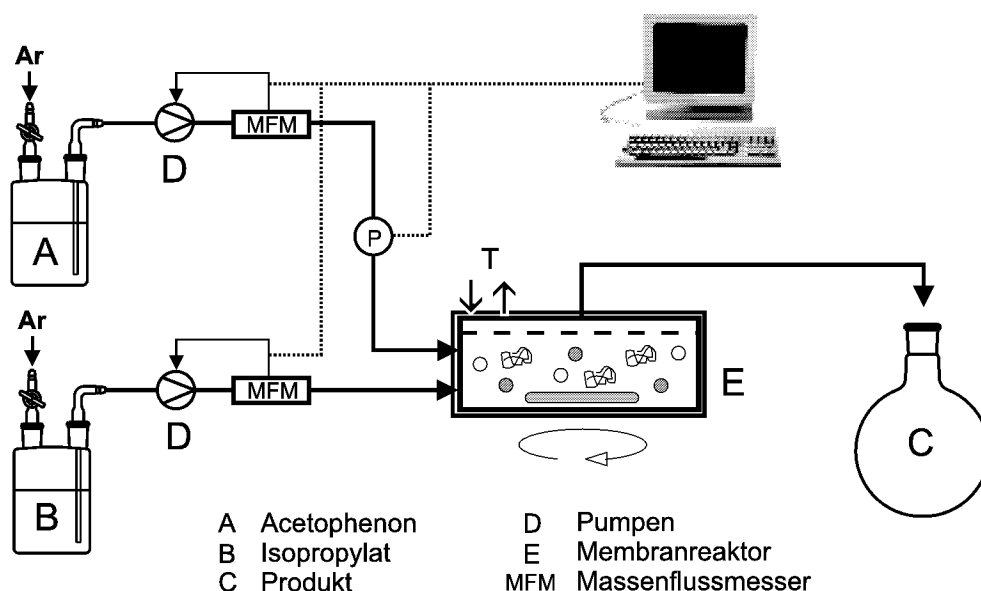


Abbildung 6.2: Fließschema für Anlage zur Transferhydrierung.

6.3 Erster Versuch: Katalytische Aktivität und Basenausspülung

In dem Experiment wurde die grundsätzliche Frage untersucht, ob die Aktivität des Katalysators auch nach Ausspülung der Base erhalten bleibt. Zu diesem Zweck erfolgte eine Aktivierung des Katalysators durch eine kontinuierliche Basenzudosierung über 56 Verweilzeiten. Anschließend wurde die Basendosierung gestoppt und die Auswirkungen auf den Umsatzverlauf beobachtet. Für die Reaktion wurde der polymergebundene Katalysator mit einer Funktionalisierung von

³Die Entwicklung der Regelstrecke wurde von Lasse Greiner durchgeführt und freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

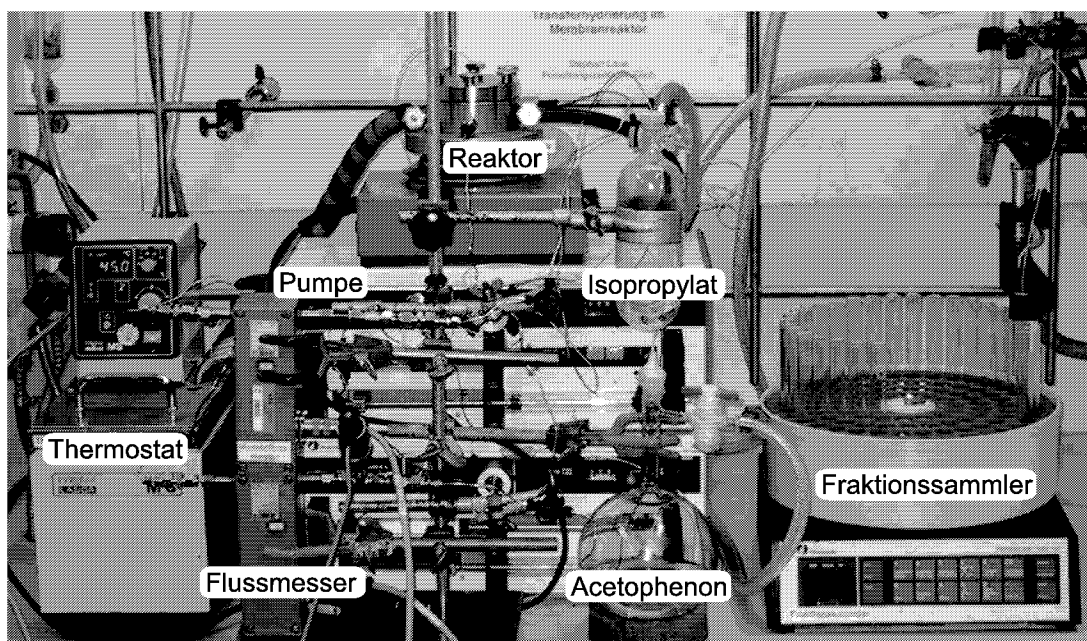


Abbildung 6.3: Photo der Anlage zur Transferhydrierung.

5% und einem mittleren Molekulargewicht von 4900 g/mol verwendet. Der Katalysator besaß eine ausreichende Löslichkeit in Isopropanol und ließ sich durch die Nanofiltrationsmembran YC-05 mit einer Retention von 99,7% zurückhalten. Die Bedingungen und Ergebnisse dieses Versuches sind in Abbildung 6.4 dargestellt. Es zeigte sich, dass infolge der kontinuierlichen Basenzudosierung Umsätze größer 90% erreicht wurden. Nach Beendigung der Basenzudosierung erfolgte eine Ausspülung der Base innerhalb von ca. 6 Verweilzeiten⁴. Trotz der gleichzeitigen Erhöhung der Acetophenonkonzentration auf 50 mM wurde nur eine langsame Umsatzabnahme auf ca. 80% innerhalb von 120 Verweilzeiten beobachtet. Diese langsame Umsatzabnahme konnte auf eine Ausspülung des Katalysators und die Einwirkung von Feuchtigkeit, wie in Abschnitt 6.6 detailliert beschrieben, zurückgeführt werden. Grundsätzlich wurde das wichtige Ergebnis erzielt, dass *die Aktivität des Katalysators auch nach der Ausspülung der Base erhalten bleibt*.

Hinsichtlich der Enantioselektivität des Katalysators wird ein drastischer Abfall des Enantiomerenüberschusses von 77% auf ca. 25% während der kontinuierlichen Basenzudosierung beobachtet. Diese negative Entwicklung der Enantioselektivität ändert sich erst nach Beendigung der Basenzudosierung, sodass eine Korrelation von Enantioselektivität und Basenzudosierung deutlich wird. Der Effekt hoher Basenkonzentrationen auf die Enantioselektivität konnte

⁴Vgl. Abschnitt 6.6.1 auf Seite 89.

6.3 Erster Versuch: Katalytische Aktivität und Basenausspülung

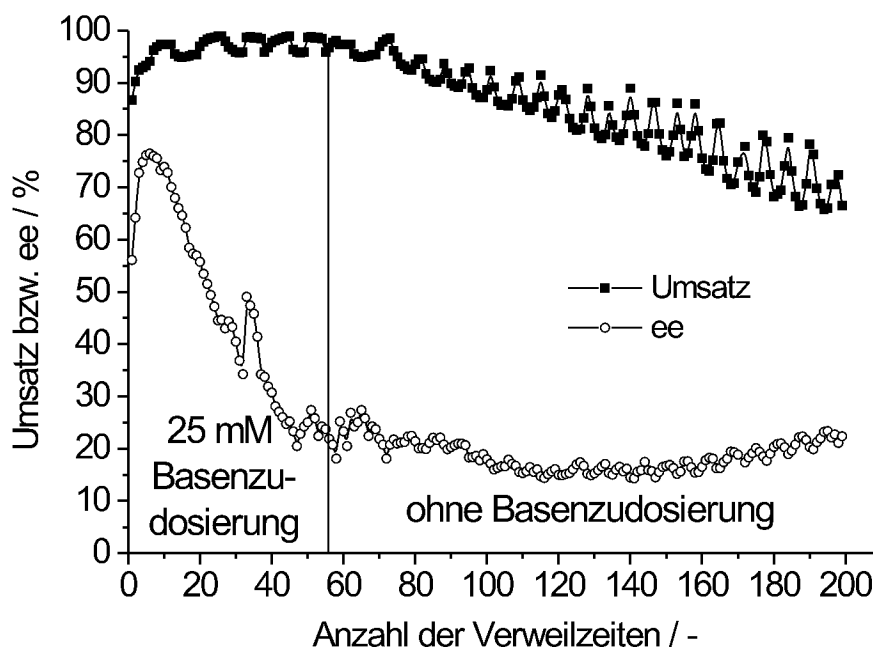


Abbildung 6.4: Erster kontinuierlicher Versuch. Isopropanol als Lösungsmittel, 25 mM Acetophenon für $\tau = 0 - 56$ und 50 mM für $\tau \geq 56$, 25 mM Katalysator, 25 mM Isopropylat für $\tau = 0 - 56$ und 0 mM für $\tau \geq 56$, 30 min Verweilzeit, 3 ml PEEK-Reaktor, Membran YC-05, 45°C.

bereits im Satzreaktor gezeigt werden und wurde mit der isopropylatinduzierten Bildung einer weniger enantioselektiven Katalysatorspezies, beispielsweise im Sinne der Abbildung 5.11 auf Seite 77, erklärt. Anhand der Satzreaktorexperimente konnte keine Aussage über den zeitlichen Verlauf dieser Umwandlung getroffen werden. Im kontinuierlichen Fall hingegen kann aus der zeitlichen Veränderung der Enantioselektivität im steady state auf die Geschwindigkeit dieser Reaktion unter den Bedingungen einer konstanten Basenzudosierung geschlossen werden. Für eine detaillierte kinetische Auswertung fehlt an dieser Stelle die Datenbasis. Dennoch läßt sich feststellen, dass die Umwandlung der hochenantioselektiven in die weniger enantioselektive Katalysatorspezies in der Größenordnung von Stunden abläuft. Diese Reaktion ist damit zwar deutlich langsamer als die Katalysatoraktivierung⁵. Es wird aber deutlich, dass bei der Aktivierung des Katalysators sowohl die Basenkonzentration als auch die Einwirkzeit auf den Katalysator berücksichtigt werden muss, da ansonsten eine „Überaktivierung“ zu der weniger enantioselektiven Spezies erfolgt. Das Produkt aus Basenkonzentration und Einwirkzeit bildet im Zusammenhang mit der

⁵Vgl. Abbildung 5.8 auf Seite 72.

Katalysatoraktivierung eine „Baseneinwirkung“, welche als Ergebnis aus diesem Versuch mit Blick auf die Erzielung hoher Enantiomerenüberschüsse möglichst klein sein sollte.

6.4 Zweiter Versuch: Katalysatoraktivierung durch Basenpuls

Zur Vermeidung einer hohen Baseneinwirkung auf den Katalysator wurde als Konsequenz aus dem ersten Versuch eine alternative Aktivierung des Katalysators durchgeführt. Hierbei erfolgte die Zudosierung einer äquimolaren Menge Isopropylat bezogen auf den Katalysator in Form eines Pulses. Die Base wurde anschließend aus dem Reaktor ausgespült, sodass eine kurze Einwirkzeit auftrat. Dieser Vorgehensweise liegt die Annahme einer schnellen Gleichgewichtseinstellung von Pre-Katalysator und aktiviertem Katalysator in Abbildung 5.8 auf Seite 72 zugrunde⁶. Die Lage dieses Gleichgewichts sollte durch die anschließende Ausspülung des Isopropylates nicht verändert werden, da die niedermolekularen Reaktanden (Kaliumisopropylat und Kaliumchlorid) auf beiden Seiten des Gleichgewichts ausgespült werden. Der verwendete Katalysator und das Lösungsmittel waren in diesem Versuch identisch mit dem Vorherigen. Es wurde jedoch eine niedrigere Katalysatorkonzentration (18 mM) in Verbindung mit der doppelten Verweilzeit (1 h) und einer höheren Acetophenonkonzentration (100 mM) verwendet. Abbildung 6.5 zeigt Bedingungen und Ergebnisse des Versuchs. Nach Zudosierung eines äquimolaren Basenpuls wurde ein Umsatz von ca. 85% erreicht, der jedoch innerhalb von ca. 10 Verweilzeiten rasch abfiel. Im Gegeansatz hierzu wurde nach einem weiteren äquimolaren Basenpuls ein Umsatz von 90% erzielt und ein langsamerer Abfall über einen Zeitraum von ca. 70 Verweilzeiten auf 40% beobachtet. Die Regenerierung des Katalysators wurde zwei weitere Male wiederholt.

Es zeigte sich das wichtige Ergebnis, dass eine Aktivierung des Katalysators durch einen Basenpuls möglich war. Der beobachtete Umsatzabfall wurde auf eine reversible Desaktivierung des Katalysators aufgrund von Feuchtigkeit im Reaktionsmedium zurückgeführt. Wie bereits im Batchversuch gezeigt, bewirkt Feuchtigkeit eine Verringerung der Katalysatoraktivität⁷. Im kontinuierlichen Versuch trat infolge des Restwassergehaltes des Lösungsmittels⁸ jedoch ein kumulativer Effekt auf, sodass hieraus eine vollständige Katalysatordesaktivierung, wie in Abbildung 6.7 veranschaulicht, resultierte. Eine Regenerierung

⁶Falls die Gleichgewichtseinstellung schneller als die Mischzeit im Reaktor ist, so können lokale Konzentrationsspitzen an Base ebenfalls zur „Überaktivierung“ beitragen.

⁷Vgl. Abbildung 5.5 auf Seite 69.

⁸Vgl. Abschnitt 5.3.1 auf Seite 68.

6.4 Zweiter Versuch: Katalysatoraktivierung durch Basenpuls

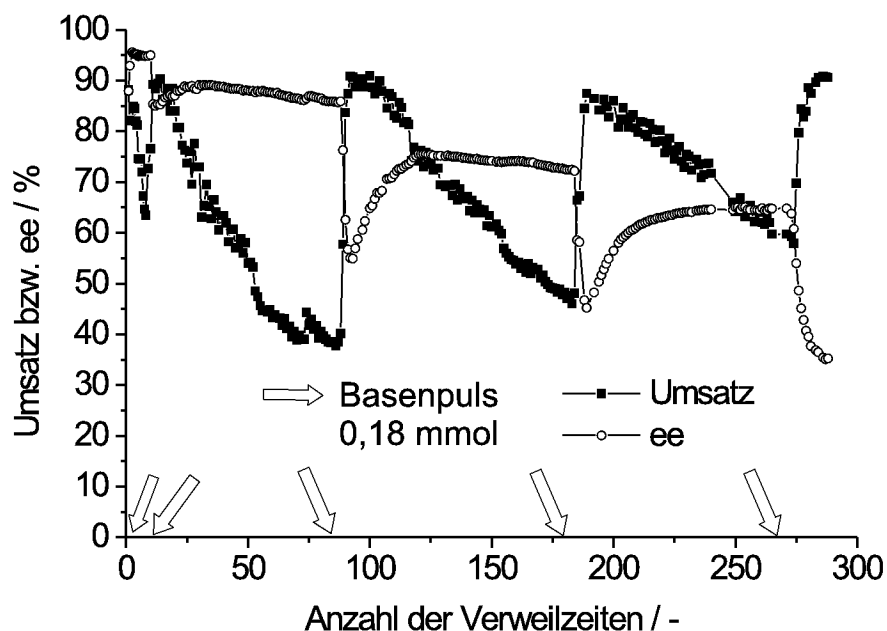


Abbildung 6.5: Zweiter kontinuierlicher Versuch. Isopropanol als Lösungsmittel, 100 mM Acetophenon, 18 mM Katalysator, Isopropylat-Pulse zu 0,18 mmol (1 Äquivalent pro Katalysator), 1 h Verweilzeit, 10 ml Reaktor, Membran YC-05, 45°C.

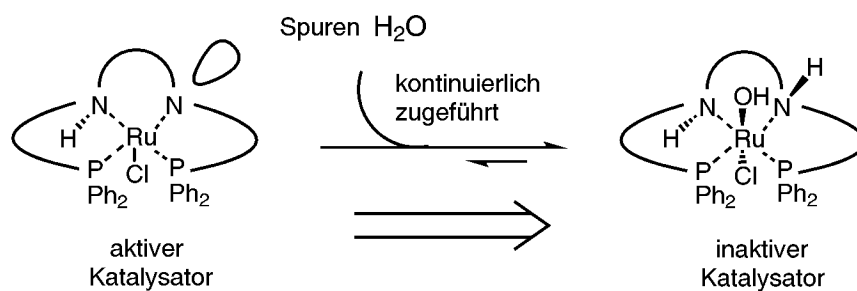


Abbildung 6.6: Kumulative Katalysatordeaktivierung im kontinuierlichen Versuch durch Wasserspuren.

des inaktiven Katalysators erfordert eine erneute Isopropylateinwirkung. Dieser Vorgang ist vergleichbar mit der Katalysatorregenerierung in Abbildung 5.6 auf Seite 70 im Satzreaktorversuch.

Hinsichtlich des Enantiomerenüberschusses bestätigte der Versuch, dass durch Vermeidung einer langen Einwirkzeit eine weitgehend konstante Enantioselektivität erhalten bleibt. Erst nach der unmittelbaren Einwirkung der Base tritt eine Verschlechterung der Enantioselektivität auf, welche sich jedoch wieder innerhalb von ca. 25 Verweilzeiten stabilisierte. Die Beeinflussung der Enantioselektivität ist dennoch nur zum Teil reversibel, da das Niveau des Enantiomerenüberschusses nach der Stabilisierung einen niedrigeren Wert annimmt als vor dem Basenpuls.

6.5 Dritter Versuch: Auswirkungen ungenauer Pumpen

Als Konsequenz aus dem vorherigen Versuch lässt sich die fortschreitende Katalysatordesaktivierung nur durch Zudosierung von Isopropylat vermeiden. Mit Blick auf die Enantioselektivität muss aber berücksichtigt werden, dass eine niedrige Baseneinwirkung erfolgt. Aus diesem Grund wurde eine niedrige 1 mmolare Basenzudosierung verwendet, um die Desaktivierungseffekte aufgrund der Feuchtigkeitseinflüsse zu kompensieren. Abbildung 6.7 veranschaulicht die Vorstellung der Katalysatorregenerierung. Für die Realisierung der Isopropylatzudosierung

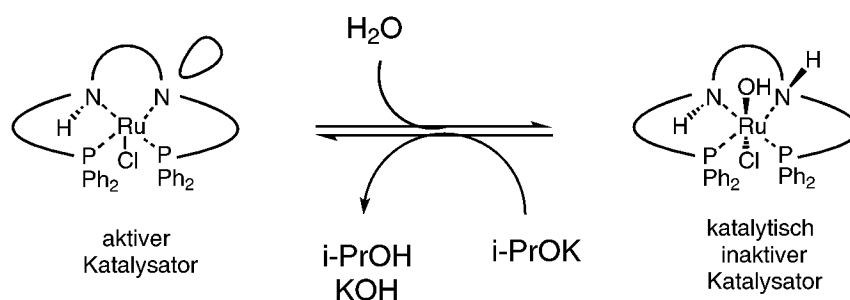


Abbildung 6.7: Kontinuierliche Katalysatorregenerierung durch Isopropylat.

wurde eine zweite Pumpe verwendet. Abbildung 6.8 zeigt die Bedingungen und Ergebnisse des Versuches. In dem Versuch wurde die Problematik ungenauer Pumpraten und deren Auswirkung auf die Verweilzeit und den Umsatz deutlich. Dieses Problem ergibt sich insbesondere, wenn zwei Pumpen verwendet werden, da sich die Ungenauigkeiten in der Förderrate addieren können. Mit Blick auf die reaktionstechnische Modellierung kommt der exakten Einhaltung der Verweilzeit jedoch erhebliche Bedeutung zu. Die Ergebnisse des Versuches sind aufgrund dieser Schwankungen nicht verwendbar. Ferner zeigte sich, dass die kontinuierliche

6.6 Vierter Versuch: Kontinuierliche Katalysatorregenerierung

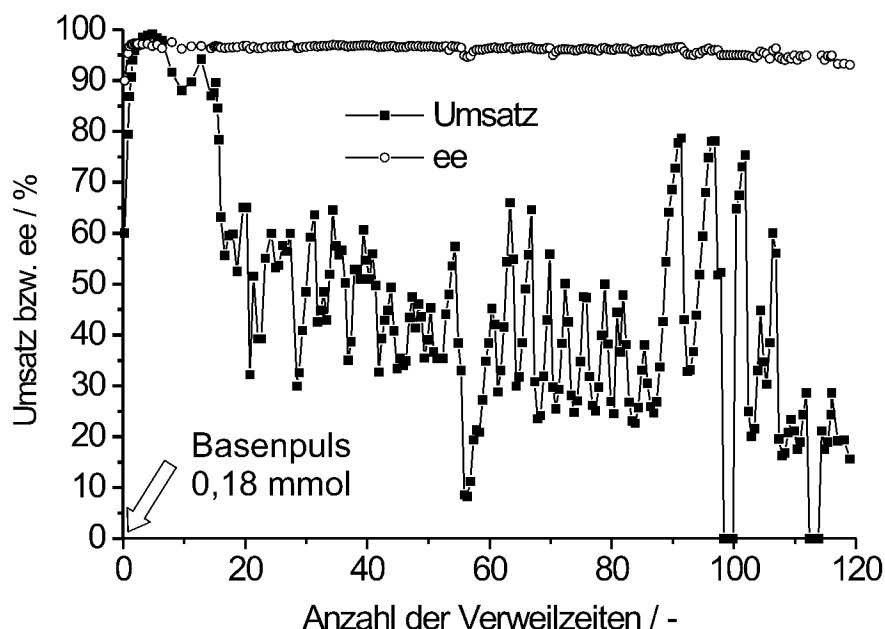


Abbildung 6.8: Dritter kontinuierlicher Versuch. Isopropanol als Lösungsmittel, 25 mM Acetophenon, 18 mM Katalysator, 18 mM Isopropylat für $\tau = 0$ und 1,2 mM für $\tau \geq 0$, 1 h Verweilzeit, 3 ml Reaktor, Membran YC-05, 45°C.

Basendosierung die Membran durch Ablösung der Filterschicht vom Stützgewebe zerstörte.

6.6 Vierter Versuch: Kontinuierliche Katalysatorregenerierung

Der Versuch knüpfte an die Überlegungen zur kontinuierlichen Katalysatorregeneration (Abbildung 6.7) des vorherigen Versuches an. Im Gegensatz dazu wurde jedoch eine geregelte Pumpe zur Vermeidung der Flussschwankungen eingesetzt. Ferner wurde aufgrund der Instabilität der YC-05-Membran unter den Bedingungen der kontinuierlichen Isopropylatzudosierung die Membran MPF-50 (Koch-Membrane-Systems, Düsseldorf) verwendet. Diese Membran ist im Lösungsgemisch Isopropanol/Methylenchlorid stabil ist, sodass das größere Polymer mit dem mittleren Molekulargewicht von 21000 g/mol (Funktionalisierung 2,9%) verwendet werden konnte⁹. Um das unterschiedliche Katalysatorverhalten mit und ohne kontinuierlicher Basenzudosierung in einem Versuch gegenüberzustellen, wurde nicht unmittelbar nach der Aktivierung durch

⁹Vgl. Abschnitt 5.2.1 auf Seite 60 hinsichtlich der Löslichkeitsuntersuchungen.

den Basenpuls mit der kontinuierlichen Basenzudosierung begonnen, sondern erst nach 50 Verweilzeiten. In Abbildung 6.9 ist die Anfangsphase bis 55 Verweilzeiten dargestellt. Wie bereits im zweiten kontinuierlichen Versuch gezeigt,

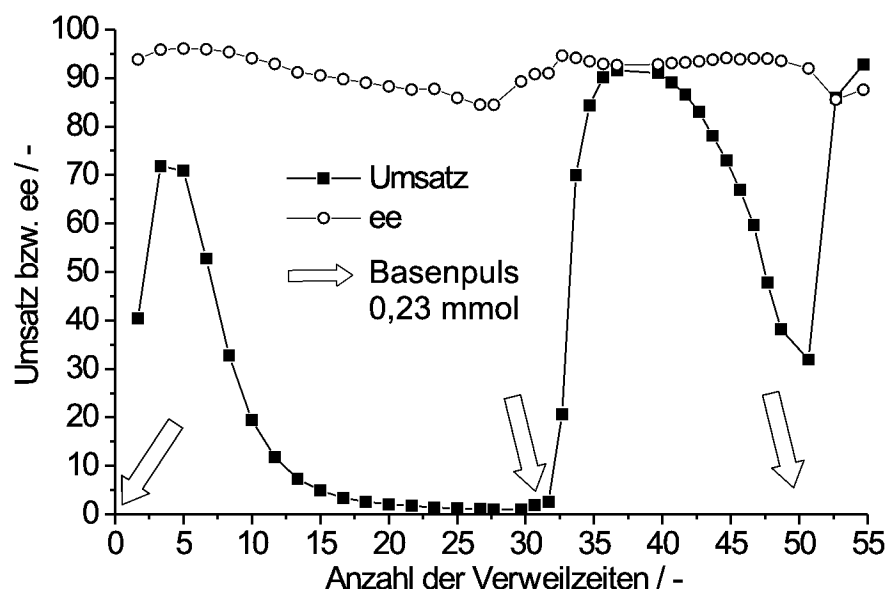


Abbildung 6.9: Vierter kontinuierlicher Versuch. 80 Vol.% Isopropanol, 20 Vol.% CH_2Cl_2 als Lösungsmittel, 13 mM Acetophenon, 23 mM Katalysator, Isopropylat-Pulse zu 0,23 mmol, 30 min Verweilzeit, 3 ml Reaktor, Membran MPF-50, 45°C.

erfolgte nach der Aktivierung durch einen Basenpuls ein drastischer Abfall der katalytischen Aktivität. Der Vorgang wurde zweimal wiederholt, wobei sich ein deutlich stärkerer Abfall des Umsatzes im Vergleich zum zweiten Versuch zeigte. Die Ursache hierfür lag vermutlich in einem höheren Wassergehalt, welcher durch nicht absolutiertes Methylenchlorid bedingt wurde¹⁰. Eine effektivere Trocknung bis 0,005 Gew.% Restwasser lässt sich durch Trocknung über Molekularsieb durchführen. Trotz des höheren Wassergehaltes konnte die Katalysatordesaktivierung durch kontinuierliche 1,2 mmolare Basenzudosierung kompensiert werden, wie aus Abbildung 6.10 für Verweilzeiten ≥ 55 ersichtlich. Da zu diesem Zeitpunkt nur eine Pumpe zur Verfügung stand, wurde eine entsprechende Basenmenge der Acetophenonvorlage zudosiert.

Im Sinne der angestellten Überlegung zur Baseneinwirkung zeigte sich, dass als Konsequenz der angepassten Basenzudosierung sowohl der Umsatz als auch der Enantiomerenüberschuss auf hohem Niveau verlief. Der langsame Umsatzabfall

¹⁰Eine Trocknung des Methylenchlorids über Calciumhydrid reduzierte den Restwassergehalten lediglich auf ca. 0,02 Gew.%.

6.6 Vierter Versuch: Kontinuierliche Katalysatorregenerierung

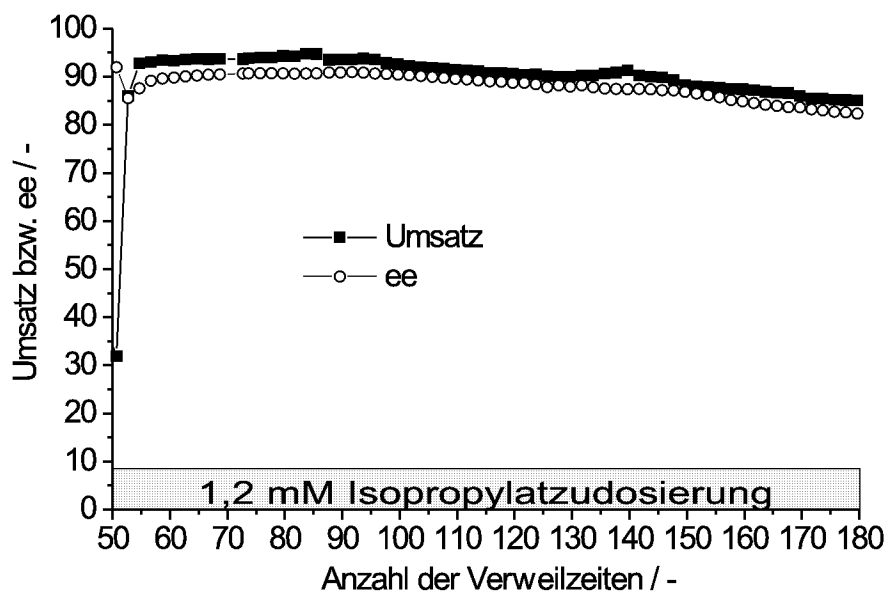


Abbildung 6.10: Vierter kontinuierlicher Versuch. 80 Vol.% Isopropanol, 20 Vol.% CH_2Cl_2 als Lösungsmittel, 13 mM Acetophenon für $\tau = 0 - 180$ und 50 mM für $\tau \geq 180$, 1,2 mM Isopropylat, 30 min Verweilzeit, 3 ml Reaktor, Membran MPF-50, 45°C.

wurde auf eine Ausspülung des Katalysators zurückgeführt. Ferner trat ein langsamer Abfall der Enantioselektivität auf, sodass die Wirkung der zudosierten Basenkonzentration als geringfügig zu hoch eingeschätzt wurde.

Nach Beendigung des Versuches wurde der im Reaktor verbliebene Katalysator einer Elementaranalyse unterzogen. Es zeigte sich das wichtige Ergebnis, dass sich das Massenverhältnis von Ruthenium und Phosphor im Katalysator während der Reaktion nur geringfügig verändert hatte und der gefundene Rutheniumwert nur 5% niedriger lag, als der errechnete. Aus diesem Wert konnte eine Retention des Rutheniums von 99,97% berechnet werden, sodass ein Ausbluten aufgrund der hohen Komplexstabilität nahezu unterbunden wurde.

6.6.1 Untersuchung der Isopropylatretention

Um eine kontrollierte Basenwirkung auf den Katalysator zu erzielen, darf keine Retention der kontinuierlich zudosierten Isopropylatmenge im Reaktor erfolgen, da ansonsten die Isopropylatkonzentration im Reaktor ansteigt. Aus diesem Grund wurde das Ausspülverhalten des Isopropylats durch Dosierung eines Isopropylatpulses in den Reaktor und anschließender Bestimmung der Basenkonzentration untersucht.

zentration im Auslauf durch Säure-Base-Titration untersucht. Abbildung 6.11 zeigt die relative ausgespülte Isopropylatmenge pro Verweilzeit als Funktion der Zeit für zwei unterschiedliche Lösungsmittelgemische 80 Vol.% Isopropanol, 20 Vol.% Methylenchlorid und 80 Vol.% Isopropanol, 20 Vol.% THF. Durch Ver-

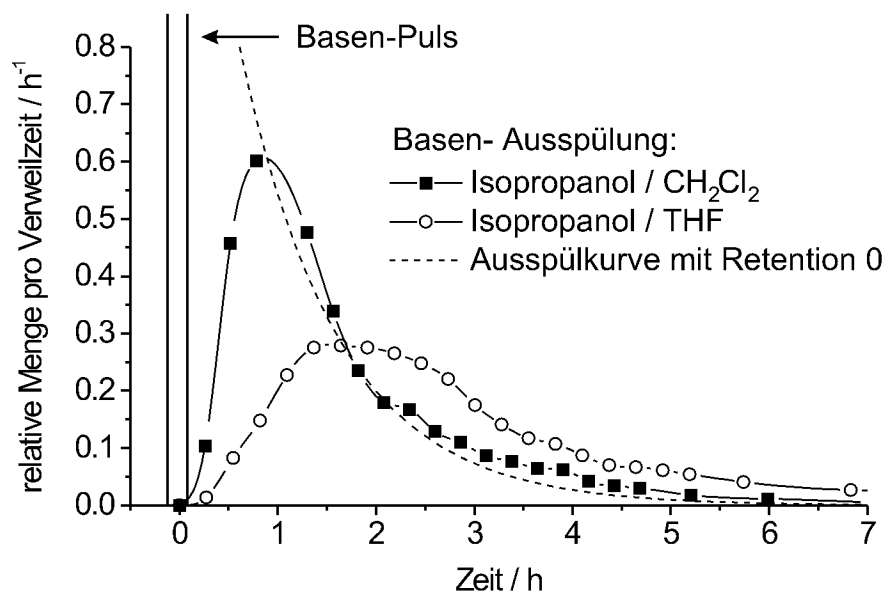


Abbildung 6.11: Basenkonzentration im Reaktorauslauf nach Zugabe eines Isopropylatpulses (1mmol) für 80 Vol.% Isopropanol, 20 Vol.% CH_2Cl_2 und 80 Vol.% Isopropanol, 20 Vol.% THF, 1 h Verweilzeit, 10 ml Reaktor, Membran MPF-50, 45°C.

gleich der experimentellen Ausspülkurve des Isopropylats im Lösungsmittelgemisch 80 Vol.% Isopropanol, 20 Vol.% Methylenchlorid mit einer theoretischen Ausspülkurve unter der Annahme einer Verweilzeitverteilung für einen idealen Rührkessel mit der Retention null zeigte sich, dass keine nennenswerte Retention auftritt. Im Fall des Lösungsmittelgemisches 80 Vol.% Isopropanol, 20 Vol.% Tetrahydrofuran liegt dagegen eine deutliche Retention im Bereich von $R = 10\%$ vor¹¹. Als Folge der Retention des Isopropylates wird im Fall einer kontinuierlichen Zudosierung eine erhöhte Basenkonzentration im Reaktor auftreten und eine stärkere Fragmentierung des Polymers bewirken, wie bereits im Abschnitt 5.2.2 auf Seite 63 gezeigt.

Mit Blick auf die Auslegung der kontinuierlichen Versuche ist daher das Lösungsmittelgemisch 80 Vol.% Isopropanol, 20 Vol.% Methylenchlorid vorzuziehen.

¹¹Die Ausspülkurve verläuft nicht gemäß der Verweilzeitverteilung eines idealen Rührkessels, sodass die Parameteranpassung der Ausspülfunktion stark fehlerbehaftet ist.

6.7 Fünfter Versuch: Stabile Betriebspunkte

Die Ergebnisse des vorherigen Versuches haben gezeigt, dass die pulsweise Katalysatoraktivierung in Kombination mit einer niedrigen kontinuierlichen Basennachdosierung, eine erfolgreiche Strategie für die Durchführung der kontinuierlichen Versuche darstellt. Mit Blick auf die Modellierung des Reaktionssystems werden aber detailliertere Informationen benötigt, insbesondere wie sich Feuchtigkeit und Basenzudosierung auf die Katalysatoraktivität auswirken. In diesem Experiment wurde zu diesem Zweck eine Bestimmung der Feuchtigkeit im Reaktionssystem und eine Variation der Basenkonzentrationen durchgeführt. Zusätzlich wurde eine Katalysatorzudosierung für die Kompensation der Polymerrausspülung realisiert. Der verwendete Katalysator und das Lösungsmittel waren in diesem Versuch identisch mit dem vorherigen. Es wurde jedoch eine niedrigere Katalysatorkonzentration (15 mM) in Verbindung mit der doppelten Verweilzeit (1 h) und einer höheren Acetophenonkonzentration (100 mM) verwendet. Ferner standen bei diesem Versuch zwei geregelte Pumpen zur Verfügung, sodass die kontinuierliche Basenzudosierung über eine zweite Pumpe erfolgte.

6.7.1 Feuchtigkeitseinflüsse

Die Bestimmung der Feuchtigkeit im Reaktor erfolgte durch Probenentnahme im Reaktorauslauf unter Absolutbedingungen und anschließender Bestimmung durch die Karl-Fischer-Titration¹². Abbildung 6.12 zeigt den Feuchtigkeitsgehalt im Reaktor (durchgezogene Linie mit Sternen) und deren Auswirkung auf den Umsatz und Enantiomerenüberschuss für unterschiedliche Versuchsbedingungen während der ersten 160 Verweilzeiten. Bei dem Experiment werden drei verschiedene Versuchsphasen durchlaufen, sodass ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Umsatz, Feuchtigkeitsgehalt und Isopropylatzudosierung gezeigt werden konnte.

- Bereich A:
Von 0 bis 73 Verweilzeiten erfolgte die Katalysatoraktivierung nach Zudosierung eines äquimolaren Basenpulses. Anschließend wurde eine kontinuierliche Isopropylatzudosierung von 0,5 mM durchgeführt. Es trat ein Abfall des Umsatzes von 89% auf 74% bei einem gleichzeitigen Anstieg des Feuchtigkeitsgehaltes im Reaktor von 0,004 Gew.% auf 0,014 Gew.% auf. Dieser Anstieg des Feuchtigkeitsgehaltes war auf einen steigenden Wassergehalt in der Substratvorlage zurückzuführen. Trotz der Aufbewahrung unter Argonüberdruck diffundierte Feuchtigkeit in die Substratvorlagen.
- Bereich B:
Um ausschließen zu können, dass der Umsatzabfall nicht durch eine Kataly-

¹²Vgl. Abschnitt 5.3.1 auf Seite 68.

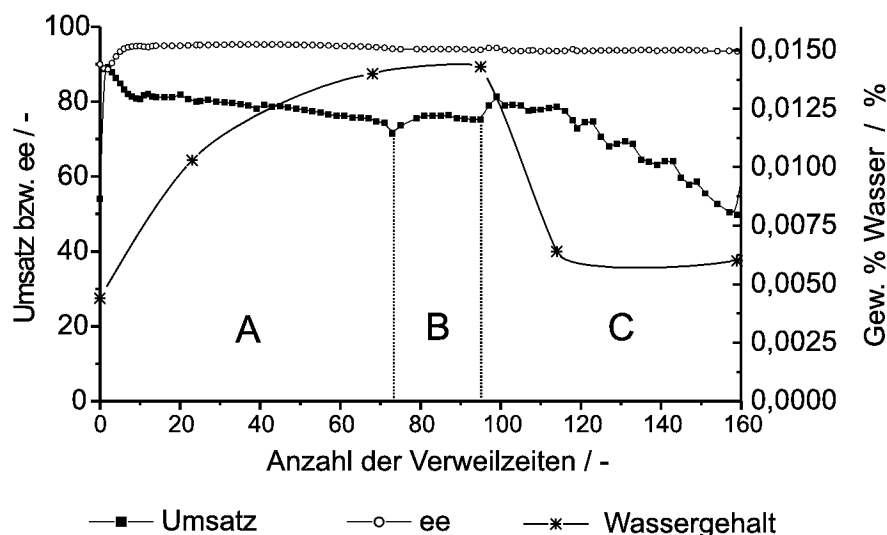


Abbildung 6.12: Fünfter kontinuierlicher Versuch. 80 Vol.% Isopropanol, 20 Vol.% CH_2Cl_2 als Lösungsmittel, 100 mM Acetophenon, 15 mM Katalysator, 60 Minuten Verweilzeit, 45°C . Bereich A: Katalysatoraktivierung 0,15 mmol, Basenzudosierung 0,5 mM; Bereich B: konstante Katalysatornachdosierung 0,075 mM, Basenzudosierung 0,5 mM; Bereich C: Trocknung der Substratvorlage mit Molsieb und Unterbindung der Basenzudosierung, Katalysatornachdosierung 0,075 mM.

satorausspülung verursacht wurde, erfolgte ab 73 Verweilzeiten eine kontinuierliche Katalysatorzudosierung von 0,5% pro Verweilzeit (0,075 mM Katalysator). Dieser Wert setzte eine Retention des Katalysators von 99,5% voraus und wurde aus der Retentionsmessung mit 1 mmolarer Isopropylatzudosierung abgeschätzt¹³. Trotz dieser Katalysatorzudosierung wurde jedoch nach einem geringfügigen Umsatzanstieg auf 76% erneut ein Abfall auf 75% beobachtet.

- Bereich C:

Für Verweilzeiten im Bereich von 97 bis 157 wurde der Wassergehalt des Reaktionssystems durch Zugabe von Molsieb in die Substratvorlagen auf 0,006 Gew.% reduziert. Gleichzeitig erfolgte keine weitere Isopropylatzudosierung, da das Molsieb das Isopropylat vollständig absorbierte¹⁴. Es fällt auf, dass trotz niedrigem Wassergehalt und Katalysatorzudosierung ein deutlicher Umsatzrückgang auftritt. Dieser Effekt war auf den Restwassergehalt von

¹³Vgl. Tabelle 5.3 auf Seite 66.

¹⁴Mittels Säure-Base-Titration konnte keine Base mehr in der Isopropylatvorlage nachgewiesen werden

0,006% im Reaktionssystem, analog den Ergebnissen aus dem zweiten Versuch in Abschnitt 6.4 auf Seite 84, zurückzuführen.

Als Konsequenz dieser Ergebnisse kann festgehalten werden, dass zur Erreichung stabiler Betriebspunkte der Wassergehalt im Reaktionssystem bei kontinuierlicher Basendosierung konstant gehalten werden muss.

6.7.2 Auswirkung der Basenzudosierung auf den Umsatz

Im weiteren Verlauf des Experiments wurde der Feuchtigkeitsgehalt konstant bei 0,006 Gew.% gehalten um den Einfluss der Basenzudosierung auf den Katalysator zu untersuchen. Dies wurde durch Zugabe von Molsieb erreicht, welches der Acetophenonsubstratvorlage zugesetzt wurde. In der Isopropylatvorlage lässt sich der Feuchtigkeitsanstieg aufgrund der Nebenreaktion des Molsiebes mit dem Isopropylat nicht vermeiden. Durch Wahl eines Verhältnisses der zudosierten Volumenströme von Acetophenon zu Isopropylat von 9 zu 1 war dieser Feuchtigkeitsgehalt jedoch zu vernachlässigen. Zusätzlich wurde die kontinuierliche Katalysatornachdosierung zur Kompensation der Ausspülverluste beibehalten. In Abbildung 6.13 sind die Ergebnisse für verschiedene Basenzudosierungen dargestellt.

