

**Enantioselektive katalytische Hydrierung
mit polymerfixiertem Katalysator
auf einer Kieselgurmatrix**

Dissertation

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

2004

vorgelegt von

Karl Jaser

Tag der mündlichen Prüfung:

27.07.2004

Dekan:

Prof. Dr. H. Probst

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. U. Nagel

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. H. A. Mayer

Die vorliegende Arbeit wurde am
Institut für Anorganische Chemie
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
unter Leitung von
Herrn Professor Dr. rer. nat. Ulrich Nagel
durchgeführt.

Meinem sehr verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. U. Nagel

danke ich herzlich für das interessante Thema, die sehr gute Betreuung, die hervorragenden Arbeitsbedingungen und die tieferen Einblicke in andere Gebiete während der vielen fruchtbaren Diskussionen.

Mein besonderer Dank gilt:

- Herrn M. Steimann für seine ständige Hilfsbereitschaft bei chemischen und apparativen Problemen und bei der Behebung von Problemen am Computer,
- Frau H. Dorn und die Mitarbeiter des AK Mayer für die NMR-Messungen,
- Frau B. Saller für die IR-Spektren,
- Herrn K. Eichele und Herrn M. Marzini für die Festkörper-NMR-Messungen,
- Herrn S. Steinbrecher für die Rasterelektronenmikroskopaufnahmen,
- Frau R. Conrad und Herrn Dr. H. D. Ebert für die Beseitigung bürokratischer Probleme,
- Meinen Arbeitskollegen Herrn Manfred Steimann, Herrn Dr. Murat Ciftci, Herrn Dr. Dragan Stanojevic, Herrn Armin Rau, Herrn Jens Dünkel, Herrn Arne Siessegger, Herrn Stefan Knobl und Herrn Martin Rentsch für das sehr gute Arbeitsklima, ihre stete Hilfsbereitschaft und ihren freundschaftlichen Umgang,
- Herrn Dr. Stefan Fuchs, Frau Dr. Isabel Walker, Frau Dr. Angelika Winter, Frau Michaela Reginek und Herrn Ilgar Mamedov für die vielfältige und freundliche Hilfe,
- Meinen Freunden und Bekannten für die gemeinsamen außerchemischen Gespräche.

„Was Gott getrennt hat, soll der Mensch nicht zusammenführen“

N. Wiberg

1. Einleitung.....	1
1.1. Allgemeines	1
1.1.1. Chiralität	1
1.1.2. Entstehung der Chiralität.....	3
1.2. Ziele dieser Arbeit	8
2. Allgemeiner Teil.....	9
2.1. Reaktionsmechanismus	9
2.1.1. Katalysatorvorläufer und Bildung des Solvens-Komplexes	9
2.1.2. Substratkoordination.....	12
2.1.3. Oxidative Addition des Wasserstoffes	12
2.1.4. Der σ -Alkyl-Komplex.....	15
2.2. Synthese der Katalysatoren	17
2.2.1. Liganden.....	17
2.2.1.1. Synthese des PYRPHOS-Liganden.....	17
2.2.1.2. Stereochemie und Bezeichnung	21
2.2.2. Darstellung des Polymer-Kieselgur-Katalysators.....	23
2.2.2.1. Darstellung auf Weg 1	24
2.2.2.2. Darstellung auf Weg 2	27
2.2.2.3. Darstellung auf Weg 3	29
2.2.2.4. Darstellung auf Weg 4	30
2.2.2.5. Direkte Anbindung des Katalysators an Kieselgel.....	36
2.3. Batch-Reaktor	40
2.3.1. Aufbau des Batch-Reaktors.....	41
2.3.2. Katalyse.....	42
2.3.3. Aufarbeitung und Bestimmung des ee-Wertes	45
2.4. Durchflussreaktor	45

2.4.1. Aufbau und Funktionsweise	46
2.4.2. Katalyse.....	48
2.4.2.1. Reaktorlauf 1.....	48
2.4.2.2. Reaktorlauf 2 und 3.....	50
2.4.2.4. Reaktorlauf 4.....	55
3. Experimenteller Teil.....	59
3.1. Allgemeine Bemerkungen	59
3.1.1. Arbeitstechnik	59
3.1.2. Analysen.....	59
3.1.3. Ausgangsverbindungen	60
3.2. Darstellung von [P,3R,4R,P']-1-(tert-Butoxycarbonyl)-3,4-bis-(di(2-tolyl)phosphanyl)-pyrrolidin	61
3.2.1. 2-Tolylphosphan	61
3.2.2. [P,3R,4R,P']-1-(tert-Butoxycarbonyl)-3,4-bis(mono(2-tolyl)phosphanyl)-pyrrolidin.....	62
3.2.3. [P,3R,4R,P']-1-(tert-Butoxycarbonyl)-3,4-bis(di(2-tolyl)phosphanyl)-pyrrolidin.....	63
3.3. Darstellung des Rhodium-PYRPHOS-Katalysators	64
3.4. Anbinden des Katalysators auf eine Kieselgurmatrix	65
3.4.1. Weg 1	65
3.4.2. Weg 2	66
3.4.3. Weg 3	67
3.4.4. Weg 4	67
3.4.5. Direkte Anbindung des Rhodium-PYRPHOS-Katalysators	68
3.5. Darstellung des Katalysator-Polymers ohne Kieselgur	69
3.6. Katalyse	69

3.6.1. Batch-Betrieb.....	69
3.6.2. Durchflussreaktor	70
3.6.3. Bestimmung des Umsatzes.....	70
3.6.4. Gaschromatographie	71
4. Zusammenfassung	72
5. Literaturverzeichnis	74
6. Anhang	80
6.1. Abkürzungsverzeichnis	80
6.2. Abbildungsverzeichnis	82

1. Einleitung

1.1. Allgemeines

1.1.1. Chiralität

Chiralität (von griechisch: χείρ (cheir)= Hand) begegnet uns im täglichen Leben, ohne dass man sich dessen bewusst ist. Sei es das Anziehen von Schuhen, das Händeschütteln, die Gewinde von Schrauben, oder in der Natur die Spirale von Schneckenhäusern oder der Drehsinn von Kletterpflanzen wie Bohnen oder Hopfen. Neben der makroskopischen Chiralität gibt es auch die Chiralität auf molekularer Ebene, wobei zwischen diesen beiden Bereichen keine direkte Beziehung besteht.

In der Chemie ist die Chiralität meistens auf ein asymmetrisch substituiertes, tetraedrisches Kohlenstoffatom zurückzuführen. Die beiden Enantiomere unterscheiden sich nur in ihrer Wirkung auf das polarisierte Licht, sofern sie sich in einer achiralen Umgebung befinden. Biologische Vorgänge laufen in einer chiralen Umgebung ab, was dazu führt, dass die Enantiomere oft sehr unterschiedliche biologische Wirkungen zeigen^[1]. In der folgenden Tabelle sind einige Beispiele zusammengefasst.

Tabelle 1: Beispiele für die biologische Wirkung verschiedener Enantiomerenpaare

Name der Verbindung	Absolute Konfiguration	Biologischer Effekt
Asparagin	<i>R</i>	süß
	<i>S</i>	bitter
Limonen	<i>R</i>	Orangenaroma
	<i>S</i>	Zitronenaroma
Propranolol	<i>R</i>	Kontrazeptivum
	<i>S</i>	blutdrucksenkend
Thalidomid	<i>R</i> (Contergan)	Sedativum
	<i>S</i>	extrem teratogen
Chloramphenicol	<i>R, R</i>	antibakteriell
	<i>S, S</i>	inaktiv
Ethambutol	<i>R, R</i>	verursacht Blindheit
	<i>S, S</i>	tuberkulostatisch
Paclobutrazol	<i>R, R</i>	Fungizid
	<i>S, S</i>	Wachstumsregulator für Pflanzen
Deltamethrin	<i>R, R, S</i>	potentes Insektizid
	<i>S, S, R</i>	inaktiv

1.1.2. Entstehung der Chiralität

Es stellt sich nun die Frage, woher die Homochiralität der biologisch relevanten Moleküle stammt^[2]. Obwohl schon 150 Jahre vergangen sind, seit es Louis Pasteur gelang, Weinsäure zu trennen^[3, 4], ist der Ursprung der Chiralität noch immer nicht erforscht^[5-8]. Es gibt aber mehrere theoretische Ansätze, die auf physikalischen Grundlagen beruhen. Die experimentelle Bestätigung dieser Theorien gestaltet sich schwierig, da die Dauer der Untersuchungen zu kurz ist, und ein naturgetreues Modellsystem zur Selektion von L-Aminosäuren und D-Zucker erst noch entwickelt werden muss^[9]. Louis Pasteur versuchte auch, chirale Kristalle in einem Magnetfeld zu züchten, später führte er die Reaktionen in einer Zentrifuge durch, oder er lies Pflanzen in rotierenden Gefäßen wachsen, um die optische Aktivität zu induzieren, aber alle diese Versuche schlugen fehl, um enantiomerenangereicherte Verbindungen herzustellen^[10]. Emil Fischer stellte später auf Grundlage der stereochemischen Analyse von Le Bel und van't Hoff fest, dass zur Erzeugung optisch aktiver Moleküle ein asymmetrisches Molekül die folgenden Reaktionen kontrollieren kann^[11, 12], und es wurde das „Schlüssel-Schloss-Prinzip“ als Mechanismus bei der Umsetzung zu chiralen Verbindungen vorgeschlagen^[13]. Diese Theorie erklärt zwar die Übertragung der chiralen Information von einem Molekül auf ein anderes, sie sagt aber nichts aus über den Ursprung der Chiralität in Biomolekülen und die Bevorzugung von L-Aminosäuren und D-Zuckern, noch über die Verstärkung eines kleinen Enantiomerenüberschusses.

Bis 1957 ging man noch davon aus, dass die Natur auf atomarer Ebene symmetrisch, und daher die natürliche Bevorzugung der L-Aminosäuren und D-Zucker zufällig sei. Man erklärte die Ansammlung eines der Enantiomere, indem man davon ausging, dass im frühen Stadium der Evolution primitive Lebensformen sowohl über D-

als auch über L-Bausteine verfügten, und in der nächsten Phase der Evolution ein Enantiomer zu klaren Vorteilen führte, so dass die anderen Lebensformen im Verlauf des Evolutionsprozesses ausgestorben sind^[14]. Jetzt wird allgemein davon ausgegangen, dass die Homochiralität keinen biogenen Ursprung hat^[14, 15]. Viele Experimente belegen die effektive und stereoselektive Bildung von Oligonucleotiden und Polypeptid- α -Helices mit enantiomerenreinen Monomeren. Eschenmoser et al. zeigten, dass Pyranosid-Nucleotide zu Oligomeren zusammengeführt werden können, die die gleiche Chiralität aufweisen wie das Templat. Wird eine D-Ribopyranosyl-Einheit an einer beliebigen Position gegen eine L-Einheit ausgetauscht, nimmt die Oligomerisierungsgeschwindigkeit um zwei Größenordnungen ab^[16]. Andere experimentelle Hinweise auf die zufällige Bildung von optisch aktiven organischen Molekülen liefert die spontane Trennung racemischer Verbindungen, was zu einem Gemisch der Kristalle der beiden Enantiomere führt, und die bevorzugte Kristallisation eines von zwei sich schnell ineinander umwandelnden Enantiomeren aus einer Lösung, was Havinga am Beispiel von Allylethylmethylphenylammoniumiodid zeigte^[17-19]. Auch die stereoselektive Adsorption eines der Enantiomere einer racemischen Verbindung auf Quarz, wie von Bonner et al. bewiesen wurde, wird als Mechanismus zur Ansammlung eines Enantiomers in der Natur angesehen, was aber als Mechanismus zur Erklärung der präbiotischen Homochiralität unwahrscheinlich ist, da links- und rechtsdrehender Quarz auf der Erde in gleichen Mengen vorhanden ist^[20-22].

In den letzten Jahren wird auch der extraterrestrische Ursprung als Quelle einheitlicher chiraler Verbindungen diskutiert. So wurde an dem im Jahre 1969 in Australien eingeschlagenen Murchison-Meteoriten ein signifikanter Enantiomerenüberschuss an L-Alanin, aber auch α -alkylierte, nicht natürliche Aminosäuren entdeckt^[23, 24]. Dies spricht dafür, dass die asymmetrische Photolyse von organischem Material mit circu-

lar polarisiertem Licht in den interstellaren Wolken große Mengen an optisch aktiven Molekülen erzeugt.

Es wurden auch zahlreiche Versuche beschrieben, die Chiralität durch physikalische Kräfte zu erzeugen. 1939 wurden Versuche beschrieben, in denen die photochemische asymmetrische Synthese durch linear polarisiertes Licht in einem Magnetfeld durchgeführt wurde, aber die dabei erhaltenen, sehr niedrigen optischen Ausbeuten konnten nicht reproduziert werden^[25, 26]. Auch später durchgeführte Versuche erwiesen sich als nicht reproduzierbar, so dass die beobachteten sehr geringen optischen Drehwerte auf einen zufälligen Enantiomerenüberschuss zurückzuführen sind, was im Grunde für alle derartigen Versuche gilt, das heißt, es wurde noch keine eindeutige absolute asymmetrische Synthese durch chirale Feldeffekte beschrieben^[2].

Neben magnetischen Einflüssen auf die absolute asymmetrische Synthese sollte theoretisch auch circular polarisiertes Licht (CPL) einen Überschuss eines Enantiomers verursachen, vorausgesetzt die umzusetzenden Moleküle absorbieren sichtbares oder UV-Licht. Es gibt drei unterschiedliche Typen von enantioselektiven Umsetzungen, die durch CPL-Bestrahlung beeinflusst werden. Zum einen kann CPL eines der Enantiomere eines Racemats bevorzugt photolytisch zersetzen, so dass sich das verbleibende Stereoisomer anreichert. Dies wurde zuerst an einer alkalischen Kupfertartratlösung gezeigt, da Kupfertartrat ungleiche Absorptionen für rechts- und linksgängiges CPL im roten Bereich des Spektrums aufweist^[27, 28]. Später wurden Stereoselektivitäten von bis zu 20% für Campher und 30% für *trans*-Bicyclo[4.3.0]nonan-8-on von Kagan et al. erreicht^[29, 30].

Der zweite Mechanismus, durch den enantioselektive Reaktionen mit CPL durchgeführt werden können, ist die partielle photochemische Enantiomerentrennung, das heißt ein Deracemisierungsprozess von photochemisch ineinander überführbaren Enantiomeren. Dies wurde zuerst bei einer racemischen Chromoxalatlösung beob-

achtet, die durch Bestrahlung mit CPL nach und nach einen optischen Drehwert aufwies. Dabei regt das CPL selektiv eines der beiden Enantiomere von Chromoxalat an, und von diesem angeregten Zustand aus findet Racemisierung statt, so dass sich das andere Enantiomer, das nicht angeregt wird, in der Lösung anreichern wird. Auch andere zweizählige, oktaedrische Cr(III)-Komplexe zeigen dieses Verhalten^[31-34].

Daneben wird auch CPL für die absolute asymmetrische Synthese eingesetzt, das heißt eine optisch aktive Verbindung wird ausgehend von einem prochiralen Edukt enantioselektiv gebildet. Helicene eignen sich für diese asymmetrische Synthese am besten, da sie extrem hohe optische Drehwerte aufweisen und durch photochemischen Ringschluss und anschließende Oxidation eines Diarylethylens in Gegenwart von Iod gebildet werden^[35, 36]. CPL führt dabei das *cis*-Alken in den niedrigsten angeregten Singulett-Zustand über, in dem die Rotation um die Aryl-Ethylen-Bindung nur eine geringe Energie benötigt, und die Reaktion stattfinden kann.

Wird die CPL als Ursprung der Homochiralität der Biomoleküle angenommen, so muss erwähnt werden, dass nur eine sehr kleine Menge des Lichts, das auf die Erde fällt, circular polarisiert ist. Die Forschungsergebnisse sind aber trotzdem interessant, da man im Labor leicht CPL erzeugen, und somit absolute asymmetrische Synthesen durchführen kann.

1957 stellten Lee und Yang die Theorie der Paritätsverletzung auf, da sie experimentell beobachteten, dass bei einem radioaktiven Zerfall die β -Teilchen eine intrinsische Asymmetrie zeigen: linksgängige (*L*)-Elektronen werden gegenüber den rechtsgängigen (*R*)-Elektronen bevorzugt gebildet^[37, 38]. Die Betrachtung der elektromagnetischen und der schwachen Wechselwirkung führt zur paritätsverletzenden elektro-schwachen Wechselwirkung, aus der die Z-Kraft resultiert. Diese Kraft wirkt zwischen den Elektronen und dem Atomkern und kann zwischen links und rechts unterschei-

den. Quantenmechanische Berechnungen ergeben einen energetischen Unterschied zwischen Enantiomeren, die als Parity Violating Energy Difference (PVED) bezeichnet wird^[39]. Ab-initio-Berechnungen von Mason und Tranter zeigen, dass die aus der Paritätsverletzung resultierende Energiedifferenz zwischen Enantiomeren bei ca. 10^{-14} Jmol⁻¹ liegt, und die L-Aminosäuren und D-Zucker energetisch günstiger liegen^[40]. Diese kleine Energiedifferenz, die etwa einem ee-Wert von 10^{-15} % entspricht, kann als Ursache der Homochiralität der Biomoleküle nur dann angesehen werden, wenn auch ein hochwirksamer Verstärkungsmechanismus angenommen wird. So gibt es Abschätzungen, nach denen unter bestimmten Bedingungen ein autokatalytischer Prozess in einem See mit einem Volumen von 4000000 m³ in einem Zeitraum von 10^4 Jahren Enantiomerenreinheit erzeugt (Kondepudi-Nelson-Szenario)^[41-43].

In den letzten Jahren erlebte die asymmetrische Synthese einen bemerkenswerten Fortschritt. Es gibt noch keine eindeutigen Beweise für die Entstehung der Homochiralität der Biomoleküle, aber die Ergebnisse der zahlreichen Versuche können im Labor zur Synthese asymmetrischer Moleküle verwendet werden.

1.2. Ziele dieser Arbeit

- Synthese des chiralen Liganden [P,3*R*,4*R*,P']-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3,4-bis-(di(2-tolyl)phosphanyl)-pyrrolidin.
- Anbinden des Katalysators [P,3*R*,4*R*,P']-3,4-bis-(diphenylphosphanyl)-pyrrolidin-rhodium(I) an Glycerin-tris[poly-propylenglycol-amingestoppt]-ether auf Kieselgur.
- Testen dieser Materialien im Batch-Reaktor auf Hydriergeschwindigkeit und Enantioselektivität.
- Einbringen dieser Materialien in den Durchflussreaktor.

2. Allgemeiner Teil

2.1. Reaktionsmechanismus

Der gesamte Mechanismus der enantioselektiven Hydrierung ist sehr komplex. Die einzelnen Elementarschritte sind gut untersucht, aber nur isoliert voneinander, was den Mechanismus aber noch nicht beweist. Daneben kann er für unterschiedliche Substrate und Katalysatoren verschieden sein, so dass man sich in vielen Fällen mit Postulierungen zufrieden geben muss.

Halpern und Landis entwickelten in den 1980er Jahren für die kationischen DIPAMP- und CHIRAPHOS-Rhodium-Komplexe einen geschlossenen Katalysezyklus, den sie auch vollständig belegen konnten^[44-46]. Streng genommen ist dieser Zyklus nur für die verwendeten Katalysatoren und das Substrat α -Acetamidozimtsäure bewiesen, aber die Elementarschritte können auf strukturell verwandte Bisphosphanliganden übertragen werden.

Der „Halpern-Zyklus“ besteht eigentlich aus zwei zueinander diastereomeren Katalysezyklen: dem „major manifold“ und dem „minor manifold“.

2.1.1. Katalysatorvorläufer und Bildung des Solvens-Komplexes

Die üblicherweise als Katalysator bezeichneten kationischen Bisphosphan-Rhodium-Komplexe sind nur die Katalysatorvorläufer. Die eigentlich aktive Spezies entsteht, wenn die den Komplex stabilisierenden Liganden diesen verlassen und durch

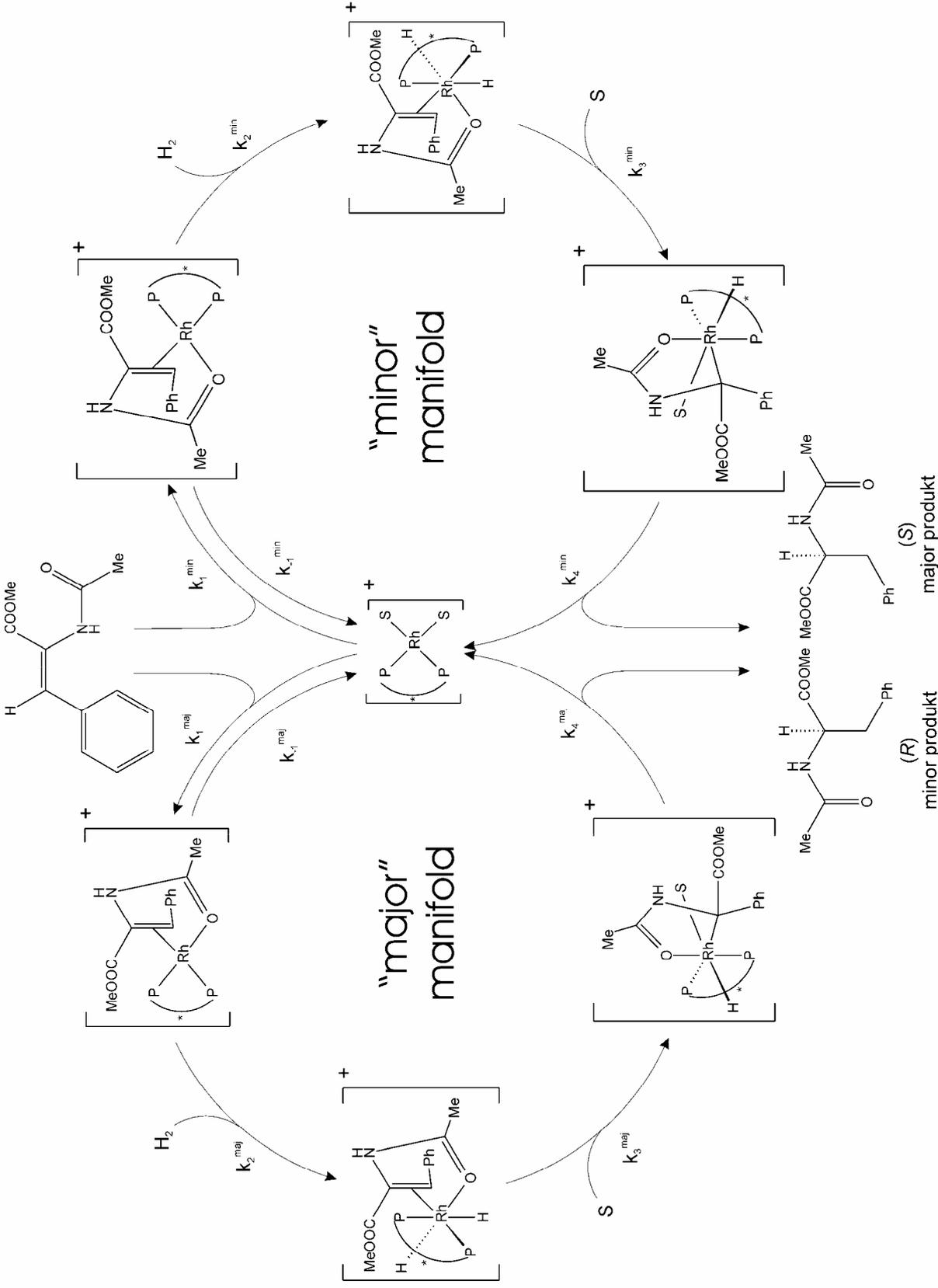


Abb. 1: Halpern-Zyklus

Solvensmoleküle ersetzt werden. Als stabilisierende Liganden wird meist Cyclooctadien (COD) verwendet. Daneben ist ein nicht koordinierendes Anion wie BF_4^- oder SbF_6^- enthalten.

Zu Beginn der Hydrierung wird zunächst die Dienkomponente COD zu Cycloocten hydriert, das eine geringere Affinität zum Rhodium besitzt als das Dien und das Edukt (α -Acetamidozimtsäure). Nun entsteht durch Koordination zweier Solvensmoleküle der sehr labile Bis-Solvens-Komplex, der die eigentliche katalytisch aktive Spezies darstellt.

Die Hydrierung des Diens kann zu einer Induktionsperiode führen, die aber bei Bisphosphanen, die Fünfringchelate mit Rhodium bilden, keine große Rolle spielt, da das Substrat langsamer hydriert wird als die vorhergehende vollständige Reduktion des Diens. Bei Siebenringchelatkomplexen ist die Hydriereschwindigkeit so hoch, dass bereits alle Substratmoleküle hydriert werden können, bevor alle aktiven Katalysatormoleküle generiert sind, so dass sich insgesamt eine zu niedrige Reaktionsgeschwindigkeit ergibt^[47, 48].

