

Leibniz-Institut für Katalyse e.V. an der Universität Rostock

Asymmetrische heterogene Hydrierung von Iminen an Edelmetall-Trägerkatalysatoren

Verwendung von H8-Binaphthol-Phosphorsäure-diestern
als chirale Induktoren

Dissertation

zur Erlangung des Grades des
doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von

Dipl.-Chem. Marek Paweł Chęciński, geb. am 24.11.1982 in Gdańsk

aus Berlin

Berlin, Dezember 2011

urn:nbn:de:gbv:28-diss2013-0156-9

Gutachter: 1. Prof. Dr. Axel Schulz (Universität Rostock)
2. Prof. Dr. Erhard Kemnitz (Humboldt-Universität zu Berlin)
3. Dr. habil. Andreas Martin (Leibniz-Institut für Katalyse e.V. der Universität Rostock)

Datum der Abgabe: 31.01.2012

Datum der Verteidigung: 17.07.2012

Für meine Familie

Dla mojej rodziny

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Arbeitskreis von *Dr. habil. Andreas Martin* des Leibniz-Instituts für Katalyse e.V. vom Juni 2008 bis April 2009 in der Außenstelle Berlin und vom Mai 2009 bis Oktober 2010 am Hauptsitz in Rostock ausgeführt. Die Ausarbeitung der Doktorarbeit erfolgte ab November 2010 bis Dezember 2011 in Berlin.

Mit dieser Doktorarbeit endet meine akademische Ausbildung, und deshalb möchte ich die Gelegenheit nutzen, die Danksagung zuerst an meine Eltern zu richten. Mit eurem Mut und eurem Willen, meiner Schwester und mir eine bessere und selbst bestimmte Zukunft zu ermöglichen, habt Ihr es damals geschafft, in einer politisch turbulenten Zeit unsere Heimat Polen zu verlassen. Damit habt Ihr es uns ermöglicht, dass wir uns nach unseren eigenen Wünschen und Talenten entwickeln konnten. In Berlin habe ich eine wundervolle neue Heimat gefunden, die meine Entwicklung maßgeblich beeinflusst und dafür gesorgt hat, dass unsere Familie einen Chemiker erhalten hat.

Als nächstes möchte ich meiner wunderbaren Freundin *Lena Hoeke* dafür danken, die mir in den letzten neun Jahren eine wichtige Stütze, Konstante und ein Ruhepol war. Du hattest eine nicht selbstverständliche Toleranz gegenüber meiner Passion zur molekularen Welt und dem Elan ein eigenes Unternehmen aufzubauen. Auch hast Du den Wunsch, die Doktorarbeit in Rostock abzuschließen, mitgetragen und für die enorm Zeitbeanspruchende Anfangszeit der Selbstständigkeit großes Verständnis gezeigt. Dafür werde ich Dir immer dankbar sein!

Meine Dankbarkeit gilt auch besonders dem Forschungsbereich „Heterogen katalytische Verfahren“ des Leibniz-Instituts für Katalyse, der mir seit dem ersten Forschungspraktikum zu Beginn des Jahres 2007 den Raum gegeben hat, wesentliche Erfahrungen in der angewandten Katalysforschung zu sammeln, und es mir auch ermöglichte, von den vielen unterschiedlichen Erfahrungen der etablierten Wissenschaftler zu profitieren. Enorm hilfreich bei meiner Entwicklung waren auch die vielen Diskussionen und der Ideenaustausch in anderen Projekten des Instituts. Nach nun fast fünf Jahren am Leibniz-Institut habe ich mich nicht nur wissenschaftlich, sondern auch menschlich weiterentwickelt und empfinde diese Zeit als sehr lehrreich.

Danksagung

Mein Dank gilt besonders *Herrn Dr. habil. Andreas Martin*, *Frau Dr. Angela Köckritz* und *Herrn Dr. Michael Kant*, die mich von Anfang an sehr freundlich aufgenommen haben und mir immer durch Rat und Tat geholfen haben, wichtige Erfahrungen zu sammeln und Lehren zu ziehen. Insbesondere bin ich *Frau Dr. Köckritz* sehr dankbar dafür, dass sie mir den Freiraum gegeben hat, den ich gebraucht habe, um neue Ideen auszuprobieren und es auch gleichzeitig hervorragend verstand, mich zu zügeln, wenn es notwendig war.

Am Leibniz-Institut habe ich viele neue spannende Menschen meiner Generation kennen gelernt, ohne die die Arbeit nur halb so viel Spaß gemacht hätte. Besonders positiv in Erinnerung wird mir auch die Zeit mit *Michael Sebek*, *Marcel Hoffmann*, *Dr. Ralph Krähnert*, *Anna Kulik*, *Katharina Volpert* und den „Rostockeeeee“ *Felix Gärtner*, *Fabian Fischer*, *Karolin Krahl*, *Christopher Federsel* und *Felix Westerhaus* bleiben. Unvergesslich bleibt auch die Zeit mit meinem Labor-buddy *Dr. Alexander Janz*, ich könnte mir keinen besseren Laborpartner vorstellen. Auch werde ich die lustige und erfolgreiche Zeit bei den Volleyballturnieren und den talentierten Fußballern vom FC LIKAT in Rostock in guter Erinnerung behalten.

Darüber hinaus möchte ich mich bei den wissenschaftlichen Fachkräften bedanken, die mich im Labor sowie bei der instrumentellen Analytik unterstützt haben. Hier gilt zunächst mein großer Dank *Regina Bienert* und insbesondere *Katharina Volpert*, die mich im Labor freundlich unterstützt haben. Des Weiteren möchte ich mich bei *Frau Schareina* für die Durchführung der chiralen HPLC Messungen, bei *Frau Dr. Pohl* für die Durchführung der TEM-Aufnahmen, bei *Frau Dr. Fischer* für die Aufnahme der MS-Spektren, bei *Frau Bratsch* für die Messung an der UV/Vis Sonde des Arbeitskreises von *Frau Prof. Brückner*, sowie *Herrn Koch* für die Messung der NMR-Proben bedanken.

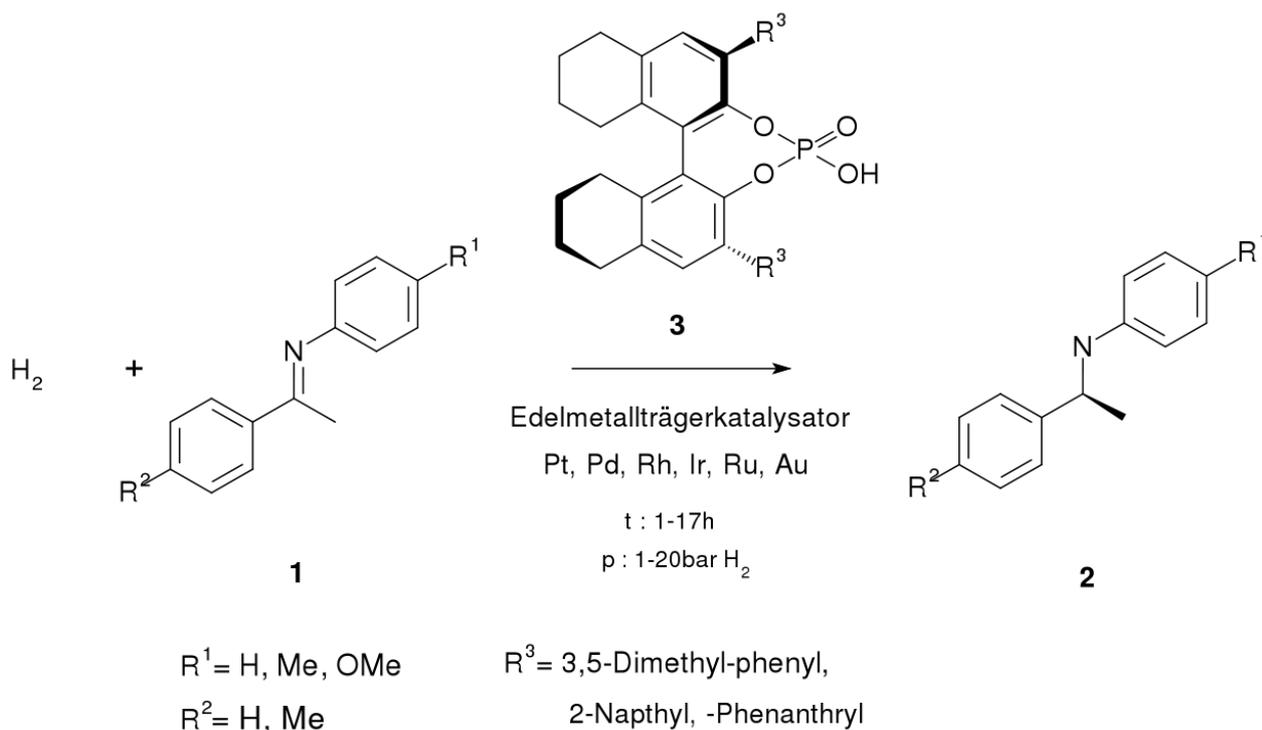
Zum Schluss bedanke ich mich nochmals bei *Lena Hoeke*, *Dr. Alexander Janz*, *Dr. Ralph Krähnert*, *Dr. Angela Köckritz* und *Gunda Hoeke*, die sich durch das Manuskript gekämpft und Sachen gefunden haben, die ich aufgrund meiner Betriebsblindheit übersehen habe.

Kurzzusammenfassung

Die Gewinnung chiraler Amine wird heutzutage von homogenen Katalysatoren und physikalischen Trennmethoden dominiert, da keine leistungsfähigen heterogenen Katalysatoren für die asymmetrische Reaktion existieren. In dieser Arbeit wurde ein neuer Ansatz für die asymmetrische heterogene Hydrierung von C=N-Bindungen an Edelmetall-Trägerkatalysatoren mit Hilfe von chiralen Brønsted-Säuren untersucht.

Bei der Hydrierung von Phenyl-(1-phenylethyliden)amin und der Verwendung von (R)-5,5',6,6',7,7',8,8'-Octahydro-3,3'-bisphenanthr-9-yl-1,1'-binaphthylphosphat als chiraler Induktor konnte in Dichlormethan ein Enantiomerenüberschuss von 31 % erreicht werden. Mit Hilfe von UV/VIS-, NMR- und quantenchemischen Analysen wurden wesentliche Wechselwirkungen der beteiligten Substanzen untersucht. Kritisch für die asymmetrische Reaktion unter Verwendung von chiralen Brønsted-Säuren ist die starke Eigenwechselwirkung über Wasserstoff-Brücken-Bindungen.

Es konnte gezeigt werden, dass eine Abstimmung der Wechselwirkung von Edukt, Produkt und chiraalem Induktor essentiell für das Gelingen einer katalytischen asymmetrischen Reaktion ist und für jedes System einzeln optimiert werden muss.



1. Motivation und Aufgabenstellung.....	1
1.1. Entwicklung der Stoffsynthese und Katalyse.....	1
1.2. Stoffsynthese und Katalyse.....	3
1.3. Asymmetrische Katalyse.....	7
1.4. Asymmetrische Hydrierung von C=N-Gruppen zu chiralen Aminen.....	10
1.5. Aufgabenstellung.....	12
2. Stand der Wissenschaft und Technik.....	13
2.1. Prinzipien der Stereoisomerie.....	13
2.2. Prinzipien der enantioselektiven Stoffgewinnung.....	13
2.3. Prinzipien der heterogenen Katalyse.....	18
2.4. Herstellung und Verwendung von chiralen Aminen.....	24
2.5. Asymmetrische katalytische Hydrierung von C=O-Gruppen.....	25
2.6. Hydrierung von C=N-Gruppen.....	27
2.6.1. Achirale heterogene Hydrierung von Doppelbindungen.....	27
2.6.2. Asymmetrische homogene Hydrierung von C=N-Gruppen.....	29
2.6.3. Asymmetrische heterogene Hydrierung von C=N bzw. C=C-N Gruppen.....	33
2.7. Quantenchemische Untersuchungen zu chiralen Hydrierungen.....	34
2.8. Technische Anforderungen an chemische Prozesse.....	35
2.9. Stand der Wissenschaft – Zusammenfassung.....	36
3. Materialien und Methoden.....	39
3.1. Materialien.....	39
3.2. Synthesen der Substrate und Modifikatoren.....	40
3.3. Durchführung der katalytischen Hydrierung.....	43
3.4. Durchführung der instrumentellen Analytik.....	44
3.5. Durchführung der quantenchemischen Simulationen.....	46
4. Ergebnisse und Diskussion.....	47
4.1. Ergebnisse der experimentellen Arbeit.....	48
4.1.1. Achirale Hydrierung von Iminen.....	48
4.1.2. Asymmetrische Hydrierung von Iminen.....	53

4.2. Ergebnisse der instrumentellen Analytik.....	64
4.2.1. Bestimmung der Partikelgröße der Edelmetall-Trägerkatalysatoren.....	64
4.2.2. Bestimmung des spezifischen Drehwinkels der chiralen Verbindungen	65
4.2.3. Massenspektrometrische Untersuchungen.....	66
4.2.4. Bestimmung des bevorzugt erzeugten Enantiomers	67
4.2.5. NMR-Untersuchungen der Modifikator-Substrat-Wechselwirkung.....	68
4.2.6. UV/Vis-Untersuchungen der Modifikator-Substrat-Wechselwirkung.....	70
4.2.7. Zusammenfassung der Ergebnisse der instrumentellen Analytik.....	72
4.3. Ergebnisse der quantenchemischen Simulationen.....	73
4.3.1. Bestimmung der Lösungsmittel-Modifikator-Wechselwirkung.....	73
4.3.2. Bestimmung der [Substrat Produkt]-Modifikator-Wechselwirkung	74
4.3.3. Bestimmung der Modifikator-Modifikator-Wechselwirkung.....	76
4.3.4. Vergleich der Wechselwirkung der beteiligten Substanzen.....	77
4.3.5. Virtuelles Screening verschiedener H8-BPa-Derivate.....	78
4.3.6. Untersuchung eines nicht experimentell untersuchten Imins.....	80
4.3.7. Vergleichssimulationen zu einer NMR-Wechselwirkungsstudie.....	81
4.3.8. Zusammenfassung der quantenchemischen Simulationen.....	81
5. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	83
6. Ausblick.....	85
7. Literaturverzeichnis.....	91
8. Abkürzungen und Symbole.....	93
9. ANHANG.....	95
10. Erklärung.....	98

1. Motivation und Aufgabenstellung

Zur Einordnung des Themenschwerpunktes wird zunächst die Entwicklung und Bedeutung der Stoffsynthese und der Katalyse dargestellt. Es werden verschiedene Verfahren zur Stoffgewinnung thematisiert und bedeutende homogene und heterogene Katalysatoren hervorgehoben, um die industrielle Dimension dieser Prozesse vorzustellen. Anschließend wird auf die Chiralität von Substanzen unter dem Aspekt der asymmetrischen Synthese und die Bedeutung der Synthese von chiralen Aminen eingegangen. Mit der Aufgabenstellung der Arbeit wird das Kapitel abgeschlossen.

1.1 Entwicklung der Stoffsynthese und Katalyse

Die Welt besteht aus anorganischen Substanzen wie Wasser, Eisenoxid, Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel (etwa eine Million Verbindungen) sowie organischen Substanzen wie u.a. Stärke, Penicillin, Benzol und Weinsäure, die ihre Herkunft meist biologischen Prozessen verdanken (etwa 16 Millionen Verbindungen). Diese Substanzen liegen jeweils meistens als Gemische vor, die reinen Verbindungen sind oft schwer zugänglich. Alle nicht verfügbaren Stoffe müssen aus technisch verfügbaren Substanzen oder Gemischen durch chemische Stoffumwandlung oder physikalische Stofftrennung erschlossen werden. Die Isolierung eines interessanten Stoffes lohnt sich erst, wenn es keine wirtschaftlichere Möglichkeit der Stoffsynthese gibt.

Der wirtschaftliche Durchbruch der Stoffsynthese gelang erst durch das Aufkommen einer Quelle für Basischemikalien in Folge der Industrialisierung. Diese Erschließung gelang jedoch nicht aufgrund des Bedarfs an Chemieerzeugnissen, sondern aufgrund der Ansammlung von zunächst nutzlosem Steinkohleteer bei der Gewinnung von Koks aus Steinkohle (Steinkohleteeranteil etwa 5 %) für die Stahlindustrie. Ab diesem Zeitpunkt entwickelte sich die synthetische Farbstoffindustrie, mit Farbstoffen wie Mauvein (Perkin, 1856), Fuchsin (Verguin, 1859), Anilinblau (Girard und de Laire, 1859) sowie das Methylgrün und Methylviolett (Abb. 1, S.2). Die Entwicklung der chemischen Synthese wurde Ende des 19. Jahrhunderts stark durch die wachsenden wirtschaftlichen Erfolge der Farbstoffe, deren Umsatz in den Jahren 1874 bis 1890 von 24 Millionen Mark auf 65 Millionen anstieg (eine Mark entsprach damals laut statistischem Bundesamt einer

1. Motivation und Aufgabenstellung

heutigen Kaufkraft von 9,86 €) und die Aussicht auf die Synthese weiterer Naturfarbstoffe beflügelt.

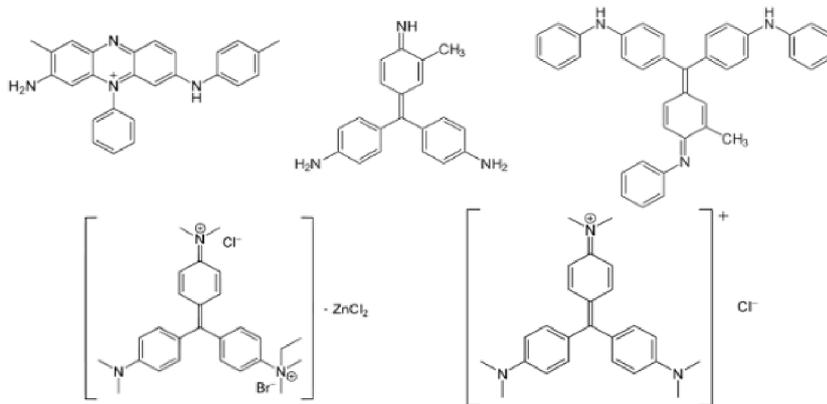


Abb. 1. Mauvein (oben links), Fuchsin (oben Mitte), Anilinblau (oben rechts), Methylgrün (unten links), Methylviolett (unten rechts)

Die Experimentierfreude mit den Substanzen aus dem Steinkohleteer übertrug sich auch auf andere Branchen. Unter anderem begann Robert Koch, bakterielle Erreger der Tuberkulose oder Cholera mit Farbstoffen einzufärben. Paul Ehrlich und Joseph Listers beschrieben, dass sich Farbstoffe nicht nur zu diagnostischen Zwecken nutzen lassen sondern auch therapeutisches Potential besitzen. Diese Entdeckung ist als Geburtsstunde der pharmazeutischen Chemie anzusehen und unterstreicht die Bedeutung der chemischen Synthese [1].

In der Anfangszeit der chemischen Synthese lag der Fokus auf der einfachen Herstellung nützlicher Stoffe. Ressourcen- und Energieeffizienz war aufgrund der geringen Produktionsmengen kein beherrschendes Thema. Die Erkenntnis, dass man gezielt eine Substanz einsetzt, um die Umwandlung von einem Stoff in einen anderen zu ermöglichen, und dass diese Substanz nicht im Produkt enthalten ist, konnte erst durch die Weiterentwicklung der chemischen Theorie reifen. Substanzen, die diese Eigenschaften mit sich bringen, werden seit 1835, ausgehend von Berzelius [2], als Katalysatoren bezeichnet. Erste gezielt eingesetzte katalytische Prozesse stellen die Stärkespaltung durch Säurekatalysatoren im Jahr 1781 durch Parmentier (homogene Katalyse), die saure Veresterung von Alkoholen und Säuren zu Estern durch Scheele im Jahr 1782 (homogene Katalyse) und die Dehydratisierung von Ethanol zu Ethylen an Tonerde im Jahr 1783 (heterogene Katalyse) dar. Die ersten Katalysatoren, die für eine nennenswerte technische

1. Motivation und Aufgabenstellung

Stoffsynthese eingesetzt wurden, waren Stickoxide bei der Herstellung von Schwefelsäure durch das Bleikammerverfahren im Jahr 1806 [3].

Ein weiterer Schub der Entwicklung der chemischen Synthese folgte durch das Aufkommen einer neuen Quelle für Basischemikalien, welche man für die Herstellung vieler neuer Verbindungen nutzen konnte, dem Rohöl. Erst als Folge der einsetzenden Nutzung von Kerosin (Destillat aus Rohöl) zu Heiz- und Beleuchtungszwecken begann die systematische Förderung von Rohöl. Heute basiert ein bedeutender Anteil der Rohstoffbasis, die für die Erzeugung der gesamten chemischen Vielfalt von Kunststoffen, Feinchemikalien und Arzneimitteln benötigt wird, mit denen allein in Deutschland 145 Mrd. € (2009) [4] jährlich umgesetzt werden, auf Rohöl und zum geringen Teil auf Kohle und Gas. Da beide Rohstoffquellen endlich sind und somit in absehbarer Zeit eine Verknappung eintreten wird, liegt der Fokus heutzutage darauf, möglichst viele katalytische Prozesse für die Stoffumwandlung zu entwickeln, um Rohstoffe effizienter einsetzen zu können. Ein weiteres wichtiges Anwendungsgebiet für Katalysatoren ist die Erzeugung von Grundchemikalien aus anderen Rohstoffquellen. Hier werden von der Industrie die nachwachsenden Rohstoffe für Basischemikalien [5] [6] und Feinchemikalien (weiße Biotechnologie) [7] sowie Wasser/Kohlendioxid (Basischemikalien) trotz einiger Defizite (kaum effiziente Katalysatoren bekannt) als geeignete Stoffressourcen betrachtet. Dabei sind erstere als die kurzfristig relevante Alternative zu fossilen Rohstoffen anzusehen, letztere perspektivisch sowie strategisch sinnvoll in Bezug auf den Wettbewerb um Nutzfläche, Rohstoffe und Energiequellen [8].

1.2 Stoffsynthese und Katalyse

Die Stoffgewinnung erfolgt weitestgehend durch Rohstoffabbau, Trennung und Synthese (stöchiometrisch und katalytisch):

Einige Grundchemikalien bzw. Rohstoffe liegen angereichert in Lagerstätten vor. Die bekanntesten Grundstoffe sind Kohle (Braunkohle 60-75% C, Steinkohle 80-92% C; gewinnbare Vorräte 786 Mrd. t SKE (Steinkohleeinheit); Reichweite 250 Jahre; 2005) [9], Erdgas (Methan 75-99%, Ethan 1-15%, Propan 1-10%; gewinnbare Vorräte 208 Mrd. t SKE; Reichweite 60 Jahre; 2005) [9], Schwefel (Förderung: 8.2 Mio. t elementarer

1. Motivation und Aufgabenstellung

Schwefel 2007 in den USA) [10], NaCl (Steinsalzförderung etwa 175 Mio. t/a) und Gold (Förderung 2007 2.380 t, Reichweite 20 Jahre) [11].

Andere Grundchemikalien müssen aufwendig aus Stoffgemischen getrennt werden. Die industriell wichtigste Trennungsmethode ist die Destillation. Im Megatonnen-Bereich wird Rohöl (Besteht aus > 17.000 Einzelsubstanzen; gewinnbare Vorräte 218 t SKE; Reichweite 40 Jahre; 2005) [9] in seine wesentlichen Bestandteile getrennt. Davon ist für die Petrochemie das Naptha, welches die wesentliche Quelle für die Gewinnung von 90% der etwa 300 Grundchemikalien darstellt und das auf der enorme Vielfalt der chemischen Endprodukte basiert, besonders wichtig [12].

Anorganische Stoffe werden im großen Maßstab z.B. durch Extraktion gewonnen, die Rohstoffquelle für das technologisch bedeutende Metall Aluminium wird im Wesentlichen durch das Herauslösen von Aluminiumionen durch Natronlauge aus Bauxit in Form von $[Al(OH)_4]^-$ gewonnen (Förderung 190 Mio. t, Reserven 25.000 Mio. t; 2008) [13].

Die wesentliche Stoffgewinnung erfolgt heutzutage durch die chemische Synthese. Im Jahr 2009 wurden in Deutschland Chemikalien im Wert von 110,7 Mrd. € hergestellt [14].

Die Chemikalien lassen sich in folgende Gruppen unterteilen [14]:

Chemie (Anteil am Gesamtwert der produzierten Chemikalien: 76,1 %):

Anorganische Grundchemikalien	8,9 %
Petrochemikalien und Derivate	16,0 %
Polymere	17,0 %
Fein- und Spezialchemikalien	24,1 %
Waschmittel und Körperpflege	7,6 %

Pharmazeutische Industrie (23,9 %):

Pharmazeutische Grundstoffe	2,3 %
Pharmazeutische Spezialitäten	21,6 %

Achtzig Prozent der Wertschöpfung der chemischen Industrie basieren auf katalytischen Prozessen, deshalb liegt der Fokus der Forschung & Entwicklung (F&E) der chemischen Industrie und ihrer Partner in der Entwicklung neuer innovativer Katalysatoren [15]. Im Jahre 2010 bezifferten sich die F&E-Ausgaben der chemischen Industrie auf 4 Mrd. € und wurden im Wesentlichen in die Entwicklung neuer Produktionsverfahren gesteckt. Durch Prozessverbesserungen spart die chemische Industrie in Deutschland jährlich 5,28 Mrd. € in der Produktion (2007) durch höhere Rohstoff- und Energieeffizienz ein [16], wobei unter

1. Motivation und Aufgabenstellung

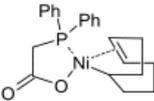
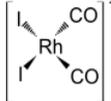
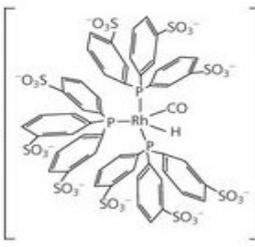
höherer Rohstoffeffizienz die Erhöhung der Chemoselektivität beim Herstellungsprozess zu verstehen ist.

Im Folgenden werden einige Katalysatortypen vorgestellt:

Homogene Katalysatoren

Ein homogener Katalysator zeichnet sich dadurch aus, dass sich dieser in der gleichen Phase befindet wie das Substrat. Es handelt sich hierbei um in einem Lösungsmittel oder dem Substrat gelösten Stoff, der die Umsetzung des Substrats begünstigt, selbst jedoch bei der Reaktion nicht verbraucht wird. In Tabelle 1 sind einige Beispiele für industriell bedeutende Katalysatoren und Verfahren aufgelistet:

Tab. 1. Industriell bedeutende homogen katalysierte Verfahren

Produkt	Verfahren/Katalysator	Bemerkung
PE, PP	Ziegler-Natta Kat.: $\text{TiCl}_4/\text{AlEt}_3$	2007: 45.1 Mio. t Polypropylen, 150.000 kg pro g Ti
Acetaldehyd	Wacker-Höchst Kat.: $\text{PdCl}_2/\text{CuCl}_2$	< 1 Mio./a, in den 70er Jahren bedeutend für die Herstellung von HOAc (aus Acetaldehyd)
C4-C40 α -Olefine (meist C10-C18)	SHOP Kat: 	2010: etwa 10.0 Mio. t, 0,001 Mol% - 0,005 Mol% Ni
AcOH	Monsanto Kat: 	7 Mio. t/a, entsprechender Iridium-Katalysator = Cativa-Prozess. → 65% für Polymere (Vinylacetate, Celluloseacetat)
Butanal	Ruhrchemie -Rhône-Poulenc Kat: 	6 Mio. t/a, Hydroformylierung von Propen, wasserlöslicher Komplex
L-DOPA	Wilkinson-Typ (Rh-DIPAMP)	200 t/a, Parkinson-Medikament

Heterogene Katalysatoren

Ein heterogener Katalysator befindet sich in einer anderen Phase (meist auch anderem Aggregatzustand) als das Substrat. Die katalytische Reaktion spielt sich an der

1. Motivation und Aufgabenstellung

Grenzfläche der beiden Phasen ab. Die bekanntesten heterogen katalysierten Reaktionssysteme sind Fest-Flüssig- und Feststoff-Gas-Systeme, wobei der Katalysator zumeist als Feststoff vorliegt. Dies begünstigt die Abtrennung des Katalysators vom Substrat-Produkt-Nebenprodukt-Gemisch. In der chemischen Industrie werden heterogene Katalysatoren häufiger eingesetzt als homogene. Homogene Katalysatoren werden aufgrund der einfacheren Verfahrenstechnik häufig an Festkörpern heterogenisiert. In Tabelle 2 sind einige Beispiele für industriell bedeutende Verfahren aufgelistet:

Tab. 2. Industriell bedeutende heterogen katalysierte Verfahren

Produkt	Verfahren	Bemerkung
H ₂ SO ₄	Kontakt Kat: V ₂ O ₅	150 Mio. t/a, → Düngemittelproduktion Dabei entsteht SO ₃ , was zu H ₂ SO ₄ verarbeitet wird.
NH ₃	Haber-Bosch Kat: Eisenoxide	2004: 109 Mio. t/a, → 83% Düngemittelproduktion Erfordert etwa 1.4 % des weltweiten Energieverbrauchs
Synthesegas CO/H ₂	Steam Reforming Kat: Ni/K ₂ O	Aus Methan und Wasser bei 700- 1100 °C → Haber-Bosch
HCN	Andrussow Kat: Pt (-Rh)	Aus Methan, NH ₃ und O ₂ bei 1200 °C → Nylonproduktion, → Plexiglasproduktion, → Melamin
Entschwefelung von Mineralölprodukten	Hydrodesulfurierung Kat: Ni-(Co)-Mo	Nebenprodukt H ₂ S → Schwefelquelle für H ₂ SO ₄ Gewinnung
gesättigte Fettsäuren	Hydrierung Kat: Raney-Nickel	Fetthärtung (Hydrierung), Hochporöses Nickel, 100m ² /g
Flüssiggas und Benzinkomponenten	Fluid Catalytic Cracking Kat: Zeolithe	500 °C, Spaltung des schweren Vakuumdestillats von Raffinerien

Biologische Katalysatoren (Enzymkatalyse)

Katalysatoren biologischen Ursprungs werden als Enzyme bezeichnet. Ein großes Proteinrückgrat sorgt bei den Enzymen für eine definierte Struktur, an der eine spezielle chemische Umsetzung stattfindet. Meist sind Metallionen oder Metallcluster, die in das Protein eingebaut sind, wesentlich an der Reaktion beteiligt. Enzyme sind oft auf nur einen Reaktionstyp spezialisiert. Die industrielle („weiße“) Biotechnologie, welche sich auf die Nutzung von Enzymen zur Stoffgewinnung fokussiert, wird als Wachstumsbranche mit großem Potential angesehen, um weniger abhängig von Rohstoffimporten zu werden [17].

1. Motivation und Aufgabenstellung

In Tabelle 3 sind einige Beispiele für industriell bedeutende Verfahren aufgelistet:

Tab. 3. Industriell bedeutende biotechnologische Verfahren

Zielprodukte	Bemerkung
Substitution fossiler Energieträger (Bioethanol, Biogas)	Ethanolgärung (2007 in Mrd. L: USA 24,6, BRA 19, EU 1,8) Methanfermentation (Mais 105 m ³ /t, Bioabfall 61 m ³ /t, Rindergülle 15 m ³ /t)
Antibiotika	Hauptgewinnung über Pilzstämmen und Bakterien aufgrund der Komplexität der Strukturen. > 5.000 bekannte Antibiotika. Hergestellte Menge > 30.000 t/a (1999)
Vitamine	Vitamin B2-Gewinnung etwa 40 % günstiger als mit aktuellen chemischen Synthesemethoden, etwa 5.000 t/a
Aminosäuren	Vor allem Lysin, etwa 1 Mio. t/a als Futtermittelzusatz.