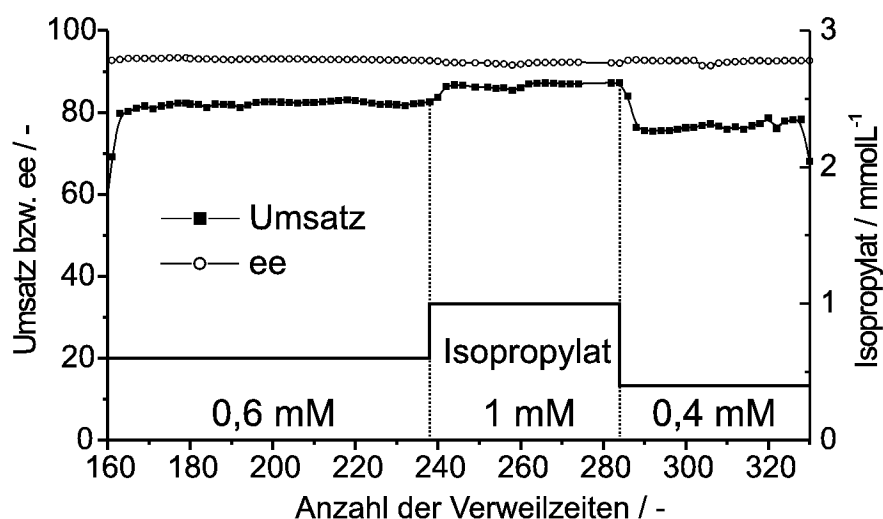


Abbildung 6.13: Fünfter kontinuierlicher Versuch. Bedingungen: 100 mM Acetophenon, Katalysatorkonzentration 15 mM, Verweilzeit 60 Minuten, 45°C

Es zeigte sich, dass stabile Betriebspunkte mit konstanten Umsätzen erreicht wurden, wobei jedoch eine deutliche Abhängigkeit des Umsatzes von der zudosierten Basenkonzentration auftrat. Die Ursache hierfür ist die Wechselbeziehung von Feuchtigkeit und Isopropylat auf die verschiedenen Katalysatorspezies, wie Abbildung 6.14 schematisch verdeutlicht. Die entsprechenden Gleichgewichte wurden

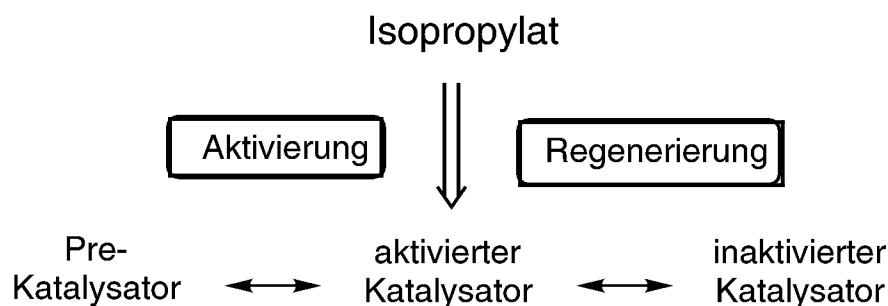


Abbildung 6.14: Einflüsse auf die Konzentration an aktivem Katalysator im kontinuierlichen Versuch.

zusätzlich durch die Nachdosierung von Pre-Katalysator beeinflusst. In diesem Zusammenhang konnte davon ausgegangen werden, dass der nachdosierte Pre-Katalysator die Ausspülverluste kompensiert, da ansonsten keine konstanten Umsätze aufgetreten wären. Für den Versuch wurde die in Tabelle 6.1 dargestellte Abhängigkeit des Umsatzes von der Basenkonzentration gefunden. Diese

Basenzudosierung (mM)	0,4	0,6	1
Umsatz (%)	76,7	82,3	87,0

Tabelle 6.1: Korrelation aus Basenzudosierung und Umsatz im fünften kontinuierlichen Versuch.

Werte werden in Abschnitt 9.4.1 auf Seite 140 für eine Anpassung des Modells an die Bedingungen eines kontinuierlichen Versuches verwendet. Aus dem erzielten Umsatz von 87% lässt sich eine Raum-Zeit-Ausbeute von 255 g(Ld)^{-1} berechnen, bei einer tof von $5,8 \text{ h}^{-1}$. Unter der Annahme, dass die Desaktivierung des Katalysators durch die Katalysatorausspülung hervorgerufen und durch die kontinuierliche Katalysatornachdosierung kompensiert wird, ist die Desaktivierungskonstante k_{des} gleich der Katalysatornachdosierung ($k_{des} = 0,005 \text{ h}^{-1}$). Für die ttn ergibt sich hieraus ein Wert von 1160^{15} .

6.7.3 Polysiloxanabbau und Rutheniumausbluten

Im Zusammenhang mit einer Verringerung der Katalysatorretention durch eine Nebenreaktion mit Isopropylat wurde bereits im Abschnitt 5.2.2 auf Seite 63 berichtet. Bei dieser Reaktion handelt es sich um einen nukleophilen Angriff des Isopropylat-Ions auf die elektrophilen Silizium-Zenter des Polymers, sodass eine Spaltung bzw. Depolymerisation eintritt ([96], Seite 203). Als Folge können

¹⁵Vgl. Abschnitt 9.3.1 auf Seite 136 hinsichtlich der Berechnung der ttn .

6.7 Fünfter Versuch: Stabile Betriebspunkte

Fragmentierungsreaktionen, wie in Abbildung 6.15 dargestellt, eintreten.

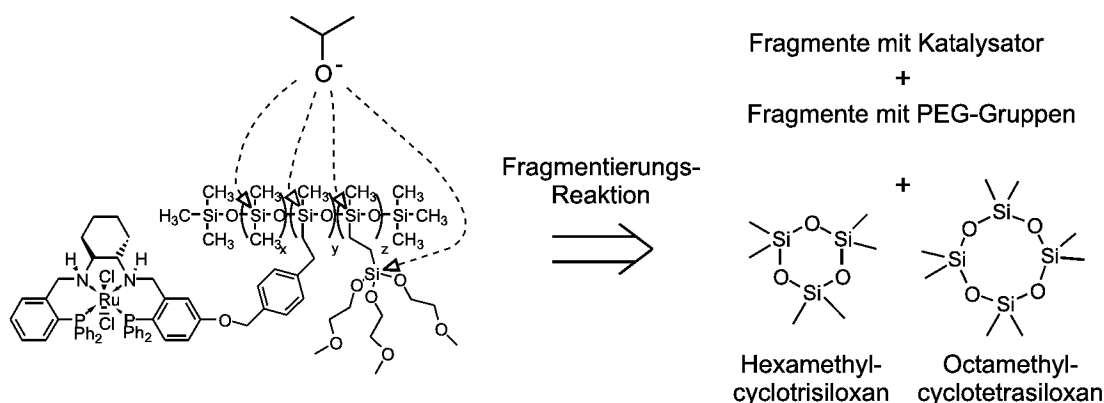


Abbildung 6.15: Mögliche Nebenreaktionen des Isopropylats mit dem polymergebundenen Katalysator.

Infolge dieser Fragmentierungen entstehen kleinere Siloxan-Fragmente, wie z.B. des Octamethylcyclotetrasiloxan, welche sich mittels Gas-Chromatographie nachweisen lassen. Abbildung 6.16 (links) zeigt das Auftreten dieses Fragments in Abhängigkeit der Isopropylatzudosierung.

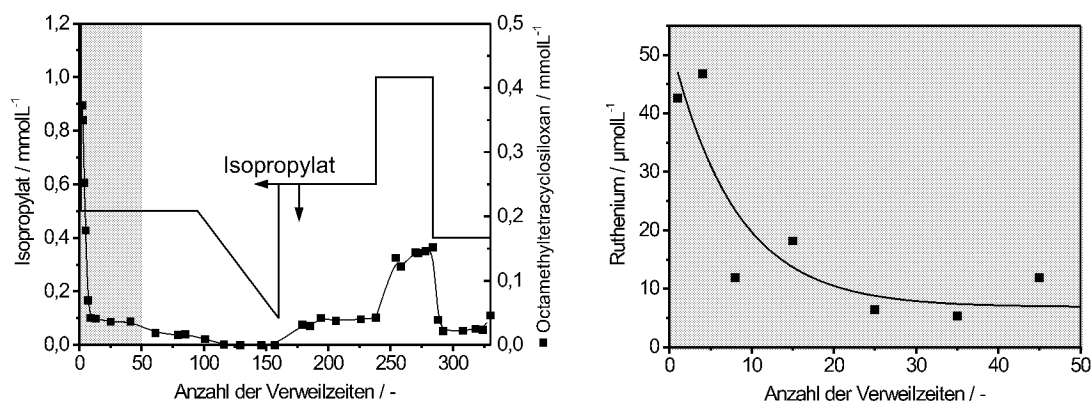


Abbildung 6.16: Korrelation von Polymerfragmenten und Basenzudosierung im Reaktorauslauf (links) und Rutheniumkonzentration im Reaktorauslauf (rechts). Reaktionsbedingungen vgl. fünfter kontinuierlicher Versuch.

Da die Fragmentierungsreaktion katalytisch verläuft, ist durch die Konzentration der Fragmente nicht auf den Verbrauch an Isopropylat zu schließen. Es zeigt sich jedoch ein deutlicher Zusammenhang zwischen Basenkonzentration und Fragmentkonzentration. Als Folge der stattfindenden Fragmentierung und

Depolymerisation wird die Retention des polymergebundenen Katalysators herabgesetzt, sodass ebenfalls verstärkt Ruthenium aus dem Reaktor ausgespült wird. Abbildung 6.16 (rechts) zeigt die mittels induktiv gekoppelter Plasma-Massenspektrometrie (ICP-MS) bestimmten Konzentrationen von Ruthenium im Reaktorauslauf. Anfänglich erfolgt eine starke Ausspülung, welche auf eine Fragmentierung infolge der Katalysatoraktivierung durch einen Basenpuls zurückzuführen ist und sich ebenfalls in einer starken Octamethylcyclotetrasiloxan-Bildung bemerkbar macht. Anschließend stabilisiert sich die Rutheniumkonzentration im Auslauf bei ca. $15 \mu\text{M}$. Diese Konzentration ist überraschend niedrig und entspricht einer Rutheniumretention von ca. 99,9%. Erwartungsgemäß sollte jedoch die allein durch Ausspülung des polymergebundenen Katalysators¹⁶ bedingte Rutheniumkonzentration im Auslauf in der Größenordnung von $30 \mu\text{M}$ liegen. Hieraus schließt sich, dass der Nachweis von komplexiertem Ruthenium in Verbindung mit dem polymergebundenen Katalysator mit der gewählten Analyse-methode (ICP-MS) nicht, oder nicht vollständig gelingt. Die aufgefundenen Rutheniumkonzentrationen werden somit freiem, nicht komplexiertem Ruthenium zugeschrieben, sodass von einer Rutheniumretention von mindestens 99,9% ausgegangen werden muss. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Elementaranalyse des polymergebundenen Katalysators nach dem vierten Versuch, auf deren Basis eine Rutheniumretention von 99,97% ermittelt wurde. Als Resümee lässt sich ziehen, dass eine Rutheniumretention von $R \geq 99,9\%$ gefunden wurde und die Rutheniumausspülung somit als unkritisch für den Prozess anzusehen ist.

6.8 Schlussfolgerungen

Als Resümee bleibt festzuhalten, dass die Aktivierung des Katalysators ein schneller Vorgang ist und durch pulswise Zudosierung der Base durchgeführt werden kann. Ferner lässt sich die fortschreitende Desaktivierung des Katalysators infolge von Feuchtigkeit im Reaktionssystem durch kontinuierliche Zugabe von Isopropylat kompensieren. Eine Quantifizierung dieser Einflüsse auf die Aktivität des Katalysators ist aufgrund der komplex gekoppelten Gleichgewichte nicht möglich. Problematisch ist diese Situation, da die Modellierung des Katalysators anhand von Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten erfolgt, welche im Satzreaktor bestimmt wurden¹⁷. Auf dieses Problem wird im Zusammenhang mit der Optimierung von kontinuierlichen Versuchen in Abschnitt 9.4.1 auf Seite 140 eingegangen.

¹⁶Die Polymerretention ohne Basenzudosierung beträgt 99,8%, vgl. Retentionsmessungen in Abschnitt 5.2.2 auf Seite 63.

¹⁷Vgl. Abschnitt 3.2.4 auf Seite 38.

6.9 Zusammenfassung

- Der Übergangsmetallkatalysator weist eine hohe Komplexstabilität auf, so dass Retentionswerte für das Ruthenium $\geq 99,9\%$ gefunden werden. Das Ausbluten des Übergangsmetalls ist daher für den Prozess unkritisch.
- Der Gao-Noyori-Katalysator ist auch nach Ausspülung der Base Isopropylat katalytisch aktiv.
- Der Katalysator lässt sich durch eine pulsweise Basendosierung aktivieren, ohne dass die Enantioselektivität des Katalysators beeinträchtigt wird. So konnten Enantioselektivitäten von 95% erreicht werden.
- Infolge von Restfeuchtigkeit im Lösungsmittel erfolgt im kontinuierlichen Versuch ein drastischer Abfall des Umsatzes, der auf eine kumulative Desaktivierung des Katalysators zurückzuführen ist.
- Durch Basenzudosierung kann der Katalysator regeneriert werden. Die zudosierte Basenkonzentration beeinflusst hierbei die Aktivitäten und Enantioselektivität.
- Durch eine kontinuierliche Basenzudosierung im Bereich von 0,4 bis 1 mM lassen sich bei konstanten Feuchtigkeitsgehalten stabile Umsätze erzielen.
- Die Katalysatorausspülung kann durch kontinuierliche Katalysatornachdosierung von 0,5% pro Verweilzeit kompensiert werden.
- Auf diese Weise konnte eine Raum-Reit-Ausbeute von 255 g(Ld)^{-1} bei einem Umsatz von 87% und einem Enantiomerenüberschuss von 95% erzielt werden. Die ttn des Katalysators berechnet sich zu 1160.
- Die Fragmentierung des Polymers lässt sich infolge der Isopropylateinwirkung durch das Auftreten von kleinen Polymerfragmenten im Auslauf nachweisen, und korreliert mit der Basenzudosierung.

7 Kinetik und Modellierung

7.1 Einleitung

Mit dem Ziel, den polymergebundenen Katalysator unter optimalen Bedingungen zur Produktion enantiomerenreiner Alkohole einzusetzen wurde eine Modellierung durchgeführt. Die Schwierigkeit hierbei lag in der Wahl eines Modells, welches den Einfluss der Rück-Reaktion auf Umsatz und Enantiomerenüberschuss richtig erfasste.

Wie bereits in Kapitel 3 erwähnt, wurde die Reduktion von Acetophenon zu Phenylethanol als Modellreaktion gewählt. Da der Katalysator keine 100%ige Enantioselektivität besitzt entsteht neben dem Hauptprodukt (*S*)-Phenylethanol ebenfalls das Nebenprodukt (*R*)-Phenylethanol. Im Sinne der Abbildung 7.1 wird das Reaktionssystem daher als eine reversible Parallelreaktion aufgefasst¹.

7.2 Entwicklung eines Modells

Bei vielen Homogenkatalysatoren wird für hohe Substratkonzentration eine Kinetik nullter Ordnung beobachtet [49, 31], sodass keine wesentliche Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit mit steigender Substratkonzentration auftritt. Dieses Verhalten bezeichnet man als „Sättigungskinetik“, wobei die Annahme zugrunde liegt, dass ein schnelles Gleichgewicht zwischen Edukt und Katalysator dem produktbildenden Schritt vorgelagert ist. Analogien findet diese Betrachtung in der heterogenen Katalyse an Oberflächenkatalysatoren, wo der eigentlichen Produktbildung ebenfalls ein schnelles Gleichgewicht aus Adsorptions- und Desorptionsvorgängen vorgelagert ist. Man bezeichnet diese Betrachtung als Langmuir-Hinshelwood-Mechanismus². Ausgehend von diesen Überlegungen haben Hougen und Watson allgemeine Untersuchungen von katalytischen, heterogenen Prozessen an Katalysatoroberflächen durchgeführt [63] und konnten die zugrunde liegenden Gesetzmäßigkeiten auf folgenden Ausdruck zurückführen:

¹Vgl. Abschnitt 3.1.7 auf Seite 25 hinsichtlich der Reversibilität der Transferhydrierung.

²Für die Adsorption- und Desorptionsvorgänge wird die Gültigkeit der Langmuir-Adsorptionsisotherme vorausgesetzt (vgl. [8], Seite 803).

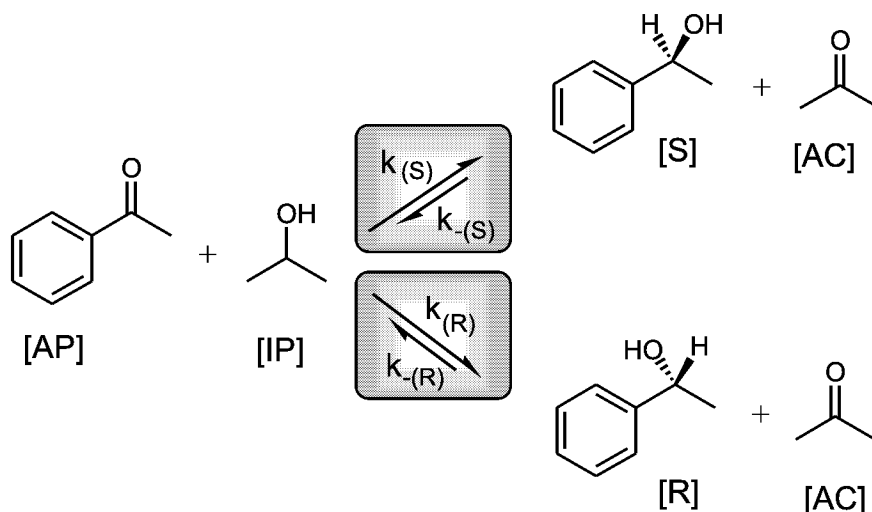


Abbildung 7.1: Asymmetrisches Transferhydrierungssystem aus zwei reversiblen Parallelreaktionen. Acetophenon: AP, Isopropanol: IP, (*S*)-Phenylethanol: S, (*R*)-Phenylethanol: R, Aceton: AC.

$$\text{Geschwindigkeit einer Reaktion} = \frac{[\text{kinetischer Term}] \cdot [\text{Potenzialterm}]}{[\text{Adsorptionsterm}]} \quad (7.1)$$

Der kinetische Term beschreibt hierbei die Geschwindigkeitskonstante der den zeitlichen Ablauf der Reaktion bestimmenden Elementarreaktion, der Potenzialterm entspricht der Triebkraft der Reaktion, die durch die Entfernung vom thermodynamischen Gleichgewicht gegeben ist und durch den Adsorptionsterm wird die Hemmung der Reaktion durch Bedeckung der katalytisch aktiven Oberflächenplätze mit Reaktanden berücksichtigt [9]. Der entscheidende Unterschied zwischen dieser Betrachtung an heterogenen Oberflächenkatalysatoren und der homogenen Katalyse liegt darin, dass der homogene Katalysator zumeist spezifische Koordinationsstellen aufweist. Als Konsequenz folgt, dass sich Substrate nur an definierten Stellen des Katalysators anlagern können (z.B. weist das aktive Zentrum eines Enzyms eine hohe Substratspezifität auf). Der klassische heterogene Katalysator besitzt im Gegensatz hierzu keine spezifischen Bindungsstellen, sodass deutlich mehr Besetzungszustände am Katalysator auftreten können bzw. aufgrund mangelndem Wissen vorausgesetzt werden. Als Folge enthält der Adsorptionsterm deutlich mehr Ausdrücke. Eine gelungene Darstellung dieser Zusammenhänge befindet sich in der Dissertation von Biselli [15] sowie in [9].

Unter Berücksichtigung dieses Unterschiedes sind homogen und heterogen katalysierte Reaktionen jedoch im Sinne der Hougen-Watson-Kinetik zu beschreiben.

7 Kinetik und Modellierung

Im Folgenden wird die Ableitung eines mechanistischen Modells im Sinne der Hougen-Watson-Kinetik gezeigt.

Auf der Grundlage der mechanistischen Erkenntnisse, auf die im Abschnitt 3.2.1 auf Seite 30 eingegangen wurde, handelt es sich bei dem Reaktionsmechanismus des Gao-Noyori-Katalysators aller Wahrscheinlichkeit nach um einen *Ping-Pong-Bi-Bi*-Mechanismus, wie er beispielsweise bei Aminotransferasen gefunden wird ([34], Seite 133). Bei diesem überträgt der H-Donor das Reduktionsequivalent während einer kurzen „Kontaktphase“ auf den Katalysator. Anschließend erfolgt durch kurze Interaktion mit dem Katalysator die Reduktion des Substrates, wobei der Katalysator wieder in den Ausgangszustand übergeht. Eine Modellierung des Reaktionsablaufs unter dieser Modellannahme setzt die detaillierte Kenntnis der Geschwindigkeits- und Gleichgewichtskonstanten auf elementarkinetischer Ebene voraus, was einen erheblichen Aufwand erfordert.

Aus praktischen Gesichtspunkten wurde daher ein vereinfachtes Modell verwendet, welches die Ermittlung der kinetischen Parameter aus wenigen Anfangsgeschwindigkeitsmessungen erlaubt. Anstatt der Vorstellung eines sukzessiven Interagierens der Reaktionspartner mit dem Katalysator wurde eine gleichzeitige Interaktion der Reaktanden mit dem Katalysator über einen ternären Übergangskomplex angenommen. Diese Annahme entspricht dem zyklischen Übergangszustand (direkter Wasserstofftransfer) im Sinne der Abbildung 3.5 auf Seite 23.

Abbildung 7.2 verdeutlicht vor diesem Hintergrund die mögliche Abfolge der Reaktionsschritte an einem achiralen Transferhydrierungskatalysator mit zwei Adsorptionsplätzen. Hierbei erfolgt die Anlagerung der beiden Substrate Acetophenon und Isopropanol in zufälliger Reihenfolge an zwei spezifischen Bindungsstellen. Der entsprechende Mechanismus wird als „*random*“-Mechanismus bezeichnet. Im Gegensatz dazu erfolgt beim „*ordered*“-Mechanismus die Anlagerung der Substrate in einer festgelegten Reihenfolge [34]. Da keine zwingenden Gründe für die Verwendung eines *ordered*-Mechanismus vorliegen wird aus praktischen Gründen der weniger komplexe *random*-Mechanismus verwendet. Die Reaktion der Edukte zu den Produkten erfolgt, wenn beide Substrate gleichzeitig am Katalysator gebunden sind.

Anschließend verlassen die Reaktionsprodukte den Katalysator ebenfalls in zufälliger Reihenfolge, wodurch der Katalysator wieder für die Reaktion zur Verfügung steht. Aufgrund des „Prinzips der mikroskopischen Reversibilität“ ([15], Seite 38) werden hierbei alle Reaktionsschritte als reversibel angenommen.

7.2.1 Herleitung der Geschwindigkeitsgleichung

Die Herleitung des Geschwindigkeitsgesetzes soll exemplarisch an der (*S*)-selektiven Reaktion demonstriert werden. Wendet man den in Abbildung 7.2 dargestellten achiralen Reaktionsmechanismus auf das in Abbildung 7.1 dar-

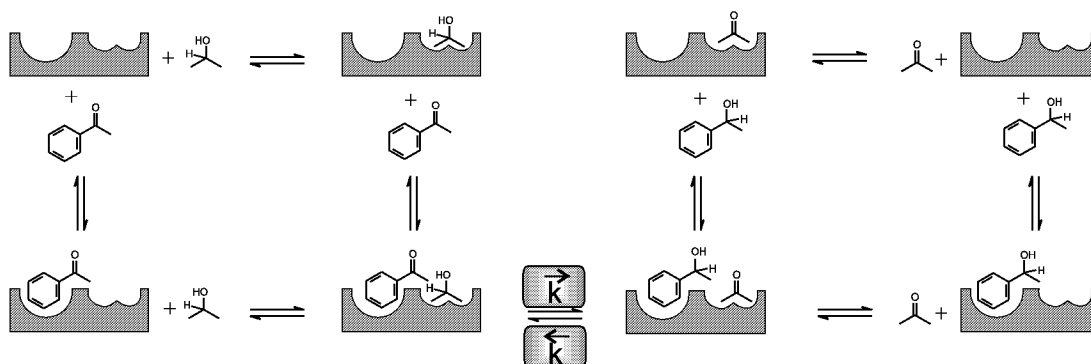


Abbildung 7.2: Reaktionsschema des Random-Bi-Bi-Mechanismus für einen achiralen Transferhydrierungskatalysator. Edukte: Acetophenon, Isopropanol; Produkte: Phenylethanol, Aceton.

gestellte chirale Transferhydrierungssystem an, so folgt das in Abbildung 7.3 gezeigte Reaktionsschema mit den entsprechenden Dissoziationsgleichgewichten und Dissoziationskonstanten. Für die Ableitung des Modells wird die „rapid equilibrium“-Näherung verwendet³, welcher die Annahme zugrunde liegt, dass sich alle Gleichgewichte schnell im Vergleich zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt einstellen. Die geschwindigkeitsbestimmenden Schritte sind in Abbildung 7.3 hervorgehoben. Hierbei handelt es sich um den Zerfall des ternären Edukt-Katalysatorkomplexes ($[K-AP-IP]$) in die ternären Produkt-Katalysatorkomplexe ($[K-S-AC]$ bzw. $[K-R-AC]$).

Zur Beschreibung des Reaktionssystems sind 12 Parameter notwendig:

- Die vier Geschwindigkeitskonstanten $\vec{k}_S$, $\overleftarrow{k}_S$, $\vec{k}_R$ und $\overleftarrow{k}_R$,
- fünf Dissoziationskonstanten K_{AP} , K_{IP} , K_S , K_R und K_{AC} ,
- jeweils eine der beiden Dissoziationskonstanten K'_{AP} / K'_{IP} , $K'_S / K'_{AC(S)}$ bzw. $K'_R / K'_{AC(R)}$. Die jeweils zweite Konstante ist durch Anwendung der Massenwirkungsterme auf die Komplexgleichgewichte über den Zusammenhang $K_{AP} \cdot K'_{IP} = K'_{AP} \cdot K_{IP}$, $K_S \cdot K'_{AC} = K'_S \cdot K_{AC}$ bzw. $K_R \cdot K'_{AC(R)} = K'_R \cdot K_{AC}$ gegeben.

Im Folgenden wird am Beispiel der (*S*)-selektiven Reaktion die Ableitung der auf die Katalysatorkonzentration normierten Aktivität tof_S mit der Dimension $[1/Zeit]$ gezeigt⁴. Ausgehend vom geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in Abbildung 7.3 (unterlegt dargestellt) lässt sich tof_S aus der Reaktionsgeschwindigkeit v_S (Dimension $[Konzentration/Zeit]$), wie im Folgenden gezeigt, ableiten:

³Weitere Details zum Thema können der Literatur entnommen werden ([115], Seite 22 und 307).

⁴Vgl. Abschnitt 3.2.4 auf 38 zur experimentellen Bestimmung der tof .

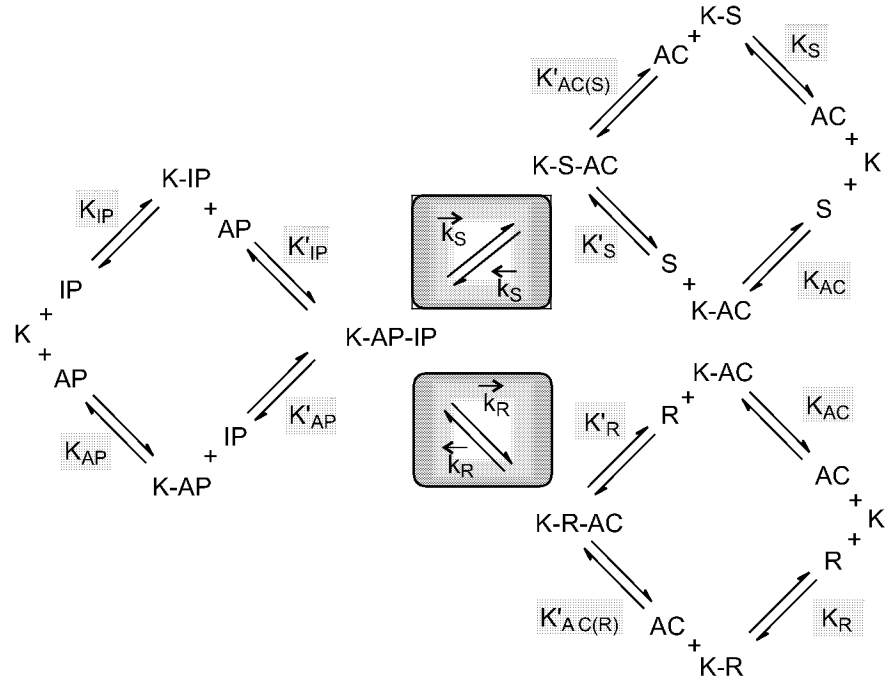


Abbildung 7.3: Reaktionsschema für einen *random* Bi-Bi-Mechanismus über einen ternären Übergangszustand zur enantioselektiven Transferhydrierung.

$$v_S = \vec{k}_S \cdot [\text{K-AP-IP}] - \overleftarrow{k}_S \cdot [\text{K-S-AC}] \quad (7.2)$$

Die Geschwindigkeitskonstanten $\vec{k}_S$ bzw. $\overleftarrow{k}_S$ mit der Dimension $[1/\text{Zeit}]$ repräsentieren hierbei die maximale Aktivität, wenn der Katalysator ausschließlich als Katalysatorkomplex $[\text{K-AP-IP}]$ bzw. $[\text{K-S-AC}]$ vorliegt. Die Belegung des Katalysators mit weiteren, im Rahmen der Katalyse beteiligten Katalysatorkomplexen reduziert jedoch die Reaktionsgeschwindigkeit. Dies wird durch Division der Gleichung 7.2 durch die Summe aller im Reaktionsschema 7.3 vorkommenden Katalysator-Reaktanden-Spezies berücksichtigt⁵. Diese Summe ist gleichbedeutend mit der Gesamtkatalysatorkonzentration $[\text{K}]_0$, welche auf der linken Seite der Gleichung 7.3 verwendet wird:

$$\frac{v_S}{[\text{K}]_0} = \frac{\vec{k}_S \cdot [\text{K-AP-IP}] - \overleftarrow{k}_S \cdot [\text{K-S-AC}]}{[\text{K}] + [\text{K-AP}] + [\text{K-IP}] + [\text{K-S}] + [\text{K-R}] + [\text{K-AC}] + [\text{K-AP-IP}] + [\text{K-S-AC}] + [\text{K-R-AC}]} \quad (7.3)$$

⁵Entsprechend dem Adsorptionsterm der Hougen-Watson-Kinetik in Gleichung 7.1.

Die Konzentrationen der Katalysator-Reaktanden-Komplexe ([K-IP], [K-AP] etc.) lassen sich ermitteln, indem man die Konzentration des jeweiligen Komplexes in Beziehung zu [K] setzt. Der jeweils geltende Term setzt sich aus einem Zähler zusammen, in welchem das Produkt aus allen Liganden des Komplexes steht sowie einem Nenner, in welchem das Produkt aller Dissoziationskonstanten zwischen dem Komplex und dem freien Katalysator [K] steht. Diese Vorgehensweise entspricht der Bildung eines Massenwirkungsterms zwischen dem jeweiligen Komplex und dem freien Katalysator [K] in Abbildung 7.3 und anschließendem Auflösen nach der Konzentration des Komplexes. Die Gleichungen 7.4 und 7.5 zeigen dies exemplarisch für [K-AP-IP] und [K-AP]:

$$\frac{[K] \cdot [AP] \cdot [IP]}{[K-AP-IP]} = K'_{AP} \cdot K_{IP} \Rightarrow [K-AP-IP] = \frac{[K] \cdot [AP] \cdot [IP]}{K_{AP} \cdot K'_{IP}} \quad (7.4)$$

$$\frac{[K] \cdot [AP]}{[K-AP]} = K_{AP} \Rightarrow [K-AP] = \frac{[K] \cdot [AP]}{K_{AP}} \quad (7.5)$$

Nach dem Einsetzen dieser Ausdrücke für die jeweiligen Katalysator-Reaktanden-Komplexe und Kürzen des Bruches mit [K] ergibt sich folgender Ausdruck:

$$\frac{v_S}{[K]_0} = \frac{\vec{k}_S \cdot \frac{[A] \cdot [IP]}{K'_{AP} \cdot K_{IP}} - \overleftarrow{k}_S \cdot \frac{[S] \cdot [AC]}{K_S \cdot K'_{AC(S)}}}{1 + \frac{[AP]}{K_{AP}} + \frac{[IP]}{K_{IP}} + \frac{[S]}{K_S} + \frac{[R]}{K_R} + \frac{[AC]}{K_{AC}} + \frac{[AP] \cdot [IP]}{K'_{AP} \cdot K_{IP}} + \frac{[S] \cdot [AC]}{K_S \cdot K'_{AC(S)}} + \frac{[R] \cdot [AC]}{K_R \cdot K'_{AC(R)}}} \quad (7.6)$$

Der Quotient aus der Reaktionsgeschwindigkeit v_S und der Katalysatorkonzentration $[K]_0$ auf der linken Seite von Gleichung 7.6 stellt die auf die Katalysatorkonzentration normierte Aktivität tof_S mit der Dimension [1/Zeit] dar.

$$tof_S = \frac{\frac{\vec{k}_S}{K'_{AP} \cdot K_{IP}} \cdot [A] \cdot [IP] - \frac{\overleftarrow{k}_S}{K_S \cdot K'_{AC(S)}} \cdot [S] \cdot [AC]}{1 + \frac{[AP]}{K_{AP}} + \frac{[IP]}{K_{IP}} + \frac{[S]}{K_S} + \frac{[R]}{K_R} + \frac{[AC]}{K_{AC}} + \frac{[AP] \cdot [IP]}{K'_{AP} \cdot K_{IP}} + \frac{[S] \cdot [AC]}{K_S \cdot K'_{AC(S)}} + \frac{[R] \cdot [AC]}{K_R \cdot K'_{AC(R)}}} \quad (7.7)$$

Der Nenner in Gleichung 7.7 repräsentiert hierbei die Adsorptions- und Desorptionsgleichgewichte der jeweiligen Besetzungszustände in Abbildung 7.3. Im Zähler stellen die multiplikativ verknüpften Reaktandenkonzentrationen die Potenzialterme und die Ausdrücke $\vec{V}_S / (K'_{AP} \cdot K_{IP})$ und $\overleftarrow{V}_S / (K_S \cdot K'_{AC(S)})$ die kinetischen Terme dar. Die Gesamtreaktion lässt sich somit als Differenz zwischen Hin- und Rück-Reaktion formulieren:

$$\begin{aligned}
\text{Hin-Reaktion:} \quad \xrightarrow{\quad} \quad \text{tof}_S &= \frac{\frac{\vec{k}_S}{K'_{AP} \cdot K_{IP}} \cdot [A] \cdot [IP]}{[\text{Adsorptionsterm}]} \\
\text{Rück-Reaktion:} \quad \xleftarrow{\quad} \quad \text{tof}_S &= \frac{-\frac{\overleftarrow{k}_S}{K_S \cdot K'_{AC(S)}} \cdot [S] \cdot [AC]}{[\text{Adsorptionsterm}]} \quad (7.8)
\end{aligned}$$

Im Fall der (*R*)-selektiven Reaktion führt die Ableitung von tof_R zu einem analogen Ausdruck mit den entsprechenden Konstanten $\vec{k}_R$, $\overleftarrow{k}_R$, K_R und $K'_{AC(R)}$. Aus der Herleitung von tof_S und tof_R folgt, dass sich lediglich die Zähler unterscheiden, die Adsorptionsterme jedoch identisch sind. Dieser Sachverhalt ist eine zwingende Voraussetzung für eine korrekte Beschreibung der Geschwindigkeitsgleichungen, da die katalytischen Vorgänge an ein und demselben Katalysator ablaufen und demnach für (*S*)- und (*R*)-selektive Reaktion identische Adsorptionsbedingungen vorliegen müssen. In der Literatur wurde bis dato nur ein ausführlicheres Beispiel für die kinetische Betrachtung einer Transferhydrierungsreaktion gegeben [12]. Dort wird unter Annahme der Bodenstein-Näherung ein vereinfachtes Modell ohne Berücksichtigung der Rück-Reaktion verwendet. In dem Modell treten jedoch unterschiedliche Adsorptionsterme für die (*S*)- und (*R*)-selektive Reaktion auf, sodass die Existenz zweier unterschiedlicher Katalysatorspezies mit jeweils vollständiger (*S*)- bzw. (*R*)-Selektivität vorausgesetzt wird. Diese Annahme ist aufgrund des Gesagten jedoch sehr unwahrscheinlich.

Inwieweit einzelne Besetzungszustände einen wirklichen Einfluss auf die Katalyse ausüben, hängt vom Katalysator und dessen Mechanismus ab. Unter bestimmten Umständen lässt sich zeigen, dass einzelne Besetzungszustände keinen Einfluss auf die Katalyse ausüben und daher aus dem Adsorptionsterm des Modells entfernt werden können. Auf diesen Aspekt wird im Zusammenhang mit der Parameteranpassung in Abschnitt 7.3.1 auf Seite 106 detailliert eingegangen.

7.2.2 Vereinfachende Modellannahme der Dissoziationskonstante K_{IP}

Eine wesentliche Vereinfachung des Modells ergibt sich aus der Wahl des Wertes für K_{IP} . Da Isopropanol als Lösungsmittel verwendet wird, liegt es in einem erheblichen Überschuss im Vergleich zu den übrigen Reaktanden vor⁶. Folglich bleibt die Konzentration des Isopropanols im Laufe der Reaktion - und somit sein Einfluss auf die kinetischen Zusammenhänge - näherungsweise konstant.

⁶Die hohe Isopropanolkonzentration von ca. 10-13 M im Vergleich zu den Reaktandenkonzentrationen im Bereich von 0,25 M stellt die eigentliche Triebkraft der Reaktion dar.

Im Prinzip könnte die Isopropanolkonzentration daher in die Geschwindigkeitskonstante $\vec{k}$ einbezogen werden⁷. Die Folge wäre ein Uni-Bi-Mechanismus, da die Isopropanolkonzentration nicht mehr im Potenzialterm von Gleichung 7.7 auftreten würde. Insbesondere mit Blick auf die später ausgeführten thermodynamischen Überlegungen ist es jedoch sinnvoll die Isopropanolkonzentration im Potenzialterm des Modells zu belassen. Eine Bestimmung des K_{IP} -Wertes unter Versuchsbedingungen ist allerdings nicht möglich, da sich der Einfluss der Isopropanolkonzentration nicht variieren lässt⁸. Aus diesen Gründen wird der Wert für K_{IP} per Definition gleich der Isopropanolstartkonzentration $[IP]_0$ gesetzt⁹. Dies hat zur Folge, dass der Quotient aus $[IP]$ und K_{IP} näherungsweise den Wert eins liefert. Auf diese Weise wird vermieden, dass die übrigen Konstanten der Hin-Reaktion sehr große bzw. sehr kleine Werte annehmen müssen, um in sinnvoller Relation zu der Größe von $[IP]$ zu stehen. Ferner bleibt die Anschaulichkeit des Bi-Bi-Modells unter Verwendung eines thermodynamisch sinnvollen Potenzialterms erhalten.

Als Konsequenz dieser Annahme für K_{IP} vereinfacht sich im Adsorptionsterm von Gleichung 7.7 der Ausdruck für K_{IP} sowie der gemischte Ausdruck mit K'_{AP} und K_{IP} zu:

$$\frac{[IP]_0}{K_{IP}} = 1 \implies \frac{[AP] \cdot [IP]}{K'_{AP} \cdot K_{IP}} \approx \frac{[AP]}{K'_{AP}}$$

Es wird folgendes Gesamtmodell erhalten¹⁰:

$$\begin{aligned} tof_S &= \frac{\frac{\vec{k}_S}{K'_{AP} \cdot K_{IP}} \cdot [AP] \cdot [IP] - \frac{\overleftarrow{k}_S}{K_S \cdot K'_{AC(S)}} \cdot [S] \cdot [AC]}{1 + \frac{[AP]}{K_{AP}} + \frac{[IP]}{K_{IP}} + \frac{[S]}{K_S} + \frac{[R]}{K_R} + \frac{[AC]}{K_{AC}} + \frac{[AP]}{K'_{AP}} + \frac{[S] \cdot [AC]}{K_S \cdot K'_{AC(S)}} + \frac{[R] \cdot [AC]}{K_R \cdot K'_{AC(R)}}} \\ tof_R &= \frac{\frac{\vec{k}_R}{K'_{AP} \cdot K_{IP}} \cdot [AP] \cdot [IP] - \frac{\overleftarrow{k}_R}{K_R \cdot K'_{AC(R)}} \cdot [R] \cdot [AC]}{1 + \frac{[AP]}{K_{AP}} + \frac{[IP]}{K_{IP}} + \frac{[S]}{K_S} + \frac{[R]}{K_R} + \frac{[AC]}{K_{AC}} + \frac{[AP]}{K'_{AP}} + \frac{[S] \cdot [AC]}{K_S \cdot K'_{AC(S)}} + \frac{[R] \cdot [AC]}{K_R \cdot K'_{AC(R)}}} \end{aligned} \quad (7.9)$$

Wie bereits bei der Herleitung des Modells angedeutet, kann eine weitere Vereinfachung durch Zusammenfassung oder Streichung einzelner Ausdrücke im Adsorptionsterm erreicht werden. Als Kriterium für eine entsprechende Vereinfachung gilt

⁷Vergleichbar einer Hydrolyse-Reaktion, in welcher die Wasserkonzentration ebenfalls in die Gleichgewichtskonstante einbezogen wird.

⁸Isopropanol dient als Substrat und Lösungsmittel. Die Verwendung eines Cosolvents würde die kinetischen Parameter beeinflussen (vgl. Abschnitt 5.3.2 auf Seite 71).

⁹Die Verwendung eines Lösungsvermittlers (vgl. Abschnitt 5.3.2) bedingt eine veränderte Konzentration von $[IP]_0$.

¹⁰Der Quotient $[IP]/K_{IP}$ ist näherungsweise 1, verbleibt der Anschaulichkeit halber aber weiterhin als Term im Modell aufgeführt.

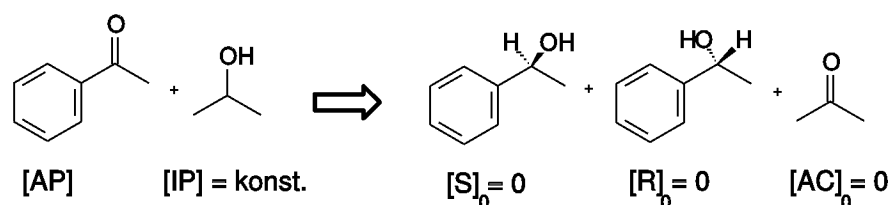
die Fehlerquadratsumme bei der Parameteranpassung. Tritt bei der Streichung eines Ausdrucks oder der Zusammenfassung zweier Terme nur eine unwesentliche Verschlechterung bei der Parameteranpassung auf, so ist die Modellvereinfachung gerechtfertigt. Auf die Details der weiteren Modellvereinfachung wird im Folgenden eingegangen.

7.3 Bestimmung der Modellparameter

Die Parameteranpassung erfolgt durch simultane Anpassung aller Modellparameter (bisher als Modell-Konstanten bezeichnet) des Gesamtmodells (Gleichungen 7.9) an die im Satzreaktorversuch für verschiedene Bedingungen gemessenen Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten. Unter den Bedingungen der Anfangsreaktionsgeschwindigkeit gilt, dass der Produkteinfluss auf die Reaktion vernachlässigt werden kann¹¹. Bei der Anpassung von tof_S oder tof_R fallen daher bestimmte Terme weg bzw. nehmen den Wert null an. Die zugrunde liegenden Gleichungen der Parameteranpassung werden im Anschluss dargestellt.

7.3.1 Parameteranpassung an die Hin-Reaktion

Für die Hin-Reaktion ergibt sich, dass die Produktkonzentration $[AC]$, $[S]$ und $[R]$ näherungsweise null sind.



In diesem Fall vereinfacht sich das Modell (Gleichung 7.9) jeweils für die (*S*)- bzw. (*R*)-selektive Reaktion zu folgenden Ausdrücken:

$$tof_S = \frac{\frac{\vec{k}_S}{K'_{AP} \cdot K_{IP}} \cdot [AP] \cdot [IP]}{1 + \frac{[AP]}{K_{AP}} + \frac{[IP]}{K_{IP}} + \frac{[AP]}{K'_{AP}}} \quad tof_R = \frac{\frac{\vec{k}_R}{K'_{AP} \cdot K_{IP}} \cdot [AP] \cdot [IP]}{1 + \frac{[AP]}{K_{AP}} + \frac{[IP]}{K_{IP}} + \frac{[AP]}{K'_{AP}}} \quad (7.10)$$

Aus den entsprechenden Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten lassen sich die Parameter $\vec{k}_S$, $\vec{k}_R$, K_{AP} und K'_{AP} bestimmen. Der Parameter K_{IP} wird, wie in der Modellableitung beschrieben, gleich der Ausgangskonzentration $[IP]_0$ gesetzt. Als Ergebnis der durchgeführten Parameteranpassung wurde K_{AP} und K'_{AP} zum exakt gleichen Wert angepasst¹². Es bietet sich daher an, die

¹¹Vgl. Abschnitt 3.2.4 auf Seite 38 über Probleme bei der Bestimmung der Anfangsreaktionsgeschwindigkeit.