Daneben gibt es auch die Möglichkeit, den Katalysator *in situ* zu generieren, wobei von dimeren Rhodium-Chloro-Komplexen ausgegangen wird, denen das Diphosphan im leichten Überschuss zugesetzt wird, um katalytisch aktive aber achirale Rhodium-Spezies zu vermeiden, die den ee-Wert herabsetzen könnten. In geringen Mengen entsteht dabei auch der Di-Bisphosphan-Komplex, der katalytisch inaktiv ist. In der Lösung liegen Chloridionen vor, die an das Rhodium koordinieren, und somit die Katalyse beeinflussen können. Methanol scheint die Chloridionen ausreichend zu solvatisieren, sie können aber durch Zusatz von AgBF_4 ausgefällt werden.

2.1.2. Substratkoordination

Im nächsten Schritt verdrängt das eintretende Substrat die Lösemittelmoleküle und koordiniert einerseits η^2 von der Doppelbindung, andererseits über das freie Elektronenpaar des Sauerstoffs der Acetamidogruppe, so dass ein stabiler 5 $\frac{1}{2}$ -gliedriger Chelatring mit dem Rhodium entsteht. Diese Stabilität führt meist zu annähernd nullter Reaktionsordnung im Substrat. Der so erhaltene Katalysator-Substrat-Komplex ist in erster Näherung quadratisch planar, und die beiden Flächen der Doppelbindung des Substrats sind enantiotop, so dass man zwei unterschiedliche Koordinationen des Substrats an das Rhodium unterscheiden kann. Es stellt sich ein Diastereomergleichgewicht ein, das man durch $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektroskopie nachweisen und mittels Integration der Signale die Diastereomerenverteilung bestimmen kann, das jedoch temperaturabhängig ist. Oft werden die entsprechenden Iridiumkomplexe als Modellsubstanzen verwendet, da sie das eingesetzte Substrat so langsam hydrieren, dass der Substratkomplex genauer untersucht werden kann. Brown et al. veröffentlichten viele Arbeiten über die Bindungsverhältnisse verschiedener Substrate in Rhodium-Bisphosphan-Komplexen^[49-58]. Ausserdem existieren Kristallstrukturen der Substratkomplexe von Rhodium- und Iridium-Bisphosphanen, die die vorgeschlagenen Strukturen bestätigen^[59-61].

2.1.3. Oxidative Addition des Wasserstoffes

Die oxidative Addition des Wasserstoffes an den Substratkomplex ist der erste irreversible Schritt im Katalysezyklus, und daher der bestimmende Schritt für die Enantioselektion und die Geschwindigkeit. Der Wasserstoff wird paarweise übertragen, und

die beiden Wasserstoffatome stammen von demselben Molekül^[62]. Aus theoretischen Rechnungen^[63] und Simulationen^[64] geht hervor, dass der Wasserstoff entlang einer Diagonalen, die durch Phosphor, Rhodium und das Olefin, oder durch den anderen Phosphor, Rhodium und den Sauerstoff der Amidogruppe gebildet wird, in den Substratkomplex eintritt.

Während der oxidativen Addition wird das Wasserstoffmolekül aufgespalten und es bildet sich der postulierte Dihydridokomplex. Dieser Dihydridokomplex konnte bislang nicht durch die üblichen Analytikmethoden wie NMR, IR, Röntgenstrukturanalyse, ... untersucht werden, aber in jüngster Zeit berichteten Bargon und Eisenberg über neue Möglichkeiten, den Dihydrido-Schritt durch Einsatz von *para*-Wasserstoff zur Verstärkung der NMR-Empfindlichkeit zu untersuchen (ParaHydrogen Induced Polarization, PHIP), was schon bei Dihydridokomplexen von Eisen und Molybdän gelang^[62, 65-70].

Nähert sich das Wasserstoffmolekül an den Komplex, so werden die Elektronen in das antibindende Molekülorbital des H₂-Moleküls geschoben, wobei sich die H-H-Bindung lockert und es schliesslich zum Bindungsbruch kommt. Je elektronenreicher das Metallatom ist, desto leichter wird das antibindende Molekülorbital besetzt. Deshalb sollte das Rhodiumzentralatom eine gewisse Basizität aufweisen, was durch elektronenschiebende Substrate, wie der Sauerstoff der Amidogruppe, oder durch elektronenreiche Phosphanliganden, wie zum Beispiel Burks Phospholane erfolgt^[71-76]. Die üblichen Tetra-Aryl-Bisphosphane sind dagegen elektronenarm, was den Einfluss des Metallions im Katalysator steigert. Im Gegensatz zum Rhodium liefert Ruthenium mit dem schwach basischen Liganden BINAP, der nur Arylgruppen an den Phosphoratomen trägt, hervorragende Ergebnisse.

Die Größe der von den Bisphosphanliganden gebildeten Chelatringe üben einen Einfluss auf die Geschwindigkeit der oxidativen Addition aus, in der Weise, dass Sieben-

ringchelate schneller reagieren als Fünfringchelate. Ist die oxidative Addition schneller als die folgende reduktive Eliminierung des Produkts und zudem reversibel, dann ist der oben beschriebene Übergangszustand nicht mehr bestimmend für die Enantioselektivität.

Bei der Addition des Wasserstoffs wird einer der beiden Substituenten aus der Ebene gedreht, da die Addition immer *cis* verläuft.

Der Dihydrido-Komplex stellt energetisch den höchsten Punkt auf der Potentialhyperfläche dar. Da dieser Schritt irreversibel ist, ist die oxidative Addition bzw. der damit verbundene energetisch unterschiedlich hoch ausgebildete Übergangszustand der Schritt, der die Enantioselektivität bestimmt. Nach Halpern ist der *minore* Substratkomplex derjenige, der zum Überschussenantiomeren führt, so dass das Diastereomerenverhältnis der Substratkomplexe nicht entscheidend für die Produktbildung ist. Es wird postuliert, dass der zum oktaedrischen Dihydrido-Komplex führende Übergangszustand spät ist, wodurch nach dem Postulat von Hammond^[77] dieser dem Dihydrido-Komplex ähnelt. Auch die Faktoren, die den Dihydrido-Komplex stabilisieren, stabilisieren dessen Übergangszustand. Grundsätzlich ist jener Katalysator-Substratkomplex begünstigt, der sterisch am günstigsten ausgebildet ist, was für den eintretenden Wasserstoff bedeutet, dass dieser behindert wird, und die oxidative Addition somit langsamer verläuft.

Die Enantiomerenverteilung ist also zu dem Zeitpunkt festgelegt, bei dem der Wasserstoff addiert wird, die weiteren Zwischenstufen können den Weg zu einem definierten Enantiomer nicht mehr beeinflussen.

Beim Betrachten der Kinetik muss auch zwischen verschiedenen Druckbereichen unterschieden werden. Im Niederdruckbereich (bis 10 bar) verläuft die eigentliche Hydrierung langsam im Vergleich zur Assoziation und Dissoziation des Substrats, so dass sich ein ungestörtes Gleichgewicht zwischen dem bevorzugten und benachtei-

ligten Substratkomplex einstellen kann. Da die mindere Komponente erheblich schneller mit dem Wasserstoff reagiert, liefert sie das hauptsächlich anfallende Enantiomer.

Bei hohem Wasserstoffdruck ist nur die Bildungsrate des Substratkomplexes von Bedeutung. Es reagiert nun durch den erhöhten Druck auch der vorherrschende Substratkomplex schneller, was zu einem niederen Enantiomerenüberschuss führt.

Da die Reaktionsrate der Substratkoordination stärker temperaturabhängig ist als die Rate der Wasserstoffaddition, kann durch Erhöhung der Temperatur die Enantioselektivität gesteigert werden. Eine Temperaturerhöhung kann auch dazu benutzt werden, um den negativen Einfluss der Druckerhöhung auf die Enantioselektivität wieder auszugleichen, so dass eine größere Gesamtreaktionsrate erhalten werden kann.

2.1.4. Der σ -Alkyl-Komplex

Die Umlagerung des Dihydridokomplexes in den σ -Alkylkomplex verläuft im allgemeinen sehr schnell. Auch die nachfolgende reduktive Eliminierung erfolgt im Fall von CHIRAPHOS und DIPAMP als Liganden sofort. Thermodynamisch gesehen ist die Aktivierungsentropie der reduktiven Eliminierung negativ, während die der oxidativen Addition ein positives Vorzeichen trägt. Dies führt zu einer Anreicherung des σ -Alkylkomplexes bei tiefen Temperaturen, was Halpern im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ nachwies. Der Alkyligand nimmt dabei eine *cis*-Position gegenüber des verbleibenden H-Atoms ein, während die sechste Koordinationsstelle am Rh(III) von einem Solvensmolekül eingenommen wird. Im sehr gut untersuchten Fall des DIPAMP-Liganden konnte nur ein Diastereomer des σ -Alkylkomplexes gefunden werden, das andere besitzt vermutlich eine unterschiedliche Reaktivität bei der redukti-

ven Eliminierung. Dies nimmt dennoch keinen Einfluss auf die Enantioselektivität, da die vorangegangene oxidative Addition des Wasserstoffes in diesem Falle irreversibel ist.

In den meisten Fällen ist die reduktive Eliminierung des Produkts irreversibel. Der größte Teil der freien Reaktionsenthalpie der katalytischen Hydrierung wird in diesem Schritt freigesetzt. Die reduktive Eliminierung wird von zwei Solvensmolekülen unterstützt, die die frei werdenden Valenzen des Rhodiums absättigen und erneut von Substratmolekülen verdrängt werden können, um den Katalysezyklus zu schliessen.

Bei der Hydrierung von α -Acetamidozimtsäure mit einem kationischen Rhodium-PYRPHOS-Komplex können verschiedene Lösungsmittel verwendet werden, die koordinative Eigenschaften besitzen müssen. Am häufigsten werden Alkohole, vor allem Methanol, verwendet, aber auch THF und Aceton kommen zum Einsatz. In Acetonitril, DMF oder Toluol ist die Hydrierung langsamer. Die Koordinationsfähigkeit des Lösungsmittels beeinflusst die Stabilität des Solvenskomplexes und damit sowohl die Bereitschaft zur reduktiven Eliminierung des Produkts als auch die Bildung des Substratkomplexes. Offensichtlich muss für jeden Katalysator ein Lösungsmittel gefunden werden, das für den eingesetzten Liganden und das verwendete Substrat eine optimale Kombination darstellt.

Die Basizität und der sterische Anspruch des Liganden müssen ebenfalls ausgewogen sein. Kleine, basische Liganden beschleunigen die oxidative Addition des Wasserstoffes, verlangsamen aber gleichzeitig die reduktive Eliminierung des Produkts, wobei schon kleine Unterschiede große Wirkungen zeigen. Die Hydriergeschwindigkeit von α -Acetamidozimtsäure mit dem Rhodium-PYRPHOS-Katalysator hängt bis 100 bar linear vom Wasserstoffdruck ab, wonach die oxidative Addition des Wasserstoffes für den gesamten Katalysezyklus der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Dies trifft auch dann zu, wenn die beiden äquatorialen Phenylgruppen durch Methyl-

gruppen ersetzt werden, wobei die Gesamtgeschwindigkeit sogar etwas größer ist. Werden die beiden axialen Phenylgruppen durch Methylgruppen ersetzt, erhöht sich die Geschwindigkeit nur bis zu einem Druck von zwei bar, darüber wird sie unabhängig vom Wasserstoffdruck, da nun die reduktive Eliminierung des Produkts geschwindigkeitsbestimmend wird, was für kleine basische Liganden zu erwarten ist^[78].

2.2. Synthese der Katalysatoren

2.2.1. Liganden

2.2.1.1. Synthese des PYRPHOS-Liganden

Bei den im Arbeitskreis Nagel verwendeten Liganden handelt es sich um das von Prof. Nagel zum ersten Mal synthetisierte *N*-Benzyl-3,4-bis(diphenyl-phosphanyl)-pyrrolidin^[79] und dessen Derivate, denen das Grundgerüst von 3,4-Bisphosphanylpyrrolidin zugrunde liegt. Neben einer hohen Selektivität und Aktivität zeigt sich ein weiterer Vorteil in dem starren Rückgrat, das durch den Pyrrolidinring gebildet wird. Auch können beide Enantiomere getrennt voneinander dargestellt werden, da die Ausgangssubstanzen *D*- und *L*-Weinsäure in hohen optischen Reinheiten angeboten werden, und die Synthese durch stereoselektive Schritte erfolgt.

Die reine Weinsäure wird am Wasserabscheider in Xylol mit Benzylamin cyclisiert^[80].

Die beiden Carbonylgruppen werden mit Diboran bis zum Kohlenwasserstoff redu-

ziert und danach die beiden Hydroxylgruppen durch Mesylgruppen ersetzt. Die Benzylgruppe am Stickstoffatom wird durch Hydrierung mit Palladium-Kohle in methanolischer Lösung entfernt und anschliessend wird mit Essigsäure aufgearbeitet. Das so dargestellte 3,4-Bis(methylsulfonyloxy)pyrrolidinium-acetat (**1**) ist sehr gut lagerfähig und dient als Ausgangsprodukt der verschiedenen PYRPHOS-Liganden.

1 kann nun mit Natrium-diphenylphosphid zum 3,4-Bis(diphenylphosphanyl)-pyrrolidin-hydrochlorid (**2**) umgesetzt werden, welches für weitere Umsetzungen am Pyrrolidinstickstoff durch eine *tert.*-Butyloxycarbonylgruppe (Boc-Gruppe) geschützt werden muss.

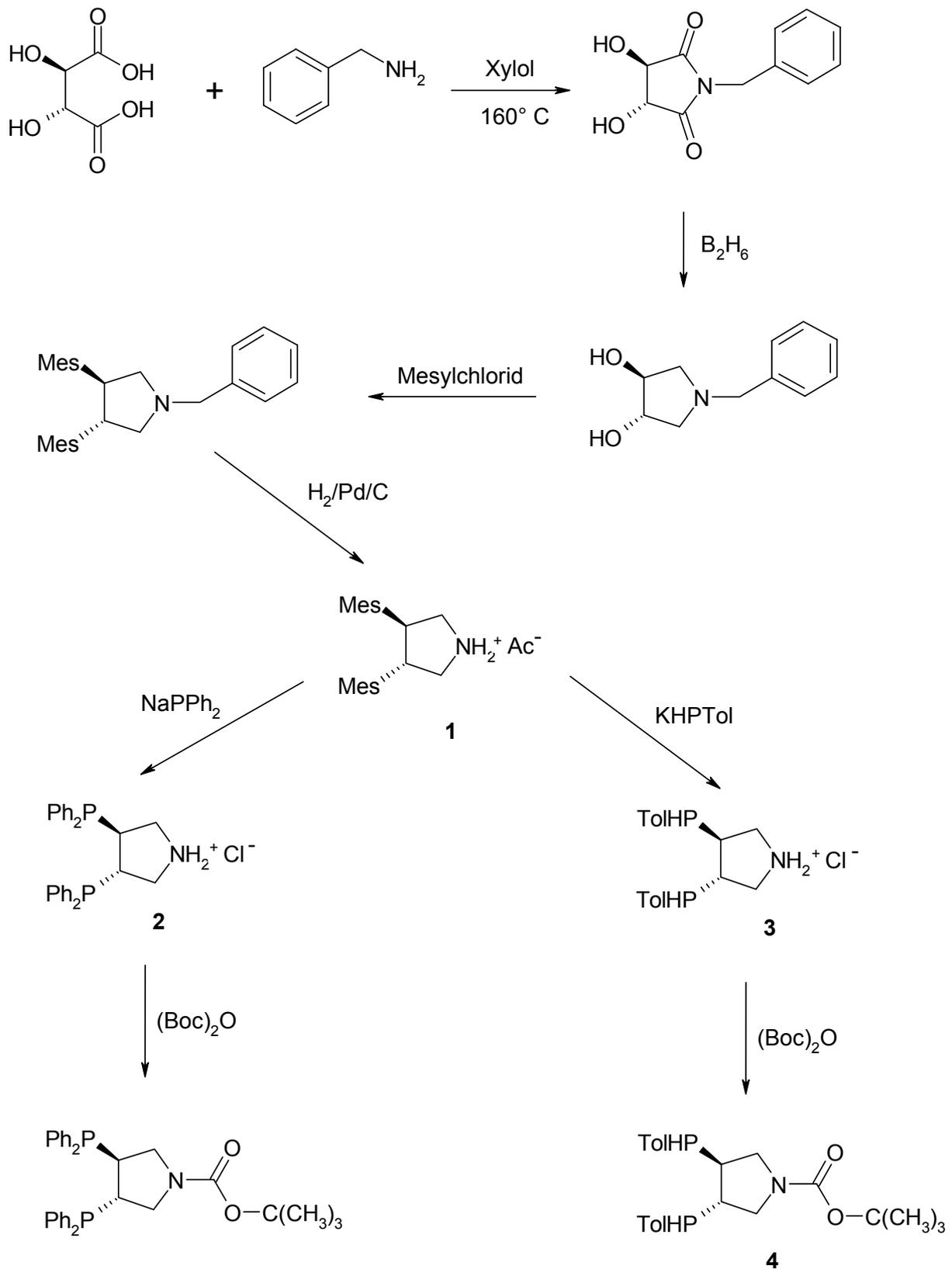


Abb. 2: Syntheschema der PYRPHOS-Liganden

Bei der Darstellung des 3,4-Bis(di-2-tolylphosphanyl)-pyrrolidins wird **1** mit Kalium-2-tolylphosphid zum 3,4-Bis(2-tolylphosphanyl)-pyrrolidin-hydrochlorid (**3**) umgesetzt, das nun mit Di-*tert.*-butyldicarbonat am Pyrrolidinstickstoff geschützt wird (**4**). Das zweite Wasserstoffatom am Phosphor wird substituiert, indem **4** mit Kalium in das Kaliumphosphid überführt, mit Trimethylchlorsilan silyliert und mit Hexachlorethan in das entsprechende Chlorphosphan (**5**) umgesetzt wird^[81]. Durch Reaktion von **5** mit 2-Tolylmagnesiumchlorid entsteht *N-tert.*-Butyloxycarbonyl-3,4-bis(di-2-tolylphosphanyl)-pyrrolidin (**6**).

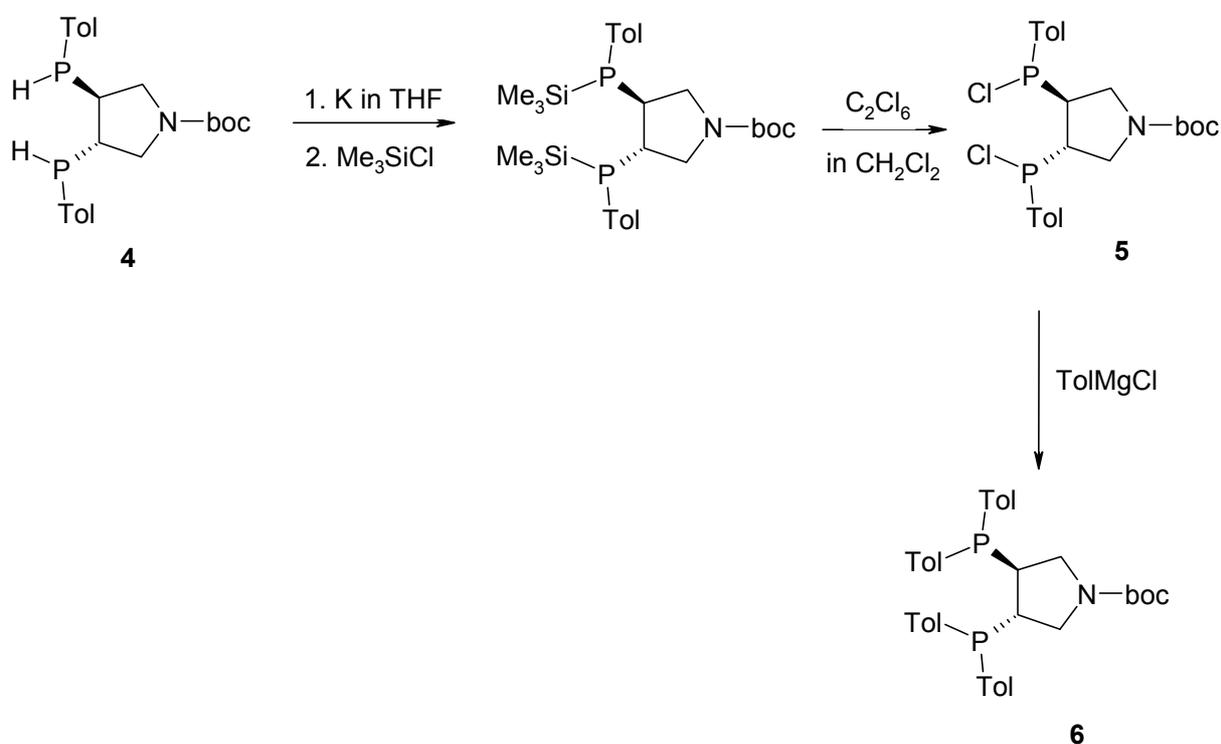


Abb. 3: Darstellung von **6**

Dieser Weg kann auch benutzt werden, um zwei verschiedene Substituenten an das Phosphoratom zu bekommen. Dazu wird zunächst **1** mit Kaliumarylphosphid umgesetzt, und der Pyrrolidinstickstoff geschützt. Nach Überführen des Phosphans in das

Kaliumphosphid und weiter in das Chlorphosphan wird mit den entsprechenden Grignard-Verbindungen umgesetzt.

Auf diese Weise können viele verschiedene Liganden der PYRPHOS-Familie dargestellt werden^[82-87].

2.2.1.2. Stereochemie und Bezeichnung

Bei einem PYRPHOS-Metall-Komplex mit zwei verschiedenen Substituenten am Phosphoratom gibt es vier Stereozentren und somit zehn mögliche Stereoisomere. Da aber zum Aufbau des Pyrrolidingerüsts nur stereospezifische Reaktionen durchgeführt werden, bleibt die Konfiguration aus der enantiomerenreinen (*R,R*)-Weinsäure an den Kohlenstoffatomen 3 und 4 immer einheitlich. Durch Variation der organischen Reste am Phosphoratom sind deshalb nur drei Stereoisomere möglich, die in Tabelle 2 durch den stereochemisch wichtigen Teil des Bisphosphanliganden an ein Metallfragment im komplexierten Zustand wiedergegeben ist. Zur Vereinfachung sind das COD, der Rest des Pyrrolidinrings und die Boc-Schutzgruppe weglassen worden. Die Ansicht führt durch das Metallatom zu dem Mittelpunkt der Verbindung der Kohlenstoffatome 3 und 4. Das Metallatom und die beiden Phosphoratom liegen auf einer Ebene, die Kohlenstoffatome 3 und 4 ober- und unterhalb dieser Ebene. Da dieser Fünfring starr ist, nehmen die Substituenten am Phosphoratom entweder eine axiale oder äquatoriale Stellung ein. Stehen die Phenylgruppen der Phosphoratom bisaxial, wird das Molekül mit **a** gekennzeichnet, bei bisäquatorialer Stellung mit **b** und bei äquatorialaxialer mit **c**.

Bei der lokalen Symmetriebetrachtung (ohne Boc-Gruppe) erhält man für **a** und **b** C₂-Symmetrie, für **c** C₁-Symmetrie. In den ³¹P{¹H}-NMR-Spektren zeigen die Verbindun-

gen **a** und **b** je ein Singulett für ein A_2 -Spinsystem, **c** ein AB-Spektrum. In der gesamten Betrachtung des Moleküls mit Boc-Gruppe erniedrigt sich die Symmetrie bei allen Isomeren auf C_1 , da die NCO-Bindung einen partiellen Doppelbindungscharakter aufweist. Die Phosphoratome sind nun nicht mehr äquivalent, und somit ergibt sich für jedes Isomer ein AB-Spektrum. Darüber hinaus existieren je zwei Boc-Rotamere, die dadurch entstehen, dass die freie Drehbarkeit des Boc-Restes durch den Doppelbindungsanteil der CN-Bindung eingeschränkt ist. Bei den Verbindungen **a** und **b** machen sich diese Rotamere nicht bemerkbar, da sie sich durch eine 180° -Drehung ineinander überführen lassen. Das Isomer **c** zeigt aber aufgrund der Symmetrie der Phosphoratome zwei AB-Systeme.

Tabelle 2: Stereochemie und Bezeichnungen

Diastereomere			
Stellung der Phenylringe	bisaxial	bisäquatorial	äquatorialaxial
Bezeichnung	a	b	c
Konfiguration			
Komplex	(PS,3R,4R,P'S)	(PR,3R,4R,P'R)	(PR,3R,4R,P'S)
Ligand	(PR,3R,4R,P'R)	(PS,3R,4R,P'S)	(PS,3R,4R,P'R)
Ohne Boc-Gruppe			
Symmetrie	C ₂	C ₂	C ₁
Spinsystem PP'	A ₂	A ₂	AB
Mit Boc-Gruppe			
Symmetrie	C ₁	C ₁	C ₁
Spinsystem PP'	AB	AB	2 AB

2.2.2. Darstellung des Polymer-Kieselgur-Katalysators

Aus den mir zur Verfügung stehenden vier Ausgangsverbindungen lässt sich der Polymer-Kieselgur-Katalysator auf vier verschiedenen Wegen darstellen. Bei den Ausgangsverbindungen handelt es sich um das Polymer Glycerin-tris[polypropylenglycol-amingestoppt]-ether, dem Vernetzer 1,3,5-Benzoltricarbonsäure-trichlorid oder 1,6-

Diisocyanato-hexan, den als Anker fungierenden Liganden PYRPHOS und als Katalysatormetall $[\text{Rh}(\text{COD})_2] \text{BF}_4$.