1.3 Asymmetrische Katalyse

Die asymmetrische Katalyse ist ein Spezialgebiet der Katalyse. Hierbei wird das Zielprodukt (chemoselektiv) in einer bestimmten räumlichen Anordnung (stereoselektiv) synthetisiert. Dies setzt voraus, dass der entsprechende Stoff auch zwei mögliche Konfigurationen besitzt. Sind diese zwei Konfigurationen spiegelbildlich zueinander, so spricht man von Enantiomeren, dies setzt ein Chiralitätszentrum voraus (Abb. 2 links). Enthält eine Substanz mehr als ein Chiralitätszentrum, so liegen mehrere Isomere vor, die man als Diastereomere bezeichnet (Abb. 2 rechts).

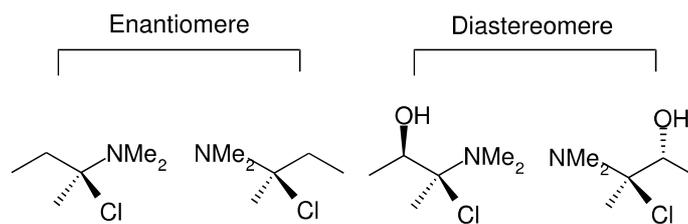


Abb. 2. Vergleich von Konfigurationsisomeren:
Enantiomere und Diastereomere

Um bei der Synthese selektiv ein Enantiomer herzustellen, muss die Umwandlung des Substrats in einer räumlich bevorzugten Weise erfolgen. Diese räumliche Differenzierung kann sowohl vom Substrat, vom Reaktanden sowie vom Katalysator verursacht werden. Im Folgenden werden Strategien beschrieben, um eine Reaktion enantioselektiv zu gestalten:

Ursprüngliche Chiralität:

Bei diesem Ansatz kommt die chirale Information, die auf den umzuwandelnden Molekülabschnitt übertragen werden soll, vom Substrat selbst. Hierbei wird die natürliche räumliche Anordnung eines Substrats genutzt, welches mindestens ein chirales Zentrum in der Struktur aufweist. Bei dieser Methode müssen die eingesetzten Katalysatoren nicht präpariert („chiralisiert“) werden, was als eindeutiger Vorteil anzusehen ist, wohingegen der Ansatz nur auf wenige spezielle Substrate anwendbar ist.

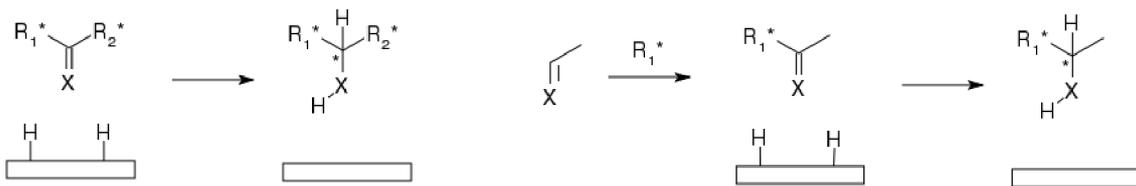


Abb. 3. Ursprüngliche Chiralität (links) und Auxilliar-Technik (rechts)

Auxilliar-Technik:

Bei dieser Technik besitzt das Substrat ebenfalls bereits die chirale Information. An eine geeignete funktionelle Gruppe des Substrates in der Nähe der chemisch umzusetzenden Stelle koppelt man eine chirale Struktur, woraufhin bei der Reaktion am reagierenden (Kohlenstoff)-Atom Chiralität induziert wird. Vorteil dieser Methode ist eine hohe Enantioselektivität des erzeugten Produktes. Nachteilig ist der zusätzliche synthetische Aufwand (Anbindung des Auxiliars, Isolierung, Reinigung sowie die spätere Isolierung und Reinigung) und die Voraussetzung des Vorhandenseins geeigneter funktioneller Gruppen.

Chirale Reaktanden:

Bei diesem Ansatz überträgt der Reaktand (z.B. Alpine-Boran) die chirale Information auf das Substrat und wird „verbraucht“ (Abbildung 4).

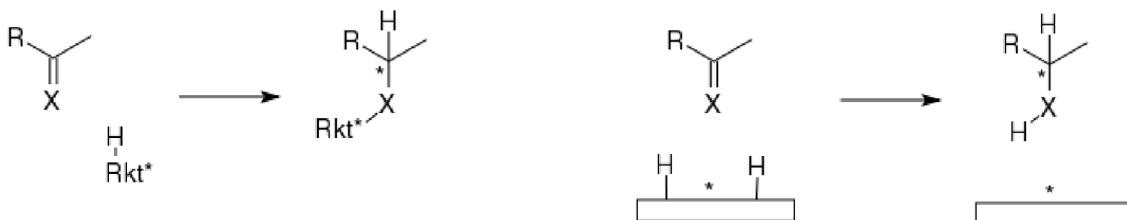


Abb. 4. Chirale Reaktanden (links) und Chirale Katalysatoren (rechts)

1. Motivation und Aufgabenstellung

Vorteile dieses Ansatzes sind die Möglichkeit hoher Enantioselektivitäten. Nachteile sind die Kosten für die chirale Reaktanden und die stöchiometrischen Mengen, die eingesetzt werden müssen.

Chirale Katalysatoren:

Chirale Informationen lassen sich auch durch eingesetzte Katalysatoren auf das Substrat übertragen. Hierbei bildet das Substrat mit dem Katalysator zwei diastereomere Komplexe. Der Komplex mit der geringsten Energiebarriere bei der Umwandlung des Substrats bestimmt das bevorzugt gebildete Enantiomer.

Einige Enzyme zeichnen sich besonders dadurch aus, dass sie in der Lage sind, unter physiologischen Bedingungen mit sehr hohen Reaktionsraten ein Substrat enantioselektiv umzusetzen. Dies erfolgt aufgrund der Bildung einer strukturellen Umgebung (Proteinrückgrat), die eine besondere Affinität zum Substrat hat und an den Übergangszustand der Umwandlung angepasst ist und diesen besonders stabilisiert. Diese Enzyme sind jedoch zumeist auf bestimmte Substrate spezialisiert. Ein Vorteil von Enzymen sind hohe Umsätze, hohe Enantioselektivitäten. Von Nachteil sind die oft noch geringen Raum-Zeit-Ausbeuten, d.h. es muss in hohen Verdünnungen gearbeitet werden.

Homogene Übergangsmetallkomplex-Katalysatoren eignen sich insbesondere für die Durchführung von enantioselektiven Reaktionen, da man viele strukturelle Variationen in die Liganden einführen kann, die eine chirale Induktion ermöglichen. Von Vorteil sind die teilweise hohen erreichbaren Enantioselektivitäten und die Variationsvielfalt der Katalysatoren, die eine Anpassung an das Substrat ermöglicht. Nachteilig ist das Trennproblem des Katalysators von der Reaktionslösung. Oft vertragen homogene Katalysatoren auch nur relativ geringe Temperaturen.

Die chirale Induktion durch heterogene Katalysatoren ist allgemein eine große Herausforderung. Zumeist handelt es sich bei heterogenen Katalysatoren um Festkörper (Metalle, Oxide, Halide), die eine chirale Information enthalten müssten. Dies ist theoretisch möglich und wurde auch untersucht [18] [19], hat aber keine praktische Bedeutung. Die Oberflächenmodifizierung durch chirale Substanzen ist eine elegante Möglichkeit für die Realisierung einer asymmetrischen heterogenen Reaktion. Hierzu sind

1. Motivation und Aufgabenstellung

zwei Prozesse entwickelt und intensiv untersucht worden, die jedoch nur auf wenige Substanzen angewandt werden können [20].

Mit Hilfe der Auxiliartechnik lässt sich auch an geeigneten Substraten ein chirales Zentrum erzeugen, welches an einem achiralen heterogenen Katalysator umgesetzt wird (Abb. 4 rechts, S.8). Vorteilhaft ist eine leichte Trennung und Rezyklierung des Katalysators, eine einfache kontinuierliche Prozessführung. Nachteilig ist der stöchiometrische Einsatz chiraler Informationsüberträger.

1.4 Asymmetrische Hydrierung von C=N-Gruppen zu chiralen Aminen

Chirale Substanzen sind im Allgemeinen in der Anwendung für biologische Zwecke in Form von Arznei- oder Pflanzenschutzmitteln bedeutend [21]. Dort kann eine Differenzierung zwischen den Enantiomeren einer Substanz besonders wichtig sein. Ein chirales Amin kann z.B. spezielle Wechselwirkungen mit Enzymen oder Rezeptoren eingehen und so auf biologische Prozesse einwirken. Die meisten Wirkstoffe besitzen Heteroatome (N,O,S,P) und beinhalten Stickstoff in Form von Aminen. Deshalb besteht ein hohes Interesse an neuen Prozessen, die es ermöglichen, rohstoff- und energieeffizient chirale Amine herzustellen.

Vergleich ausgewählter Synthesen von Aminen:

In Abbildung 5 ist eine Substitutions-Reaktion dargestellt, hierbei wird ein Amin auf ein Substrat übertragen bzw. ein Ammoniakderivat alkyliert.

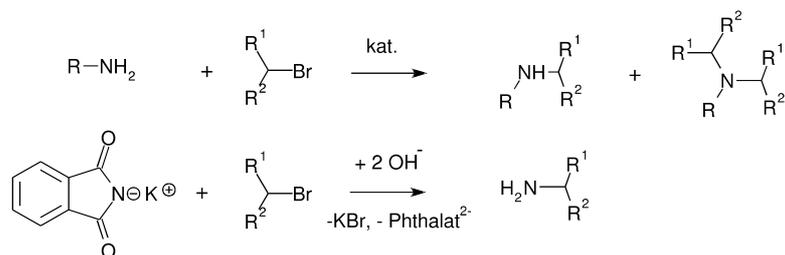


Abb. 5. Beispiele zur Synthese von Aminen (oben: Aminolyse, unten: Gabriel-Synthese)

Bei der Substitution wird eine C-N-Bindung geknüpft und es können große Molekülfragmente miteinander verbunden werden. Nachteilig sind bei dieser Synthese die oft geringe Chemoselektivität und der problematische Aufbau eines chiralen Zentrums.

1. Motivation und Aufgabenstellung

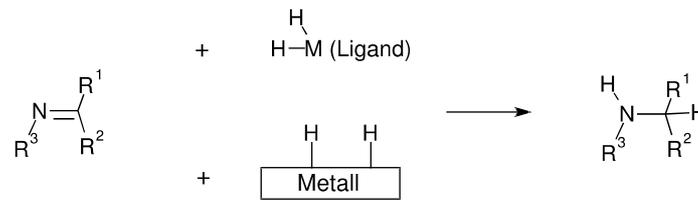


Abb. 6. Beispiel der Hydrierung von Iminen (oben: homogen, unten: heterogen)

Abbildung 6 stellt die Hydrierung eines Imins dar, hierbei wird ein Imin zu einem Amin umgewandelt. Als Wasserstoffquelle kann entweder molekularer Wasserstoff oder ein Metallhydrid eingesetzt werden, bei letzterem folgt noch ein Hydrolyseschritt.

Bei dieser Reaktion kann man auch heterogene Metallkatalysatoren einsetzen. Hierbei treten kaum Nebenprodukte auf und eine Hydridübertragung in chiraler Umgebung würde eine asymmetrische Synthese ermöglichen. Nachteilig ist, dass unter dem Aspekt der ökonomischen Synthesepaltung das wesentliche Grundgerüst des Substrats bereits besteht und nur 2 H-Atome hinzukommen.

Vergleich der homogenen und heterogenen Hydrierung von Aminen:

Die heterogen katalysierte Hydrierung von Iminen zu Aminen ist technisch erheblich einfacher als in einer homogenen katalysierten Reaktion. Zum Einen können aufgrund des höheren Anteils von chemisorbiertem Wasserstoff niedrigere Drücke angewendet werden, um höhere Umsätze pro Zeit zu erreichen, zum Anderen lässt sich der heterogene Katalysator einfacher vom Reaktionsgemisch trennen. Auf der anderen Seite ist die enantioselektive Hydrierung von Aminen durch homogene Katalysatoren erheblich einfacher zu realisieren, da sich diese leichter herstellen und modifizieren lassen.

Das Interesse an enantioselektiven Verfahren ist in der Pharma- und Pflanzenschutzbranche besonders groß. Arzneistoffe mit vielen stereogenen Zentren werden bis auf wenige Ausnahmen teilsynthetisch hergestellt. Die Bedeutung der asymmetrischen Synthese nimmt insbesondere bei der Herstellung von Substanzen mit einem chiralen Zentrum zu (enantiomerenreine Neueinführungen 1999-2003: 15 von 24, 2004-2008: 20 von 25). Viele von diesen Produkten haben keine racemischen Vorläufer [22].

1.5 Aufgabenstellung

Der Bedarf der Pharma- und Pflanzenschutzbranche an günstigen Herstellungsmethoden von chiralen Aminen ist groß. Es existieren in der Literatur keine Prozesse die enantioselektiv, heterogen und katalytisch mit hoher Enantioselektivität Amine aus Iminen erzeugen. Ziel dieser Arbeit war es, einen neuen Ansatz für die asymmetrische heterogene Hydrierung von Iminen zu untersuchen. Als Ansatz wurde ein System aus prochiralem Imin, achiralem Edelmetall-Trägerkatalysator und einer chiralen Brønsted-Säure als Co-Substanz (als Modifikator bezeichnet) gewählt. Hierbei soll der Modifikator entweder die Oberfläche modifizieren oder, wie in Abb. 7 dargestellt, einen Substrat-Modifikator-Komplex eingehen und an der Oberfläche reagieren.

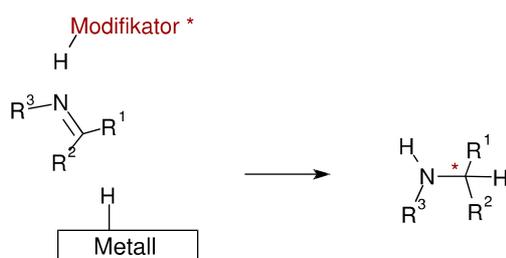


Abb. 7. Ansatz für die asymmetrische Hydrierung von Iminen

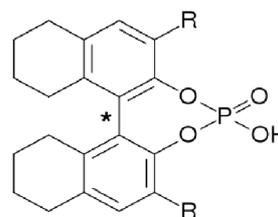


Abb. 8. H8-Binaphtholphosphorsäure-Diester (H8-BPa)

Als Modifikatorprototyp wurden die Derivate eines H8-Binaphtholphosphorsäure-diester gewählt (Abb. 8), da sich dieser in homogen katalysierten Reaktionen als erfolgreicher chiraler Induktor ausgezeichnet hat [23] [24].

In dieser Arbeit wird untersucht, ob sich ein Substrat-Modifikator-Katalysator-System finden lässt, welches einen enantiomeren Überschuss eines Amins bei der Hydrierung eines Imins an einem heterogenen Katalysator erzeugt. Da es sich um ein System mit vielen Parametern handelt, welche sich gegenseitig beeinflussen, sollten geeignete Reaktionsbedingungen für das System gefunden werden. Zu den wichtigsten Parametern gehören neben dem Substrat, dem Modifikator, dem Metall und dem Träger das Lösungsmittel (Wechselwirkungs-Gleichgewichte), der Druck (Oberflächenbeladung), die Temperatur (Reaktion, Wechselwirkungen) und die Zeit (Einstellung von Gleichgewichten).

2. Stand der Wissenschaft und Technik

In diesem Kapitel werden die aktuellen Erkenntnisse zur asymmetrischen Katalyse dargestellt. Zunächst werden die Prinzipien der Stereoisomerie, der enantioselektiven Stoffgewinnung und der heterogenen Katalyse vorgestellt. Anschließend wird auf die Bedeutung und die Synthese chiraler Amine eingegangen. Des Weiteren werden bedeutende asymmetrische homogene und heterogene Katalysatoren vorgestellt. Neben klassischen Untersuchungsmethoden werden quantenchemische Analysen zur asymmetrischen Katalyse behandelt. Nach der Benennung der Mindestanforderungen für potentielle technische Prozesse werden die Erkenntnisse des Stands der Wissenschaft und Technik zusammenfassend dargelegt.

2.1 Prinzipien der Stereoisomerie

Die Stereoisomerie ist eine Untergruppe der Isomerie, welche chemische Verbindungen gleicher Summenformel und Molmasse differenziert, die sich nur in ihrer räumlichen Anordnung unterscheiden. Stereoisomere werden in Konfigurationsisomere und Konformationsisomere unterteilt. Konformationsisomere lassen sich ohne einen Bindungsbruch ineinander überführen, z.B. durch Rotation um eine Molekülachse.

Zu den Konfigurationsisomeren gehören Enantiomere und Diastereomere, wobei sich Enantiomere wie Bild und Spiegelbild zueinander verhalten, Diastereomere nicht (Abb. 2, S. 7). Ebenfalls gehören zu dieser Gruppe cis- und trans-Isomere.

2.2 Prinzipien der enantioselektiven Stoffgewinnung

Es gibt drei Möglichkeiten, reine bzw. angereicherte Enantiomere zu erhalten. Die erste Möglichkeit beruht auf der physikalischen Trennung eines racemischen Gemisches, die zweite auf der chemischen Trennung eines Racemats [25] und die dritte auf der gezielten Synthese eines Enantiomers.

Trennung aufgrund unterschiedlicher physikalischer Eigenschaften:

Die Gewinnung von enantiomerenreinen Stoffen gelingt durch Trennung sich optisch unterscheidender Kristalle, wie z.B. D- und L-Weinsäure (Pasteur, 1848). Diese Technik

2. Stand der Wissenschaft und Technik

beschränkt sich auf wenige leicht kristallisierbare Moleküle mit starken intramolekularen Wechselwirkungen und wenigen Konformationen des Enantiomers im Kristall.

Eine weitere Technik ist die selektive Abtrennung eines Enantiomers aus einem Racematgemisch, im Falle von Säuren und Basen durch die Bildung von diastereomeren Salzen. Dabei werden enantiomerenreine organische Säuren oder Basen zu dem Racematgemisch zugegeben, die sich bildenden zwei diastereomeren Salze haben unterschiedliche Löslichkeiten im Solvens, was die bevorzugte Auskristallisation eines diastereomeren Salzes zur Folge hat. Aus dem Salz der 2-Ethyl-2-methylmalonsäure und dem Alkaloid Brucin (isoliert aus der Brechnuß) liess sich nach der Decarboxylierung die optisch aktive 2-Methylbutansäure erhalten (Marckwald, 1904) [26]. Weitere Naturstoffe, die zur fraktionierten Kristallisation verwendet werden, sind Chinin, Weinsäure und modifizierte Naturstoffe wie die Camphersulfonsäure (Abb. 9). Chirale Naturstoffe („chiral pool of nature“) bilden die Basis für die Gewinnung und Synthese von chiralen Substanzen [27] [28].

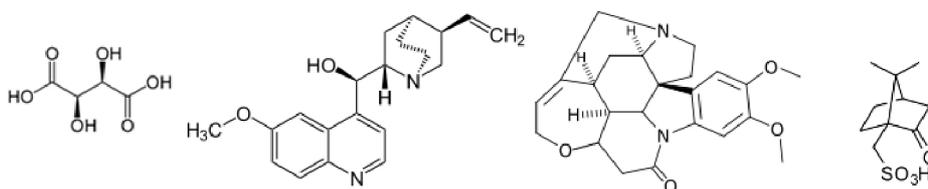


Abb. 9. (R,R)-(+)-Weinsäure, Chinin, Brucin, Camphersulfonsäure

Eine weitere Methode, die auf der Trennung eines Racematgemisches über Diastereoisomere mit unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften beruht, ist die Chromatographie an chiralen stationären Phasen. Sie ist insbesondere für die Analyse von Enantiomeren von Bedeutung. Durch die chirale Modifizierung der stationären Phase (z.B. fixierte Weinsäure auf Kieselgur oder Cyclodextrinderivate) kommt es zu unterschiedlich starken diastereomeren Wechselwirkungen von R- und S-Enantiomer mit der stationären Phase und somit zur Trennung der Enantiomeren. Eine effiziente Form der chromatographischen Trennung stellt das *Simulated Moving Bed* (SMB)-Verfahren dar, bei welchem sich die stationäre Phase entgegen der Richtung des Eluenten bewegt [29].

2. Stand der Wissenschaft und Technik

Trennung aufgrund unterschiedlicher chemischer Eigenschaften:

Enantiomere Gemische lassen sich auch durch chemische Veränderung auftrennen. Zwar sind die chemischen Eigenschaften der isolierten Enantiomere gleich, jedoch können diese mit weiteren chiralen Substanzen Diastereomere bilden, die sich in ihren chemischen Eigenschaften unterscheiden. Eine Technik, die dies ausnutzt, ist die kinetische Racematspaltung. Als Beispiel sei die Veresterung von racemischer Mandelsäure mit Menthol genannt. Die (R)-Mandelsäure bildet mit dem (-)-Menthol bevorzugt den Ester, so dass sich in der Reaktionslösung die (S)-Mandelsäure anreichert (Abb. 10). Nach Isolierung des diastereomeren Mandelsäurementholesters lässt sich dieser wieder im Basischen verseifen, wobei die (R)-Mandelsäure und das (-)-Menthol wiedergewonnen werden. Heutzutage ist die kinetische Racematspaltung durch Enzyme von Bedeutung, da diese große Unterschiede der Reaktionsraten beim Umsatz der jeweiligen Enantiomere aufweisen [30].

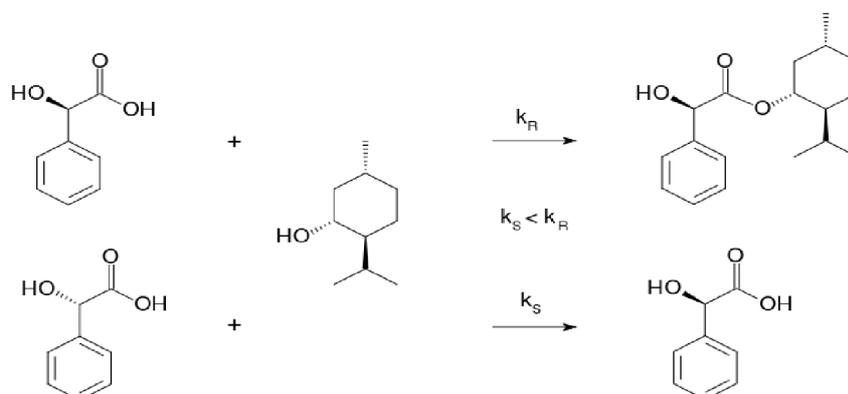


Abb. 10. Kinetische Racematspaltung von Mandelsäure mit (-)-Menthol

Lässt sich in einer Reaktion das langsamer reagierende Enantiomer wieder racemisieren, so spricht man von einer dynamischen kinetischen Racematspaltung. Eines der ersten Beispiele für diesen Reaktionstyp war eine asymmetrische Hydrierung einer Carbonylgruppe von Noyori mit einem (R)-BINAP-Ru-Katalysator (1989), hierbei sollte das N-Acetyl geschützte L-Threonin (Abb. 11, S. 16) erzeugt werden, was neben einem Enantiomerenüberschuss (*ee*) von 99% auch einen Diastereomerenüberschuss (*de*) von 99% aufwies [31].

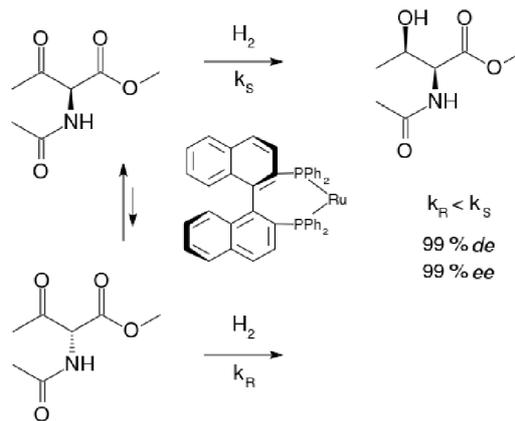


Abb. 11. N-Acetyl-L-Threonin-COOMe, (R)-BINAP

Chemische Synthese von reinen Enantiomeren:

Die Synthese von enantiomerenreinen Verbindungen kann sowohl stöchiometrisch, als auch katalytisch erfolgen. Zu den bekanntesten stöchiometrisch asymmetrischen Reaktionen gehört die Hydrierung von Aldehyd-/Carbonylgruppen (BINAL-H [32], TADDOL-Al [33] und Alpine-Boran [34] (Abb. 12)) sowie die asymmetrische C-C-Knüpfung an Carbonylgruppen (Evans-Auxiliar [35], Ephedrin-Auxiliar [36], Enders-Auxiliar [37] und TADDOL-Grignard (Abb. 13, 14)). Eine Übersicht zur enantioselektiven Reduktion mit Hilfe von Aluminium- und Borhydriden liefert der Übersichtsartikel von Zanda und Daverio [38].

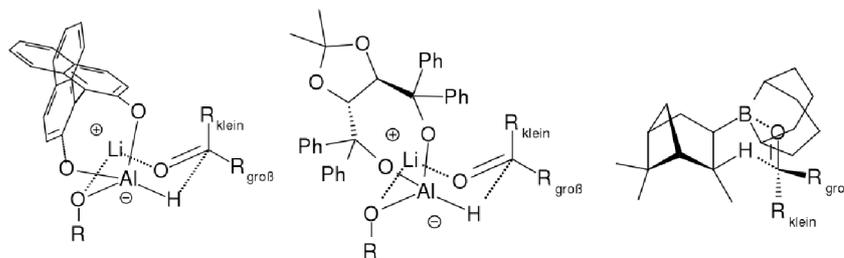


Abb. 12. Übergangszustände der Hydrierung von Carbonylgruppen mit BINAL-H, TADDOL-LiAlH₄/ROH und Alpine-Boran (v.l.)

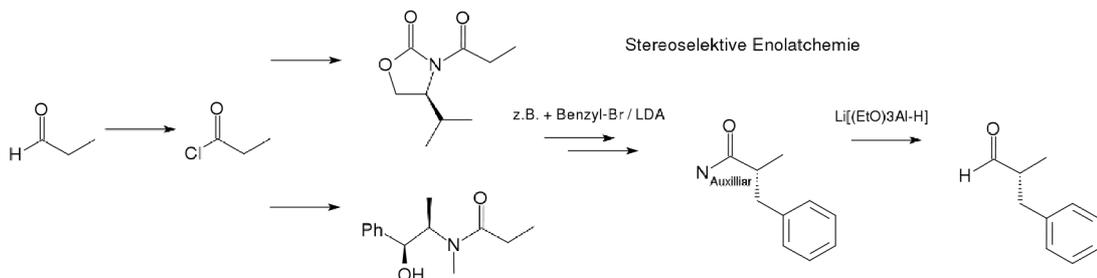


Abb. 13. Asymmetrische C-C-Knüpfung mit Hilfe von Auxiliaren. (oben Evans-Typ, unten Ephedrin)

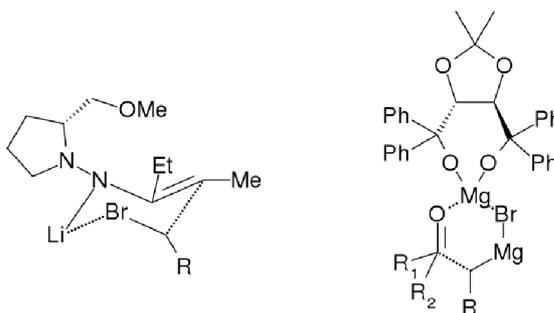


Abb. 14. Übergangszustände einer asymmetrische C-C-Knüpfung: Enders-Auxiliar (links), TADDOL-Grignard (rechts)

Die stöchiometrischen asymmetrischen Synthesen weisen hohe Enantioselektivitäten auf, jedoch benötigt man mindestens ein Äquivalent an zumeist kostspieligen Auxiliaren oder chiralen Liganden. Deshalb konzentriert sich die aktuelle Forschung auf Prozesse, bei denen die Chiralität induzierende Komponente in katalytischen Mengen eingesetzt wird.

Asymmetrische katalytische Reaktionen:

Die asymmetrische katalytische Synthese ist von homogenen metallorganischen Komplexen dominiert. Zu dieser Klasse gehört der größte Teil der in industriellen asymmetrischen Prozessen verwendeten Katalysatoren. Hier können beispielsweise die Synthese von L-DOPA (Wilkinson-Typ-Katalysator und DIPAMP als Ligand) [39] und die Synthese von S-Naproxen, einem Entzündungshemmer, ((S)-BINAP-Ru(OAc)₂) [40] genannt werden. Die Bedeutung dieser Katalysatoren spiegelt sich auch darin wider, dass für deren Entwicklung Nobelpreise vergeben wurden (2001: Knowles, Noyori – chirale Hydrierung; Sharpless – chirale Oxidation (Abb. 15)) [41].

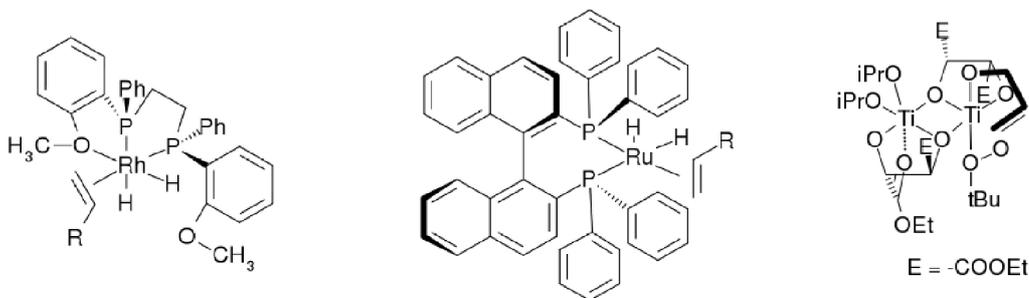


Abb. 15. Asymmetrische homogene Katalysatoren: (v.l.) Knowles (Rh-DIPAMP), Noyori (Ru-S-BINAP), Sharpless (Ti-DET)

2. Stand der Wissenschaft und Technik

Eine Nische auf diesem Gebiet stellt die asymmetrische Organokatalyse dar. Häufig angewandt werden Reaktionen mit der Aminosäure Prolin. Mit Hilfe von 3 Mol% dieser Aminosäure gelingt die Robinson-Annelierung mit einem ee von 93 % [42] (Abb 16, links). Ein weiteres Beispiel der asymmetrischen Organokatalyse ist die Shi-Epoxidierung, bei der ein Fruktose-Derivat die chirale Information überträgt [43] (Abb. 16, rechts).

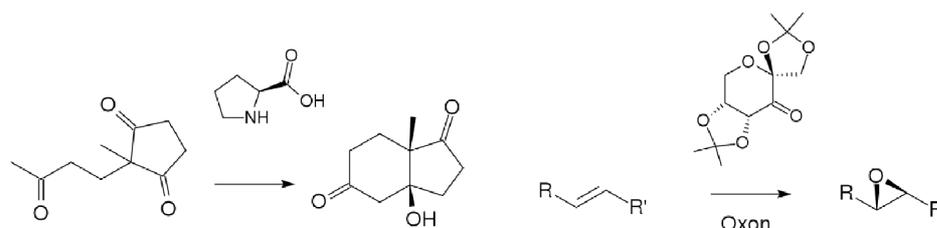


Abb. 16. Asymmetrische Organokatalysatoren: Hajos–Parrish–Eder–Sauer–Wiechert-Reaktion (links) und Shi-Epoxidierung (rechts)

Im Jahr 2001 gab es 15 Produktions- (davon 10 für Hydrierungen und 3 für Oxidationen) und 35 Pilotanlagen (davon 29 für Hydrierungen und 3 für Oxidationen) mit asymmetrischen Katalysatoren. Die Produkte adressierten die Pharma- (7 Prozesse), die Pflanzenschutz- (2 Prozesse) und die Duftstoffindustrie (2 Prozesse) [44].