¹²Vgl. das Ergebnis der Parameteranpassung in Abbildung 7.3.4 auf Seite 109.

7.3 Bestimmung der Modellparameter

beiden Dissoziationskonstanten zu einer Konstante zusammenzufassen. Veranschaulicht beschreiben diese Dissoziationskonstanten das Bindungsgleichgewicht vom binären Katalysator-Reaktanden-Komplex [K-AP] bzw. vom ternären Katalysator-Reaktanden-Komplex [K-AP-IP] mit dem freien Reaktanden (Abbildung 7.4). Für den Fall, dass die jeweiligen Adsorptions- und Dissoziationsvorgänge unbeeinflusst von der Bindung des dritten Reaktanden verlaufen, können beide Konstanten identisch sein.

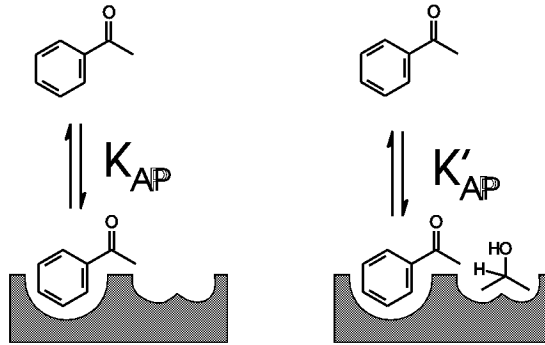


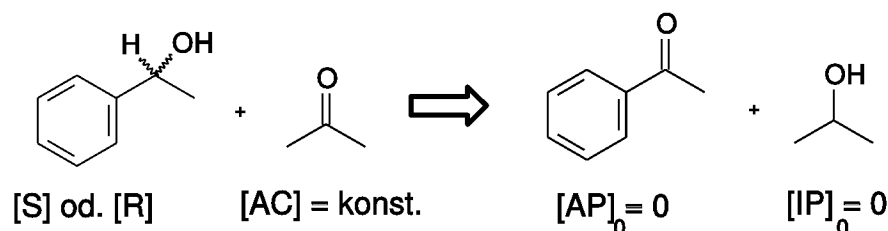
Abbildung 7.4: Veranschaulichung der Dissoziationskonstanten K_{AP} und K'_{AP} .

Aufgrund der Anpassungsergebnisse ist die Vereinfachung $K_{AP} = K'_{AP}$ daher gerechtfertigt. Als Konsequenz wird folgendes Gesamtmodell erhalten:

$$\begin{aligned}
 tof_S &= \frac{\frac{\vec{k}_S}{K_{AP} \cdot K_{IP}} \cdot [AP] \cdot [IP] - \frac{\overleftarrow{k}_S}{K_S \cdot K'_{AC(S)}} \cdot [S] \cdot [AC]}{1 + \frac{[AP]}{K_{AP}} + \frac{[IP]}{K_{IP}} + \frac{[S]}{K_S} + \frac{[R]}{K_R} + \frac{[AC]}{K_{AC}} + \frac{[S] \cdot [AC]}{K_S \cdot K'_{AC(S)}} + \frac{[R] \cdot [AC]}{K_R \cdot K'_{AC(R)}}} \\
 tof_R &= \frac{\frac{\vec{k}_R}{K_{AP} \cdot K_{IP}} \cdot [AP] \cdot [IP] - \frac{\overleftarrow{k}_R}{K_R \cdot K'_{AC(R)}} \cdot [R] \cdot [AC]}{1 + \frac{[AP]}{K_{AP}} + \frac{[IP]}{K_{IP}} + \frac{[S]}{K_S} + \frac{[R]}{K_R} + \frac{[AC]}{K_{AC}} + \frac{[S] \cdot [AC]}{K_S \cdot K'_{AC(S)}} + \frac{[R] \cdot [AC]}{K_R \cdot K'_{AC(R)}}}
 \end{aligned} \tag{7.11}$$

7.3.2 Versuch der Anpassung der Rück-Reaktionsparameter

Für die Bestimmung der Rück-Reaktionsparameter wird analog zur Hin-Reaktion vorgegangen, wobei die Messung in reinem Aceton als Lösungsmittel durchgeführt wird. Die Produktkonzentrationen der Rück-Reaktion [AP] und [IP] sind unter Anfangsreaktionsgeschwindigkeitsbedingungen dann näherungsweise null. Ferner wird die (S)- bzw. (R)-selektive Reaktion getrennt untersucht, sodass jeweils [R] oder [S] null sind.



Auf diese Weise sollten prinzipiell die Rück-Reaktionsparameter $\overleftarrow{k}_S$, $\overleftarrow{k}_R$, K_S , K_R , K_{AC} und K'_{AC} zugänglich sein.

Bei der Durchführung der Rück-Reaktion unter Verwendung hoher Acetonkonzentrationen wird jedoch keine Aktivität des Katalysators beobachtet. Dies ist darauf zurückzuführen, dass eine Nebenreaktion der Base mit dem Aceton im Sinne der Abbildung 7.5 auftritt, sodass eine Aldolkondensation erfolgt. Belegen lässt sich diese Annahme dadurch, dass sich eine 1 molare

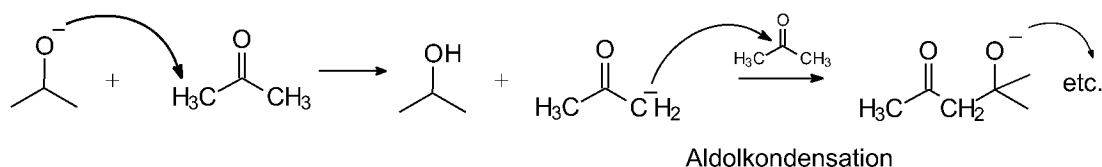


Abbildung 7.5: Aldolkondensation des Acetons unter Isopropylateinwirkung.

Kaliumisopropylatlösung in absolutem Aceton nach kurzer Zeit als Resultat der Aldolkondensation intensiv gelb verfärbt und neue Signale im aliphatischen Bereich des ^1H -NMR-Spektrums auftreten.

Da es keine alternative Aktivierungsmöglichkeit für den Katalysator gibt, lassen sich die Parameter der Rück-Reaktion nicht durch Anfangsreaktionsgeschwindigkeitsmessungen bestimmen.

7.3.3 Parameteranpassung an Inhibierungsmessungen

Die Parameter der Rück-Reaktion wurden alternativ aus Inhibierungsmessungen der Hin-Reaktion bestimmt. Diese Anpassungen beruhen darauf, dass gemäß des „Prinzips der mikroskopischen Reversibilität“ ([15], Seite 38) die Hin-Reaktion durch ein gleichzeitig anwesendes Produkt beeinflusst wird. Die Ursache hierfür ist, dass ein Produkt ebenfalls eine Affinität zum Katalysator besitzt und demnach eine „Belegung“ der Besetzungszustände am Katalysator in unterschiedlich ausgeprägtem Maße hervorruft. Diesen Einfluss auf die Aktivität bezeichnet man als Inhibierung. Vereinfacht ausgedrückt lässt sich sagen, dass „der Katalysator nicht weiß, ob er eine Hin- oder Rück-Reaktion vollführt“. Als Konsequenz sind die Dissoziationsvorgänge des Inhibitors mit denen der produzierenden Reaktion

7.3 Bestimmung der Modellparameter

- in diesem Fall wäre der Inhibitor das Substrat - identisch, sodass Dissoziations- und Inhibierungskonstanten überein stimmen.

Am Beispiel der Inhibierungsuntersuchungen des (*S*)-Produktes ([AC] und [R] sind näherungsweise null) ergibt sich aus der Modellgleichung 7.11 folgende Gleichungen:

$$tof_S = \frac{\frac{\vec{k}_S}{K_{AP} \cdot K_{IP}} \cdot [AP] \cdot [IP]}{1 + \frac{[AP]}{K_{AP}} + \frac{[IP]}{K_{IP}} + \frac{[S]}{K_S}} \quad tof_R = \frac{\frac{\vec{k}_R}{K_{AP} \cdot K_{IP}} \cdot [AP] \cdot [IP]}{1 + \frac{[AP]}{K_{AP}} + \frac{[IP]}{K_{IP}} + \frac{[S]}{K_S}} \quad (7.12)$$

Anhand der Parameteranpassung wird K_S ermittelt. Auf analoge Weise lassen sich durch Zudosierung der jeweiligen Produkte [R] und [AC] die Parameter K_R und K_{AC} bestimmen.

7.3.4 Ergebnis der Parameteranpassung

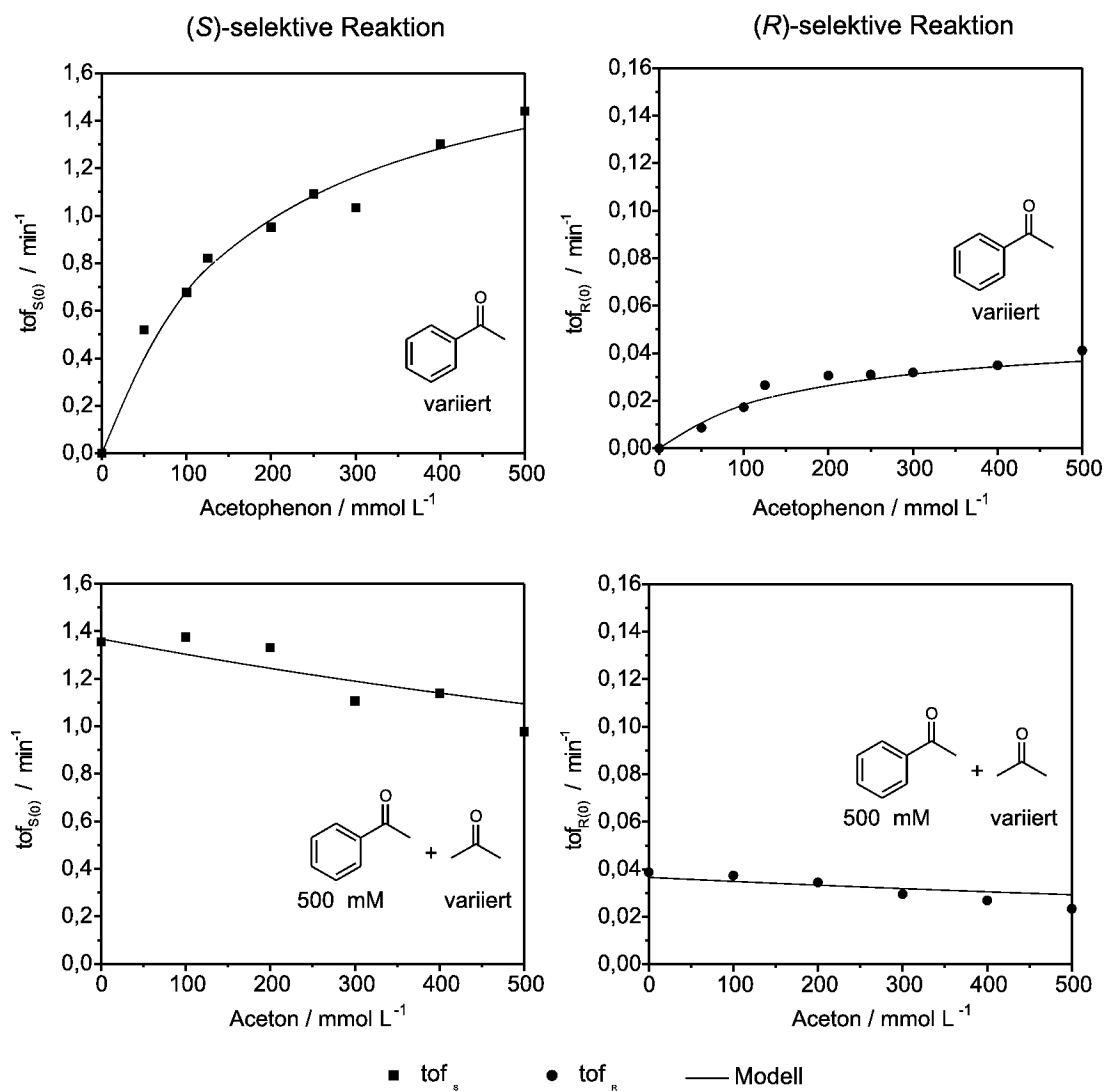
Im Sinne der beschriebenen Vorgehensweise wurden die Modellparameter simultan mittels nichtlinearer Regression unter Verwendung des Programms Scientist[®] an die gemessenen tof_0 -Werte angepasst. Abbildung 7.6 und 7.7 auf der Seite 110 ff. zeigen das Ergebnis der Parameteranpassung für die (*S*)- und (*R*)-selektive Reaktion des polymergebundenen Katalysators.

Es fällt auf, dass das Modell bei der Anpassung der Dissoziationskonstante K_R , welche aus der Inhibierungsmessung des (*R*)-Produktes auf die (*S*)- und (*R*)-selektive Reaktion ermittelt wird (Abbildung 7.7, unten), eine bessere Anpassung der (*S*)-selektiven Reaktion ermöglicht als für die (*R*)-selektive Reaktion. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich die Absolutbeträge der Konzentration von (*S*)- und (*R*)-Phenylethanol um eine Größenordnung unterscheiden und demzufolge bei der Parameteranpassung nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate zu Gunsten der (*S*)-selektiven Reaktion gewichtet wird. Dieser Effekt ist aufgrund der größeren Bedeutung der (*S*)-selektiven Reaktion jedoch gewollt, denn würde man die Gewichtung von tof_R erhöhen, dann führte dies zu einer größeren Ungenauigkeit bei der Anpassung von tof_S .

7.3.5 Ermittlung der verbleibenden Parameter

Ausgehend von der gezeigten Parameteranpassung können folgende vier Parameter des Gesamtmodells (Gleichung 7.11 auf Seite 107) nicht bestimmt werden: $\overleftarrow{k}_S$, $\overleftarrow{k}_R$, $K'_{AC(S)}$ und $K'_{AC(R)}$.

Eine Bestimmung von $\overleftarrow{k}_S$ und $\overleftarrow{k}_R$ lässt sich unter Einbeziehung der Thermodynamik erreichen, wie im nachfolgenden Abschnitt gezeigt wird. Auf der Basis der durchgeführten Messungen lassen sich jedoch keine Informationen hinsichtlich der



Geschwindigkeits-
konstanten:

$$\vec{k}_S = 1,81 \pm 0,07 \text{ min}^{-1} \quad \vec{k}_R = 0,048 \pm 0,015 \text{ min}^{-1}$$

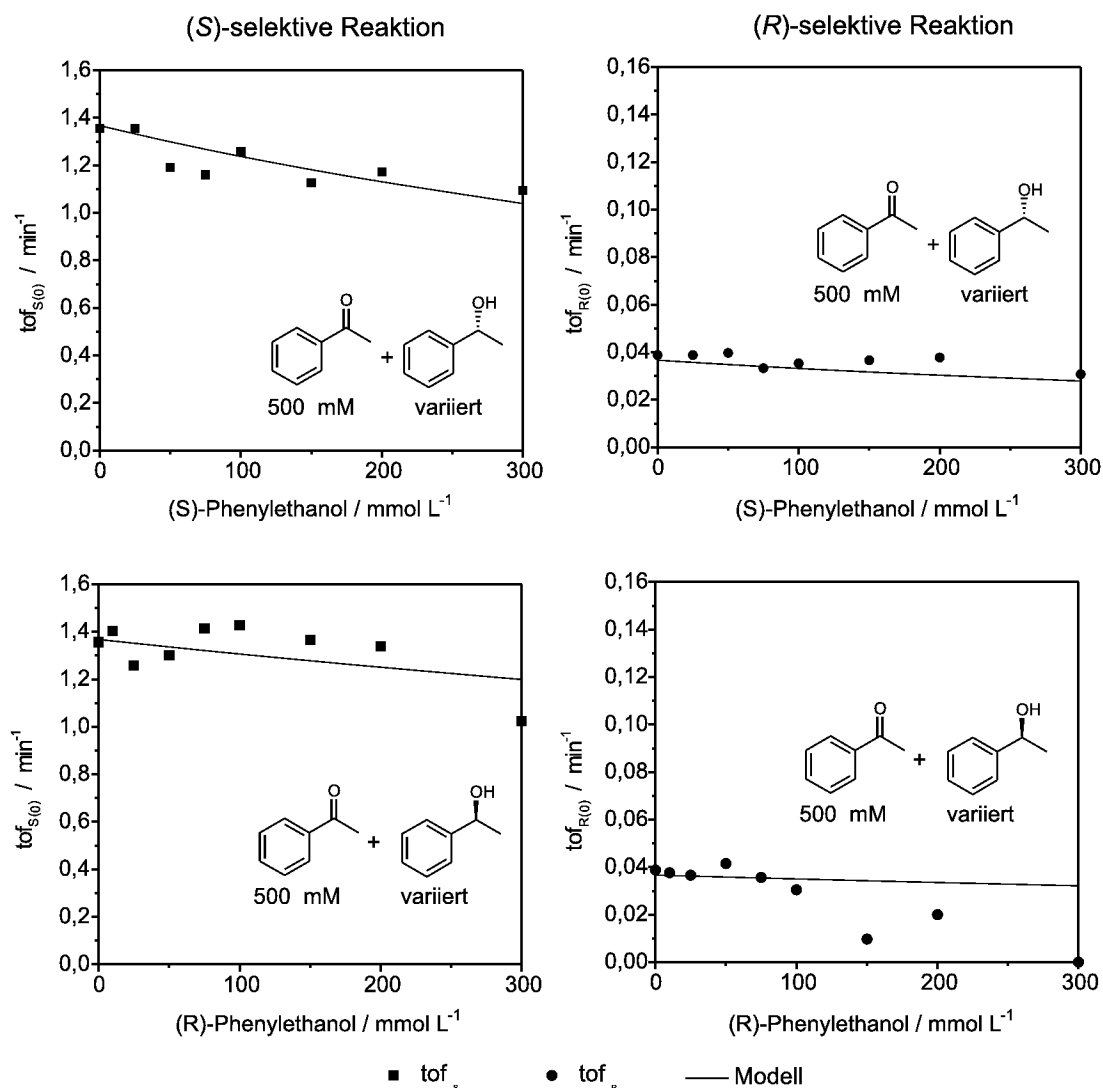
Dissoziations-
konstanten:

$$K_{AP} = 81 \pm 10 \text{ mM} \quad K_{AC} = 245 \pm 41 \text{ mM}$$

$$K_{IP} = 10448 \text{ mM (80\% Isopropanol / 20\% CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

Abbildung 7.6: Parameteranpassung des polymergebundenen Katalysators [links: (S)-selektive Reaktion, rechts: (R)-selektive Reaktion]. Acetophenonabhängigkeit (oben) und Inhibierungseinfluss von Aceton (unten). Bedingungen: 0,5 mM Katalysator; 1 mM Base; 80 Vol.% Isopropanol; 20 Vol.% Methylenchlorid; 45°C.

7.3 Bestimmung der Modellparameter



Dissoziations-
konstanten:

$$K_S = 116 \pm 21 \text{ mM} \quad K_R = 262 \pm 82 \text{ mM}$$

$$K_{IP} = 10448 \text{ mM (80\% Isopropanol / 20\% CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

Abbildung 7.7: Parameteranpassung des polymergebundenen Katalysators [links: (S)-selektive Reaktion, rechts: (R)-selektive Reaktion]. Inhibierungseinfluss von (S)-Phenylethanol (oben) und (R)-Phenylethanol (unten). Bedingungen: 0,5 mM Katalysator; 1 mM Base; 80 Vol.% Isopropanol; 20 Vol.% Methylenchlorid; 45°C.

7 Kinetik und Modellierung

Parameter $K'_{AC(S)}$ und $K'_{AC(R)}$ ableiten, sodass eine vereinfachende Annahme unumgänglich ist. Im Fall der Dissoziationskonstanten K_{AP} und K'_{AP} konnte durch Parameteranpassung gezeigt werden, dass beide Konstanten zusammengefasst werden können sind¹³. Im Rahmen des Modells lässt sich dieses Ergebnis derart interpretieren, dass die Adsorptions- und Desorptionsvorgänge des Acetophenons unabhängig von der Besetzung der benachbarten Koordinationsstelle durch Isopropanol sind. Analog hierzu ist die Annahme realistisch, dass die Adsorptions- und Desorptionsvorgänge des Acetons unabhängig von der Besetzung der benachbarten Koordinationsstelle durch (S)- bzw. (R)-Phenylethanol sind. Als Konsequenz kann die durch Inhibierungsmessungen bestimmte Dissoziationskonstante K_{AC} mit den Konstanten $K'_{AC(S)}$ und $K'_{AC(R)}$ ebenfalls zusammengefasst werden. Unter Einbeziehung dieser Annahme lautet das Gesamtmodell:

$$\begin{aligned} tof_S &= \frac{\frac{\vec{k}_S}{K_{AP} \cdot K_{IP}} \cdot [AP] \cdot [IP] - \frac{\overleftarrow{k}_S}{K_S \cdot K_{AC}} \cdot [S] \cdot [AC]}{1 + \frac{[AP]}{K_{AP}} + \frac{[IP]}{K_{IP}} + \frac{[S]}{K_S} + \frac{[R]}{K_R} + \frac{[AC]}{K_{AC}} + \frac{[S] \cdot [AC]}{K_S \cdot K_{AC}} + \frac{[R] \cdot [AC]}{K_R \cdot K_{AC}}} \\ tof_R &= \frac{\frac{\vec{k}_R}{K_{AP} \cdot K_{IP}} \cdot [AP] \cdot [IP] - \frac{\overleftarrow{k}_R}{K_R \cdot K_{AC}} \cdot [R] \cdot [AC]}{1 + \frac{[AP]}{K_{AP}} + \frac{[IP]}{K_{IP}} + \frac{[S]}{K_S} + \frac{[R]}{K_R} + \frac{[AC]}{K_{AC}} + \frac{[S] \cdot [AC]}{K_S \cdot K_{AC}} + \frac{[R] \cdot [AC]}{K_R \cdot K_{AC}}} \end{aligned} \quad (7.13)$$

Anhand der erfolgreichen Simulation von Satzreaktorversuchen, welche im Kapitel 8.2 auf Seite 120 diskutiert werden, zeigt sich, dass mit der getroffenen Annahme eine sehr gute Beschreibung der Reaktionsverläufe erzielt wird.

7.3.6 Einbeziehung der Thermodynamik: Die Haldane-Beziehung

Eine Bestimmung von $\vec{k}_S$ und $\overleftarrow{k}_R$ lässt sich durch Korrelation der Modellparameter mit der thermodynamischen Gleichgewichtskonstante¹⁴ K_{eq} erreichen. Die zugrunde liegende Gleichung wird Haldane-Beziehung genannt und im Folgenden für das verwendete Modell abgeleitet.

Unter der Annahme des thermodynamischen Gleichgewichts sind die Hin- und Rück-Reaktionen gleich schnell und demzufolge tof_S und tof_R gleich null. Setzt man diesen Zusammenhang in die Modellgleichungen 7.13 ein und multipliziert mit dem Adsorptionsterm¹⁵, so werden folgende Ausdrücke erhalten:

¹³Vgl. Abschnitt 7.3.1 auf Seite 106.

¹⁴Vgl. Abschnitt 3.1.7 auf Seite 25 hinsichtlich der Bestimmung von K_{eq} .

¹⁵Diese Multiplikation ist in jedem Fall erlaubt, da der Adsorptionsterm nicht null werden kann.

7.3 Bestimmung der Modellparameter

$$\begin{aligned}
 0 &= \frac{\vec{k}_S}{K_{AP} \cdot K_{IP}} \cdot [AP]_{eq} \cdot [IP]_{eq} - \frac{\overleftarrow{k}_S}{K_S \cdot K_{AC}} \cdot [S]_{eq} \cdot [AC]_{eq} \\
 0 &= \frac{\vec{k}_R}{K_{AP} \cdot K_{IP}} \cdot [AP]_{eq} \cdot [IP]_{eq} - \frac{\overleftarrow{k}_R}{K_R \cdot K_{AC}} \cdot [R]_{eq} \cdot [AC]_{eq} \quad (7.14)
 \end{aligned}$$

Zur Verdeutlichung der Verhältnisse im thermodynamischen Gleichgewicht sei ein Gedankenexperiment angestellt. In einem Reaktionssystem, bestehend aus den Redoxpaaren Acetophenon/Phenylethanol und Isopropanol/Aceton, welches sich im thermodynamischen Gleichgewicht befinden und in dem das Phenylethanol als Racemat vorliegt, besteht keine thermodynamische Triebkraft mehr. Einerseits herrscht Gleichgewichtsumsatz, andererseits befindet sich das System im Zustand maximaler Unordnung¹⁶. Würde man diesem System einen chiralen Transferhydrierungskatalysator zugeben, dann dürften keine Veränderungen der Konzentrationen bzw. der Enantiomerenverhältnisse erfolgen, da ansonsten eine Verletzung des zweiten Hauptsatzes der Thermodynamik resultierte [8].

Aus diesem Grund muss ein gültiges Modell unter den beschriebenen Bedingungen für tof_S und tof_R null liefern. Ausgehend von diesen Überlegungen lässt sich eine Korrelation zur thermodynamischen Gleichgewichtskonstante K_{eq} herstellen. Im thermodynamischen Gleichgewicht und Vorliegen des Racemates entsprechen die Konzentrationen für $[S]_{eq}$ und $[R]_{eq}$ der halben Acetonkonzentration ($[S]_{eq} = [R]_{eq} = [AC]_{eq}/2$). Ersetzt man $[S]_{eq}$ und $[R]_{eq}$ durch $[AC]_{eq}/2$ und formt Gleichung 7.14 nach den Massenwirkungstermen um, dann ergeben sich folgende Gleichungen:

$$\begin{aligned}
 \frac{\vec{k}_S \cdot K_S \cdot K_{AC}}{\overleftarrow{k}_S \cdot K_{AP} \cdot K_{IP}} &= \frac{[AC]_{eq}/2 \cdot [AC]_{eq}}{[AP]_{eq} \cdot [IP]_{eq}} \\
 \frac{\vec{k}_R \cdot K_R \cdot K_{AC}}{\overleftarrow{k}_R \cdot K_{AP} \cdot K_{IP}} &= \frac{[AC]_{eq}/2 \cdot [AC]_{eq}}{[AP]_{eq} \cdot [IP]_{eq}} \quad (7.15)
 \end{aligned}$$

In den Massenwirkungstermen lassen sich die Acetonkonzentrationen zusammenziehen und unter der Verwendung des allgemeinen Ausdrucks für den Massenwirkungsterm des Reaktionssystems (Gleichung 7.16), in welchem $[S]_{eq} + [R]_{eq} = [AC]_{eq}$ ist, in Relation zu der thermodynamischen Gleichgewichtskonstante K_{eq} setzen:

$$K_{eq} = \frac{([S]_{eq} + [R]_{eq}) \cdot [AC]_{eq}}{[AP]_{eq} \cdot [IP]_{eq}} = \frac{[AC]_{eq}^2}{[AP]_{eq} \cdot [IP]_{eq}} = 0,4482 \quad (7.16)$$

¹⁶Das Streben nach Maximierung der Unordnung (Entropie) stellt eine wesentliche Triebfeder chemischer Reaktionen dar (vgl. [8], Seite 102). Ein Enantiomerenüberschuss entspricht in diesem Zusammenhang einem erhöhten Ordnungsgrad im Vergleich zu einem Racemat.

7 Kinetik und Modellierung

$$2 \cdot \frac{\vec{k}_S \cdot K_S \cdot K_{AC}}{\vec{k}_S \cdot K_{AP} \cdot K_{IP}} = \frac{[AC]_{eq}^2}{[AP]_{eq} \cdot [IP]_{eq}} = K_{eq} \quad (7.17)$$

$$2 \cdot \frac{\vec{k}_R \cdot K_R \cdot K_{AC}}{\vec{k}_R \cdot K_{AP} \cdot K_{IP}} = \frac{[AC]_{eq}^2}{[AP]_{eq} \cdot [IP]_{eq}} = K_{eq} \quad (7.18)$$

Die Gleichungen 7.17 und 7.18 werden als Haldane-Beziehung bezeichnet und beschreiben den Zusammenhang der kinetischen Modellkonstanten zur thermodynamischen Gleichgewichtskonstante K_{eq} . Nützlich sind diese Beziehungen insbesondere dann, wenn Konstanten messtechnisch nicht zugänglich sind, wie für $\vec{k}_S$ und $\vec{k}_R$ gegeben. Nach entsprechender Umformung der Gleichungen 7.17 und 7.18 können diese unter Verwendung der übrigen Parameter berechnet werden:

$$\vec{k}_S = 2 \cdot \frac{\vec{k}_S \cdot K_S \cdot K_{AC}}{K_{eq} \cdot K_{AP} \cdot K_{IP}} \quad (7.19)$$

$$\vec{k}_R = 2 \cdot \frac{\vec{k}_R \cdot K_R \cdot K_{AC}}{K_{eq} \cdot K_{AP} \cdot K_{IP}} \quad (7.20)$$

Für die Berechnung der Standardabweichung s von $\vec{k}_S$ und $\vec{k}_R$ wurde das gaußsche Fehlerfortpflanzungsgesetz angewendet, welches bei statistischen Fehlern die Wahrscheinlichkeit berücksichtigt, dass sich bei der Bildung eines Ausdrucks $E(A, B, \dots)$ die Fehler der einzelnen Ausdrücke teilweise kompensieren können. Die hierfür gültige Formel lautet:

$$s_E = \sqrt{\left(\frac{\delta E}{\delta A}\right)^2 s_A^2 + \left(\frac{\delta E}{\delta B}\right)^2 s_B^2 + \dots} \quad (7.21)$$

Angewendet auf die Berechnung von $\vec{k}_S$ und $\vec{k}_R$ in Gleichung 7.19 und 7.20 ergibt sich exemplarisch für die Standardabweichung von $\vec{k}_S$:

$$\begin{aligned} s_{\vec{k}_S} = & \sqrt{\left(2 \cdot \frac{K_S \cdot K_{AC}}{K_{eq} \cdot K_{AP} \cdot K_{IP}}\right)^2 \cdot s_{V_S}^2 + \left(2 \cdot \frac{\vec{V}_S \cdot K_{AC}}{K_{eq} \cdot K_{AP} \cdot K_{IP}}\right)^2 \cdot s_{K_S}^2 + \dots} \\ & \dots : \left(2 \cdot \frac{\vec{V}_S \cdot K_S}{K_{eq} \cdot K_{AP} \cdot K_{IP}}\right)^2 \cdot s_{K_{AP}}^2 + \left(-2 \cdot \frac{\vec{V}_S \cdot K_{AP} \cdot K_S}{K_{eq} \cdot K_{AP}^2 \cdot K_{IP}}\right)^2 \cdot s_{K_{AP}}^2 \end{aligned} \quad (7.22)$$

Die Einsetzung der Parameter aus den Abbildungen 7.6 und 7.7 ergeben für den polymergebundenen Katalysator somit folgende Werte:

$$\vec{k}_S = 0,27 \pm 0,07 \text{ min}^{-1} \quad \vec{k}_R = 0,016 \pm 0,008 \text{ min}^{-1}$$

Ferner lässt sich zeigen, dass die Parameter von (*S*)- und (*R*)-selektiver Reaktion in einer definierten Beziehung zueinander stehen. Hierzu werden die jeweiligen Seiten der Gleichungen 7.17 und 7.18 addiert und durch zwei dividiert:

$$\frac{\vec{k}_S \cdot K_S \cdot K_{AC}}{\overleftarrow{k}_S \cdot K_{AP} \cdot K_{IP}} + \frac{\vec{k}_R \cdot K_R \cdot K_{AC}}{\overleftarrow{k}_R \cdot K_{AP} \cdot K_{IP}} = K_{eq} \quad (7.23)$$

Aus Gleichung 7.23 folgt, dass wenn die Einzelreaktionen (7.17 und 7.18) im Einklang mit der Thermodynamik stehen, dies für die Summe beider Reaktionen ebenfalls zutrifft.

7.4 Schlussfolgerungen

Folgende Parameter wurden anhand der Parameteranpassung und unter Einbeziehung der Haldane-Gleichung ermittelt:

Geschwindigkeitskonstanten:			
	Hin-Reaktion		Rück-Reaktion
(<i>S</i>)-Reaktion	$\vec{k}_S = 1,81 \pm 0,007 \text{ min}^{-1}$	$\overleftarrow{k}_S = 0,27 \pm 0,07 \text{ min}^{-1}$	
(<i>R</i>)-Reaktion	$\vec{k}_R = 0,048 \pm 0,015 \text{ min}^{-1}$	$\overleftarrow{k}_R = 0,016 \pm 0,008 \text{ min}^{-1}$	

Dissoziationskonstanten:			
K_{AP}	$81 \pm 10 \text{ mM}$	K_{AC}	$245 \pm 41 \text{ mM}$
K_S	$116 \pm 21 \text{ mM}$	K_R	$262 \pm 82 \text{ mM}$
K_{IP}	10641 mM		

Für die Beschreibung des Reaktionssystems im Sinne der in Abschnitt 7.2 auf Seite 98 dargestellten Hougen-Watson-Kinetik, lassen sich aus den ermittelten Parametern des Modells die kinetischen Terme berechnen. Diese Terme setzen sich aus Dissoziations- und Gleichgewichtskonstanten zusammen und entsprechen den Konstanten $k_{(S)}$, $k_{(R)}$, $k_{-(S)}$ und $k_{-(R)}$ in Abbildung 7.1 auf Seite 99.

$$\begin{aligned} \overrightarrow{tof_S} &= \frac{k_{(S)} \cdot [AP] \cdot [IP]}{[\text{Adsorptionsterm}]} & \overleftarrow{tof_S} &= \frac{k_{-(S)} \cdot [S] \cdot [AC]}{[\text{Adsorptionsterm}]} \\ \overrightarrow{tof_R} &= \frac{k_{(R)} \cdot [AP] \cdot [IP]}{[\text{Adsorptionsterm}]} & \overleftarrow{tof_R} &= \frac{k_{-(R)} \cdot [R] \cdot [AC]}{[\text{Adsorptionsterm}]} \end{aligned} \quad (7.24)$$

Die Zuordnung der Parameter erfolgt hierbei über die Modellgleichung 7.13 auf Seite 112, in welcher der Adsorptionsterm ausformuliert ist.

$$\begin{aligned}
k_{(S)} &= \frac{\vec{k}_S}{K_{AP} \cdot K_{IP}} = 2,12 \cdot 10^{-6} \text{ min}^{-1} \text{ mmol}^2 \text{ L}^{-2} \\
k_{-(S)} &= \frac{\overleftarrow{k}_S}{K_S \cdot K_{AC}} = 9,49 \cdot 10^{-6} \text{ min}^{-1} \text{ mmol}^2 \text{ L}^{-2} \\
k_{(R)} &= \frac{\vec{k}_R}{K_{AP} \cdot K_{IP}} = 5,70 \cdot 10^{-8} \text{ min}^{-1} \text{ mmol}^2 \text{ L}^{-2} \\
k_{-(R)} &= \frac{\overleftarrow{k}_R}{K_R \cdot K_{AC}} = 2,54 \cdot 10^{-7} \text{ min}^{-1} \text{ mmol}^2 \text{ L}^{-2} \quad (7.25)
\end{aligned}$$

Es zeigt sich, dass die kinetischen Terme der Hin-Reaktion ($k_{(S)}$, $k_{(R)}$) deutlich kleiner sind als die der Rück-Reaktion ($k_{-(S)}$, $k_{-(R)}$). Dieser Sachverhalt spiegelt die thermodynamischen Verhältnisse wieder, da die Gleichgewichtskonstante K_{eq} , wie in Gleichung 7.26 gezeigt, mit den Quotienten $k_{(S)}/k_{-(S)}$ bzw. $k_{(R)}/k_{-(R)}$ korreliert¹⁷ und kleiner als eins ist.

$$\begin{aligned}
\frac{k_{(S)}}{k_{-(S)}} &= \frac{\vec{k}_S \cdot K_S \cdot K_{AC}}{\overleftarrow{k}_S \cdot K_{AP} \cdot K_{IP}} = \frac{1}{2} \cdot K_{eq} = 0,2241 \\
\frac{k_{(R)}}{k_{-(R)}} &= \frac{\vec{k}_R \cdot K_R \cdot K_{AC}}{\overleftarrow{k}_R \cdot K_{AP} \cdot K_{IP}} = \frac{1}{2} \cdot K_{eq} = 0,2241 \quad (7.26)
\end{aligned}$$

Diese Betrachtung verdeutlicht nochmals, dass für die Erzielung hoher Umsätze die Isopropylatkonzentration in einem beträchtlichen Überschuss vorliegen muss. Erst unter diesen Bedingungen erreicht die Geschwindigkeit der Hin-Reaktion eine Größenordnung, sodass das Gleichgewicht auf Seiten der Produkte liegt. Dieser Sachverhalt sollte dem nachfolgenden Zitat aus der Original-Veröffentlichung zum Gao-Noyori-Katalysator [43] ergänzt werden: „*Although this effect (die Auswirkung der Rückreaktion. Anmerkung des Autors) deteriorates the enantiomeric purity of the product, such a reverse process is much slower than the forward reaction and does not participate in the actual catalytic reaction to any great extent*”.

Ferner lässt sich anhand der ermittelten Parameter der maximal erzielbare Enantiomerenüberschuss der Reaktion ermitteln. Dieser findet sich unter den Bedingungen der Anfangsreaktionsgeschwindigkeit, da hier der negative Einfluss der Rück-Reaktion vernachlässigt werden kann¹⁸. Rechnerisch zeigt sich, dass der Enantiomerenüberschuss an diesem Punkt ausschließlich durch die Geschwindigkeitskonstanten der Hin-Reaktionen $\vec{k}_S$ und $\vec{k}_R$ bestimmt wird und somit unabhängig von den Eduktkonzentrationen ist:

¹⁷Vgl. Abschnitt 7.3.6 auf Seite 112.

¹⁸Vgl. Abschnitt 8.3 auf Seite 125.

$$ee_{(0)} = \frac{\overrightarrow{tof_{S(0)}} - \overrightarrow{tof_{R(0)}}}{\overrightarrow{tof_{S(0)}} + \overrightarrow{tof_{R(0)}}} = \frac{\overrightarrow{k_S} - \overrightarrow{k_R}}{\overrightarrow{k_S} + \overrightarrow{k_R}} = 94,7 \% \quad (7.27)$$

Der berechnete maximale Enantiomerenüberschuss von 94,7 % ist niedriger als der beobachtete maximale Enantiomerenüberschuss von 96 %¹⁹. Die Ursache hierfür liegt in einer Messgenauigkeit bei der Bestimmung der Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten, wie in Abschnitt 3.2.4 auf Seite 38 ausgeführt wurde.

Anhand der Parameteranpassung in der Abbildung 7.7 auf Seite 111 wird eine Modellschwäche deutlich. Hinsichtlich der inhibierenden Wirkung des (*R*)-Phenylethanol auf die Einzelreaktionen zeigt sich ein deutlich stärkerer Einfluss auf die (*R*)- als auf die (*S*)-selektive Reaktion (Abbildung 7.7, unten). In dem Modell ist eine unterschiedliche Wirkung nicht vorgesehen, da der Adsorptionsterm für die (*S*)- und (*R*)-selektive Reaktion identisch ist. Eine Erklärung hierfür ist die Annahme einer zweiten katalytischen Spezies mit einem verschiedenen Adsorptionsterm. Diese Annahme steht im Einklang mit der Erklärung für die Beeinflussung der Enantioselektivität durch hohe Basenkonzentrationen, wobei die Entstehung einer weiteren Katalysatorspezies mit verringerter Enantioselektivität postuliert wurde²⁰. Der inhibierende Einfluss auf die (*R*)-selektive Reaktion tritt jedoch nur für hohe (*R*)-Phenylethanolkonzentrationen auf. Diese Konzentrationsbereiche werden infolge der hohen (*S*)-Enantioselektivität des Katalysators während der Reaktion nicht erreicht. Für das Modell ist dieser inhibierende Effekt des (*R*)-Produktes daher zu vernachlässigen.

7.5 Zusammenfassung

- Das Reaktionssystem wird als reversible Parallelreaktion aufgefasst.
- Die Ableitung des Modells erfolgt unter Annahme eines *random* Bi-Bi-Mechanismus mit einem ternären Übergangszustand.
- Es wird die rapid equilibrium Näherung durchgeführt mit der Annahme, dass sich alle Gleichgewichte schnell im Vergleich zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt einstellen.
- Die Rück-Reaktion konnte aufgrund einer Nebenreaktion im Zusammenhang mit der Katalysatoraktivierung nicht untersucht werden.

¹⁹Vgl. Abschnitt 5.3 auf Seite 66.

²⁰Vgl. Abschnitt 5.3.4 auf Seite 75.

7 Kinetik und Modellierung

- Die Dissoziationskonstanten der Rück-Reaktion werden aus Inhibierungsmessungen bestimmt.
- Die Geschwindigkeitskonstanten der Rück-Reaktion wurden durch Einbeziehung der Thermodynamik berechnet.
- Die kinetische Konstante der (*S*)-selektiven Hin-Reaktion ($k_S = 2,12 \cdot 10^{-6} \text{ min}^{-1} \text{ mmol}^2 \text{ L}^{-2}$) ist kleiner als die der (*S*)-selektiven Rück-Reaktion ($k_{-(S)} = 9,49 \cdot 10^{-6} \text{ min}^{-1} \text{ mmol}^2 \text{ L}^{-2}$), sodass sich erst durch hohe Isopropanolkonzentrationen hohe Umsätze erzielen lassen. Gleiches gilt für die langsamere (*R*)-selektive Reaktion.
- Infolge von Messungenauigkeiten liegt der berechnete maximale Enantiomerenüberschuss mit 94,7% niedriger als der beobachtete maximale Enantiomerenüberschuss von 96%.

8 Simulation von Satzreaktorversuchen

8.1 Einführung

Die Simulation von Reaktoren erfordert die Lösung der Stoff- und Energiebilanz [9]. Die in dieser Arbeit verwendeten Satz- und kontinuierlich betriebenen Reaktoren arbeiten unter isothermen Bedingungen, sodass sich auf die Lösung der Stoffbilanz beschränkt werden kann. Die Stoffbilanz beschreibt die Konzentrationsänderung einer Komponente bezogen auf ein Volumenelement (Akkumulation) als Summe folgender Terme:

$$\text{Akkumulation} = \text{Konvektion} + \text{Diffusion} + \text{Reaktion} \quad (8.1)$$

Konvektion: Konzentrationsänderung aufgrund konvektiver Stoffströme
 Diffusion: Konzentrationsänderung aufgrund diffusiver Stoffströme
 Reaktion: Konzentrationsänderungen aufgrund chemischer Reaktionen

Die Stoffbilanz für den Satzreaktor vereinfacht sich, da weder konvektive Stoffströme noch unter der Annahme der idealen Rückvermischung diffusive Stoffströme auftreten. Aus diesen Überlegungen folgt, dass die Konzentrationsänderungen mit der Zeit im Fall des Satzreaktors nur von der durch die Reaktion bedingten Konzentrationsänderungen abhängen.