Um die Aktivität des jeweiligen Materials zu prüfen, wurde im Batch-Reaktor die Hydrierung von α -Acetamidozimtsäure durchgeführt. Die Hydriergeschwindigkeit und der Umsatz lässt den Rückschluss auf die Aktivität des Katalysatorsystems und die Belegung zu.

2.2.2.1. Darstellung auf Weg 1

Zuerst wird das Kieselgur mit dem Polymer Glycerin-tris[polypropylenglycol-amingestoppt]-ether imprägniert. Man kann sich dabei vorstellen, dass sich das Polymer um die Kieselgurpartikel legt. Der Vernetzer 1,3,5-Benzoltricarbonsäure-trichlorid oder 1,6-Diisocyanato-hexan bewirkt dann, dass sich die Polymerketten schliessen und somit das Kieselgur eingeschlossen ist. Da der Vernetzer im Überschuss eingesetzt wird, sind noch einige freie Säure- bzw. Isocyanatgruppen vorhanden, die nun mit dem Stickstoffatom des PYRPHOS-Liganden reagieren, der schliesslich an das $[\text{Rh}(\text{COD})_2] \text{BF}_4$ bindet.

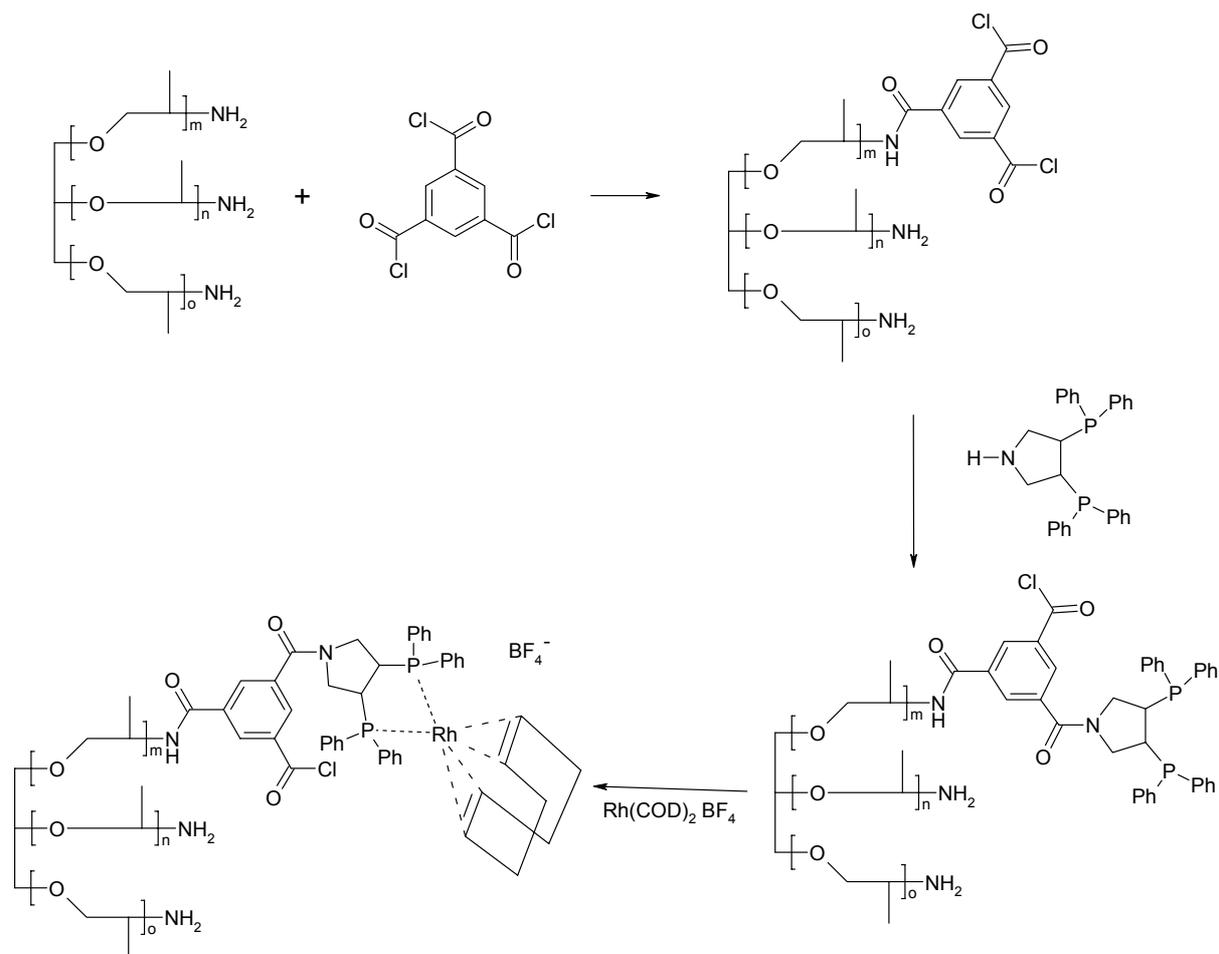


Abb. 4: Syntheschema des polymerfixierten Rhodium-PYRPHOS-Katalysators nach Weg 1 mit 1,3,5-Benzoltricarbonsäure-trichlorid als Vernetzer

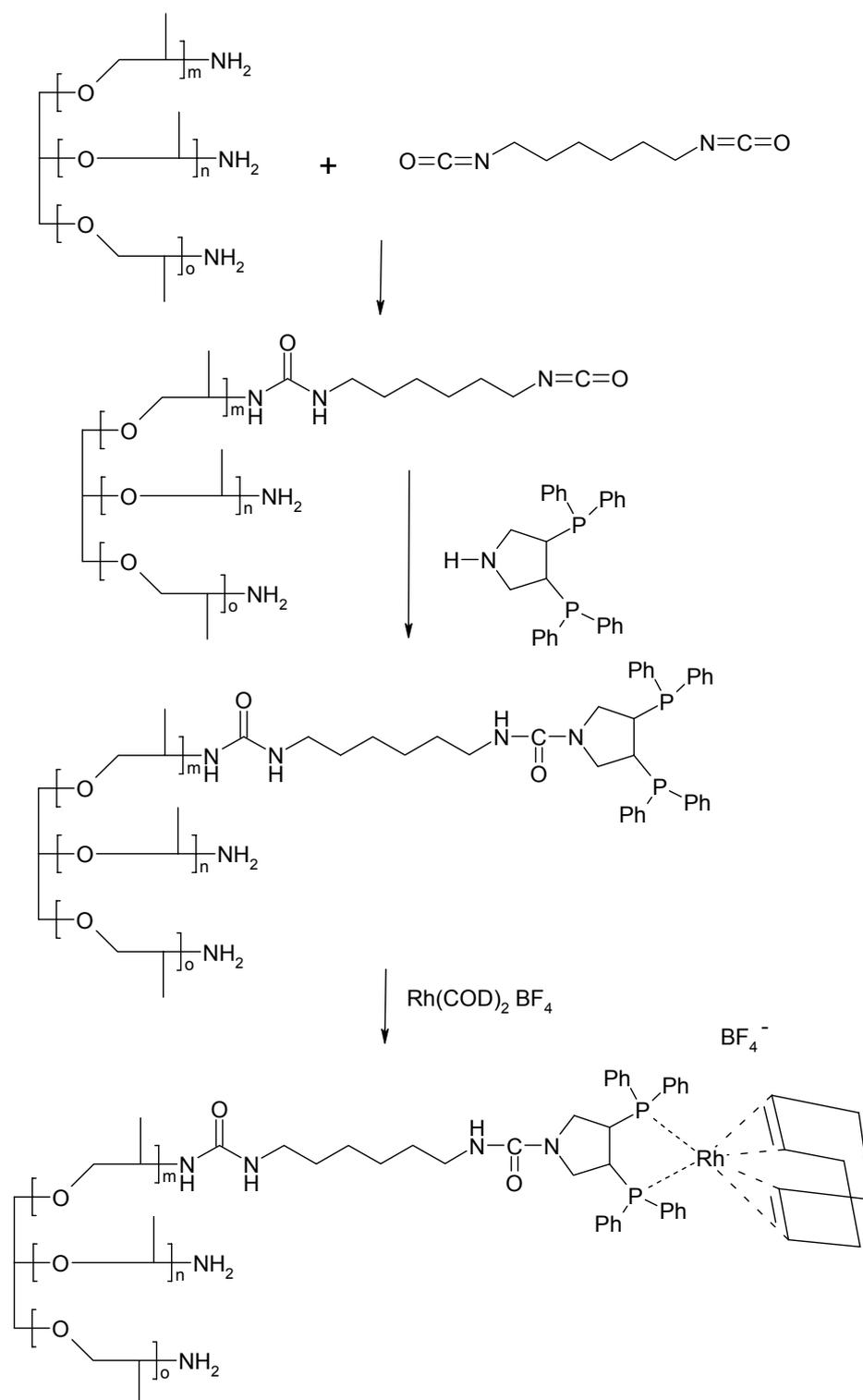


Abb. 5: Syntheschema des polymerfixierten Rhodium-PYRPHOS-Katalysators nach Weg 1 mit 1,6-Diisocyanato-hexan als Vernetzer

Diese Materialien hydrieren nun im Batch-Reaktor α -Acetamidozimtsäure. Die Auswertungen dieser Hydrierungen ergeben, dass im Fall des Vernetzers 1,3,5-Benzoltricarbonsäure-trichlorid die Reaktion nach 50 h beendet ist, beim Vernetzer 1,6-Diisocyanato-hexan wurde die Reaktion wegen Undichtigkeiten im Autoklaven nach 18.75 h beendet. Der Umsatz, nach Integration der Signale des Amidprotons im ^1H -NMR-Spektrum, war zu diesem Zeitpunkt bei 40 %. Bei der Annahme einer Reaktion erster Ordnung kann daraus errechnet werden, dass ein 95 %-iger Umsatz nach ca. 100 h erreicht wird.

Der Enantiomerenüberschuss liegt bei 76.2 % bzw. bei 84.7 %.

Im Vergleich zur homogenen Katalyse, die in nur 4 h die gleiche Menge Substrat hydriert, ist hier eine sehr kleine Menge des Rhodiums als Katalysator aktiv. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass nur sehr wenig Rhodium gebunden ist, der Rest wurde beim Waschen der Substanz wieder mit herausgeschwemmt. Man kann sich auch vorstellen, dass die Polymerketten zu kurz sind, um sich um die Kieselgurpartikel zu legen, und nicht vernetzt wurden, was zum Auswaschen der organischen Moleküle führt, und somit das Rhodium nicht mehr vorhanden ist. Auch die relativ niedrigen ee-Werte lassen darauf schließen, dass das $[\text{Rh}(\text{COD})_2] \text{BF}_4$ an das Kieselgur adsorbiert ist, und bei der Hydrierung im Batch-Reaktor wieder herausgelöst wird.

2.2.2.2. Darstellung auf Weg 2

Wird zuerst der PYRPHOS-Ligand mit dem Vernetzer im Überschuss umgesetzt, dann diese Lösung zum glycerin-tris[polypropylenglycol-amingestoppt]-ether-imprä-

nierten Kieselgur gegeben und zum Schluss $[\text{Rh}(\text{COD})_2] \text{BF}_4$ zugesetzt, erhält man ein ähnliches Ergebnis wie auf Weg 1.

Mit dem Vernetzer 1,6-Diisocyanato-hexan wurden mehrere Fraktionen dargestellt, wobei die Hydrierung der gleichen Menge α -Acetamidozimtsäure mit den verschiedenen Materialien sich in der Dauer sehr unterschieden. So lieferte die schnellste Hydrierung nach 2 h einen Umsatz von 50 % (95 %-iger Umsatz: ca. 8.6 h), die langsamste nach 4 h 20 % (95 % in ca. 53.7 h). Auch mit dem Vernetzer 1,3,5-Benzoltricarbonsäure-trichlorid ist bei demselben Material nach erneutem Waschen mit Methanol eine deutliche Zunahme der Hydrierzeit zu verzeichnen. Vor dem Waschen wurden in 18 h 75 % der α -Acetamidozimtsäure umgesetzt, was rechnerisch bei einem 95 %-igen Umsatz eine Dauer von 38.8 h ergibt. Nach dem Waschen wurde die Hydrierung vollständig durchgeführt, und war nach 80 h zu Ende.

Die Enantioselektivität der verschiedenen Materialien ist auch sehr gering und liefert ee-Werte zwischen 57.2 % und 75.0 % für das 1,6-diisocyanato-hexan-vernetztes Polymer und 82.3 % bzw. 71.0 % für das 1,3,5-benzoltricarbonsäure-trichlorid-vernetztes Material. Dabei ist zu erkennen, dass nach dem erneuten Waschen der ee-Wert niedriger ist, was vermutlich auf eine Spaltung des Rhodium-PYRPHOS-Systems durch Oxidation der beiden Phosphoratome zurückzuführen ist.

Auch hier ist, wie oben, das $[\text{Rh}(\text{COD})_2] \text{BF}_4$ auf dem Kieselgur adsorbiert und wird im Batch-Reaktor oder bei mehrmaligem Waschen wieder herausgelöst.

2.2.2.3. Darstellung auf Weg 3

Wie aus dem vorigen Kapitel zu entnehmen ist, führt die am Schluss durchgeführte Bildung des Rhodium-PYRPHOS-Katalysators zu einem Material, das nur sehr wenig stereoselektiv aktives Rhodium enthält. Daher wird nun versucht, den Rhodium-PYRPHOS-Katalysator zuerst darzustellen, und dann mit dem auf dem Kieselgur mit einem Überschuss an 1,3,5-Benzoltricarbonsäure-trichlorid vernetzten Polymer an die restlichen Säurechloridfunktionen zu binden.

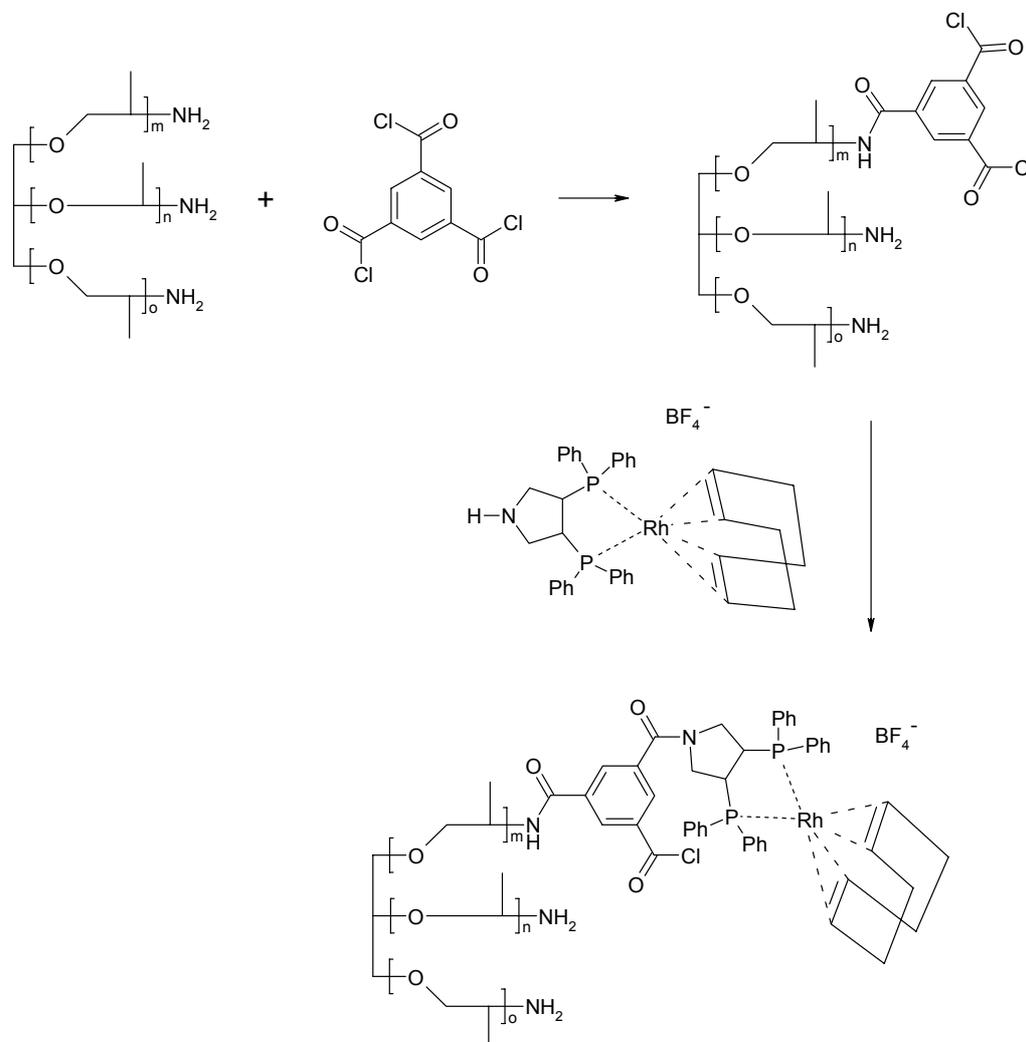


Abb. 6: Syntheschema des polymerfixierten Rhodium-PYRPHOS-Katalysators nach Weg 3

Die mit diesem Material durchgeführte Hydrierung war nach 4 h beendet, und wies einen ee-Wert von 96.7 % auf.

Die sehr kurze Hydrierdauer und der sehr hohe ee-Wert lassen darauf schliessen, dass der Rhodium-PYRPHOS-Komplex nicht an die Vernetzungsstellen des Polymers angebunden ist, sondern nur auf dem Kieselgur etwas fester adsorbiert und beim Waschen des Materials nicht mit herausgespült wurde. Es ist auch anzunehmen, dass die überschüssigen Säurechloridfunktionen des 1,3,5-Benzoltricarbonsäure-trichlorids mit noch vorhandenem Wasser oder Hydroxylgruppen aus dem Kieselgur abreagierten und somit nicht mehr zur Anbindung des Rhodium-PYRPHOS-Komplexes zur Verfügung standen.

2.2.2.4. Darstellung auf Weg 4

Ein weiterer Weg zur Darstellung des Kieselgur-Polymer-Katalysators ist, indem der Rhodium-PYRPHOS-Katalysator am Pyrrolidin-Stickstoff mit einem Überschuss des Vernetzers 1,3,5-Benzoltricarbonsäure-trichlorid umgesetzt wird. Diese Lösung wird nun zu dem glycerin-tris[polypropylenglycol-amingestoppt]-ether-imprägnierten Kieselgur gegeben, um das Polymer zu vernetzen.

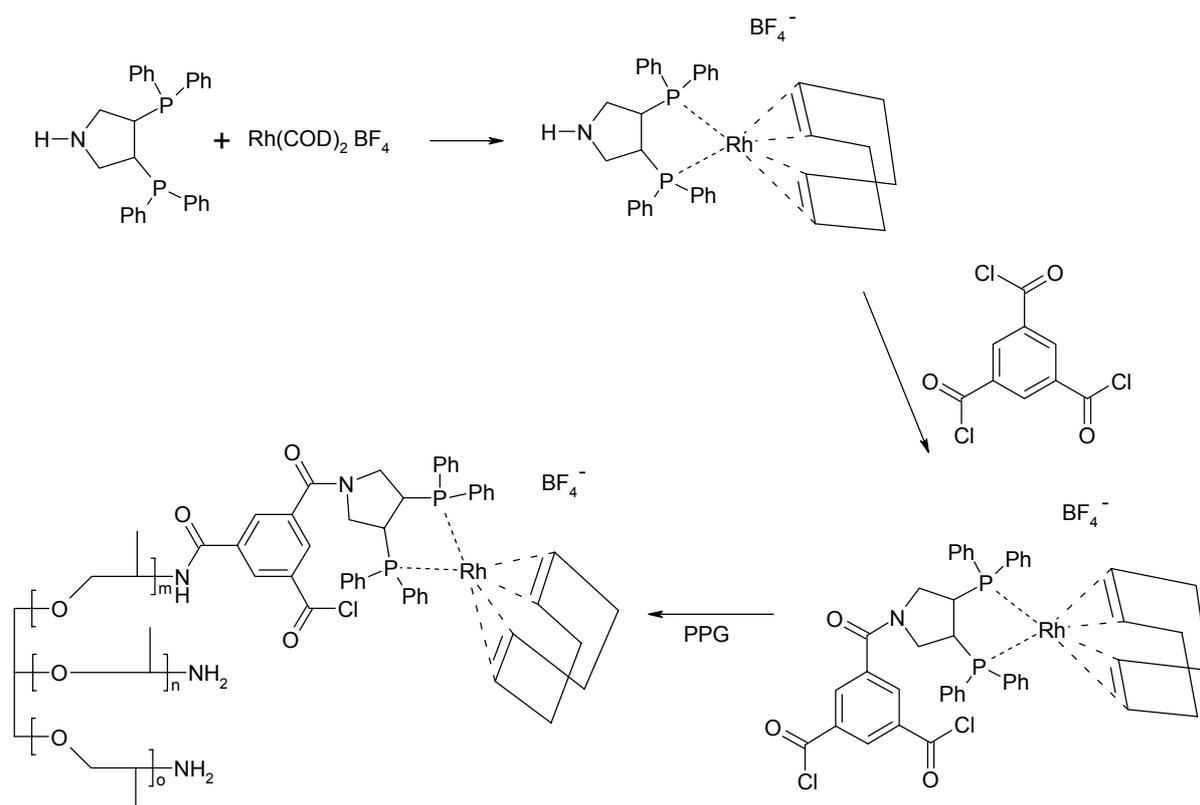


Abb. 7: Syntheschema des polymerfixierten Rhodium-PYRPHOS-Katalysators nach Weg 4

Die Hydrierungen von α -Acetamidozimtsäure waren nach 10 bis 14 h beendet, und es wurde ein Enantiomerenüberschuss zwischen 90.3 % und 93.8 % festgestellt. Hier wurde auch eine Hydrierung durchgeführt, in der das Kieselgur-Polymer über Nacht in Methanol gerührt, und nach abfiltrieren das Filtrat mit α -Acetamidozimtsäure im Batch-Reaktor hydriert wurde. Dabei wurden in 40 h 80 % der eingesetzten α -Acetamidozimtsäure mit einem ee-Wert von 89.8 % umgesetzt. Dieser hohe ee-Wert zeigt, dass in dem Material der Rhodium-PYRPHOS-Komplex vorliegt, und das Phosphoratom nicht oxidiert wurde.

Da vermutlich die Vernetzung des Glycerin-tris[polypropylenglycol-amingestoppt]-ether mit 1,3,5-Benzoltricarbonsäure-trichlorid um das Kieselgur nicht optimal verläuft, wurde versucht, etwas 1,3,5-Benzoltricarbonsäure-trichlorid direkt an das Kie-

selgur zu binden, um dann Ankergruppen zur Verfügung zu haben, die das Polymer festhalten. Daneben wurde der Reaktionslösung noch Thionylchlorid zugesetzt, um die an der Oberfläche des Kieselgurs vorhandenen Hydroxylgruppen zu entfernen. Die Hydrierung im Batch-Reaktor ergab, dass die eingesetzte α -Acetamidozimtsäure in 8 h vollständig umgesetzt wurde, und einen ee-Wert von 92.8 % aufwies. Dieses Material wurde auch im Durchflussreaktor getestet, wobei bei sauerstofffreier Befüllung des Reaktors der Umsatz in den ersten 15 h von 40 % auf 2.3 % abnahm, danach für weitere 25 h konstant bei 2.3 % lag, und der ee-Wert während des gesamten Laufes zwischen 85 und 90 % schwankte. Danach wurde das getrocknete Material aus dem Durchflussreaktor nochmals im Batch-Reaktor getestet, aber nach 24 h war noch kein Umsatz festzustellen, was vermutlich daran lag, dass die Aufarbeitung nicht ganz sauerstofffrei erfolgte, und den Rest des aktiven Rhodium-Komplexes oxidierte.

Um die Oxidation des PYRPHOS-Liganden zu belegen, wurde von dem Material vor und nach dem Lauf im Durchflussreaktor je ein IR-Spektrum aufgenommen. Dabei erkennt man aber ausser den Banden des Kieselgurs nicht eindeutig eine P=O-Schwingung, da vermutlich zu wenig Ligand in der gemessenen Probe vorliegt.