2.3 Prinzipien der heterogenen Katalyse

Das wesentliche Merkmal der heterogenen Katalyse ist es, dass der Katalysator und das Substrat in unterschiedlichen Phasen vorliegen. Der wesentliche Vorteil dieser Phasentrennung ist die einfachere Separation der Substrat-/Produkt- und Katalysatorphase, wodurch sich bei Fixierung der Katalysatorphase kontinuierliche Produktionsprozesse technisch einfacher realisieren lassen. Deshalb werden industrielle Produktionsprozesse von diesem Katalysatortyp dominiert (ca. 80 %).

Eine spezielle Form der heterogenen Katalyse stellt die Phasen-Transfer-Katalyse (PTC) dar [45]. Hierbei befinden sich zwei Substrate, die miteinander reagieren sollen, in unterschiedlichen nicht mischbaren Phasen, der Transport des einen Substrats in die andere Phase erfolgt durch einen Phasentransferkatalysator. Zu den bekanntesten PTC-Anwendungen gehören die Substitutionsreaktionen, bei denen Hydroxid- oder Cyanid-Ionen mit Hilfe von quaternären Ammoniumsalzen aus der wässrigen Phase in die organische Phase übertragen werden. Auch bei der Phasen-Transfer-Katalyse lassen sich

2. Stand der Wissenschaft und Technik

asymmetrische Reaktionen realisieren, einen Überblick über die Entwicklung und Anwendung gibt der Übersichtsartikel von Hashimoto und Maruoka [46].

Die häufigsten Anwendungen für heterogene Katalysatoren sind Fest-Gas- und Fest-Flüssig-Systeme mit festem Katalysator. Zu den Feststoffkatalysatoren zählt man Vollkatalysatoren, geträgerte Katalysatoren und immobilisierte (homogene) Katalysatoren. Vollkatalysatoren zeichnen sich durch eine hohe Stabilität und sehr hohe Aktivität aus, nachteilig ist der relativ große Materialeinsatz. Beispiele für Vollkatalysatoren sind Tonerde (Claus-Prozess: Bauxit [47]), Zeolithe (Cracken: Faujasit – Zeolith Y) [48], Legierungen (Ostwald-Verfahren mit Pt/Rh [49], Hydrierung: Raney-Nickel [50]). Edelmetall-Trägerkatalysatoren zeichnen sich durch eine hohe Aktivität und einen geringeren Edelmetalleinsatz aus, nachteilig kann das *Leaching* (auslaugen) der auf den Träger aufgebrachtten aktiven Komponente sein. Als Beispiele sind Metalle bzw. Metalloxide (Haber-Bosch-Verfahren mit einem Eisenmischoxid-Katalysator bestehend aus Fe_3O_4 , K_2O , CaO , Al_2O_3 und SiO_2 [51], Kontakt-Verfahren mit V_2O_5 auf SiO_2 [52], katalytisches Reforming von n-Alkanen zu Aromaten und verzweigten Alkanen mit Pt/(Sn|Re) auf Al_2O_3) und Metalle auf nichtoxidischen Trägern (Lindlar mit Pd auf CaCO_3 und Spuren von Pb-II-Acetat, Chinolin [53]) zu nennen. Immobilisierte homogene Katalysatoren werden hauptsächlich für spezielle Reaktionen wie Metathese (speziell die relativ unempfindlichen Grubbs-Rutheniumkatalysatoren) [54] und asymmetrische Synthesen [55] verwendet, jedoch sind auch heterogenisierte Polymerisationkatalysatoren wie z.B. für das Unipol-Verfahren bekannt [56].

Ein Schwerpunkt der aktuellen Forschung in der heterogenen Katalyse ist die Suche nach geträgerten Katalysatoren, die katalytisch aktive stabile Nanopartikel enthalten und hohe Produktivitäten und Selektivitäten in Katalysereaktionen gestatten. Mit dem Einsatz von Nanopartikeln werden neue Prozesse infolge der veränderten physikalischen und chemischen Eigenschaften der Metalle erst ermöglicht [57]. Ein Beispiel stellt hierfür die moderne Katalyse mit Goldnanopartikeln dar [58].

Neben der katalytisch aktiven Komponente (meist Metall oder Metalloxyd/-sulfid) kann auch der Träger (Tab. 4) Einfluss auf die Reaktion nehmen. Die makroskopische Form und die

2. Stand der Wissenschaft und Technik

chemische Zusammensetzung des Trägers bestimmen die Diffusion des Substrats zum aktiven Zentrum und des Produkts vom aktiven Zentrum weg. Je kleiner die aktiven Metallpartikel sind, desto mehr passen sich die Gitterparameter der Oberflächenstruktur des Trägers an. Ist der Träger redoxaktiv, beeinflusst dies auch das Redox-Potential der katalytisch aktiven Komponente. Die Wechselwirkung zwischen Träger und Lösungsmittel kann ebenfalls eine wichtige Rolle in der Beurteilung einer Reaktion spielen. Polare Träger sorgen z.B. dafür, dass sich polare Substanzen bevorzugt in den Poren anreichern und polare Lösungsmittel den Träger stark benetzen. Diese Eigenschaft nutzt man auch bei SCILL-Katalysatoren, bei welchen ionische Flüssigkeiten auf Festkörperkatalysatoren aufgebracht werden [59]. Polare Träger können auch spill-over-Effekte verursachen, dabei wandern Substrate vom Träger zum Katalysator und umgekehrt. Im günstigen Fall kann z.B. ein saures Produkt, das stark am Katalysator bindet, über einen basischen Träger mit hoher Oberfläche abgeführt werden und von dort entropiegetrieben in Lösung gehen. Diese unterschiedlichen Faktoren machen heterogene Katalysatoren komplexer als homogene und die Identifikation des dominierenden Effekts in einer Reaktion aufwendiger.

Tab. 4. Übersicht typischer Trägermaterialien und ihrer Eigenschaften

Träger	Eigenschaft
Al ₂ O ₃	thermisch widerstandsfähig, das γ -Al ₂ O ₃ kann als Schablone für eine [111]-Oberfläche eines fcc-Metalls dienen, häufig verwendeter Träger
MgO, CaO, BaO	basisch, thermisch widerstandsfähig
SiO ₂	leicht sauer, thermisch widerstandsfähig, chemisch modifizierbar
TiO ₂ , CeO ₂	leicht sauer, thermisch widerstandsfähig, redoxaktiv
Alumosilikate	saure und basische Zentren, modifizierbar, besondere Strukturen, Zeolithe bilden die bekannteste Klasse
Graphit	hexagonale-Oberfläche des Trägers kann als Schablone für [111]-Oberfläche eines fcc-Metalls dienen
CNT (carbon nanotubes)	redoxaktiv, chemisch modifizierbar
Hydrotalcite	basisch, Eigenschaften durch Kalzinierung veränderbar
PVP (Polyvinylpyrrolidon)	Polymer, chemisch vielfältig modifizierbar

2. Stand der Wissenschaft und Technik

Charakterisierung von Festkörper-Katalysatoren:

Festkörperkatalysatoren der gleichen elementaren Zusammensetzung können sich erheblich voneinander unterscheiden. Um möglichst eine Vergleichbarkeit der eingesetzten Katalysatoren zu gewährleisten, gibt es mehrere Parameter, die entweder die aktive Komponente (z.B. ein Metallpartikel) oder den gesamten Katalysator (z.B. Vollkatalysator, Träger) charakterisieren. Zu diesen Parametern zählen die Oberfläche, die Porengrößen, die Porengrößenverteilung, Anzahl an sauren und basischen Zentren, die Morphologie der Oberfläche sowie die Partikelgröße.

Zur Bestimmung der Oberfläche von porösen Festkörpern wird die Brunauer-Emmett-Teller(BET)-Methode angewandt, die auf dem Prinzip der Gasadsorption beruht [60]. Zur Bestimmung der Porengrößenverteilung und des Gesamtporenvolumens eignet sich besonders die Quecksilberporosimetrie. Bei dieser Methode wird Hg als gering benetzende Flüssigkeit unter hohem Druck in die Poren gedrückt [61]. Für einige Reaktionen sind saure bzw. basische Zentren wesentlich für eine katalytische Reaktion am Festkörper. Zur Bestimmung der Art (Lewis- oder Brønstedt-Azidität) und Stärke dieser Zentren kann man die temperaturprogrammierte Desorption (TPD) von Ammoniak bzw. Pyridin verwenden. Diese Charakterisierung lässt sich mit IR-Spektroskopie ergänzen [62].

Verwendet man geträgerte Katalysatoren (meist Metalle als Aktivkomponente), so sind die Partikelgröße und die Dispersität des Metalls auf dem Trägermaterial relevant, denn nur die Metallatome an der Oberfläche eines Metallpartikels sind für die Reaktanden zugänglich. Die Bestimmung erfolgt entweder durch bildgebende Methoden wie die Transmissionselektronenmikroskopie (TEM), oder Röntgenkleinwinkelstreuung (SAXS), die bei kristallinen Partikeln angewandt werden [63]. Um die Dispersität eines Metalls zu ermitteln, kann die Chemisorption/-desorption von Sondenmolekülen wie H₂ oder CO genutzt werden. Diese Methode wird jedoch ungenau, falls das Metall z.B. den Wasserstoff teilweise chemisorbiert (wie z.B. beim Pd) oder das Sondenmolekül vom Partikel auf den Träger übergeht (spill-over-Effekt). Neuere Erkenntnisse ermöglichen es, die Dispersität von Metallpartikeln mit hoher Genauigkeit zu bestimmen, was insbesondere für die Untersuchung von Nanopartikeln sehr wichtig ist [64].

2. Stand der Wissenschaft und Technik

Kinetik der Reaktion an Festkörperkatalysatoren:

Die Geschwindigkeit ablaufender Oberflächenreaktionen wird in der heterogenen Katalyse durch makroskopische (Stofftransportphänomene: Diffusion und Phasenübergänge) und mikroskopische Effekte (Adsorptions-/Desorptionsschritte, Oberflächenreaktion) bestimmt. Der gesamte Prozess der Umwandlung eines Substrats zum Produkt an einem Festkörperkatalysator untergliedert sich in sieben Schritte, die jeweils limitierend wirken können. Zunächst diffundiert das Substrat durch die Grenzschicht an der äußersten Katalysatorschicht. Dieser Schritt ist durch die Hydrodynamik in Gasförmig-Fest bzw. die Durchmischung der Reaktionslösung im Flüssig-Fest-System dominiert und hier mittels hoher Rührgeschwindigkeiten ermöglicht. Der zweite Schritt stellt die Diffusion des Substrats zum katalytisch aktiven Zentrum durch die Poren dar und hängt von der Wechselwirkung des Substrats bzw. Lösungsmittels (Benetzung) mit der Oberfläche ab. Beim dritten Schritt adsorbiert das Substrat am Katalysator und reagiert im vierten zum Produkt. Anschließend desorbiert das Produkt vom Katalysator im fünften Schritt und wandert in den beiden letzten Schritten durch die Poren (innere Diffusion) zurück zur Reaktionslösung (äußere Diffusion) (Abb. 17) [65].

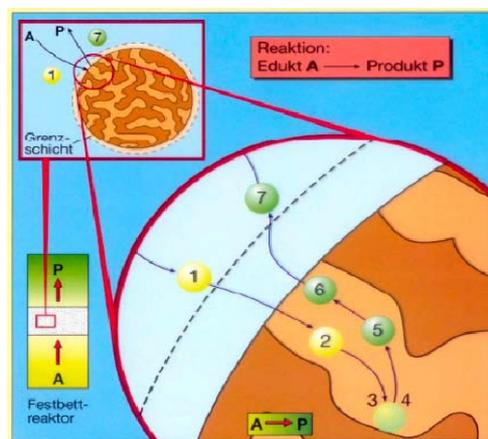


Abb. 17. Diffusionsprozess am heterogenen Katalysator [65]

Chemische Reaktionen an heterogenen Katalysatoren können unterschiedlichen Mechanismen folgen. Besteht eine Reaktion aus zwei Substraten, die zu einem Produkt reagieren, so können beide Substrate zunächst an der Oberfläche adsorbieren und reagieren dann miteinander (Langmuir-Hinshelwood-Mechanismus) [66]. Alternativ kann

2. Stand der Wissenschaft und Technik

auch nur eine Komponente adsorbieren, wobei die zweite mit der ersten zusammen stößt und zum Produkt reagiert (Eley-Rideal-Mechanismus) [67].

Basiert die Reaktion auf nur einem Substrat, so kann dieses Substrat an der Katalysatoroberfläche reagieren und eine Atomvakanz hinterlassen (z.B. wenn das Substrat mit einem Gittersauerstoff reagiert). Anschließend wird die Vakanz wieder aufgefüllt (durch z.B. O_2) (Mars-van-Krevelen-Mechanismus) [68].

Herstellungsmethoden von Festkörperkatalysatoren

Festkörperkatalysatoren lassen sich z.B. durch klassische Fällungsreaktionen herstellen, wobei aus einer Metallsalzlösung schwer lösliche Metalle bzw. Metallverbindungen z.B. durch Veränderung des pH-Wertes ausgeschieden werden.

Eine weitere häufig eingesetzte Technik ist die Imprägnierung, bei der eine gelöste Aktivkomponente, meist durch das Abdampfen des Lösungsmittels, auf einen porösen Träger aufgebracht wird. Entweder wird der Träger komplett (uniform), nur die Oberfläche (Schale) oder im Inneren (Kern) beschichtet. Schalenkatalysatoren werden bei Reaktionen eingesetzt, bei denen die Porendiffusion die Reaktionsgeschwindigkeit dominiert. Kernkatalysatoren werden hingegen bei Reaktionen eingesetzt, bei denen der Katalysator äußerlich mechanisch stark beansprucht wird und die Porendiffusion keinen limitierenden Faktor darstellt.

Zu den neueren Herstellungsverfahren gehören die Sol-Gel-Verfahren, bei welchen Katalysatoren mit sehr großen Oberflächen aus kolloidalen Dispersionen erzeugt werden können. Als Ausgangsmaterial werden metallorganische Verbindungen wie z.B. Tetraethylorthosilikat, Titan-/Aluminiumisopropylat, oder Zirkonpropylat eingesetzt. Nach der Teilhydrolyse kondensieren diese Verbindungen zu Gelen, diese Gele lassen sich durch unterschiedliche Trocknungsmethoden zu Pulvern, Fasern und Aerogelen (bis zu 99 % des Volumens sind Poren) weiter verarbeiten. [69] [70]

Eine weitere Methode zur Erzeugung von geträgerten Metallkatalysatoren ist die Verwendung von chemischen oder physikalischen Gasabscheidungen (CVD bzw. PVD). Dabei werden Metalle physikalisch auf den Trägern aufgedampft oder gasförmige metallorganische Verbindungen an einem Träger bei hohen Temperaturen zersetzt [71].

2. Stand der Wissenschaft und Technik

Herstellung enantioselektiver heterogener Katalysatoren

Die prinzipiell einfachste Methode der enantioselektiven heterogenen Katalyse ist die Immobilisierung von chiralen homogenen Katalysatoren. Dies kann durch kovalente Bindungen, starke Adsorption, Ionenpaarbildung oder partielle Einkapselung erfolgen [72]. Eine weitere Möglichkeit ist die Modifikation der Oberfläche, dies betrifft entweder die Aktivkomponente selbst, indem chirale Oberflächendefekte erzeugt werden [73], der Katalysator auf einem chiralen Träger wie SiO_2 /Chitosan aufgebracht wird [74] oder durch adsorbierte chirale Verbindungen wie z.B. Weinsäure auf Ni [75] oder Cinchonidin auf Pt [76] (Abb. 18).

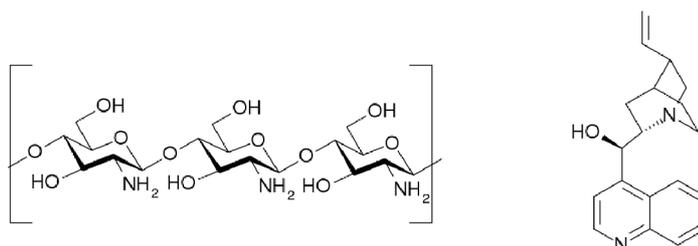


Abb. 18. Chitosan (links) und Cinchonidin (rechts)

2.4 Herstellung und Verwendung von chiralen Aminen

Die größte Gruppe der industriell hergestellten chiralen Amine sind die Aminosäuren. Diese werden nahezu ausschließlich durch Fermentationsprozesse erzeugt. Chemische Synthesen sind in der technischen Herstellung von Aminosäuren durch biotechnologische Prozesse nahezu unbedeutend geworden. Die bedeutendsten Aminosäuren sind Glutamin, Methionin, und Lysin, die hauptsächlich den Nährwert von Kraftfutter bei der Fleischproduktion steigern (Produktion 100.000-1.000.000 t/a) [77].

Der erste große technische Prozess für die asymmetrische Synthese (homogener Katalysator) eines chiralen Amins war die Herstellung von L-DOPA. Als Katalysator wird Rh-DIPAMP verwendet (95% ee, TON 20.000, TOF 1.000 h^{-1}) [78]. Mit der Produktion einer Vorstufe des Herbizids Metolachlor gelangte eine weitere asymmetrische chemische Synthese (homogener Katalysator) in die technische Fertigung (Produktion 20.000 t/a), als Katalysator wird hier Ir-Xyliphos (Abb. 21) verwendet (80% ee, TON 2.000.000, TOF $> 400.000 \text{ h}^{-1}$) [79]. Ein weiteres Beispiel für ein über asymmetrische Synthese technisch hergestelltes Amin ist eine Vorstufe des Antibiotikums Levofloxacin (Abb. 19), das durch

2. Stand der Wissenschaft und Technik

Hydrierung mit Ir-bppm/Bil₃ umgesetzt wird (90% ee, TON 100, TOF 30 h⁻¹) [80].

Oft werden jedoch technische Amine wie das Ephedrin (Abb. 19) als Racemat synthetisiert und die Enantiomere mit klassischen Trennmethoden separiert. Aktuell ist kein industrieller Prozess bekannt, bei dem die asymmetrische Synthese von Aminen unter Verwendung von heterogenen Katalysatoren praktiziert wird.

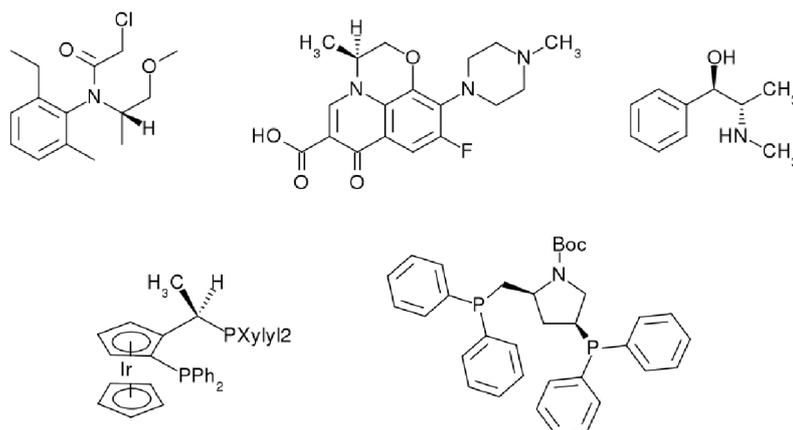


Abb. 19. Oben v.l.: Metolachlor, Levofloxacin, Ephedrin; Unten v.l.: Ir-Xyliphos, bppm

2.5 Asymmetrische katalytische Hydrierung von C=O-Gruppen

Die katalytische Herstellung von chiralen Alkoholen wird von den homogenen Katalysatoren dominiert. Mittlerweile gibt es für die asymmetrische Hydrierung von C=O-Gruppen eine ganze Reihe von leistungsfähigen homogenen Katalysatoren, die hohe Enantioselektivitäten (> 80%) und hohe Aktivitäten aufweisen (> 4.000 h⁻¹). Eine gute Übersicht der Leistungsfähigkeit einiger homogener Katalysatoren wurde dem Übersichtsartikel „Progress in enantioselective catalysis“ von Blaser [81] entnommen (Tab. 5).

Tab. 5. State-of-the-art der Reduktion funktionalisierter Ketone

Substrate/Reducing agent	ee (%) ^a	TON ^a	TOF (h ⁻¹) ^a	Preferred catalyst types ^b
RCOCHR ₂ COOR/H ₂	90–98	5000–50000	2000–10000	Ru/BIAR, Ru/FERRO, Ni/TARTRATE
RCOCOOR/H ₂	90–95	1000–5000	100–500	Rh/AMPP, Ru/BIAR, Pt/CINCHONA
RCOCHR ₂ X/H ₂ X = NHR, OR	90–95	1000–5000	100–500	Ru/BIAR, Rh/FERRO, Rh/AMPP, Pt/CINCHONA
ArCOR/H ₂	90–95	5000–20000	500–10000	Ru/BIAR-diamine
ArCOR/ <i>i</i> -PrOH or HCOOH/NEt ₃	85–95	1000–5000	100–500	Ru, Rh, or Ir/O ⁺ N, N ⁺ N, P ⁺ N
Various ketones/BH ₃	85–95	20–50	5–10	OXABOR

2. Stand der Wissenschaft und Technik

Unter den heterogen katalysierten asymmetrischen Synthesen gibt es wenige erfolgreiche Systeme. Neben klassischen immobilisierten homogenen Katalysatoren (an Silica-Oberflächen [82] oder Kolloiden [83]), gehören Oberflächen-modifizierte Metallpartikelkatalysatoren zu den am häufigsten untersuchten asymmetrischen heterogenen Katalysatoren. Hierzu zählen Katalysatorsysteme wie z.B. Ni/Tartrat-NaBr (Methyl-Isopropyl-Keton, 60 °C, 1h, 85% *ee*) [84], bei welchem das Dianion der Weinsäure an der Metalloberfläche koordiniert. Ein weiterer erfolgreich eingesetzter Katalysator ist das Pt- bzw. Pd-Cinchonidin-System, bei welchem ein chirales Alkaloid an der Metalloberfläche adsorbiert wird [85] [86] (Abb. 20). Auch wurden Versuche unternommen, chirale Modifikatoren fest an die Metalloberfläche zu binden, dabei wurde z.B. ein Menthol-Sn-Metallorganyl auf eine Pt-Oberfläche aufgetragen (Acetophenon, 80 °C, 3h, 20% *ee*, 99% X, 97% S) [87].

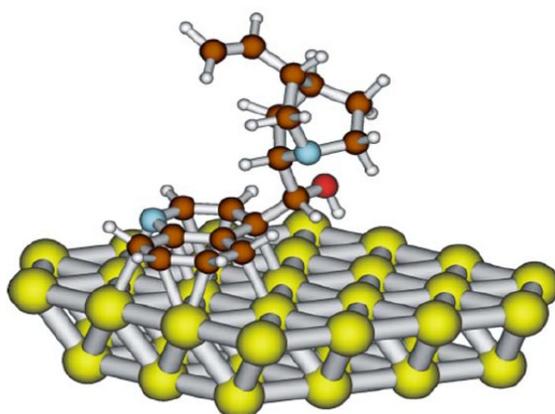


Abb. 20. Adsorbiertes Cinchonidin auf der Pt-(111)-Oberfläche (DFT-Simulation) [88]

Das Cinchonidin-System wurde am umfangreichsten untersucht [89] [90], hier konnte z.B. bei der Hydrierung des α -Ketoesters Ethylpyruvat ein Enantiomerenüberschuss von 98% bei einem Umsatz von 100% (1 h, 0 °C, 25 bar H₂) erreicht werden [91].

Die Gegenüberstellung eines homogenen und eines heterogenen Katalysators (Pt/Cinchonidin) für eine potentielle industrielle Synthese hatte Blaser am Beispiel der ersten Stufe (2-Oxo-4-phenylbuttersäure-ethylester) der Synthese des ACE-Inhibitors Benazepril vorgestellt [92]. Zwar wies der homogene Katalysator eine höhere Enantioselektivität (96%) als der heterogene (80%) auf, jedoch ist dies aufgrund der

2. Stand der Wissenschaft und Technik

günstigeren technischen Bedingungen des heterogenen Katalysators (Reaktionszeit 3-5 h gegenüber 20 h, 70 bar H₂-Druck gegenüber bis zu 100 bar, höhere Stabilität des heterogenen Katalysators) und der kommerziellen Faktoren (homogener Katalysator 140-400 \$/kg, heterogener Katalysator 1-2 \$/kg) nicht immer ausschlaggebend [92].

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Wirtschaftlichkeit eines Prozesses ist die Rezyklierung von chiralen Katalysatoren. Einzelne Beispiele hierzu wurden in einem Übersichtsartikel von Kragl und Dwars für ausgewählte Industrie- und Laborprozesse dargestellt [93].

Wesentliche Erfolge der asymmetrischen heterogenen Katalyse mit Cinchonidin als Modifikator beschränken sich auf die Anwendung bei der Hydrierung von α -Ketoestern und speziellen Ketonen. Trotz umfangreicher Charakterisierung des Katalysatorsystems und einiger Mechanismusstudien beschreibt Blaser diese Katalysatoren als relativ gering leistungsfähig in der Anwendung im Vergleich zu homogenen Katalysatoren und bezweifelt einen Fortschritt in näherer Zukunft [20].

Vier Jahre nach Entdeckung des Pt/Cinchonidin-Systems versuchten Blaser und Jalett 1983 Metolachlor mit Hilfe dieses Katalysatorsystems über die Iminvorstufe herzustellen [94]. Diese asymmetrische heterogene Hydrierung eines Imins schlug jedoch fehl.

2.6 Hydrierung von C=N-Gruppen

2.6.1. Achirale heterogene Hydrierung von Doppelbindungen

Die Chemoselektivität einer Reaktion ist stärker vom Substrat abhängig als von der Struktur des Katalysators. Nach einem Übersichtsartikel von Murzin zur chemoselektiven Hydrierung von C=O Bindungen [95] folgt, dass der Einfluss des Metalls im Wesentlichen auf den geometrischen (Metall-Metall-Abstand, Oberflächenstruktur/-ausschnitt, Partikelgröße) und elektronischen Eigenschaften (Adsorption, Stabilisierung der Übergangszustände) beruht. Erst wenn die Substrate mit ihren funktionellen Gruppen an einer geeigneten Stelle adsorbieren und beim Bindungsbruch entsprechend stabilisiert werden, kann es zu einer selektiven Reaktion kommen. Deshalb gibt das Substrat meist vor, welche Metalle überhaupt in Frage kommen.

Als Reduktionsquelle für die C=N-Bindung wird in dieser Arbeit chemisorbierter

2. Stand der Wissenschaft und Technik

Wasserstoff verwendet. Die Aktivität von Wasserstoff auf vielen Metallen ist umfangreich untersucht. Geeignete Aktivmetalle für Hydrierungen sind Co, Ni, Ru, Rh, Pd, Ir, Pt, Ti, V, Zr, Mo, W, Cr, Mn und Fe [96]. Zu Katalysatoren zur Herstellung von Aminen zählen Pt/C, Pd/C, Rh/C, Rh/Al₂O₃, Ru/C, Ru/Al₂O₃, Raney-Ni, Pt-V/C und Ir/C [97]. Aus einer Untersuchung der Chemoselektivität der Hydrierung von Aldiminen an heterogenen Katalysatoren folgt, dass Pd- und Pt-Katalysatoren besonders hohe Chemoselektivitäten zum Amin aufweisen und Katalysatoren wie Nickel und Cobalt zu unerwünschten Nebenreaktionen führen [98]. Platin reagiert dabei selektiver als Palladium.

Die Partikelgröße der Edelmetall-Trägerkatalysatoren kann einen Einfluss auf die Aktivität und Selektivität von Metallen haben. Die Hydrierung von C=C-Bindungen an kleinen Partikeln (<2 nm) läuft fünfmal schneller ab als an größeren Partikeln (2-10 nm). Gleichzeitig nimmt die Selektivität mit größeren Nanopartikeln zu [99]. Das muss aber nicht generell so sein.

Die am häufigsten eingesetzten Träger bei Hydrierungsreaktionen sind Al₂O₃ und Aktivkohle. Die Dispersität von Nanopartikeln ist auf Aluminiumoxid oft größer als auf Aktivkohle, da im Vergleich zu Aktivkohle die Partikel an dem Oxid stärker binden. Andererseits lassen sich Katalysatormetalle, die auf Kohle aufgebracht sind, leichter rezyklieren, indem man den Träger verbrennt.

Weitere Parameter, die die Hydrierung beeinflussen können, sind Temperatur, Druck und das Lösungsmittel. Mit steigender Temperatur wird die Hydrierung zunehmen, doch können bei höheren Temperaturen auch Nebenreaktionen auftreten, die Katalysatorgifte entstehen lassen (z.B. CO beim Zerfall von Crotonaldehyd auf Pt/SiO₂ bei >100°C [100]). Die Druckabhängigkeit einer Hydrierung hängt im Wesentlichen mit der Oberflächenbeladung der Aktivmetallpartikel durch die beteiligten Substrate zusammen. Bei einer Untersuchung der Hydrierung von Acrolein an Ag/SiO₂ bei Drücken zwischen 50 mbar und 20 bar wurde festgestellt, dass die Chemisorption von Wasserstoff vom Partialdruck des Substrats und die Substratbeladung auf der Katalysatoroberfläche vom Partialdruck des Wasserstoffs abhängt [101]. Eine Übersicht des Lösungsmiteleinflusses bei heterogen katalysierten Reaktionen bietet der Übersichtsartikel von Singh [102]. Als

2. Stand der Wissenschaft und Technik

wichtige Einflussparameter bei der Hydrierung sind die Wechselwirkung des Lösungsmittels mit der Katalysatoroberfläche, die Wasserstofflöslichkeit und die Polarität zu nennen [103]. Die Identifikation des dominierenden Effektes eines Lösungsmittels ist schwierig und bislang wurden diesbezüglich keine umfassenden systematischen Analysen für die heterogene Hydrierung von Ketonen oder Iminen durchgeführt [95].

2.6.2. Asymmetrische homogene Hydrierung von C=N-Gruppen

Die homogene katalytische Hydrierung von Iminen erfolgt bevorzugt über metallorganische Komplexe. Diese werden durch Hydrierung oder Transferhydrierung zu Metallhydriden umgewandelt und übertragen das Hydrid auf die C=N-Gruppe. Als Wasserstoffdonor für die Transferhydrierung werden meist Ameisensäure bzw. Formiate, Isopropanol oder der Hantzsch-Ester (Abb. 21) verwendet.

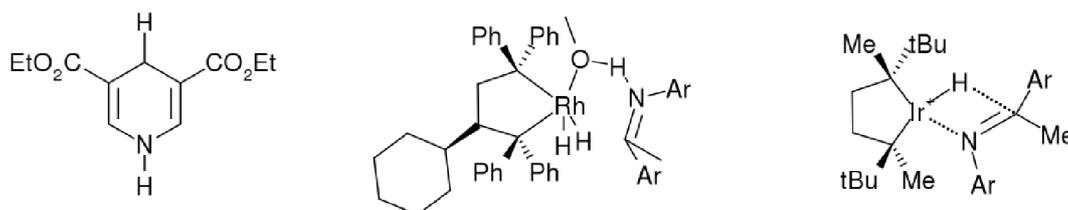


Abb. 21. Wasserstoffüberträger für die Hydrierung von Iminen. (v.l.) Hantzsch-Ester, Rh-Cycphos, Ir-tBu-BisP*

Die asymmetrische homogene Hydrierung von Iminen ist im Vergleich mit der asymmetrischen homogenen Hydrierung von Keto-Gruppen deutlich weniger untersucht. Es existieren Systeme mit hohen Aktivitäten und Enantioselektivitäten [104], dabei ist die Anwendung jedoch nur auf bestimmte Substrate begrenzt. Hervorzuheben sind hierbei die homogenen Iridium-, Rhodium- und Ruthenium-Komplexe. Bereits 1975 stellte Scorrano mit Hilfe des Rh-DIOP-Katalysators eine erste erfolgreiche asymmetrische Hydrierung von Benzyl-(1-phenylethyliden)amine (Abb. 22, S. 30) mit einem Enantiomerenüberschuss von 20 % vor [105]. Unter Verwendung eines Rh-Cycphos-Katalysators (Abb. 21) konnte sogar ein *ee*-Wert von bis zu 79 % (Ausbeute 100 %, Reaktionszeit 90 h, TOF 0.55 h⁻¹) erreicht werden. Des Weiteren konnte auch gezeigt werden, dass sich für die Reaktion die Verwendung von Methanol als Lösungsmittel positiv auf den Enantiomerenüberschuss

2. Stand der Wissenschaft und Technik

auswirkt, indem es am Komplex koordiniert mit dem Imin eine Wechselwirkung eingeht [106]. Die Ir-Komplexe haben sich als aktivere homogene Katalysatoren mit einer höheren Enantioselektivität erwiesen. So konnte das entsprechende Amin von **1a** (Abb. 22) mit Hilfe von 0.5 mol % Ir-t-Bu-BisP* (Abb. 21) mit 86 % ee (Ausbeute 91 %, Reaktionszeit 1.5 h, Druck 1 bar, TOF 12 h⁻¹) hergestellt werden [107].