Für die Beschreibung der Stoffbilanz wird unter Verwendung des abgeleiteten Modells (Gleichung 7.13 auf Seite 112) mit der Katalysatorkonzentration $[KAT]$ folgendes Differenzialgleichungssystem erhalten:

$$\begin{aligned} tof_S &= \frac{\frac{\vec{k}_S}{K_{AP} \cdot K_{IP}} \cdot [AP] \cdot [IP] - \frac{\overleftarrow{k}_S}{K_S \cdot K_{AC}} \cdot [S] \cdot [AC]}{1 + \frac{[AP]}{K_{AP}} + \frac{[IP]}{K_{IP}} + \frac{[S]}{K_S} + \frac{[R]}{K_R} + \frac{[AC]}{K_{AC}} + \frac{[S] \cdot [AC]}{K_S \cdot K_{AC}} + \frac{[R] \cdot [AC]}{K_R \cdot K_{AC}}} \\ tof_R &= \frac{\frac{\vec{k}_R}{K_{AP} \cdot K_{IP}} \cdot [AP] \cdot [IP] - \frac{\overleftarrow{k}_R}{K_R \cdot K_{AC}} \cdot [R] \cdot [AC]}{1 + \frac{[AP]}{K_{AP}} + \frac{[IP]}{K_{IP}} + \frac{[S]}{K_S} + \frac{[R]}{K_R} + \frac{[AC]}{K_{AC}} + \frac{[S] \cdot [AC]}{K_S \cdot K_{AC}} + \frac{[R] \cdot [AC]}{K_R \cdot K_{AC}}} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{d[AP]}{dt} &= -(tof_S + tof_R) \cdot [KAT] \\
\frac{d[IP]}{dt} &= -(tof_S + tof_R) \cdot [KAT] \\
\frac{d[S]}{dt} &= tof_S \cdot [KAT] \quad \frac{d[R]}{dt} = tof_R \cdot [KAT] \\
\frac{d[AC]}{dt} &= (tof_S + tof_R) \cdot [KAT]
\end{aligned} \tag{8.2}$$

Die Ergebnisse der Simulation von Satzreaktorversuchen werden nachfolgend für den polymergebundenen Katalysators dargestellt.

8.2 Satzreaktorsimulation unter kinetischen Bedingungen

Mit dem vollständigen Parametersatz wurden für verschiedene Acetophenonkonzentrationen Simulationen von Satzreaktorversuchen durchgeführt. In den beobachteten Versuchszeiträumen von 5 Stunden wurden die thermodynamischen Gleichgewichtsumsätze nicht erreicht. Längere Versuchszeiträume waren jedoch nicht reproduzierbar zu vermessen, da der Katalysator Desaktivierungseffekten unterlag. Ursache hierfür ist vermutlich die Sensibilität gegenüber Sauerstoff, welcher beispielsweise infolge der Probeentnahmen in das Reaktionssystem eindringen kann. Die Verhältnisse der (*S*)- und (*R*)-selektiven Hin- und Rück-Reaktion sind daher im Beobachtungszeitraum noch weit entfernt von der Gleichgewichtseinstellung. Die Satzreaktorversuche wurden somit unter *kinetischen* Bedingungen durchgeführt, da sich der Enantiomerenüberschuss im Zuge der Reaktion noch erheblich verändert.

Anhand des Abgleiches von simulierten und experimentell bestimmten Werten zeigt sich, dass eine weitere Vereinfachung des Modells durchgeführt werden kann. Hierbei liegt der Fokus auf dem Adsorptionsterm der Modellgleichung 7.13, da die einzelnen Besetzungszustände unterschiedliche Relevanz für die Katalyse besitzen. Terme, welche Besetzungszuständen mit geringer Relevanz entsprechen, lassen sich aus dem Adsorptionsterm streichen, ohne das sich die Güte des Modells verschlechtert wird. Als Kriterium für diese Güte wird die Fehlerquadratsumme zwischen simulierten und experimentellen Meßwerten verwendet. Bei der Streichung der folgenden Terme aus dem Adsorptionsterm der Modellgleichung 7.13 wurde sogar eine Verringerung der Fehlerquadratsumme erzielt:

$$\frac{[S] \cdot [AC]}{K_S \cdot K_{AC}} \quad \text{und} \quad \frac{[R] \cdot [AC]}{K_R \cdot K_{AC}} \tag{8.3}$$

8.2 Satzreaktorsimulation unter kinetischen Bedingungen

Im Fall der Simulation eines Satzreaktorversuches mit 50 mM Acetophenonstarkonzentration wird eine Verbesserung um 53% und mit 500 mM Acetophenonstarkonzentration um 69% erreicht. Die Terme entsprechen Besetzungszuständen am Katalysator an denen die Produkte (*S*)- oder (*R*)-Phenylethanol und Aceton gleichzeitig am Katalysator adsorbiert sind¹. Als Konsequenz der Streichung wird folgendes Modell erhalten:

$$\begin{aligned} tof_S &= \frac{\frac{\vec{k}_S}{K_{AP} \cdot K_{IP}} \cdot [AP] \cdot [IP] - \frac{\overleftarrow{k}_S}{K_S \cdot K_{AC}} \cdot [S] \cdot [AC]}{1 + \frac{[AP]}{K_{AP}} + \frac{[IP]}{K_{IP}} + \frac{[S]}{K_S} + \frac{[R]}{K_R} + \frac{[AC]}{K_{AC}}} \\ tof_R &= \frac{\frac{\vec{k}_R}{K_{AP} \cdot K_{IP}} \cdot [AP] \cdot [IP] - \frac{\overleftarrow{k}_R}{K_R \cdot K_{AC}} \cdot [R] \cdot [AC]}{1 + \frac{[AP]}{K_{AP}} + \frac{[IP]}{K_{IP}} + \frac{[S]}{K_S} + \frac{[R]}{K_R} + \frac{[AC]}{K_{AC}}} \end{aligned} \quad (8.4)$$

Die experimentellen und simulierten Daten für Satzreaktorversuche mit Acetophenonstarkonzentrationen von 50, 250 und 500 mM sind in Abbildung 8.1 und 8.2 dargestellt². Hierbei wurde die doppelte Katalysatorkonzentration (1 mM) und die doppelte Basenkonzentration (2 mM) im Vergleich zur den Messungen der Anfangsreaktionsgeschwindigkeit im vorherigen Kapitel verwendet. In einem zuvor durchgeführten Vergleichsexperiment wurde nachgewiesen, dass unter diesen Bedingungen exakt die doppelte Aktivität erhalten wurde. Die Konzentration an aktivem Katalysator im Aktivierungsgleichgewicht, dargestellt in Abbildung 5.8 auf Seite 72, war daher genau verdoppelt.

Als Ergebnis dieser Anpassungen bleibt festzuhalten, dass in der Anfangsphase der Experimente eine deutliche Abweichung der Konzentrationen zwischen simulierten und experimentellen Werten besteht. Dabei handelt es sich um das eingangs erwähnte Phänomen der Katalysatoraktivierung, welches in Abschnitt 3.2.4 auf Seite 38 bereits beschrieben wurde. Genauer wird auf diese Phänomen im nachfolgenden Abschnitt eingegangen. Abgesehen von der Aktivierungsphase gestattet das Modell jedoch eine sehr gute Voraussage der Konzentrations-/Zeitverläufe. Ebenfalls wird der Enantiomerenüberschuss nach Abschluss der Aktivierungsphase gut beschrieben. Der Abfall des Enantiomerenüberschusses findet im Bereich von ca. 94% auf ca. 93% statt. Für eine Bewertung dieses Abfalls ist das Enantiomerenverhältnis (*sr*) vorzuziehen, da die relativen Veränderungen des Enantiomerenverhältnisses für hohe Enantiomerenüberschüsse deutlich größer sind³. Der Enantiomerenüberschuss und das Enantiomerenverhältnis sind durch die hyperbole Funktion $ee = (S/R - 1)/(S/R + 1)$ korreliert. In Abbildung 8.3 wird der Verlauf des Enantiomerverhältnisses über den Umsatz für zwei unter-

¹Vgl. Abbildung 7.3 auf Seite 102.

²Bei der Simulation wurde eine Ungenauigkeit der Katalysatorkonzentration, beispielsweise durch Einwaagefehler, von bis zu 10% berücksichtigt.

³Ein *ee*-Abfall von 95% auf 94% entspricht einem *sr*-Abfall von 39 auf 32.

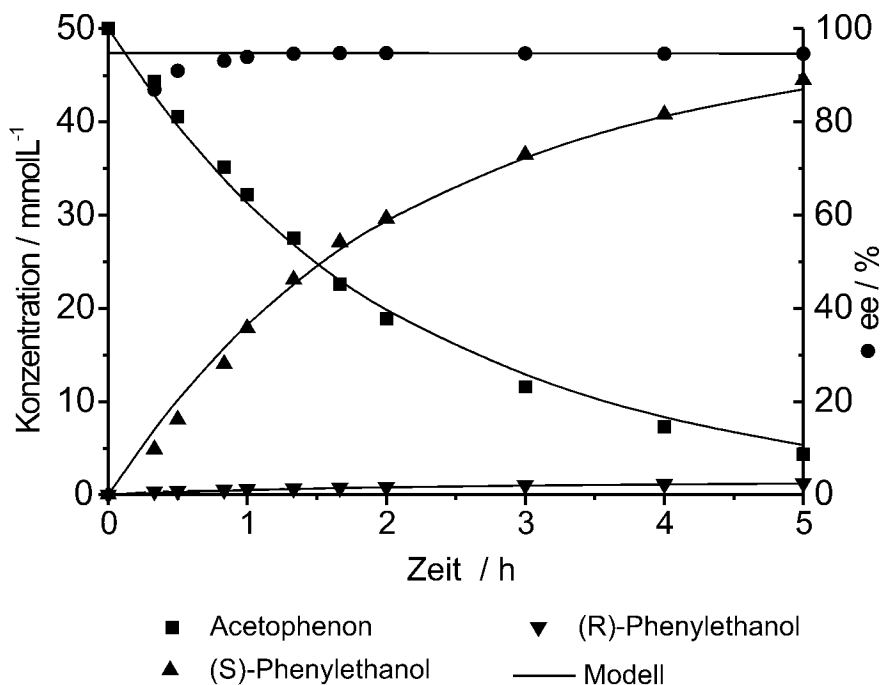


Abbildung 8.1: Simulation von Satzreaktorversuchen des polymergebundenen Katalysators mit $AP_0 = 50 \text{ mM}$. Bedingungen: 1 mM Katalysator; 2 mM Isopropylat, 80 Vol.% Isopropanol, 20 Vol.% Methylenchlorid, 45°C.

schiedliche Acetophenonstartkonzentrationen (50 und 500 mM) dem modellierten Verlauf gegenüber gestellt.

Der linke Graph zeigt, dass sich das Enantiomerenverhältnis für eine Acetophenonkonzentration von 50 mM bis zu einem Umsatz von 90% sehr gut beschreiben lässt. Der drastische Abfall des Enantiomerenverhältnisses für einen Umsatz $\geq 90\%$ ist darauf zurückzuführen, dass eine Umsatzsteigerung nur durch eine lange Reaktionszeit mit der Konsequenz eines starken Einflusses der Rück-Reaktion erreicht werden kann. Auf die genaueren Zusammenhänge hinsichtlich des Abfalls des Enantiomerenverhältnisses als Folge der Rück-Reaktion wird in Abschnitt 8.3 eingegangen. Im Fall hoher Acetophenonkonzentrationen (500 mM, rechter Graph in Abbildung 8.3) tritt der Abfall des Enantiomerenverhältnisses schon für Umsätze $\geq 45\%$ auf. Die Ursache hierfür liegt darin, dass die Rück-Reaktion und deren Auswirkung auf das Enantiomerenverhältnis aufgrund der hohen Dissoziationskonstanten K_S , K_R und K_{AC} bei höheren Produktkonzentrationen deutlicher in Erscheinung tritt. Die Abweichung von Modell und Experiment ist darauf zurückzuführen, dass die Parameter der Rück-Reaktion nicht unmittelbar aus Rück-Reaktionsmessungen bestimmt werden konnten, sondern aus

8.2 Satzreaktorsimulation unter kinetischen Bedingungen

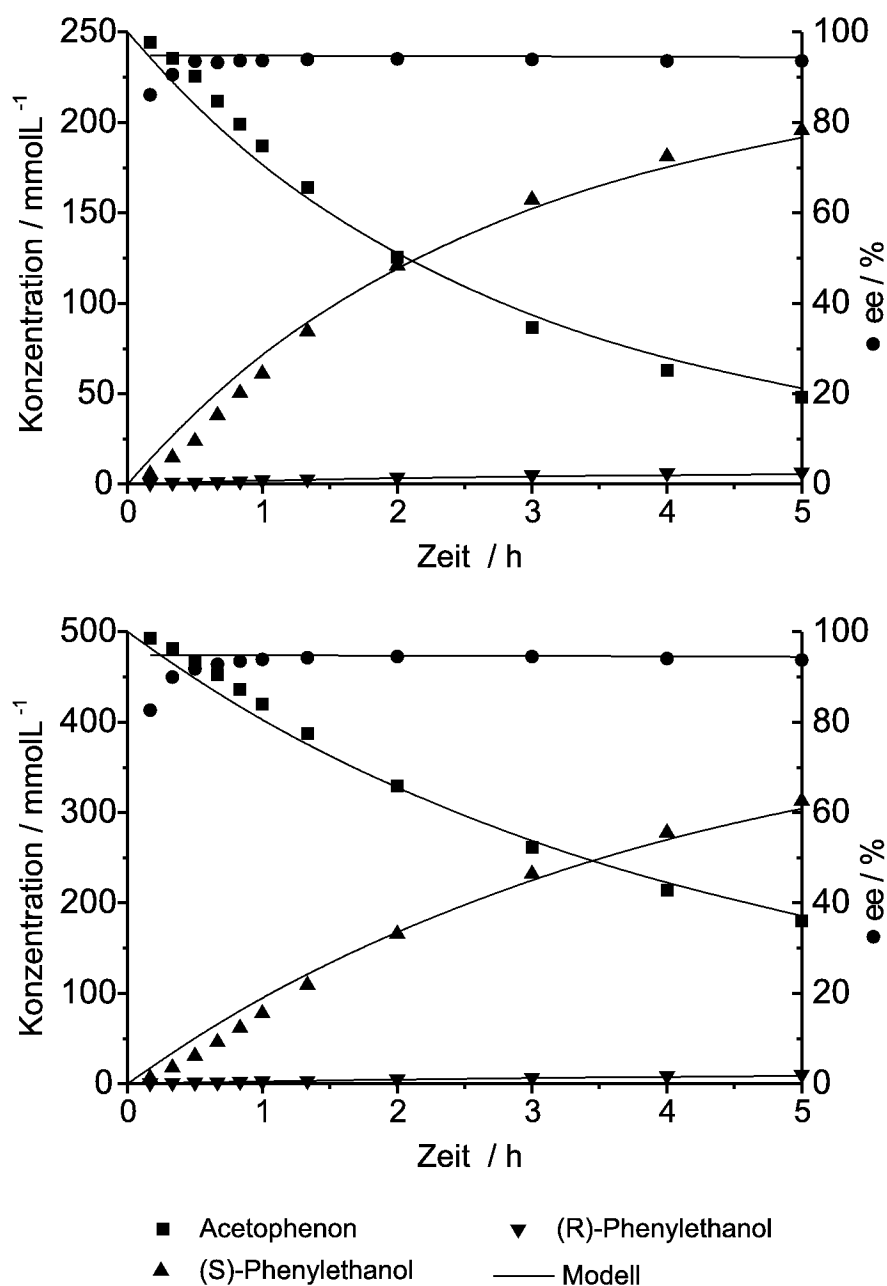


Abbildung 8.2: Simulation von Satzreaktorversuchen (Acetophenon 250 *mM*, oben und 500 *mM*, unten) mit polymergebundenem Katalysator. Bedingungen: 1 mM Katalysator; 2 mM Isopropylat, 80 Vol.% Isopropanol, 20 Vol.% Methylenchlorid, 45°C.

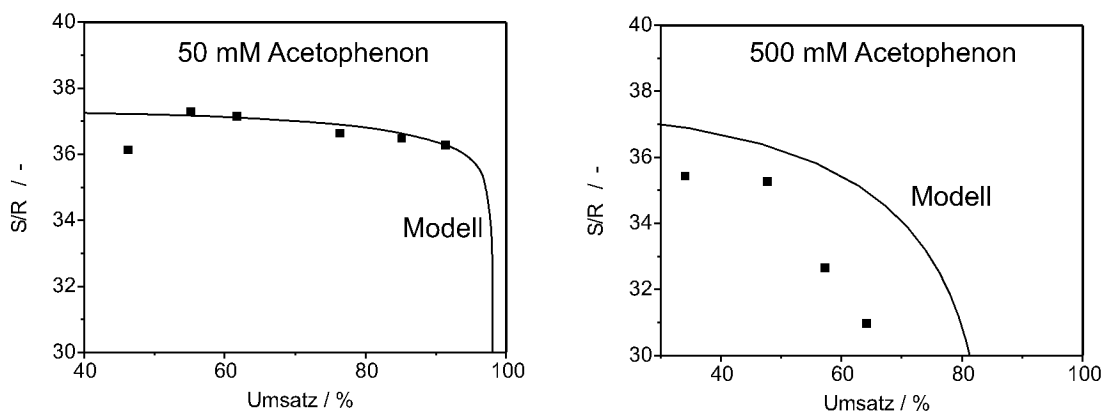


Abbildung 8.3: Verlauf des Enantiomerenverhältnisses für zwei Satzreaktorversuche mit Acetophenonstartkonzentrationen von 50 mM (links) und 500 mM (rechts). Bedingungen: 1 mM Katalysator; 2 mM Isopropylat, 80 Vol.% Isopropanol, 20 Vol.% Methylenchlorid, 45°C

Inhibierungsmessungen abgeleitet werden mussten⁴. Anhand des Experiments zeigt sich, dass der Einfluss der Rück-Reaktion auf die Enantioselektivität größer als vom Modell erfasst ist. Der hieraus resultierende Fehler tritt jedoch erst bei hohen Acetophenonkonzentrationen und hohen Umsätzen auf, sodass er für die Optimierung der kontinuierlichen Versuche in Abschnitt 9.4.2 auf Seite 142 von geringerer Bedeutung. Dies wird durch Vergleich von Modell und Experiment in Abschnitt 9.4.3 auf Seite 145 demonstriert.

8.2.1 Aktivierungskinetik des Katalysators

Im vorherigen Abschnitt wurde auf Abweichungen zwischen Experiment und Simulation in der Anfangsphase der Katalyse hingewiesen und mit einer Aktivierung des Katalysators erklärt. Mit Blick auf die Simulation kontinuierlicher Versuche ist die Berücksichtigung dieser Katalysatoraktivierung nicht notwendig, da nur stabile Betriebszustände nach Beendigung der Aktivierung relevant sind. Dennoch soll hier ein kurzer Versuch zur kinetischen Beschreibung dieser Aktivierungsvorgänge im Satzreaktor unternommen werden.

Gemäß der Beobachtung, dass sich die differenzielle Enantioselektivität des Katalysators im Anfangszeitraum der Reaktion ändert, wird eine spezielle Aktivierungskinetik des Katalysators angenommen. Über den Verlauf dieser Aktivierung wurde bereits im Abschnitt 3.2.3 auf Seite 36 berichtet, wobei

⁴Vgl. Abschnitt 7.3.3 auf Seite 108.

8.3 Satzreaktorsimulation unter thermodynamischen Bedingungen

sich eine zeitabhängige Entwicklung des Enantiomerenüberschusses zeigte. Im Fall des polymergebundenen Katalysators nimmt dieser Aktivierungsprozess einen Zeitraum von ca. 60 Minuten ein, wie aus den Abbildungen 8.1 und 8.2 hervorgeht. Anschließend besitzt der Katalysator eine konstante Selektivität⁵.

Simulieren lässt sich diese Änderung der Selektivität durch Multiplikation der *tof_S*-Reaktion mit einem Faktor, welcher zeitabhängig von null auf eins ansteigt. Auf diese Weise soll die Konzentrationsänderung einer Katalysatorspezies mit (*S*)-Selektivität während der Aktivierungsphase berücksichtigt werden⁶. Für die zeitliche Veränderung des Faktors wird eine Kinetik erster Ordnung angenommen, wobei die Geschwindigkeitskonstante derart gewählt wurde, dass nach 60 Minuten ein Wert von nahezu eins erreicht wird ($k_1 = 0,111 \text{ min}^{-1}$). Das verwendete Modell ist im Anhang auf Seite 176 gezeigt. Bei dieser Vorgehensweise wird die Vereinfachung getroffen, dass die Selektivität beider Katalysatorkonformationen hinsichtlich der (*R*)-selektiven Reaktion identisch ist. Das Ergebnis der Simulation ist in Abbildung 8.4 für eine Acetophenonstartkonzentration von 250 mM gezeigt.

Hinsichtlich des Verlaufs des Enantiomerenüberschuss-Anstiegs ergibt sich eine sehr gute Übereinstimmung zwischen Modell und Experiment. Dieses Ergebnis liefert jedoch keine mechanistische Evidenz, da sich die Vorgänge um die Katalysatoraktivierung, wie bereits in Abschnitt 5.3.4 auf Seite 75 beschrieben, deutlich komplizierter gestalten.

8.3 Satzreaktorsimulation unter thermodynamischen Bedingungen

Ausgehend von dem entwickelten Modell und den erhaltenen Reaktionsparametern lässt sich die Simulation von Satzreaktorversuchen für beliebige Zeiträume durchführen. Auf diese Weise kann der Umsatzverlauf bis zum Erreichen des thermodynamischen Gleichgewichtsumsatzes berechnet werden, sodass man die Satzreaktorversuche unter *thermodynamischen* Bedingungen betrachten kann. Ferner lassen sich die Zusammenhänge um den Abfall des Enantiomerenüberschusses untersuchen, welche in den Satzreaktorversuchen unter *kinetischen* Bedingungen auftraten. In Abbildung 8.5 wird die Simulation bis zum Erreichen des Gleichgewichtsumsatzes bei einer Acetophenonstartkonzentration von 500 mM dargestellt. Es zeigt sich, dass ab einem Umsatz von ca. 84% eine Steigerung des Umsatzes sehr langsam abläuft, bis sich schließlich nach ca. 2500 Stunden der thermodyna-

⁵Der Abfall der Enantiomerenüberschusses für hohe Umsätze ist die Wirkung der zunehmenden Rück-Reaktion zurückzuführen.

⁶Vgl. Abschnitt 3.2.3 auf Seite 36.

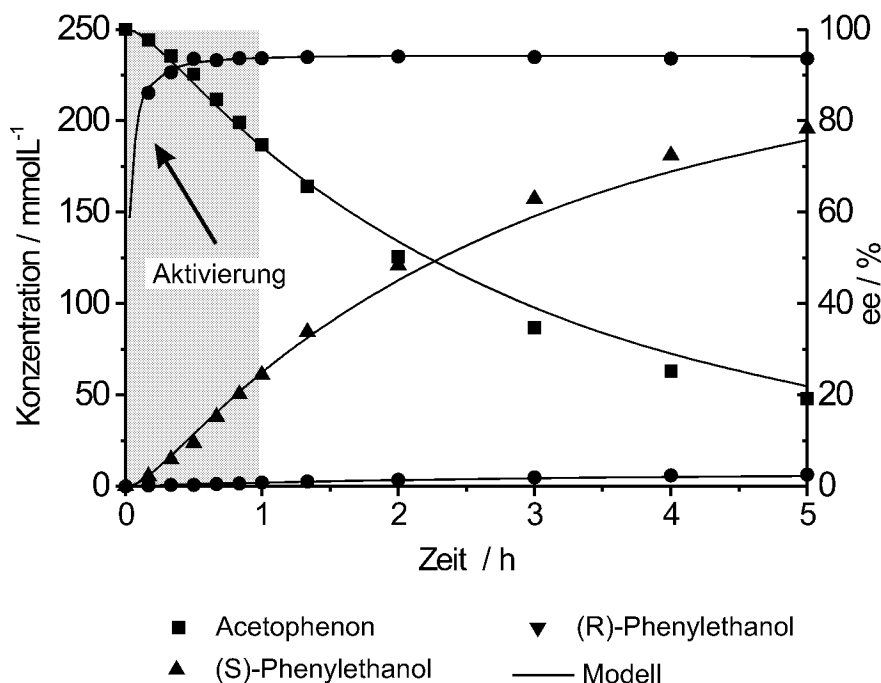


Abbildung 8.4: Simulation eines Satzreaktorversuches ($AP_0 = 250 \text{ mM}$) mit Aktivierungskinetik. Bedingungen: 1 mM polymergebundener Katalysator, 2 mM Isopropylat, 80 Vol.% Isopropanol, 20 Vol.% Methylenchlorid, 45°C.

mische Gleichgewichtsumsatz von 90,8% einstellt. Ferner zeigt sich, dass der zu Beginn der Reaktion gebildete Enantiomerenüberschuss von 94,7% kontinuierlich abfällt und bei Annäherung an den Gleichgewichtsumsatz auf den Wert null zustrebt. Im Sinne einer allgemeinen thermodynamischen Betrachtung entspricht diese Situation dem Streben des Systems zum Energieminimum⁷.

Im Folgenden sollen diese Vorgänge durch detaillierte Betrachtung der Hin- und Rück-Reaktionen diskutiert werden. In Abbildung 8.6 sind die Beiträge für die Hin- und Rück-Reaktion ($\overrightarrow{tof}$ und $\overleftarrow{tof}$) der (*S*)-selektiven Reaktion (links) und der (*R*)-selektiven Reaktion (rechts) in Abhängigkeit vom Umsatz aufgetragen⁸.

Deutlich wird, dass erwartungsgemäß $\overrightarrow{tof_S}$ um ein Vielfaches größer ist als $\overrightarrow{tof_R}$. Weiterhin fallen die Hin-Reaktionen monoton ab, da das Edukt mit steigendem Umsatz verbraucht wird. Gleichzeitig steigen die Rück-Reaktionen $\overleftarrow{tof_S}$ und $\overleftarrow{tof_R}$ kontinuierlich an, da zunehmend Produkt gebildet wird, welches wiederum als Edukt für die Rück-Reaktionen zur Verfügung steht. Im Verlauf dieser Entwick-

⁷Vgl. Abschnitt 7.3.6 auf Seite 112.

⁸Vgl. hierzu Gleichung 7.8 auf Seite 104.

8.3 Satzreaktorsimulation unter thermodynamischen Bedingungen

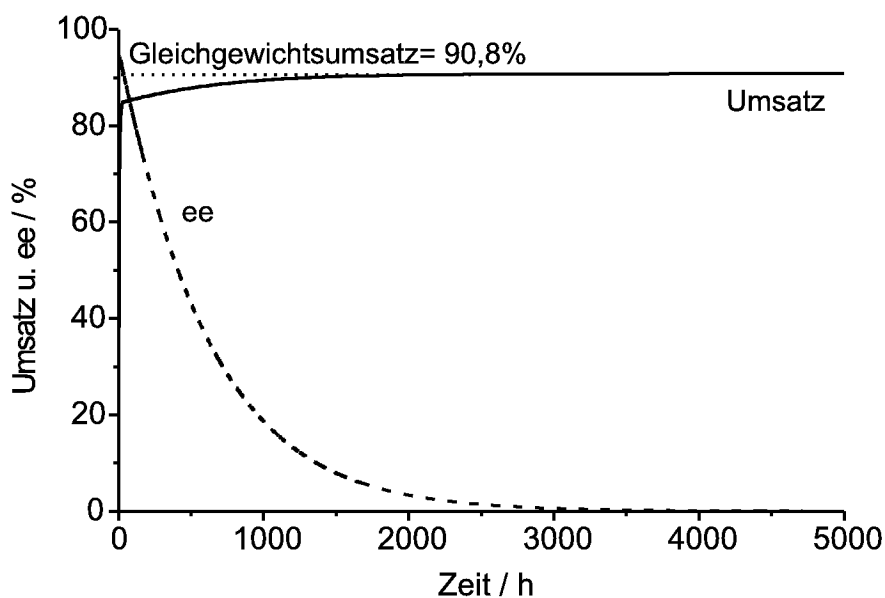


Abbildung 8.5: Simulation eines Satzreaktorversuches mit $AP_0 = 500 \text{ mM}$. Simulationsbedingungen: 1 mM polymergebundener Katalysator, 80 Vol.% Isopropanol, 20 Vol.% Methylenchlorid, 45°C

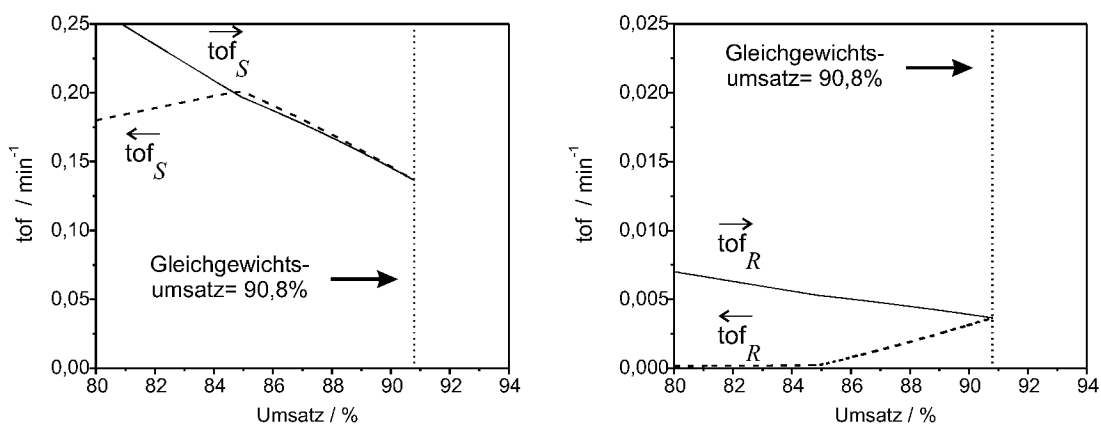


Abbildung 8.6: Auftragung von tof für die Hin- und Rück-Reaktion der (*S*)-selektiven (links) und (*R*)-selektiven Reaktion (rechts) gegen den Umsatz. Simulationsbedingungen: 500 mM Acetophenon, 1 mM polymergebundener Katalysator, 80 Vol.% Isopropanol, 20 Vol.% Methylenchlorid, 45°C .

lung tritt ab einem Umsatz von 84,5% die Situation auf, dass $\overleftarrow{tof}_S$ größer als $\overrightarrow{tof}_S$ wird. Als Folge wird die (*S*)-Gesamtreaktion ($tof_S = \overrightarrow{tof}_S - \overleftarrow{tof}_S$) negativ und nachfolgend die Menge an bereits gebildetem (*S*)-Produkt zu Gunsten des (*R*)-Produktes verringert⁹. Abbildung 8.7 (links) verdeutlicht diesen Zusammenhang durch Auftragung von tof_S und tof_R gegen die Zeit, da nach einem Zeitraum von ca. 27 Stunden (entsprechend 84,5% Umsatz) tof_S die x-Achse schneidet. Mit zunehmendem Umsatz bzw. zunehmender Annäherung an das thermodynamische Gleichgewicht verringern sich anschließend die Beträge von tof_R und tof_S und streben jeweils aus dem positiven bzw. negativen Bereich gegen null.

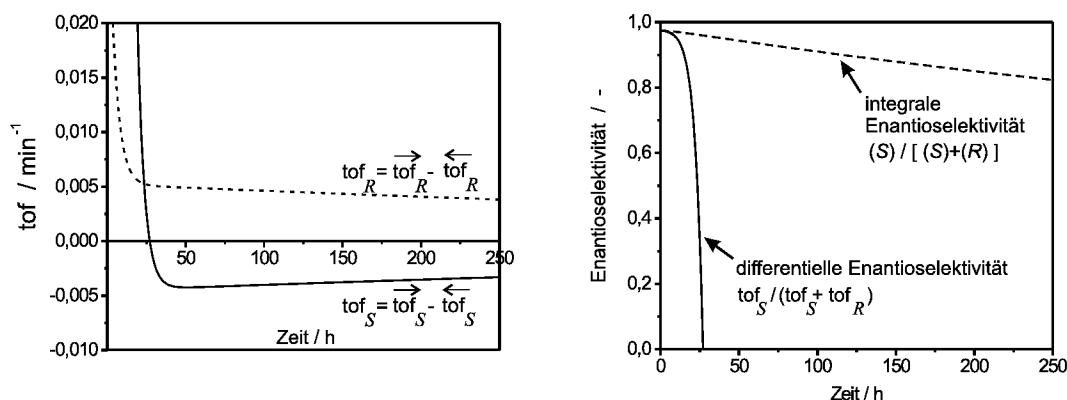


Abbildung 8.7: Auftragung von tof_S und tof_R (links) und integraler und differentieller Enantioselektivität (rechts) gegen die Zeit. Simulationsbedingungen: 500 mM Acetophenon, 1 mM polymergebundener Katalysator, 80 Vol.% Isopropanol, 20 Vol.% Methylenchlorid, 45°C.

Der Sachverhalt der negativen (*S*)-Reaktion für Umsätze größer 84,5% hat die wesentlichen Auswirkungen, dass die Gesamtreaktionsgeschwindigkeit als Summe aus tof_S und tof_R drastisch abnimmt, da die (*S*)-selektive Reaktion hier den Hauptbeitrag leistet - jetzt jedoch negativ geworden ist. Der Reaktionsfortschritt in Richtung Gleichgewichtsumsatz wird demzufolge nur noch durch den kleineren Beitrag von tof_R bestimmt¹⁰.

Die Auswirkungen dieser Entwicklung auf den Enantiomerenüberschuss werden nachfolgend anhand der Enantioselektivitätsverläufe erläutert. Hierbei ist zwischen der integralen und der differentiellen Enantioselektivität zu unterscheiden. Die integrale Enantioselektivität ist durch die Enantiomerenkonzentrationen des (*S*)- und (*R*)-Produktes zu einem bestimmten Zeitpunkt im Satzreaktor

⁹Da infolge dieses Verlaufes zunehmend das (*S*)-Produkt als Edukt für die Rück-Reaktion verringert wird nimmt $\overleftarrow{tof}_S$ für Umsätze > 84,5% ebenfalls ab.

¹⁰Vgl. Umsatzverlauf in Abbildung 8.5.

8.3 Satzreaktorsimulation unter thermodynamischen Bedingungen

gegeben und berücksichtigt integral den Reaktionsverlauf. Rechnerisch wird sie für die (*S*)-selektive Reaktion aus dem Quotienten der (*S*)-Konzentration und der Summe der (*S*)- und (*R*)-Konzentrationen ermittelt¹¹. Im Gegensatz zur integralen Enantioselektivität ist die differenzielle Enantioselektivität durch die Bildungsgeschwindigkeiten der Produkte zu einem bestimmten Zeitpunkt gegeben. Rechnerisch entspricht dies dem Quotienten aus tof_S und der Summe von tof_S und tof_R .

Den unterschiedlichen Verlauf der integralen und differenziellen Enantioselektivität zeigt Abbildung 8.7 (rechts). Es wird deutlich, dass die differenzielle Enantioselektivität im Vergleich zur integralen Enantioselektivität stark abfällt, nach ca. 27 Stunden (ca. 84,5% Umsatz) die x-Achse schneidet und anschließend im negativen Bereich verläuft. Dieser Zusammenhang korreliert unmittelbar mit der bereits gemachten Beobachtung aus Abbildung 8.7 (links), da tof_S für Zeiträume größer 27 Stunden negativ ist. Hieraus folgt, dass die Produktbildungsrate der (*S*)-selektiven Reaktion konstant zu Gunsten der (*R*)-selektiven Reaktion abnimmt. Als Folge nimmt die integrale Enantioselektivität bzw. der Enantiomerenüberschuss ebenfalls kontinuierlich ab. Das der Abfall der integralen Enantioselektivität deutlich langsamer verläuft als der Abfall der differenziellen Enantioselektivität ist darauf zurückzuführen, dass zu Beginn der Reaktion ein großer Pool an (*S*)-Produkt gebildet wird, jedoch trotz negativer differenzieller Enantioselektivität eine erhebliche Zeit benötigt wird, um diesen abzubauen.

Das Gesagte lässt sich wie folgt zusammenfassen:

Die (*S*)-selektive Rück-Reaktion wirkt sich auf die (*S*)-Produktbildung deutlich schneller aus als im (*R*)-Fall, da die (*S*)-Hin-Reaktion viel schneller relevante Mengen (*S*)-Produkt als Edukt für die Rück-Reaktion liefert. Infolge dieser zunehmenden Wirkung der (*S*)-Rück-Reaktion ist die relative Abnahme der (*S*)-Produktbildungsrate deutlich stärker als im (*R*)-Fall, sodass letztere für hohe Umsätze sogar den Reaktionsfortschritt in Richtung Gleichgewichtsumsatz bestimmt. Unter diesen Bedingungen wird aufgrund der Reversibilität des Reaktionssystems der gebildete (*S*)-Produktpool zu Gunsten des (*R*)-Produktes abgebaut, bis schließlich racemisches Produkt im thermodynamischen Gleichgewicht resultiert.

¹¹Der Enantiomerenüberschuss im Satzreaktor zu einem bestimmten Zeitpunkt ist folglich ebenfalls eine integrale Größe und korreliert mit der integralen Enantioselektivität σ_{int} gemäß: $ee = \sigma_{int} \cdot [(S) - (R)]/(S)$.

8.3.1 Mechanisches Modell für die Enantiomerenverhältnisse im thermodynamischen Gleichgewicht

Aus den Betrachtung zur Thermodynamik in Abschnitt 7.3.6 auf Seite 112 folgt, dass im thermodynamischen Gleichgewicht unter dem Gesichtspunkt der Maximierung der Entropie das Produkt als Racemat vorliegen muss. Das Modell beschreibt diese Situation richtig, da der unter *kinetischen* Bedingungen gebildete Enantiomerenüberschuss vollständig unter *thermodynamischen* Bedingungen abgebaut wird.

Diese Zusammenhänge lassen sich in ein physikalisches Modell übersetzen, in welchem die Mengen an Edukt (AP) und den Produkten (R) und (S) den Reservoiren des in Abbildung 8.8 dargestellten Versuchsaufbaus entsprechen. Die

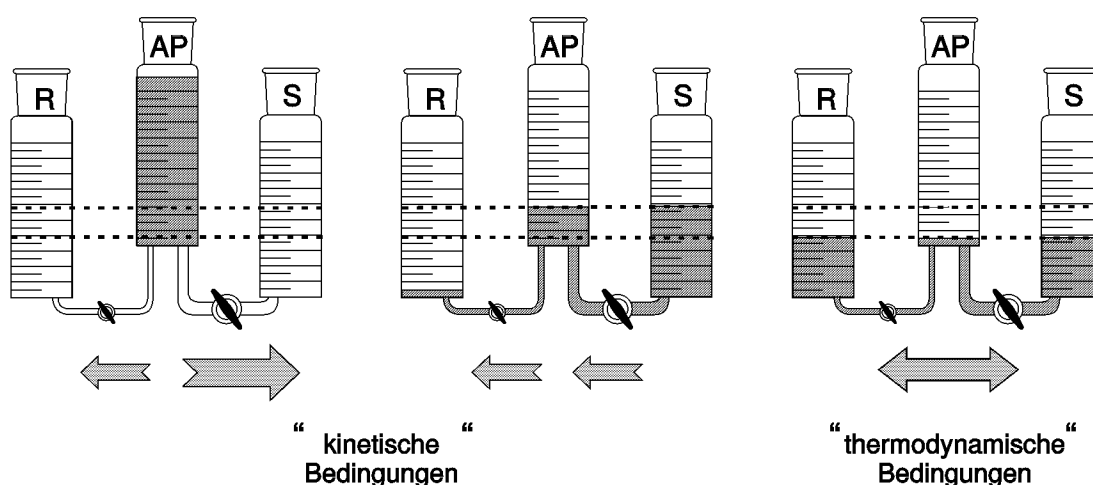


Abbildung 8.8: Mechanisches Modell zur Veranschaulichung der Enantiomerenverhältnisse im thermodynamischen Gleichgewicht basierend auf dem „Prinzip der kommunizierenden Röhren“.

Reservoire stehen auf unterschiedlichem Niveau, was den verschiedenen Enthalpiegehalten der Reaktanden entspricht. Da (S)- und (R)-Produkt energetisch betrachtet identisch sind, befinden sich beide Reservoire auf gleicher Höhe und besitzen das gleiche Volumen. Aufgrund der Verbindung der einzelnen Reservoire ist eine Umwandlung des Eduktes (AP) in die Produkte (R) und (S) möglich. Hierbei ist entscheidend, dass die Zuführung des Eduktreservoirs (AP) zum Produktreservoir (S) einen erheblich größeren Durchmesser besitzt als die Zuführung zum (R)-Reservoir, was die deutlich schnellere (S)-Reaktion im Vergleich zur (R)-Reaktion widerspiegelt. Während der Durchführung einer „Reaktion“ lassen sich die folgenden Phasen unterscheiden:

1. Nach dem Start der Reaktion (Öffnen beider Verbindungshähne) laufen die

Produktreservoir mit unterschiedlicher Geschwindigkeit voll (linkes Schema in Abbildung 8.8). Diese Situation entspricht den „kinetischen Bedingungen“ im Satzreaktor.

2. Nach einer bestimmten Zeit hat sich die gleiche Füllhöhe im Eduktreservoir (AP) und im Produktreservoir (S) eingestellt (mittleres Schema in Abbildung 8.8). Im (R)-Reservoir befindet sich zu diesem Zeitpunkt nur wenig Flüssigkeit, da die Zuführung kleiner ist. In dieser Situation besteht zwar ein deutlicher Überschuss des (S)-Produktes, die Gleichgewichtseinstellung ist jedoch noch nicht erreicht, was durch die gestrichelten Linien angedeutet wird. Da im (R)-Reservoir noch „Platz“ ist, ändert sich die Flussrichtung zum (S)-Reservoir und es erfolgt eine Verschiebung zum (R)-Reservoir.
3. Erst nachdem sich die Füllstände aller Reservoirs auf gleichem Niveau befinden, haben sich die „thermodynamischen Bedingungen“ eingestellt (rechtes Schema in Abbildung 8.8). An diesem Punkt liegen identische Mengen des (S)- und (R)-Produktes vor.

8.4 Simulierter Satzreaktorversuch ohne Rück-Reaktion

Die Bedeutung der Rück-Reaktion wurde in den vorherigen Kapiteln ausgiebig diskutiert. Mit Hilfe des Modells lässt sich eine Unterbindung der Rück-Reaktion simulieren und die Auswirkungen auf Umsatz und Enantiomerenüberschuss untersuchen.

In der Praxis kann die Rück-Reaktion durch Entfernung des Acetons aus dem Reaktionssystem unterbunden werden. Hierfür steht einerseits das Membranverfahren der Pervaporation zur Verfügung, welches in einem wässrigen System zur Transferhydrierung mit Enzymen bereits getestet wurde [118]. Die selektive Abtrennung des Acetons beruht hier auf einer Membranselektivität, welche Moleküle anhand ihrer Polarität differenziert. Andererseits ist eine destillative Abtrennung des Acetons (Sdp. 56°C) vom Isopropanol (Sdp. 82°C) denkbar. Die Gegenwart des leichtflüchtigen Methylenchlorid (Sdp. 40°C), welches für eine ausreichende Löslichkeit des polymergebundenen Katalysators zugesetzt werden musste, wird jedoch eine selektive Abtrennung des Acetons durch die beschriebenen Methoden erschweren. Aus diesem Grund ist auf eine Realisierung der Acetonabtrennung im Experiment verzichtet worden.