Das Material wurde auch unter dem Rasterelektronenmikroskop untersucht. Dabei erkennt man, dass vor dem Lauf im Durchflussreaktor die Poren des Kieselgurs teilweise verklebt und die einzelnen Kieselgurpartikel miteinander verklumpt sind (Abb. 8), was ein Indiz dafür ist, dass das vernetzte Polymer auf das Kieselgur aufgezo-gen ist, und die Partikel miteinander verbindet. Abb. 9 und 10 zeigen einen vergrößerten Ausschnitt aus Abb. 8. Man erkennt darauf, dass an den großen Partikeln kleinere anlagern, die vermutlich über das vernetzte Polymer festgehalten werden.

Nach dem Lauf im Durchflussreaktor zeigt das Material einen lockereren Verband der Partikel (Abb. 11). In den detaillierteren Abbildungen 12 und 13 sieht man aber

immer noch die verklebten Poren des Kieselgurs und anhaftende kleinere Partikel. Man könnte also daraus schliessen, dass im Durchflussreaktor das polymere Netzwerk, an dem auch der Katalysator gebunden sein sollte, sich teilweise langsam zersetzt und herausgewaschen wird. Es ist aber auch denkbar, dass ein großer Teil des Rhodium-PYRPHOS-Komplexes an der Oberfläche des Materials adsorbiert ist und während des Laufes im Durchflussreaktor wieder herausgewaschen wird. Daneben wird auch etwas des Rhodium-PYRPHOS-Komplexes über das Polymer an das Kieselgur gebunden, da der Umsatz im Durchflussreaktor nicht auf 0 zurückgeht.

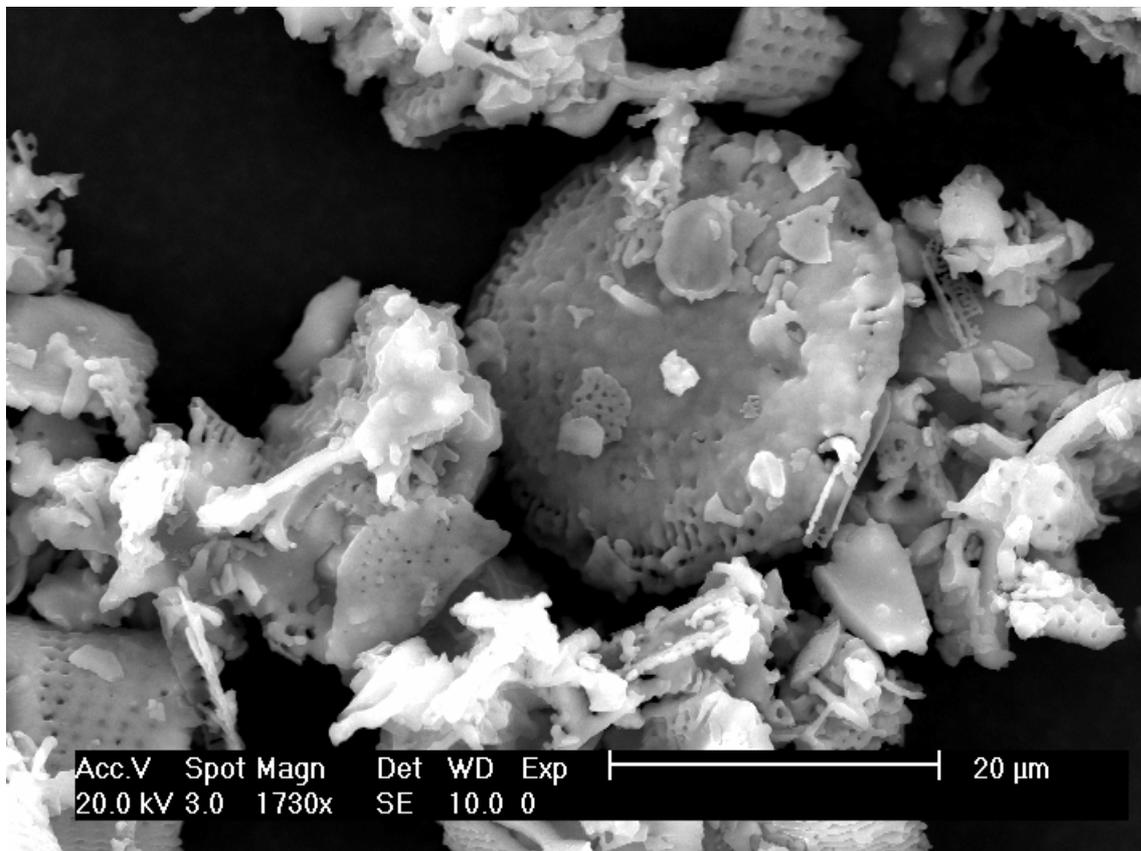


Abb. 8: REM-Aufnahme des belegten Kieselgurs

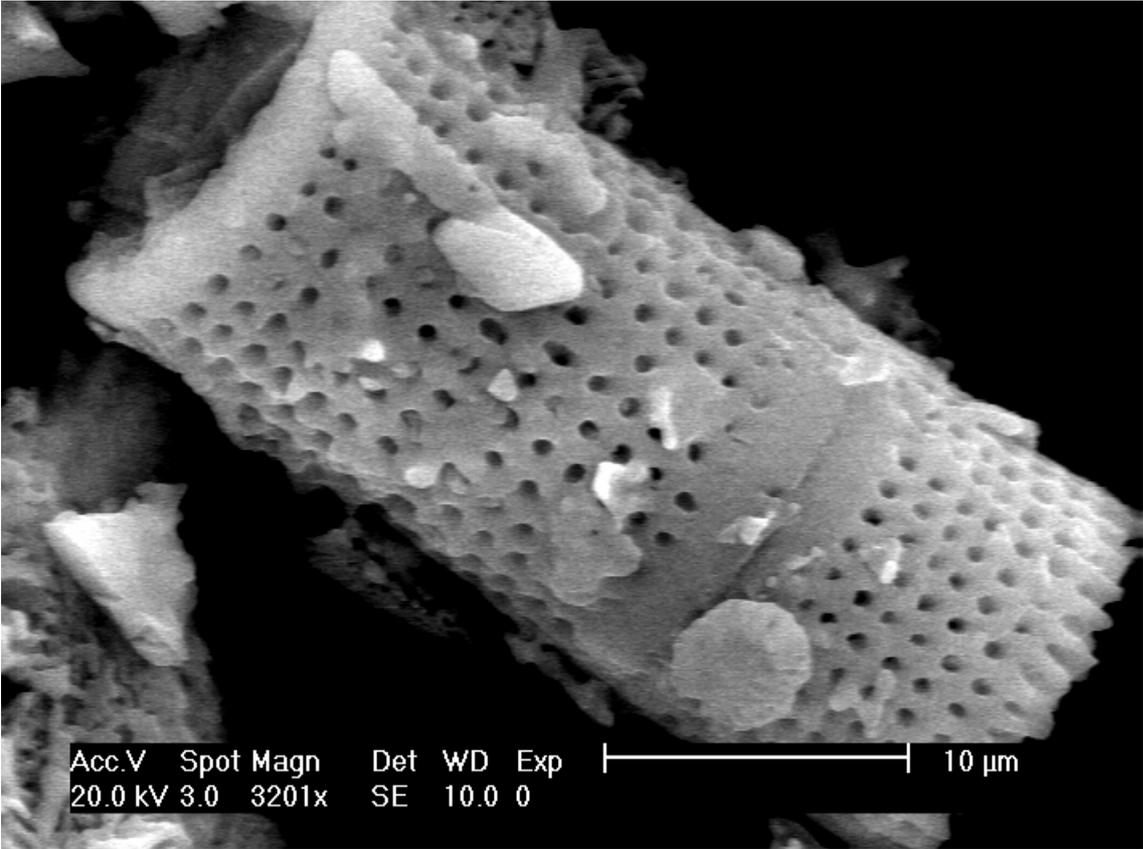


Abb. 9: REM-Aufnahme eines Partikels des Kieselgurs

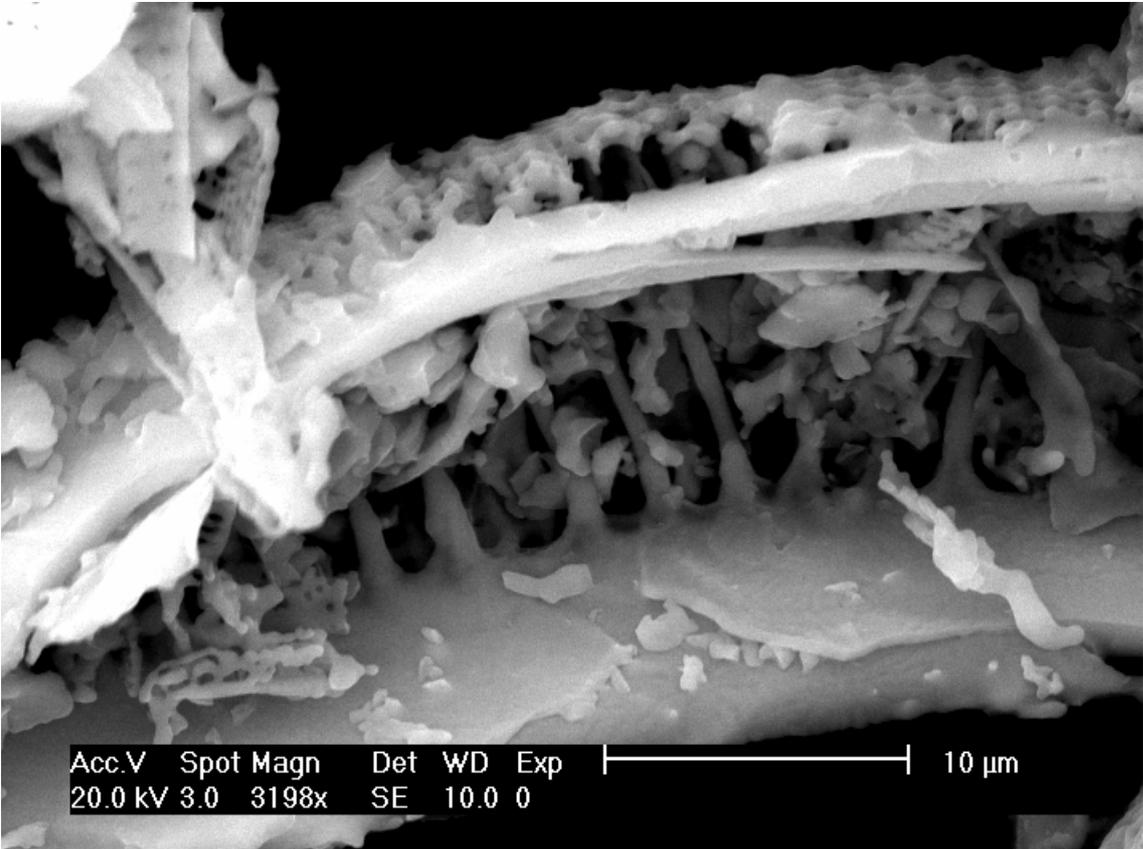


Abb. 10: REM-Aufnahme des belegten Kieselgurs

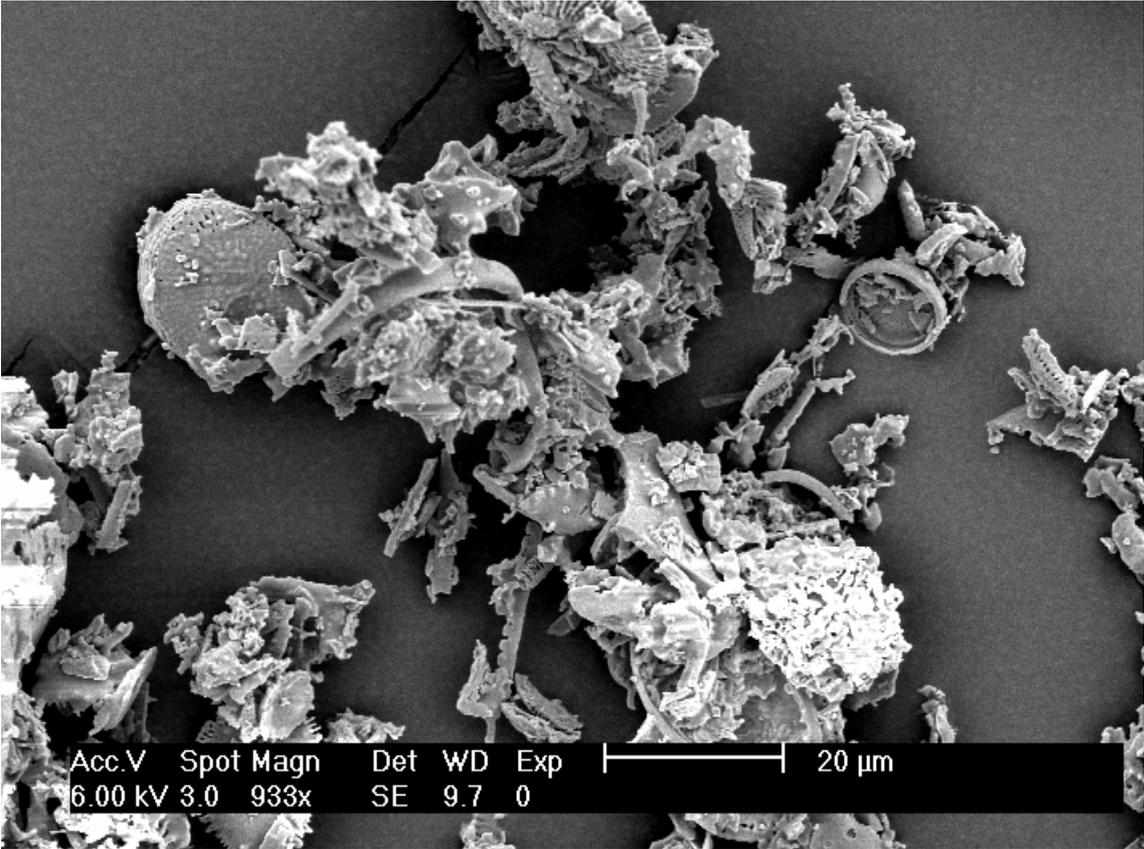


Abb. 11: REM-Aufnahme des Kieselgurs nach dem Lauf im Durchflussreaktor

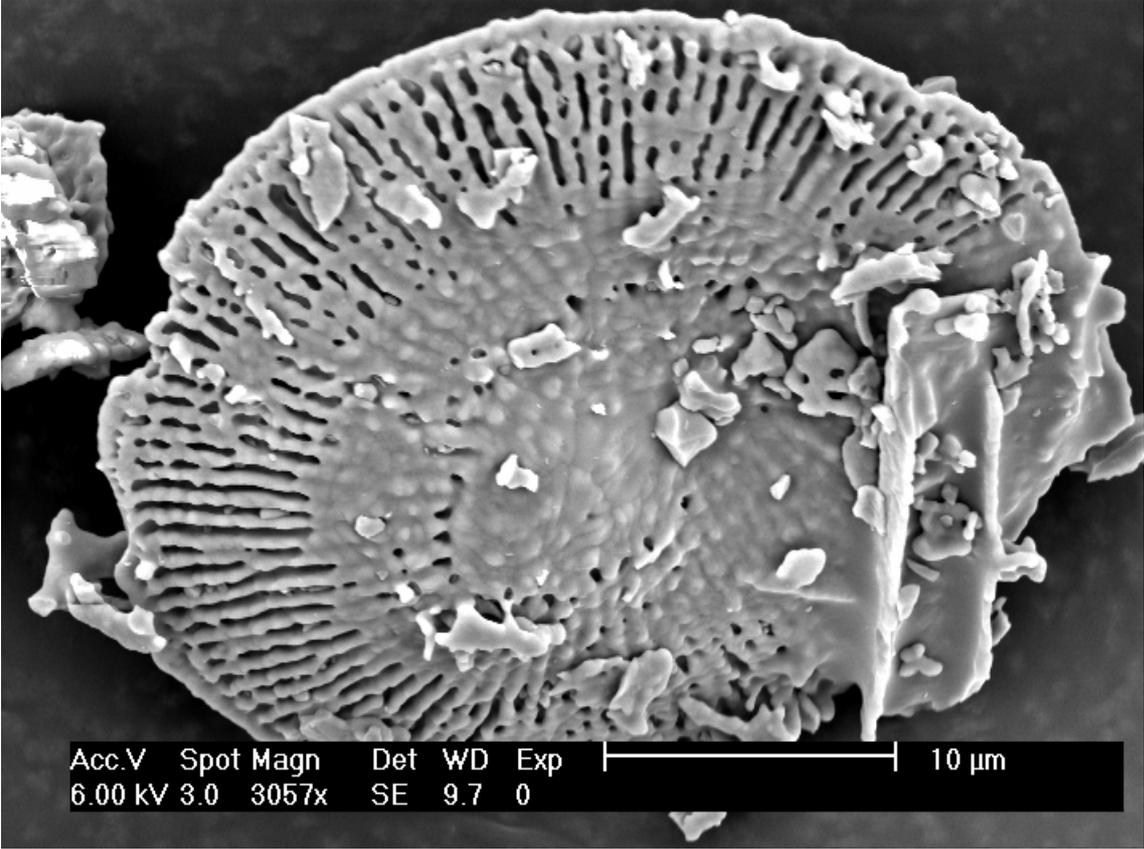


Abb. 12: REM-Aufnahme eines Partikels nach dem Lauf im Durchflussreaktor

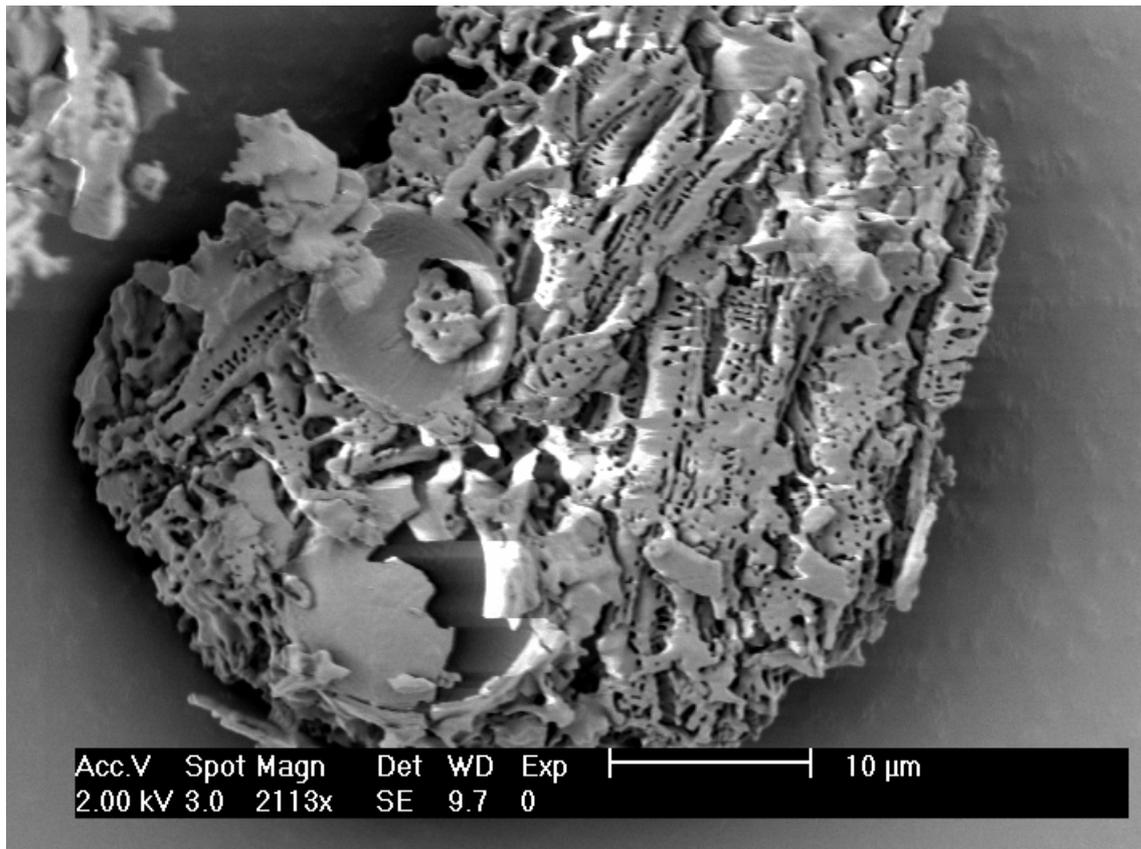


Abb. 13: REM-Aufnahme eines anderen Partikels nach dem Lauf im Durchflussreaktor

2.2.2.5. Direkte Anbindung des Katalysators an Kieselgel

Neben der indirekten Anbindung des Polymer-Katalysator-Komplexes an das Kieselgur kann der Katalysator-Komplex auch direkt über einen Spacer an das Kieselgel gebunden werden. Dazu wurde ein Kieselgel der Firma Aldrich verwendet, das mit 3-Propansäurechlorid funktionalisiert ist. Der Rhodium-PYRPHOS-Komplex wird direkt über das Stickstoffatom des Pyrrolidinrings angebunden.

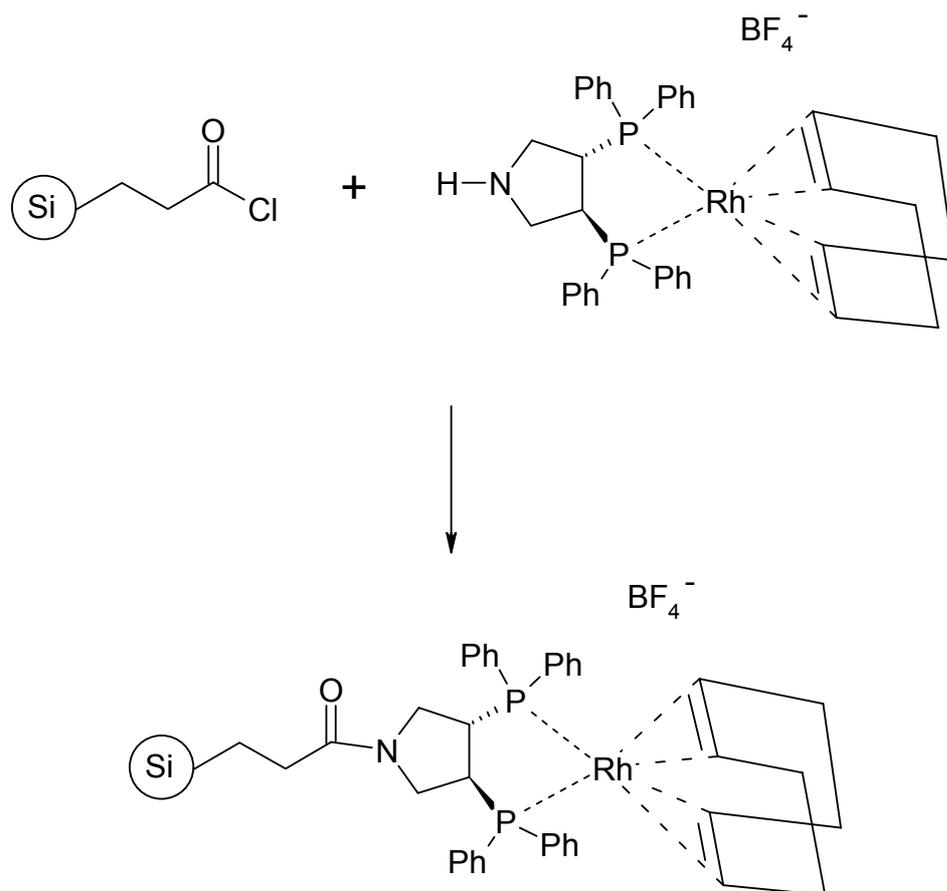


Abb. 14: Anbinden des Rhodium-PYRPHOS-Katalysators an das funktionalisierte Kieselgel

Die Hydrierung im Batch-Reaktor ergab einen vollständigen Umsatz nach 20 h und einen ee-Wert von 88.9 %. Es wurde auch α -Acetamidozimtsäure mit der Lösung im Batch-Reaktor hydriert, die nach 24 h Rühren des Materials in Methanol erhalten wurde. Die Reaktion war nach 20 h und einem 60%igen Umsatz beendet, und wies einen ee-Wert von 72.8 % auf. Man kann daraus schliessen, dass nur ca. ein Drittel des aktiven Rhodiums adsorbiert ist, und nach und nach herausgewaschen werden kann, wobei sich auch teilweise das Rhodium vom PYRPHOS-Liganden abspaltet. Eine höhere Rhodium-Belegung wurde erreicht, indem das funktionalisierte Kieselgel mit Thionylchlorid im Rückfluss gekocht wurde, um die schon abreagierten Säure-

chloridfunktionen wieder zu aktivieren. Dieses Material hydriert die eingesetzte α -Acetamidozimtsäure in 5 h vollständig mit einem ee-Wert von 94.3 %.

Im Durchflussreaktor erzielte dieses Material anfangs einen Umsatz von ca. 10 %, der dann nach 30 h auf 5 % abnahm, diesen Wert aber weitere sechs Tage aufrecht erhielt. Der ee-Wert liegt ähnlich wie der im Batch-Reaktor bei ca. 92 %.