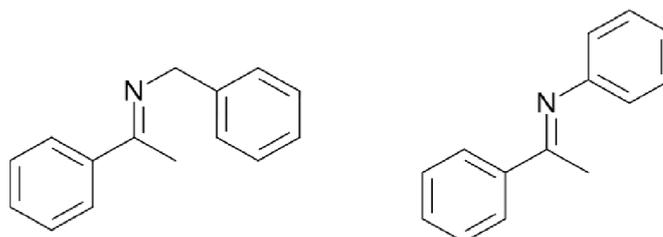


Abb. 22. Modellsubstrate für asymmetrische Hydrierungen (v.l.): Benzyl-(1-phenylethyliden) amine und **1a**

Häufig beobachtet man bei Ir-Phosphin-Komplexen eine Desaktivierung (z.B. Bildung von homogenen Hydrid-verbrückten Di-Iridium-Komplexen), dem wird mit Iodiden versucht entgegenzuwirken [108]. Dies lässt sich jedoch nicht bei allen Komplexen (z.B. Ir-BINAP) anwenden [109]. Ein weiterer Aspekt der asymmetrischen katalytischen Hydrierung von Iminen ist das mögliche Vorliegen verschiedener Stereoisomere. Der Einfluss einer E-/Z-Konfiguration wurde bei einer Reduktion von Iminen mit Hydrosilanen beschrieben [110]. Die hohe Enantioselektivität von Katalysatoren hängt entscheidend von der Koordination des Substrats am Katalysator und damit von den Einzelschritten im Reaktionsmechanismus ab (Abb. 23) [111]. Durch weitere Koordinationsstellen am Substrat werden Chelat-Komplexe möglich, die zu längeren Verweilzeit am aktiven Komplex führen und aufgrund höherer sterischer Abschirmung des Aktivmetalls zu einer höheren Enantioselektivität am Katalysator führen.

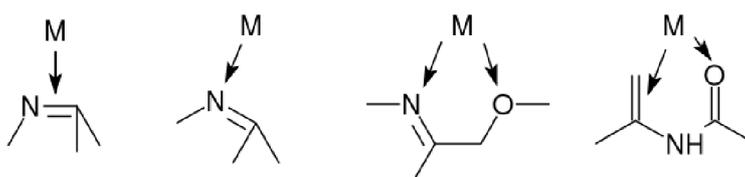


Abb. 23. Koordinationen von Iminen und Enaminen

2. Stand der Wissenschaft und Technik

Eine weitere katalytische Syntheseroute zu Aminosäuren gelang Börner und Tararov, indem sie mit α -Ketosäuren als Substrate in einer asymmetrischen reduktiven Aminierung in Gegenwart von Rh-Phosphin-Komplexen (Liganden: Norphos, Deguphos) Enantioselektivitäten von 9 - 98 % erreichen konnten [112].

Neben Ir- und Rh-Katalysatoren gibt es auch homogene Pd-Katalysatoren, die in der Lage sind, Imine (mit elektronenziehenden Gruppen am Stickstoff wie Tosylat) asymmetrisch zu hydrieren. Mit einem Pd-(CF₃CO₂)₂-SynPhos-Katalysator (Abb. 24) konnten 96 % *ee* erreicht werden (Zeit 12 h, Druck 41 bar, Ausbeute 84 %, TOF 3.5 h⁻¹) [113].

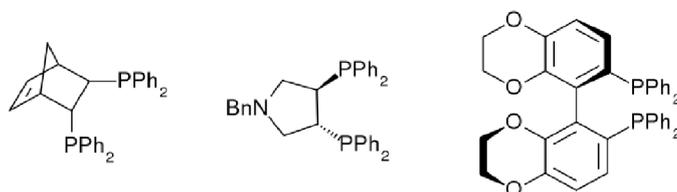


Abb. 24. Phosphinliganden für die asymmetrische Hydrierung von Enaminen und Iminen. (v.l.): (R,R)-NorPhos, (R,R)-DeguPhos, (R)-SynPhos

Unter den asymmetrischen Transferhydrierungskatalysatoren [114] sind nur wenige bekannt, die in der Lage sind, neben Ketonen auch Imine zu reduzieren. Mit Hilfe von Noyoris Transferhydrierungskatalysator (Abb. 25) und HCOOH/NEt₃ als Reduktionsmittel lassen sich insbesondere zyklische oder N-P=O-Imine (Abb. 25) reduzieren, wobei mit diesen Modellverbindungen bis zu 99% *ee* und eine TOF von bis zu 1.000 h⁻¹ erreicht werden konnte [115]. Mit diesem Katalysatorsystem erfolgte auch die Synthese (92 % *ee*, 96 % Ausbeute) des Anti-Tumor-Alkaloids (+)-Crispine A (Abb. 25) [116].

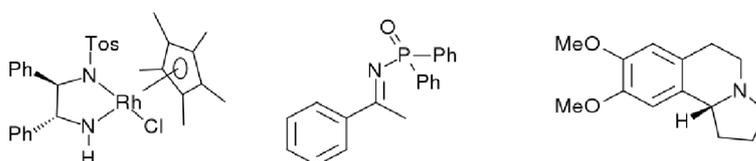


Abb. 25. Asymmetrische Transferhydrierung. (v.l.): Noyoris Katalysator, N-P=O-Imin, Crispine A

Die asymmetrische Transferhydrierung ist nicht nur auf metallorganische Komplex-Katalysatoren beschränkt. Mit Hilfe des Hantzsch-Esters und chiraler

2. Stand der Wissenschaft und Technik

Binaphtholphosphorsäurediester gelang es Rueping [117] und List [118], Imine enantioselektiv zu hydrieren. Rueping erreichte mit Hilfe von (*R*)-3,3'-Bis-[3,5-bis-(trifluormethyl)-phenyl]-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl-hydrogenphosphat (Abb. 26) nach 3 Tagen (20 mol %) bei der Umsetzung von **1a** 72 % *ee* (Temperatur 60 °C, Ausbeute 71 %, TOF 0.05 h⁻¹). List nutzte für die Reaktion andere BINOL-Phosphorsäurediester (1 mol %) und erreichte mit dem Substrat *p*-Methoxy-phenyl-(1-phenylethyliden)amine (PMP) nach 45 h 88 % *ee* (Temperatur 35 °C, Ausbeute 96 %, TOF 2 h⁻¹).

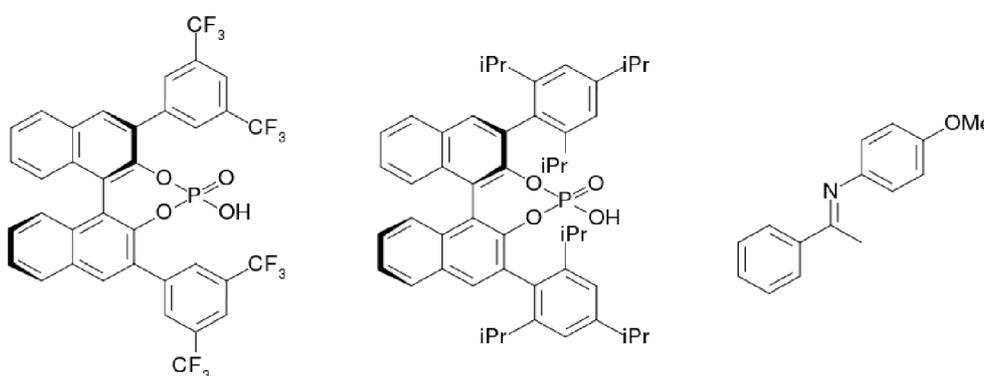


Abb. 26. Katalysatoren für die Transferhydrierung (v.l.): BP_a Rueping, BP_a List, PMP

Aktuell konnte Beller einen homogenen Fe-Katalysator vorstellen (Abb. 27), der mit Hilfe einer BINOL-Phosphorsäure **1a** über 24 h und bei 50 bar H₂ und 65 °C umsetzt und ein chirales Amin mit 94 % *ee* (Ausbeute 82 %, TOF 0.7 h⁻¹) erzeugt [119].

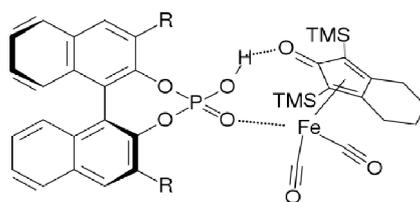


Abb. 27. Homogener asymmetrischer Fe-Katalysator für die Iminhydrierung

Das größte Defizit bei den untersuchten asymmetrischen homogenen Katalysatoren für die Hydrierung von Iminen ist, dass hohe Enantioselektivitäten meist nur bei der Umsetzung sehr spezieller Imine beobachtet wurde. Des Weiteren weisen diese Katalysatoren häufig geringe Reaktionsgeschwindigkeiten auf und deaktivieren oft schnell. Darüber hinaus werden in Publikationen auf diesem Gebiet nicht selten die Angaben zur Selektivität

2. Stand der Wissenschaft und Technik

vernachlässigt, und es stehen meist nur der Umsatz und der Enantiomerenüberschuss im Vordergrund [120] [121].

2.6.3. Asymmetrische heterogene Hydrierung von C=N bzw. C=C-N Gruppen

Die Übertragung eines erfolgreichen homogenen Katalysators durch Immobilisierung stellt eine mögliche Strategie dar, um einen enantioselektiven heterogenen Katalysator zu erzeugen [122]. Dass dies nicht immer gelingt, zeigt die Immobilisierung eines Ru(dach) $(PPh_3)_2$ -Katalysators, bei dem die asymmetrische Hydrierung von Iminen nicht gelang [123], obwohl diese im homogenen System erfolgreich gewesen war [124] (Abb. 28). Andererseits gibt es auch einen umgekehrten Fall, bei dem ein immobilisierter Ir-(BDPP)-Komplex bis zu 59 % ee (Reaktionszeit 24 h, Umsatz 60 %, TOF < 1.25 h^{-1}) erreichte und in homogener Lösung kein Enantiomerenüberschuss gefunden wurde [125] (Abb. 28). Die geringen Aktivitäten und die Begrenzung der Anwendung der homogenen Katalysatoren auf spezifische Substrate lassen sich nicht durch Immobilisierung verbessern.

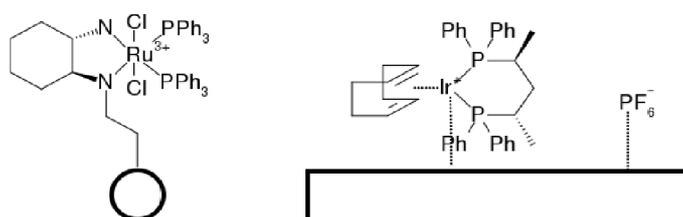


Abb. 28. Immobilisierung von homogenen Katalysatoren. Ru(dach) $(PPh_3)_2$ (kovalente Fixierung), Ir(BDPP) (ionische Fixierung)

Durch die Verwendung von Edelmetall-Trägerkatalysatoren ist die Verfügbarkeit von chemisorbiertem Wasserstoff im Verhältnis zum adsorbierten Substrat höher als bei homogenen Katalysatoren, was die Wahrscheinlichkeit einer Reaktion erhöht und zu einer höheren Aktivität führen kann. Damit die Hydrierung an Metalloberflächen von prochiralen Substanzen enantioselektiv verläuft, muss die Reaktion mit Hilfe von Modifikatoren (Oberflächenmodifikation oder starke Wechselwirkungen zum Substrat) oder Auxiliaren (Modifikation des Substrats, die die Bildung eines Diastereomers bevorzugt) erfolgen.

Bereits 1984 hatte Takasaki und Harada ein Enamin mit Hilfe der Auxiliartechnik an Pd/C asymmetrisch hydriert. Um das geeignete Ausgangssubstrat zu erhalten, wurde ein Tripeptid oxidiert (die mittlere Aminosäure zum Enamid). Bei der Reaktion wirkten die

2. Stand der Wissenschaft und Technik

äußeren Aminosäuren als „natürliche“ Auxiliare und somit konnten nach 24 h 84 % *ee* erreicht werden (Ausbeute von 93 %, TOF 4.1 h⁻¹) [126]. Ein weiteres Beispiel für eine heterogene asymmetrische Umwandlung von Enamiden zu chiralen Aminen (genauer Aminosäuren) ist die Hydrierung von Dehydro-diketopiperazinen, hierbei konnten Enantiomerenüberschüsse von 66-99 % und Ausbeuten zwischen 8-69 % erzielt werden [127] (Abb. 29). Etwas schlechtere Diastereoselektivitäten (6-83 % *de*) lassen sich durch die Hydrierung von Iminen erhalten, die chirale Reste am Stickstoff besitzen (hergestellt aus Ketonen und chiralen Aminen). Nach der diastereoselektiven Hydrierung am Pd/C-Katalysator wird das Amin an der benzylicsen Position hydrogenolytisch gespalten [128].

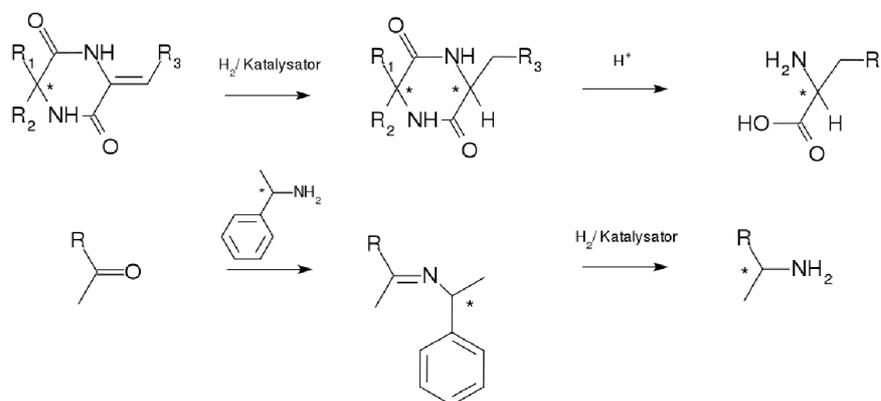


Abb. 29. Heterogene Hydrierung mit Hilfe von Auxiliaren: oben Dehydro-diketopiperazine, unten chirale Amine

Eine der wenigen publizierten asymmetrischen heterogenen Hydrierungen einer C=N-Bindung gelang Szöllözi mit der Hydrierung von 1-Pyrrolin-2-carboxylat-methylester an Pt/Al₂O₃ in Anwesenheit von Cinchonidin, wobei ein *ee* von 16% erhalten wurde [129].

2.7 Quantenchemische Untersuchungen zu chiralen Hydrierungen

Mit Hilfe von quantenmechanischen Simulationen ist man in der Lage, physikalische und chemische Eigenschaften beliebiger Substanzen in beliebigen Konformationen zu untersuchen [130]. Mit der Wahl geeigneter Methoden und Modelle können reale Prozesse in guter Näherung abgebildet werden. Dabei können Geometrien sowohl im lokalen als auch im globalen Minimum störungsfrei untersucht werden. Ebenfalls kann man einzelne Wechselwirkungen zwischen beliebigen Substanzen oder Substanzen und

2. Stand der Wissenschaft und Technik

Festkörperoberflächen qualitativ und quantitativ bestimmen [131]. Neben statischen Übergangszuständen einer chemischen Reaktion kann man auch molekulardynamische Prozesse untersuchen. Damit lassen sich wesentliche Informationen eines chemischen Systems auf molekularer Ebene erhalten.

Diese besonderen Untersuchungsmöglichkeiten wurden auch angewandt, um bekannte asymmetrische heterogene Hydrierungsprozesse zu untersuchen. So wurden zum Einen unterschiedliche mögliche Konformationen des Cinchonidin auf einer Pd-[111]-Oberfläche untersucht und es konnte gezeigt werden, welche die energetisch günstigste und somit häufigste Konformation des Modifikators auf der Metalloberfläche ist [88]. Zum Anderen konnte zum ersten Mal auf molekularer Ebene ein möglicher Mechanismus vorgeschlagen und gezeigt werden, wie der Wasserstoff in chiraler Umgebung auf das Ethylpyruvat übertragen wird [132].

Ebenso konnte man für das Ni/Tartrat-System demonstrieren, welche Konformation das (R,R)-Tartrat auf der Ni-[110]-Oberfläche einnimmt und wie das Substrat mit dem Metall und Tartrat eine Wechselwirkung eingeht [133]. Quantenchemische Simulationen wurden ebenfalls erfolgreich für die Aufklärung des Übergangszustands der Reduktion eines Imins durch eine Transferhydrierung mit Hilfe einer chiralen Phosphorsäure und eines Hantzsch-Esters herangezogen [134].

Einen kurzen Übersichtsartikel zum Thema DFT-Simulationen und enantioselektive heterogene Katalyse hat Willock verfasst [135]. Eine weitere Zusammenfassung zu theoretischen Studien von chiraler Adsorption auf Festkörperoberflächen lieferte Sholl [136]. Ein Highlight der Untersuchung der chiralen Adsorption an Metalloberflächen mit Hilfe von quantenchemischen Simulationen stellt die Arbeit von Wider dar, in welcher die Adsorption von Cystein auf Au-Oberflächen analysiert wurde und eine hervorragende Übereinstimmung zwischen aufwendigen experimentellen Oberflächenanalysen und den DFT-Simulationen festgestellt werden konnte [137].

2.8 Technische Anforderungen an chemische Prozesse

Bevor ein neuer Prozess in den industriellen Maßstab überführt werden kann, sind zwei wesentliche Faktoren zu beachten. Zum Einen müssen die Gesamtkosten

2. Stand der Wissenschaft und Technik

absehbar mit etablierten Verfahren konkurrieren können, zum Anderen müssen die Entwicklungen und Verbesserungen in einer absehbaren Zeit abgeschlossen werden können.

Für die Eignung eines asymmetrischen katalytischen Prozesses für eine technische Umsetzung sind folgende Punkte wichtig [81]:

- ee: Pflanzenschutzmittel > 80 %, Pharmaka > 90 %
- hohe Chemoselektivität und Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen
- TON: kleine Skala > 1.000, große Skala > 50.000
- TOF (bei > 95 % Umsatz): kleine Skala > 500 h⁻¹, große Skala > 10.000 h⁻¹
- Katalysatorkosten: Labor-Skala 100-500 \$/g, technische Skala 5-20 \$/g
- IP-Lage: sind die Katalysatoren bzw. Liganden bereits patentiert
- Material: sind die Substratmengen verfügbar (Unreinheiten → Katalysator-Gift)

Eine kleine Skala bedeutet eine Produktionsmenge von Tonnen bis Kilotonnen pro Jahr und eine große Skala bedeutet Kilo- bis Megatonnen im Jahr.

2.9 Stand der Wissenschaft – Zusammenfassung

Die wesentlichen Fortschritte in der asymmetrischen Katalyse beansprucht die enantioselektive katalytische Hydrierung von C=C- oder C=O-Gruppen durch homogene Katalysatoren. Diese Reaktionen wurden umfangreich untersucht und es gibt zahlreiche Katalysatoren für unterschiedliche Substrate [81]. Die enantioselektive Hydrierung von C=N-Gruppen erfolgte mit wesentlich geringeren Aktivitäten und geringeren Chemo- oder Enantioselektivitäten. Oft beschränken sich die besonders enantioselektiven Reaktionen auf die Umsetzung von Modellsubstraten, die teilweise erst nach einer Nachbehandlung (stöchiometrische Folgereaktionen) zum Zielprodukt führen [115]. Es gibt jedoch eine Reaktion, die eine große Ausnahme darstellt: von dem Pestizid Metolachlor werden im technischen Maßstab 20.000 t pro Jahr mit Hilfe eines homogenen Iridium/Xyliphos-Katalysator hergestellt (80 % ee) [79].

Neben auf metallorganischen Komplexen basierenden Prozessen gibt es auch organo-

2. Stand der Wissenschaft und Technik

katalytische Reaktionen für die Reduktion von Iminen. Mit Hilfe des Hantzsch-Esters als Quelle für Wasserstoff kann man in Anwesenheit eines chiralen Binaphtholphosphorsäurediesters ein Amin mit einem Enantiomerenüberschuss von bis zu 88 % erhalten. Obwohl das Reduktionsmittel in hohen Konzentrationen vorliegt, können nur geringe Aktivitäten erreicht werden [118].

Auf dem Gebiet der asymmetrischen heterogenen Katalyse gibt es zwei häufig untersuchte Systeme (Pt-Cinchonidin [86], Ni-Tartrat-NaBr [84]) für die enantioselektive Hydrierung von Ketonen und Ketocarbonsäureestern. Die Herstellung von chiralen Aminen mit Hilfe von heterogenen Katalysatoren gelang durch die Hydrierung von Enaminen, welche Auxiliare enthielten [127]. In den letzten Jahren konnten mit Hilfe von quantenchemischen Simulationen neuere Erkenntnisse auf molekularer Ebene der heterogenen Prozesse erlangt werden, hierbei wurden wesentliche Effekte der erfolgreich eingesetzten asymmetrischen Katalysatoren untersucht [132] [133] [134].

Heutzutage gibt es wenige industrielle Prozesse, die über chemische Synthesen chirale Amine herstellen. Von 76 asymmetrischen homogen katalytischen Synthesen (Tab. 6) betreffen 14 die Umsetzung von Enamiden und nur 2 die von Iminen [138]. Die Enamid-Prozesse werden hauptsächlich zur Produktion von Aminosäuren verwendet.

Tab. 6. Übersicht industrieller asymmetrischer Prozesse

Transformation	Production		Pilot		Bench scale
	>5 t/year	<5 t/year	>50 kg	<50 kg	
Hydrogenation of enamides	1	1	2	6	4
Hydrogenation of C=C-COOR and C=C-CH-OH	1	0	3	4	6
Hydrogenation of other C=C	1	0	1	2	2
Hydrogenation of α and β functionalized C=O	2	2	3	6	4
Hydrogenation/reduction of other C=O	0	0	0	1	4
Hydrogenation of C=N	1	0	1	0	0
Dihydroxylation of C=C	0	1	0	0	4
Epoxidation of C=C, oxidation of sulfides	2	1	2	0	2
Isomerization, epoxide opening, addition	2	0	3	0	1
Total	10	5	15	19	27

Definitions: production processes are operated on a regular basis; pilot processes are technically on a similar level but are not (yet) applied on a regular basis; bench scale processes have an optimized catalyst system and have been carried out on a kg scale.

Ein Grund, warum es nur wenige industrielle Prozesse zur Herstellung chiraler Amine gibt, besteht darin, dass die klassische Racemattrennung meist wesentlich günstiger und weiter entwickelt ist. Amine eignen sich z.B. hervorragend, durch Kristallisation mit chiralen Säuren getrennt zu werden. Aktuelle asymmetrische Katalysatoren weisen eine noch zu

2. Stand der Wissenschaft und Technik

geringe Aktivität, Enantio- und Chemoselektivität auf, so dass die Prozesskosten zu hoch sind, um mit den klassischen Trennmethoden konkurrieren zu können [81]. Auf der anderen Seite kommen bei komplizierteren Strukturen mit mehreren Stereozentren immer mehr biotechnologische Prozesse in Frage [139]. Die Anforderungen an einen potentiellen industriellen Katalysator sind somit sehr hoch.

Bei der Entwicklung der homogenen Katalysatoren für die Hydrierung von Iminen gab es, abgesehen vom Ir-Xyliphos-Katalysator [79], keine vergleichbaren Katalysatoren bezüglich der Aktivität und Enantioselektivität. Diese Zielgrößen ließen sich nicht durch Immobilisierung erfolgreicher homogener Katalysatoren verbessern [72].

Heterogene Edelmetallkatalysatoren weisen zwar hohe Aktivitäten bei der Hydrierung von Iminen auf, jedoch gibt es keine brauchbaren enantioselektive Systeme. Es ist eine große Herausforderung, ein Katalysatorsystem und Reaktionsbedingungen zu finden, bei dem die Wechselwirkungen zwischen Substrat-Modifikator, Produkt-Modifikator, Substrat-Katalysator, Produkt-Katalysator, Modifikator-Katalysator so abgestimmt sind, dass eine hohe Enantioselektivität bei hoher Aktivität erreicht wird und die achirale Hydrierung unterdrückt wird.

Die Entwicklung eines asymmetrischen Katalysators ist aufgrund der vielen Einflussparameter sehr risikobehaftet und wird von den meisten Industrieunternehmen nicht vorangetrieben. Diese Forschung und Entwicklung wird von den Hochschulen und Forschungsinstituten getragen. Erst wenn konkrete neue Ansätze für ein brauchbares System gefunden werden, wird die industrielle Forschung und Entwicklung beginnen.

Theoretische Simulationen werden in naher Zukunft eine Schlüsselrolle in der Untersuchung und Entwicklung enantioselektiver heterogener Katalysatoren spielen. Das Zusammenspiel aus experimenteller und theoretischer Forschung wird entscheidend für wesentliche Sprünge in der Entwicklung der asymmetrischen Katalyse sein [136].

3. Materialien und Methoden

Zunächst werden die eingesetzten Edelmetall-Trägerkatalysatoren, Substrate und Modifikatoren sowie verwendete Herstellungsmethoden vorgestellt. Anschließend wird die Durchführung der Laborexperimente erläutert und die instrumentelle Analytik sowie die angewandten quantenchemischen Simulationsmethoden beschrieben.

3.1. Materialien

Edelmetall-Trägerkatalysatoren

In Tabelle 7 sind die kommerziellen Edelmetall-Trägerkatalysatoren aufgeführt, die in den katalytischen Experimenten eingesetzt wurden.

Chemikalien

In der Tabelle 8 (S. 40) sind Chemikalien aufgeführt, die in Testreaktionen oder in Synthesen eingesetzt wurden.

Modifikatoren

In der Tabelle 9 (S. 40) sind die eingesetzten kommerziellen chiralen organischen Phosphorsäuren aufgeführt.

Tab. 7. Übersicht der eingesetzten Edelmetall-Trägerkatalysatoren

Katalysator	Beladung [w%]	Hersteller	Bemerkung	MDL
Pt / Al ₂ O ₃	5,0	Sigma Aldrich	Degussa Typ F214KY/D, trocken	MFCD00011179
Pd / Al ₂ O ₃	5,0	Acros	Alumina, 5% Pd, trocken	MFCD03613602
Pd / C	10,0	Acros	Aktivkohle, 10% Pd	MFCD03457879
Rh / Al ₂ O ₃	5,0	Acros	Alumina, 5% Rh,	MFCD00011201
Ir / Al ₂ O ₃	1,0	Alfa Aesar	5mm Alumina Spheres	MFCD00011062
Ir / C	1,0	Alfa Aesar	Aktivkohle	MFCD00011062
Ru / Al ₂ O ₃	5,0	Sigma Aldrich	Alumina	MFCD00011207
Ru / C	5,0	Sigma Aldrich	Aktivkohle	MFCD00011207
Au / Al ₂ O ₃	0,91	Ref [64]	-	/
Au / Mg(OH) ₂	0,25	Ref [64]	-	/

3. Materialien und Methoden

Tab. 8. Übersicht der eingesetzten Chemikalien

Substanzen	Quelle	Reinheit [%]	CAS
n-Hexan	Acros	95	92112-69-1
Dichlormethan	Acros	99.8	75-09-2
2,2,2-Trifluoroethanol	Sigma-Aldrich	> 99	75-89-8
1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol	Sigma-Aldrich	> 99	920-66-1
Dichlormethan-d2	Sigma-Aldrich	> 99.9	1665-00-5
Phenyl-(1-phenylethyliden)amin (1a)	Sigma-Aldrich	> 98	1749-19-5
Phenyl-(1-phenyl-ethyl)-amin (2a)	Sigma-Aldrich	> 95	/
Acetophenon	Fluka	> 99	98-86-2
4'-Methylacetophenon	Sigma-Aldrich	95	122-00-9
p-Toluidin	Sigma-Aldrich	99.7	106-49-0
p-Anisidin	Sigma-Aldrich	99	104-94-9
2-Methyl-indol (7)	Sigma-Aldrich	98	95-20-5

Tab. 9. Übersicht der eingesetzten Modifikatoren

Modifikatoren	Quelle	Reinheit [%]	CAS
2-Naphthylborosäure	Sigma-Aldrich	> 95	32316-92-0
9-Phenanthryl-borosäure	Sigma-Aldrich	/	68572-87-2
(11R)-2,6-Di-9-phenanthrenyl-4-hydroxy-dinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphin-4-oxid (4a)	Sigma-Aldrich	/	864943-22-6
(S)-3,3'-Bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl-hydrogenphosphat (4b)	Sigma-Aldrich	97.5	874948-63-7
(R)-(-)-3,3'-Bis(triphenylsilyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl-hydrogenphosphat (4c)	Sigma-Aldrich	96	791616-55-2
1,1'-Binaphthyl-2,2'-diyl hydrogenphosphat (5)	Sigma-Aldrich	95	35193-63-6
(1R)-(-)-10-Camphersulfonsäure (8)	Sigma-Aldrich	98	35963-20-3
2,4,6-Trimethylpyridin (9e)	Sigma-Aldrich	99	108-75-8
Quinuclidin (9f)	Sigma-Aldrich	97	100-76-5

3.2. Synthesen der Substrate und Modifikatoren

Synthese der katalytisch umgesetzten Imine

Die Derivate des in dieser Arbeit hauptsächlich eingesetzten Substrats Phenyl-(1-phenylethyliden)amine wurden synthetisch hergestellt. Hierfür wurde eine heterogen katalysierte Iminbildung aus einem Phenylketon und einem Anilin-Derivat an ZnCl_2

3. Materialien und Methoden

durchgeführt. Eine allgemeine Synthesevorschrift zur Herstellung der eingesetzten Imine wurde erstellt:

Zur Synthese wurde in einem ausgeheizten mit Argon befüllten 100-mL-Dreihalskolben 0,7 mmol getrocknetes ZnCl_2 vorgelegt. Anschließend wurden 6,5 mmol Amin hinzugefügt und mit gleichem Volumen an Chloroform gemischt. Zu dem unter Rückfluss kochenden Reaktionsgemisch wurden über einen Zeitraum von 30 Minuten 6,4 mmol Keton hinzudosiert. Anschließend wurde das freiwerdende Reaktionswasser über einen Wasser-Abscheider abgeführt. Der Reaktionsfortschritt wurde per Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach der Filtration der festen Rückstände wurde der Reaktionsmischung Chloroform mit Hilfe eines Rotationsverdampfers entzogen. Mit Hilfe der Kugelrohrdestillation ließen sich bei 5 mbar und etwa 200 °C die Imin-Derivate in hoher Reinheit (>95%) isolieren.