Im Modell lässt die Unterbindung der Rück-Reaktion durch Nullsetzung der Acetonkonzentration simulieren. Abbildung 8.9 zeigt das Ergebnis dieser Simulation für eine Acetophenonstartkonzentration von 500 mM. Im Gegensatz zur Trans-

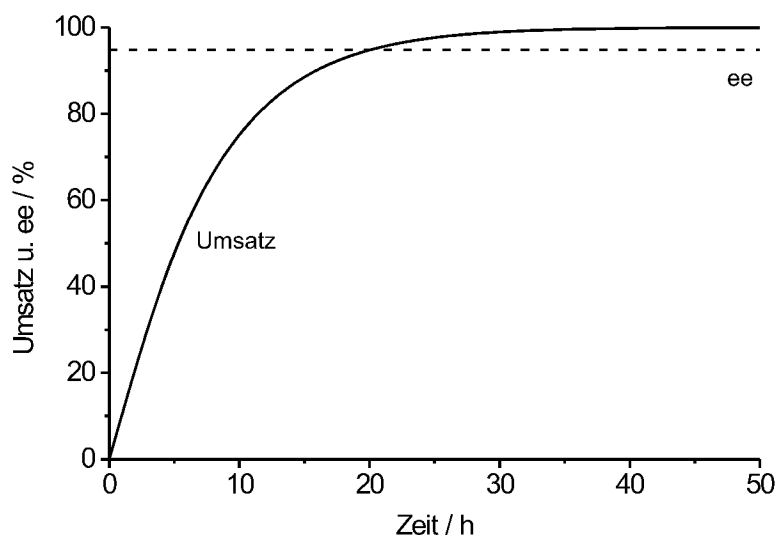


Abbildung 8.9: Simulation eines Satzreaktorversuches mit unterbundener Rück-Reaktion für $AP_0 = 500 \text{ mM}$. Simulationsbedingungen wie in Abbildung 8.5 auf Seite 127.

ferhydrierung mit Rück-Reaktion wird ein quantitativer Umsatz nach ca. 35 Stunden erzielt. Ferner verläuft der Enantiomerenüberschuss gleichbleibend bei 94,7%, da die integrale Enantioselektivität aufgrund der fehlenden Rück-Reaktion konstant ist. Diese Enantioselektivität stimmt mit der Enantioselektivität unter Anfangsreaktionsgeschwindigkeitsbedingungen, die in Gleichung 7.27 auf Seite 117 abgeleitet wurde, überein.

8.5 Zusammenfassung

- Das Modell ermöglicht eine gute Beschreibung der Konzentrations-/Zeitverläufe im Satzreaktor für unterschiedliche Acetophenonstartkonzentrationen von 50 bis 500 mM.
- Durch Streichung gemischter Ausdrücke im Adsorptionsterm des Modells lässt sich die Übereinstimmung von Modell und Experiment verbessern.
- Der Abfall des Enantiomerenverhältnisses bei hohen Acetophenonstartkonzentrationen wird von dem Modell nicht exakt beschrieben. Vermutlich ist die Parameteranpassung der Rück-Reaktion aus den Inhibierungsmessungen fehlerbehaftet.
- Die Aktivierungskinetik des Katalysators kann durch Multiplikation von tof_s mit einem Faktor berücksichtigt werden, welcher mit einer Kinetik erster Ordnung von null auf eins ansteigt.

- Der Abfall des Enantiomerenüberschuss während der Reaktion kann auf den zunehmenden Einfluss der (*S*)-selektiven Rück-Reaktion $\overleftarrow{tof_S}$ zurückgeführt werden. Infolge dieses Einflusses wird die Gesamtreaktion tof_S für große Umsätze negativ, sodass der gebildete Enantiomerenüberschuss des (*S*)-Produktes abgebaut wird.
- Im thermodynamischen Gleichgewicht liegt das Produkt der Reaktion racemisch vor.
- Im Modell lässt sich die Unterbindung der Rück-Reaktion simulieren, worauf quantitative Umsätze bei konstanter Enantioselektivität von 94,7% bereits nach 35 Stunden erzielt werden.

9 Optimierung von kontinuierlichen Membranreaktorversuchen

9.1 Einführung

Die Optimierung des im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Prozesses orientiert sich an folgenden Zielgrößen:

- Maximierung der Zyklenzahl (ttn) des Katalysators. Dies stellt eine wesentliche Motivation des dargestellten Membranverfahrens zur Minimierung der produktspezifischen Katalysatorkosten dar.
- Maximierung der Reaktorleistung in Form der Raum-Zeit-Ausbeute (RZA).
- Erzielung hoher Enantiomerenüberschüsse, da eine nachträgliche Anreicherung eines Enantiomers sehr aufwendig ist.
- Erzielung hoher Umsätze zwecks Vereinfachung der Produktaufarbeitung.

Nachfolgend wird gezeigt, wie sich anhand des kinetischen Modells der optimale Betriebspunkt ermitteln lässt. Hierbei kommt der Berücksichtigung der Rückreaktion besondere Bedeutung zu.

9.2 Modell für den kontinuierlich betriebenen Membranreaktor

Im Abschnitt 8.1 auf Seite 119 wurde die allgemeine Stoffbilanz für die Simulation von Reaktoren abgeleitet. Für den im Rahmen dieser Arbeit verwendeten kontinuierlich betriebenen Membranreaktor kommt die Stoffbilanz des idealen, kontinuierlich betriebenen Rührkessels - im folgenden als CSTR¹ bezeichnet - zum Einsatz. Aufgrund der kontinuierlichen Reaktionsführung wird dem Reaktor kontinuierlich Eduktlösung zugeführt und Produktlösung entnommen. Man sagt, der Reaktor arbeitet unter „Auslaufbedingungen“, womit gemeint ist, dass

¹Continuously Operated Stirred Tank Reactor.

9.2 Modell für den kontinuierlich betriebenen Membranreaktor

die Konzentrationen im Auslauf des Reaktors der Konzentrationen im Reaktor entsprechen. Als Folge der kontinuierlichen Betriebsweise tritt in der Stoffbilanz des CSTR ein Term für die Berücksichtigung der konvektiven Stoffströme auf. Im stabilen Betriebszustand (nachfolgend als steady state bezeichnet) ist die Menge an Produkt, welche den Reaktor verlässt gleich der Menge an Produkt, welche durch die Reaktion gebildet wird. Der Akkumulationsterm ist demzufolge null, sodass die allgemeine Massenbilanz² für den CSTR wie folgt lautet:

$$\text{Akkumulation} = \text{Konvektion} + \text{Reaktion} = 0 \quad (9.1)$$

Im Modell wird der Konvektionsterm durch Bildung der Differenz aus eintretender Konzentration des Reaktanden und der aktuellen Reaktorkonzentration (entsprechend der Auslaufkonzentration) pro Verweilzeit dargestellt. Das entsprechende Differenzialgleichungssystem unter Einbeziehung der Katalysatorkonzentration [KAT] lautet:

$$\begin{aligned} tof_S &= \frac{\frac{\vec{k}_S}{K_{AP} \cdot K_{IP}} \cdot [AP] \cdot [IP] - \frac{\overleftarrow{k}_S}{K_S \cdot K_{AC}} \cdot [S] \cdot [AC]}{1 + \frac{[AP]}{K_{AP}} + \frac{[IP]}{K_{IP}} + \frac{[S]}{K_S} + \frac{[R]}{K_R} + \frac{[AC]}{K_{AC}}} \\ tof_R &= \frac{\frac{\vec{k}_R}{K_{AP} \cdot K_{IP}} \cdot [AP] \cdot [IP] - \frac{\overleftarrow{k}_R}{K_R \cdot K_{AC}} \cdot [R] \cdot [AC]}{1 + \frac{[AP]}{K_{AP}} + \frac{[IP]}{K_{IP}} + \frac{[S]}{K_S} + \frac{[R]}{K_R} + \frac{[AC]}{K_{AC}}} \\ \frac{d[AP]}{dt} &= -(tof_S + tof_R) \cdot [KAT] + \frac{[AP]_0 - [AP]}{\tau} \\ \frac{d[IP]}{dt} &= -(tof_S + tof_R) \cdot [KAT] + \frac{[IP]_0 - [IP]}{\tau} \\ \frac{d[S]}{dt} &= tof_S \cdot [KAT] - \frac{[S]}{\tau} \quad \frac{d[R]}{dt} = tof_R \cdot [KAT] - \frac{[R]}{\tau} \\ \frac{d[AC]}{dt} &= (tof_S + tof_R) \cdot [KAT] - \frac{[AC]}{\tau} \end{aligned} \quad (9.2)$$

Analog zum Satzreaktor erfolgt die Durchführung der Simulation durch numerisches Lösen des Differenzialgleichungssystems. Für die Simulation der CSTR-Versuche wurde das Tabellenkalkulationsprogramm Excel[®] verwendet, mit dessen Hilfe eine systematische Variation der Prozessparameter durch Verwendung eines benutzerdefinierten Unterprogrammes (Makros) möglich ist. Auf diese Weise kann der Parameterraum des Prozesses detailliert evaluiert werden. Die Vorgehensweise bei der Simulation und das verwendete Makro sind im Anhang auf Seite 177 dargestellt. Die numerische Lösung des Differenzialgleichungssystems 9.2 zu einem Prozesspunkt benötigt hierbei eine Rechenzeit

²Vgl. Gleichung 8.1 auf Seite 8.1.

von ca. 0,1 s (Pentium III-Rechner mit 500 Mhz), sodass sich 10^5 Punkte des Parameterraums in ca. 3 Stunden berechnen lassen. Die Ergebnisse dieser Simulationen werden im Folgenden dargestellt.

9.3 Zusammenhänge der Zielgrößen

Anhand des kinetischen Modells kann die Abhängigkeit der, in der Einleitung formulierten, Zielgrößen des Prozesses (ttn , RZA, Enantiomerenüberschuss und Umsatz) von den Prozessparametern (Acetophenonzulaufkonzentration $[AP]_0$, Katalysatorkonzentration und Verweilzeit τ) untersucht werden.

9.3.1 ttn , Reaktionsgeschwindigkeit und Raum-Zeit-Ausbeute

Der vorliegende Prozess ermöglicht durch die Rückhaltung des Katalysators die Realisierung hohen ttn -Werte. Aus diesem Grund ist der Einsatz hoher Katalysatorkonzentrationen gerechtfertigt, sodass sich gleichzeitig hohe Raum-Zeit-Ausbeuten erzielen lassen.

Für die ttn des Katalysators gilt weiterhin der Zusammenhang, dass sie proportional zur Reaktionsgeschwindigkeit des Katalysators verläuft, vorausgesetzt das keine Desaktivierung auftritt. Falls doch, kann dieser Zusammenhang durch Berücksichtigung der Desaktivierungskonstante k_{des} ³, welche die „Lebensdauer“ des Katalysators beschreibt, folgendermaßen formuliert werden:

$$ttn \sim tof_{Reaktion} \implies ttn = \frac{tof_{Reaktion}}{k_{des}} \quad (9.3)$$

Ferner gilt unter der Voraussetzung einer konstanten Katalysatorkonzentration und einem konstanten Umsatz, dass eine Maximierung der ttn bzw. tof einer Maximierung der Raum-Zeit-Ausbeute entspricht.

Die Raum-Zeit-Ausbeute stellt daher eine geeignete Zielgröße für die Prozessoptimierung dar, wobei die Wechselwirkung mit den Prozessgrößen Umsatz und Enantiomerenüberschuss berücksichtigt werden muss.

³ k_{des} gibt die Desaktivierung pro Zeit ($[1/h]$) an und kann von Temperatur, Reaktandenkonzentrationen etc. abhängen. In dem vorliegenden Fall wird eine Desaktivierungskinetik erster Ordnung angenommen.

9.3.2 Enantiomerenüberschuss und Umsatz

In Abschnitt 8.3 auf Seite 125 wurde bereits der Zusammenhang von Enantiomerenüberschuss und Umsatz für den Satzreaktor anhand der Reaktionsgeschwindigkeiten der (*S*)- bzw. (*R*)-selektiven Reaktion abgeleitet. Im Fall des CSTR tritt in der Massenbilanz (Gleichung 9.1 auf Seite 135) eine zusätzliche Einflussgröße in Form des Konvektionsterms auf, weshalb eine erneute Betrachtung erforderlich ist. Maßgeblich hierbei ist, dass im steady state der Akkumulationsterm des Reaktors den Wert null annimmt, sodass Reaktionsterm und Konvektionsterm zwangsläufig gleiche Beträge mit unterschiedlichem Vorzeichen aufweisen müssen. Da im steady state der Konvektionsterm für die Produkte per Definition negativ ist, müssen die entsprechenden Reaktionsterme (hier repräsentiert durch das Produkt aus tof_S bzw. tof_R und der Katalysatorkonzentration) positiv sein. Diese Forderung gilt nicht für den Satzreaktor, da der Akkumulationsterm während der Reaktion ungleich null ist. Der Reaktionsterm für den Satzreaktor kann daher positive oder negative Werte annehmen. Nachfolgend werden diese Zusammenhänge mit Blick auf die Enantioselektivität verdeutlicht.

Abbildung 9.1 gibt den Verlauf der Hin- und Rück-Reaktion ($\overrightarrow{\text{tof}}$ und $\overleftarrow{\text{tof}}$) für die (*S*)- und die (*R*)-selektive Reaktion in Abhängigkeit vom Restanteil Acetophenon im CSTR wieder.

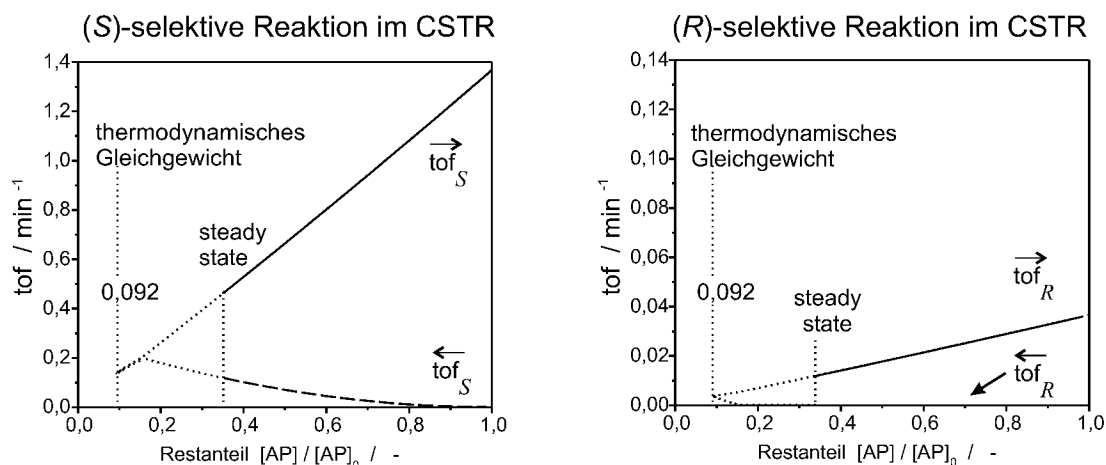


Abbildung 9.1: Verlauf der Hin- und Rück-Reaktion ($\overrightarrow{\text{tof}}$ und $\overleftarrow{\text{tof}}$) für die (*S*)-selektive Reaktion (links) und (*R*)-selektive Reaktion (rechts) im CSTR. Simulationsbedingungen: 500 mM Acetophenon, 15 mM polymergebundener Katalysator, 80 Vol.% Isopropanol, 20 Vol.% Methylenchlorid, 1 h Verweilzeit, 45°C.

9 Optimierung von kontinuierlichen Membranreaktorversuchen

Markiert ist der Restanteil Acetophenon im steady state für eine Verweilzeit von einer Stunde und einer Katalysatorkonzentration von 15 mM. Um niedrigere Restanteile zu erzielen, müssen höhere Verweilzeiten bzw. Katalysatorkonzentrationen verwendet werden. Auf den ersten Blick zeigt sich ein ähnliches Bild im Vergleich zum Satzreaktor mit abfallenden Geschwindigkeiten der Hin- und ansteigenden Geschwindigkeiten der Rück-Reaktionen bei abnehmendem Restanteil Acetophenon⁴. Der Unterschied zum Satzreaktor offenbart sich bei der Betrachtung einer Ausschnittsvergrößerung der (*S*)-selektiven Hin- und Rück-Reaktion für CSTR und Satzreaktor in Abbildung 9.2. Es zeigt sich, dass an jedem Betriebspunkt im CSTR $\overrightarrow{tof}_S$ immer größer als $\overleftarrow{tof}_S$ ist, wohingegen beim Satzreaktor $\overrightarrow{tof}_S$ für Restanteile kleiner 0,155 (entsprechend 84,5% Umsatz) kleinere Werte als $\overleftarrow{tof}_S$ annimmt. Ersteres entspricht dem eingangs dargestellten

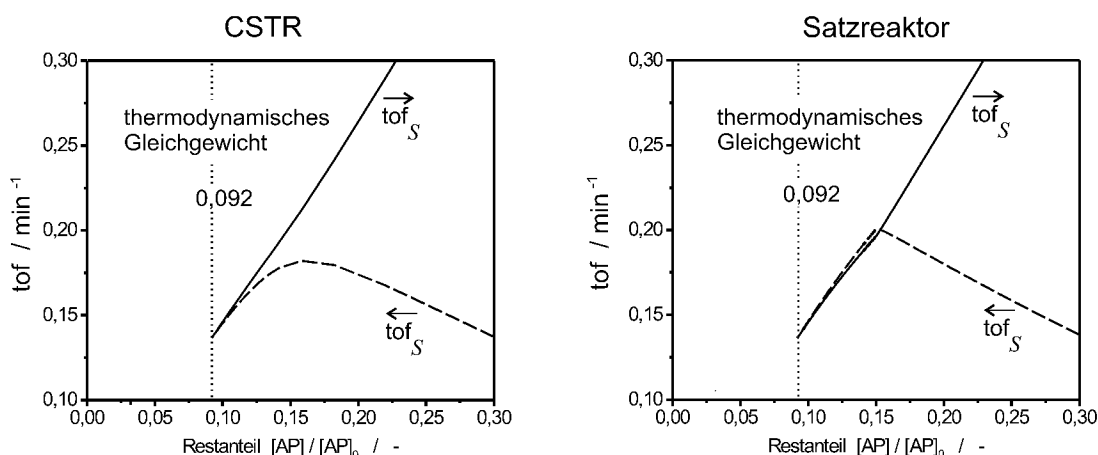


Abbildung 9.2: Vergleich der (*S*)-selektiven Hin- und Rück-Reaktion ($\overrightarrow{tof}_S$ und $\overleftarrow{tof}_S$) im CSTR (links) und Satzreaktor (rechts). Simulationsbedingungen: 500 mM Acetophenon, 80 Vol.% Isopropanol, 20 Vol.% Methylenchlorid.

Sachverhalt, dass die Gesamtreaktionsgeschwindigkeiten tof als Differenz aus $\overrightarrow{tof}$ und $\overleftarrow{tof}$ für den CSTR immer größer gleich null sein muss. Dies gilt sowohl für die (*S*)- als auch die (*R*)- selektive Reaktion und ist im verwendeten Modell über den gesamten Reaktionsbereich bis zum Erreichen des thermodynamischen Gleichgewichtes, wie aus Abbildung 9.3 ersichtlich, erfüllt. Im Gegensatz hierzu verläuft tof_S im Fall des Satzreaktors für Restanteile Acetophenon kleiner 0,155 unterhalb der x-Achse.

Dieser Sachverhalt hat Auswirkungen auf die differenzielle Enantioselektivität,

⁴Vgl. Ausführungen in Abschnitt 8.3 auf Seite 125. Der Restanteil korreliert mit dem Umsatz gemäß: $X_{Phenylethanol} = 1 - [AP]/[AP]_0$.

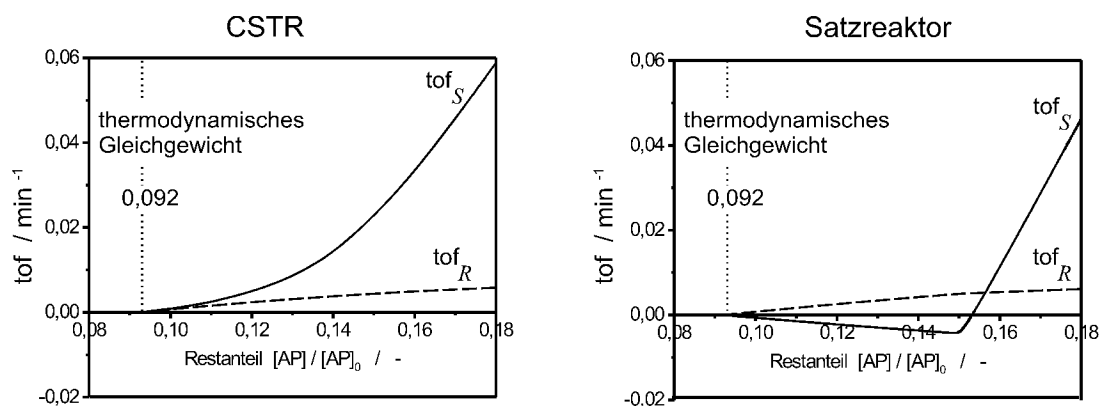


Abbildung 9.3: Auftragung der Gesamtreaktionsgeschwindigkeiten tof_S und tof_R gegen den Restanteil Acetophenon im CSTR (links) und Satzreaktor (rechts). Simulationsbedingungen: 500 mM Acetophenon, 80 Vol.% Isopropanol, 20 Vol.% Methylenchlorid.

welche analog zum Satzreaktor auf Seite 128 aus den Verläufen von tof_S und tof_R im steady state berechnet werden kann. Im Gegensatz zum Satzreaktor entspricht im Fall des CSTR unter steady state-Bedingungen die differenzielle Enantioselektivität der integralen Enantioselektivität. Abbildung 9.4 verdeutlicht, dass mit abnehmendem Restanteil Acetophenon bzw. steigendem Umsatz in Übereinstimmung mit den Ergebnissen zum Satzreaktor, die differenzielle Enantioselektivität bzw. der erzielbare Enantiomerenüberschuss abnimmt. Die Enantioselektivität erreicht im thermodynamischen Gleichgewicht schließlich den Wert 0,5, was einem Enantiomerenüberschuss von null entspricht und im Einklang mit den Betrachtungen zur Thermodynamik in Abschnitt 7.3.6 auf Seite 112 steht. Im Fall des Satzreaktors nimmt die differenzielle Enantioselektivität jedoch als Folge der negativen tof_S für Restanteile kleiner 0,155 (entsprechend 84,5% Umsatz) negative Werte an⁵.

Für die Bewertung des verwendeten Reaktorsystems ist eine Gegenüberstellung der Enantioselektivität in Abhängigkeit von der Reaktorcharakteristik (CSTR und Satzreaktor) entscheidend. Dieser Aspekt wird im Zusammenhang mit der übergreifenden Diskussion in Abbildung 10.3 auf Seite 157 erläutert.

9.4 Durchgeführte Prozessoptimierung

Für die Optimierung der Prozessparameter der kontinuierlichen Versuche musste sichergestellt werden, dass die am Satzreaktor bestimmten Modellparameter

⁵Vgl. Abschnitt 8.3 auf Seite 125.

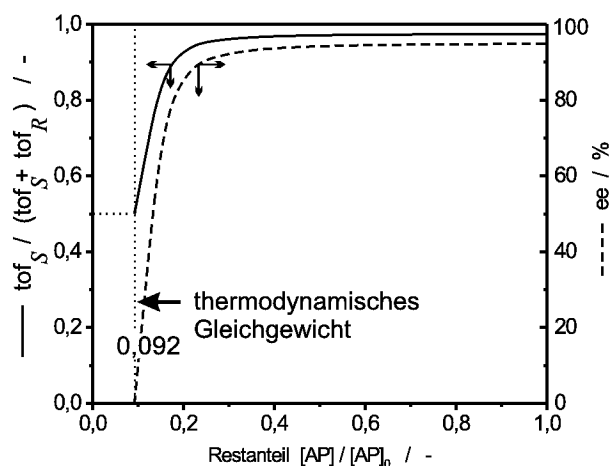


Abbildung 9.4: Differenzielle Enantioselektivität bzw. Enantiomerenüberschuss im CSTR. Simulationsbedingungen: 500 mM Acetophenon, 80 Vol.% Isopropanol, 20 Vol.% Methylenchlorid.

ebenfalls für den kontinuierlichen Fall anwendbar waren. Zu diesem Zweck erfolgte eine Anpassung der Modellparameter, wie im nachfolgenden Abschnitt diskutiert wird. Unter Verwendung der angepassten Modellparameter wurden optimale Prozessbedingungen ermittelt (Abschnitt 9.4.2) und anschließend in die Praxis umgesetzt (Abschnitt 9.4.3).

9.4.1 Anpassung der Modellparameter an die Bedingungen eines kontinuierlichen Membranreaktorversuches

Anhand der Ergebnisse in Abschnitt 6 wurde gezeigt, dass die Aktivität des Katalysators im kontinuierlichen Versuch Einflüssen unterliegt, welche nicht im Satzreaktor abgebildet werden konnten. Zu diesen Einflüssen zählten die unterschiedliche Aktivierung des Pre-Katalysators und die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Regenerierung des inaktivierten Katalysators durch Isopropylatzudosierung. Als Konsequenz dieser Einflüsse war die Konzentration an aktivem Katalysator im Gleichgewicht mit Pre-Katalysator und inaktiviertem Katalysator in Abbildung 6.14 auf Seite 94 vom Satzreaktor verschieden. Hinsichtlich des Modells resultierte aus der abweichenden Konzentration an aktivem Katalysator eine Veränderung der Geschwindigkeitskonstanten $\vec{k}$ und $\overleftarrow{k}$ für die (*S*)- und (*R*)-selektive Reaktion, welche die maximale Aktivität unter Sättigungsbedingungen repräsentieren⁶. Die Dissoziationskonstanten hingegen sind unabhängig von der Konzentration an aktivem Katalysator. Der resultieren-

⁶Vgl. Abbildung 7.3 auf Seite 102.

der Einfluss auf $\vec{k}$ und $\overleftarrow{k}$ wurde in Form von Multiplikatoren berücksichtigt, da ein Vielfaches an aktivem Katalysator einem Vielfachen an maximaler Aktivität entspricht. Die Ermittlung solcher „Korrelationsfaktoren“ stellte eine Anpassung des am Satzreaktor entwickelten Modells an kontinuierliche Bedingungen dar.

Für die Anpassung an einen konkreten kontinuierlichen Versuch wurde der Umsatz in Abhängigkeit des Korrelationsfaktors als Vielfaches von $\vec{k}$ und $\overleftarrow{k}$ simuliert. Durch Vergleich der experimentell bestimmten Umsätze mit den simulierten Umsätzen konnten anschließend Korrelationsfaktoren für verschiedene Basenkonzentration ermittelt werden. Hierbei wurde angenommen, dass sich der Einfluss auf die (*S*)- und (*R*)-selektive Reaktion durch einen identischen Faktor beschreiben lässt, da im fünften kontinuierlichen Versuch in Abbildung 6.13 auf Seite 93 gezeigt werden konnte, dass unterschiedliche Basenzudosierungen zwar einen Einfluss auf den Umsatz, nicht jedoch auf den Enantiomerenüberschuss ausübten. Als Ergebnis der Modellanpassung an die Bedingungen des fünften kontinuierlichen Versuch wurde die in Abbildung 9.5 (links) dargestellte Abhängigkeit des simulierten Umsatzes vom Korrelationsfaktor erhalten. In

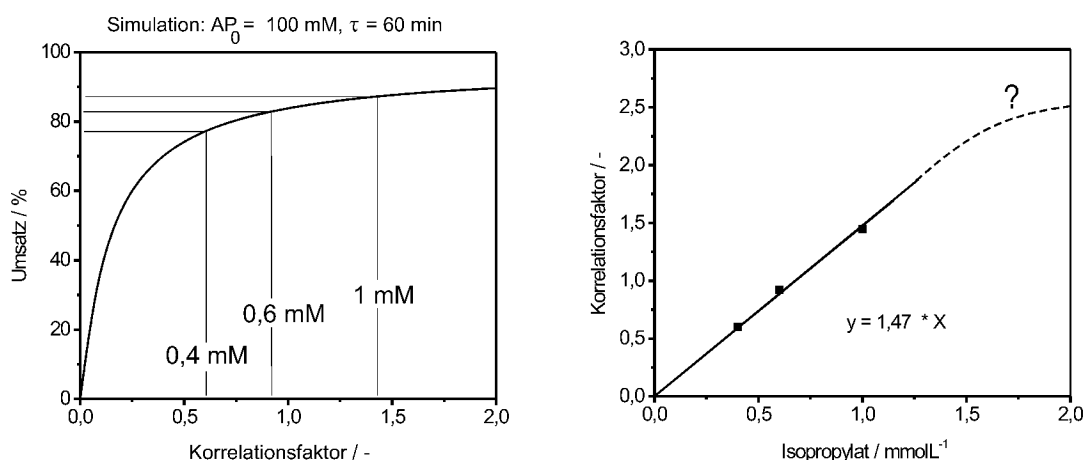


Abbildung 9.5: Ermittlung eines Korrelationsfaktors zur Anpassung der $\vec{k}$ und $\overleftarrow{k}$ -Werte an den fünften kontinuierlichen Versuch (Abbildung 6.13 auf Seite 93). Simulationsbedingungen in Analogie zum Satzreaktor: 100 mM Acetophenon, 15 mM Katalysatorkonzentration.

diesem Zusammenhang zeigt sich im untersuchten Konzentrationsbereich der Isopropylatzudosierung eine lineare Abhängigkeit der Korrelationsfaktoren zur Basenkonzentration (Abbildung 9.5, rechts). Im Bereich hoher Basenkonzentrationen ist hingegen der Übergang in eine Sättigungsfunktion zu erwarten, da das Aktivierungsgleichgewicht des Katalysators vollständig auf Seiten des

9 Optimierung von kontinuierlichen Membranreaktorversuchen

aktivierten Katalysators liegen sollte, wie bereits in Abschnitt 5.3.3 auf Seite 72 ausgeführt wurde. Gleichzeitig bedingen hohe Isopropylatkonzentrationen jedoch einen stark negativer Effekt auf den Enantiomerenüberschuss⁷, sodass auf eine experimentelle Verifizierung verzichtet wurde.

Mit Hilfe der Korrelationsfaktoren wurden die in Tabelle 9.1 dargestellten Geschwindigkeitskonstanten ermittelt.

Basenkonzentration [mM]	Korrelationsfaktor [-]	$\vec{k}_S$ [min ⁻¹]	$\overleftarrow{k}_S$ [min ⁻¹]	$\vec{k}_R$ [min ⁻¹]	$\overleftarrow{k}_R$ [min ⁻¹]
0,4	0,58	1,06	0,158	0,0282	0,0094
0,6	0,88	1,59	0,238	0,0423	0,0141
1	1,47	2,66	0,396	0,0705	0,0235
Satzreaktor		1,81	0,27	0,048	0,016

Tabelle 9.1: Korrelation der Geschwindigkeitskonstanten $\vec{k}_S$, $\overleftarrow{k}_S$, $\vec{k}_R$ und $\overleftarrow{k}_R$ aus Abschnitt 7.4 auf Seite 115 mit der Isopropylatzudosierung im fünften kontinuierlichen Versuch.

Abschließend bleibt anzumerken, dass die Gültigkeit dieser Anpassung auf die Versuchsbedingungen des fünften Versuches beschränkt ist. Unter diesen Bedingungen kann eine Parameteroptimierung, wie im nachfolgenden Abschnitt gezeigt, durchgeführt werden. Die Entwicklung eines allgemeingültigen Modells setzt die Kenntnis der Gleichgewichtslagen zwischen Pre-Katalysator, aktiviertem Katalysator und deaktiviertem Katalysator unter dem Einfluss von Isopropylat und Feuchtigkeit voraus und war im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich.

9.4.2 Der optimale Betriebspunkt

Im Folgenden werden die Einflüsse der Prozessvariablen Acetophenonkonzentration und Verweilzeit auf die Prozessgrößen Umsatz, Enantiomerenüberschuss, Raum-Zeit-Ausbeute und *tof* untersucht. Grundsätzlich ist ebenfalls der Einfluss der Katalysatorkonzentration als Prozessvariable zu berücksichtigen. Mit Blick auf die Erzielung maximaler Raum-Zeit-Ausbeuten ist jedoch die Verwendung einer maximalen Katalysatorkonzentrationen sinnvoll, wie in Abschnitt 9.3.1 auf Seite 136 erläutert wurde. Aus diesem Grund wurde die Optimierung unter Konstanthaltung der Katalysatorkonzentration durchgeführt, wobei die im vorherigen Abschnitt abgeleiteten Modellparameter für eine kontinuierliche 1 mmolare Isopropylatzudosierung verwendet wurden. In Abbildung 9.6 sind die Zusammenhänge der Prozessvariablen und der Prozessgrößen dargestellt.

⁷Vgl. Abschnitt 6.3 auf Seite 81.

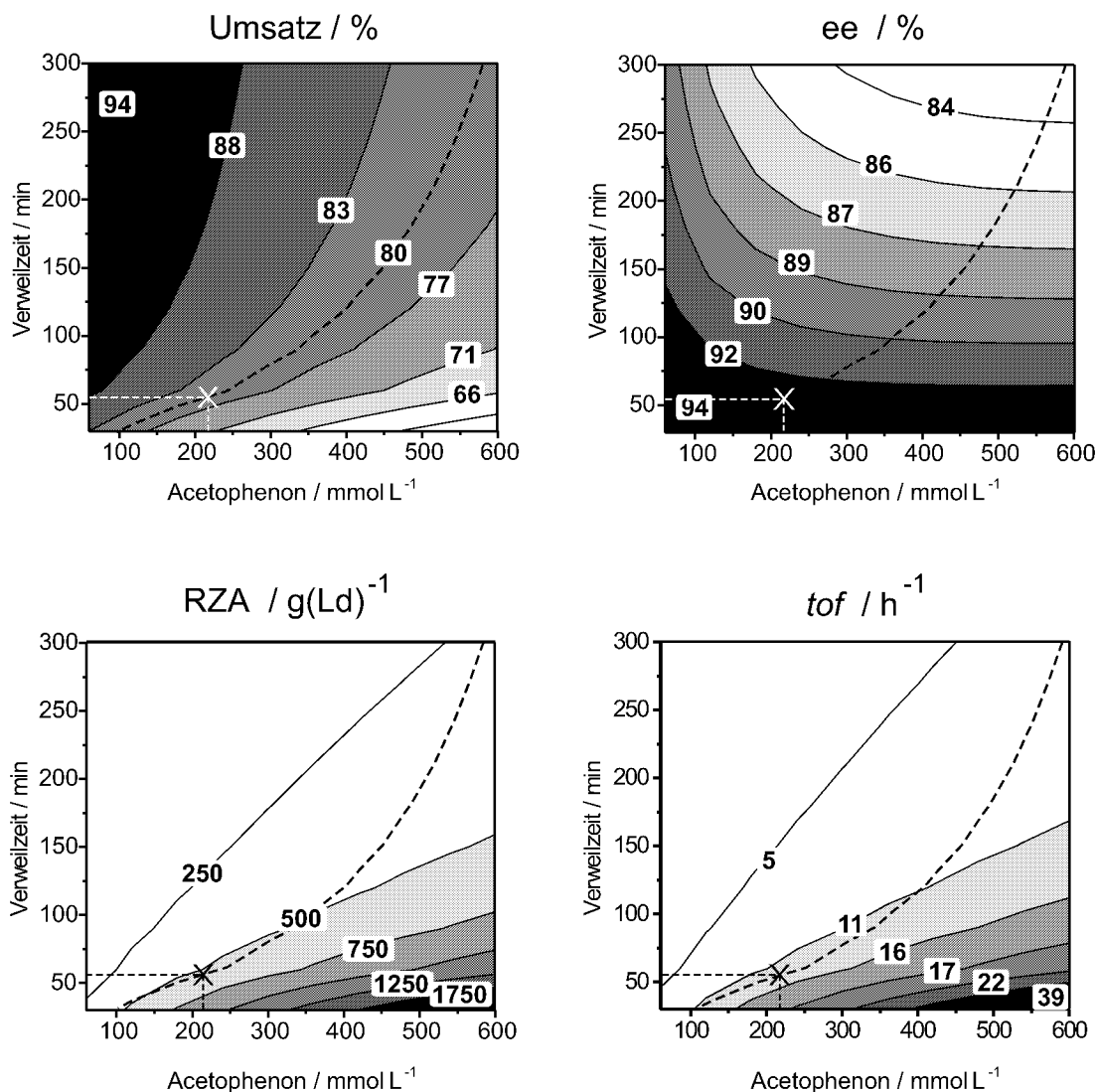


Abbildung 9.6: Auftragung von Umsatz (oben links), ee (oben rechts), RZA (unten links) und *tof* (unten rechts) in Abhängigkeit von der Acetophenonkonzentration und der Verweilzeit. Simulationsbedingungen entsprechen dem fünften kontinuierlichen Versuch (Abbildung 6.13 auf Seite 93) mit 1 mmolarer Isopropylatzudosierung. (----) entspricht 80% Umsatz, X entspricht optimalem Betriebspunkt.

9 Optimierung von kontinuierlichen Membranreaktorversuchen

Aus der Abbildung wird deutlich, dass sich nicht nur Umsatz und Enantiomerenüberschuss gegenläufig verhalten⁸, sondern ebenfalls Umsatz und Raum-Zeit-Ausbeute. Die Ursache für diesen Zusammenhang liegt darin, dass bei hohen Umsätzen die Reaktionsgeschwindigkeit des Katalysators (*tof*) stark abnimmt und demzufolge ebenfalls die Reaktorleistung. Die gegenläufigen Effekte von Enantiomerenüberschuss, Umsatz und Raum-Zeit-Ausbeute (bzw. der *tof*) stehen demnach in der in Abbildung 9.7 dargestellten Beziehung. Aus

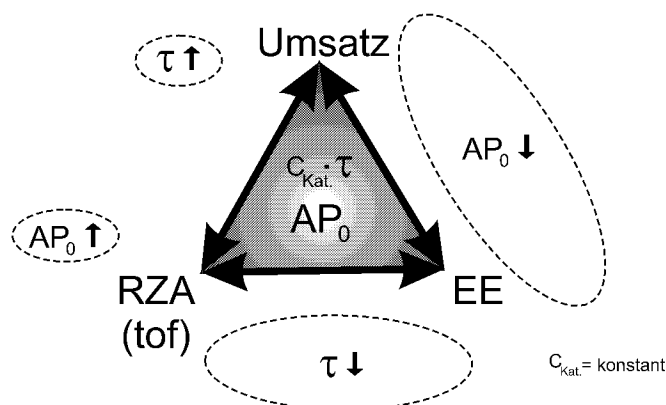


Abbildung 9.7: Zusammenhang zwischen Umsatz, Enantiomerenüberschuss und Raum-Zeit-Ausbeute (bzw. *tof*) in Abhängigkeit der Verweilzeit und der Acetophenonstartkonzentration.

dieser Situation folgte, dass eine gleichzeitige Optimierung aller Prozessgrößen nicht möglich war und eine sinnvolle Beschränkung der Prozessgrößen getroffen werden musste. Zu diesem Zweck wurde ein Mindestumsatz von 80%⁹ als Randbedingung gewählt. Im linken Graphen von Abbildung 9.8 wird die Entwicklung von Raum-Zeit-Ausbeute und Enantiomerenüberschuss in Abhängigkeit der Acetophenonkonzentration für zwei verschiedene Umsatzverläufe (80% und 85%) dargestellt. Es fällt auf, dass die Raum-Zeit-Ausbeute mit steigender Acetophenonkonzentration ein Maximum durchläuft. Der Grund hierfür ist der zunehmende Einfluss der Rück-Reaktion, sodass die notwendige Verweilzeit (bei konstanter Katalysatorkonzentration) für das Erzielen eines hohen Umsatzes mit steigender Acetophenonkonzentrationen sehr stark ansteigt¹⁰. Dieser überproportionale Anstieg der Verweilzeit für hohe Acetophenonkonzentration bewirkt einerseits schlechte Raum-Zeit-Ausbeuten und andererseits niedrige Enantiomerenüberschüsse.

⁸Vgl. Abschnitt 9.3.2 auf Seite 137.

⁹In der Abbildung 9.6 wird der 80% Umsatz-Verlauf als gestrichelte Linie dargestellt.

¹⁰Vgl. den Verlauf der 80%-Umsatzkurve in Abbildung 9.6 auf Seite 143.

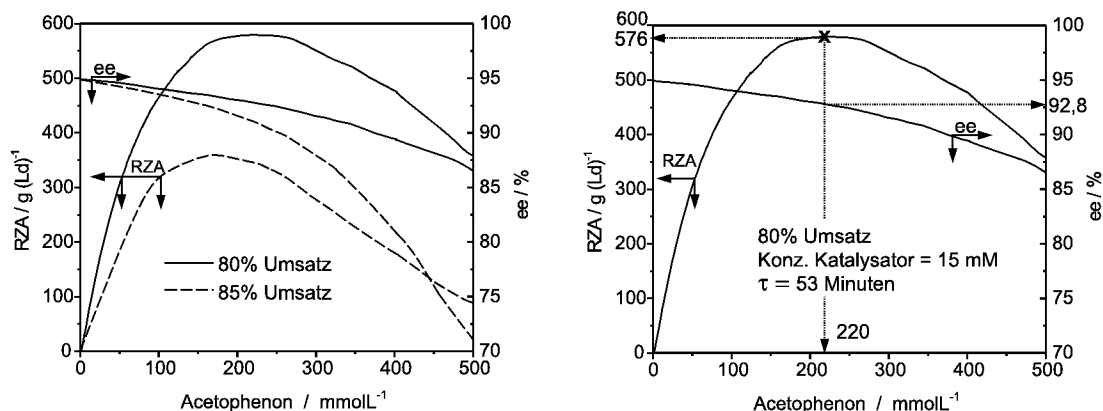


Abbildung 9.8: Auftragung von RZA und ee in Abhängigkeit von der Acetophenonkonzentration für zwei verschiedene Umsätze (links) sowie die Optimumsbestimmung für einen Umsatz von 80% (rechts). Simulationsbedingungen wie in Abbildung 9.6.

Ferner wird deutlich, dass die Erzielung von 85% Umsatz im Vergleich zu 80% Umsatz eine wesentliche Verschlechterung der Raum-Zeit-Ausbeute bewirkt. Die Ursache liegt ebenfalls in der Rück-Reaktion, da die Reaktionsgeschwindigkeit für hohe Umsätze in der Nähe des thermodynamischen Gleichgewichtes drastisch abnimmt, wie aus dem linken Graphen in Abbildung 9.3 auf Seite 139 deutlich wird. Die erforderliche Verweilzeit für das Erzielen sehr hoher Umsätze nimmt somit stark zu, woraus wiederum ein negativer Einfluss auf den Enantiomerenüberschuss resultiert (Abbildung 9.8, links).

Aus diesen Gründen wurde der optimale Betriebspunkt bei einem Umsatz von 80% ermittelt (Abbildung 9.8, rechts). Das Optimum der Raum-Zeit-Ausbeute mit $574 \text{ g}(\text{Ld})^{-1}$ lag bei einer Acetophenonkonzentration von 220 mM mit der zugehörigen Verweilzeit von 53 Minuten¹¹. An diesem Punkt betrug der Enantiomerenüberschuss 92,8% und lag damit nur um 1,9%-Punkte niedriger als der maximal mögliche Wert von 94,7%¹². Anhand der zugehörigen *tof* von $13,3 \text{ h}^{-1}$ aus Abbildung 9.6 kann des Weiteren die *ttn* des Katalysators zu 2656 berechnet werden¹³.

9.4.3 Realisierung optimierter Prozessbedingungen

Im fünften Versuch wurde für Verweilzeiten ≥ 330 ein Prozesspunkt nahe des, im vorherigen Abschnitt bestimmten, optimalen Betriebspunktes (220 mM

¹¹Der Zusammenhang von Acetophenonkonzentration und Verweilzeit kann Abbildung 9.6 entnommen werden.

¹²Vgl. Gleichung 7.27 auf Seite 117.

¹³Vgl. Abschnitt 9.3.1 auf Seite 136, $k_{des} = 0,005 \text{ h}^{-1}$.