Bei diesem Material ist ebenfalls nur ein kleiner Teil des eingesetzten Rhodium-PYRPHOS-Komplexes an das Kieselgel gebunden, was der niedrige Umsatz belegt, der Komplex aber nicht oxidiert wird, da sonst der ee-Wert niedriger sein müsste, weil das abgetrennte Rhodium die α -Acetamidozimtsäure nicht stereoselektiv hydriert.

Auch hiervon wurden Rasterelektronenmikroskop-Aufnahmen angefertigt. Abb. 15 zeigt eine Übersicht über die Teilchengröße. Man erkennt, dass es sich um kantige Partikel mit einer Größe von ca. 20 bzw. 50 μm handelt, die eine relativ glatte Oberfläche besitzen (Abb. 16). In Abb. 16 und 17 sieht man auch einige helle Stellen, die vermutlich auf elementares Rhodium zurückzuführen sind, was sich wahrscheinlich bei der Probenaufbereitung gebildet hat.

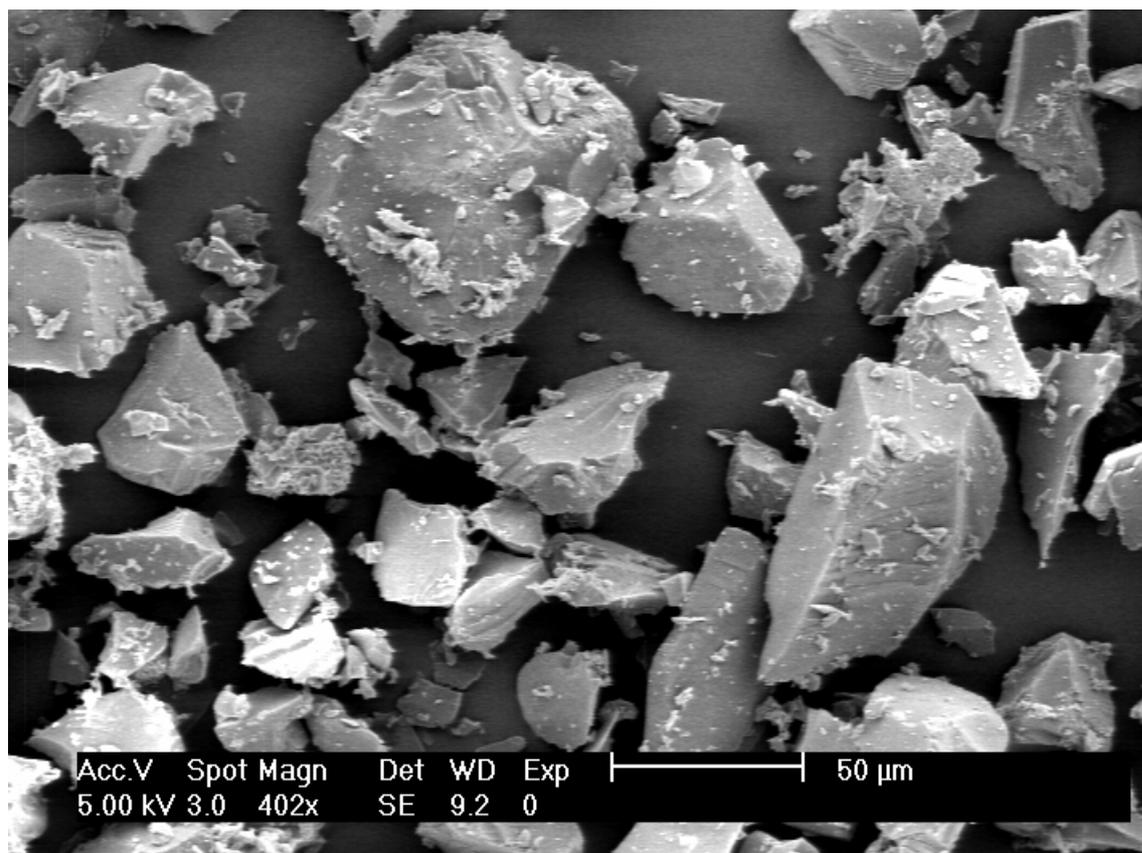


Abb. 15: REM-Aufnahme des funktionalisierten Kieselgels

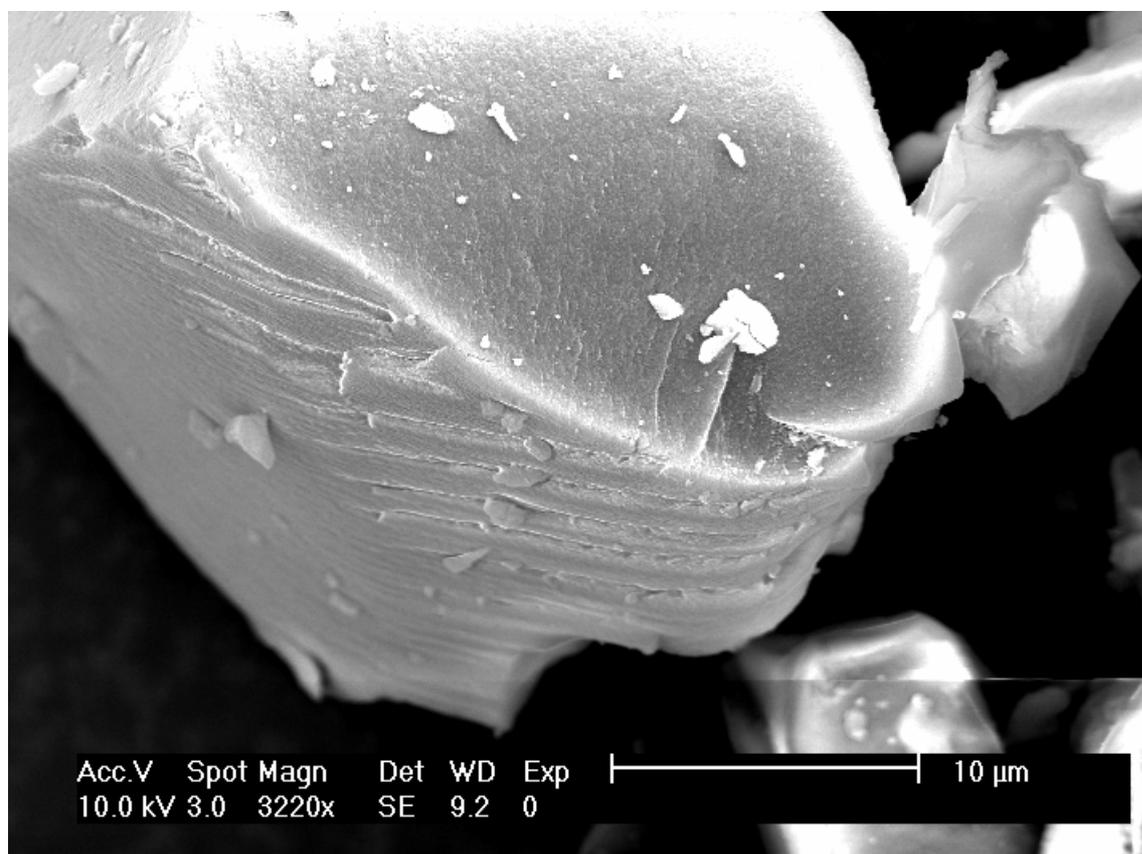


Abb. 16: REM-Aufnahme eines Kieselgelpartikels

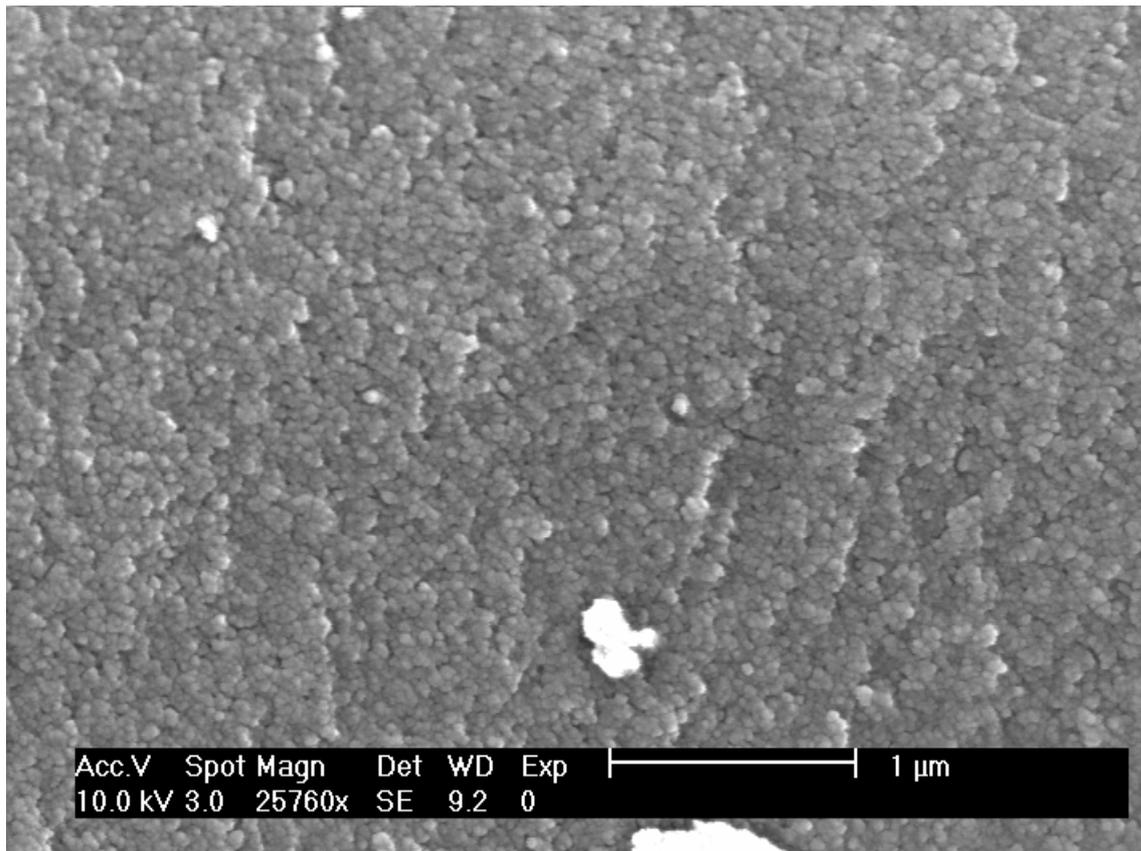


Abb. 17: Oberflächenstruktur des Kieselgelpartikels mit elementarem Rhodium (weiße Stellen)

2.3. Batch-Reaktor

Das mit dem Rhodium-PYRPHOS-Katalysator belegte Kieselgur wurde zur Überprüfung, ob und wie schnell es hydriert, in einem Autoklaven bei stationären Bedingungen getestet.

2.3.1. Aufbau des Batch-Reaktors

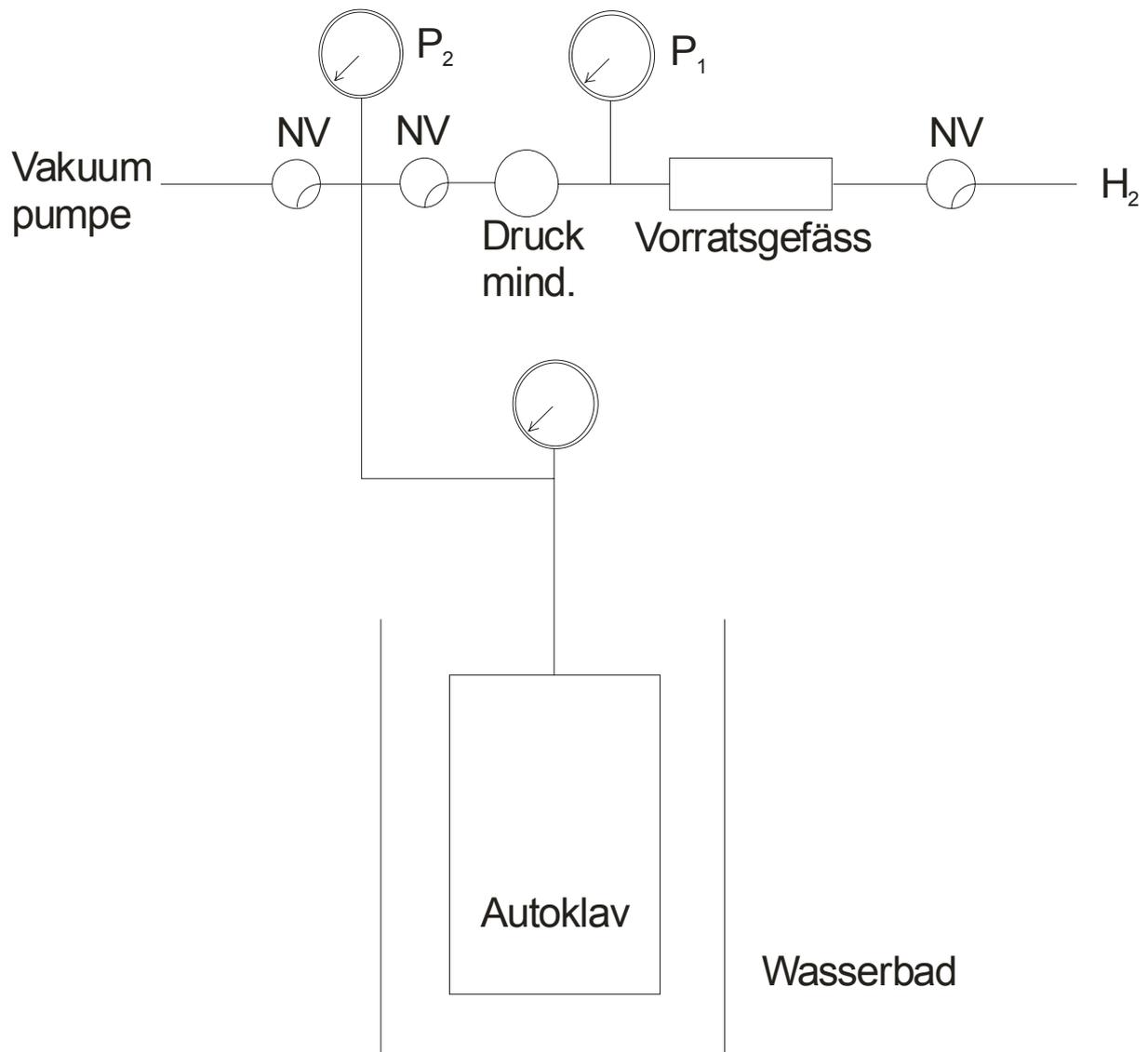


Abb. 18: Funktionsschema des Batch-Reaktors

(NV: Nadelventil, P₁, P₂: Manometer)

Der mit dem Hydrieredukt, dem Kieselgur-Katalysator und dem Lösungsmittel befüllte Autoklav mit ca. 10 cm Länge und ca. 3 cm Durchmesser wird über eine Stahlkapillare an die Anlage angeschlossen. Über ein Nadelventil, das mit einer Vakuumpumpe verbunden ist, kann die Kapillare evakuiert werden.

Der Wasserstoff gelangt ebenfalls über Stahlkapillaren in ein Vorratsgefäß, das mit einem Manometer P_1 verbunden ist. Von dort aus wird über einen Druckminderer der Druck im Autoklaven eingestellt. Ein weiteres Manometer P_2 zeigt diesen Druck an. Diese Anordnung liefert einen konstanten Hydrierdruck im Autoklav, der Druck im Vorratsgefäß fällt dagegen mit fortschreitender Hydrierung ab. Bei der Auswertung in einem dafür geschriebenen Computerprogramm wird nun aus dem konstanten Druck P_2 , dem konstanten Vorratsvolumen (incl. der Kapillaren zum Nadelventil, das die Wasserstoffzufuhr regelt, und der zum Druckminderer), dem abnehmenden Druck P_1 , der Temperatur und der Zeit der Wasserstoffverbrauch errechnet und auf dem Bildschirm angezeigt.

2.3.2. Katalyse

In den trockenen, mit Argon gefüllten Autoklaven werden die α -Acetamidozimtsäure und der Polymer-Kieselgur-Katalysator gegeben. Nach erneutem evakuieren wird das Lösungsmittel im Argongegenstrom eingefüllt, und der Autoklav verschraubt. Um eventuell beim Befüllen in den Autoklav gelangten Sauerstoff, der den Katalysator vergiften könnte, zu entfernen, wird der Autoklav evakuiert, so dass im Gasraum über der Lösung sich dessen Dampf befindet. Der Autoklav wird nun in die Hydrierstation eingebaut, und die Stahlkapillare mit Hilfe der Vakuumpumpe evakuiert. Nach Öffnen des Nadelventils am Autoklav wird der Wasserstoffdruck eingestellt, und durch Einschalten des Magnetrührers die Hydrierung gestartet und kann am Messrechner verfolgt werden.

Die Hydrierung gliedert sich in drei Phasen:

In der ersten, der Wartephase, steht der Wasserstoffdruck über der Lösung im Reaktor. Die Hydrierkurve fällt leicht ab, da der Wasserstoff an der Phasengrenzfläche in die Lösung hineindiffundiert.

In der zweiten Phase wird der Magnetrührer eingeschalten und die Lösung sättigt sich vollständig mit Wasserstoff. Die Hydrierkurve geht fast senkrecht nach unten.

Die dritte Phase ist die eigentliche Hydrierung.

Da die Hydrierung von α -Acetamidozimtsäure nach dem Halpern-Mechanismus^[44, 45] verläuft, erwartet man einen linearen Abfall des Wasserstoffdrucks mit der Zeit. Die Steigung dieser Geraden ist ein Mass für die Reaktionsgeschwindigkeit. Zur Messung der Hydriergeschwindigkeit wird die Turnover-Frequenz TOF [1/s] angegeben, die wie folgt definiert ist:

$$TOF = \frac{d[Substrat]}{dT} \cdot \frac{1}{[Katalysator]} \quad T = \text{Dauer der Hydrierung}$$

Da die TOF bei Hydrierungen mit immobilisierten Katalysatoren und Polymerzusätzen oft stark vom linearen Verhalten abweichen, sind immer drei Turnover-Frequenzen angegeben (nach 1 mmol, 2.5 mmol und 4 mmol Umsatz).

Eine typische Hydrierkurve und die dazugehörige TOF ist in Abb. 19 und 20 gezeigt.

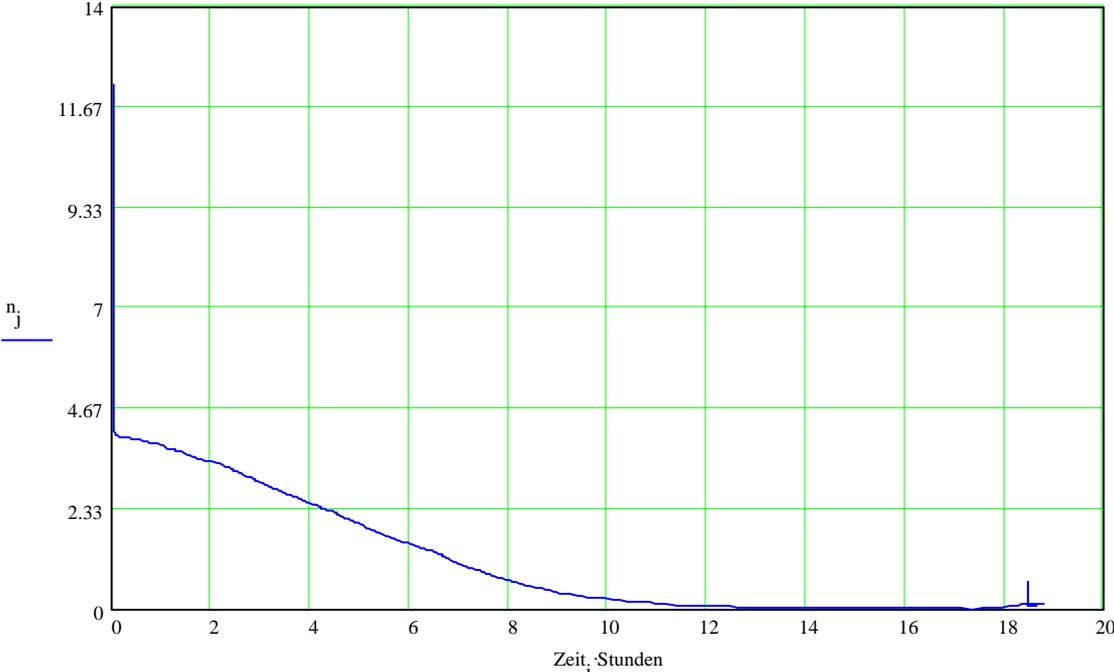


Abb. 19: Typische Hydrierkurve im Batch-Reaktor

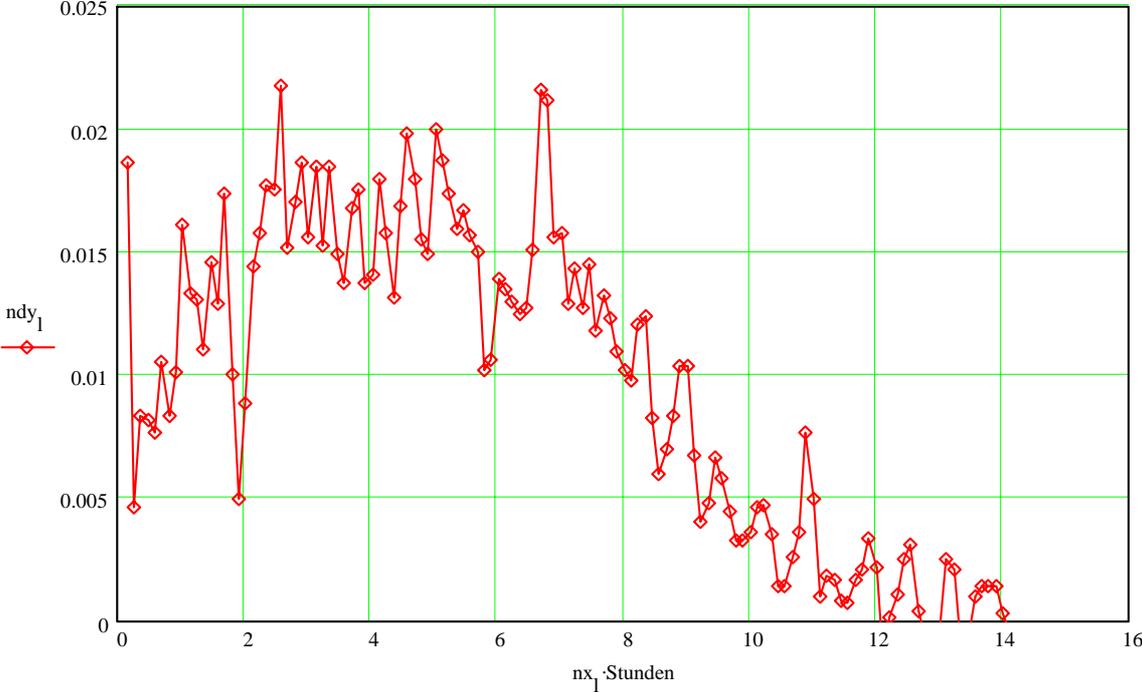


Abb. 20: Aufzeichnung der TOF

2.3.3. Aufarbeitung und Bestimmung des ee-Wertes

Die Hydrierlösung wird vom Kieselgur abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Mit Hilfe von Acetylchlorid/Methanol wird das *N*-Acetylphenylalanin in den entsprechenden Methylester überführt. Das Methanol wird abgezogen und das Produkt in *tert.*-Butylmethylether aufgenommen. Für die gaschromatographische Trennung der Enantiomere wird die Lösung nochmals verdünnt.

Der ee-Wert^[88] (enantiomeric excess) wird über folgende Formel berechnet:

$$\text{Prozent } ee = \frac{|E_1 - E_2|}{E_1 + E_2} \cdot 100$$

2.4. Durchflussreaktor

Die dargestellten Kieselgur-Polymer-Katalysatoren sollen nun im Durchflussreaktor unter kontinuierlichen Hydrierbedingungen auf Aktivität, Kinetik, Selektivität und Leaching getestet werden.

Im Durchflussreaktor werden die drei Phasen, gasförmig-flüssig-fest, miteinander in Kontakt und zur Reaktion gebracht^[89-92]. Das eine Substrat liegt gasförmig vor (Wasserstoff), das andere (α -Acetamidozimtsäure) in einem Lösungsmittel (Methanol) gelöst. Die feste Phase ist der auf Kieselgur gebundene Katalysator. Ein großer Vorteil dieses Durchflussreaktors gegenüber dem Batch-Betrieb ist, dass fast alle Reaktionsparameter während des Betriebs durch die variable Konzeption variiert werden

können. Der in unserem Arbeitskreis verwendete Durchflussreaktor wurde von Leopold und Nagel^[93] konstruiert, und im Laufe der Zeit leicht modifiziert und optimiert.

2.4.1. Aufbau und Funktionsweise

Das Funktionsschema des Durchflussreaktors zeigt Abb. 21.