Synthese der Modifikatoren

Die Herstellung der H8-Binaphthol-phosphorsäure-diester-Derivate (H8-BPa-Derivate) wurde an die Arbeitsvorschrift von Bartoszek et al. [140] angelehnt. Die Syntheseroute des organischen Phosphorsäurediesters (R)-5,5',6,6',7,7',8,8'-Octahydro-3,3'-bisphenanthr-9-yl-1,1'-binaphthylphosphat (H8-BPa-(Phen)₂ **3a**) ist in Abb. 30 dargestellt. Die modifizierte Synthesevorschrift lautet:

In einem ausgeheizten mit Argon befüllten 250-ml-Dreihalskolben wurden 100 mg (0,3 mmol) (Adamantyl)₂-butyl-phosphin, 6,4 g (13 mmol) (R)-3,3'-Dibrom-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-1,1'-bi-2-naphthol, 7,5 g (34 mmol) 9-Phenanthryl-boronsäure und 60 mg (0,3 mmol) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ vorgelegt. Hierzu wurde nacheinander 50 ml Dimethylether und 50 ml einer 1M K_2CO_3 -Lösung aus einem Schlenkrohr (Ar-Atmosphäre) hinzudosiert. Beide Flüssigkeiten wurden vorher sekuriert. Die Reaktionsmischung wurde bei 80 °C unter Rückfluss gekocht und der Reaktionsfortschritt mittels Dünnschichtchromatographie überprüft (Hexan: Dichlormethan 1:1). Nach 45 Minuten war das Edukt vollständig umgesetzt. Im Gegensatz dazu benötigt die Synthese des H8-BPa-(2-Naphthyl)₂ im Vergleich hierzu 4h.

3. Materialien und Methoden

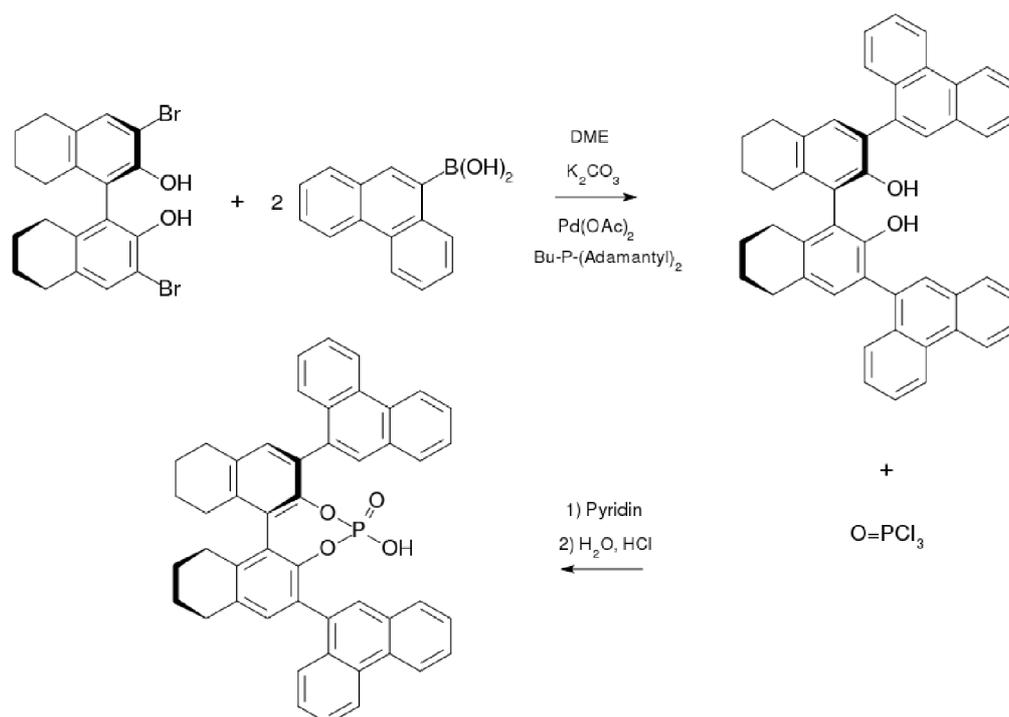


Abb. 30. Synthese der chiralen organischen Phosphorsäure H8-BPa-(Phen)₂

Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wurde Dichlormethan (DCM) hinzu gegeben. Die Feststoffrückstände wurden abfiltriert. Die organische Phase wurde separiert und die wässrige Phase mit DCM gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde separiert und mit MgSO₄ getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in möglichst geringen Mengen warmen DCM gelöst und durch Zugabe von Hexan wieder ausgefällt, isoliert und erneut umkristallisiert. Das restliche in der Umkristallisationslösung gelöste Produkt wurde nach Entfernen des Lösungsmittels auf einer chromatographischen Säure abgetrennt (DCM : Hexan 1:1). Das Produkt (H8-BINOL-(Phen)₂) wurde getrocknet und im weiteren Syntheseschritt weiterverarbeitet.

Um im weiteren Syntheseschritt die H8-BINOL-Phosphorsäure herzustellen, wurden in einem 100-ml-Dreihalskolben 8,0 g (12,4 mmol) Edukt (H8-BINOL-(Phen)₂) vorgelegt und in 36 ml trockenem Pyridin gelöst. In einem 25-ml-Schlenkrohr wurden 2,0 ml (21,5 mmol) OPCI₃ in 20 ml trockenem Pyridin gelöst. Die Lösung wurde innerhalb von 10 Minuten in den Dreihalskolben überführt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung bei 80 °C unter Rückfluss gekocht. Der Reaktionsfortschritt wurde

3. Materialien und Methoden

mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt (DCM : Hexan 5:1). Nach 3 h war kein Edukt mehr vorhanden. Die warme Reaktionslösung wurde in ein Becherglas überführt. Es fiel beim Abkühlen ein weißes Pulver aus. Zu diesem Pulver wurden 10 ml H₂O hinzugegeben und nach 10 Minuten 60 ml eine 6 N HCl-Lösung beigegeben und für 10 Minuten auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag in DCM aufgenommen und mit H₂O gewaschen. Anschließend wurde gründlich mit einer 6 N HCl-Lösung gewaschen, um das restliche Pyridin zu entfernen. Das isolierte Produkt wurde in heißem Ethanol (EtOH) aufgenommen und umkristallisiert. Die gesättigte Lösung wurde mit 6 N HCl-Lösung versetzt, bis kein Niederschlag mehr entstand. Das Produkt wurde mit H₂O gewaschen und in DCM aufgenommen. Die organische Phase wurde abgetrennt und getrocknet. Die Lösung wurde soweit eingeeengt, bis das Produkt in warmen DCM gerade gelöst war. Anschließend wurde das Produkt durch Zugabe von Hexan ausgefällt, separiert und am Vakuum getrocknet.

3.3. Durchführung der katalytischen Hydrierung

Die Experimente zur asymmetrischen Hydrierung erfolgten in 100-ml-Edelstahl-Autoklaven der Firma Parr (Abb. 31), da stets bei einer H₂-Atomsphäre von >1 bar gearbeitet wurde. Die Versuchslösungen befanden sich in einem 5-ml-Probebehälter (Abb. 32), um die eingesetzte chirale organische Phosphorsäure pro Versuch zu verringern.

Eine Versuchsvorschrift am Beispiel der asymmetrischen Hydrierung von Phenyl-(1-phenylethyliden)amine an Pd/Al₂O₃ (5 wt%) und dem Modifikator H8-BPa-(Phen)₂ lautet:

In den Probebehälter wurden 4,3 mg (2 µmol) Katalysator vorgelegt. Hierzu wurden 42,4 mg (60 µmol) Modifikator und

11,8 mg (60 µmol) des Imins hinzugeben und mit 2,0 ml trockenem DCM vermengt. Der Probenbehälter wurde in den Autoklaven eingesetzt und die Innenatmosphäre des Autoklaven durch Ar ersetzt. Zum Reaktionsbeginn wurde die Argon-Atmosphäre durch



Abb. 31. Verwendete 100-ml-Edelstahl-Autoklaven

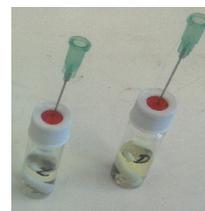


Abb. 32. 5-ml-Probebehälter der Versuche

3. Materialien und Methoden

2,0 bar H₂ ersetzt und der Magnetrührer auf 500 rpm gebracht, womit die Reaktionszeit begann. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde der Probebehälterinhalt mit einem Verhältnis 1:1 DCM-Hexan-Gemisch (aufgrund der Flüchtigkeit von reinem DCM bei der Aufarbeitung) ausgespült und der Katalysator abfiltriert. Die Reaktionslösung wurde in einem 5-ml-Maßkolben aufgefüllt und als Stammlösung für die Bestimmung der Chemo- und Enantioselektivität der Reaktion verwendet.

3.4. Durchführung der instrumentellen Analytik

Von der oben genannten Stammlösung wurden 1,0 ml entnommen und in einen 2-ml-Maßkolben gegeben, welcher bereits ein Äquivalent (12 µmol) internen Standards (Diethylenglykoldibutylether) enthielt und auf 1,5 ml aufgefüllt. Zur Bestimmung des Umsatzes und der Chemo- und Enantioselektivität der Versuche wurde die Probe in einem Gaschromatographen (Shimadzu GC-MS 2010, HP-5 Säule, Dicke 0,25 µm, Länge 30 m) analysiert. Um die Enantioselektivität der katalytischen Hydrierung zu untersuchen, wurde aus der Stammlösung 0,25 ml entnommen und mit 1 ml Hexan versetzt. Diese Probelösung wurde an einer HPLC-Apparatur (HP 1100 (Hewlett Packard) mit DAD, Chiralizer und RI-Detektor) analysiert, die eine chirale Chiracel OD-H-Säule (233, Durchmesser 0,46 cm, Länge 25 cm) enthielt. Als Eluent wurde ein Lösungsmittelgemisch von Heptan und Isopropanol verwendet (Volumenverhältnis 98:2). Ein racemisches Gemisch des Zielprodukts wurde bei diesen Bedingungen sauber getrennt (Abb. 33).

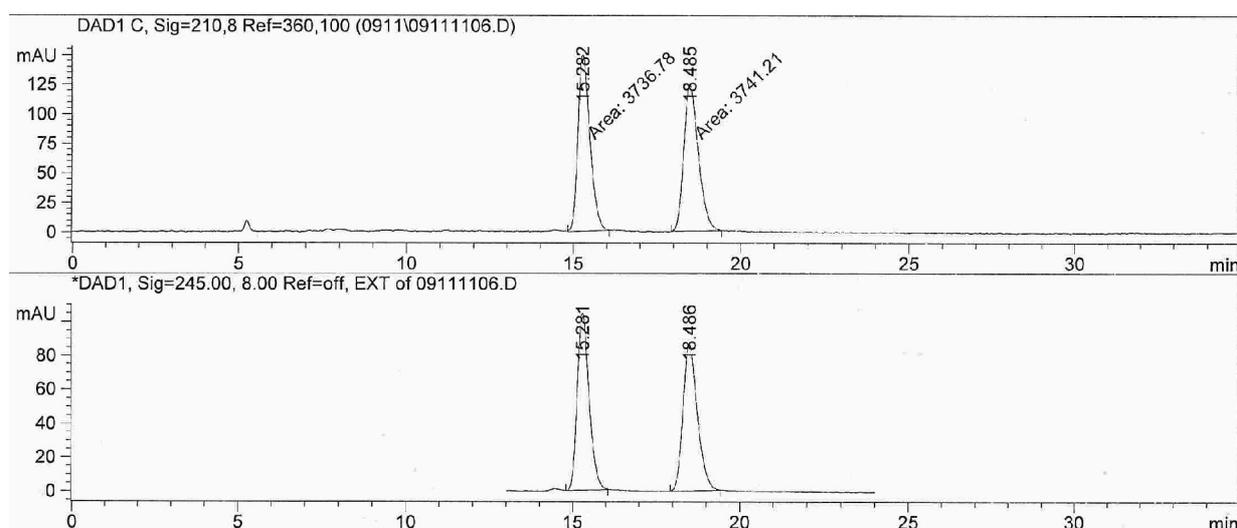


Abb. 33. Chromatogramm der Auftrennung der Enantiomere eines racemischen-Gemisches des Zielprodukts auf der OD-H-Säule einer HPLC-Apparatur. (Retentionszeit [Minuten])

3. Materialien und Methoden

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses der asymmetrischen Hydrierung erfolgte anhand folgender Gleichung:

$$ee = \left| \frac{R_{Enantiomer} - S_{Enantiomer}}{R_{Enantiomer} + S_{Enantiomer}} \right| \cdot 100$$

Zur Bestimmung der Partikelgröße der Edelmetallkatalysatoren wurden elektronenmikroskopische Untersuchungen durchgeführt. Dazu wurde die Probe auf einem entsprechenden Kupferdrahtgitter vorbereitet und an einem CM 20 Ultra Twin TEM der Firma Philips mit einer Beschleunigungsspannung von 200 kV vermessen. Die durchschnittliche Partikelgröße wurde anhand von TEM-Bildern der jeweiligen Katalysatoren manuell vermessen, hierbei wurde jeweils die größte Ausdehnung der Metallpartikel berücksichtigt.

Durchgeführte UV/Vis-Messungen wurden an einem AvaSpec-2048x14 High UV-sensitivity CCD Spectrometer (AvaLight-DH-S-Bal Balanced Deuterium-Halogen Light Source) durchgeführt. Hierbei wurden die Substanzen bei einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/L in Dichlormethan untersucht.

Massenspektrometrische Untersuchungen wurden mittels elektronischer und chemischer Ionisation mit dem Gerät Finnigan MAT 95-XP (Thermo Electron) durchgeführt. Die Messungen mit der Electrospray-Ionisierung wurden am Gerät 6210 Time-of-Flight LC/MS (Agilent) durchgeführt.

Zur Bestimmung der Stereoisomerie der hergestellten Modifikatoren und ihrer Vorstufen wurde deren spezifischer Drehwinkel in einem Polarimeter (Dr. KERNCHEN GYROMAT-HP High-Precision Digital Automatic Polarimeter) bei 589 nm und 24 °C in Chloroform untersucht. Hierfür wurde eine 5-ml-Küvette mit einer Küvettenlänge von 10 cm verwendet. Die Probenmenge betrug 20 mg.

Die Wechselwirkung zwischen dem organischen Phosphorsäure-diester, dem Imin und dem Amin wurde mit Hilfe eines NMR-Spektrometers (Bruker AV 300, 300 MHz) bestimmt. Hierzu wurde eine äquimolare Lösung (je 0,013 mmol) der Substanzen angesetzt und für die ^{31}P -NMR-Untersuchungen in nichtdeutierten Lösungsmitteln DCM, Toluol und CD_2Cl_2 analysiert. Die ^1H -NMR-Untersuchung wurde in CD_2Cl_2 durchgeführt.

3. Materialien und Methoden

3.5. Durchführung der quantenchemische Simulationen

Die Energetik der Modellstrukturen wurde mittels Dichtefunktionaltheorie (DFT) berechnet. Hierzu wurde das hybride B3LYP-Funktional für Austausch und Korrelation [141] [142] in Kombination mit dem geeigneten polarisierten split-valence-Basissatz def2-SVP von Prof. Ahlrichs [143] verwendet, der für die Beschreibung aller leichten Atome verwendet wurde. Alle simulierten Strukturen wurden einer Strukturoptimierung unterzogen und es wurden zur Untersuchung der stationären Punkte die Schwingungsfrequenzen dieser Minima bestimmt. Die Änderung der Gibbsschen freien Energie bei Zustandsänderungen, wie z.B. der Dimerisierung von zwei Molekülen, wurden für 298.15 K bestimmt:

$$\Delta G^{298K} (\text{Dimerisierung}) = \Delta G^{298K} (\text{Dimer AB}) - \Delta G^{298K} (\text{A}) - \Delta G^{298K} (\text{B})$$

Für größere Moleküldimere (> 150 Atome) wurde aufgrund des Rechenaufwands zusätzlich mit dem kleineren und weniger akuraten MIDI-Basissatz von Huzinaga gearbeitet [144].

Alle Simulationen wurden auf dem Rechencluster des Unternehmens CreativeQuantum durchgeführt.

4. Ergebnisse und Diskussion

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Untersuchungen zur asymmetrischen heterogenen Hydrierung von Iminen vorgestellt und diskutiert. Die experimentellen Ergebnisse und Analysen der instrumentellen Analytik werden präsentiert. Des Weiteren werden die Resultate der quantenchemischen Simulationen zur Klärung einiger Aspekte der untersuchten Reaktionen diskutiert. Anschließend werden die wesentlichen Ergebnisse zusammengefasst und potentielle Weiterentwicklungen des Ansatzes vorgestellt.

Das Ziel der experimentellen Untersuchungen bestand in der Evaluierung geeigneter Reaktionsbedingungen für die asymmetrische heterogene Hydrierung von Iminen. Hierzu sollte ein abgestimmtes System aus Substrat, Modifikator, Metall, Träger, Lösungsmittel, Konzentration, Druck und Temperatur gefunden werden, bei dem die asymmetrische heterogen katalysierte Reaktion gelingt (Abb. 34).

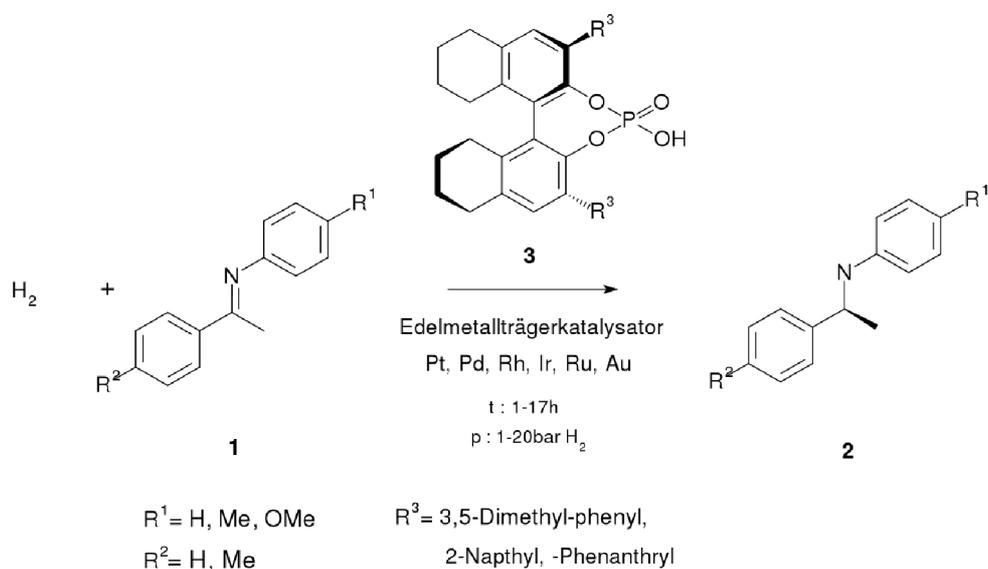


Abb. 34. Asymmetrische heterogen katalysierte Hydrierung von Iminen

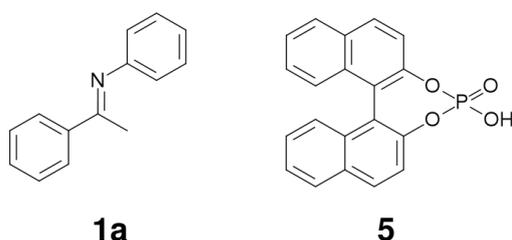
Als Testsubstrat wurden die Derivate des Imins **1** verwendet, die häufig in der asymmetrischen homogenen Katalyse eingesetzt und zum korrespondierenden Amin **2** umgesetzt wurden [107] [145] [117] [118]. Damit ein chirales Enantiomer bevorzugt hergestellt werden kann, wurden bei der Reaktion die Derivate von **3** als Modifikatoren

4. Ergebnisse und Diskussion

eingesetzt. Die Auswahl der Modifikatoren erfolgte aufgrund des erfolgreichen Einsatzes der verwandten BINOL-Phosphorsäure-diester (BPa) **4** bei der asymmetrischen homogenen Katalyse [118] [117] [119] sowie erster erfolgreicher Vorversuche mit **3** als H8-Derivat (H8-BPa) von **4**.

Für die Substratklasse **1** und die Modifikatorklasse **3** wurden nun systematisch geeignete Edelmetall-Trägerkatalysatoren und Reaktionsbedingungen gesucht. Dazu erfolgte zunächst die Untersuchung der achiralen Hydrierung von **1a** mit $R_1, R_2=H$, wobei die Aktivität und Chemoselektivität von zehn verschiedenen Edelmetall-Trägerkatalysatoren getestet wurde.

Die geeignetsten Katalysatoren wurden anschließend mit weiteren Lösungsmitteln untersucht. Mit den besten fünf Katalysatoren wurde der Einfluss der racemischen BINOL-Phosphorsäure **5** auf die Hydrierung von **1a** untersucht. Die Versuche wurden ebenfalls bei unterschiedlichen Lösungsmitteln, Drucken, Reaktionszeiten und Konzentrationen durchgeführt.



Nach der Identifikation von drei geeigneten Edelmetall-Trägerkatalysatoren und geeigneter Reaktionsbedingungen wurden die Versuche nun mit einem chiralen Modifikator durchgeführt. Dabei variierten die Reaktionsparameter bis ein Enantiomerenüberschuss erreicht und optimiert werden konnte. Anschließend wurden weitere Substrate und Modifikatoren für die asymmetrische Hydrierung untersucht.

4.1 Ergebnisse der experimentellen Arbeit

4.1.1 Achirale Hydrierung von Iminen

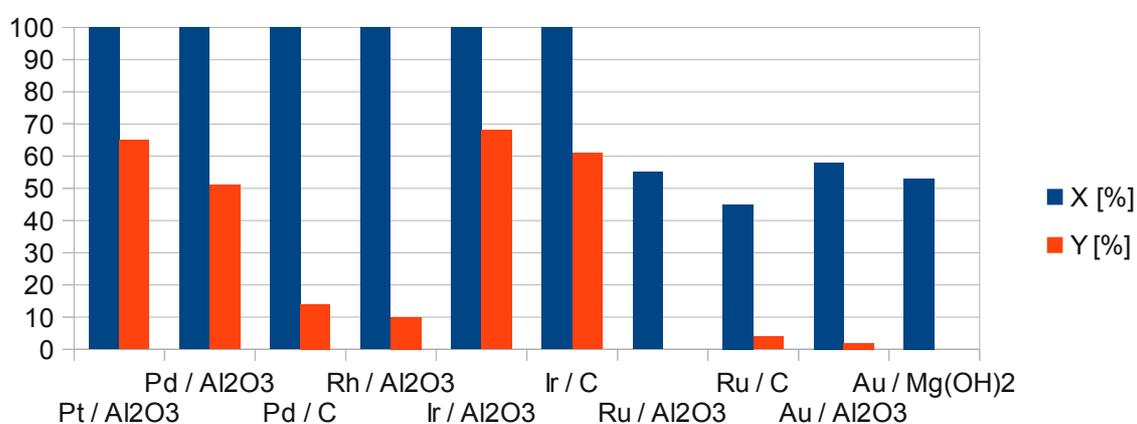
4.1.1.1 Einfluss der Edelmetall-Trägerkatalysatoren

Um geeignete heterogene Katalysatoren für die nachfolgend untersuchte asymmetrische Hydrierung zu identifizieren, wurden 10 Edelmetall-Trägerkatalysatoren mit Pd-, Pt-, Rh-,

4. Ergebnisse und Diskussion

Ir-, Ru- oder Gold-Partikeln verwendet und auf Aktivität und Selektivität getestet. Als Trägermaterial dienten Al_2O_3 , Aktivkohle und $\text{Mg}(\text{OH})_2$.

Die Hydrierung von **1a** (0,1 mmol) wurde in einem 100 ml Autoklaven bei 20 bar H_2 , Raumtemperatur und 4 h Reaktionszeit durchgeführt. Die eingesetzte Katalysatormenge entsprach, bezogen auf die Substratmenge, 2 Mol%. Als Lösungsmittel diente 2,2,2-Trifluorethan (TFE), das in der asymmetrischen homogenen Hydrierung eingesetzt wurde [146]. Die Ergebnisse der achiralen Hydrierung sind in Diagramm 1 dargestellt.



Diag. 1. Hydrierung von **1a** zu **2a** - Vergleich von Umsatz und Ausbeute verschiedener Katalysatoren. Substrat 0,1 mmol, 2,0 Mol% Katalysator, 4 h, 20 bar H_2 , 2 ml TFE

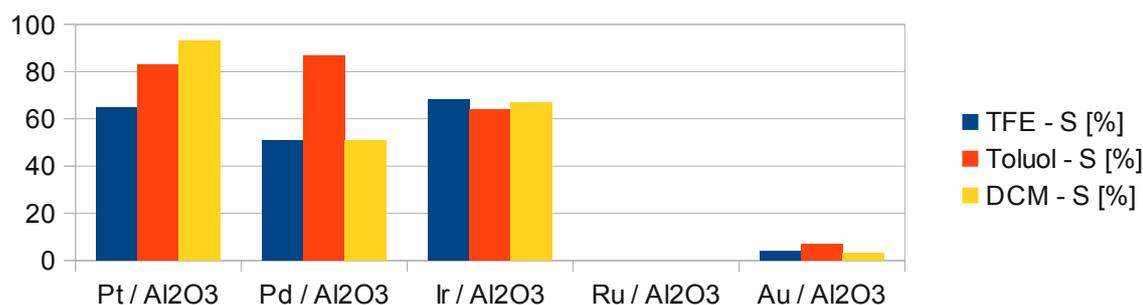
Die Edelmetalle Pt, Pd, Rh, Ir weisen bei dieser Reaktion die höchste Aktivität auf. Die *turn over frequency* (TOF) dieser Katalysatoren beträgt mindestens $12,5 \text{ h}^{-1}$. Dies ist im Vergleich zu homogenen Katalysatoren, die ähnliche Substrate umsetzen, um den Faktor 5-25 höher. Bei heterogenen Katalysatoren stehen nur die Oberflächenatome eines Partikels für die Reaktion zur Verfügung, die theoretische TOF ist somit höher. Aus technischer Sicht ist jedoch die eingesetzte Menge an Katalysator von Bedeutung.

Die Edelmetalle Rh, Ru und Au weisen hier niedrige Selektivitäten auf. Von anderen heterogenen Hydrierungen ist es bekannt, dass z.B. Pt-Katalysatoren häufig eine höhere Selektivität aufweisen als Rh-Katalysatoren [147] [148]. Aufgrund geringer Aktivität bzw. Selektivität wurden die Katalysatoren Pd/C, Ir/C, Ru/ Al_2O_3 , Ru/C nicht weiter in die folgenden Untersuchungen mit einbezogen.

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1.1.2. Einfluss des Lösungsmittels

Die Chemoselektivität einer heterogen katalysierten Reaktion kann stark vom Lösungsmittel abhängen, deshalb wurden weitere Versuche bei ansonsten unveränderten Bedingungen mit Toluol und Dichlormethan (DCM) durchgeführt (Diag. 2). Bei diesen Versuchen wurde jeweils ein Umsatz von >99 % erreicht.



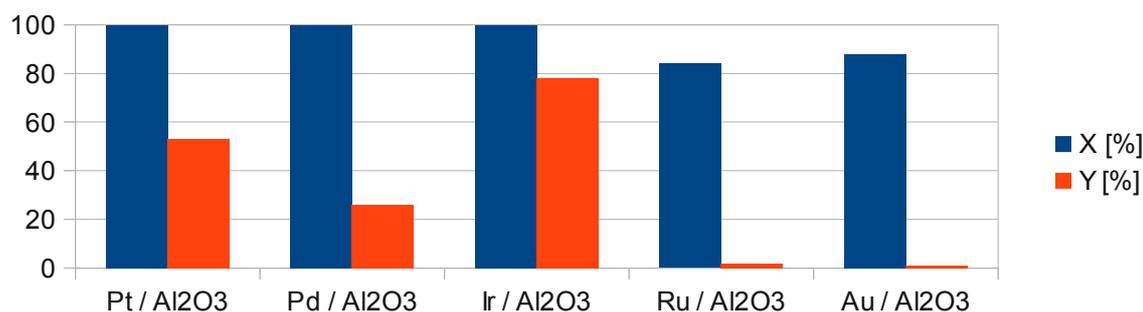
Diag. 2. Hydrierung von **1a** – Einfluss des Lösungsmittels auf die Selektivität der Katalysatoren. Substrat 0,1 mmol, 2,0 Mol% Kat., 4 h, 20 bar H₂, 2 ml Lösungsmittel.

Der Einsatz unterschiedlicher Lösungsmittel wirkte sich unterschiedlich auf die Chemoselektivität der Reaktion aus. Bei Verwendung von DCM als Lösungsmittel konnte bei Pt/Al₂O₃ eine Selektivität von 93 % zum Produkt **2a** bei einem Umsatz von >99 % erreicht werden. Bei Pd/Al₂O₃ wies die Reaktion in Toluol die höchste Selektivität auf. Die Selektivität der Reaktion der Ruthenium- und Goldkatalysatoren konnte durch den Wechsel des Lösungsmittels nicht verbessert werden. Eine geringe Geschwindigkeit der achiralen Hydrierung ist unter dem Aspekt der asymmetrischen Reaktion anzustreben, damit jene schneller abläuft und die Reaktion somit enantioselektiv wird.

4.1.1.3. Einfluss des Binaphtholphosphorsäure-diesters

Bevor die asymmetrische Hydrierung untersucht wurde, sollte der Einfluss der racemischen Binaphtholphosphorsäure auf die Reaktion bestimmt werden. Hierzu erfolgte die Untersuchung der Hydrierung des Imins **1a** mit 10 Mol% des Modifikators **5** (Diag. 3, S. 51).

4. Ergebnisse und Diskussion



Diag. 3. Hydrierung von **1a** – Einfluss von **5** auf die Aktivität und Selektivität. Substrat 0,1 mmol, 2,0 Mol% Katalysator, 10,0 Mol% Modifikator, 4 h, 20 bar H₂, 2 ml TFE.

Die Zugabe von **5** verringerte die Selektivität der Reaktion bei allen Katalysatoren außer bei Ir/Al₂O₃. Der Umsatz der Reaktion am Ru- und Au-Katalysator wurde durch die Anwesenheit von **5** (Vgl. Kapitel 4.1.1.2) gesteigert. Als einziges Nebenprodukt konnte nur das hydrolysierte Substrat (Anteil < 25 %) mittels GC-MS nachgewiesen werden. In einem Versuch mit einem Äquivalent Wasser konnte gezeigt werden, dass sich die Chemoselektivität der Reaktion nicht verschlechtert. Entweder werden niedermolekulare Zerfallsprodukte oder hochmolekulare Addukte gebildet, die jeweils nicht detektiert werden konnten. Aufgrund der vergleichsweise guten Chemoselektivität bei hohen Umsätzen wurden die Pt-, Pd- und Ir-Katalysatoren, als geeignete heterogene Katalysatoren für die Hydrierung des Imins **1a** identifiziert.

4.1.1.4. Einfluss von Konzentration, Lösungsmittel, Druck und Reaktionszeit auf die Hydrierung am Ir-Katalysator

Der Katalysator Ir/Al₂O₃ erwies sich als selektivster Katalysator für die Hydrierung des Imins **1a**. Um die Chemoselektivität der Reaktion weiter zu steigern, erfolgte die Untersuchung des Einflusses von Konzentration und Lösungsmittel (Tab. 10, S. 52), sowie Druck und Reaktionszeit (Tab. 11). Nach vier Stunden wurde das Edukt jeweils vollständig umgesetzt. Bei der Zugabe von 10 Mol% des Modifikators **5** verbesserte sich die Selektivität der Reaktion in TFE geringfügig. Stöchiometrische Mengen des organischen Phosphorsäure-diesters wirken sich negativ auf die Selektivität der Hydrierung aus. Die Reaktion in Toluol und DCM wies schlechtere Selektivitäten auf als in TFE.