9 Optimierung von kontinuierlichen Membranreaktorversuchen

Acetophenonkonzentration und 53 Minuten Verweilzeit) realisiert - jedoch unter Verwendung einer geringfügig höheren Verweilzeit von 60 Minuten und eine höheren Acetophenonkonzentration von 250 mM. Anhand der Simulation wurde für diese Bedingungen ein minimal niedriger Umsatz von 79,7% (statt 80%) bei einer höheren Raum-Zeit-Ausbeute von $584,0 \text{ g(Ld)}^{-1}$ (statt 574 g(Ld)^{-1}) und einem Enantiomerenüberschuss von 92,4% (statt 92,8%) vorausgesagt. Das trotz der unterschiedlichen Prozessbedingungen vergleichbare Prozessgrößen erhalten werden verdeutlicht Abbildung 9.6 auf Seite 143. Bei einer geringfügigen Erhöhung von Verweilzeit und Acetophenonkonzentration bewegte man sich längst der Höhenlinie des 80% Umsatzes und die Raum-Zeit-Ausbeute und der Enantiomerenüberschuss verändern sich nur maginal. Umsatz und Enantiomerenüberschuss für diesen Betriebspunkt sind in Abbildung 9.9 bei Verwendung einer 1 molaren Basenkonzentration für Verweilzeiten ≥ 345 dargestellt. Das

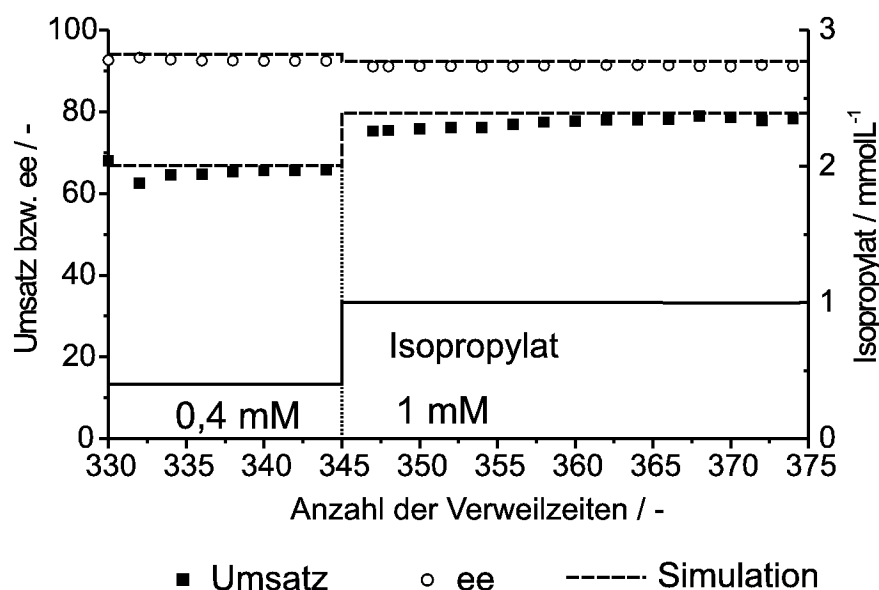


Abbildung 9.9: Kontinuierlicher Versuch unter optimierten Bedingungen: Fortsetzung des fünften kontinuierlichen Versuches in Abbildung 6.13 auf Seite 93. Bedingungen: 250 mM Acetophenon, 15 mM polymergebundener Katalysator, 0,45 mmolare kontinuierliche Katalysatornachdosierung, 60 Minuten Verweilzeit, 45°C.

Experiment zeigte, dass der simulierte Umsatz von 79,7% annähernd erreicht wurde. Die niedrigeren Umsatzwerte konnten auf eine Nebenreaktion des zudosierten Isopropylats mit dem Reaktionsprodukt Aceton zurückgeführt werden¹⁴, welches bei den hohen Produktkonzentrationen in relevanten Konzentrationen

¹⁴Vgl. Abschnitt 7.3.2 auf Seite 7.3.2 hinsichtlich der Aldolkondensation als Nebenreaktion.

vorlag. Infolge dieser Nebenreaktion resultierte eine geringere Isopropylatkonzentration und eine verringerte Aktivität des Katalysators¹⁵. Dennoch wurde bei einem Umsatz von 79% und einem Enantiomerenüberschuss von 91% eine Raum-Zeit-Ausbeute von 578 g(Ld)^{-1} erzielt.

Der Einfluss niedriger Isopropylatkonzentrationen zeigt sich im Graphen bei der 0,4 mmolaren Isopropylatzudosierung, welche im Zeitraum von 330 bis 345 Verweilzeiten verwendet wurde. Der Umsatz liegt hier im Bereich von 65% und ebenfalls niedriger als der simulierte Umsatz mit 67%¹⁶.

Die *tof* des Katalysators berechnete sich unter Prozessbedingungen zu $13,16 \text{ h}^{-1}$ (79% Umsatz bei $[\text{AP}]_0 = 250 \text{ mM}$ und 15 mM Katalysatorkonzentration), sodass eine *ttn* des Katalysators von 2633 erhalten wurde¹⁷. Dieser Wert lag nur geringfügig niedriger als die *ttn* im optimalen Betriebspunkt mit 2656.

9.4.4 Optimierung mit Unterbindung der Rück-Reaktion

Aus reaktionstechnischer Sicht bedingt die Reversibilität der Transferhydrierung erhebliche Probleme hinsichtlich der erzielbaren Raum-Zeit-Ausbeute, Umsätze und Enantiomerenüberschüsse.

Analog den Überlegungen im Satzreaktor kann die Rück-Reaktion im CSTR durch Entfernung des Acetons unterbunden werden¹⁸. Der Aufwand zur Abtrennung des Acetons muss jedoch im Verhältnis zum resultierenden Nutzen stehen. Anhand der Simulation lässt sich der Einfluss auf Umsatz, Enantiomerenüberschuss und Raum-Zeit-Ausbeute abschätzen. Im Modell wird die Unterbindung der Rück-Reaktion durch Nullsetzung der Acetonkonzentration implementiert. Abbildung 9.10 zeigt in Anlehnung an Abbildung 9.6 auf Seite 143 das Ergebnis dieser Simulation. Es wird deutlich, dass nahezu quantitative Umsätze erzielt werden können. Ein Umsatz von 80% (gestrichelte Linie in den Graphen) kann mit Acetophenonkonzentrationen bis 600 mM durch Verweilzeiten kleiner 50 Minuten erzielt werden. Die erreichbaren Raum-Zeit-Ausbeuten sind daher nahezu um mehr als doppelt so groß wie in der Simulation mit Rück-Reaktion. Gleiches gilt hier für die *tof*. Ferner wird unabhängig von der Verweilzeit und der Acetophenonkonzentration durchgehend der maximal mögliche Enantiomerenüberschuss von 94,7% erzielt¹⁹. Der direkte Vergleich der Modelle mit und ohne

¹⁵Vgl. Abschnitt 9.4.1 auf Seite 140.

¹⁶Unter Verwendung der Geschwindigkeitskonstanten für eine 0,4 mmolare Isopropylatzudosierung (vgl. Abschnitt 9.4.1).

¹⁷Vgl. Abschnitt 9.3.1 auf Seite 136, $k_{des} = 0,005 \text{ h}^{-1}$.

¹⁸Z.B. durch Pervaporation, vgl. Abschnitt 8.4 auf Seite 131.

¹⁹Vgl. Gleichung 7.27 auf Seite 117 hinsichtlich der Enantioselektivität ohne Rückreaktion.

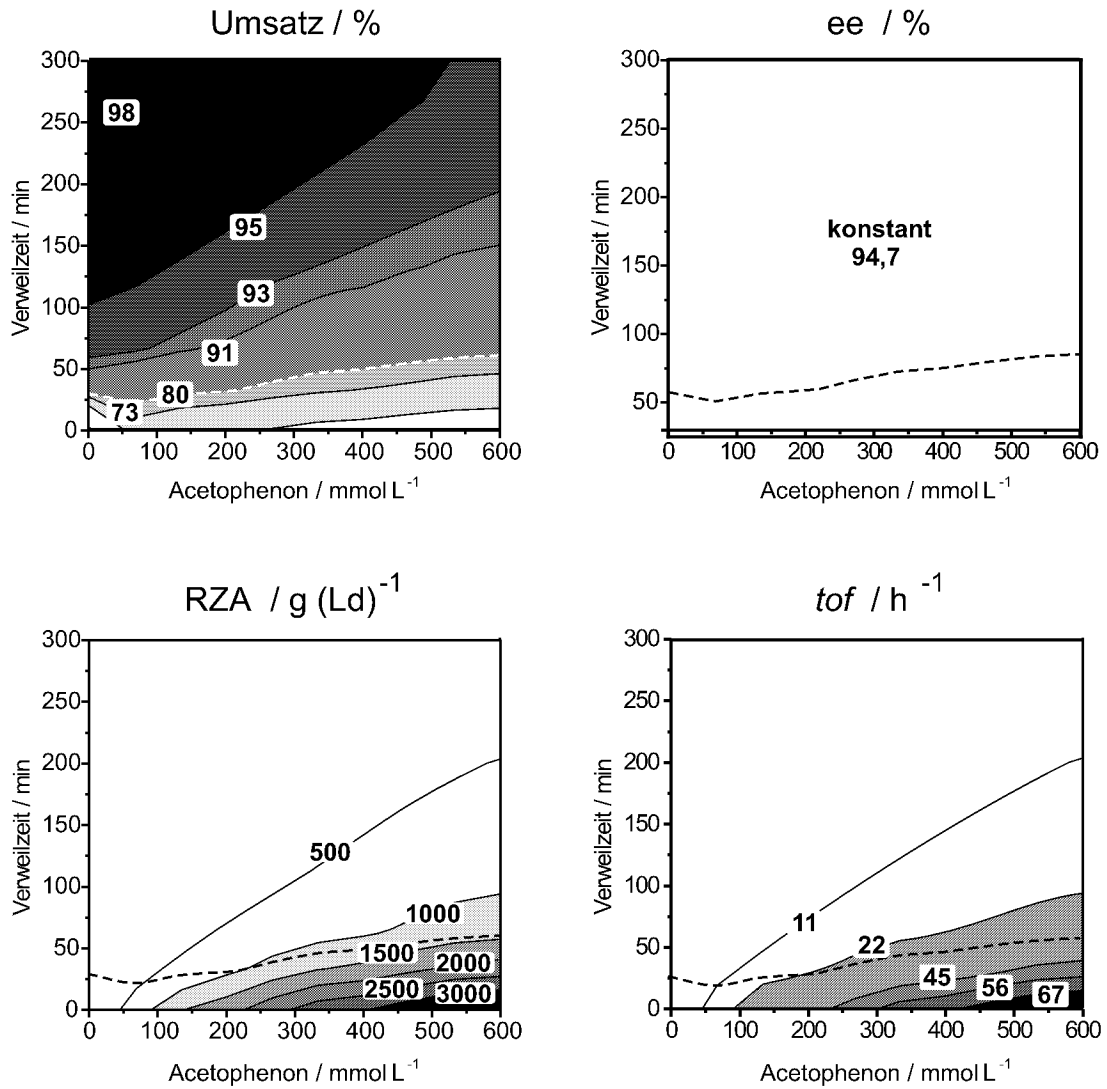


Abbildung 9.10: Simulation mit unterbundener Rück-Reaktion. Auftragung von Umsatz (oben links), ee (oben rechts), RZA (unten links) und *tof* (unten rechts) in Abhängigkeit von der Acetophenonkonzentration und Verweilzeit. Simulationsbedingungen entsprechend Abbildung 9.6 auf Seite 143.

Rück-Reaktion erfolgt durch Auftragung der Raum-Zeit-Ausbeute bzw. des Enantiomerenüberschusses gegen die Acetophenonkonzentration in Abbildung 9.11 für einen Umsatz von 80%.

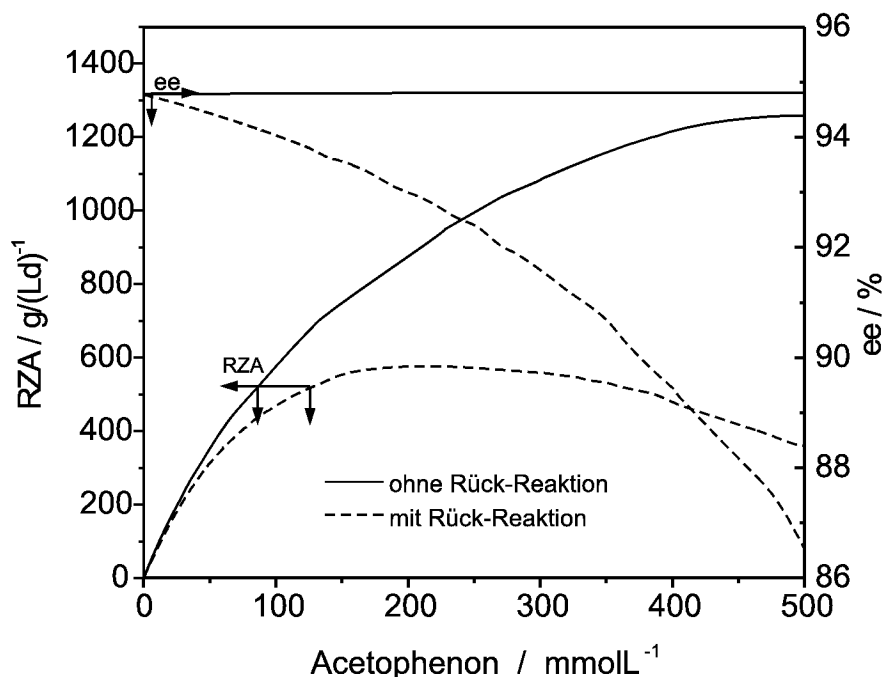


Abbildung 9.11: Auftragung von RZA für 80% Umsatz und des Enantiomerenüberschusses in Abhängigkeit von der Acetophenonkonzentration mit und ohne Rück-Reaktion. Simulationsbedingungen entsprechend Abbildung 9.8 auf Seite 145.

Hierbei zeigt sich für die Raum-Zeit-Ausbeute, dass im Gegensatz zur Reaktion mit Rück-Reaktion kein Maximum durchlaufen wird. Die Ursache hierfür liegt darin, dass bei Steigerung der Acetophenonkonzentration nur eine geringe Steigerungen der Verweilzeit nötig ist, um den gleichen Umsatz zu erzielen, wie aus Abbildung 9.10 auf Seite 148 (oben links) ersichtlich. Im Bereich hoher Acetophenonkonzentrationen flacht der Kurvenverlauf jedoch ab, da der Zuegewinn an umgesetztem Produkt durch die steigende Verweilzeit relativiert wird. Die Raum-Zeit-Ausbeute strebt somit einem Grenzwert von etwa 1600 g(Ld)^{-1} bei einer *tof* von ca. 40 h^{-1} für Acetophenonkonzentrationen im Bereich von 1 M entgegen²⁰. Die maximal erzielbare ttn liegt daher unter Annahme von $k_{des} = 0,005 \text{ h}^{-1}$ mit ca. 8000 um den Faktor drei höher als ohne Rück-Reaktion.

Diese Ergebnisse unterstreichen, dass eine Unterbindung der Rück-Reaktion aus

²⁰Vgl. Abbildung 9.10 auf Seite 148 (unten).

reaktionstechnischer Sicht äußerst sinnvoll ist. Eine Realisierung der kontinuierlichen Acetonentfernung aus dem Reaktionsgemisch trifft jedoch auf die bereits im Fall des Satzreaktors im Abschnitt 8.4 auf Seite 131 beschriebenen Schwierigkeiten.

9.5 Vergleich der erzielbaren t_{tn} von Satzreaktor und kontinuierlich betriebenen Membranreaktor

Die Effektivität des verwendeten Verfahrens zur Katalysatorrückhaltung soll durch Vergleich der im fünften kontinuierlichen Versuch erzielten t_{tn} mit dem Satzreaktor unter Standardbedingungen²¹ erfolgen. Dieser Vergleich wird für identische Raum-Zeit-Ausbeuten (575 g(Ld)^{-1}) und Umsätze (80%) durchgeführt. Generell lassen sich im Satzreaktor bei gleichen Katalysatorkonzentrationen höhere Raum-Zeit-Ausbeuten erzielen als im CSTR, da der CSTR unter Auslaufbedingungen mit niedrigen Reaktionsgeschwindigkeiten arbeitet. Für den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Prozess lassen sich vergleichbare Raum-Zeit-Ausbeuten durch höhere Katalysatorkonzentrationen (bis 15 mM) wirtschaftlich erzielen, da infolge der Membranrückhaltung eine effizientere Katalysatorausnutzung möglich ist.

Im Fall des freien Katalysators wird eine Katalysatorkonzentration von 4,5 mM verwendet, welche im Bereich der maximalen Katalysatorlöslichkeit des freien Katalysators liegt und mit einem Optimum für die Raum-Zeit-Ausbeuten von 575 g(Ld)^{-1} einhergeht (9.12, rechts). Die Raum-Zeit-Ausbeute für den Satzreaktor wird hierbei anhand des benötigten Zeitraums bis zum Erreichen des 80% Umsatzes ($t_{80\% U}$) ermittelt, wobei die Rüst- und Ladezeiten vernachlässigt werden. Die Modellparameter des freien Katalysators wurden, wie in Kapitel 7 auf Seite 98 beschrieben, ermittelt. Die Parameteranpassung gelangt mit einer vergleichbaren Güte wie für den polymergebundenen Katalysator und ist im Anhang auf Seite 175 wiedergegeben²². Abbildung 9.12 (links) zeigt die erforderliche Reaktionszeit zum Erreichen des 80% Umsatzes ($t_{80\% U}$) in Abhängigkeit der Acetophenonstartkonzentration. Es wird deutlich, dass $t_{80\% U}$ für hohe Acetophenonkonzentrationen drastisch zunimmt. Der Grund hierfür ist wiederum die Rück-Reaktion, in deren Folge die Reaktionszeit für das Erreichen hoher Umsätze bei steigenden Acetophenonkonzentrationen überproportional

²¹Einsatz des freien Katalysators gemäß [43]. Lösungsmittel: Isopropanol, Katalysatoraktivierung: 0,25 mM Isopropylat.

²²Da die Aktivierungsbedingungen und Lösungsmiteleinflüsse von freiem und polymergebundenem Katalysator verschieden sind, wurde auf einen direkten Vergleich der Modellparameter verzichtet.

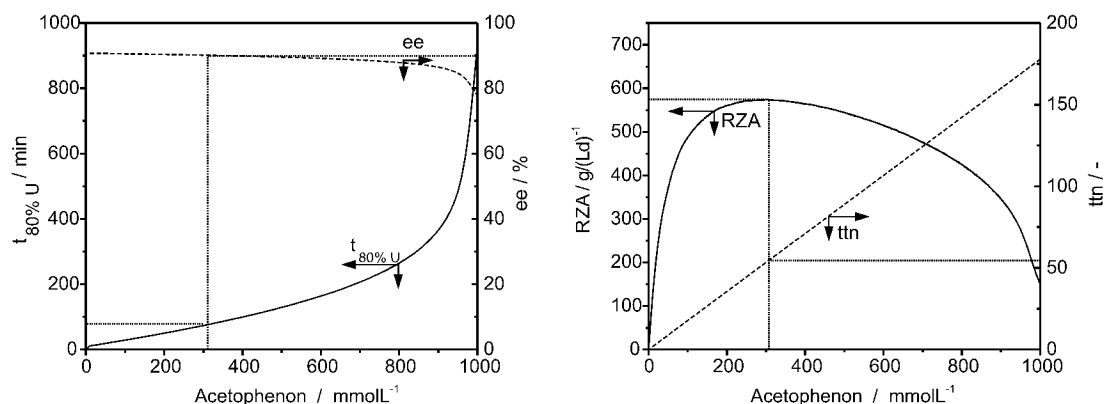


Abbildung 9.12: Simulation von $t_{80\% U}$ und ee (links) und Raum-Zeit-Ausbeute und ttn (rechts) in Abhängigkeit der Acetophenonkonzentration für den freien Katalysator im Satzreaktor. Simulationsbedingungen: Isopropanol, 4,5 mM Katalysatorkonzentration, 0,25 mM Isopropylat, 45°C.

ansteigt²³. Weiterhin bedingen die hohen Produktkonzentrationen in Verbindung mit der langen Reaktionszeit den bereits mehrfach diskutierten negativen Einfluss auf den Enantiomerenüberschuss.

Aus dem $t_{80\% U}$ -Wert und der Acetophenonkonzentration wird die Raum-Zeit-Ausbeute bzw. die ttn des Katalysators berechnet (Abbildung 9.12, rechts). Hierbei wird davon ausgegangen, dass innerhalb der Reaktionszeit keine Katalysatordeaktivierung auftritt. Anhand des Graphen wird ersichtlich, dass das Optimum der Raum-Zeit-Ausbeute (575 g(Ld)⁻¹, 80% Umsatz) bei einer Acetophenonstartkonzentration von 305 mM erreicht wird. Die ttn an diesem Punkt liegt bei 54.

Die ttn des polymergebundenen Katalysators im kontinuierlich betriebenen Membranreaktor liegt somit bei gleicher Raum-Zeit-Ausbeute und gleichem Umsatz um den Faktor 48 höher als die ttn des freien Katalysators im Satzreaktor.

9.6 Zusammenfassung

- Aufgrund der Rück-Reaktion bedingen hohe Umsätze niedrige Enantiomerenüberschüsse.
- Umsatz, Enantiomerenüberschuss und Raum-Zeit-Ausbeute stehen gegenläufig, sodass ein Umsatz von 80% als untere Grenze für die Optimierung

²³Vgl. Ausführungen zu Abbildung 9.8 auf Seite 145.

9 Optimierung von kontinuierlichen Membranreaktorversuchen

gewählt wurde.

- Aufgrund der besonderen Reaktionsbedingungen im kontinuierlichen Versuch erfolgt eine Anpassung der durch Satzreaktorversuche bestimmten Modellparameter an die kontinuierlichen Reaktionsbedingungen.
- Im optimierten Betriebspunkt (220 mM Acetophenon, $\tau = 53$ min, 15 mM Katalysatorkonzentration, 1 mmolare Isopropylatzudosierung) wird eine Raum-Zeit-Ausbeute von 575 g(Ld)^{-1} bei 80% Umsatz und einer *ttn* von 2656 erreicht. Der Enantiomerenüberschuss liegt bei 92,8%.
- In einem kontinuierlichen Versuch wurde auf der Basis der Simulation eine Raum-Zeit-Ausbeute von 578 g(Ld)^{-1} bei einem Umsatz von 79% mit einer *ttn* von 2633 erzielt. Der Enantiomerenüberschuss lag bei 91%.
- Anhand der Simulation zeigt sich, dass durch Unterbindung der Rück-Reaktion Raum-Zeit-Ausbeuten bis 1600 g(Ld)^{-1} mit *tof*-Werten um 40 h^{-1} und *ttn* Werten bis 8000 möglich sind.
- Im Vergleich von Satzreaktor und Membranreaktor zeigt sich eine Steigerung der *ttn* um den Faktor 48.

10 Diskussion und Ausblick

Die Ergebnisse der einzelnen Kapitel wurden bereits im Anschluss an deren Darstellung diskutiert. An dieser Stelle soll eine übergreifende Diskussion erfolgen und Perspektiven für zukünftige Arbeiten aufgezeigt werden.

Das hier dargestellte Verfahren zur asymmetrischen Transferhydrierung stellt das erste Beispiel für diese Reaktionsklasse im kontinuierlich betriebenen Membranreaktor dar. Auf diese Weise konnte erstmals die erfolgreiche Anwendung eines polymerangebundenen Übergangsmetallkatalysators im kontinuierlich betriebenen Membranreaktor demonstriert werden.

Übergangsmetallkatalyse

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich der verwendete Übergangsmetallkatalysator durch eine hohe Komplexstabilität unter den Reaktionsbedingungen auszeichnet und Retentionen des Rutheniums mit $R \geq 99,9\%$ erreicht werden. Das Ausbluten des Übergangsmetalls ist daher als unkritisch für das Verfahren anzusehen, sodass der Katalysator eine wesentliche Anforderung mit Blick auf die kontinuierliche Betriebsweise erfüllt. Dieses Ergebnis lässt sich auf die hervorragenden Komplexierungseigenschaften des tetradendaten Ligandensystem zurückführen, welches als eine Leitstruktur für zukünftige Arbeiten fungieren kann. Abbildung 10.1 zeigt einen entsprechenden Palladium-Katalysator vom Trost-Typ **67**, welcher in der enantioselektiven allylischen Substitution für die Synthese von Vinylglycidol (**66**) ausgehend von 3,4-Epoxy-1-Buten (**65**) eingesetzt wird. Die Reaktion wird im Multikilogramm-Maßstab von der Firma Ascot durchgeführt [57].

Eine weitere Anforderung an den Katalysator ist eine ausreichende Stabilität unter den Reaktionsbedingungen. Viele Übergangsmetallkatalysatoren weisen beispielsweise eine Sensibilität gegenüber Feuchtigkeit und Sauerstoff auf, sodass aufgrund der kontinuierlichen Reaktionsführung kumulative Desaktivierungseffekte durch Restspuren dieser Verunreinigungen in den Lösungsmitteln auftreten können.

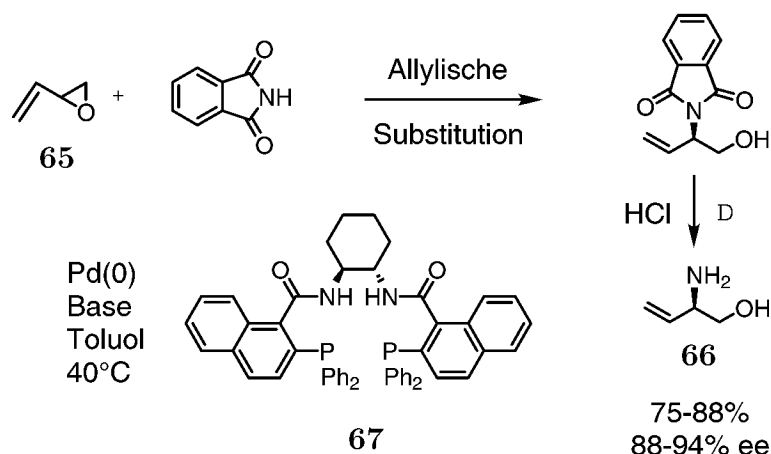


Abbildung 10.1: Allyliche Substitution mit einem Trost-Liganden [57].

Die Ergebnisse dieser Arbeit demonstrieren, dass eine Desaktivierung unter den kontinuierlichen Versuchsbedingungen durch Restspuren von Sauerstoff in den entgasteten Lösungsmitteln trotz der Sensibilität des Katalysators zu vernachlässigen ist¹. Im Gegensatz hierzu wird eine erhebliche Desaktivierung des Gao-Noyori-Katalysators durch Restspuren von Feuchtigkeit beobachtet. Diese Desaktivierung konnte durch eine kontinuierliche umsatzgekoppelte Basenzudosierung kompensiert werden. Die Auswirkungen von Restfeuchtigkeit auf andere Katalysatorsysteme muss jedoch im Einzelfall untersucht werden und stellt ein wichtiges Kriterium für die Realisierbarkeit des Verfahrens dar. In Zukunft ist jedoch zu erwarten, dass zunehmend robuste Katalysatorsysteme entwickelt werden ([32], Seite 1167 ff.), welche sich daher insbesondere für den Einsatz im Membranreaktor eignen.

Polymerangebundene Katalysatoren

Ein weiteres wichtiges Ergebnis ist, dass Enantiomerenüberschüsse bis 96% vergleichbar dem freien Katalysator erzielt wurden und demnach die Polymeranbindung die Enantioselektivität des Katalysators nicht beeinflusst. Dieser Umstand ist vermutlich auf die große räumliche Entfernung von dem Linker und dem aktiven Zentrum des Katalysators zurückzuführen. Für zukünftige Arbeiten sollte dieser Aspekt ebenfalls realisiert werden. Weiterhin wurde deutlich, dass hohe Beladungen ($\geq 5\%$) einen negativen Einfluss auf die Aktivität des Katalysators ausüben. Der Effekt findet seine Ursache vermutlich in der gegenseitigen Beeinflussung der Katalysatorzentren bei hoher Beladung. In diesem

¹Die beobachtete Katalysatordesaktivierung von $\geq 0,5\%$ pro Verweilzeit wird auf die Katalysatorausspülung zurückgeführt.

Zusammenhang erweist sich das verwendete Anbindungskonzept (Polysiloxan und Hydrosilylierung) als erfolgreich, da es die Realisierung verschiedener Funktionalisierungen ermöglicht, sodass sich die Eigenschaften des Polymers maßschneidern lassen. Eine vergleichbare Vorgehensweise sollte bei zukünftigen Arbeiten verwendet werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit rücken das grundsätzliche Problem der Löslichkeit des Polymers in den Blickpunkt. Hintergrund hierfür ist, dass die Anforderungen an das Polymer teilweise konträr zueinander stehen: Einerseits erfordert die Membranrückhaltbarkeit Polymere mit hohem Molekulargewicht, andererseits nimmt die Löslichkeit der Polymere mit steigendem Molekulargewicht ab [35]. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Löslichkeit des polymergebundenen Katalysators durch Zugabe eines Lösungsvermittlers verbessert. Hierbei zeigte sich jedoch ein negativer Einfluss auf die Aktivität des Katalysators, welcher nach Möglichkeit vermieden werden sollte. Eine bessere Löslichkeit des polymergebundenen Katalysators in dem polaren Reaktionsmedium kann durch Polymere erreicht werden, welche durch die Ring-Opening-Metathesis-Polymerisation (ROMP) zugänglich sind. Mit der ROMP lassen sich beispielsweise Polytetrahydrofurane mit ausgezeichneten Lösungseigenschaften, hohen Molekulargewichten und kleinen Dispersitäten darstellen, wie bereits für die Polymeranbindung von Aminoalkoholen im Zusammenhang mit der Diethylzink-Reaktion gezeigt werden konnte [21]. Abbildung 10.2 verdeutlicht die hierbei möglichen Strategien. Weiterhin zeichnen sich die entsprechenden Polymere durch chemische Inertheit aus². Die Bedeutung dieses Aspektes wurde im Zusammenhang mit der Nebenreaktion des Polysiloxanpolymers mit der Base Kaliumisopropylat deutlich, welche eine Verringerung der Retention bewirkte und mit Blick auf eine industrielle Anwendung unbedingt vermieden werden muss.

Ferner sollten Dendrimere als Katalysatorträger weiterhin in Betracht gezogen werden, da sie definierte Strukturen aufweisen und sich gut charakterisieren lassen. Voraussetzung für eine erfolgreiche Anwendung im Membranreaktor ist jedoch, dass hohe Molekulargewichte ($\geq 20000 \text{ g/mol}$) in größerem Maßstab über kostengünstige Synthesen zugänglich sind.

Reaktionstechnik

Mit dem verwendeten *random*-Bi-Bi-Modell wird eine gute Übereinstimmung von Modell und Praxis in Satzreaktorversuchen erzielt. Die Simulation von kontinuierlichen Versuchen erforderte jedoch eine Anpassung der, in Satzreaktorversuchen bestimmten, Modellparameter an die besonderen Gegebenheiten der kontinuierlichen Reaktionsführung.

²Die ungesättigten Gruppen des Polymers können im Bedarfsfall hydriert werden.

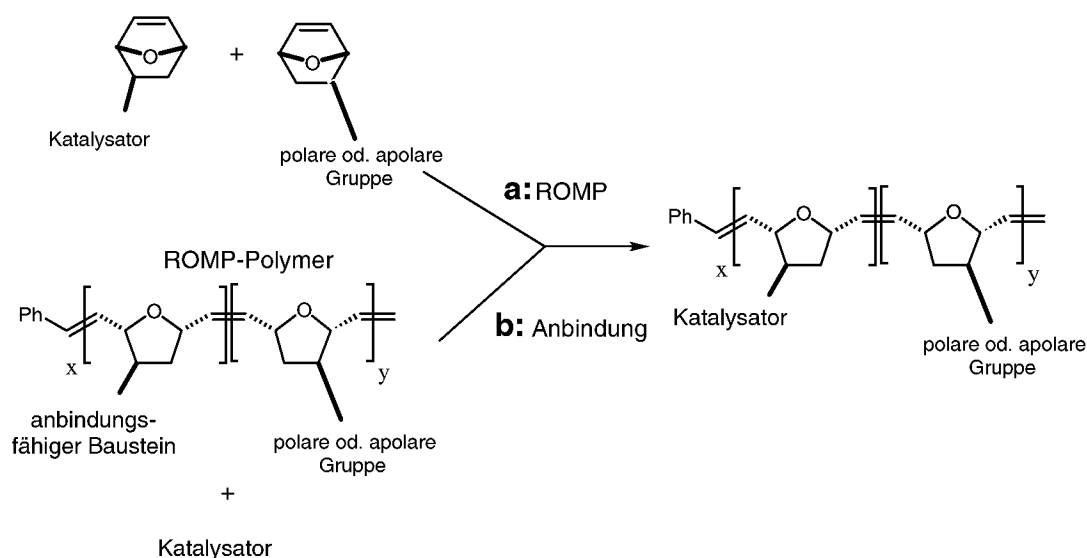


Abbildung 10.2: Einsatz der ROP-Reaktion zur Synthese von funktionalisierten Polymeren. Fall **a**: Polymerisation mit funktionalisierten Monomeren. Fall **b**: Nachträgliche Modifikation eines anbindungsfähigen Polymers.

Anhand des Modells zeigt sich der deutliche Einfluss der Rück-Reaktion auf den Umsatz und den Enantiomerenüberschuss, insbesondere bei hohen Reaktandenkonzentrationen. Infolge der Rück-Reaktion sind beispielsweise für eine Acetophenonzulaufrkonzentration von 500 *mM* und Umsätzen im Bereich von 80% lediglich Enantiomerenüberschüsse kleiner 90% möglich³. Die Verweilzeit liegt hier in der Größenordnung von 200 *min*, sodass niedrige Raum-Zeit-Ausbeuten kleiner 350 *g(Ld)*⁻¹ resultieren.

Weiterhin zeigt sich aufgrund der unterschiedlichen Reaktorcharakteristik von Satzreaktor und CSTR [9] ein deutlicher Einfluss auf die Enantioselektivität in Abhängigkeit vom Umsatz (Abbildung 10.3). Für Umsätze größer 50% verläuft die Enantioselektivität im Fall des CSTR unterhalb der des Satzreaktors. Dieser Unterschied nivelliert sich erst bei sehr hohen Umsätzen mit der Annäherung an das thermodynamische Gleichgewicht, da die Enantioselektivität unabhängig vom Reaktortyp gegen 0,5 strebt⁴. Im Bereich von 80% Umsatz, welcher aus reaktionstechnischer Sicht für die reversible Transferhydrierung als sinnvoll ermittelt wurde⁵, ist die Enantioselektivität unter den gezeigten Reaktionsbedingungen im CSTR mit 0,92 deutlich niedriger als für den Satzreaktor mit 0,97.

³Vgl. Abbildung 9.6 auf Seite 143.

⁴Vgl. Einfluss der Rückreaktion in Abschnitt 8.3 auf Seite 125.

⁵Vgl. Abschnitt 9.4.2 auf Seite 142.

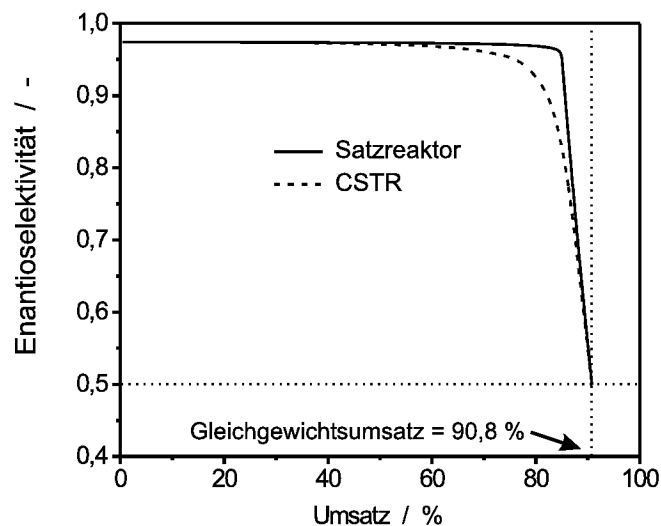


Abbildung 10.3: Gegenüberstellung der Enantioselektivität im Satzreaktor und im CSTR. Simulationsbedingungen: 500 mM Acetophenon, 80 Vol.% Isopropanol, 20 Vol.% Methylenchlorid, 45°C.

Diese Ergebnisse zeigen, dass der Membranreaktor als kontinuierlich betriebener Rührkessel (CSTR) aufgrund seiner Arbeitsweise unter Auslaufbedingungen nicht das optimale Reaktorkonzept für die reversible Transferhydrierung darstellt. Aus reaktionstechnischer Sicht stehen folgende Alternativen zur Verfügung:

- **Rührkesselkaskade**

Den alternativen Ansatz für eine kontinuierliche Prozessführung stellt der Reaktorgrundtyp des Strömungsrohrs dar. Im Gegensatz zum CSTR fallen die Eduktkonzentrationen hierbei nicht unstetig auf die Auslaufkonzentration ab, sondern stetig monoton. Die Auswirkungen der Rück-Reaktion würden sich somit erst im hinteren Teil des Reaktionsweges bei hohen Umsätzen bemerkbar machen. Einen Übergang zwischen beiden Reaktormodellen stellt die Rührkesselkaskade dar, welche in dem hier verwendeten Ansatz zur Membranrückhaltung eingesetzt werden könnte. Eine Berechnung der Rührkesselkaskade auf der Grundlage des Modells wäre ein sinnvoller Ansatzpunkt für zukünftige Arbeiten.

- **Unterbindung der Rück-Reaktion**

Wie bereits in Abschnitt 9.4.4 auf Seite 147 diskutiert, lassen sich die Nachteile der Rück-Reaktion durch Entfernung des Acetons (z.B. durch Pervaporation [118]) unterbinden. Das Modell ermöglicht die Simulation dieses Ansatzes und verdeutlicht, dass hohe Raum-Zeit-Ausbeuten bis ca. 1600 g(Ld)^{-1} (Umsatz 80%, Acetophenonkonzentration 1 mM) und Enan-

tiomerenüberschüsse von 94,7% möglich sind⁶. Abbildung 10.4 stellt das Fließschema eines kontinuierlich betriebenen Membranreaktors mit integrierter Pervaporationseinheit dar. Mit Blick auf zukünftige Arbeiten wäre dieser Ansatzpunkt unter der Voraussetzung, dass eine selektive Abtrennung des Acetons möglich ist, sehr vielversprechend.

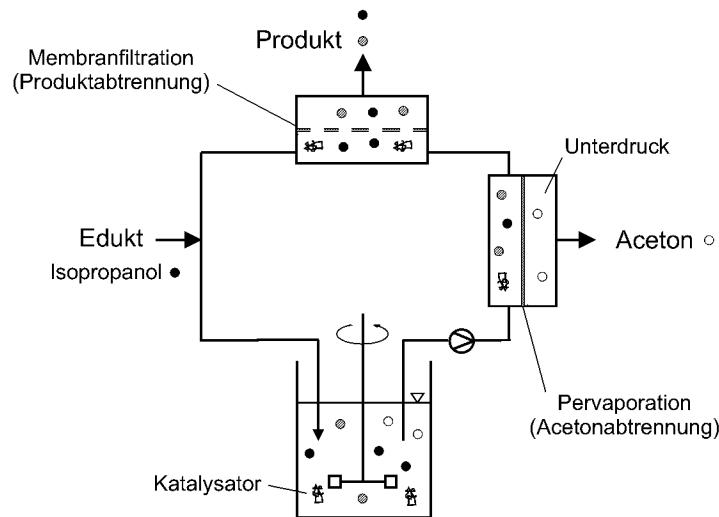


Abbildung 10.4: Integrierte Acetonabtrennung durch Pervaporation im kontinuierlich betriebenen Membranreaktor.

Steigerung der t_{tn}

Hauptziel des verwendeten Verfahrens war eine Steigerung der t_{tn} , da sich auf diese Weise die produktspezifischen Katalysatorkosten reduzieren lassen. Im dem hier vorliegenden Fall wurde eine Steigerung der t_{tn} gegenüber dem Satzreaktor bei einer vergleichbaren Reaktorleistung von 54 auf 2633 um den **Faktor 48** erzielt (Abbildung 10.5). Mit Hilfe der beschriebenen reaktionstechnischen Ansätze sollte sich dieser Wert deutlich steigern lassen. Beispielsweise lässt sich die Reaktionsgeschwindigkeit durch Unterbindung der Rück-Reaktion bis auf tof -Werte von 40 h^{-1} erhöhen, sodass unter Annahme der gleichen Katalysator-desaktivierung t_{tn} -Werte bis 8000 möglich wären. Eine weitere Steigerung der t_{tn} -Werte ist durch Verbesserung der Retention des Katalysators zu erreichen. In dem durchgeführten Membranreaktorversuch wurde von einer Polymerretention von 99,5% ausgegangen. Abbildung 10.6 zeigt die zu erwartende Steigerung der t_{tn} für eine Erhöhung der Retention auf $R = 99,9\%$, sodass t_{tn} -Werte ≥ 13000 möglich sind.

⁶Vgl. Abschnitt 9.4.4 auf Seite 147.

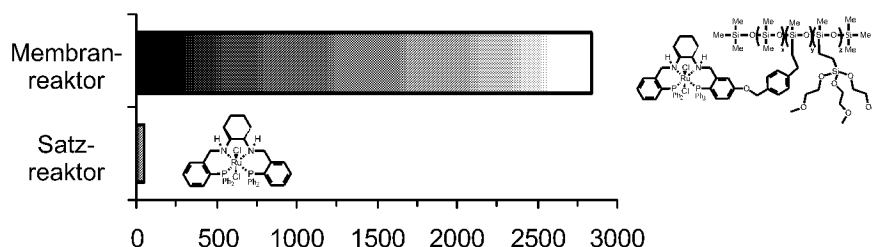


Abbildung 10.5: Erzielte *ttn*-Werte für gleiche Reaktorleistungen von Satzreaktor und Membranreaktor.

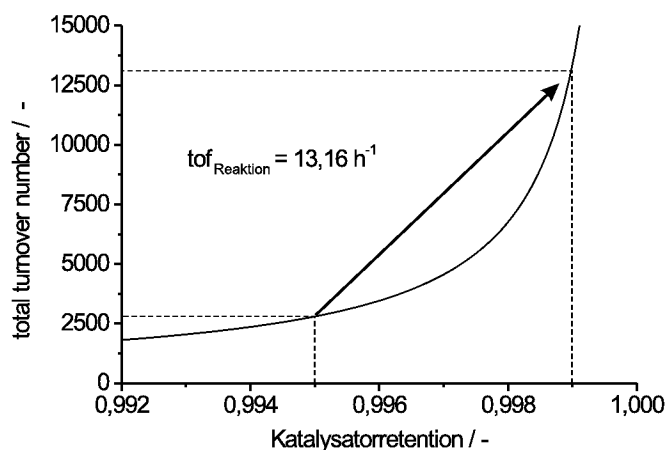


Abbildung 10.6: Abhängigkeit der erzielten *ttn* von der Retention. Reaktionsbedingungen wie in Abbildung 9.9 auf Seite 146.

Resümee

Die im Rahmen dieser Arbeit ermittelten Ergebnisse zeigen das Potential des Prozesses hinsichtlich *ttn*, Raum-Zeit-Ausbeute und Enantioselektivität auf. In diesem Zusammenhang muss der Aspekt der *ttn*-Steigerung zwecks Reduzierung der produktspezifischen Katalysatorkosten jedoch differenziert betrachtet werden, da der synthetische Aufwand für die Polymeranbindung berücksichtigt werden muss. Als Voraussetzung zukünftiger Arbeiten sollte daher eine Potentialabschätzung der Membranreaktortechnologie unter Einbeziehung dieses Aspektes im Vergleich zu Daten aus der industriellen Praxis für den Satzreaktor bzw. den CSTR erfolgen.

11 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der in Abbildung 11.1 dargestellte, polymergebundene Gao-Noyori-Katalysator zur asymmetrischen Transferhydrierung von Acetophenon im kontinuierlich betriebenen Membranreaktor eingesetzt [81].