In einem Vorratsbehälter befindet sich das in Methanol gelöste Substrat. Eine HPLC-Pumpe ist mit dem Substratbehälter verbunden. Um Blasenbildung in den Zuleitungen zu vermeiden, steht das Vorratsgefäß unter leichtem Wasserstoffüberdruck von 1.2 bar. Die HPLC-Pumpe drückt die Substratlösung durch eine Stahlkapillare in den Rieselturm, in dem die Lösung mit Wasserstoff mit einem Druck von 72 bar gesättigt wird. Mit Hilfe einer zweiten HPLC-Pumpe gelangt die Wasserstoff-Substrat-Lösung in den eigentlichen Reaktor mit dem katalysatorbesetzten Kieselgur. Diese zweite Pumpe bestimmt die Gesamtflussmenge der Substratlösung. Der Reaktor besteht aus einem 5 cm langen Stahlrohr mit einem Innendurchmesser von 0.7 cm, ein anderer hat einen von 1.0 cm. Den oberen und unteren Abschluss des Rohres bilden zwei Stahlsinterfritten mit einer Porengröße von 2 µm.

Der Wasserstoff strömt über eine zweite Stahlkapillare in den Rieselturm, der elektronisch die erste HPLC-Pumpe steuert. Über einen Flussregler wird der Wasserstoffstrom zur Sicherheit begrenzt und digital angezeigt.

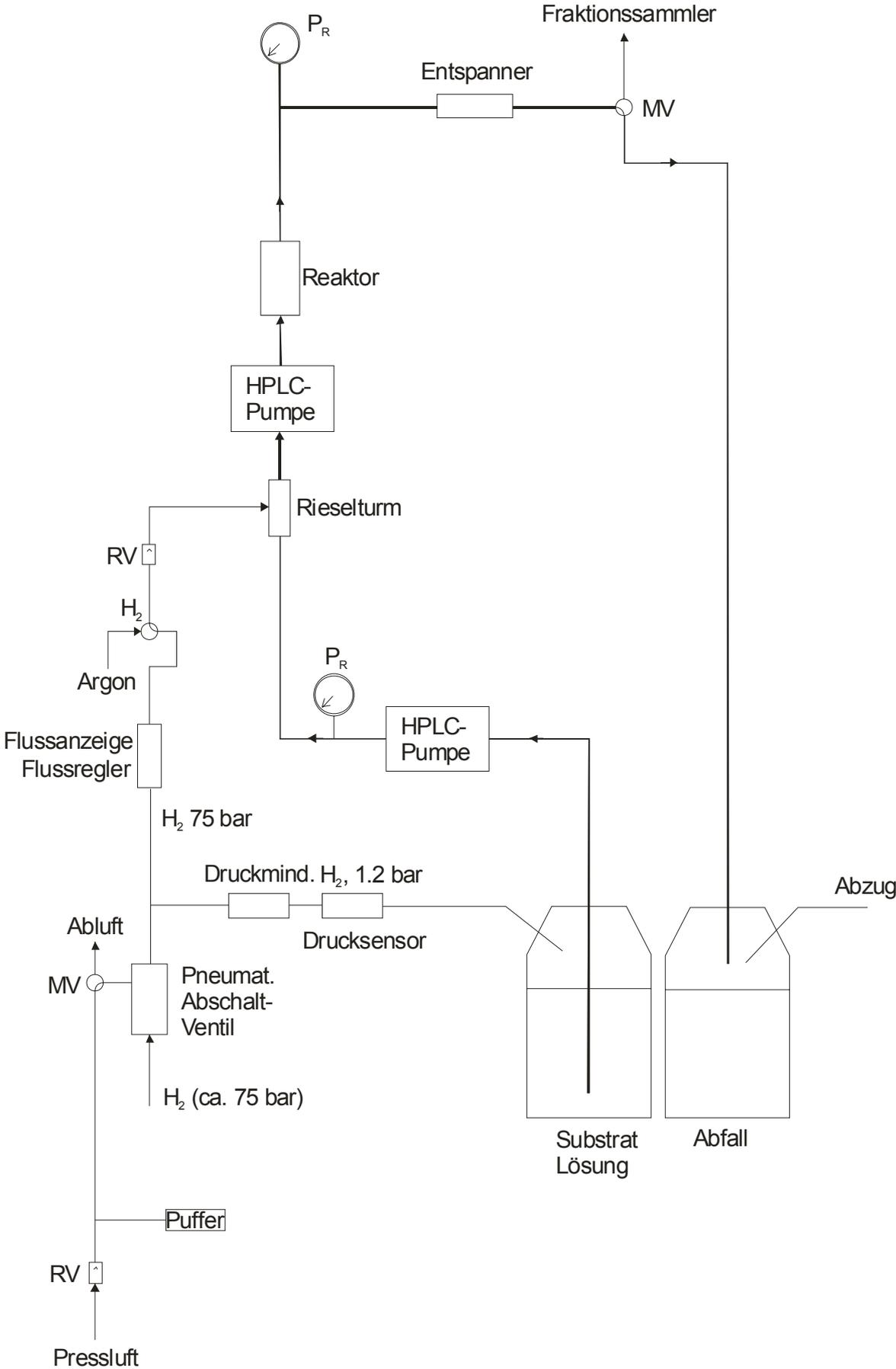


Abb. 21: Funktionsschema des Durchflussreaktors

Am Reaktorausgang befindet sich ein Entspanner, mit dessen Hilfe der Wasserstoffdruck der Lösung auf 1 bar gesenkt wird. Über ein Dreiwege-Magnetventil gelangt die Lösung entweder in einen programmierbaren Fraktionensammler, mit dessen Hilfe Proben gezogen werden, oder die Lösung fließt direkt in ein Abfallsammelgefäß, von wo aus der Wasserstoff über ein Rückschlagventil in den Abzug entweicht.

2.4.2. Katalyse

Es wurden vier Reaktorläufe mit drei verschiedenen Kieselgur-Polymer-Katalysator-Gemischen durchgeführt.

2.4.2.1. Reaktorlauf 1

Betriebsbedingungen:

Katalysator:	923 mg auf Kieselgur aufgezogenes PPG, mit 1,3,5-Benzoltricarbonsäure-trichlorid vernetzt, (24 μmol Katalysator)
Substratlösung:	0.1 molare AAZ-Lösung in Methanol
Pumpgeschwindigkeit:	0.5 ml/min, entspricht 50 μmol AAZ pro Minute
Reaktordruck:	75 bar
Temperatur:	25 °C
Hydrierdauer:	38 h

Das Kieselgur-Polymer wird unter Argon in den trockenen Reaktor eingewogen. Nachdem der Reaktor verschraubt ist, wird noch einige Zeit mit Argon gespült, dann wird der Reaktor in die Apparatur eingebaut, und diese gestartet. Zuerst wird die Apparatur mit argongesättigter Substratlösung gespült, und nachdem alles mit Substratlösung gefüllt ist, wird der Gasfluss von Argon auf Wasserstoff umgestellt. Das Programm des Fraktionssammlers wird nach fehlerfreiem Betrieb der Anlage gestartet. Die erste Fraktion wird nach 5 min gesammelt, dann jeweils nach 90 min. Ein Fraktionsfenster dauert 10 min, so dass jede Fraktion 5 ml enthält.

Nach 38 h wurde die Hydrierung abgebrochen, indem die Anlage mit reinem Methanol gespült wurde. Es wurden 25 Proben entnommen, von denen nur die erste und letzte NMR-spektroskopisch untersucht wurden. Dabei wurde festgestellt, dass schon die erste Fraktion nicht hydriert wurde. Dies liegt vermutlich daran, dass der Katalysator nur physikalisch und nicht chemisch an dem Kieselgur gebunden ist, und somit schon beim Spülvorgang herausgewaschen wird. Auch die schnelle Hydrierung desselben Materials im Batch-Reaktor von nur 2 h deutet darauf hin, dass der Rhodium-PYRPHOS-Katalysator nur adsorbiert ist. Als Beweis dafür, dass der Rhodium-PYRPHOS-Komplex komplett vorliegen muss, und nicht das Rhodium abgespalten ist, liegt an dem hohen Enantiomerenüberschuss von 86%. Im anderen Fall wäre eine Enantiomerenverteilung von ca. 50/50 zu erwarten.

2.4.2.2. Reaktorlauf 2 und 3

Der Unterschied zwischen diesen beiden Läufen liegt darin, dass beim zweiten Mal ein größerer Reaktor verwendet wurde, und besonderen Wert darauf gelegt, dass der Reaktor unter Sauerstoffausschluss gefüllt wurde.

Betriebsbedingungen:

Katalysator:	1.082 g bzw. 1.627 g auf Kieselgur aufgezo- genes PPG, mit 1,3,5-Benzoltricarbonsäure-trichlorid vernetzt, (28.1 µmol bzw. 42.3 µmol Katalysator)
Substratlösung:	0.1 molare α-AAZ-Lösung in Methanol
Pumpgeschwindigkeit:	0.16 ml/min, entspricht 16 µmol AAZ pro Minute
Reaktordruck:	75 bar
Temperatur:	RT (keine Temperierung)
Hydrierdauer:	95 h bzw. 46 h

Beim ersten Lauf wird der Reaktor in einem Schlenk unter Argon-Atmosphäre gefüllt, wobei der verwendete Trichter nicht unter Argon gehalten wurde. Für den zweiten Lauf wird der Reaktor vom unteren Ende mit Argon durchspült, und ein üblicher PE-Trichter mit gleichem Durchmesser wie der Reaktor am Auslauf plan abgeschnitten, so dass sich das Kieselgur schon im Trichter unter Argonatmosphäre befindet.

Nachdem der Reaktor verschlossen und ca. 30 min Argon durchfloss, wurde dieser in die Apparatur eingebaut. Zuerst wird die mit Argon gesättigte Substratlösung durch den Reaktor gepumpt, und nachdem die Apparatur durchgespült ist, wird der Gasfluss von Argon auf Wasserstoff umgestellt, und der Fraktionssammler gestartet. Dieser nimmt nach 5 min die erste Probe, wobei ein Fraktionsfenster 30 min dauert,

so dass jede Fraktion 4.75 ml groß ist. Nach jeder Stunde wird eine Probe entnommen.

Nach 95 bzw. 46 h wurde die Hydrierung abgebrochen, indem die Apparatur mit reinem Methanol gespült wurde. Es wurden somit 96 bzw. 47 Proben gezogen.

Ergebnisse:

Tabelle 3: Lauf 2:

Fraktion Nr.	Zeit [h]	Umsatz [%]	ee [%]
1	0	35.8	95.3
2	1	10.5	66.2
3	2	6.0	72.3
4	3	5.1	84.8
5	4	4.5	86.2
6	5	2.1	89.7
7	6	3.7	86.9
8	7	1.9	67.1
9	8	2.3	89.6
10	9	0.8	90.1

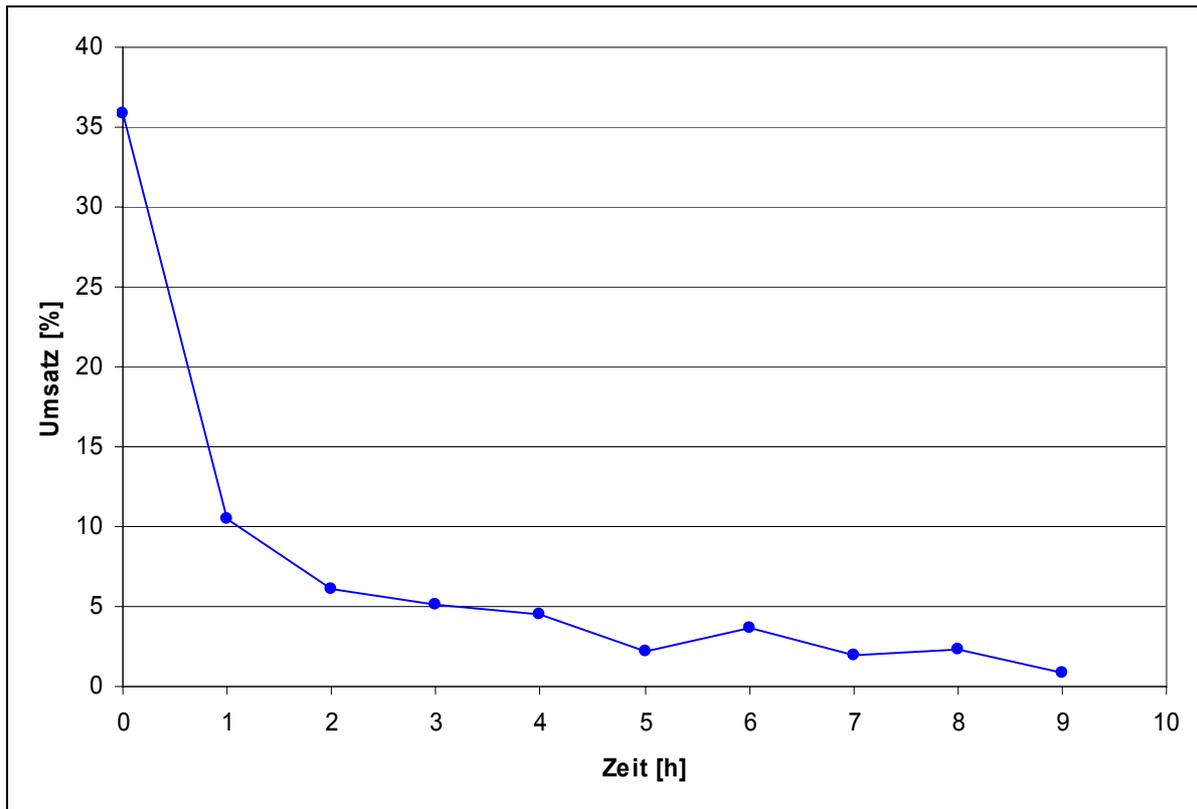


Abb. 22: Umsatz in % aus Lauf 2 gegen die Hydrierdauer in h

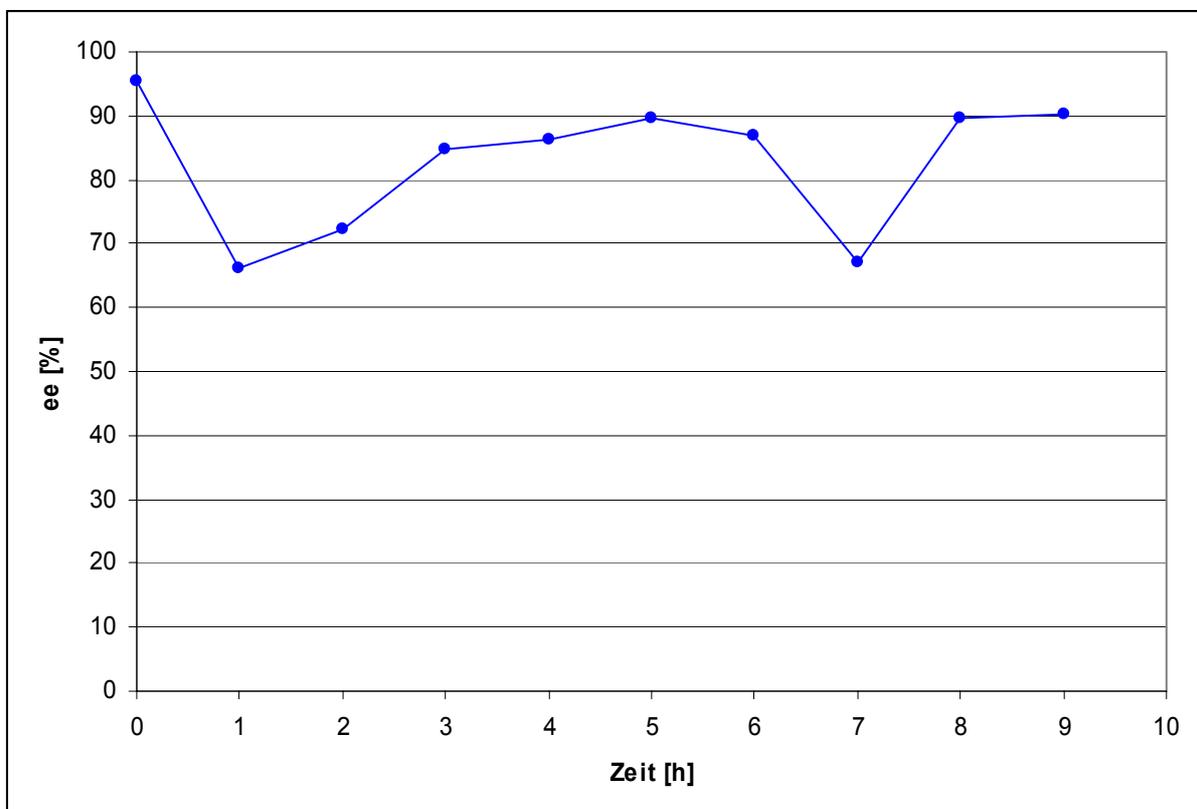


Abb. 23: ee-Werte in % aus Lauf 2 gegen die Hydrierdauer in h

Tabelle 4: Lauf 3:

Fraktion Nr.	Zeit [h]	Umsatz [%]	ee [%]
1	0	38.5	94.7
2	1	24.0	93.8
3	2	11.1	89.1
4	3	-	86.5
5	4	-	88.9
6	5	5.0	86.6
11	10	-	88.9
16	15	2.3	84.8
41	40	2.4	86.8

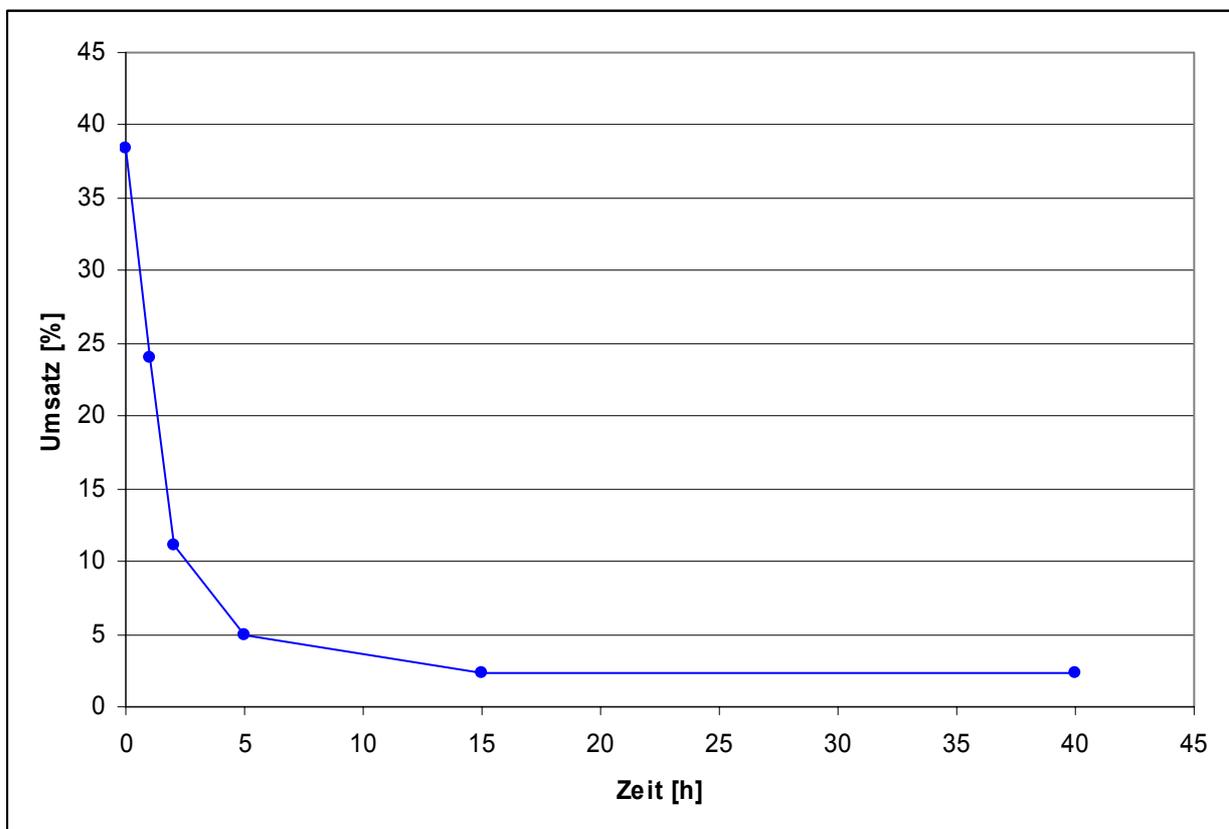


Abb. 24: Umsatz in % aus Lauf 3 gegen die Hydrierdauer in h

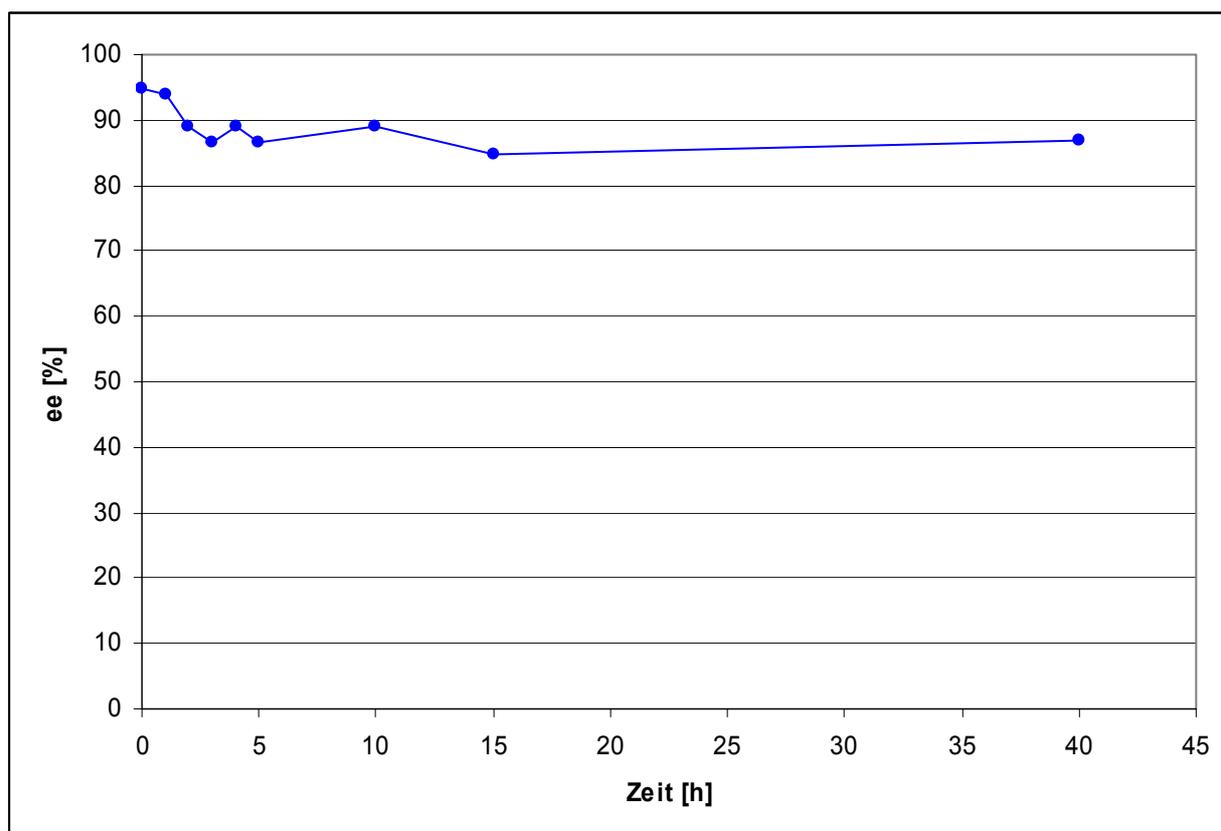


Abb. 25: ee-Werte in % aus Lauf 3 gegen die Hydrierdauer in h

Man stellt fest, dass auch hier der Katalysator rasch ausgewaschen, und ein Mindestumsatz von 5 % nach 3 bzw. 5 Stunden unterschritten wird. Im Gegensatz zu Lauf 1 ist aber zu erkennen, dass der Umsatz gegen einen Grenzwert konvergiert, der im ersten Fall bei 0.8 %, und im zweiten bei 2.3 % liegt. Der Unterschied in der Zeit bis zum Mindestumsatz liegt daran, dass im zweiten Fall mehr Katalysator vorhanden war. Der Unterschied bei dem Grenzwert kommt vermutlich daher, dass im ersten Fall beim Füllen des Reaktors nicht ganz sauerstofffrei gearbeitet wurde, und der Einsatz des abgeschnittenen Trichters eine erhebliche Verbesserung darstellt. Zur Optimierung wird eine Füllstation gebaut, die auf den Reaktor geschraubt werden kann, und denselben Innendurchmesser wie dieser besitzt.

Des weiteren erkennt man, dass der Enantiomerenüberschuss im Bereich zwischen 85 und 90 % schwankt, unabhängig vom Umsatz. Auffallend ist auch, dass der ee-Wert am Anfang deutlich höher liegt. Dies kann daher kommen, dass der Rhodium-PYRPHOS-Komplex nur auf dem Kieselgur adsorbiert vorliegt, und nicht chemisch an das Polymer gebunden ist, da bei homogenen Katalysen der ee-Wert wegen der freien räumlichen Anordnung des Substrats an den Rhodium-PYRPHOS-Komplex meist höher ist als bei heterogenen Katalysen^[94].