4. Ergebnisse und Diskussion

Tab. 10. Hydrierung von **1a** – Einfluss von Konzentration und Lösungsmittel auf X und S. Substrat 0,1 mmol, 2,0 Mol% Kat. Ir/Al₂O₃, Modifikator **5**, 4 h, 20 bar H₂, 2 ml Lösungsmittel

Katalysator:Substrat:Modifikator	Lösungsmittel	S [%]
1 : 50 : 0	TFE	68
1 : 50 : 0	Tol	59
1 : 50 : 0	DCM	67
1 : 50 : 5	TFE	78
1 : 50 : 5	Tol	28
1 : 50 : 5	DCM	41
1 : 50 : 50	TFE	22
1 : 100 : 0	TFE	86
1 : 100 : 5	TFE	97

Tab. 11. Hydrierung von **1a** – Einfluss von Konzentration und Lösungsmittel auf die Aktivität und Selektivität. Substrat 0,1 mmol, 2,0 Mol% Katalysator Ir/Al₂O₃, 2 ml TFE.

Katalysator:Substrat:Modifikator	Druck [bar]	Zeit [h]	X [%]	Y [%]	S [%]
1 : 100 : 0	20	4	100	86	86
1 : 100 : 5	20	4	100	97	97
1 : 100 : 0	5	4	100	99	99
1 : 100 : 5	5	4	100	>99	>99
1 : 100 : 0	5	2	77	75	98
1 : 100 : 5	5	2	96	48	50

Durch die Verringerung des Reaktionsdrucks und der Reaktionszeit erhöht sich die Chemoselektivität der Reaktion von 78 % auf >98 %. Dies könnte mit Folgereaktionen des Produkts bei längeren Reaktionszeiten und höheren Reaktionsgeschwindigkeiten erklärt werden. Die Hydrierung des Imins **1a** am Katalysator Ir/Al₂O₃ wies bei 5 bar und 2 h eine TOF von min. 38,5 h⁻¹ auf. Eine asymmetrische Hydrierung des Substrats müsste bei den Bedingungen deutlich schneller ablaufen, um einen Enantiomerenüberschuss zu erhalten.

4.1.1.5. Zusammenfassung zur achiralen Hydrierung von Iminen

Die achirale Hydrierung des Imins **1a** an Edelmetall-Trägerkatalysatoren weist eine Aktivität von 38,5 h⁻¹ auf. Die Chemoselektivität stellt ein Problem bei der Hydrierung von

4. Ergebnisse und Diskussion

Iminen dar. Durch kürzere Reaktionszeiten (4 h) und geringere H₂-Drücke (5 bar) konnte die Chemoselektivität (>98 %) verbessert werden. Die besten Resultate konnten mit den Katalysatoren Pt/Al₂O₃, Pd/Al₂O₃ und Ir/Al₂O₃ erreicht werden.

4.1.2. Asymmetrische Hydrierung von Iminen

4.1.2.1. Einfluss von katalytischen Modifikatormengen auf die Hydrierung

Um die chirale Information bei der Hydrierung von **1a** zu übertragen, wurde der achsenchirale Modifikator **3a** (R = -Phenanthryl) verwendet (Abb. 35). Dieser hatte in ersten Vorversuchen einen geringen Enantiomerenüberschuss bei der asymmetrischen Hydrierung von **1a** an Pd/Al₂O₃ gezeigt.

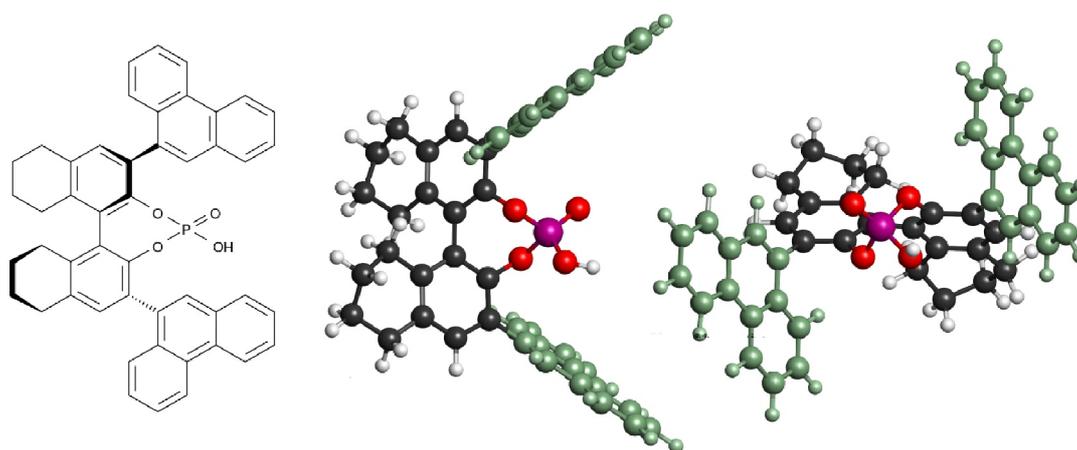


Abb. 35. Struktur des Modifikators **3a** (links). Quantenchemisch optimierte Geometrie von **3a** (Mitte und rechts; def2-SVP/B3LYP).

Zunächst wurde die Hydrierung an den Katalysatoren Pt/Al₂O₃, Pd/Al₂O₃ und Ir/Al₂O₃ untersucht (Tab. 12, S. 54). Das Verhältnis von Katalysator : Substrat : Modifikator betrug 1 : 100 : 5. In einer weiteren Versuchsreihe wurden der Druck und das Lösungsmittel variiert. Enantioselektivitäten von unter 2 % wurden als nicht signifikant betrachtet.

Bei den gewählten Substanzverhältnissen und Reaktionsbedingungen konnte mit keinem der drei Katalysatoren ein Enantiomerenüberschuss erzielt werden. Entweder ist der Modifikator strukturell bedingt ungeeignet eine enantioselektive Reaktion auszulösen oder er beschleunigt die asymmetrische Reaktion nicht gegenüber der achiralen Reaktion.

4. Ergebnisse und Diskussion

Tab. 12. Asymmetrische Hydrierung von **1a**. Reaktionsbedingungen: 1,0 Mol% Kat. Ir/Al₂O₃, 5,0 Mol% Modifikator **3a**, Reaktionszeit 2 h, 2,0 ml Lösungsmittel, Sub. 0,1 mmol.

Katalysator	Druck [bar]	Lösungsmittel	X [%]	Y [%]	S [%]	ee [%]
Ir/Al ₂ O ₃	5	TFE	100	>99	>99	0
Ir/Al ₂ O ₃	2	TFE	97	44	46	0
Ir/Al ₂ O ₃	5	Tol	100	14	14	0
Ir/Al ₂ O ₃	5	DCM	100	40	40	0
Pt/Al ₂ O ₃	5	TFE	100	92	92	0
Pd/Al ₂ O ₃	5	TFE	100	48	48	0
Pd/Al ₂ O ₃	2	TFE	93	36	39	0

Eine Verringerung des H₂-Drucks von 5 auf 2 bar führte bei der Verwendung des Katalysators Pd/Al₂O₃ und Ir/Al₂O₃ zu einer ungeklärten Verringerung der Chemoselektivität.

4.1.2.2. Einfluss stöchiometrischer Modifikatormengen auf die Hydrierung

Die Katalysatoren der achiralen Hydrierung der Imine weisen eine hohe Aktivität auf (Vgl. Kap. 4.1.1.4). Damit feststellbar ist, ob die asymmetrische Hydrierung prinzipiell mit dem Substrat-Modifikator-Paar gelingen kann, wurden in weiteren Versuchen stöchiometrische Mengen an Modifikator im Verhältnis zum Substrat eingesetzt. Um die Reaktionsgeschwindigkeiten der achiralen Hydrierung zu verringern, wurde der H₂-Druck gesenkt (Tab 13).

Tab. 13. Asymm. Hydrierung von **1a** mit dem Mod. **3a**. Sub 0,25 mmol, 2 h, 2,0 ml TFE

Katalysator	Katalysator:Substrat:Modifikator	Druck [bar]	X [%]	Y [%]	S [%]	ee [%]
Ir/Al ₂ O ₃	1 : 100 : 5	5	100	>99	>99	0
Ir/Al ₂ O ₃	1 : 100 : 5	2	97	44	45	0
Ir/Al ₂ O ₃	1 : 50 : 50	5	100	63	63	0
Pd/Al ₂ O ₃	1 : 100 : 5	5	100	48	48	0
Pd/Al ₂ O ₃	1 : 100 : 5	2	93	36	39	0
Pd/Al ₂ O ₃	1 : 50 : 10	2	94	12	13	0
Pd/Al ₂ O ₃	1 : 50 : 50	2	100	4	4	0

Eine Verringerung des Reaktionsdrucks und der Einsatz von stöchiometrischen

4. Ergebnisse und Diskussion

Modifikatormengen führten unter diesen Reaktionsbedingungen nicht zu einem Enantiomerenüberschuss. Bei der Verwendung stöchiometrischer Mengen an Modifikator verringerte sich jedoch die Chemoselektivität der Reaktion deutlich.

In weiteren Versuchen wurden höhere Drücke und Reaktionszeiten getestet (Tab. 14).

Tab. 14. Asymmetrische Hydrierung von **1a** mit **3a** an **6b**. Sub. 50 μ mol, 2 ml TFE

Katalysator:Substrat:Modifikator	Druck [bar]	Zeit [h]	X [%]	Y [%]	S [%]	ee [%]
1 : 32 : 32	20	10	100	32	32	5
1 : 50 : 50	20	4	100	40	40	2
1 : 25 : 25	20	17	100	22	22	17
1 : 100 : 20	20	17	98	42	43	0
1 : 50 : 50	20	17	100	40	40	9
1 : 50 : 50	5	17	100	31	31	0
1 : 50 : 50	40	17	100	35	35	9

Überraschenderweise konnte bei hohen H₂-Drücken und längeren Reaktionszeiten ein Enantiomerenüberschuss erzielt werden. Der H₂-Druck und damit die chemisorbierte Menge an Wasserstoff am Katalysator beeinflusst z.B. die Adsorption der anderen Substrate. Bei der asymmetrischen heterogenen Hydrierung von Ethylpyruvat an chiral modifizierten Pt/Al₂O₃ wurde beobachtet, dass die Enantioselektivität der Reaktion mit Drücken oberhalb von 10 bar sprunghaft abnimmt [149] [150]. Die dort eingesetzten cinchonidinähnlichen Modifikatoren werden bei der asymmetrischen Reaktion an der Oberfläche adsorbiert und bei höheren Drücken hydriert und desorbiert. Dies ist möglicherweise ein Hinweis darauf, dass **3a** nicht an der Oberfläche bindet, um eine asymmetrische Reaktion zu verursachen. Die Geometrie von **3a** lässt auch eine zu Cinchonidin-Derivaten vergleichbare Adsorption über die Aryl-Ringe nicht zu.

Die Reaktionszeit hat ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Enantioselektivität der Reaktion. Dies könnte mit der Einstellung eines Gleichgewichtes zwischen Produkt-Modifikator und Edukt-Modifikator-Komplex zusammenhängen. Mit Hilfe von quantenchemischen Simulationen wird in Kapitel 4.3.2. die Wechselwirkung zwischen dem Substrat, dem Produkt und dem Modifikator untersucht. Des Weiteren wäre, aufgrund der

4. Ergebnisse und Diskussion

geringen Selektivität der Reaktion und der längeren Reaktionszeit, ein bevorzugter Abbau eines Enantiomers denkbar.

Bei den Reaktionsbedingungen 20 bar H₂, 17 h und einem Katalysator : Modifikator : Substrat-Verhältnis von 1 : 50 : 50 wurden weitere Katalysatoren untersucht, da bei diesen Bedingungen sowohl merkliche Enantio- und Chemoselektivitäten erreicht werden (Tab. 15).

Tab. 15. Asymmetrische Hydrierung von **1a** mit dem Modifikator **3a**. Sub. 50 µmol, 2 ml TFE, 17 h, 20 bar H₂

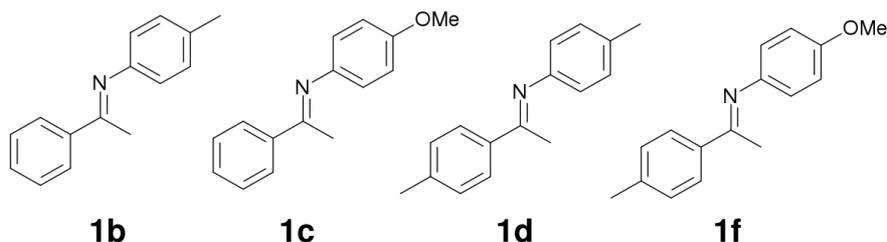
Katalysator	X [%]	Y [%]	S [%]	ee [%]
Pt / Al ₂ O ₃	100	28	28	3
Pd / Al ₂ O ₃	100	40	40	9
Ir / Al ₂ O ₃	100	47	47	0
Ru / Al ₂ O ₃	98	8	8	0

Unter diesen Reaktionsbedingungen lieferte die asymmetrische heterogene Hydrierung von **3a** an Pd/Al₂O₃ einen, wenn auch geringen Enantiomerenüberschuss. Die Beobachtung, dass dieser Ansatz nur bei bestimmten Konzentrationen und Reaktionsbedingungen einen ee liefert, belegt, dass eine umfangreiche Abstimmung des Systems notwendig ist, um eine asymmetrische heterogene Hydrierung zu realisieren. Kleine Änderungen beeinflussen die Gleichgewichte aller möglichen Wechselwirkungen der beteiligten Substanzen.

4.1.2.3. Untersuchung weiterer Imine

Nachdem geeignete Bedingungen für die asymmetrische Hydrierung des Imins **1a** ermittelt worden sind, wurden weitere Derivate von **1** untersucht (Tab. 16, S. 57). Es wurden dabei ebenfalls stöchiometrische Mengen an Modifikator H8-BPa-(Phen)₂ **3a** eingesetzt. Als Verhältnis zwischen Substrat und Katalysator wurde 30:1 gewählt und als Lösungsmittel diente TFE. Die Reaktion erfolgte bei einem H₂-Druck von 20 bar.

4. Ergebnisse und Diskussion



Tab. 16. Asymmetrische Hydrierung der Derivate von **1** mit **3a** an Pd/Al₂O₃ (30:30:1), Sub. 0,12 mmol, 2 ml TFE, 20 bar, 17 h

Substrat	X [%]	Y [%]	S [%]	ee [%]
1a	99	10	10	15 (<i>R</i>)
1b	100	0	0	-
1c	100	0	0	-
1d	99	2	2	33 (<i>S</i>)

Die Chemoselektivität der asymmetrischen Hydrierung der Derivate von **1** in Anwesenheit des Modifikators **3a** ist vergleichsweise gering. Das die asymmetrische Hydrierung von N-(p-Methylphenyl)-iminen wie **1d** mit **3a** zur bevorzugten Anreicherung des S-Enantiomers führt, bestätigte ein weiterer Versuch, bei dem mit **1b** ein ee von 9 % erreicht werden konnte (Kat. : Sub. : Mod. 1 : 60 : 30, 4 h, 10 bar, X = 85 %, Y = 35 %).

Weitere Versuche wurden bei 4 h Reaktionszeit und einer geringeren Katalysatormenge (Kat. : Sub. : Mod. 1 : 50 : 50) durchgeführt (Tab. 17).

Tab. 17. Asymmetrische Hydrierung von **1a/1d/1f** mit **3a** an Pd/Al₂O₃ (50:50:1), 2 ml TFE, 20 bar, 4 h, 0,1 mmol

Substrat	X [%]	Y [%]	S [%]	ee [%]
1a	100	40	40	2
1d	97	0	0	/
1f	95	0	0	/

Nur mit dem Substrat **1a** ließ sich überhaupt ein Amin erhalten. Die geringe Chemoselektivität lässt sich wie im Falle von **1a** durch eine teilweise Hydrolyse des Imins erklären (**1d** 40 %), die verbliebenen Nebenprodukte konnten mittels GC/MS nicht identifiziert werden. Einen negativen Effekt auf die Enantioselektivität zeigt Wasser nicht. Die asymmetrische Synthese von Aminen in Anwesenheit des Phenanthryl-BINOL-phosphorsäure-diester (**4** mit R = Phen) gelingt auch in Wasser [151].

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1.2.4. Einfluss des Lösungsmittels

Als geeignete Parameter für die asymmetrische Hydrierung mit **3a** als Modifikator konnte der Katalysator **5b**, das Substrat **1a**, 17 h Reaktionszeit und ein Reaktionsdruck von 20 bar H₂ identifiziert werden. Anschließend erfolgte eine Untersuchung mit verschiedenen Lösungsmitteln, um höhere Enantiomerenüberschüsse zu erreichen (Tab. 18).

Tab. 18. Asymmetrische Hydrierung von **1a** mit **3a** an Pd/Al₂O₃ (30:30:1), 2 ml TFE, Sub 0,12 mmol 20 bar, 17 h,

Lösungsmittel	Druck [bar]	X [%]	Y [%]	ee [%]
TFE	20	99	10	15
HF-iOPr	20	100	13	9
EtOH	20	100	0	0
Toluol	20	100	7	5
DCM	20	100	4	14
THF	20	100	7	8
TFE	2	100	7	16
DCM	2	100	25	31

Die asymmetrische heterogene Hydrierung gelang ebenfalls in den Lösungsmitteln Hexafluoro-isopropanol, Toluol, Dichlormethan und Tetrahydrofuran. Da das Lösungsmittel auch einen Einfluss auf die Adsorption der Substrate an der Metalloberfläche hat [152], wurde die Reaktion bei einem Druck von 2 bar mit TFE und DCM durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass bei niedrigeren Drücken und DCM eine bessere Chemoselektivität erreicht wurde. Ebenfalls konnte die Enantioselektivität auf 31 % ee erhöht werden.

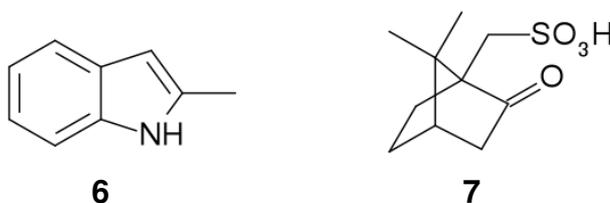
4.1.2.5. Einfluss des Modifikators auf die asymmetrische Hydrierung

Nachdem die Reaktionsbedingungen für die asymmetrische Hydrierung des Imins **1a** mit dem Modifikator **3a** am Katalysator Pd/Al₂O₃ optimiert wurden, wurde nach weiteren geeigneten Modifikatoren für diese Reaktion gesucht. In Vorversuchen wurde die Hydrierung in Anwesenheit von **3b** und **3c** untersucht (Katalysator : Substrat : Modifikator 1:30:30). Als Lösungsmittel diente TFE und der Druck betrug 20 bar H₂. In beiden Versuchen zeigte sich, dass nach 17 h Reaktionszeit kein Produkt mehr nachweisbar war. In weiteren Versuchen wurde in DCM bei 2 bar H₂-Druck weiter gearbeitet (Tab. 19).

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1.2.6. Untersuchung der asymmetrischen heterogenen Hydrierung eines zyklischen Imins

In den bisherigen Untersuchungen wurden bei der Hydrierung der Imin-Derivate **1a-f** geringe Chemoselektivitäten beobachtet, da eine Hydrolyse der Edukte stattfand. In der Literatur wurden auch N-Heteroaromaten wie Indole und Chinoline verwendet, die kaum hydrolyseanfällig sind. Für eine weitere Versuchsreihe wurde 2-Methyl-indol **6** gewählt, welches eine im Vergleich zu **1a** geringere achirale Hydrierungsgeschwindigkeit aufweist [153]. Als Reaktionsbedingungen wurde 20 bar H₂, 4 h Reaktionszeit und ein Katalysator : Substrat : Modifikator-Verhältnis von 1:50:50 gewählt. Als Lösungsmittel diente ein 2:1-Gemisch aus DCM/TFE, welches ebenfalls in der asymmetrischen homogenen Hydrierung von **6** eingesetzt wurde [153]. Neben den Modifikatoren **3a** und **3d** wurde zusätzlich die (R)-(-)-Camphersulfonsäure **7** verwendet (Tab. 20).



Tab. 20. Asym. Hydrierung des Indols **6** mit den Modifikatoren **3a** (-Phen), **3d** (-2-Naph) oder **7** an Pd/Al₂O₃ (50:50:1), 2 ml Lösungsmittel, Substrat 0,12 mol, 20 bar H₂

Modifikator	Lösungsmittel	Zeit [h]	X [%]	S [%]	ee [%]
/	DCM/TFE	4	35	9	/
3a	DCM/TFE	4	67	12	0
3a	TFE	17	53	25	0
3d	DCM/TFE	4	89	2	0
3d	TFE	17	86	6	0
7	DCM/TFE	4	95	11	0
7	TFE	4	91	3	0
7	DCM	4	86	2	0
7	Tol	4	65	5	0
7	HF-HOiPr	4	50	8	0

4. Ergebnisse und Diskussion

Weder mit dem Modifikator **3a**, **3d** noch mit **7** konnte ein *ee* bei der Hydrierung von **6** an Pd/Al₂O₃ erhalten werden. Die TOF der achiralen Hydrierung von **6** an Pd/Al₂O₃ beträgt mindestens 4.4 h⁻¹. Durch die Zugabe des Modifikators **3a** verdoppelte sich der Umsatz etwa nach 4 h Reaktionszeit, dies bestätigt eine signifikante Wechselwirkung zwischen Modifikator und Substrat. Die Chemoselektivität dieser Hydrierung war ebenfalls gering (Vgl. Kap. 4.1.2.4.). Anschließend wurden weitere Katalysatoren untersucht (Tab. 21).

Tab. 21. Asymmetrische Hydrierung von **6** mit **3a**, **3d** oder **7** an Edelmetall-Trägerkatalysatoren (50:50:1), 2 ml DCM/TFE 2:1, Substrat 0,12 mmol, 20 bar H₂

Katalysator	Modifikator	Zeit [h]	X [%]	S [%]	<i>ee</i> [%]
Pt/Al ₂ O ₃	7	2	100	4	0
Ir/Al ₂ O ₃	7	2	100	15	0
Ru/Al ₂ O ₃	7	2	67	0	0
Rh/Al ₂ O ₃	7	2	100	8	0
Ir/Al ₂ O ₃	7	1	100	34	0
Pt/Al ₂ O ₃	7	1	92	5	2
Pt/Al ₂ O ₃	3a	1	100	84	0
Pt/Al ₂ O ₃	3d	1	100	51	0

Die Versuchsreihe hat gezeigt, dass die eingesetzten Edelmetall-Trägerkatalysatoren zu geringen Chemoselektivitäten sowie keinen Enantiomerenüberschüssen führten. Die Untersuchungen mit der Sulfonsäure **7** wiesen eine Chemoselektivität von 0-34 % auf. Bei der Verwendung des organischen Phosphorsäure-diesters **3a** als Modifikator zeigte sich bei der Hydrierung an Pt/Al₂O₃ eine Chemoselektivität von 84 %. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen könnte die höhere Säurestärke von **7** darstellen, die das Amin durch eine Protonierung stärker aktiviert, was zu Folgereaktionen und somit zu einer geringeren Chemoselektivität führen kann. Ebenfalls könnte es hierbei auch zu einer Salzbildung kommen. Gleichzeitig ist eine Protonierung des basischen Produkts durch den chiralen sauren Modifikator ungünstig, da dieser dann nicht mehr für weitere Wechselwirkungen mit dem schwächer basischen Edukt zur Verfügung steht. Dies könnte auch der Grund für die geringe Enantioselektivität bei katalytischen Mengen an Modifikator sein. Hierzu wurden quantenchemische Simulationen im Kapitel 4.3.2. durchgeführt.

4. Ergebnisse und Diskussion

In Anbetracht der experimentellen Ergebnisse hat die asymmetrische heterogene Hydrierung von Iminen an Edelmetall-Trägerkatalysatoren in Anwesenheit von chiralen organischen Phosphorsäure-diestern wie **3** oder **4** wenig Potential auf signifikante Verbesserungen. Mit homogenen asymmetrischen Katalysatoren oder insbesondere klassischen Trennmethode von racemischen Amin-Gemischen ist diese Methode in absehbarer Zeit nicht konkurrenzfähig. Aufgrund der geringen Enantioselektivitäten, Chemoselektivitäten und dem stöchiometrischen Einsatz des chiralen Modifikators müssten weitere Ansätze und Modifikatoren entwickelt und untersucht werden.

Um weitere potentielle funktionelle Gruppen und Substanzgruppen zu identifizieren, die sich als Modifikatoren für Wechselwirkungen mit Iminen bei der Hydrierung an Edelmetall-Trägerkatalysatoren eignen, wurden verschiedene achirale Reaktanden bei der Hydrierung von **6** am Katalysator Pt/Al₂O₃ getestet (Tab. 22, S. 63). Neben Brønsted-sauren Substanzen wie Essigsäure (**8a**), Benzoesäure (**8b**), H8-BINOL (**8c**) und 1-Naphthol (**8d**) wurden auch basische Substanzen wie 2,4,6-Trimethylpyridin (**8e**) und Chinuclidin (**8f**) untersucht. Mit Letzteren wurde beabsichtigt, dass die basischen Substanzen im protonierten Zustand ebenfalls als Brønsted-saure Zentren in der Lage sind, mit Iminen Wechselwirkungen einzugehen (Abb. 36). Mit diesem Ansatz umgeht man das Problem der organischen Phosphorsäure-diester, die zu >99 % im protonierten Zustand vorliegen und eher mit dem Produkt in Wechselwirkung stehen. Dieser Ansatz ist inspiriert durch den Mechanismus der asymmetrischen Hydrierung von Ethylpyruvat mit Cinchonidin und HOAc an Pt/Al₂O₃, der aus Ergebnissen von quantenchemischen Simulationen resultierte [132].

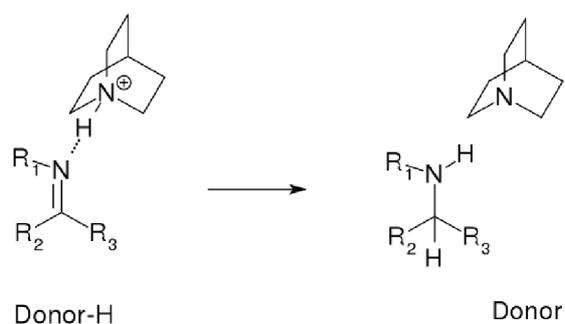


Abb. 36. Hydrierung eines Imins durch Chinuclidin und einem Wasserstoffdonor

4. Ergebnisse und Diskussion

Tab. 22. Hydrierung von **6** an Pt/Al₂O₃ in Anwesenheit verschiedener Modifikatoren. 20 bar H₂, 1h, Substrat 0,12 mmol, 2 ml DCM/TFE 2:1.

Modifikator	X [%]	S [%]
/	50	8
8a	49	27
8b	58	22
8c	56	7
8d	52	30
8e	29	0
8e + 8a	59	6
8e + 8d	25	0
8f	55	0
8f + 8a	51	6

Es hat sich gezeigt, dass sich durch Zugabe von Essigsäure **8a**, Benzoesäure **8b** oder 1-Naphthol **8d** die Chemoselektivität der Reaktion erhöhen lässt. Solch ein Effekt konnte auch bei der asymmetrischen Hydrierung von Ethylpyruvat an Pt/Al₂O₃ in Anwesenheit von **8a** festgestellt werden [154]. Eine Erhöhung des Umsatzes des Indols **6** konnte durch Zugabe von **8b**, **8c** und **8e+8a** erreicht werden. Aus der Zugabe des 2,4,6-Trimethylpyridins resultiert eine Herabsetzung der Aktivität, dies könnte durch eine Adsorption an der Metalloberfläche verursacht werden. Eine zusätzliche Zugabe von Essigsäure führt zu einer Aktivitätserhöhung, die stärker ist als bei den einzelnen Versuchen. Falls für die Zunahme der Aktivität eine Aktivierung von **6** durch den protonierten Modifikator **8e** verantwortlich ist, könnte bei der Untersuchung weiterer Ansätze für die asymmetrische Hydrierung von Iminen hier angeknüpft werden.

4.1.2.7. Zusammenfassung der experimentellen Ergebnisse

Die asymmetrische heterogene Hydrierung von Iminen an Edelmetall-Trägerkatalysatoren konnte in dieser Arbeit erstmals gezeigt werden. Nach einer Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte das Imin **1a** in DCM bei 2 bar H₂ nach 17 h in Anwesenheit des chiralen Modifikators **3a** am Katalysator Pd/Al₂O₃ mit einem ee von 31 % asymmetrisch hydriert werden. Das Substrat wurde vollständig umgesetzt und die Reaktion wies eine Chemoselektivität von 25 % auf.

4. Ergebnisse und Diskussion

Für die asymmetrische Hydrierung von Iminen eignen sich Pt-, Pd- und Ir-Katalysatoren auf Al_2O_3 als Träger und als Lösungsmittel TFE, DCM und HF-HO/Pr. Für die Reaktion ist das Phenanthryl-Derivat vom Modifikator **3** besser geeignet als das vollständig ungesättigte von **4**.

Die achirale Hydrierung des Imins **1a** am Pd/ Al_2O_3 -Katalysator verläuft mindestens mit einer TOF von 38,5 h^{-1} im Vergleich zu homogenen asymmetrischen Hydrierkatalysatoren von Iminen schnell. Die durch den Modifikator vermittelte asymmetrische Reaktion muss noch schneller ablaufen, damit ein Enantiomerenüberschuss erzeugt wird. Die achirale Hydrierung des 2-Methyl-indols **6** hingegen verläuft nur mit einer TOF von $\geq 4,4 \text{ h}^{-1}$.

Die asymmetrische heterogene Hydrierung war nur mit stöchiometrischen Mengen des Modifikators in einigen Fällen möglich. Aufgrund der starken Säure-Base-Wechselwirkung zwischen Produkt und Modifikator kann der Modifikator **3a** mit diesem Substrat **1a** nicht in katalytischen Mengen eingesetzt werden.

Eine erfolgreiche asymmetrische Hydrierung verlangt für jedes einzelne Substrat eine Feinabstimmung der Parameter Modifikator, Katalysator, Lösungsmittel, Druck sowie Reaktionszeit. Die asymmetrische heterogene Hydrierung an Edelmetall-Trägerkatalysatoren reagiert sensibel auf die Änderung einzelner Parameter.

4.2 Ergebnisse der instrumentellen Analytik

Um weitere Informationen für das Verständnis der Reaktion und der eingesetzten Stoffe zu erhalten, wurden elektronenmikroskopische (Transmission electron microscopy; TEM), polarimetrische, massenspektrometrische (MS), kernmagnetische Resonanzspektrometrie- (nuclear magnetic resonance; NMR) und UV/Vis-Analysen durchgeführt.

4.2.1 Bestimmung der Partikelgröße der Edelmetall-Trägerkatalysatoren

Zunächst wurden die Metallpartikel der Edelmetall-Trägerkatalysatoren mittels TEM-Aufnahmen analysiert (Tab. 23 + Abb. 37, S. 65).

4. Ergebnisse und Diskussion

Tab. 23. Partikelgröße der eingesetzten Edelmetall-Trägerkatalysatoren

Katalysator	Ø min [nm]	Ø mittel [nm]	Ø max [nm]	N
Pt / Al ₂ O ₃	1,7	2,5	4,3	154
Pd / Al ₂ O ₃	1,7	5,6	13,3	163
Pd / C	1,9	4,3	51,5	120
Rh / Al ₂ O ₃	1,7	5,0	21,7	269

Es zeigte sich, dass die auf Al₂O₃ aufgebrachten Metallkatalysatoren geringere Partikelgrößen aufwiesen als auf Aktivkohle. Der Katalysator Pt/Al₂O₃ besaß mit 2,5 nm die geringste durchschnittliche Partikelgröße und engste Partikelgrößenverteilung. Ein Palladiumpartikel mit einem Durchmesser von 5 nm entspricht etwa 18 Atomen in der Diagonalen.