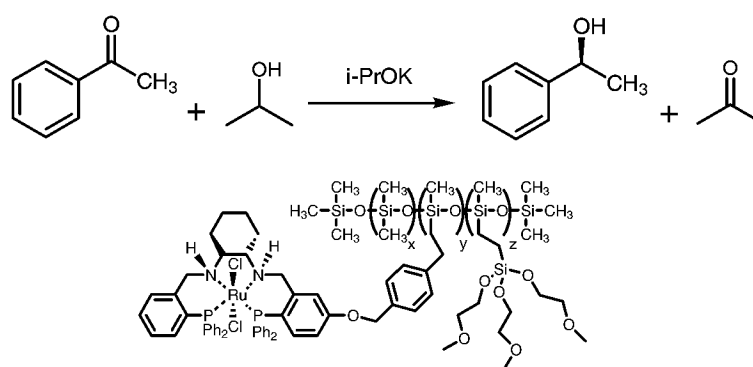


Abbildung 11.1: Transferhydrierung mit dem polymergebundenen Gao-Noyori-Katalysator [81].

Polymeranbindung des Gao-Noyori-Katalysators

- Für die Polymeranbindung des Gao-Noyori-Katalysators an ein Polysiloxanpolymer wurde eine **12-stufige konvergente Synthese** entwickelt, welche das Maßschneiden der Eigenschaften des polymergebundenen Katalysators hinsichtlich Aktivität und Löslichkeit ermöglichte.
- Es wurden **8,2 g polymergebundener Katalysator** mit einer optimierten Funktionalisierung von 2,9% und einem mittleren Molekulargewicht von 21000 g/mol hergestellt.
- Der polymergebundene Katalysator erzielte **vergleichbare Enantiomenüberschüsse** wie der freie Katalysator (bis 96%).
- Der Katalysator muß durch Zusatz von Kaliumisopropylat aktiviert werden, wobei ein negativer Einfluss hoher Basenkonzentrationen auf die Enantioselektivität beobachtet wurde.
- Durch Zusatz von 20 Vol.% Methylenchlorid als Lösungsvermittler konnte eine Löslichkeit des polymergebundenen Katalysators von ca. 96 g/l (22

mM Katalysator) bei 45°C erreicht werden. Der Lösungsvermittler bewirkte jedoch eine Verringerung der Katalysatoraktivität um ca. 30%.

Reaktionstechnische Optimierung

- Das Reaktionssystem wurde ausgehend von Anfangsreaktionsgeschwindigkeitsmessungen charakterisiert und modelliert. Das verwendete *random* Bi-Bi-Modell spiegelt den Einfluss der Rück-Reaktion auf den Umsatz und den Enantiomerenüberschuss sehr gut wieder.
- Infolge der Rück-Reaktion zeigt sich ein negativer Einfluss hoher Produktkonzentrationen auf den erzielbaren Enantiomerenüberschuss.
- Anhand des Modells konnte eine **optimale Raum-Zeit-Ausbeute von 575 g(Ld)⁻¹** (220 mM Acetophenon, 80% Umsatz, $\tau = 53$ min) und einem Enantiomerenüberschuss von 92,8% ermittelt werden.
- Mit Hilfe des Modells lässt sich zeigen, dass eine Steigerung der Raum-Zeit-Ausbeute und der *ttn* um etwa Faktor drei durch Unterbindung der Rück-Reaktion (Entfernung des Acetons z.B. durch Pervaporation) erreicht werden kann.

Einsatz im kontinuierlich betriebenen Membranreaktor

- Der Katalysator konnte erfolgreich über **375 Verweilzeiten (15 Tage)** unter kontinuierlichen Reaktionsbedingungen eingesetzt werden, wobei eine Auspülung des Katalysators durch Nachdosierung (0,5% pro τ) ausgeglichen werden konnte.
- Der Übergangsmetallkatalysator weist eine hohe Komplexstabilität auf, so dass **Retentionswerte für das Ruthenium $\geq 99,9\%$** gefunden wurden. Das Ausbluten des Übergangsmetalls war daher für den Prozess unkritisch.
- Unter kontinuierlichen Reaktionsbedingungen zeigte sich eine drastische Katalysatordesaktivierung durch Restfeuchtigkeit im Lösungsmittel. Diese Desaktivierung konnte durch eine kontinuierliche, umsatzgekoppelte Basenzudosierung vollständig kompensiert werden.
- Auf der Basis der reaktionstechnischen Optimierung konnte eine **Raum-Zeit-Ausbeute von 578 g(Ld)⁻¹** bei einem **Enantiomerenüberschuss von 91%** erzielt werden (250 mM Acetophenon, 79% Umsatz, $\tau = 60$ min). Die erreichte *ttn* lag bei **2633**.
- Gegenüber dem Katalysatoreinsatz im Satzreaktor konnte eine **Steigerung der *ttn* um den Faktor 48** erzielt werden.

12 Material und Methoden

12.1 Verwendete Chemikalien und Geräte

12.1.1 Geräte

- *Agilent*, Aachen: GC-HP 6890, GC-MS- Kopplung HP 6890-MSD 5973
- *Amicon*, Witten: Nanofiltrationsmembran YC 05
- *Bohländer*, Lauda-Königshofen: Teflon-Sinterplatten D90/t2
- *Bronkhorst GmbH*, Dormund: Massenflussmesser
- *Bruker Meßtechnik GmbH*, Rheinstetten: NMR-Spektrometer AMX 300
- *Büchi Laboratoriumstechnik GmbH*, Göppingen: Rotationsverdampfer Rotavapor RE 111; Membranpumpe Vakobox B 160; Kugelrohröfen GKR - 51
- *CS-Chromatographie-Service*, Langerwehe: GC-Cyclodex- β -1P-Säule
- *Gamma Analysentechnik*, Bremerhaven-Lehe: Teflon- und Stahl-Kapillaren
- *Greene, Tweed & Co.*, Königstein, Ts.: Chemraz-Dichtringe (Sonderanfertigung)
- *Thermo Finnigan*, San Jose, USA: ESI-MS LCQ Iontrap
- *Koch Membrane System*, Düsseldorf: Nanofiltrationsmembran MPF 50
- *Leybold AG*, Köln: Ölschieberpumpe Trivac D 4B; Vakuummeßgerät Thermovac
- *Metrohm, Herisau, CH*, Dosimat 665 und Karl-Fischer-Titrator
- *Pharmacia LKB GmbH*, Freiburg: Wechselkolbenpumpen P-500; Fraktions-sammler RediFrac
- *Sartorius AG*, Göttingen: Waage Analytic AC 210 P; Waage Laboratory LC 2200

- *Werkstätten der Forschungszentrum Jülich GmbH*: Diverse Glasgeräte, 10 ml-Membranreaktor (Stahl), 3 ml Membranreaktor (PEEK)

12.1.2 Chemikalien

- *Aldrich, Steinheim*: Natriumhydrid (Pulver); Platin(0)-1,3-divinyl-1,1,3,3-tetramethyldisiloxan (Lösung in Xylene, 2,1-2,4% Pt); Rutheniumtrichloridtrihydrat.
- *Fluka Chemie AG*: Brom; 2-Brombenzaldehyd; 48% Bromwasserstoffsäure; *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid; (1*R*,2*R*)-Diamonocyclohexan; Calciumhydrid; Diphenylphosphan; Imidazol; Kalium; Kaliumfluorid; Natrium; Natriumborhydrid; Octamethylcyclotetrasiloxan (Standard); (*S*)-Phenylethanol (99% ee, als Standard)); (*R*)-Phenylethanol (99% ee, als Standard)); Tetrakis-(triphenylphosphan)-palladium; Triethylamin; 4-Vinylbenzylchlorid.
- *Merk AG, Darmstadt*: Siccapent; Kieselgel (Flash); Molsieb 4 Å.
- *Riedel-deHaen, Seelze*: Hydranal-Titrant 2; Hydranal Solvent.

Verwendete Chemikalien und Lösungsmittel wurden jeweils in der höchsten Reinheit erworben.

12.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

12.2.1 Trocknen der Lösungsmittel und Feststoffe

Isopropanol wurde durch mehrstündiges refluxieren unter Rückfluss über Calciumhydrid unter einer Argonatmosphäre getrocknet. Vor jeder Benutzung erfolgte eine Destillation der benötigten Menge. Andere als absolut eingesetzten Lösungsmittel (Methylenchlorid und THF) wurden kommerziell mit geringstem Wassergehalt ($\leq 0,005\%$) über Molsieb bezogen. Isolierte Substanzen (Feststoffe) wurden im Hochvakuum zur Entfernung von Lösungsmittelspuren getrocknet. Das als Schutzgas verwendete Argon wurde zur Trocknung über Siccapent (trägerfixiertes Phosphorpentoxid mit Feuchtigkeitsindikator) geleitet. Das Substrat Acetophenon wurde über Molsieb gelagert und vor den Versuchen frisch destilliert bzw. kurzzeitig unter Argon im Kühlschrank aufbewahrt (maximal 7 Tage).

12.2.2 Analytik

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschuss, des Umsatzes und der Konzentration des Octamethylcyclotetrasiloxan erfolgte unter Verwendung einer Cyclodextrin- β -1P-Säule unter Verwendung eines externen Standards. Bedingungen: 50m,

120°C isotherm, 1,2 bar H₂. Retentionswerte: Octamethylcyclotetrasiloxan 2,8 min, Acetophenon 6,7 min, (*R*)-Phenylethanol 10,1 min, (*S*)-Phenylethanol 10,6 min.

12.3 Katalysatorsynthese

12.3.1 Darstellung von 2-Diphenylphosphanyl-benzaldehyd (49)

5 ml 2-Bromo-benzaldehyd (**47**) (43 mmol) und 9,6 ml Diphenylphosphan (55,9 mmol) werden in einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler nach Zugabe von 5,9 ml Triethylamin (43 mmol) und 334 mg Tetrakis-(triphenylphosphan)-palladium (0,28 mmol) in 150 ml absolutem Toluol unter Schutzgasatmosphäre refluxiert. Im Verlauf der Reaktion, welche mit GC-MS-Analyse kontrolliert wird, fällt Triethylaminhydrobromid als weisser Feststoff aus. Nach Abschluss der Reaktion (ca. 2 Stunden) wird die Reaktionslösung filtriert, dreimal mit gesättigter Ammoniumhydrochlorid-Lösung sowie gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 10,61 g (85% d. Th.). Smp.: 114 °C;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.9-6.7 (m, 1H, CH), 7.2-7.4 (m, 10H, 10CH), 7.3-7.5 (m, 2H, CH), 7.8-8.0 (m, 1H, CH), 10.52 (d, 1H, CHO, ⁴J_{H,P} = 5 Hz);

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 129.15 - 131.24 (m, 6CH), 131.30 (CH), 134.15 - 134.64 (m, 6CH), 136.62 (d, 2C_{tert}, ¹J_{C,P} = 12 Hz), 138.91 (d, 1C_{tert}, ¹J_{C,P} = 14 Hz), 141.37 (d, 1C_{tert}, ¹J_{C,P} = 26 Hz), 191.04 (d, CHO), ¹J_{C,P} = 18 Hz);

³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -10.2;

GC-MS, m/z (Da): 290 [M⁺], 261 [M⁺-CHO], 183 [M⁺-Ph - CHO].

12.3.2 Darstellung von (1R,2R)-N-(2-Diphenylphosphanylbenzyl)-cyclohexan-1,2-diamin (52)

Zu einer Lösung von 3,3 g (1R,2R)-Cyclohexane-1,2-diamin (**50**) (28 mmol) in 500 ml absolutem Ethanol wird bei 0° C unter Schutzgasatmosphäre eine auf 45 °C erwärmte Lösung von 2,5 g **49** (8,6 mmol) in 250 ml absolutem Ethanol über einen Zeitraum von 16 Stunden zugetropft. Zu der Reaktionslösung wird anschließend 1,37 g Natriumborhydrid (36 mmol) zugegeben und weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend wird die Reaktion durch

Zugabe von 100 ml Aceton gequentscht und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Der erhaltene Rückstand wird durch Zugabe von 100 ml gesättigter Ammoniumhydrochlorid-Lösung und 100 ml Methylenchlorid und intensivem Vermischen vollständig aufgelöst. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt und dreimal mit Wasser gewaschen. Abschließend wird mit 100 ml verdünnter Salzsäure (10%) überschichtet. Das Produkt fällt nach kurzer Zeit im Kühlschrank als weisse Masse (Hydrochlorid) aus. Nach Trocknem im Hochvakuum ergibt sich eine Ausbeute von 2,54 g (70% d. Th.). Das freie Amin wird durch Lösen von 2,54 g des Hydrochlorids (6 mmol) mit 100 ml Methylenchlorid und 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung erhalten. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase zwei weitere Male mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Anschließend erfolgt Trocknung mit Magnesiumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer. Nach Trocknung im Hochvakuum werden 1,71 g von **52** (51% Gesamtausbeute) als luftempfindliches klares Öl erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.82-1.0 (m, 1H, CH₂), 1.0-1.32 (m, 3H, CH₂), 1.55-1.8 (m, 5H, CH₂+NH₂+NH), 1.82-1.9 (m, 1H, CH₂), 1.92-2.0 (m, 2H, NCH, CH₂), 2.2-2.3 (m, 1H, NCH), 3.9 (d, 1H, CH₂-NHR, ¹J_{H,H} = 13 Hz), 4.1 (d, 1H, CH₂-NHR, ²J_{H,H} = 13 Hz), 6.8-6.9 (m, 1H, o-CH), 7.1-7.2 (m, 1H, CH), 7.2-7.4 (m, 11H, CH), 8.5-8.6 (m, 1H, CH);

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 25.15 (CH₂), 25.26 (CH₂), 31.28 (CH₂), 35.48 (CH₂), 49.36 (d, CH₂-NRH, ³J_{C,P} = 16 Hz), 55.33 (CH), 63.63 (CH), 128.4-128.6 (m, 8CH), 129.26 (d, CH, ³J_{C,P} = 7 Hz), 133.81 (d, 5CH, ²J_{C,P} = 19 Hz), 135.64 (d, C_{tert}, ¹J_{C,P} = 13 Hz), 136.7-136.8 (m, 2 C_{tert}), 145.40 (d, C_{tert}, ²J_{C,P} = 24 Hz);

³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -16.85;

FAB-MS, m/z (Da): 389.2 [M⁺ + H].

12.3.3 Darstellung von 2-Bromo-5-hydroxybenzaldehyd (**54**)

Die Reaktion wird gemäß der Literaturstelle [61] durchgeführt. Zu einer Lösung von 10 g 3-Hydroxybenzaldehyd (**53**) (82 mmol) in 100 ml Chloroform wird eine Lösung von 4,2 ml Brom (82 mmol) in 30 ml Chloroform langsam zugetropft. Anschließend wird die Reaktionslösung zwecks Neutralisation der entstandenen Bromwasserstoffsäure vorsichtig mit 50 ml gesättigter Natriumcarbonatlösung (6%) versetzt und heftig gerührt (bei größeren Ansätzen ist ein ausreichend langer Zeitraum abzuwarten). Nach Beendigung der Neutralisation (Kontrolle mit pH-Papier !!!) werden die Phasen getrennt und das organische Lösungsmittel

entfernt. Das Rohprodukt wird mit verdünnter Essigsäure umkristallisiert, worauf 8,24 g von **54** mit einer Ausbeute von 50% als weisse Nadeln erhalten werden. Die Ausbeute lässt sich auf 65% steigern, indem der Rückstand in der Mutterlauge (Mischung aus 2-Bromo-5-hydroxy-benzaldehyd und 4-Bromo-5-hydroxy-benzaldehyd) säulenchromatographisch aufgearbeitet wird.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.11 (dd, 1H, CH, $^3J_{\text{H,H}}=9\text{Hz}$), $^4J_{\text{H,H}}=3\text{Hz}$), 7.42 (d, 1H, CH, $^4J_{\text{H,H}} = 3\text{Hz}$), 7.52 (d, 1H, CH, $^3J_{\text{H,H}} = 9\text{Hz}$), 10.29 (s, 1H, CHO);

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ [ppm] = 114.90 (C-Br), 115.84 (CH), 123.74 (CH), 133.91 (CH), 134.91 (C-CHO), 157.64 (C-OH). 191.77 (CHO).

GC-MS, m/z (Da): 201 [M^+], 171 [$\text{M}^+ - \text{CHO}$], 92 [$\text{M}^+ - \text{Br} - \text{CHO}$].

12.3.4 Darstellung von 2-Bromo-5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-benzaldehyd (**55**)

Eine Lösung von 10 g **54** (49 mmol), 8,9 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (59,6 mmol) und 8,11 g Imidazol in 20 ml Dimethylformamid wird bei Raumtemperatur eine Stunde gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 100 ml gesättigter Ammoniumhydrochlorid-Lösung versetzt und 15 Minuten gerührt. Die Rohlösung wird zweimal mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Nachfolgend werden die vereinigten organischen Phasen dreimal mit Wasser und einmal, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und anschließend mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und anschließender Trocknung im Hochvakuum ergeben sich 14,98 g (97%) von **55**. Das Produkt weist laut GC-MS-Analyse eine Reinheit von 97% auf und kann unmittelbar für die nachfolgenden Versuche eingesetzt werden.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.09 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-Si}$), 1.0 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{-C-Si}$), 6.89 (dd, 1H, CH, $^3J_{\text{H,H}} = 18\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H,H}}=3\text{ Hz}$), 7.36 (d, 1H, CH, $^4J_{\text{H,H}} = 3\text{ Hz}$), 7.51 (d, 1H, 1-CH, $^3J_{\text{H,H}} = 18\text{ Hz}$), 10.29 (s, 1H, CHO);

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 18.32 (C-Si), 25.75 (C-C-Si), 118.5, 120.6, 127.9, 134.8, 155.8 (C-O), 192.0 (CHO);

GC-MS, m/z (Da): 316 [M^+], 259 [$\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$], 150 [$\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$].

12.3.5 Darstellung von 5-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-2-diphenylphosphanylbenzaldehyd (56)

15,15 g von **55** (48 mmol) und 10,8 ml Diphenylphosphan (62 mmol) werden in einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler nach Zugabe von 8,7 ml Triethylamin (62 mmol) und 334 mg Tetrakis-(triphenylphosphan)-palladium (0,28 mmol) in 150 ml absolutem Toluol unter Schutzgasatmosphäre refluxiert. Die Reaktion wird unter identischen Bedingungen wie zur Darstellung von **49** durchgeführt und aufgearbeitet. Es werden 16,16 g (80%) des Produktes erhalten, welches nach GC-MS und $^1\text{H-NMR}$ Analyse einer Reinheit von 92% entspricht und unmittelbar für die nachfolgenden Reaktionen eingesetzt werden kann.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.22 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{-Si}$), 0.98 (s, 9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{-C-Si}$), 6.80-7.98 (m, 1H, CH), 7.20-7.30 (m, 1H, CH), 7.30-7.40 (m, 10H, CH), 7.45-7.50 (m, 1H, CH), 10.55 (d, 1H, CHO, $^4J_{\text{H,P}} = 6$ Hz);

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 18.32 (C-Si), 25.70 (C-C-Si), 128.65-129.10 (m, 6CH), 131.79-132.52 (m, 6CH), 133.84-134.18 (m, 4CH), 136.55 (d, 1C-tert, $^1J_{\text{C,P}} = 9$ Hz), 140.18 (d, C-CHO, $^2J_{\text{C,P}} = 16$ Hz), 156.86 (CHO);

$^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = - 17.11;

GC-MS, m/z (Da): 420 $[\text{M}^+]$, 391 $[\text{M}^+ - \text{CHO}]$, 150 $[\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3]$.

12.3.6 Darstellung von 2-Diphenylphosphanyl-5-hydroxybenzaldehyd (57)

Eine Lösung von 11,61 g **56** (28 mmol), 3,2 g Kaliumfluorid (55 mmol) und 1,29 ml 48% ige Bromwasserstoffsäure (7 mmol) in 150 ml Dimethylformamid wird 1 Stunde bei Raumtemperatur unter Schutzgasatmosphäre gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 100 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt und zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Trocknung im Hochvakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgearbeitet (iso-Hexan: Ethylacetat = 3:1). Ausbeute: 6.94 g (81%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO d_6): δ (ppm) = 6.97 (dd, 1H, CH, $^3J_{\text{H,P}} = 5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 9$ Hz), 7.23 (dd, 1H, CH, $^3J_{\text{H,H}} = 9$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3$ Hz), 7.35-7.45 (m, 4H, CH), 7.53-7.60 (m, 6H, CH), 7.60 (dd, 1H, CH, $^4J_{\text{H,H}} = 3$ Hz, $^4J_{\text{H,P}} = 3$ Hz), 10.57 (d, 1H, CHO, $^4J_{\text{H,P}} = 5$ Hz);

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO d₆): δ (ppm) = 117.35 (CH), 121.43 (CH), 128.25 -128.90 (m, 6CH), 131.52 (d, 1C_{tert}, $^1J_{C,P}$ = 12 Hz), 133.35 (d, 4CH, $^2J_{C,P}$ = 20 Hz), 135.54 (CH), 136.90 (d, 2C_{tert}, $^1J_{C,P}$ = 11 Hz), 139.87 (d, C-CHO, $^2J_{C,P}$ = 15 Hz), 158.57 (C-OH), 191.88 (d, CHO, $^3J_{C,P}$ = 18 Hz);

³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -17.04;

FAB-MS, m/z (Da) : 307.0 [M⁺ + H].

12.3.7 Darstellung von 2-Diphenylphosphanyl-5-(4-vinylbenzyloxy)-benzaldehyd (58)

7,3 g von **57** (24 mmol) und 3,53 ml 4-Vinylbenzylchlorid (24 mmol) werden in 100 ml Dimethylformamid unter Schutzgasatmosphäre vorgelegt. Es werden 2,41 g Natriumhydrid (96 mmol) zugesetzt und die Reaktion 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 100 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt und zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nachfolgend wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel aufgereinigt (Toluol). Es werden 5,67 g (56%) des Produktes als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.03 (s, 2H, benzyl-CH₂), 5.21 (d, 1H, HHC=CHR, $^3J_{H,H}$ = 11 Hz), 5.68 (d, 1H, HHC=CHR, $^3J_{H,H}$ = 18 Hz), 6.64 (dd, 1H, HRC=CH₂, $^3J_{H,H}$ = 11 Hz, $^3J_{H,H}$ = 18 Hz), 6.85 (dd, 1H, CH, $^3J_{H,P}$ = 5 Hz, $^3J_{H,H}$ = 9 Hz), 7.03 (dd, 1H, CH, $^3J_{H,H}$ = 9 Hz, $^4J_{H,H}$ = 3 Hz), 7.19-7.41 (m, 10H, CH), 7.57 (dd, 1H, CH, $^4J_{H,P}$ = 3 Hz, $^4J_{H,H}$ = 3 Hz), 10.56 (d, 1H, CHO, $^4J_{P,H}$ = 6 Hz);

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 70.20 (benzyl-C), 114.32 (CH), 114.39 (CH₂=R), 121.66 (CH), 126.72 (CH), 128.03 (4CH), 128.03 (C-vinyl), 128.86-129.20 (m, 6CH), 132.32 (d, C_{tert}, $^1J_{C,P}$ = 13 Hz), 132.62 (C=CH₂), 134.03 (d, 4CH, $^2J_{C,P}$ = 19 Hz), 135.89 (d, CH, $^2J_{C,P}$ = 13 Hz), 136.56 (d, C_{tert}, $^1J_{C,P}$ = 9 Hz), 137.83 (C_{tert}), 140.40 (C-CHO), 159.72 (C-O), 191.75 (d, CHO, $^3J_{C,P}$ = 27 Hz);

³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -17,21;

FAB-MS, m/z (Da) : 422,1 [M⁺ + H].

12.3.8 Darstellung von (1R,2R)-N-(2-Diphenylphosphanylbenzyl)-N'-[2-diphenylphosphanyl-5-(4-vinylbenzyloxy)benzyl]-cyclohexan-1,2-diamin (**61**)

Ein Lösung von 1,71 g **52** und 1,85 g **58** (4,4 mmol) in 250 ml absolutem Ethanol wird unter Schutzgasatmosphäre in einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler refluxiert. Nach 30 Minuten erfolgt eine Reaktionskontrolle mit $^1\text{H-NMR}$. Bei vollständiger Reaktion verschwindet das Aldehyd-Proton-Signal bei 10,65 ppm vollständig und ein neues Signal für das Imin-Proton bei 8,97 ppm entsteht. Anschließend lässt man das Reaktionsgemisch abkühlen und versetzt mit 1,66 g Natriumborhydrid (44 mmol). Erneute Reaktionskontrolle mit $^1\text{H-NMR}$ zeigt die vollständige Reduktion des Imins an (ca. 3 Stunden). Durch Zugabe von 50 ml Aceton wird die Reaktion gequentscht und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Der erhaltene Rückstand wird in 100 ml gesättigter Ammoniumhydrochlorid Lösung und 100 ml Methylenchlorid gelöst. Die wässrige Phase wird zwei weitere Male mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nachfolgend wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach Trocknung im Hochvakuum werden 2,83 g (79%) von **61** als weisse Masse erhalten. Laut $^1\text{H-NMR}$ Analyse entspricht das Produkt einer Reinheit von 92% und kann unmittelbar für die nachfolgende Reaktion eingesetzt werden.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.82-1.0 (m, 1H, CH_2), 1.0-1.32 (m, 3H, CH_2), 1.55-1.8 (m, 2H, CH_2), 1.82-1.9 (m, 1H, CH_2), 1.92-2.1 (m, 2H, NCH, CH_2), 2.1-2.2 (m, 1H, NCH), 3.8-4.0 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-NHR}$), 4.0-4.15 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-NHR}$), 5.03 (s, 2H, benzyl- CH_2), 5.24 (d, 1H, HHC=CHR , $^3J_{\text{H,H}} = 11$ Hz), 5.75 (d, 1H, HHC=CHR , $^3J_{\text{H,H}} = 18$ Hz), 6.75 (dd, 1H, HRC=CH_2 , $^3J_{\text{H,H}} = 11$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 18$ Hz), 6.8-6.9 (m, 1H, o-CH), 7.1-7.2 (m, 1H, CH), 7.2-7.4 (m, 28H, CH), 7.5-7.6 (m, 1H, CH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 24.99 (CH_2), 25.38 (CH_2), 31.28 (CH_2), 35.48 (CH_2), 49.3-49.5 (m, 2 $\text{CH}_2\text{-NRH}$) 60.97 (CH), 61.11 (CH), 69.60 (benzyl-C), 112.21 (CH), 114.18 (CH), 126.4-129.2 (m, CH), 133.52-134.17 (m, C_{tert}), 135.89-137.36 (m, CH, RHC=CH_2), 159.80 (C-O);

$^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -15.69, -16.80, -17.83, -18.80;

FAB-MS, m/z (Da) : 795.2 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

12.3.9 Darstellung von Dichlorotetrakis(dimethylsulfoxid)ruthenium (II)

Die Darstellung erfolgt unter leichter Modifikation der Literaturvorschrift [38]. Zu diesem Zweck werden 1 g Rutheniumtrichloridtrihydrat (4,4 mmol) in 5 ml Dimethylsulfoxid unter Schutzgasatmosphäre für 5 Minuten erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung heiß filtriert und man lässt die Lösung erkalten. Nach Zugabe von 20 ml Aceton präzipitiert das Produkt als gelber Feststoff. Dieser wird filtriert und mit Aceton und Ether gewaschen. Nach erneutem Lösen in Dimethylsulfoxid wird das Produkt wieder mit Aceton gefällt, mit Ether und Aceton gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 1,33 g (72%) des Produktes erhalten. Schmelzpunkt: 193°C.

12.3.10 Darstellung von Rutheniumdichlorid-(1R,2R)-N-(2-Diphenylphosphanylbenzyl)-N'-[2-diphenylphosphanyl-(4-vinylbenzyloxy)-benzyl]-cyclohexan-1,2-diamin (62)

2,83 g **61** (3,5 mmol) werden unter Schutzgas mit 3,36 g Dichlorotetrakis(dimethylsulfoxide)ruthenium (II) (7 mmol) in 200 ml absolutem Toluol für 1 Stunde refluxiert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer unter Argonatmosphäre entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt (Isohexan/Ethylacetat 2 zu 1). Zur Produktgewinnung aus den Chromatographiefraktionen sollte hierbei nicht bis zur Trockene eingedampft werden, sondern nach weitgehender Entfernung des Eluenten das Produkt mit Isohexan gefällt werden. Als Folge wird das Produkt als gelb-oranges Pulver mit einer Ausbeute von 1,86 g (55%) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.10-1.30 (m, 4H, CH₂), 1.80-1.94 (m, 2H, CH₂), 2.70-2.86 (m, 2H, CH₂), 2.91-3.10 (m, 2H, NH), 3.89-4.15 (m, 4H, CH, CH₂-NRH), 4.65-4.80 (m, 2H, CH₂-NRH), 5.02 (s, CH₂, benzyl), 5.28 (d, 1H, HHC=CHR, ³J_{H,H} = 11 Hz), 5.78 (d, 1H, HHC=CHR, ³J_{H,H} = 18 Hz), 6.79 (dd, 1H, HRC=CH₂, ³J_{H,H} = 11 Hz, ³J_{H,H} = 18 Hz), 6.8-6.9 (m, 1H, CH), 7.1-7.8 (m, 30H, CH);

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 24.98 (2CH₂), 30.94 (CH₂), 52.21 (CH₂-NRH), 55.52 (CH₂-NRH), 64.87 (CH), 64.92 (CH), 69.89 (benzyl-C), 113.18 (CH), 114.36 (CH₂=CHR), 126.58-129.3 (m, CH), 133.32 (CH), 134.59-136.49 (m, CH, RHC=CH₂), 142.51 (C_{tert}), 143.78 (C_{tert}), 143.85 (C_{tert}), 160.51 (C-O);

³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 40.32, 40.58, 42.42, 42.68 (2 Diastereomere);

FAB-MS, m/z (Da) : 966.0 [M⁺].

12.3.11 Polymeranbindung des Gao-Noyori-Katalysators

Die nachfolgende Vorschrift beschreibt exemplarisch die Darstellung eines 3% funktionalisierten Polymers. 381 mg von **62** (0,4 mmol) werden mit 1 g Methylhydrosiloxan-Dimethylsiloxanpolymer (**44**) (Molekulargewicht 11735 g/mol, Si-H-Funktionalisierung 19%, 2,22 mmol Si-H) in 25 ml absolutem Toluol gelöst. Anschließend wird das Reaktionsgemisch entgast (freeze/pump/thaw - Technik), mit 10 μ l Platin(0)-1,3-divinyl-1,1,3,3-tetramethyldisiloxan- Katalysators (Lösung in Xylene, 2,1-2,4% Pt, 0,005 μ mol) versetzt und für eine Stunde bei 50° C gerührt. Der Reaktionsverlauf lässt sich mittels NMR-Spektroskopie verfolgen (Verschwinden der Vinyl-Protonen-Signale bei 5,2 und 5,7 ppm in CDCl₃). Anschließend werden die verbleibenden Hydrido-Siloxan-Einheiten (¹H-NMR Signal bei 4,69 ppm in CDCl₃) durch Versetzen mit 1 g Vinyl-tris-(2-methoxyethoxy)-silan (3,5 mmol) und weiterem Rühren bei 50°C über Nacht umgesetzt. Das funktionalisierte Polymer wird anschließend mittels Nanofiltration aufgereinigt (MPF-50-Membran, Celfa, Lösungsmittel Methylenchlorid, 10 ml Reaktor, 20 Verweilzeiten). Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Trocknung im Hochvakuum werden 1,45 g (82%) des polymergebundenen Katalysators erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = -0.12-0.27, (m, 933 H, CH₃Si), 0.51-0.7 (m, 65 H, CH₂Si), 0.9-0.95 (m), 1.1-1.4 (m), 1.6-1.99 (m), 2.65-2.85 (m), 2.89-3.09 (m, 9.8 H, NH), 3.20-3.48 (s, 190 H, CH₃-O), 3.50-3.60 (t, 126H, CH₂-O-CH₃, ³J_{H,H} = 5 Hz), 3.80-4.0 (t, 126H, CH₂-O-Si, ³J_{H,H} = 5 Hz), 4.0-4.2 (m), 4.65-4.80 (m), 4.80-5.05 (m), 6.6-7.39 (m, 151H);

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -1.49 (O₃Si-C-C-Si), 0.47-1.72 (m, Si-CH₃), 8.07 (CH), 24.88 (2CH₂), 30.77 (CH₂), 52.22 (m), 53.39 (CH₂), 58.82 (OCH₃), 61.98 (Si-O-CH₂), 63.08 (m), 69.92 (benzyl-C), 113.38 (CH), 126.93-129.55 (m, CH), 132.32 (CH), 133.85-137.0 (m, CH), 142.66 (C_{tert}), 143.3-143.85 (m), 159.21 (C-O);

³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 39.99, 40.21, 42.17, 42.39 (2 Diastereomere);

GPC (in THF gegen Polystyrolstandard, 25°C): Mn = 21133 g/mol, Polydispersität 2.1;

Elementaranalyse (%) berechnet: C 44.10, H 7.66, N 0.66, O 20.7, Cl 1.67, P 1.46, Si 21.4, Ru 2.38; gefunden: C 43.18, H 7.48, N 0.74, O 20.1, Cl 1.64, P 1.64, Si 22.1, Ru 2.61.

12.3.12 Darstellung des freien Gao-Noyori-Katalysators

Die Darstellung des freien Katalysators zwecks Vergleichuntersuchungen mit dem polymergebundenen Katalysator erfolgt gemäß der Literatur [43] (siehe hierzu auch [44] und [132]). Die verwendete Komponente **49** wurde jedoch wie unter 12.3.1 beschrieben dargestellt.

12.4 Vorschriften zu den Kinetikmessungen

12.4.1 Darstellung der Isopropylatlösung

Die Herstellung der 0,1 molaren Isopropylatlösung erfolgt durch Zugabe von 391 mg elementarem Kalium (0,01 mol) zu 100 ml absolutem Isopropanol in einem gekühlten Dreihalskolben unter Schutzgasatmosphäre. Man wartet bis die Gasentwicklung abgeklungen ist und bestimmt den Isopropylatgehalt durch Säure-Base-Titration. Hierfür werden 10 ml Isopropylatlösung 1:10 mit destilliertem Wasser verdünnt und mit 0,01 N Schwefelsäure gegen Methylrot als Indikator titriert.

12.4.2 Aktivitätsmessungen des freien bzw. polymergebundenen Katalysators

Die Aktivitätsmessung wird nachfolgend exemplarisch an einem Standardansatz beschrieben. Für die Durchführung reproduzierbarer Messungen kommt der Einhaltung dieses Versuchprotokolls entscheidende Bedeutung zu. Die Reaktion wird hierzu bei 45°C in trockenen Glasapparaturen unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Es ist auf strikten Luft- und Feuchtigkeitsausschluss zu achten. Es werden 0,01 mmol des Katalysators vorgelegt und mit 19,21 ml Lösungsmittel überschichtet. Im Fall des polymergebundenen Katalysators werden hierfür erst 4 ml des entgasten Lösungsvermittlers zugegeben. Nachdem sich der Katalysator gelöst hat, erfolgt die Zugabe von 15,21 ml frisch destilliertem Isopropanol. Anschließend werden 584 µl des frisch destillierten Acetophenons zugegeben. Der Reaktionsstart erfolgt durch Zugabe von 200 µl einer 0,1 M Isopropylatlösung. Es werden im 20 Minutenabstand 50 µl Probe im Argongegenstrom entnommen, mit 450 µl Methanol zum quentschen der Reaktion verdünnt und unmittelbar mittels GC analysiert.

12.4.3 Wasserbestimmung nach Karl-Fischer

Für die Durchführung der volumetrischen Karl-Fischer-Titration mit Zweikomponenten-Reagenz (vgl. [1]) wird der, in Abbildung 5.4 auf Seite 69 gezeigte Versuchsaufbau, verwendet. Das Reaktionsgefäß wird mit 20 ml

12.5 Durchführung kontinuierlicher Reaktionen im Membranreaktor

Hydranal-Solvent gefüllt und eine Blindtetratation zur Beseitigung aller Wasser-spuren durchgeführt. Hierzu wird Hydranal-Titrant 2 (1 ml = 0,02 mg H_2O) bis zum Erreichen des bipotentiometrisch detektierten Umschlagpunktes zudosiert [1]. In die so vorbereitete Titrierzelle wird eine bestimmte Menge der Probe (ca. 20g) im Argongegenstrom gegeben und die automatisierte Titration gestartet. Der absolute Wassergehalt der Probe wird durch Dreisatz berechnet.

12.4.4 Bedingungen der ESI-Messungen

Für die Durchführung der ESI-Messungen wurden die gleichen Konzentrationen und Vorgehensweisen wie bei der Versuchsdurchführung der Standardbatchansätze verwendet. Die Reaktionstemperatur lag jedoch bei Raum-Temperatur, da die Probe bei der Injizierung in das ESI-Massenspektrometer (Finnigan LCQ Iontrap) nicht temperiert werden konnte. In den verschiedenen Phasen der Batchdurchführung wurden Proben entnommen und unmittelbar in das ESI-Massenspektrometer injiziert. Hierbei wurde ein Fluss von $3 \mu l/min$ bei einer Kapillarentemperatur von $150^\circ C$ verwendet. Es erfolgte eine positive Ionisation bei 4,5 kV bei einem Stickstoffstrom von 1,2 l/min. Anhand der Messungen zeigte sich, dass die Zudosierung von Methanol ($25 \mu l/min$) für eine Verbesserung der Ionisierungsbedingungen nicht zu empfehlen ist, da im Spektrum nicht reproduzierbare Spezies auftraten.

12.5 Durchführung kontinuierlicher Reaktionen im Membranreaktor

Die Durchführung der kontinuierlichen Versuche wird exemplarisch am fünften Versuch beschrieben. Hierbei wird eine Acetophenkonzentration von 250 mM und eine 1 mM Isopropylatkonzentration verwendet.

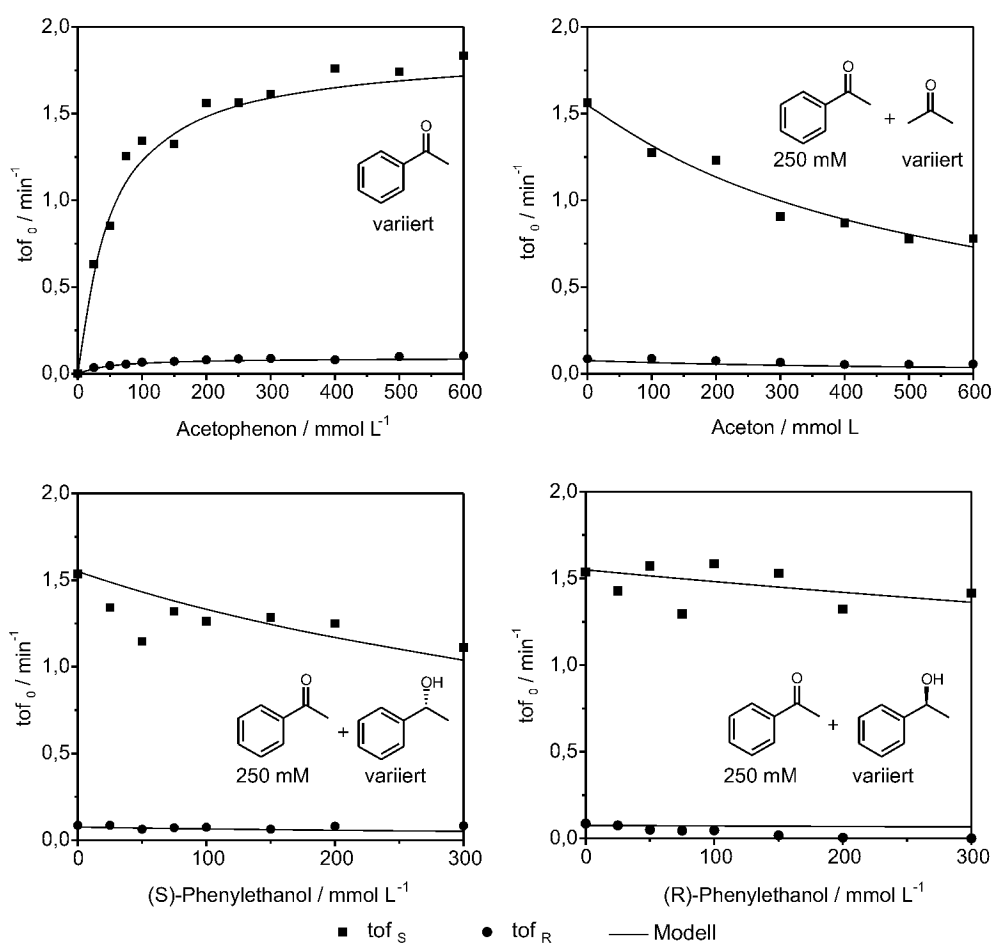
Vor dem Start der Reaktion wird das Reaktionssystem, bestehend aus zwei Pharmacia-P-500 Pumpen mit Massenflussmessern und dem Reaktor, mit absolutem Isopropanol gespült. Die Membran wird vor dem Versuch mit demineralisiertem Wasser abgspült und 1 Stunde in Aceton eingelegt. Anschließend wird sie in den Membranreaktor gelegt und mit 100 ml absolutem Isopropanol gespült. 657 mg des funktionalisierten Katalysators (Funktionalisierung 2,9%, 0,228 mmol/g, 0,15 mmol) werden in 10 ml Methylenchlorid gelöst und in den auf $45^\circ C$ thermostatisierten Reaktor gespült. Anschließend erfolgt die Zudosierung einer 277 mM Acetophenonlösung in 80 Vol.% absolutem Isopropanol, 20 Vol.% absolutem Methylenchlorid mit einer Flussrate von 9 ml/h und einer 5 mM Kaliumisopropylatlösung in 80 Vol.% absolutem Isopropanol, 20 Vol.% Methylenchlorid mit einer Flussrate von 1 ml/h. Beide Lösungsmittel wurden vor dem Ansetzen der Lösungen separat entgast. Hierfür wurde getrocknetes Helium mit einer Fritte durch das Lösungsmittel geleitet und gleichzeitig mit

einer Argonatmosphäre überschichtet. Nach drei Verweilzeiten wurde über die Isopropylatpumpe 1,5 ml einer 0,1 M Isopropylatlösung (0,15 mmol in Isopropanol) zudosiert und stündlich Proben entnommen.

Aufarbeitung: Das Lösungsmittel der vereinigten Fraktionen wird am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend wird das Produkt in 100 ml Diethylether gelöst und mit 10 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung sowie 1 mal 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen (Entfernung des Kaliumisopropylates). Nach Entfernung des Lösungsmittels werden 42 g des Produktes mit 31% Acetophenon als Verunreinigung in Form eines gelben Öles erhalten. Der Enantiomerenüberschuss liegt bei 92,9%. Eine weitere Aufarbeitung des Produktes kann durch fraktionierte Destillation oder säulenchromatographisch erreicht werden.