2.4.2.4. Reaktorlauf 4

Betriebsbedingungen:

Katalysator:	1.293 g Propionylchlorid-funktionalisiertes Silicagel (33.6 μmol Katalysator)
Substratlösung:	0.1 molare α -AAZ-Lösung in Methanol
Pumpgeschwindigkeit:	0.16 ml/min, entspricht 16 μmol AAZ pro Minute
Reaktordruck:	75 bar
Temperatur:	RT (keine Temperierung)
Hydrierdauer:	186 h

Der Reaktor wurde wie bei Lauf 3 mit dem im Argongegenstrom aufgesetzten Trichter befüllt, in die Anlage eingebaut und wie in Lauf 3 in Betrieb gesetzt.

Nach 5 min wird die erste Probe genommen. Das Fraktionsfenster ist 30 min lang, so dass 4.75 ml gesammelt werden. Bis 48 h wird jede Stunde eine Probe gezogen, danach jede sechste Stunde.

Nach 186 h wird die Reaktion abgebrochen, indem anstelle der Substratlösung mit reinem Methanol gespült wird. Es wurden somit 62 Proben entnommen.

Tabelle 5: Lauf 4

Fraktion Nr.	Zeit [h]	Umsatz [%]	ee [%]
1	0	9.3	69.2
2	1	10.5	91.2
3	2	9.4	93.0
4	3	9.8	90.2
5	4	8.5	91.0
6	5	10.7	91.3
11	10	9.2	92.9
16	15	7.9	92.5
31	30	9.4	91.0
46	45	8.0	92.5
51	60	7.0	94.4
61	120	4.9	92.1
66	150	5.2	92.8
71	180	5.3	91.2

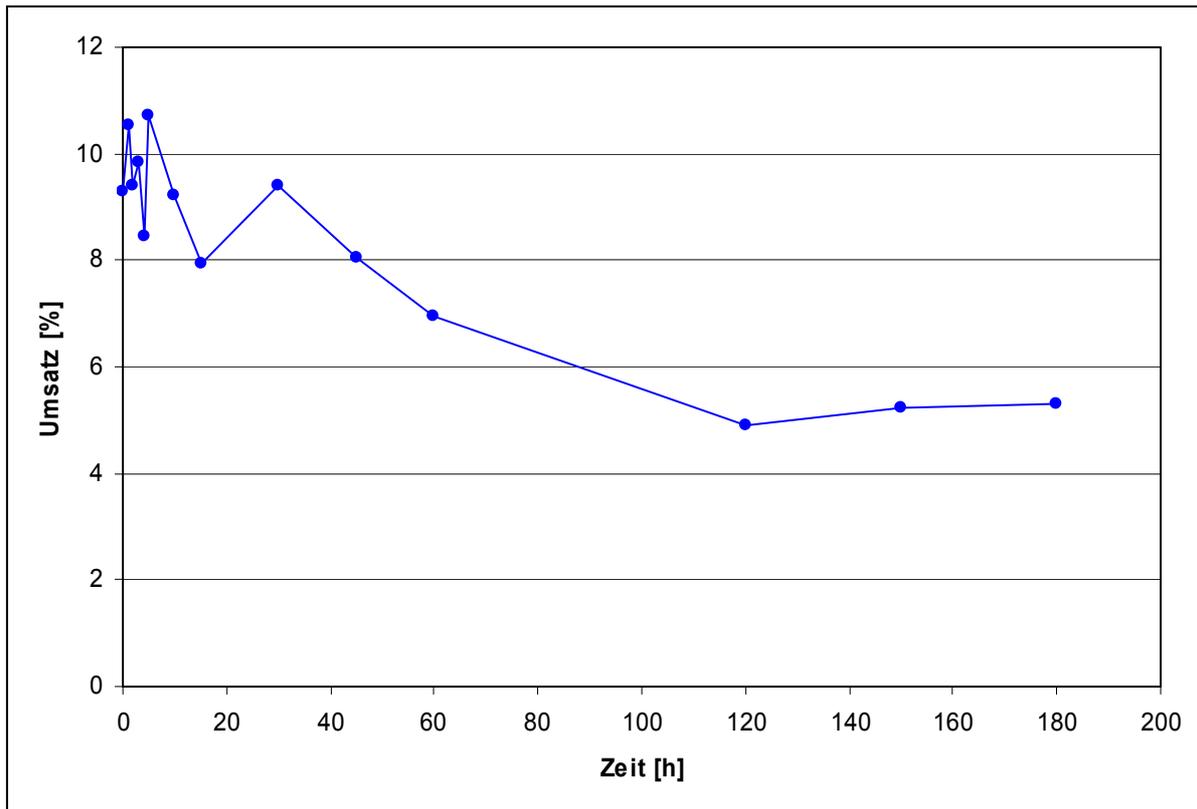


Abb. 26: Umsatz in % aus Lauf 4 gegen die Hydrierdauer in h

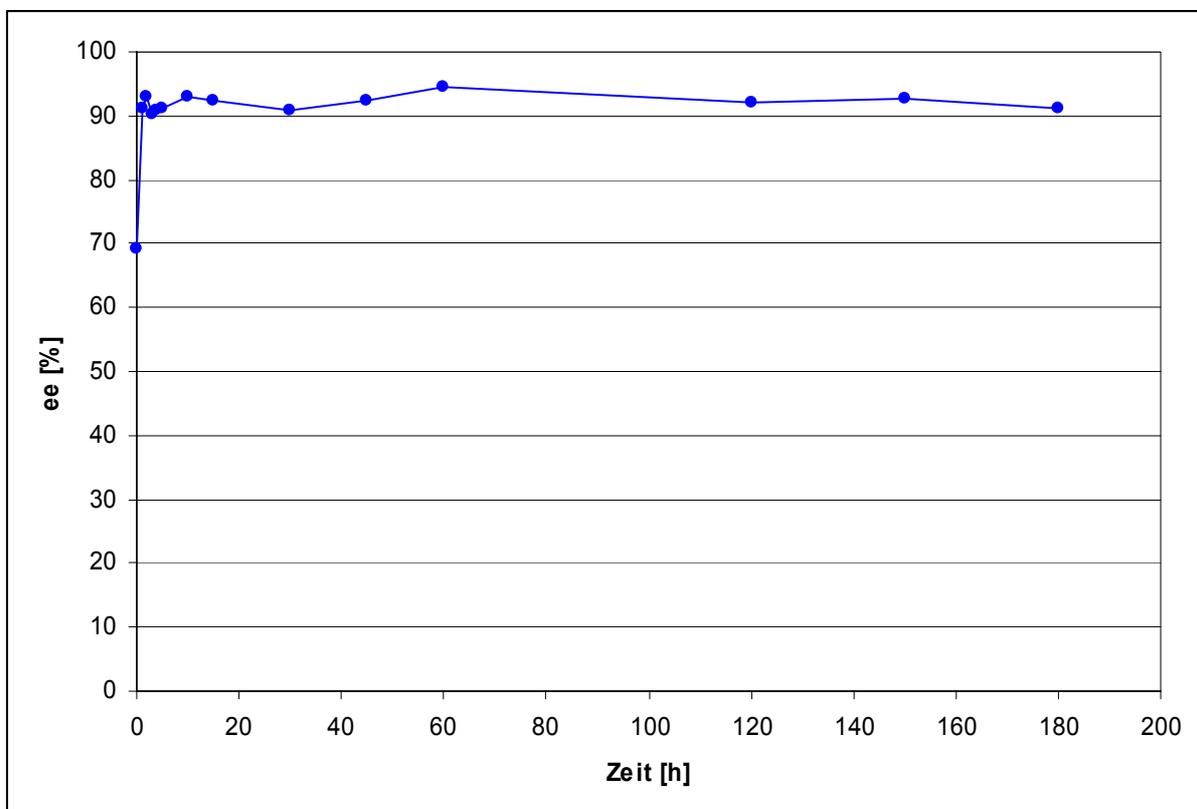


Abb. 27: ee-Werte in % aus Lauf 4 gegen die Hydrierdauer in h

In diesem Lauf wurde der Katalysator nicht über ein Polymer an das Kieselgur gebunden, sondern direkt über eine 3-Propionylsäure auf dem Kieselgel verankert.

Bei diesem Lauf ist der Umsatz am Anfang im Vergleich zu den vorherigen Läufen relativ gering bei nur ca. 10 %. Dagegen wird dieser Wert über 30 h gehalten und fällt dann langsam ab, um gegen Reaktionsende auf 5 % einzupendeln.

Der niedrige Umsatz kann erklärt werden, dass bei der Anbindung des Rhodium-PYRPHOS-Komplexes an das Kieselgel nur ein kleiner Teil fest gebunden wurde, der größere aber schon bei der Synthese wieder ausgewaschen wurde. Daneben ist auch ein Teil des Rhodium-PYRPHOS-Komplexes an das Kieselgel adsorbiert, und wird während des Betriebs im Durchflussreaktor langsam herausgewaschen. Weitere Desaktivierungsmechanismen durch Luft oder andere mit der Substratlösung eingebrachte Katalysatorgifte schädigen die Katalysezentren oder die Amidbindung, mit der der Katalysator an das Kieselgel gebunden ist.

Der ee-Wert ist auch gegensätzlich zu Lauf 2 und 3. Am Anfang ist er bei ca. 70 %, und geht dann auf relativ konstante 92 %. Dies kann daran liegen, dass nicht selektiv hydrierende Rhodium-Spezies, wie evtl. vom PYRPHOS durch dessen Oxidation abgespaltenes $\text{Rh}(\text{COD})\text{L}_2 \text{BF}_4$ oder Rhodium-Metall ausgewaschen werden.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Bemerkungen

3.1.1. Arbeitstechnik

Alle Arbeitsschritte erfolgten, wenn nicht anders angegeben, unter Argonatmosphäre (Schlenkrohrtechnik) in absolutierten Lösungsmitteln und bei Raumtemperatur. Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Methoden getrocknet und waren Schutzgasgesättigt^[95-97].

3.1.2. Analysen

Für die Analysen wurden folgende Geräte verwendet:

¹H-NMR-Spektren: Bruker AC 250 (250.13 MHz), interner Standard Lösungsmittelsignal.

¹³C{¹H}-NMR-Spektren: Bruker AC 250 (62.905 MHz), interner Standard Lösungsmittelsignal.

³¹P{¹H}-NMR-Spektren: Bruker AC 250 (101.26 MHz), externer Standard 85%ige H₃PO₄.

IR-Spektren: Bruker IFS 48 mit Computer Aspect 1000.

Enantiomerenanalytik: GC: Chrompack, Modell 438 A. Detektor: FID variabel, Split Injektor variabel, Splitverhältnis 1:80; Trägergas: Wasserstoff; Kapillarsäule: Macherey-Nagel Permabond L-Chirasil-Val[®] (50 m, 0.25 mm Ø). Datenerfassung und Auswertung mit Software der Fa. Kontron, Datasystem 450-MT2.

3.1.3. Ausgangsverbindungen

Bezugsquellen der Chemikalien:

Acros: 1,5- Cyclooctadien (COD).

Aldrich: Chlortrimethylsilan, Perchlorethan, Glycerin-tris[polypropylenglycol-aminogestoppt]-ether, Propionylchlorid-funktionalisiertes Silicagel (Belegung: ca. 1 mmol/g).

Fluka: Triphenylphosphit, Di-*tert.*-butyldicarbonat, 1,3,5-Benzoltricarbonsäuretrichlorid, Polyethylenglycol-500-dimethylether (PEG-500).

Merck: *tert.*-Butylmethylether.

Riedel-de-Haën: Kieselgur (geglüht und gereinigt).

Wacker: Wacker Siliconoel AK100.

Chemikalienausgabe des Instituts: 2-Chlortoluol, Tributylamin, Thionylchlorid, und die üblichen Lösungsmittel und Standardchemikalien.

Literaturverbindungen: Dimesylacetat (**1**)^[86], [P,3*R*,4*R*,P']-3,4-bis-(diphenylphosphanyl)-pyrrolidin-hydrochlorid^[86], [Rh(COD)₂] BF₄^[98-100].

3.2. Darstellung von *[P,3R,4R,P']*-1-(tert-Butoxycarbonyl)-3,4-bis-(di(2-tolyl)phosphanyl)-pyrrolidin

3.2.1. 2-Tolylphosphan

12.16 g (0.5 mol) Magnesium werden über drei Tage unter Argon gerührt, wobei das Magnesium schwarz wird. 58.5 ml (0.5 mol) 2-Chlortoluol werden mit 100 ml THF verdünnt und ca. 30 ml dieser Lösung zum Magnesium getropft. Nach leichtem Erwärmen und beginnender Reaktion wird die restliche 2-Chlortoluol-Lösung innerhalb 30 min zugetropft, und danach 4 h unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen gibt man noch 200 ml THF dazu.

107 ml (407 mmol) Triphenylphosphit werden in ca. 150 ml THF gelöst und bei 0 °C 270 ml (370 mmol) der Grignard-Lösung innerhalb 75 min zugetropft, wobei sich die Lösung grünbraun färbt, und ein weisser Niederschlag von Phenol entsteht.

Man lässt die Lösung über Nacht abreagieren, frittet den entstandenen Niederschlag ab, und lässt diese Lösung auf eine Lösung aus 10.9 g (303 mmol) Lithiumalanat in 250 ml Diethylether tropfen. Nach Rühren über Nacht wird das überschüssige LiAlH_4 mit einer ca. 2 molaren Salzsäure (25 ml HCl_{conc} in 100 ml H_2O) hydrolysiert. Die organische Phase wird abgehoben, und zum Entfernen des Phenols mit einer Lösung aus 48.84 g (1.22 mol) festem Natriumhydroxid in 200 ml Wasser versetzt, und über Nacht gerührt. Die Etherphase wird abgenommen, und die wässrige Phase drei Mal mit Diethylether extrahiert. Nach Abdestillieren des Diethylethers wird bei vollem Pumpenvakuum bei 52 °C destilliert.

Ausbeute: 12.10 g (97 mmol, 26 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=2.71$ (s, 3 H, Me), 4.20 (d, 2 H, PH_2 , $J_{\text{PH}}=202$ Hz), 7.7-7.0 (m, 4 H, Ph)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3): $\delta=-128.5$

Bei der Reaktion entsteht auch etwas Di-2-tolylphosphan, das bei der Destillation bei vollem Pumpenvakuum bei 140 °C übergeht.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=2.79$ (s, 6 H, Me), 5.51 (d, 1 H, PH, $J_{\text{PH}}=221$ Hz), 7.7-7.0 (m, 8 H, Ph)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3): $\delta=-56.6$

3.2.2. [P,3R,4R,P']-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3,4-bis(mono(2-tolyl)phosphanyl)-pyrrolidin

22.1 g (178 mmol) 2-Tolylphosphan werden in 100 ml Dioxan gelöst und mit 6.96 g (178 mmol) Kalium versetzt, wobei sich die Lösung gelb verfärbt und H_2 entsteht. Unter Erhitzen wird so lange gerührt, bis das Kalium geschmolzen ist. Nach weiteren 2 h hat sich das Kalium aufgelöst, das Lösungsmittel wird dann abgezogen, der Rückstand in 100 ml DMF gelöst, und auf -40 °C gekühlt. Dann gibt man eine Lösung aus 14.37 g (45 mmol) Dimesylacetat **1** in 100 ml DMF dazu und lässt über Nacht rühren, wobei das Reaktionsgemisch fest wird. Bei Raumtemperatur wird anschließend weitere 3 Tage gerührt.

Nun wird das Lösungsmittel abgezogen, mit 150 ml Wasser versetzt und mit Toluol drei Mal extrahiert. Nachdem die Hälfte des Toluols wieder abgezogen wurde, gibt man 100 ml 2n HCl anfangs tropfenweise, bis sich die orange Lösung entfärbt, dann die restliche HCl hinzu, und lässt über Nacht rühren. Da sich hierbei kein Niederschlag bildete, wurde die wässrige Phase mit Toluol mehrere Male ausgeschüttelt. Von den vereinigten Toluolphasen wird nun das Lösungsmittel abgezogen, wobei ein gelbes Öl zurück blieb.

Das Öl wird in 150 ml Dichlormethan aufgenommen und mit einer Lösung aus 19.64 g (90 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat in 50 ml Dichlormethan tropfenweise versetzt. Nachdem über Nacht gerührt wurde, wird das Lösungsmittel abgezogen, das Produkt mit 150 ml Ethanol versetzt und über Nacht am Rückfluss gekocht. Schliesslich wird das Lösungsmittel wieder abgezogen und das Produkt getrocknet.

Das Produkt wurde nicht weiter gereinigt, so dass im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum mehrere Banden im Bereich von -48 bis -53 ppm auftraten.

Ausbeute: 16.68 g (40 mmol, 89 %)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3): $\delta = -48$ bis -53

3.2.3. [P,3R,4R,P']-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3,4-bis(di(2-tolyl)phosphanyl)-pyrrolidin

16.68 g (40 mmol) **4** werden in 200 ml THF gelöst und mit 8.8 g (225 mmol) Kalium versetzt, wobei sich die Lösung rot verfärbt. Nachdem über Nacht gerührt wurde, wird die Lösung über Kieselgur abfiltriert. Die Lösung wird auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit

14.0 ml (111 mmol) Chlortrimethylsilan so lange titriert, bis die rote Farbe verschwunden ist. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand in 100 ml Dichlormethan aufgenommen, mit einer Lösung aus 21.31 g (90 mmol) Perchlorethan in etwas Dichlormethan versetzt, und mehrere Tage rühren lassen. Nachdem das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit 200 ml THF aufgenommen wurde, werden 56 ml einer 1.6molaren (90 mmol) 2-Tolylmagnesiumchlorid-Lösung bei -40 °C zugegeben und über Nacht gerührt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel wieder abgezogen, der Rückstand mit Diethylether aufgenommen, mit Wasser versetzt und die wässrige Phase drei Mal mit Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten Diethyletherphasen werden vom Lösungsmittel befreit und der erhaltene gelbliche Feststoff getrocknet.

Zur Reinigung wird die Substanz in Diethylether aufgenommen und über eine Kieselgelsäule laufen lassen.

Ausbeute: roh: 20.04 g (34 mmol, 84 %), gereinigt: 15.65 g (26 mmol, 65 %)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3): $\delta = -34$

3.3. Darstellung des Rhodium-PYRPHOS-Katalysators

952 mg (2.00 mmol) [P,3*R*,4*R*,P']-3,4-bis-(diphenylphosphanyl)-pyrrolidin-hydrochlorid werden in 50 ml Dichlormethan gelöst, und mit einer Lösung aus 812 mg (2.00 mmol) [Rh(COD)₂] BF₄ in 50 ml Dichlormethan versetzt. Es bildet sich ein Niederschlag, der vermutlich auf Verunreinigungen der Substanzen zurückzuführen ist. Dieser Niederschlag wird abfiltriert, die Lösung auf ca. 10 ml eingengt und mit

Diethylether versetzt. Dabei fällt der Rhodium-PYRPHOS-Komplex als gelber Niederschlag aus. Das Produkt wird nun abfiltriert und an der Vakuumpumpe getrocknet.

Ausbeute: 1.03 g (1.33 mmol, 68 %)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3): $\delta=31.9$ (d, $^1J_{\text{RhP/P}'}=149$ Hz).

3.4. Anbinden des Katalysators auf eine Kieselgurmatrix

Es gibt vier Möglichkeiten, den Katalysator über das Polymer auf Kieselgur zu fixieren.

3.4.1. Weg 1

10.0 g Kieselgur werden in 150 ml Siliconöl suspendiert und 5 ml PEG-500 als Lösungsvermittler zugegeben. Zur Suspension wird 1 ml (0.33 mmol) Glycerin-tris[polypropylenglycol-amingestoppt]-ether gegeben, und auf 0 °C gekühlt. Nachdem 0.5 ml (2.2 mmol) Tributylamin zugesetzt werden, tropft man eine Lösung aus 133 mg (0.50 mmol) 1,3,5-Benzoltricarbonsäure-trichlorid in 5 ml Dichlormethan zu, und lässt 4 h rühren. Danach gibt man eine Lösung aus 238 mg (0.5 mmol) [P,3R,4R,P']-3,4-bis-(diphenylphosphanyl)-pyrrolidin-hydrochlorid in 5 ml Dichlormethan zu, und lässt über Nacht rühren, wobei die Suspension langsam auf Raumtemperatur kommt. Der Niederschlag wird abfiltriert und je drei Mal mit Toluol und Methanol gewaschen, und anschliessend getrocknet.

Um das Rhodium-Zentrum anzubringen, lässt man 1.58 g des Polymer-Kieselgurs in Methanol für 2 h quellen, und über Nacht 3.6 ml einer 0.022-molaren $[\text{Rh}(\text{COD})_2] \text{BF}_4$ -Lösung einwirken. Danach wird mit Methanol gewaschen, bis kein merklicher Gelbstich des Filtrats mehr zu beobachten ist, noch einmal ca. 30 ml Methanol, dem 0.5 ml COD zugesetzt wurden, durchlaufen lassen, und dann getrocknet.

3.4.2. Weg 2

10.0 g Kieselgur werden in 150 ml Siliconöl suspendiert und 5 ml PEG-500 als Lösungsvermittler zugegeben. Zur Suspension wird 1 ml (0.33 mmol) Glycerin-tris[polypropylenglycol-amingestoppt]-ether gegeben, und auf 0 °C gekühlt, und 0.5 ml (2.2 mmol) Tributylamin zugesetzt. Daneben werden 0.952 g (2 mmol) P,3R,4R,P'-3,4-bis-(diphenylphosphanyl)-pyrrolidin-hydrochlorid in 20 ml Dichlormethan gelöst und bei -30 °C zu einer Lösung aus 1.062 g (4 mmol) 1,3,5-Benzoltricarbonsäure-trichlorid in 20 ml Dichlormethan gegeben. Nun werden 0.96 ml (4 mmol) Tributylamin zugefügt und über Nacht gerührt. 4 ml dieser Lösung werden langsam in die Kieselgursuspension getropft und über Nacht gerührt, wobei die Suspension langsam auf Raumtemperatur kommt. Der Niederschlag wird abfiltriert und je drei Mal mit Toluol und Methanol gewaschen, und anschliessend getrocknet.

2.316 g des Polymer-Kieselgurs lässt man in Methanol 30 min quellen, und lässt 12 ml einer 0.022-molaren $[\text{Rh}(\text{COD})_2] \text{BF}_4$ -Lösung über Nacht einwirken. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Methanol gewaschen, bis kein merklicher gelbstich des Filtrats mehr zu beobachten ist, noch einmal ca. 30 ml Methanol, dem 0.5 ml COD zugesetzt wurden, durchlaufen lassen, und dann getrocknet.

3.4.3. Weg 3

10.0 g Kieselgur werden in 150 ml Siliconöl suspendiert und 5 ml PEG-500 als Lösungsvermittler zugegeben. Zur Suspension wird 1 ml (0.33 mmol) Glycerin-tris[polypropylenglycol-amingestoppt]-ether gegeben, und auf 0 °C gekühlt. Nachdem 0.5 ml (2.2 mmol) Tributylamin zugesetzt werden, gibt man eine Lösung aus 115 mg (0.43 mmol) 1,3,5-Benzoltricarbonsäure-trichlorid in 10 ml Dichlormethan zu, und lässt über Nacht rühren.

232 mg (0.30 mmol) Rhodium-PYRPHOS werden in 10 ml Dichlormethan gelöst, und bei 0 °C zur Polymer-Kieselgur-Suspension gegeben. Nach Rühren über Nacht wird der Niederschlag abfiltriert, drei Mal mit Toluol und mit Methanol bis zur Farblosigkeit des Filtrats gewaschen, noch einmal ca. 30 ml Methanol, dem 0.5 ml COD zugesetzt wurden, durchlaufen lassen, und anschliessend getrocknet.

3.4.4. Weg 4

10.0 g Kieselgur werden in 150 ml Siliconöl suspendiert und 5 ml PEG-500 als Lösungsvermittler zugegeben. Zur Suspension wird 1 ml (0.33 mmol) Glycerin-tris[polypropylenglycol-amingestoppt]-ether gegeben.

Daneben wird eine Lösung aus 387 mg (0.5 mmol) Rhodium-PYRPHOS und 191 mg (0.72 mmol) 1,3,5-Benzoltricarbonsäure-trichlorid in 30 ml Dichlormethan auf -30 °C gekühlt, dann mit 0.25 ml (1 mmol) Tributylamin versetzt und über Nacht gerührt.

Die Kieselgur-Polymer-Suspension wird auf 0 °C gekühlt und mit 18 ml (0.3 mmol) der Rhodium-PYRPHOS-1,3,5-Benzoltricarbonsäure-trichlorid-lösung versetzt. Nach-

dem 0.25 ml (1 mmol) Tributylamin zugegeben werden, wird über Nacht gerührt, wobei die Suspension langsam auf Raumtemperatur kommt. Der Niederschlag wird abfiltriert, drei Mal mit Toluol und mit Methanol bis zur Farblosigkeit des Filtrats gewaschen, noch einmal ca. 30 ml Methanol, dem 0.5 ml COD zugesetzt wurden, durchlaufen lassen, und anschliessend getrocknet.