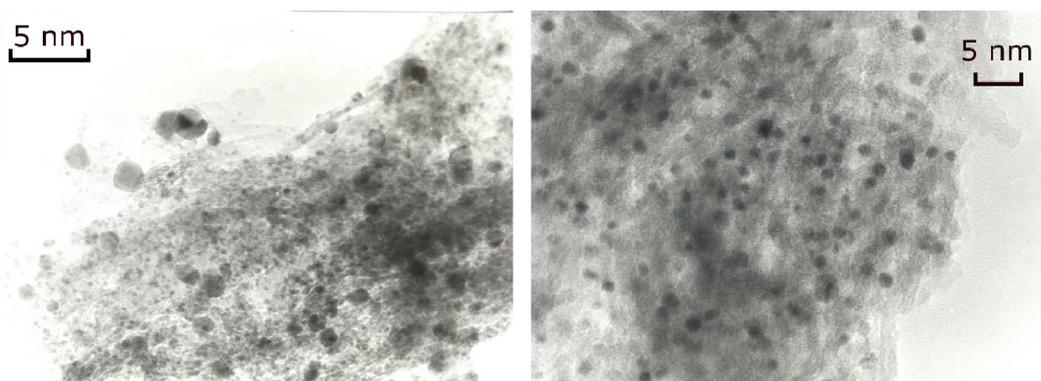
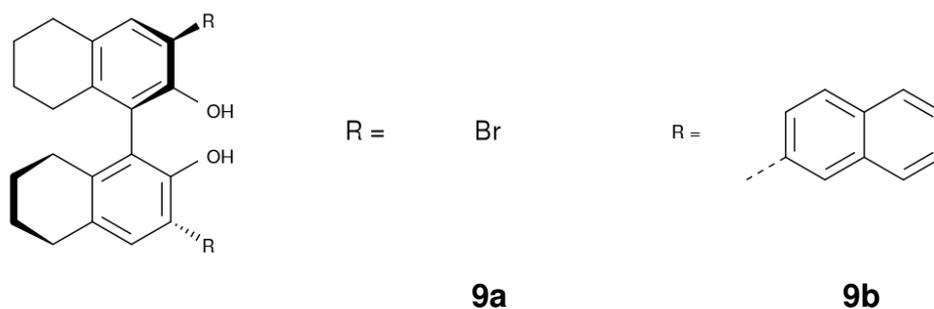


Abb. 37. TEM-Aufnahmen des Katalysators Pd/Al₂O₃ (links) und Pt/Al₂O₃ (rechts)

4.2.2. Bestimmung des spezifischen Drehwinkels der chiralen Verbindungen

Die optische Reinheit der synthetisierten chiralen Modifikatoren und Modifikator-Vorstufen wurden in einem Polarimeter bestätigt (Tab. 24, S. 66).



4. Ergebnisse und Diskussion

Tab. 24. Bestimmung des spezifischen Drehwinkels der Modifikatoren und Modifikator-Vorstufen im Lösungsmittel Chloroform

Modifikator	Temperatur [°C]	Konzentration [g/L]	Spezifischer Winkel
3a	21,2	5,0	-168,0°
3b	26,1	4,4	-157,5°
3c	25,9	4,2	-103,1°
3d	22,1	4,6	-390,7°
10a	26,8	5,1	22,9°
10b	24,5	4,8	-179,7°

4.2.3. Massenspektrometrische Untersuchungen

Der bei der asymmetrischen heterogenen Hydrierung eingesetzte Modifikator **3d** wird während der Reaktion nicht verändert. Nach der Reaktion (17 h) von **1a** an Pt/Al₂O₃ zeigte die massenspektrometrisch (mittels „*electron impact*“, EI-Detektor) untersuchte Reaktionslösung keine signifikante Veränderung, wie z.B. Hydrolyse oder Abspaltung großer Fragmente des Modifikators. In einem weiteren massenspektrometrischen Experiment wurde der Modifikator mittels chemischer Ionisierung (CI-Detektor) untersucht, ob sich ein Modifikator-Dimer registrieren lässt, bei dem es zu einer doppelten Wasserstoffbrücken-Bindung zwischen den Phosphorsäure-Gruppen kommt (Abb. 38).

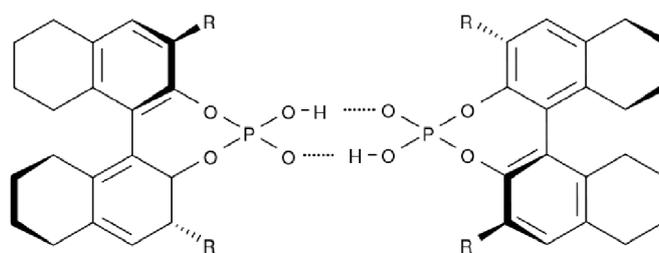


Abb. 38. Wechselwirkung des Modifikator-Dimers

Mit Hilfe der CI (Abb. 39, S. 67) sowie der *electronspray ionization* (ESI) (Abb. 40, S. 67) des Modifikators **3d** (2-Naphthyl-) in einem Massenspektrometer konnte gezeigt werden, dass eine Struktur bei der doppelten Molmasse des Modifikators vorhanden war und somit sich selbst im Massenspektrometer ein stabiles Phosphorsäure-diester-Dimer bildet. Es handelt sich hierbei um kein Artefakt, da das Dimer sowohl bei der positiven als auch der negativen Ionisierung auftritt. Der Modifikator **3a** (Phen-), der den höchsten ee bei der

4. Ergebnisse und Diskussion

asymmetrischen Hydrierung von **1a** aufwies, erzeugte bei etwa der doppelten Molmasse keine zusätzlichen Signale.

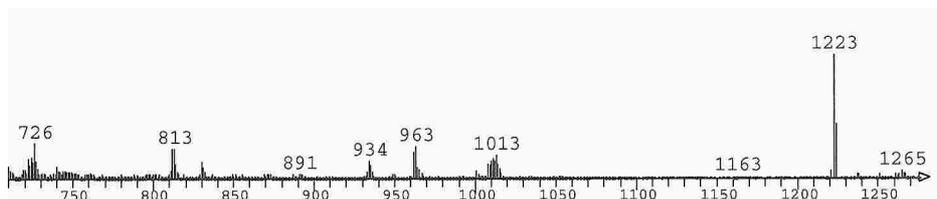


Abb. 39. CI-Spektrum (700-1300 m/z) des Modifikators **3d** (nicht kalibriert. m/z 1223 → 1216)

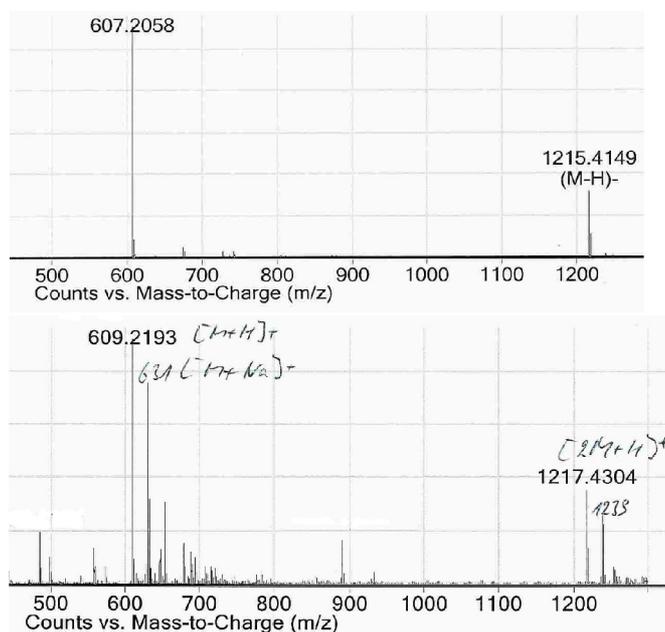


Abb. 40. ESI-Spektren von **3d**, negativ (oben) und positiv ionisiert (unten)

4.2.4. Bestimmung des bevorzugt erzeugten Enantiomers

Die absolute Konfiguration des bevorzugt hergestellten Amins wurde mittels einer Polarimetriesonde bestimmt, die an eine chirale Chromatographiesäule gekoppelt wurde. Das bevorzugte Enantiomer wies eine Drehung des linearpolarisierten Lichtes im positiven Drehsinn auf. Takai bestimmte 1970 den negativen Drehsinn des (S)-Amins [155]. Bei der asymmetrischen heterogenen Hydrierung erfolgte somit eine Anreicherung des (R)-(+)-Phenyl-(1-phenyl-ethyl)-amins **2a** (Abb. 41, S. 68).

4. Ergebnisse und Diskussion

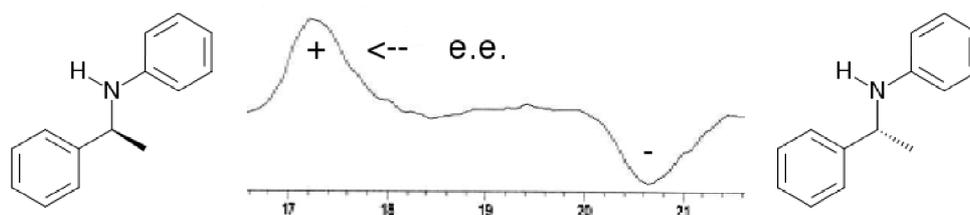


Abb. 41. Bestimmung der Konfiguration des Phenyl-(1-Phenyl-Ethyl)-Amine

4.2.5. NMR-Untersuchungen der Modifikator-Substrat-Wechselwirkung

Um die Wechselwirkung zwischen Substrat und Modifikator zu untersuchen, wurden ^{31}P -NMR-Experimente durchgeführt. Hierbei wurde die Veränderung des Phosphorsignals von **3d** in Abhängigkeit des Substrats **1a** und des Lösungsmittels TFE untersucht (Tab. 25).

Tab. 25. Abhängigkeit des ^{31}P -NMR-Signals des Modifikators **3d** in Anwesenheit des Substrats **1a** und von Pyridin.

Substanzen	Lösungsmittel	^{31}P Signal [ppm]
3d	TFE	0,97
3d + 1a	TFE	2,42
3d	d1-TFE	0,72
3d + Spuren Pyridin	d1-TFE	2,63

Die Zugabe des Substrats hat einen signifikanten Einfluss auf die Elektronendichte am Phosphoratom. Es ist davon auszugehen, dass dies mit einer direkten Wechselwirkung zwischen P-OH ... N=C zusammen hängt. Diese Annahme wird dadurch unterstützt, dass bei Zugabe von Pyridin das Signal ebenfalls tieffeldverschoben ist. In weiteren NMR-Experimenten erfolgte eine weitere Charakterisierung der Wechselwirkungen zwischen dem Modifikator **3a**, dem Substrat **1a** und dem Produkt **2a** (Tab. 30, S. 69).

Eine signifikante Änderung des ^{31}P -Signal des Modifikators **3a** in allen drei Lösungsmitteln zeigte sich bei Zugabe des Imins **1a**, des Amins **2a** sowie der 1:1-Mischung aus beiden (zwischen 0,07 - 2,75 ppm). In allen drei Lösungsmitteln liegt das ^{31}P -Signal von **3a** in Anwesenheit der Mischung aus **1a** und **2a** näher am ^{31}P -Signal von **3a**, als wenn nur das Amin **2a** vorliegt. Der Unterschied liegt je nach Lösungsmittel zwischen 0,02 und 1,21 ppm. Somit ist die Wechselwirkung der Phosphorsäure mit dem Produkt bevorzugt, womit eine katalytische Reaktion gehemmt wird. Dies würde erklären, warum nur bei

4. Ergebnisse und Diskussion

stöchiometrischen Mengen an Modifikator ein ee erhalten werden konnte.

Tab. 26. Abhängigkeit des ^{31}P -NMR-Signals des Modifikators **3a** in Anwesenheit des Edukts **1a** und des Produkts **2a** in verschiedenen Lösungsmitteln.

Zusätzliche Substanz	Lösungsmittel	^{31}P Signal [ppm]
-	TFE	2,94
-	DCM	1,67 1,31 0,93
-	Tol	1,52 0,98 0,63
1a	TFE	2,34 2,29
1a	DCM	-1,08
1a	Tol	-1,76
2a	TFE	3,02 2,97
2a	DCM	-0,91
2a	Tol	-0,75
1a + 2a	TFE	3,04 3,01
1a + 2a	DCM	0,30
1a + 2a	Tol	-0,94

Dass es zu einer signifikanten Wechselwirkung zwischen Substrat **1a** und Modifikator **3a** kommt, ist erkennbar an der Änderung des ^1H -NMR-Spektrums einer 1:1-Mischung dieser Substanzen (Abb. 42).

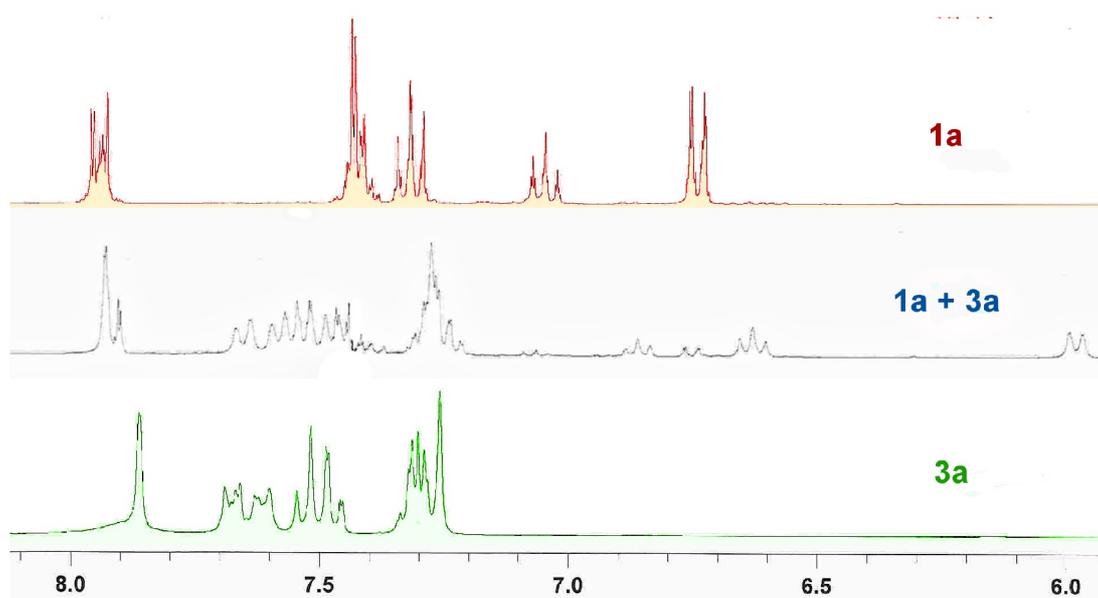
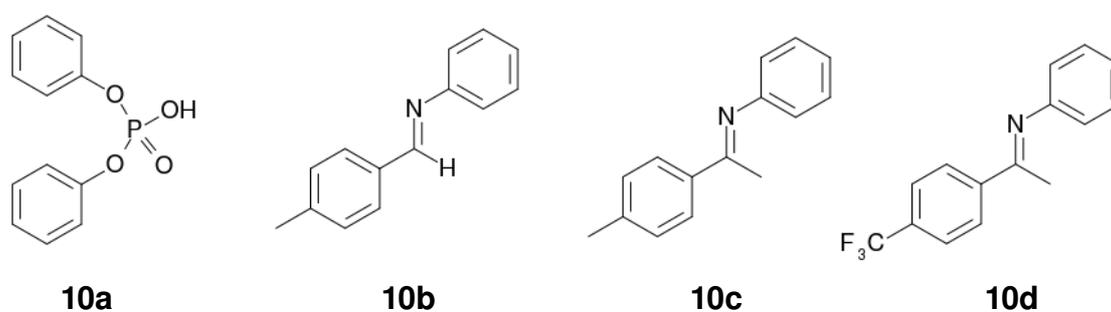


Abb. 42. ^1H -NMR-Spektrum von **1a**, **3a** und **1a+3a**. (Verschiebung [ppm])

4. Ergebnisse und Diskussion

Eine Untersuchung der Wechselwirkung zwischen einer organischen Phosphorsäure und Aryl-Iminen mittels NMR erfolgte ebenfalls durch Rueping und Gschwind [156]. Hierbei wurde gezeigt, unter welchen Bedingungen das acide Proton der Phosphorsäure auf das Imin übertragen wird. Für den Phosphorsäure-diphenylester **10a** und das Imin **10b** liegt das Gleichgewicht bei Raumtemperatur in Toluol bei etwa 50 %, dies zeugt von einer starken Wechselwirkung zwischen den Substanzen. Bei -50 °C liegt das Gleichgewicht bei 70 % auf Seiten des Phosphorsäureesters. Mit quantenchemischen Untersuchungen wurden diese Ergebnisse mit dem eingesetzten Substrat **1a** verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass **1a** in einem geringen Maße protoniert wird. (Kap. 4.3.7.).



Eine Röntgenstrukturanalyse zur Visualisierung der Wechselwirkung zwischen dem Imin **1a** und dem Modifikator **3a** wurde bereits von Rueping vorgestellt, dabei konnten starke Wechselwirkungen zwischen Modifikator und Substrat nachgewiesen werden [117].

4.2.6. UV/Vis-Untersuchungen der Modifikator-Substrat-Wechselwirkung

Weitere Wechselwirkungsstudien wurden mit Hilfe der UV/Vis-Spektroskopie mit verschiedensten 1:1-Mischungen aus dem Imin **1a**, dem Amin **2a**, dem 2-Methyl-indol **6** und den potentiellen Modifikatoren wie H8-BPa-(Phen)₂ **3a**, Camphersulfonsäure **7**, Essigsäure **8a**, 2,4,6-Trimethylpyridin **8e** und Chinuclidin **8f** in Dichlormethan durchgeführt. Zunächst erfolgte eine Untersuchung der UV/Vis-Spektren der Einzelsubstanzen, die Licht der Wellenlänge zwischen 178 – 1099 nm adsorbieren (Tab. 27, S. 71).

Durch die Hydrierung des Imins **1a** änderte sich die Lage des intensivsten Peaks des UV/Vis-Spektrum um 3 nm bei gleichzeitiger Verringerung der Intensität um etwa 40 %. Der Modifikator **8e** wurde in DCM bei Raumtemperatur nicht protoniert. Die Zunahme der

4. Ergebnisse und Diskussion

Aktivität bei der Hydrierung von **1a** in Anwesenheit von **8e** ist nur auf **8e** zurückzuführen. Die Mischungen aus Substraten und Modifikatoren wurden durch Vergleich der Adsorptionspeaks sowie der Intensitäten untersucht (Tab. 28).

Tab. 27. Adsorptionspeaks der UV/Vis-Spektren verschieden eingesetzter Substanzen. Gemessen in DCM bei einer Substanzkonzentration von $5 \cdot 10^{-4}$ M.

Substanz	Wellenlänge [nm]	Intensität [rel.]
1a	252 / 315	1,151 / 0,174
2a	249 / 296	0,683 / 0,211
7	238 / 272	0,322 / 0,614
3a	274 / 299	1,694 / 1,694
8e	264	0,260
8e + 8a	264	0,257

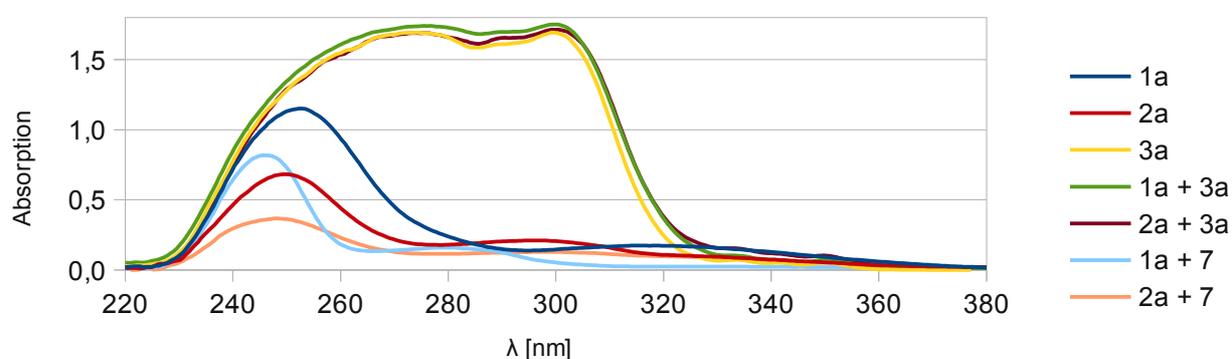
Tab. 28. Adsorptionspeaks der UV/Vis-Spektren verschiedener eingesetzter Substrate und äquimolaren Substrat-Modifikator-Mischungen. Messung in DCM, $c = 5 \cdot 10^{-4}$ M.

Substanz	Modifikator	Peak [nm]	Intensität [rel.]
1a	3a	276 / 299	1,740 / 1,751
1a	7	245 / 279	0,818 / 0,160
1a	8a	252 / 317	1,171 / 0,178
1a	8e + 8a	253 / 319	1,228 / 0,177
1a	8f + 8a	252 / 319	1,160 / 0,177
2a	3a	275 / 300	1,690 / 1,714
2a	7	248 / 299	0,368 / 0,129
2a	8f + 8a	250 / 295	0,874 / 0,339
6	3a	276 / 299	1,720 / 1,703
6	7	239 / 271	0,350 / 0,583
6	8a	238 / 271	0,305 / 0,591
6	8e + 8a	239 / 269	0,360 / 0,778
6	8f + 8a	239 / 271	0,305 / 0,612

Die Mischungen zeigten keine wesentlichen Veränderungen des Spektrums. Die Absorptionsbanden des Modifikators **3a** überlagern die Absorptionspeaks der Imine bzw. Amine (Diag. 4, S. 79). Hingegen lässt sich die Veränderung des UV/Vis-Spektrums von **1a** und **2a** bei Zugabe der Camphersulfonsäure **7** gut untersuchen, da ihr Spektrum im untersuchten Wellenlängenbereich keine Adsorption aufweist. Hierbei konnte festgestellt

4. Ergebnisse und Diskussion

werden, dass bei Zugabe von **7** sich die Wellenlänge des Absorptionspeaks vom Edukt **1a** von 252 nm auf 245 nm verringert. Der Absorptionspeak desamins **2a** verschiebt sich bei der Zugabe von **7** geringfügig von 249 nm auf 248 nm. Auch das Spektrum verändert sich im Vergleich zum Imin **1a** bei der Zugabe von **7** geringfügiger (Diag. 4). Hieraus kann geschlossen werden, dass die Camphersulfonsäure mit dem Imin **1a** stärker wechselwirkt als mit dem Amin **2a**. Die Wechselwirkung der Camphersulfonsäure **7** mit 2-Methyl-indol **6** ist ebenfalls gering. Die Zugabe der Essigsäure führt ebenfalls zu keiner signifikanten Veränderung des Absorptionsspektrums, wodurch keine starke Wechselwirkung zu erwarten ist.



Diag. 4. Vergleich der UV/Vis-Spektren von **1a**, **2a**, **3a**, und **1a+3a**, **2a+3a**, **1a+7**, **2a+7**

4.2.7. Zusammenfassung der Ergebnisse der instrumentellen Analytik

Bei der asymmetrischen heterogenen Hydrierung wurde das (R)-Enantiomer von **2a** erhalten. Mittels massenspektrometrischer Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass zwischen den Phosphorsäuremodifikatoren eine signifikante Wechselwirkung herrscht. Solche Dimere stehen der asymmetrischen Reaktion nicht zur Verfügung. Eine Wechselwirkung zwischen dem Substrat **1a** und den Modifikatoren **3a** und **7**, die essentiell für die enantioselektive Reaktion ist, konnte mittels UV/Vis-Experimenten nachvollzogen werden. Mittels NMR-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass der Modifikator **3a** stärker an das Produkt **2a** als an das Edukt **1a** bindet, wodurch der Einsatz des chiralen Modifikators in katalytischen Mengen ausgeschlossen ist. Das Substrat **6** geht unter den untersuchten Bedingungen keine Wechselwirkung mit den Modifikatoren **3a** und **7** ein, was ebenfalls mit den experimentellen Ergebnissen übereinstimmt.

4.3 Ergebnisse der quantenchemischen Simulationen

4.3.1. Bestimmung der Lösungsmittel-Modifikator-Wechselwirkung

Quantenchemische Untersuchungen geben die Möglichkeit, direkt Wechselwirkungen beliebiger Systeme ohne Fremdeinflüsse zu untersuchen. Um weitere Rückschlüsse auf die experimentellen Ergebnisse zu erhalten, wurde mit Hilfe von DFT-Simulationen auf def2-SVP/B3LYP-Niveau Wechselwirkungsstudien eingesetzter Moleküle durchgeführt. Hierzu wurden die Wechselwirkungen von organischen Carbon-, Sulfon- und Phosphorsäuren als potentielle Modifikatoren mit einem Lösungsmittel (Abb. 43, Diagramm 5), dem Substrat **1a**, dem Produkt **2a** und sich selbst untersucht.

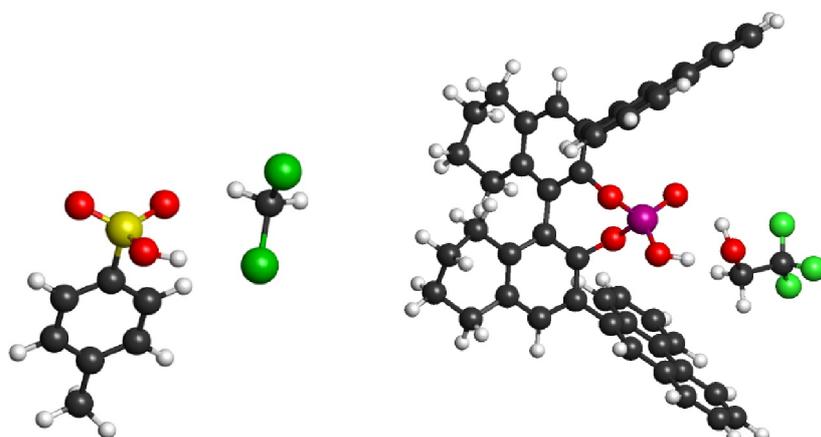
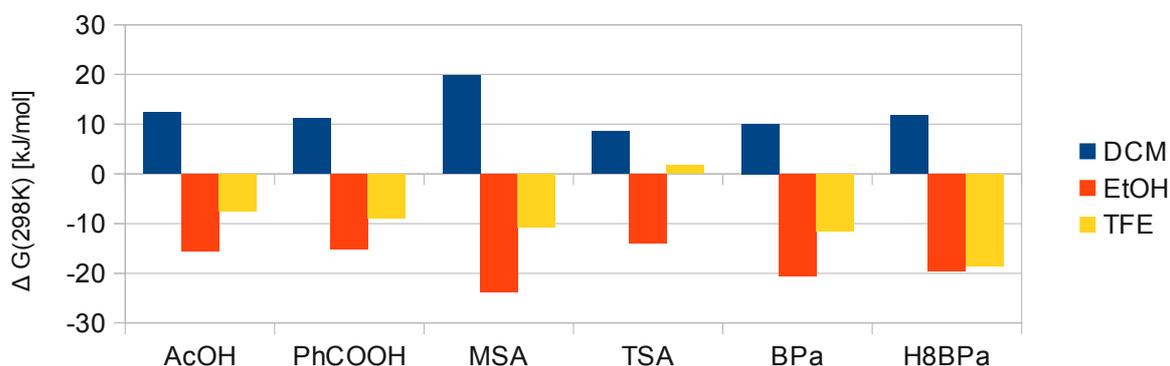


Abb. 43. Toluolsulfonsäure - DCM (links). H8-BPa-(Phen)₂ - TFE (rechts)



Diag. 5. Bindungsstärke des Lösungsmittels an die Modifikator-Typen (def2-SVP/B3LYP)

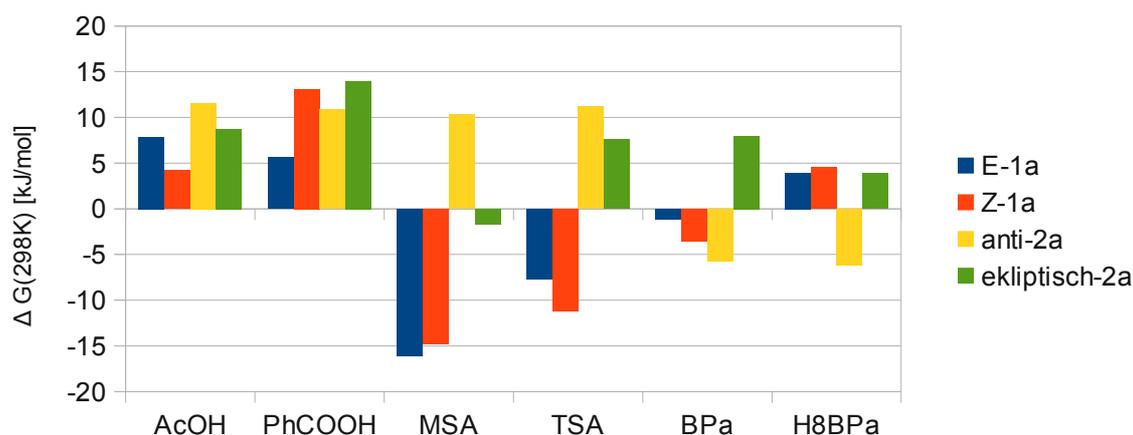
Zwischen Dichlormethan und den untersuchten organischen Säuren gibt es keine

4. Ergebnisse und Diskussion

signifikante Wechselwirkung. Die Wechselwirkung der potentiellen Modifikatoren mit Ethanol ist stärker als zu DCM und TFE. TFE wird mit einem ΔG zwischen 1-15 kJ/mol schwächer an die Säuren gebunden als EtOH. Zurückzuführen ist dies auf die geringere Nucleophilie des Sauerstoffs durch den -I Effekt der CF_3 -Gruppe vom TFE. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass die aliphatischen Säuren im Vergleich zu den arylstabilisierten Säuren bis zu 8 kJ/mol stärker mit den Lösungsmitteln wechselwirken. Dies ist auf die höhere Säurestärke der aliphatischen Säuren zurückzuführen.

4.3.2. Bestimmung der [Substrat|Produkt]-Modifikator-Wechselwirkung

In einer weiteren Untersuchung wurde die Wechselwirkung der potentiellen Modifikatoren mit dem Substrat **1a** in der E- und Z-Konfiguration sowie dem Produkt **2a** in *ekliptischer*- und *anti*-Konformation verglichen (Diag. 6, Abb. 44 S. 75).



Diag. 6. Bindungsstärke der Modifikatorprototypen mit **1a** und **2a** (def2-SVP/B3LYP)

Es konnte festgestellt werden, dass Carbonsäuren ungeeignete Modifikatoren darstellen. Dies beruht darauf, dass bei der Wechselwirkung von Edukt und Carbonsäure, die Bindungsenthalpie geringer ist als die Abnahme der Entropie bei Raumtemperatur $\Delta G(298\text{ K}) > 0$.

Die Lösungsmittel EtOH und TFE binden wesentlich stärker ($\Delta G \approx 10\text{-}20$ kJ/mol) an die Carbonsäuren als das Substrat. Eine signifikante Verbesserung der Bindungsstärke der Carbonsäuren zum Substrat ist durch Derivatisierung nicht zu erwarten.