13 Anhang

13.1 Parameteranpassung des freien Katalysators



Bedingungen: 0,5 mM Katalysator, 0,25 mM Isopropylat, 45°C

Geschwindigkeitskonstanten:	$\vec{k}_S = 1,86 \pm 0,04 \text{ min}^{-1}$	$\vec{k}_R = 0,09 \pm 0,02 \text{ min}^{-1}$
	$\vec{k}_S = 0,06 \pm 0,01 \text{ min}^{-1}$	$\vec{k}_R = 0,010 \pm 0,004 \text{ min}^{-1}$
Dissoziationskonstanten:	$K_{AP} = 25 \pm 3 \text{ mM}$	$K_S = 51 \pm 8 \text{ mM}$
	$K_{AC} = 44 \pm 6 \text{ mM}$	$K_R = 182 \pm 62 \text{ mM}$
	$K_{IP} = 13061 \text{ mM}$ (Isopropanol)	

13.2 Verwendete Modelle

13.2.1 Scientist-Modell für den Satzreaktor

IndVars: T

DepVars: AP, IP, R, S, AC

Params: ksf, krf, KAP, KS, KR, KAC, KIP, KAT

$$\text{tofR} = (\text{krf} / (\text{KIP} * \text{KAP}) * \text{AP} * \text{IP} - \text{krb} / (\text{KAC} * \text{KR}) * \text{R} * \text{AC}) / \text{ADSORBTERM}$$

$$\text{tofS} = (\text{ksf} / (\text{KIP} * \text{KAP}) * \text{AP} * \text{IP} - \text{ksb} / (\text{KAC} * \text{KS}) * \text{S} * \text{AC}) / \text{ADSORBTERM}$$

$$\text{ADSORBTERM} = (1 + \text{AP} / \text{KAP} + \text{IP} / \text{KIP} + \text{S} / \text{KS} + \text{R} / \text{KR} + \text{AC} / \text{KAC})$$

$$\text{krb} = (2 * \text{krf} * \text{KR} * \text{KAC}) / (\text{K} * \text{KAP} * \text{KIP}) \quad // \text{Haldane-Beziehung}$$

$$\text{ksb} = (2 * \text{ksf} * \text{KS} * \text{KAC}) / (\text{K} * \text{KAP} * \text{KIP}) \quad // \text{Haldane-Beziehung}$$

$$\text{AP}' = -(\text{tofS} + \text{tofR}) * \text{KAT}$$

$$\text{IP}' = -(\text{tofS} + \text{tofR}) * \text{KAT}$$

$$\text{R}' = \text{tofR} * \text{KAT}$$

$$\text{S}' = \text{tofS} * \text{KAT}$$

$$\text{AC}' = (\text{tofS} + \text{tofR}) * \text{KAT}$$

//Initial conditions

T=0, AP=500, S=0, R=0, AC=0, IP=10448, KAT=1, K=0.448

//Parameters

ksf = 1.81, krf = 0.048, KAP = 81, KAC = 245, KS = 116, KR = 262, KIP=10448

Berücksichtigung der Aktivierungskinetik (analog Satzreaktor, bis auf folgende Änderung):

$$\text{tofS} = \text{Selekt} * (\text{ksf} / (\text{KIP} * \text{KAP}) * \text{AP} * \text{IP} - \text{ksb} / (\text{KAC} * \text{KS}) * \text{S} * \text{AC}) / \text{ADSORBTERM}$$

$$\text{Selekt} = 1 - \text{maxselekt}$$

$$\text{maxselekt}' = -k1 * \text{maxselekt}$$

$$\text{maxselekt} = 1$$

$$k1 = 0.111$$

13.2.2 Scientist-Modell für den CSTR

IndVars: T

DepVars: AP, IP, R, S, AC

Params: ksf, krf, KAP, KS, KR, KAC, KIP, KAT

$$\text{tofR} = (\text{krf} / (\text{KIP} * \text{KAP}) * \text{AP} * \text{IP} - \text{krb} / (\text{KAC} * \text{KR}) * \text{R} * \text{AC}) / \text{ADSORBTERM}$$

$$\text{tofS} = (\text{ksf} / (\text{KIP} * \text{KAP}) * \text{AP} * \text{IP} - \text{ksb} / (\text{KAC} * \text{KS}) * \text{S} * \text{AC}) / \text{ADSORBTERM}$$

$$\text{ADSORBTERM} = (1 + \text{AP}/\text{KAP} + \text{IP}/\text{KIP} + \text{S}/\text{KS} + \text{R}/\text{KR} + \text{AC}/\text{KAC})$$

$$\text{krf} = (2 * \text{krf} * \text{KR} * \text{KAC}) / (\text{K} * \text{KAP} * \text{KIP})$$

$$\text{ksf} = (2 * \text{ksf} * \text{KS} * \text{KAC}) / (\text{K} * \text{KAP} * \text{KIP})$$

$$\text{AP}' = -(\text{tofS} + \text{tofR}) * \text{KAT} + (\text{AP0} - \text{AP}) / \text{TAU}$$

$$\text{IP}' = -(\text{tofS} + \text{tofR}) * \text{KAT} + (\text{IP0} - \text{IP}) / \text{TAU}$$

$$\text{R}' = \text{tofR} * \text{KAT} + (\text{R0} - \text{R}) / \text{TAU}$$

$$\text{S}' = \text{tofS} * \text{KAT} + (\text{S0} - \text{S}) / \text{TAU}$$

$$\text{AC}' = (\text{tofS} + \text{tofR}) * \text{KAT} + (\text{AC0} - \text{AC}) / \text{TAU}$$

//Initial conditions

T=0, AP0=500, AP=500, S0=0, S=0, R0=0, R=0, AC0=0, AC=0, IP0=10448, IP=10448, K=0.448 KAT=15, TAU=60,

//Parameters

ksf = 1.81, krf = 0.048, KAP = 81, KAC = 245, KS = 116, KR = 262, KIP=10448

13.2.3 Simulation der CSTR-Versuche mit Excel

Die Anwendung des Tabellenkalkulationsprogramms Excel ermöglicht die numerische Lösung des Differenzialgleichungssystems. Hierbei wird die momentane Konzentration zum Zeitpunkt t (Inhalt einer bestimmten Zelle) durch den Wert der Vorläuferzelle ($t - \Delta t$) unter Berücksichtigung des Reaktionsterms und des Konvektionsterm berechnet. Die entsprechenden Reaktionsgeschwindigkeiten tof_S und tof_R für die Berechnung des Reaktionsterms werden anhand des Modells in Gleichung 9.2 auf Seite 135 berechnet. Der Konvektionsterm ergibt sich aus der Einlaufkonzentration, der Verweilzeit und dem zeitlichen Inkrement. Die Simulation wird bis zum Zeitpunkt $t = 1000$ Minuten durchgeführt (10000 Schritte) und die zu diesem Zeitpunkt errechneten Werte für die Konzentrationen und tof ausgelesen. Das Simulationsergebnis stimmt mit dem Simulationsprogramm Scientist überein. Der Vorteil dieses Ansatzes besteht darin, dass durch Verwendung des Makros „Parameterraum“ (nachfolgend aufgeführt) die Prozessvariablen ($[\text{AP}]_0$, Katalysatorkonzentration und Verweilzeit) systematisch variiert werden können, sodass der Parameterraum, wie in der Abbildung 9.6 auf Seite 143 gezeigt, umfangreich evaluiert werden kann.

EXCEL - Simulation

Makro:

```

Sub parameterraum()
    Dim AP0, KAT, TAU, zeilenzähler
    zeilenzähler = 4
    Sheets("Konti").Select
    For AP0 = Range("AP0start") To Range("AP0ziel") Step Range("AP0step")
        Range("AP0") = AP0
        For KAT = Range("KATstart") To Range("KATziel") Step Range("KATstep")
            Range("KAT") = KAT
            For TAU = Range("TAUstart") To Range("TAUziel") Step Range("TAUstep")
                Range("TAU") = TAU
                Worksheets("Ergebnis").Cells(zeilenzähler, 1).Value = AP0
                Worksheets("Ergebnis").Cells(zeilenzähler, 2).Value = KAT
                Worksheets("Ergebnis").Cells(zeilenzähler, 3).Value = TAU
                Worksheets("Ergebnis").Cells(zeilenzähler, 4).Value = Sheets("Konti").Range("Umsatz 2000")
                Worksheets("Ergebnis").Cells(zeilenzähler, 5).Value = Sheets("Konti").Range("ee")
                Worksheets("Ergebnis").Cells(zeilenzähler, 6).Value = Sheets("Konti").Range("RZA")
                Worksheets("Ergebnis").Cells(zeilenzähler, 7).Value = Sheets("Konti").Range("TOF")
                zeilenzähler = zeilenzähler + 1
            Next
        Next
    Next
End Sub

```

Konti--sheet:

Modellparameter					Simulationsparameter			
<i>kSF</i> [min ⁻¹]	<i>KM AP</i> [mM]	<i>KM R</i> [mM]	<i>KM AC</i> [mM]	<i>kSB</i> [min ⁻¹]	<i>AP0</i> [mM]		<i>KAT</i> [mM]	<i>TAU</i> [min]
1,81	81,58	262,19	245,91	0,2727	Start	250	1	60
					Ziel	250	30	60
					Step (Weite)	250	1	60
					Wert	250	20	60
<i>kRF</i> [min ⁻¹]	<i>KM IP</i> [mM]	<i>KM S</i> [mM]	<i>K gl</i> [-]	<i>kRB</i> [min ⁻¹]				
0,0486	10448	116,83	0,448	0,01641				

Inkrement:	0,1		
<i>t</i> (min)	<i>AP</i> [mM]	Δ Reaktion	Δ Konvek.
0	250,0		
0,1	247,7	-2,2537	0,0038
0,2	245,5	-2,2358	0,0075
0,3	243,3	-2,2160	0,0112
0,4	241,1	-2,1954	0,0148
0,5	236,8	-2,1544	0,0226

<i>tof S</i>	<i>tof R</i>	Umsatz	ee
21,949	0,5883	0,000	
21,7844	0,5839	0,009	0,948
21,5816	0,5784	0,018	0,948
21,3807	0,5730	0,027	0,948
21,1818	0,5677	0,036	0,948
20,9849	0,5624	0,044	0,948

Zeit	Konzentration	Reaktionsterm	Konvektionsterm	Reaktionsgeschwindigkeiten
↓	⋮	⋮	⋮	⋮
	⋮	⋮	⋮	⋮
	⋮	⋮	⋮	⋮

analog für
IP, S, R und AC

1000	53,1	-0,3282	0,3282
------	------	---------	--------

3,1614	0,1203	0,7876	0,9267
--------	--------	--------	--------

Ergebnis-sheet:

<i>AP0</i> [mM]	<i>KAT</i> [mM]	<i>TAU</i> [min]	Umsatz [-]	ee [-]	RZA [g/Ld]	TOF [h ⁻¹]
250	1	60	0,21	0,95	151,78	52,70
250	2	60	0,34	0,95	247,93	43,04
250	3	60	0,44	0,95	313,85	36,33
250	4	60	0,50	0,95	361,72	31,40
250	5	60	0,55	0,94	398,00	27,64
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

Literaturverzeichnis

- [1] *Hydranal-Praktikum, Handbuch für die Labordurchführung der Karl-Fischer-Titration.* Seelze : RdH Laborchemikalien GmbH, 1999
- [2] ADKINS, H. ; ELOFSIN, R.M. ; ROSSOW, R.M. ; ROBINSON, C.C.: The Oxidation Potentials of Aldehydes and Ketones. In: *J. Am. Chem. Soc.* 71 (1949), S. 3622
- [3] AGER, D.J.: *Handbook of Chiral Chemicals.* New York : Marcel Dekker, 1999
- [4] AKELAH, A. ; SHERRINGTON, D.C.: Application of Functionalized Polymers in Organic Synthesis. In: *Chem. Rev.* 81 (1981), Nr. 557
- [5] ALONSO, D.A. ; BRANDT, P. ; NORDIN, S.J.M. ; ANDERSSON, P.G.: Ru(Arene)(Amino Alcohol)- Catalyzed Transfer Hydrogenation of Ketones. In: *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999), Nr. 41, S. 9580
- [6] ALONSO, D.A. ; GUIJARRO, D. ; PINHO, P. ; TEMME, O. ; ANDERSSON, P.G.: (1S,3R,4R)-2-Azanorbornylmethanol, an Efficient Ligand for Ruthenium-Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones. In: *J. Org. Chem.* 63 (1998), Nr. 8, S. 2749
- [7] ARANYOS, A. ; CSJERNYIK, G. ; SZABO, K. ; BÄCKVALL, J.-E.: Evidence for a ruthenium dihydride species as the active catalyst in the RuCl₂(PPh₃)-catalyzed hydrogen transfer reaction in the presence base. In: *Chem. Commun.* (1999), S. 351
- [8] ATKINS, P.W.: *Physikalische Chemie.* Weinheim : VCH, 1990
- [9] BAERNS, M. ; HOFMANN, H. ; RENKEN, A.: *Chemische Reaktionstechnik.* New York : Georg Thieme Verlag, 1999
- [10] BAHRMANN, H.: New Generations of Re-Immobilized Catalysts. In: CORNILS, B. (Hrsg.) ; HERRMANN, W.A. (Hrsg.): *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds.* Weinheim : Wiley-VCH, 2000, S. 644
- [11] BAYER, E. ; SCHURIG, V.: Lösliche Metallkomplexe von Polymeren zur Katalyse. In: *Angew. Chem.* 87 (1975), S. 484
- [12] BELLEFON, C. ; TANCHOUX, N.: Effect of Non-Linear Kinetics on the Enantioselectivity in the H-Transfer Asymmetric Homogeneous Reduction of Arylketones with a Rhodium Diamine Catalyst. In: *Tetrahedron: Asymmetry* 9 (1998), S. 3677

Literaturverzeichnis

- [13] BERGBREITER, D.E.: Organic Polymers as a Catalyst Recovery Vehicle. In: DE VOS, W.E. (Hrsg.) ; VANKELECOM, I.F.J. (Hrsg.) ; JACOBS, P.A. (Hrsg.): *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*. Weinheim : Wiley-VCH, 2000
- [14] BERGBREITER, D.E.: Using Soluble Polymers To Recover Catalysts and Ligands. In: *Chem. Rev.* 102 (2002), S. 3345
- [15] BISELLI, F.M.: *Enzymkatalysierte Racematspaltung von Aminosäuren mit integrierter Rückführung*, Universitaet Bonn, Diss., 1992
- [16] BISSWANGER, H.: *Enzymkinetik*. Weinheim : Wiley-VCH, 2000
- [17] BLASER, H.-U. ; STUDER, M.: Critical Issue for Using Enantioselective Catalysis for Fine Chemicals Production. In: *Chirality* 11 (1999), S. 459
- [18] BLASER, H.U. ; PUGIN, B. ; SPINDLER, F.: Enantioselective Synthesis. In: CORNILS, B. (Hrsg.) ; HERRMANN, W.A. (Hrsg.): *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*. New York : VCH, 2000, S. 201
- [19] BLASER, H.U. ; PUGIN, B. ; STUDER, M.: Enantioselective Heterogenous Catalysis: Academic and Industrial Challenges. In: DE VOS, E. (Hrsg.) ; VANKELECOM, F.J. (Hrsg.) ; JACOBS, A.P. (Hrsg.): *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*. Weinheim : Wiley-VCH, 2000, S. 1
- [20] BOLM, C.: Asymmetrische Dihydroxylierung mit polyethylenglycol-gebundenen Liganden. In: *Angew. Chem.* 109 (1997), S. 773
- [21] BOLM, C. ; DINTER, C.D. ; SEGER, A. ; HÖCKER, H. ; BRONZIO, J.: Synthesis of Catalytically Active Polymers by Means of ROMP: An Effective Approach towards Polymeric Homogeneously Soluble Catalysts. In: *J. Org. Chem.* 64 (1999), S. 5730
- [22] BOMMARIUS, A.S. ; DRAUTZ, K. ; KLENK, H. ; WANDREY, C.: Operational Stability of Enzymes: Acylase-Catalyzed Resolution of N-Acetyl Amino Acids to Enantiomerically Pure L-Amino Acids. In: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 672 (1992), S. 126
- [23] BRINKMANN, N. ; GIEBEL, D. ; LOHMER, G. ; REETZ, M.T. ; KRAGL, U.: Allylic Substitution with Dendritic Palladium Catalysts in a Continuously Operated Membrane Reactor. In: *Journal of Catalysis* 183 (1999), S. 163
- [24] BRUNNER, H.: Hydrogenation. In: CORNILS, B. (Hrsg.) ; HERRMANN, W.A. (Hrsg.): *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*. New York : VCH, 2000, S. 201
- [25] BUCHHOLZ, A. ; TAKORS, R. ; WANDREY, C.: Quantification of intracellular metabolites in *Escherichia coli* K12 using liquidchromatographic-electrospray ionization tandem mass spectrometric techniques. In: *Anal. Biochem.* 295 (2001), S. 129

- [26] BUCHHOLZ, K. ; KASCHE, V.: *Biokatalysatoren und Enzymtechnologie*. Weinheim : VCH, 1997
- [27] BULLIARD, M.: Asymmetric Reduction of Prochiral Ketones Catalyzed by Oxazaborolidines. In: AGER, D.J. (Hrsg.): *Handbook of Chiral Chemicals*. New York : Marcel Dekker, 1999, S. 211
- [28] CAMPBELL, L.A.: A Novel Approach for the Synthesis of Optically Active Alcohols and Amines. In: *Chira Source 99*. Philadelphia, USA, 1999
- [29] CHOWDHURY, R.L. ; BÄCKVALL, J.-E.: Efficient Ruthenium-Catalysed Transfer Hydrogenation of Ketones by Propan-2-ol. In: *J. Am. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1991), S. 1063
- [30] COREY, E.J. ; BAKSHI, R.K. ; SHIBATA, S.: Highly Enantioselective Borane Reduction of Ketones Catalyzed by Chiral Oxazaborolidines. In: *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987), S. 5551
- [31] COREY, E.J. ; NOE, M.C.: Kinetic Investigations Provide Additional Evidence that an Enzyme-like Binding Pocket ist Crucial for high Enantioselectivity in the Bis-Chinchona Alkaloid Catalysed Asymmetric Dihydroxylation of Olefins. In: *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996), S. 319
- [32] CORNILS, B. ; HERRMANN, W.A.: *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*. Weinheim : Wiley-VCH, 2000
- [33] CORNILS, B. ; HERRMANN, W.A.: Homogeneous Catalysts and their Heterogenization and Immobilization. In: CORNILS, B. (Hrsg.) ; HERRMANN, W.A. (Hrsg.): *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*. Weinheim : Wiley-VCH, 2000, S. 575
- [34] CORNISH-BOWDEN, A.: *Fundamentals of Enzyme Kinetics*. London : Portland Press Ltd., 1995
- [35] COWIE, J.M.G.: *Chemie und Physik der Polymere*. New York : Weinheim, 1976
- [36] DEWARS, T. ; HABERLAND, J. ; GRASSET, I. ; OEHME, G. ; KRAGL, U.: Asymmetric Hydrogenation in a Membrane Reactor: Recycling of the Chiral Catalyst by Using a Retainable Micellar System. In: *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 168 (2001), S. 81
- [37] DREXLER, H.-J. ; BAUMANN, W. ; SPANNENBERG, A. ; HELLER, D.: In: *J. Organomet. Chem.* im Druck (2001)
- [38] EVANS, I.P ; SPENCER, A. ; WILKINSON, G.: Dichlorotetrakis(Dimethyl Sulphoxide) Ruthenium (II) and its Use as a Source Material for Some New Ruthenium (II) Complexes. In: *J. Am. Chem. Soc., Dalton Transaction* (1973), S. 204
- [39] EVERAERE, K. ; MORTREUX, A. ; BULLIARD, M. ; BRUSSEE, J. ; GEN, A. van d. ; NOWOGROCKI, G. ; CARPENTIER, J.F.: (Beta-Amino

- Alcohol)(Arene)Ruthenium(II)-Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation of Functionalized Ketones - Scope, Isolation of the In: *Eur. J. Org. Chem.* (2001), Nr. 2, S. 275
- [40] FELDER, M. ; GIFFELS, G. ; WANDREY, C.: A Polymer-Enlarged Homogenously soluble Oxazaborolidine Catalyst for the Asymmetric Reduction of Ketones by Borane. In: *Tetrahedron: Asymmetry* 8 (1997), S. 1975
- [41] FISCHER, M. ; VÖGTLE, F.: Dendrimers: From Design to Application - A Progress Report. In: *Angew. Chem. Int. Ed.* 38 (1999), S. 884
- [42] FUJII, A. ; HASHIGUSHI, S. ; UEMATSU, N. ; IKARIYA, T. ; NOYORI, R.: Ruthenium -(II)- Catalyzed Transfer Hydrogenation of Ketones Using a Formic Acid-Triethylamin Mixture. In: *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996), S. 2521
- [43] GAO, J.-X. ; IKARIYA, T. ; NOYORI, R.: A Ruthenium(II) Complex with a C2-Symmetric Diphosphine/Diamine Tetradentate Ligand for the Asymmetric Transfer Hydrogenation of Aromatic Ketones. In: *Organometallics* 15 (1996), S. 1087
- [44] GAO, J.X. ; WAN, H.L. ; WONG, W.K. ; TSE, M.C. ; WONG, W.T.: Synthesis and Characterization of Iron(2+) and Ruthenium(2+) Diimino-Diphosphine, Diamino-Diphosphine and Diamido-Diphosphine Complexes - In: *POLYHEDRON* 15 (1996), Nr. 8, S. 1241
- [45] GAO, J.X. ; YI, X.D. ; TANG, C.L. ; XU, P.P. ; WAN, H.L.: Preparation and Use of Polymer-supported Chiral Ruthenium Complex Catalyst. In: *Polym. Adv. Technol.* 12 (2001), S. 716
- [46] GAO, J.X. ; YI, X.D. ; XU, P.P. ; TANG, C.L. ; ZHANG, H. ; WAN, H.L. ; IKARIYA, T.: Cationic Rhodium Complexes with Chiral Tetradentate Ligands as Catalysts for Enantioselective Reduction of Simple Ketones. In: *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 159 (2000), Nr. 1, S. 3
- [47] GAO, J.X. ; ZHANG, H. ; YI, X.D. ; XU, P.P. ; TANG, C.L. ; WAN, H.L. ; TSAI, K.R. ; IKARIYA, T.: New Chiral Catalysts for Reduction of Ketones. In: *Chirality* 12 (2000), Nr. 5-6, S. 383
- [48] GENÊT, J.-P. ; RATOVELOMANANA-VIDAL, V. ; PINEL, C.: Asymmetric Hydrogen Transfer Reaction of Aryl Ketones with Chiral Diphosphine-Ruthenium (II) Catalysts. In: *Synlett* (1993), S. 478
- [49] GIFFELS, G.: *Enantioselektive Homogenkatalyse mit polymergebundenen Katalysatoren im Membranreaktor*, Universität Bonn, Diss., 1997
- [50] GIFFELS, G. ; BELICZEY, J. ; FELDER, M. ; KRAGL, U.: Polymer Enlarged Oxazaborolidines in a Membrane Reactor: Enhancing Effectivity by Retention of the Homogeneous Catalyst. In: *Tetrahedron: Asymmetry* 9 (1998), S. 691

- [51] GLADIALI, S. ; MESTRONI, G.: Transferhydrogenations. In: BELLER, Matthias (Hrsg.) ; BOLM, Carsten (Hrsg.): *Transition Metals for Organic Synthesis* Bd. 1. 1. New York : Wiley- VCH, 1998, S. 97
- [52] GRAAUW, C. de ; PETERS, J.A. ; BEKKUM, H. van ; HUSKENS, J.: Meerwein-Pondorf-Verley Reductions and Oppenauer Oxidations: An Integrated Approach. In: *Synthesis* (1994), S. 1007
- [53] GRAVERT, D.J. ; DATTA, Anita ; WENTWORTH JR., Paul ; JANDA, K.D.: Soluble Supports Tailored for Organic Synthesis: Parallel Polymer Synthesis via Sequential Normal/Living Free Radical Process. In: *J. Am. Chem. Soc.* 120 (1998), Nr. 37, S. 9481
- [54] GROOT, D. D. ; EGGELING, E.B. ; WILDE, J.C. de ; KOOIJMAN, H. ; HAAREN, R.J. van ; MADE, A.W. van ; SPEK, A.L. ; VOGT, D. ; REEK, J.N.H. KAMER, P.C.J. ; LEEUWEN, P.W.N.M. van: Palladium Complexes of Phosphine Functionalised Carbosilane Dendrimers as Catalysts in a Continuous Flow Membrane Reactor. In: *Chem. Commun.* (1999), S. 1623
- [55] HAACK, K.-J. ; HASHIGUSHI, S. ; FUJII, A. ; IKARIYA, T. ; NOYORI, R.: The Catalyst Precursor, Catalyst, and Intermediate in the Ru(II)-Promoted Asymmetric Hydrogen Transfer between Alcohols and Ketones. In: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 36 (1997), S. 285
- [56] HAN, H.S. ; JANDA, K.D.: Soluble Polymer-Bound Ligand-Accelerated Catalysis: Asymmetric Dihydroxylation. In: *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996), Nr. 32, S. 7632
- [57] HARRIS, M.C.J. ; JACKSON, M. ; LENNON, I.C. ; RAMSDEN, J.A. ; SAMUEL, H.: Synthesis of Vinylglycol via Phtalimidovinylglycol. In: *Tetrahedron Letters* 41 (2000), S. 3187
- [58] HARTLEY, F.R.: Supported metal complex catalysis. In: HARTLEY, F.R. (Hrsg.): *The Chemistry of Metal-Carbon Bond* Bd. 4. Wiley, 1985
- [59] HARWIG, C.W. ; GRAVERT, D.J. ; JANDA, K.D.: Soluble Polymers: New Options in both Traditional and Combinatorial Synthesis. In: *Chemtracts - Organic Chemistry* 12 (1999), S. 1
- [60] HASHIGUCHI, S. ; FUJII, A. ; TAKEHARA, J. ; IKARIYA, T. ; NOYORI, R.: Asymmetric Transfer Hydrogenation of Aromatic Ketones Catalyzed by Chiral Ruthenium(II) Complexes. In: *J. Am. Chem. Soc.* 117 (1995), S. 7652
- [61] HODGSON, H.H. ; BEARD, H. G.: Bromoderivatives of m-Hydroxybenzaldehyd. In: *J. Chem. Soc.* (1925), S. 875
- [62] HOOTS, J.E. ; RAUCHFUSS, T.B. ; WROBLESKI, D.A.: Substituted Triarylphosphines. In: *Inorg. Synth.* 21 (1982), S. 175
- [63] HOUGEN, O.A. ; WATSON, K.M.: *Chemical Process Principles*. New York : John Wiley, 1947

Literaturverzeichnis

- [64] HOVESTAD, N.J. ; EGGELING, E.B. ; HEIDBÜCHEL, H.J. ; JASTRZEBSKI, J.T.B.H. ; KRAGL, U. ; KEIM, W. ; VOGT, D. ; KOTEN, G. van: Selektive Hydrovinylierung von Styrol im Membranreaktor: Anwendung mit hemilabilen P,O-Liganden. In: *Angew. Chem.* 111 (1999), Nr. 11, S. 1763
- [65] ITSUNO, S. ; KOICHI, I. ; TOSHIHIRO, M. ; KANADA, N. ; HIRAO, A. ; NAKAHAMA, S.: Asymmetric Reductions of Aromatic Ketones in a Continuous Flow System. In: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 59 (1986), S. 3329
- [66] JANDEL, L. ; SCHULTE, B. ; BÜCKMANN, A.F. ; WANDREY, C.: Quantitative Description of the Rejection of Polymeric Catalyst by Ultrafiltration Membranes. In: *Journal of Membrane Science* 7 (1980), S. 185
- [67] JIANG, Y.T. ; JIANG, Q.Z. ; ZHANG, X.M.: A New Chiral Bis(Oxazolinylmethyl)Amine Ligand for Ru-Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones. In: *J. Am. Chem. Soc.* 120 (1998), Nr. 15, S. 3817
- [68] JIANG, Y.T. ; JIANG, Q.Z. ; ZHU, G.X. ; ZHANG, X.M.: New Chiral Ligands for Catalytic Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones. In: *Tetrahedron Letters* 38 (1997), Nr. 37, S. 6565
- [69] JOHNSTONE, R.A.W. ; WILBY, A.H. ; ENTWISTLE, I.D.: Heterogeneous Catalytic Transfer Hydrogenation and its Relation to other Methods for Reduction of Organic Compounds. In: *Chem. Rev.* 85 (1985), Nr. 2, S. 129
- [70] KEITH, J.M. ; LARROW, J.F. ; JACOBSEN, E.N.: Practical Considerations in Kinetic Resolution Reactions. In: *Adv. Synth. Catal.* 343 (2001), Nr. 1, S. 5
- [71] KENDRICK, T.C. ; PARBHOO, B. ; WHITE, J.W.: Siloxane Polymers and Copolymers. In: Z.RAPPOPORT, S. Patai a. (Hrsg.): *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*. New York : John Wiley and sons, 1989
- [72] KENNY, J.A. ; VERSLUIS, K. ; HECK, A.J.R. ; WALSGROVE, T. ; WILLS, M.: The Detection of Intermediates in the Ruthenium(II)-Catalysed Asymmetric Hydrogenation of Ketones Using Electrospray Ionisation Mass Spectrometry. In: *Chem. Commun.* (2000), S. 99
- [73] KIRK, K.L.: Synthesis and Adrenergic Activity of Ring-Fluorinated Phenylephredines. In: *Journal of Medical Chemistry* 29 (1986), S. 1982
- [74] KÖLLNER, C. ; PUGIN, B. ; TOGNI, A.: Dendrimers Containing Chiral Ferrocenyl Diphosphine Ligands for Asymmetric Catalysis. In: *J. Am. Chem. Soc.* 120 (1998), S. 10274
- [75] KRAGL, U. ; DREISBACH, C.: Kontinuierliche asymmetrische Synthese in einem Membranreaktor. In: *Angew. Chem.* 108 (1996), Nr. 6, S. 684

- [76] KRAGL, U. ; DREISBACH, C. ; WANDREY, C.: Membrane Reactors in Homogeneous Catalysis. In: CORNILS, B. (Hrsg.) ; HERRMANN, W.A. (Hrsg.): *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*. New York : VCH, 1996, S. 832
- [77] KRUSE, W. ; HUMMEL, W. ; KRAGL, U.: Alcohol-Dehydrogenase-Catalyzed Production of Chiral Hydrophobic Alcohols. In: *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 115 (1996), S. 239
- [78] KULA, M.-R. ; WANDREY, C.: Continuous Enzymatic Transformation in an Enzyme-Membrane Reactor with Simultaneous NADH Regeneration. In: *Meth. Enzymol.* 136 (1987), S. 9
- [79] LANEMAN, S.A.: Transition Metal Catalyzed Hydrogenations, Isomerizations, and Other Reactions. In: AGER, D.J. (Hrsg.): *Handbook of Chiral Chemicals*. New York : Marcel Dekker, 1999
- [80] LANGER, T. ; HELMCHEN, G.: Highly Efficient New Catalysts for Enantioselective Transfer Hydrogenation of Ketones. In: *Tetrahedron Letters* 37 (1996), Nr. 9, S. 1381
- [81] LAUE, S. ; GREINER, L. ; WÖLTINGER, J. ; LIESE, A.: Continuous Application of Chemzymes in a Membrane Reactor: Asymmetric Transfer Hydrogenation of Acetophenone. In: *Adv. Synth. Catal.* 343 (2001), Nr. 6-7, S. 711
- [82] LIEK, C. ; MACHNITZKI, P. ; NICKEL, T. ; SCHENK, S. ; TEPPER, M. ; STELZER, O.: Wasserlösliche Phosphane - Hydrophile Derivate des Triphenylphosphans mit NH₂-, COOH- und P(O)(OR)₂-funktionalisierten Seitenketten. In: *Z. Naturforschung* 54 (1999), S. 1532
- [83] LIESE, A. ; SEELBACH, K. ; WANDREY, C.: *Industrial Biotransformation*. Weinheim : Wiley-VCH, 2000
- [84] LIU, W.: Resolutions at Large Scale: Case Studies. In: AGER, D.J. (Hrsg.): *Handbook of Chiral Chemicals*. New York : Marcel Dekker, 1999
- [85] LOO, J.A.: Electrospray Ionization Mass Spectrometry: A Technology for Studying Noncovalent Macromolecular Complexes. In: *International Journal of Mass Spectrometry* 200 (2000), S. 175
- [86] MALMSTRÖM, T. ; ANDERSSON, C.: Enantioselective Hydrogenation in Water Catalysed by Rhodium Phospine Complexes Bound to Polyacrylic Acid. In: *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 139 (1999), S. 259
- [87] MASHIMA, K. ; ABE, T. ; TANI, K.: The Half-Sandwich Hydride and 16-Electron Complexes of Rhodium and Iridium Containing (1S,2S)-N-(P-Toluenesulfonyl)-1,2- Diphenylethylenediamine: Relevant to the Asymmetric Transfer Hydrogenation. In: *Chemistry Letters* (1998), Nr. 12, S. 1201

Literaturverzeichnis

- [88] MASTERS, C.: *Homogeneous Transition Metal Catalysis- A gentle Art*. London : Chapman and Hall, 1981
- [89] MATSUMURA, K. ; HASHIGUCHI, S. ; IKARIYA, T. ; NOYORI, R.: Asymmetric Transfer Hydrogenation of α,β -Acetylenic Ketones. In: *J. Am. Chem. Soc.* 119 (1997), Nr. 37, S. 8738
- [90] MERRIFIELD, R.B.: Solid Phase Peptide Synthesis. In: *J. Org. Chem.* 85 (1963), S. 2149
- [91] MIYAGI, M. ; TAKEHARA, J. ; COLLET, S. ; OKANO, K.: Practical Synthesis of (*S*)-1-(3-Trifluoromethylphenyl)ethanol via Ruthenium(II)-Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation. In: *Organic Process Research and Development* 4 (2000), Nr. 5, S. 346
- [92] MUELLER, D. ; UMBRIGHT, G. ; WEBER, B. ; PFALTZ, A.: C2-Symmetric Oxazole as Chiral Ligands for Enantioselective Catalysis. In: *Helv. Chim. Acta* 74 (1991), S. 232
- [93] MURATA, K. ; IKARIYA, T.: New Chiral Rhodium and Iridium Complexes with Chiral Diamine Ligands for Asymmetric Transfer Hydrogenation of Aromatic Ketones. In: *J. Org. Chem.* 64 (1999), Nr. 7, S. 2186
- [94] NAOTA, T. ; TAKAYA, H. ; MURAHASHI, S.I.: Ruthenium-Catalyzed Reactions for Organic Synthesis. In: *Chem. Rev.* 98 (1998), Nr. 7, S. 2599
- [95] NEWKOME, G.R. ; MOOREFIELD, C.N. ; VÖGTLE, F.: *Dendritic Molecules: Concept, Synthesis and Perspectives*. Weinheim : VCH, 1996
- [96] NOLL, W.: *Chemie und Technologie der Silicone*. Weinheim : Verlag Chemie GmbH, 1968
- [97] NORDIN, S.J.M. ; ROTH, P. ; TARNAI, T. ; ALONSO, D.A. ; BRANDT, P. ; ANDERSSON, P.G.: Remote Dipole Effects as a Means to Accelerate [Ru(Amino Alcohol)]-Catalyzed Transfer Hydrogenation of Ketones. In: *Chem. Eur. J.* 7 (2001), Nr. 7, S. 1431
- [98] NOYORI, R.: *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*. Chichester : John Wiley, 1994
- [99] NOYORI, R.: Asymmetric Hydrogenation. In: *Acta Chemica Scandinavica* 50 (1996), Nr. 4, S. 380
- [100] NOYORI, R. ; HASHIGUCHI, S.: Asymmetric Transfer Hydrogenation Catalyzed by Chiral Ruthenium Complexes. In: *Accounts of Chemical Research* 30 (1997), Nr. 2, S. 97
- [101] NOYORI, R. ; TAKAYA, H.: BINAP: An Efficient Chiral Element for Asymmetric Catalysis. In: *Accounts of Chemical Research* 23 (1990), S. 345

- [102] OJIMA, I.: The Hydrosilylation Reaction. In: PATAI, S. (Hrsg.) ; RAPPOPORT, Z. (Hrsg.): *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*. New York : John Wiley and Sons, 1989, S. 1479
- [103] OJIMA, I.: *Catalytic Asymmetric Synthesis*. New York : VCH, 1993
- [104] OOSTEROM, G.E. ; REEK, J.N.H. ; KAMER, P.C.J. ; LEEUWEN, P.W.N.M.: Übergangsmetallkatalyse mit funktionalisierten Dendrimeren. In: *Angew. Chem.* 113 (2001), S. 1879
- [105] PALMER, M.J. ; WILLS, M.: Asymmetric Transfer Hydrogenation of C=O and C=N Bonds. In: *Tetrahedron: Asymmetry* 10 (1999), Nr. 11, S. 2045
- [106] PANSTER, P. ; WIELAND, S.: Immobilization. In: CORNILS, B. (Hrsg.) ; HERRMANN, W.A. (Hrsg.): *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*. Weinheim : Wiley-VCH, 2000, S. 605
- [107] PETRA, D.G.I. ; KAMER, P.C.J. ; LEEUWEN, P.W.N.M. ; GOUBITZ, K. ; LOON, A.M.v. ; VRIES, J.G.d. ; SCHOEMAKER, H.E.: Chiral Induction Effects in Ruthenium (II) Amino Alcohol Catalysis Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones: An Experimental and Theoretical Approach. In: *Chem. Eur. J.* 6 (2000), Nr. 15, S. 2818
- [108] PIGNOLET, L.H.: *Homogeneous Catalysis with Metal Phosphine Complexes*. New York : Plenum Press, 1983
- [109] PITTMAN, C.U.: Polymer Supported Catalysts. In: WILKINSON, C.G. (Hrsg.) ; STONE, F.G.A. (Hrsg.): *Comprehensive Organometallic Chemistry* Bd. 8. Oxford : Pergamon Press, 1982, S. 553
- [110] PÜNTNERER, K. ; SCHWENK, L. ; KNOCHEL, P.: New Efficient Catalysts for Enantioselective Transfer Hydrogenations. In: *Tetrahedron Letters* 37 (1996), S. 8165
- [111] RISSOM, S. ; BELICZEY, J. ; GIFFELS, G. ; KRAGL, U. ; WANDREY, C.: Asymmetric Reduction of Acetophenone in Membrane Reactors: Comparison of Oxazaborolidine and Alcohol Dehydrogenase Catalyzed Processes. In: *Tetrahedron: Asymmetry* 10 (1999), S. 923
- [112] ROZZELL, J.D.: Commercial Scale Biocatalysis: Myths and Realities. In: *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 7 (1999), S. 2253
- [113] SAMMAKIA, T. ; STANGELAND, E.L.: Transfer Hydrogenation with Ruthenium Complexes of Chiral (Phosphinoferrocenyl)Oxazolines. In: *J. Org. Chem.* 62 (1997), Nr. 18, S. 6104
- [114] SCHÖFFSKI, K.: Wasserbestimmung nach dem Karl-Fischer Verfahren. In: *Chemie in unserer Zeit* 3 (2000), S. 170
- [115] SEGEL, I.H.: *Enzyme Kinetics*. London : John Wiley and Sons, 1975

- [116] SIRKAR, K.K ; SHANBHAG, P.V. ; KOVVALI, A.S.: Membrane in a Reactor: A Functional Perspective. In: *Ind. Eng. Chem. Res* 38 (1999), S. 3715
- [117] SMET, K. D. ; AERTS, S. ; CEULEMANS, E. ; VANKELECOM, I.F.J. ; JACOBS, P.A.: Nanofiltration-Coupled Catalysis to Combine the Advantages of Homogeneous and Heterogeneous Catalysis. In: *Chem. Commun.* (2001), S. 597
- [118] STILLGER, T.: *Pervaporation in einem Hybridverfahren zur substratgekoppelten Cofaktorregenerierung*, Universität Bonn, Diss., 2000
- [119] STINSON, S.C.: Counting on Chiral Drugs. In: *Chemical and Engineering News* 76 (1998), Nr. 38, S. 38
- [120] STINSON, S.C.: Chiral Triumphs. In: *Chemical and Engineering News* 22 November (1999), S. 57
- [121] STINSON, S.C.: Chiral Drugs. In: *Chemical and Engineering News* 20 Oktober (2000), S. 57
- [122] STOOP, R.M. ; BACHMANN, S. ; VALENTINI, M. ; MEZZETTI, A.: Ruthenium(II) Complexes with Chiral Tetradentate P2N2 Ligands Catalyze the Asymmetric Epoxidation of Olefins with H₂O₂. In: *Organometallics* 39 (2000), Nr. 21, S. 4903
- [123] SUN, Y. ; WANG, J. ; LEBLOND, C. ; LANDAU, R.N. ; LAQUIDARA, J. ; SOWA, J.R. ; BLACKMOND, D.G.: Kinetic Influences on Enantioselectivity in Asymmetric Catalytic Hydrogenation. In: *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 115 (1997), S. 495
- [124] TAKEHARA, J. ; HASHIGUSHI, S. ; FUJII, A. ; INOUE, S. ; IKARIYA, T. ; NOYORI, R.: Amino Alcohol Effects on the Ruthenium(II)-Catalysed Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones in Propan-2-ol. In: *Chem. Commun.* (1996), S. 233
- [125] UEMATSU, N. ; FUJII, A. ; HASHIGUSHI, S. ; IKARIYA, T. ; NOYORI, R.: Asymmetric Transfer Hydrogenation of Imines. In: *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996), S. 4916
- [126] VANDELL, V.E. ; LIMBACH, P.A.: Electrospray Ionization Mass Spectrometry of Metalloporphyrins. In: *Journal of Mass Spectrometry* 33 (1998), S. 212
- [127] VANKELECOM, I.F.J. ; JACOBS, P.A.: Catalyst Immobilization on Inorganic Supports. In: DE VOS, W.E. (Hrsg.) ; VANKELECOM, I.F.J. (Hrsg.) ; JACOBS, P.A. (Hrsg.): *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*. Weinheim : Wiley-VCH, 2000
- [128] VOS, W.E. D. ; VANKELECOM, I.F.J. ; JACOBS, P.A.: *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*. Weinheim : Wiley-VCH, 2000
- [129] WÖLTINGER, J. ; BOMMARIUS, A.S. ; DRAUTZ, K. ; WANDREY, C.: The Chemzyme Membrane Reactor in the Fine Chemical Industry. In: *Organic Process Research and Development* 5 (2001), S. 241

- [130] WÖLTINGER, J. ; H.HENNIGES ; KRIMMER, H.P. ; BOMMARIUS, A.S. ; DRAUTZ, K.: Application of the Continuous Sharpless Dihydroxylation. In: *Tetrahedron: Asymmetry* 12 (2001), S. 2095
- [131] WOLBERG, M. ; HUMMEL, W. ; WANDREY, C. ; MÜLLER, M.: Higly Regio- and Enantioselective Reduction of 3,5-Dioxocaboxylates. In: *Angew. Chem.* 112 (2000), Nr. 23, S. 4476
- [132] WONG, W.K. ; CHIK, T.W. ; HUI, K.N. ; WILLIAMS, I. ; FENG, X. ; MAK, T.C.W. ; CHE, C.M.: Preparation of Chiral Diiminodiphosphine and Diaminodiphosphine Ligands and their Cu-I and Ag-I Complexes - X-Ray Crystal-Structures of (Cu(1S,2S-Cyclohexyl-P2N2))(PF6) and (Ag(1R,2R-Cyclohexyl-P2N2H4))(BF4). In: *POLYHEDRON* 15 (1996), Nr. 24, S. 4447
- [133] YAMAKAWA, M. ; ITO, H. ; NOYORI, R.: The Metal-Ligand Bifunctional Catalysis: A Theoretical Study on the Ruthenium(II)-Catalyzed Hydrogen Transfer between Alcohols and Carbonyl Compounds. In: *J. Chem. Soc.* 122 (2000), S. 1466
- [134] YILGOR, I. ; GRATH, J. M.: Polysiloxane Containing Copolymers: A Survey of Recent Developments. In: OLIVE, D. (Hrsg.): *Advances in Polymer Science* Bd. 86. Heidelberg : Springer Verlag, 1988
- [135] ZASSINOVICH, G. ; MESTRONI, G. ; GLADIALI, S.: Asymmetric Hydrogen Transfer Reactions Promoted by Homogeneous Transition Metal Catalysts. In: *Chem. Rev.* 92 (1992), S. 1051
- [136] ZELINSKI, T. ; LIESE, A. ; WANDREY, C. ; KULA, M-R.: Asymmetric Reductions in Aqueous Media: Enzymatic Synthesis in Cyclodextrin Containing Buffers. In: *Tetrahedron: Asymmetry* 10 (1999), S. 1681

Forschungszentrum Jülich
in der Helmholtz-Gemeinschaft



Jül-4041
März 2003
ISSN 0944-2952