Um eine bessere Fixierung des Polymers an das Kieselgur zu erreichen, werden 10.0 g Kieselgur in ca. 100 ml Dichlormethan suspendiert, dann 265 mg (1.0 mmol) 1,3,5-Benzoltricarbonsäure-trichlorid und 1 ml (14 mmol) Thionylchlorid zugegeben und 2 h am Rückfluss gekocht. Nachdem das Lösungsmittel und das nicht verbrauchte Thionylchlorid abgezogen wurden, wird das so funktionalisierte Kieselgur wie oben beschrieben weiter eingesetzt.

3.4.5. Direkte Anbindung des Rhodium-PYRPHOS-Katalysators

5 g (5 mmol Säurechlorid) Propionylchlorid-funktionalisiertes Silicagel werden in 20 ml Dichlormethan suspendiert und mit 0.55 ml (7.5 mmol) Thionylchlorid 2 h am Rückfluss gekocht. Danach werden das Lösungsmittel und das nicht verbrauchte Thionylchlorid abgezogen und das Kieselgel getrocknet.

100 mg (0.13 mmol) Rhodium-PYRPHOS werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und zum Kieselgel gegeben. Nachdem auf 0 °C gekühlt wird, gibt man 1.3 ml (5.3 mmol) Tributylamin hinzu und lässt über Nacht rühren. Bevor der Niederschlag abfiltriert wird, gibt man noch 0.1 ml COD dazu. Um die restlichen Säurechloridgruppen zu verestern, wird das Kieselgur mit 20 ml Methanol und 1.3 ml (5.3 mmol) Tributylamin über Nacht gerührt. Danach wird wiederum 0.1 ml COD zugegeben und der Niederschlag abfiltriert und getrocknet.

3.5. Darstellung des Katalysator-Polymers ohne Kieselgur

In 2.5 ml PEG 500 werden 0.5 ml (0.17 mmol) Glycerin-tris[polypropylenglycol-amin-gestoppt]-ether gegeben und mit 4-*tert.*-Butyl-toluol enthaltenes Wasser entfernt. Daneben wird eine Lösung aus 387 mg (0.5 mmol) Rhodium-PYRPHOS und 191 mg (0.72 mmol) 1,3,5-Benzoltricarbonsäure-trichlorid in 30 ml Dichlormethan hergestellt, die auf -30 °C gekühlt und mit 0.25 ml (1,0 mmol) Tributylamin versetzt über Nacht rührt.

9 ml dieser Lösung werden zu der PPG-Lösung gegeben und nochmal 0.125 ml (0.5 mmol) Tributylamin zugesetzt. Es entsteht dabei eine gummiartige Masse, die mit Methanol gewaschen wird. Beim letzten Waschgang werden 0.1 ml COD zugegeben.

3.6. Katalyse

3.6.1. Batch-Betrieb

Der Autoklav wird evakuiert und mit Argon befüllt. 1.000 g (4.1 mmol) α -Acetamidozimtsäure und 319 mg (max. 8.3 μ mol) des entsprechenden Polymer-Kieselgur-Katalysators werden unter Argongegenstrom in den Autoklav gefüllt, und 35 ml entgastes Methanol zugegeben. Der Autoklav wird nun unter Rühren fünf Mal evakuiert. Es darf aber nicht belüftet werden, da der gesamte Gasraum nur mit dem Lösungsmittelgas gefüllt werden soll. Der Autoklav wird nun an die Hydrierapparatur ange-

geschlossen, temperiert, Wasserstoff mit einem Druck von 75 bar aufgepresst und die Hydrierung mit dem Einschalten des Rührers gestartet.

3.6.2. Durchflussreaktor

Das Reaktionsrohr wird im Argongegenstrom mit dem Polymer-Kieselgur-Katalysator befüllt, bei nicht vollständiger Füllung wird noch etwas Kieselgur auf die Packung gegeben, und nach Verschliessen der oberen Seite weitere 30 min mit Argon durchgespült. Das Reaktionsrohr wird nun in die Apparatur eingebaut, und die 0.1 molare α -Acetamidozimtsäure-Lösung in Methanol, die mit einem Wasserstoffdruck von 73 bar gesättigt ist, mit einer Flussrate von 0.16 ml/min durchgepumpt.

3.6.3. Bestimmung des Umsatzes

Im Batch-Betrieb wird mittels einer Auswerteroutine des MathCad Plus 6.0 Programms (Autor: Prof. Nagel) der Turnover und der Wasserstoffverbrauch ermittelt.

Die Hydrierlösung wird vom Polymer-Kieselgur-Katalysator abfiltriert, vom Lösungsmittel befreit und getrocknet. Um die Vollständigkeit der Hydrierung zu überprüfen wird das Produkt $^1\text{H-NMR}$ -spektrometrisch untersucht.

Der Umsatz aus dem Durchflussreaktor wird ermittelt, indem die Proben des Proben-sammlers vom Lösungsmittel befreit und getrocknet werden. Das α -Acetamidozimtsäure/Phenylalanin-Gemisch wird $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht, und durch Vergleich der Integrale der NH-Signale oder der CH_3 -Signale der Acetylgruppe der exakte Umsatz bestimmt.

3.6.4. Gaschromatographie

Nach der Probenentnahme für das ^1H -NMR wird das Hydrierprodukt mit ca. 5 ml einer 2%-igen Acetylchlorid/Methanol-Lösung versetzt und über Nacht gerührt. Nun wird wieder das Lösungsmittel bis zur Trockene abgezogen und das Phenylalanin mit 10 ml *tert.*-Butylmethylether aufgenommen. Nachdem über Nacht sich der Phenylalanin-Methylester gelöst hat, wird von dieser Lösung 0.1 ml entnommen und mit 50 ml *tert.*-Butylmethylether verdünnt. Diese Lösung wird dann direkt für die GC-Analyse verwendet.

Die Proben aus dem Durchflussreaktor werden ebenfalls nach Entnahme der ^1H -NMR-Probe mit 2 ml einer 2%-igen Acetylchlorid/Methanol-Lösung versetzt und über Nacht gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird die Probe mit 3 ml *tert.*-Butylmethylether versetzt und über Nacht stehen gelassen. 1 ml dieser Lösung werden mit 10 ml *tert.*-Butylmethylether verdünnt und im GC vermessen.

4. Zusammenfassung

Neben der Darstellung des chiralen Liganden [P,3*R*,4*R*,P']-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3,4-bis-(di(2-tolyl)phosphanyl)-pyrrolidin war das Hauptziel dieser Arbeit das Anbinden des Katalysators [P,3*R*,4*R*,P']-3,4-bis-(diphenylphosphanyl)-pyrrolidin-rhodium(I) an Glycerin-tris[poly-propylenglycol-amingestoppt]-ether auf eine Kieselgurmatrix über verschiedene Wege, und das Testen dieser Materialien im Batch-Reaktor auf Hydriergeschwindigkeit und Enantioselektivität, und schliesslich die Hydrierung von α -Acetamidozimtsäure im Durchflussreaktor bei Dauerbetrieb.

Die Darstellung des Liganden [P,3*R*,4*R*,P']-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3,4-bis-(di(2-tolyl)phosphanyl)-pyrrolidin auf dem beschriebenen Weg gelang mit einer Gesamtausbeute von 57 % wie erwartet gut.

Im Batch-Reaktor zeigten die auf verschiedenen Wegen dargestellten Materialien ein nicht einheitliches Verhalten bezüglich der Hydrierdauer und der Enantioselektivität. Die Hydrierdauer war auch bei den auf gleiche Weise dargestellten Materialien teilweise deutlich verschieden, was darauf hinweist, dass das [Rh(COD)₂] BF₄ oder der Rhodium-PYRPHOS-Komplex auf dem Kieselgur nur adsorbiert vorliegt und beim Waschen mit Methanol herausgelöst wird. Da die eingesetzte Menge und die Durchlaufzeit des Waschmethanols nicht exakt bei jedem Ansatz gleich war, ist auf den verschiedenen Materialien mehr oder weniger [Rh(COD)₂] BF₄ bzw. Rhodium-PYRPHOS-Komplex vorhanden, das sich dann im Batch-Reaktor herauslöst und eine höhere Belegung vortäuscht. Man könnte aber aus der Differenz der langsamsten und der schnellsten Hydrierung mit dem selben Material auf die wahrscheinlich angebundene Menge des [Rh(COD)₂] BF₄ bzw. Rhodium-PYRPHOS-Komplex schliessen. So liefert das Material, bei dem das Polymer zuerst vernetzt, dann der

Ligand angebracht und zuletzt das Rhodium-Zentrum eingeführt wird (Weg 1), eine grosse Differenz der Hydrierdauer, was darauf schliessen lässt, dass das $[\text{Rh}(\text{COD})_2] \text{BF}_4$ nur auf das Kieselgur adsorbiert wurde. Auf diesen Schluss kommt man auch, wenn man die sehr niedrigen ee-Werte von durchschnittlich 80 % betrachtet.

Die kürzeste Differenz in der Hydrierdauer lieferte das Material, bei dem zuerst der Rhodium-PYRPHOS-Katalysator mit einem Überschuss des Vernetzers umgesetzt, und zum Schluss an das mit dem Polymer imprägnierte Kieselgur angebunden wurde (Weg 4). Der hohe ee-Wert von über 90 % lässt keinen Schluss auf die Anbindung des Rhodium-Katalysators zu, aber man kann sagen, dass der Katalysator vollständig vorliegt und die beiden Phosphoratome nicht oxidiert wurden.

Im Durchflussreaktor zeigte sich dann, dass der Rhodium-Katalysator tatsächlich nur adsorbiert war, da schon in der ersten genommenen Probe keine Hydrierung der α -Acetamidozimtsäure zu beobachten war, und der gesamte Katalysator schon beim Spülen mit der Substratlösung herausgewaschen wurde. Eine Verbesserung brachte dann die Vorbehandlung des Kieselgurs mit dem Vernetzer 1,3,5-Benzoltricarbonsäure-trichlorid und mit Thionylchlorid. Dieses Material zeigte im Durchflussreaktor immerhin noch einen Umsatz von 2.5 % und einen ee-Wert von durchschnittlich 88 %.

Daneben wurde auch noch ein funktionalisiertes Kieselgel verwendet, an das der Rhodium-PYRPHOS-Katalysator direkt angebunden wurde. Hier wurde über einen Zeitraum von 180 h ein Umsatz von 5 % und ein ee-Wert von 92 % beobachtet. Es wurden nur 2 % der verfügbaren Säurechloridfunktionen als Ankergruppe für den Katalysator verwendet, um eine bessere Vergleichbarkeit mit den anderen Materialien zu haben. Der Umsatz könnte noch gesteigert werden, wenn alle vorhandenen Ankergruppen des Kieselgels mit dem Katalysator belegt werden würden.

5. Literaturverzeichnis

- [1] H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 22. Auflage, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, **1991**, 121ff.
- [2] B. L. Feringa, R. A. van Delden, *Angew. Chem.*, **1999**, *111*, 3624-3645.
- [3] L. Pasteur, *Comp. Rend. Paris*, **1848**, *26*, 535-538.
- [4] E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**.
- [5] S. F. Mason, *Nature*, **1984**, *311*, 19-23.
- [6] W. A. Bonner, *Top. Stereochem.*, **1988**, *18*, 1-96.
- [7] G. Wald, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1957**, *69*, 352-368.
- [8] W. E. Elias, *J. Chem. Educ.*, **1972**, *49*, 448-454.
- [9] M. T. Reetz, A. Zonta, K. Schimossek, K. Liebeton, K.-E. Jaeger, *Angew. Chem.*, **1997**, *109*, 2961-2963.
- [10] L. Pasteur, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1884**, *41*, 215-221.
- [11] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1890**, *23*, 2611-2624.
- [12] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1894**, *27*, 2985-2993.
- [13] *The Lock and Key Principle* (Hrsg.: J.-P. Behr), Wiley, New York, **1994**.
- [14] W. A. Bonner, *Chem. Ind.*, **1992**, 640-644.
- [15] F. A. Avetisov, V. I. Goldanskii, *Biosystems*, **1991**, *25*, 141-149.
- [16] M. Bolli, R. Micura, A. Eschenmoser, *Chem. Biol.*, **1997**, *4*, 309-320.
- [17] I. Agranat, B. Perlmutter-Hayman, Y. Tapuhi, *Nouv. J. Chim.*, **1977**, *2*, 183-185.
- [18] E. Havinga, *Chem Weekbl.*, **1941**, *38*, 642-644.
- [19] E. Havinga, *Biochim. Biophys. Acta*, **1954**, *13*, 171-174.

-
- [20] W. A. Bonner, P. R. Kavasmaneck, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2225-2226.
- [21] D. K. Kondepudi, R. Kaufman, N. Singh, *Science*, **1990**, *250*, 975-976.
- [22] D. K. Kondepudi, K. L. Bullock, J. A. Digits, J. K. Hall, J. M. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 10211-10216.
- [23] M. H. Engel, S. A. Macko, J. A. Silfer, *Nature*, **1990**, *348*, 47-49.
- [24] J. R. Cronin, S. Pizzarello, *Science*, **1997**, *275*, 951-955.
- [25] D. Radulescu, V. Moga, *Bull. Soc. Chim. Rom.*, **1939**, *1*, 18-24.
- [26] H. Pracejus, *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1967**, *8*, 493-553.
- [27] A. Cotton, *Ann. Chim. Phys.*, **1896**, *8*, 347-432.
- [28] A. Byk, *Z. Phys. Chem.*, **1904**, *49*, 641-687.
- [29] G. Balavoine, A. Moradpour, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 5152-5158.
- [30] H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.*, **1988**, *18*, 249-330.
- [31] Y. Inoue, *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 741-770.
- [32] K. L. Stevenson, J. F. Verdieck, *Mol. Photochem.*, **1969**, *1*, 271-288.
- [33] K. L. Stevenson, J. F. Verdieck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2974-2975.
- [34] B. Nordén, *Acta Chem. Scand.*, **1970**, *24*, 349-351.
- [35] A. Moradpour, J. F. Nicoud, G. Balavoine, H. Kagan, G. Tsoucaris, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 2353-2354.
- [36] W. J. Bernstein, M. Calvin, O. Buchardt, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 527-532.
- [37] T. D. Lee, C. N. Yang, *Phys. Rev.*, **1956**, *102*, 290-291.
- [38] R. A. Hegstrom, D. K. Kondepudi, *Sci. Am.*, **1990**, *262*(1), 98-105.
- [39] H. Buschmann, R. Thede, D. Heller, *Angew. Chem.*, **2000**, *112*, 4197-4200.

-
- [40] S. F. Mason, G. E. Tranter, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1983**, 117-119.
- [41] D. K. Kondepudi, G. W. Nelson, *Nature*, **1985**, 314, 438-441.
- [42] D. K. Kondepudi, G. W. Nelson, *Physica A*, **1984**, 125, 465-496.
- [43] D. K. Kondepudi, G. W. Nelson, *Phys. Lett. A*, **1984**, 106, 203-206.
- [44] J. Halpern, *Science*, **1982**, 217, 401-407.
- [45] J. Halpern, *Asymmetric Synthesis*, **1985**, 5, 41-69.
- [46] C. R. Landis, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 1746-1754.
- [47] D. Heller, K. Kortus, R. Selke, *Liebigs Ann.*, **1995**, 575-581.
- [48] D. Heller, S. Born, W. Baumann, R. Selke, *Chem. Ber.*, **1996**, 129, 85-89.
- [49] J. A. Ramsden, T. D. Claridge, J. M. Brown, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 2469-2471.
- [50] J. M. Brown, P. A. Chaloner, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 21, 1877-1880.
- [51] J. M. Brown, P. A. Chaloner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 613-615.
- [52] J. M. Brown, P. A. Chaloner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 3040-3048.
- [53] J. M. Brown, B. A. Murrer, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 581-584.
- [54] J. M. Brown, D. Parker, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 2722-2730.
- [55] J. M. Brown, B. A. Murrer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1982**, 489-497.
- [56] J. M. Brown, P. A. Chaloner, G. A. Morris, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 320.
- [57] J. M. Brown, I. Cutting, A. P. James, *Bull. Soc. Chim. France*, **1988**, 2, 211-217.
- [58] J. M. Brown, D. Parker, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 342.
- [59] N. W. Alcock, J. M. Brown, P. J. Maddox, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1532-1534.

-
- [60] B. McCulloch, J. Halpern, M. R. Thompson, C. R. Landis, *Organometallics*, **1990**, *9*, 1392-1395.
- [61] J. S. Giovannetti, C. M. Kelly, C. R. Landis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 4040-4057.
- [62] K. Woelk, J. Bargon, *Z. Phys. Chem.*, **1993**, *182*, 155-165.
- [63] J. M. Brown, P. L. Evans, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 4905-4916.
- [64] B. Bosnich, *Pure Appl. Chem.*, **1990**, *62*, 1131-1134.
- [65] R. Eisenberg, *J. Chin. Chem. Soc.*, **1995**, *42*, 471-481.
- [66] J. Bargon, J. Kandels, K. Woelk, *Z. Phys. Chem.*, **1993**, *180*, 65-93.
- [67] P. Kating, A. Wandelt, R. Selke, J. Bargon, *J. Phys. Chem.*, **1993**, *97*, 13313-13317.
- [68] A. Harthun, J. Bargon, R. Selke, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7755-7758.
- [69] A. Harthun, J. Barkemeyer, R. Selke, J. Bargon, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 7423-7426.
- [70] A. Harthun, R. Kadyrov, R. Selke, J. Bargon, *Angew. Chem.*, **1997**, *109*, 1155-1156.
- [71] M. J. Burk, J. R. Lee, J. P. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 10847-10848.
- [72] M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 10125-10138.
- [73] M. J. Burk, J. E. Feaster, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 6266-6267.
- [74] M. J. Burk, J. E. Feaster, R. L. Harlow, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, *2*, 569-592.
- [75] M. J. Burk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 8518-8519.
- [76] M. J. Burk, J. E. Feaster, R. L. Harlow, *Organometallics*, **1990**, *9*, 2653-2655.

-
- [77] G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 334.
- [78] U. Nagel, B. Rieger, *Organometallics*, **1989**, 8, 1534-1538.
- [79] U. Nagel, *Habilitationsschrift*, Ludwig-Maximilians-Universität München, **1987**.
- [80] U. Nagel, E. Kinzel, J. G. Andrade, G. Prescher, *Chem. Ber.* **1986**, 119, 3326-3343.
- [81] R. Appel, K. Geisler, *J. Organometal. Chem.*, **1976**, 112, 61.
- [82] T. Krink, *Dissertation*, Universität Tübingen, **1993**.
- [83] U. Nagel, T. Krink, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, 32, 1052-1054.
- [84] U. Nagel, T. Krink, *Chem. Ber.*, **1993**, 126, 1091-1100.
- [85] U. Nagel, T. Krink, *Chem. Ber.*, **1995**, 128, 309-316.
- [86] C. Roller, *Dissertation*, Universität Tübingen, **1998**.
- [87] J. Petzel, *Diplomarbeit*, Universität Tübingen, **1997**.
- [88] V. Schurig, *Enantiomers 1*, **1996**, 139.
- [89] W.-D. Deckwer, A. Schumpe, *Chem.-Ing.-Tech.* **1983**, 55, 591-600.
- [90] M. Baerns, H. Hofmann, A. Renken. M. Baerns, J. Falbe, F. Fetting et al. editors, *Chemische Reaktionstechnik, Lehrbuch der technischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1987**.
- [91] Y. T. Shah, *Gas-Liquid-Solid Reactor Design*, McCraw-Hill Book Comp., New York, **1979**.
- [92] H.-J. Joschek, *Reaktoren für Gas-Flüssig-Fest-Reaktionen*, Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, Florida, Basel, **1973**.
- [93] J. Leipold, *Dissertation*, Universität Tübingen, **1995**.
- [94] C. Copéret, M. Chabanas, R. P. Saint-Arroman, J.-M. Basset, *Angew. Chem.*, **2003**, 115, 164-191.

-
- [95] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2nd Edition, Pergamon Press, New York, **1980**.
- [96] *Trocknen im Labor*, Firmenschrift E. Merck, Darmstadt, **1990**.
- [97] Autorenkollektiv, *Organikum*, 20. Auflage, Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, Leipzig, **1996**, 685ff.
- [98] R. R. Schrock, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3089.
- [99] G. Brauer, *Handbuch der präparativen anorganischen Chemie*, Enke Verlag, Stuttgart, **1981**, 1896.
- [100] Schwarze, *Dissertation*, Universität Rostock, **1995**.

6. Anhang

6.1. Abkürzungsverzeichnis

AAZ	α -Acetamidozimtsäure
Abb	Abbildung
Boc	<i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl
bzw	beziehungsweise
COD	1,5-Cyclooctadien
CPL	Circular polarisiertes Licht
δ	chemische Verschiebung
d	Duplett
D, L	Konfiguration nach Fischer-Projektion
DMF	Dimethylformamid
ee	Enantiomerenüberschuss
h	Stunden
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante
m	Multipllett
Me	Methyl
min	Minute
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Ph	Phenyl
PHIP	ParaHydrogen Induced Polarisation

ppm	parts per million
PVED	Parity Violating Energy Difference (paritätsverletzende Energiedifferenz)
<i>R, S</i>	absolute Konfiguration nach Cahn-Ingold-Prelog
s	Singulett
THF	Tetrahydrofuran
TOF	Turnoverfrequenz

6.2. *Abbildungsverzeichnis*

Abb. 1: Halpern-Zyklus	10
Abb. 2: Syntheschema der PYRPHOS-Liganden	19
Abb. 3: Darstellung von 6	20
Abb. 4: Syntheschema des polymerfixierten Rhodium-PYRPHOS-Katalysators nach Weg 1 mit 1,3,5-Benzoltricarbonsäure-trichlorid als Vernetzer	25
Abb. 5: Syntheschema des polymerfixierten Rhodium-PYRPHOS-Katalysators nach Weg 1 mit 1,6-Diisocyanato-hexan als Vernetzer	26
Abb. 6: Syntheschema des polymerfixierten Rhodium-PYRPHOS-Katalysators nach Weg 3	29
Abb. 7: Syntheschema des polymerfixierten Rhodium-PYRPHOS-Katalysators nach Weg 4	31
Abb. 8: REM-Aufnahme des belegten Kieselgurs.....	33
Abb. 9: REM-Aufnahme eines Partikels des Kieselgurs	34
Abb. 10: REM-Aufnahme des belegten Kieselgurs.....	34
Abb. 11: REM-Aufnahme des Kieselgurs nach dem Lauf im Durchflussreaktor	35
Abb. 12: REM-Aufnahme eines Partikels nach dem Lauf im Durchflussreaktor	35
Abb. 13: REM-Aufnahme eines anderen Partikels nach dem Lauf im Durchflussreaktor	36
Abb. 14: Anbinden des Rhodium-PYRPHOS-Katalysators an das funktionalisierte Kieselgel.....	37
Abb. 15: REM-Aufnahme des funktionalisierten Kieselgels	39
Abb. 16: REM-Aufnahme eines Kieselgelpartikels	39
Abb. 17: Oberflächenstruktur des Kieselgelpartikels mit elementarem Rhodium (weisse Stellen)	40

Abb. 18: Funktionsschema des Batch-Reaktors.....	41
Abb. 19: Typische Hydrierkurve im Batch-Reaktor	44
Abb. 20: Aufzeichnung der TOF	44
Abb. 21: Funktionsschema des Durchflussreaktors.....	47
Abb. 22: Umsatz in % aus Lauf 2 gegen die Hydrierdauer in h	52
Abb. 23: ee-Werte in % aus Lauf 2 gegen die Hydrierdauer in h.....	52
Abb. 24: Umsatz in % aus Lauf 3 gegen die Hydrierdauer in h	53
Abb. 25: ee-Werte in % aus Lauf 3 gegen die Hydrierdauer in h.....	54
Abb. 26: Umsatz in % aus Lauf 4 gegen die Hydrierdauer in h	57
Abb. 27: ee-Werte in % aus Lauf 4 gegen die Hydrierdauer in h.....	57

Meine akademische Ausbildung verdanke ich:

W. Beck, P. Behrens, C. Bräuchle, H. Ebert, J. Evers, H. Greim, K. Hartl, M. Heuschmann, P. Klüfers, J. Knoche, R. Knorr, H. Knözinger, H. Langhals, I.-P. Lorenz, A. Lötzer, H. Mayr, U. Meyer-Berkhout, U. Nagel, H. Nöth, H. R. Pfaendler, R. Saalfrank, A. Schmidpeter, B. Steffan, W. Steglich, D. Stephenson, K. Sünkel, J. Voitländer, H.-U. Wagner, W. Weigand, A. Weiß, L. Wessjohann, N. Wiberg, C. Zupancic.

Eidesstattliche Erklärung

Die Dissertationsschrift wurde von mir selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst. Andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel habe ich nicht benutzt. Die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen sind als solche kenntlich gemacht.

Tübingen, den 24.06.2004

Karl Jaser