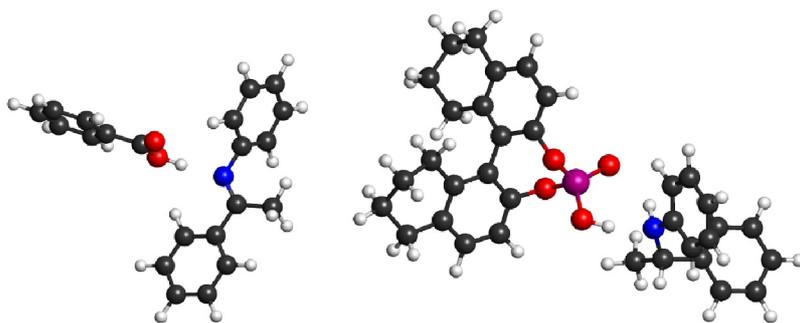


Abb. 44. Wechselwirkung von AcOH mit E-1a (links) und H8-BPa mit Z-2a (rechts)

Die Sulfonsäuren (MSA und TSA) hingegen treten mit dem Edukt **1a** stärker in Wechselwirkung als mit dem Produkt **2a** ($\Delta G \approx 10$ kJ/mol), was wichtig für eine katalytische asymmetrische Reaktion ist. Dieser Befund bestätigt die Änderung des UV/Vis-Spektrums der Substanzmischungen im Vergleich der Einzelspektren (Kap. 4.2.6.). Die Bindungsstärke der Brückenbindung zum Edukt **1a** ist jedoch geringer als an EtOH, womit eine Reaktion in diesem Lösungsmittel eher als ungeeignet angesehen wird. TFE als Lösungsmittel würde sich hingegen aufgrund der geringeren Bindungsstärke für die Reaktion anbieten. Chirale Sulfonsäuren weisen für die Wechselwirkung mit **1a**, **2a** und dem Lösungsmittel TFE eine geeignete Bindungsstärke auf.

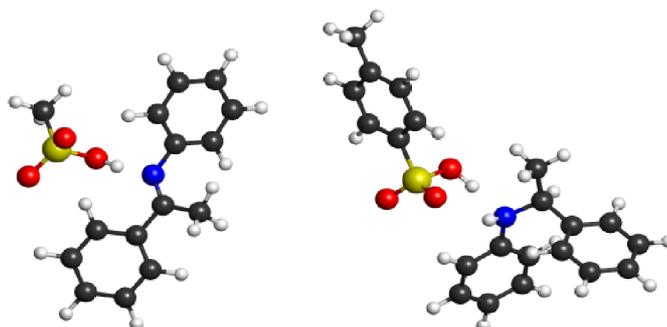


Abb. 45. Wechselwirkung von MSA und **1a** sowie TSA und **2a**

Die untersuchten Phosphorsäure-diester wechselwirken mit **1a** und **2a** schwächer ($\Delta G \approx 5$ -15 kJ/mol) als die Sulfonsäuren. Im Gegensatz zu den Sulfonsäuren ist die Bindungsstärke zum Produkt **2a** größer als zum Edukt **1a** und somit ungünstiger für eine asymmetrische katalytische Reaktion. Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen der experimentellen Untersuchungen und der NMR-Experimente überein (Kapitel 4.2.5.).

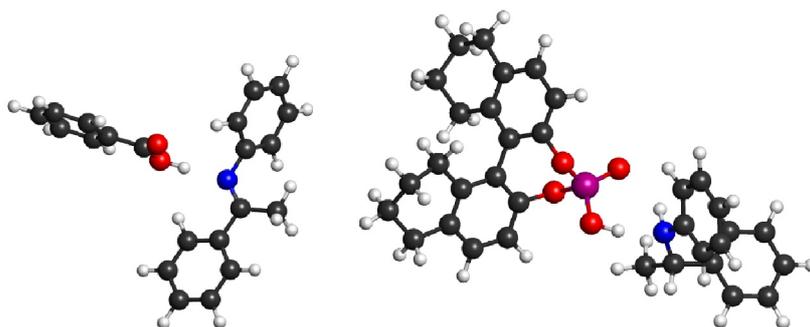


Abb. 46. Wechselwirkung von H8BPa mit Z-2a (rechts)

4.3.3. Bestimmung der Modifikator-Modifikator-Wechselwirkung

Durch die funktionellen Gruppen sind die Modifikatoren in der Lage, mit sich selbst in Wechselwirkung zu treten (Abb. 47). Aufgrund dessen wurde die Stärke der Eigenwechselwirkung der potentiellen Modifikatoren untersucht (Diag. 7).

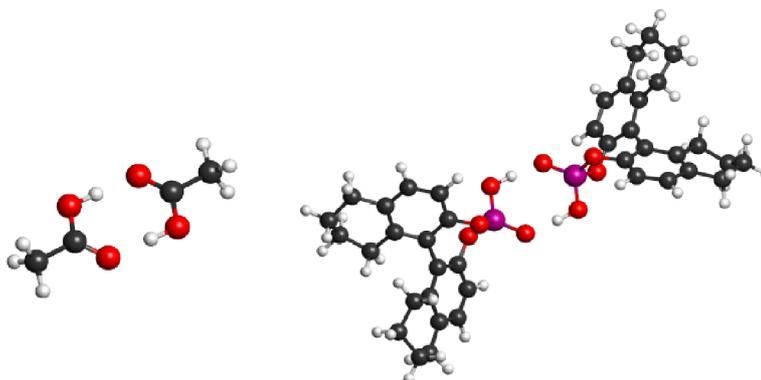
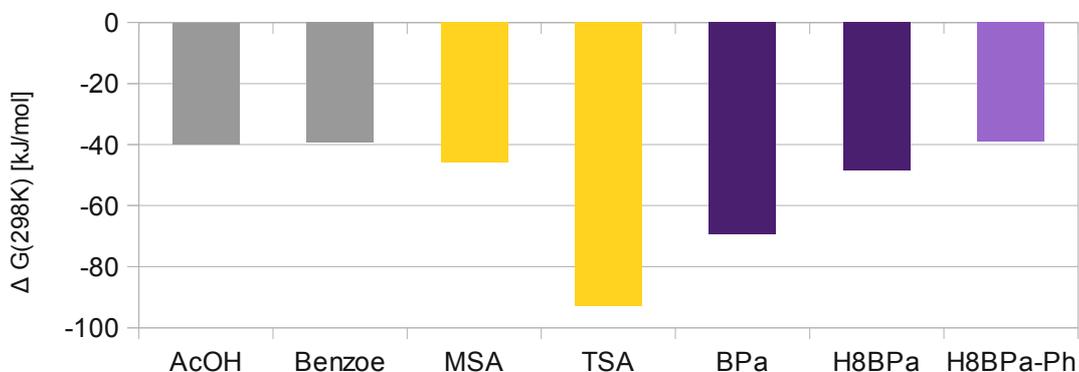


Abb. 47. Eigenwechselwirkung von AcOH und H8-BPa



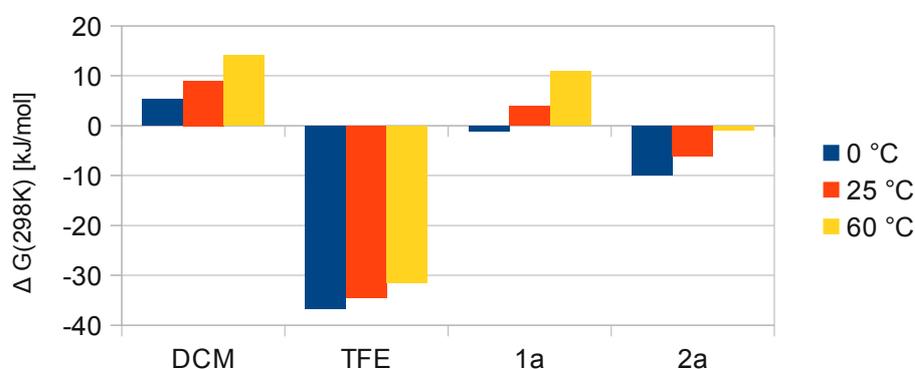
Diag. 7. Bindungsstärke der Modifikator-Dimere (def2-SVP/B3LYP)

4. Ergebnisse und Diskussion

Diese Modifikator-Modifikator-Wechselwirkung ist mit 25-70 kJ/mol (ΔG) stärker als die Wechselwirkung des Modifikators mit dem Edukt **1a** und dem Produkt **2a**, so dass in Lösung nur ein geringer Anteil an freien Modifikatoren zur Verfügung steht. Das Phänomen der Dimer-Bildung konnte für AcOH beobachtet werden [157]. Die experimentelle Dimerisierungsenthalpie des AcOH-Dimers beträgt -61.3 kJ/mol (ΔH). Besonders die Toluolsulfonsäure tritt stark mit sich selbst in Wechselwirkung, wobei durch sterisch anspruchsvollere Derivatisierung die Wechselwirkung abgeschwächt werden könnte. Die organischen Phosphorsäuren weisen ebenfalls eine starke Eigenwechselwirkung auf (< -40 kJ/mol). Der Unterschied der Stärke der Eigenwechselwirkung von BPa_BPa (-69 kJ/mol) und H8-BPa_H8-BPa (-48 kJ/mol) könnte auf die größere Delokalisierung der Elektronendichte bei BPa_BPa zurückzuführen sein. Derivatisiert man H8-BPa mit Phenyl-Resten, so verringert sich durch die größere sterische Abstoßung die Eigenwechselwirkung um 10 kJ/mol.

4.3.4. Vergleich der Wechselwirkung der beteiligten Substanzen

Vergleicht man nun die Wechselwirkung des Modifikators **3a** mit den eingesetzten Lösungsmitteln DCM und TFE sowie des Edukts **1a** und Produkts **2a** (Diag. 8) so wird festgestellt, dass die quantenchemischen Ergebnisse gut mit den experimentellen Befunden übereinstimmen. Zum Einen konnte nur mit stöchiometrischen Modifikatormengen ein *ee* erhalten werden und zum Anderen wurde das beste Resultat in DCM erhalten.



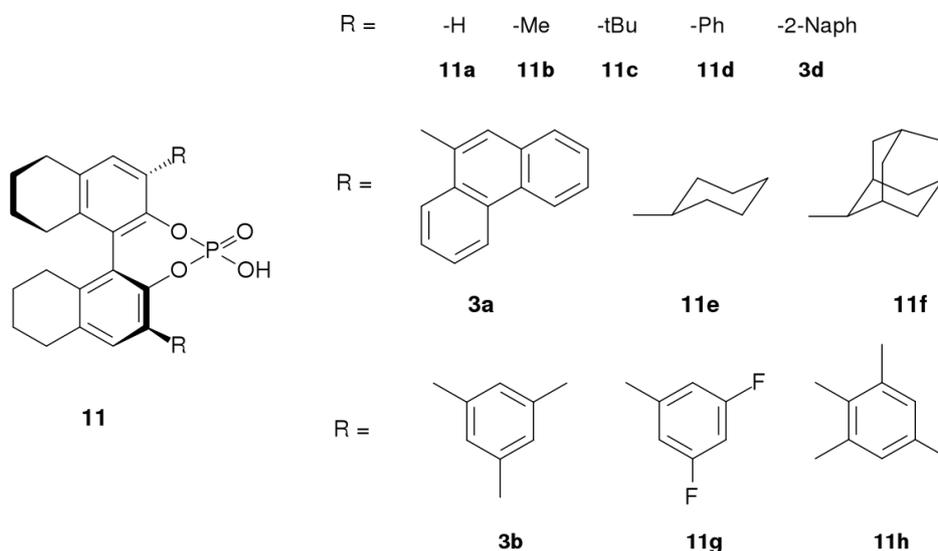
Diag. 8. Bindungsstärke des Modifikators **3a** an DCM, TFE, **1a** und **2a** (def2-SVP/B3LYP)

4. Ergebnisse und Diskussion

Die Bindungsstärke nimmt gemäß der Zunahme der Entropie bei höheren Temperaturen ab. Der Unterschied der freien Enthalpie beträgt bei einer Temperaturdifferenz von 60 °C etwa 10 kJ/mol. Da die Bindungsstärke des Edukts an den Modifikator bei geringeren Temperaturen schneller zunimmt als die des Produkts, wird eine vergleichbare Bindungsstärke zu **1a** und **2a** bei -120 °C zu erreichen sein. Des Weiteren ist zu beachten, dass die Bindungsstärke des **3a**-Dimers zwischen -25 und -35 kJ/mol liegt (Kap. 4.3.5.) und somit ähnlich stark wechselwirkt wie mit TFE. TFE sorgt zwar dafür, dass ein höherer Anteil an freiem Modifikator vorliegt, jedoch konkurrieren die TFE-Moleküle erheblich mit dem Edukt **1a**.

4.3.5. Virtuelles Screening verschiedener H8-BPa-Derivate

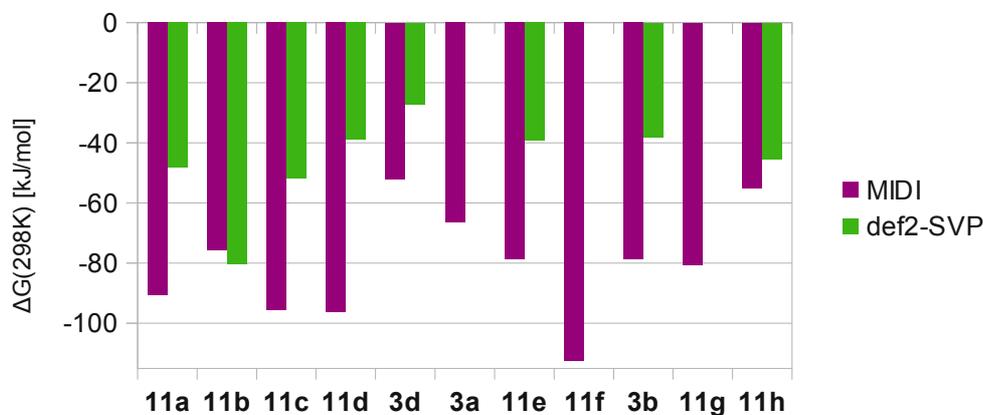
Durch ein kleines virtuelles Screening von H8-BPa-Derivaten wurde nach einem geeigneten Modifikator gesucht, der eine geringe Eigenwechselwirkung aufweist. Aufgrund der Systemgröße wurden DFT-Simulationen (inkl. Bestimmung der thermodynamischen Daten) mit zwei Basissätzen durchgeführt (Diag. 9, S. 79).



Es konnte festgestellt werden, dass die in den Experimenten erfolgreich eingesetzte Phenanthryl- (**3a**) und 2-Naphthyl-Derivat (**3d**) unter den untersuchten Modifikatoren die geringsten Dimerisierungsneigung aufweist. Das Mesityl-Derivat (**11h**) besitzt ebenfalls eine geringe Eigenwechselwirkung. Trotz sperriger Reste kommt es bei allen Modifikatoren

4. Ergebnisse und Diskussion

zu einer signifikanten Wechselwirkung zwischen den Phosphorsäuregruppen (Abb. 48).



Diag. 9. Bindungsstärke der Eigenwechselwirkung verschiedener H8-BPa-Derivate.

Von ΔG lässt sich nicht direkt auf die Enantioselectivität schließen, da hierzu die Wechselwirkung eines neuen potentiellen Modifikators zum Lösungsmittel, Substrat und Produkt neu berechnet werden muss. Die Wechselwirkung der Modifikatoren H8-BPa und H8-BPa-(Phen)₂ zum TFE z.B. hat sich von -18 kJ/mol auf -35 kJ/mol erniedrigt.

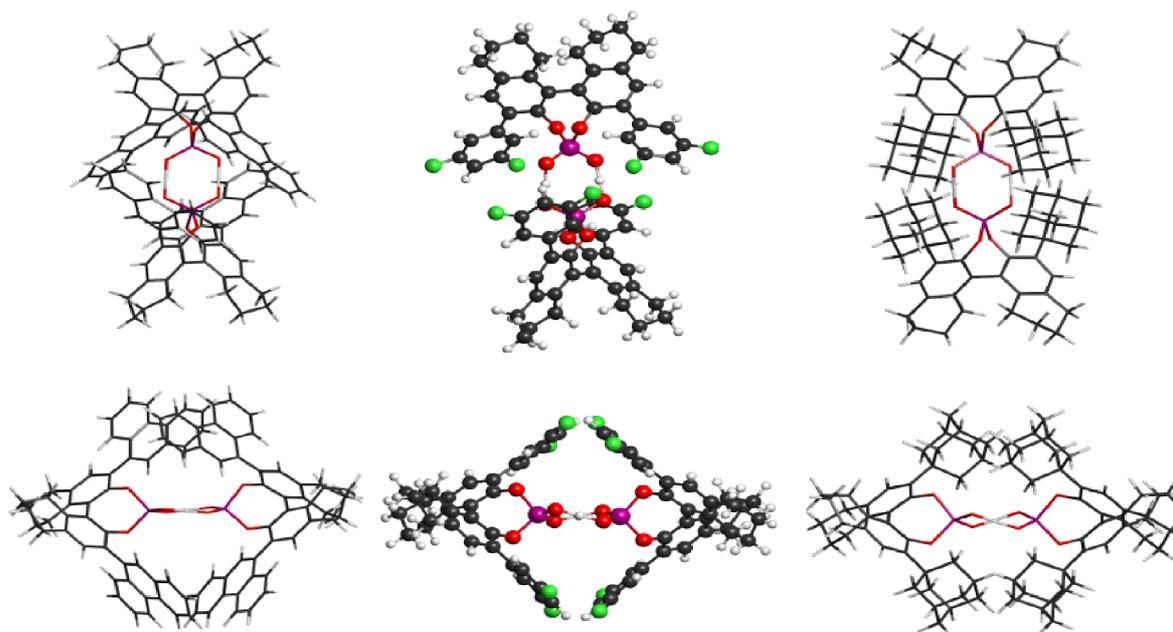


Abb. 48. Gleichgewichtsgeometrie der Dimerisierung der H8-BPa-Derivate -Phen (**3a**), -3,5-Difluorophenyl (**11g**) und -Adamantyl (**11f**)

4.3.6. Untersuchung eines nicht experimentell untersuchten Imins

Um zu untersuchen, ob ein anderes Substrat für die asymmetrische Hydrierung unter Anwesenheit eines Phosphorsäure-diesteres geeignet wäre, wurde ein industriell bedeutendes Imin (Vorstufe des Metolachlor) in den Rechnungen untersucht (Abb. 49).

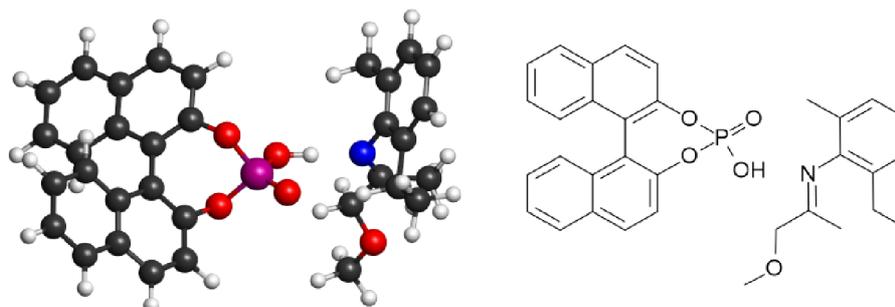
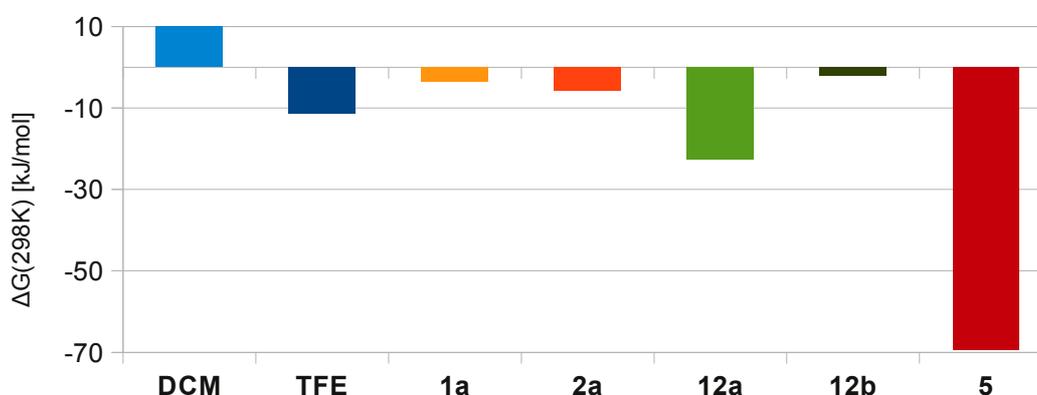


Abb. 49. Wechselwirkung des Modifikators **4** mit dem Imin **12a**

Hierbei stellte sich heraus, dass dieses Imin verglichen mit **1a** stärker an den Modifikator **5** gebunden wird (Diag. 10). Ebenfalls ist die Wechselwirkung vom Modifikator **5** zum Imin **12a** etwa 10 kJ/mol stärker als zum TFE. Das hydrierte Produkt dieses Imins wird schwächer als das Edukt an den Modifikator gebunden, was für einen katalytischen Zyklus notwendig ist. Die Wechselwirkung der Metolachlor-Vorstufe ist jedoch wesentlich schwächer (47 kJ/mol) als die Dimerbildung des Modifikators **5**.

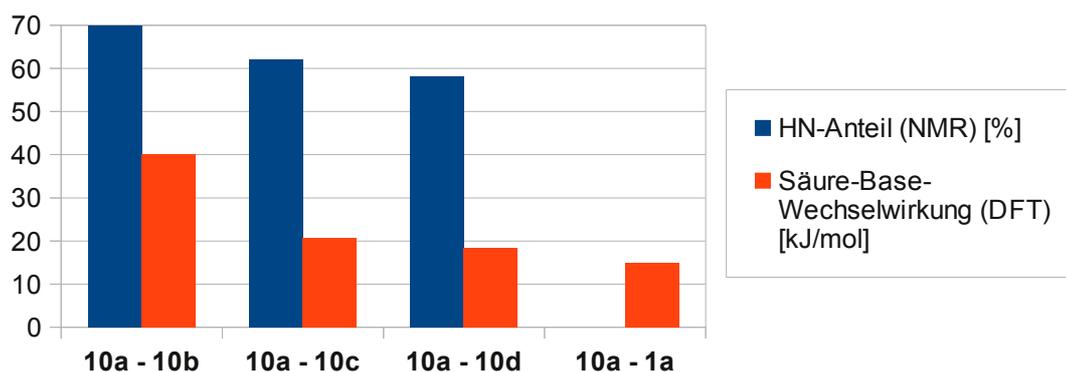
Mit dieser Methode lassen sich beliebige Substrat-Modifikator-Komplexe evaluieren und die erfolgversprechendsten Modifikatoren identifizieren.



Diag. 10. Vergleich der Bindungsstärke des Modifikators **5** zu verschiedenen Substraten (def2-SVP/B3LYP)

4.3.7. Vergleichssimulationen zu einer NMR-Wechselwirkungsstudie

Rueping und Gschwind führten eine NMR-Wechselwirkungsstudie durch [156], bei welcher der Anteil der Protonierung der Imine **10b** (S. 70) (220-270 K), **10c** (200-240 K), **10d** (200-220 K) durch den Phosphorsäurediphenylster **10a** untersucht wurde. Aufgrund dessen wurde quantenchemisch die Wechselwirkung dieser Säure-Base-Paare bei 200 K simuliert (Diag. 11). Es konnte nachvollzogen werden, dass mit einer höheren Wechselwirkung zwischen der organischen Phosphorsäure und dem Imin der Anteil an protonierten Iminen steigt. Anschließend wurde die Wechselwirkung der Säure **10a** zum eingesetzten Substrat **1a** simuliert. Es zeigte sich, dass die Verwendung der prochiralen Substrate **10c** oder **10d** eine etwas stärkere Bindungsstärke (3-4 kJ/mol) und somit einen etwas höheren Protonierungsgrad aufweist.



Diag. 11. Vergleich des Anteils an protonierten Iminen (NMR) und der N-H-Wechselwirkung zwischen **10a** und den Iminen **10b**, **10c**, **10d** und **1a** bei 200K

4.3.8. Zusammenfassung der quantenchemischen Simulationen

Mit Hilfe der quantenchemischen Simulationen konnten die experimentellen Ergebnisse nachvollzogen werden. Zum Einen konnte gezeigt werden, welchen Einfluss das Lösungsmittel in der direkten Wechselwirkung mit dem Modifikator ausübt und warum die Reaktion in Dichlormethan das beste Resultat lieferte. Auch konnte in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der instrumentellen Analytik gezeigt werden, dass die Wechselwirkung von Modifikator und Produkt gegenüber der Wechselwirkung von Modifikator und Substrat bevorzugt ist und somit ein katalytischer Einsatz dieses Modifikortyps für diese Reaktion nicht sinnvoll ist. Das wesentliche Problem der Reaktion

4. Ergebnisse und Diskussion

stellt die starke Eigenwechselwirkung der Modifikatoren dar. Je höher die Dimerisierungsenergie, desto weniger Modifikator steht der asymmetrischen Reaktion zur Verfügung. Für die asymmetrische katalytische Hydrierung könnten chirale organische Sulfonsäuren, die eine geringe Eigenwechselwirkung aufweisen, eher geeignet sein. Das virtuelle Screening zeigt, dass die bereits im Experiment erfolgreich eingesetzten Modifikatoren **3a** und **3b** zu den geeigneteren Derivaten der Phosphorsäure-diester gehören. Diese Erkenntnis ist jedoch nicht allgemein auf andere asymmetrische Reaktionen übertragbar, da dort andere Reaktionsmechanismen vorliegen und andere Wechselwirkungen vorherrschen können, wie z.B. die asymmetrische Hydrierung von Iminen unter Verwendung von **3a** und eines Fe-Komplexes von der Arbeitsgruppe Beller belegt [119].

Der Erfolg der asymmetrischen Reaktion hängt wesentlich von der substanzspezifischen Modifikator-Substrat-Wechselwirkung ab, diese muss exakt abgestimmt werden. Bei der Untersuchung sollten nicht Substrate wie **1a** oder untypische C=N-P(O)- bzw. C=N-S(O)-Imine verwendet werden. Ferner sollten anwendungsnahe Substrate gewählt werden, denn im Falle eines erzielten Enantiomerenüberschusses müsste ein System neu auf ein industriell interessantes Substrat hin optimiert werden. Mit Hilfe der Simulationen konnte gezeigt werden, dass als Substrat das technisch interessante Imin **12a** besser geeignet wäre, als das verwendete Imin **1a**.

5. Zusammenfassung der Ergebnisse

Erstmals ist die asymmetrische heterogene Hydrierung von Iminen an Edelmetall-Trägerkatalysatoren mit H_2 als Reduktionsmittel und einer chiralen Brønsted-Säure gelungen. Nach einer umfangreichen Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte das Ph-Imin **1a** in DCM bei 2 bar H_2 in 17 h in Anwesenheit des chiralen Modifikators H8-BPa-(Phen)₂ (**3a**) am Katalysator Pd/Al₂O₃ mit einem ee von 31 % asymmetrisch hydriert werden. Für die asymmetrische Hydrierung von Iminen eignen sich als Katalysatoren Pt-, Pd- und Ir-/Al₂O₃ und als Lösungsmittel TFE, DCM und HF-HOiPr. Als Modifikator ist das Phenanthryl-Derivat **3a** besser geeignet als **4a**. Die achirale Hydrierung von **1a** an Pd/Al₂O₃ verläuft am heterogenen Katalysator schneller (TOF $\geq 38.5 \text{ h}^{-1}$) ab, als an vergleichbaren homogenen Katalysatoren ($0.5\text{-}2.5 \text{ h}^{-1}$). Dies bedeutet aber auch, dass eine asymmetrische Hydrierung deutlich schneller als die achirale Reaktion verlaufen muss, um merkliche Enantiomerenüberschüsse zu erzielen. Die asymmetrische heterogene Hydrierung gelang in dem untersuchten System nur mit stöchiometrischen Mengen an Modifikator. Aufgrund der starken Säure-Base-Wechselwirkung zwischen Produkt und Modifikator lässt dieses System keine katalytischen Verhältnisse zu. Die Reaktion weist auch eine geringe Chemoselektivität auf. Als Nebenprodukte konnten die Hydrolyseprodukte der Imine festgestellt werden, der Hauptanteil der Nebenprodukte konnte jedoch nicht identifiziert werden.

Eine erfolgreiche asymmetrische Hydrierung verlangt eine Justierung der Parameter Modifikator, Katalysator, Lösungsmittel, Druck und Zeit für jedes einzelne Substrat. Die asymmetrische heterogene Hydrierung an Edelmetall-Trägerkatalysatoren reagiert signifikant auf die Änderung einzelner Parameter. Erst nach der Justierung aller Parameter konnte ein Enantiomerenüberschuss erhalten werden.

Mit Hilfe der instrumentellen Analytik konnten wichtige Effekte, wie die Modifikator-Substrat-Wechselwirkung der Reaktion, untersucht und die experimentellen Ergebnisse besser verstanden werden. Zwischen den untersuchten Phosphorsäure-diester-Modifikatoren herrscht eine starke Wechselwirkung (30-80 kJ/mol), welche die Substrat-Modifikator-Wechselwirkung übersteigen kann (0-15 kJ/mol). Der Anteil an Modifikatoren, die in der Reaktionsmischung als Dimere vorliegen, stehen der asymmetrischen Reaktion

5. Zusammenfassung der Ergebnisse

nicht zur Verfügung. Die Wechselwirkung von **3a** (Phenanthryl-) zu TFE und die Dimerisierung von **3d** (2-Naphthyl-) liegt in der gleichen Dimension, womit anzunehmen ist, dass **3a** und **3d** in Lösung nicht mehr zu einem hohem Anteil als Dimer vorliegen und eine asymmetrische Reaktion mit diesen Modifikatoren möglich ist. Eine Wechselwirkung zwischen dem Substrat **1a** und den Modifikatoren **3a**, die notwendig für die enantioselektive Reaktion ist, konnte nachvollzogen werden. Der Modifikator **3a** bindet stärker an das Produkt **2a** als an das Edukt **1a**, wodurch der Einsatz des chiralen Modifikators in katalytischen Mengen ausgeschlossen ist.

Mit Hilfe der quantenchemischen Simulationen konnten die experimentellen Ergebnisse nachvollzogen werden. Es konnte zum Einen gezeigt werden, welchen Faktor das Lösungsmittel in der direkten Wechselwirkung mit dem Modifikator im Vergleich zum Substrat und Produkt ausmacht, und warum die Reaktion in Dichlormethan das beste Resultat lieferte. Auch konnte in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der instrumentellen Analytik gezeigt werden, dass die Wechselwirkung von Modifikator und Produkt gegenüber der Wechselwirkung von Modifikator und Substrat bevorzugt ist und somit ein katalytischer Einsatz dieses Modifikortyps nicht möglich ist. Die Enantioselektivität der Reaktion hängt stark von der Eigenwechselwirkung der Modifikatoren ab, da diese somit der asymmetrischen Reaktion nicht zur Verfügung steht. Für die asymmetrische katalytische Hydrierung sind chirale organische Sulfonsäuren, die eine geringe Eigenwechselwirkung aufweisen, eher geeignet. Der geeignetste Modifikator nach dem virtuellen Screening ist der bereits im Experiment erfolgreich eingesetzte Modifikator **3a**. Es konnte mit Hilfe der Simulationen gezeigt werden, dass als Substrat das technisch interessante Imin **12a** für diese Reaktion besser geeignet ist als das häufig in der Literatur verwendete Imin **1a**.

Obwohl die asymmetrische heterogene Hydrierung gelungen ist, ist nicht zu erwarten, dass dieser Ansatz das Potential hat, eine praktische Anwendung zu finden. Aufgrund der stöchiometrischen Mengen des chiralen Modifikators ist eine wirtschaftliche Anwendung dieser Reaktion unwahrscheinlich. Die Untersuchungen zeigen auch, dass keine wesentlichen Verbesserungen bei der Anwendung von organischen Phosphorsäuren als Modifikator bei der asymmetrischen heterogenen Hydrierung von Iminen möglich sind.

6. Ausblick

Die asymmetrische heterogene Hydrierung ist nach wie vor eine hoch attraktive Synthesemethode chiraler Verbindungen. Da bei dieser Art von Reaktion das System sehr spezifisch an das Substrat angepasst werden muss, sollten möglichst technisch relevante Substrate untersucht werden. Eine Metolachlor-Vorstufe ist hierfür in der Literatur eines der seltenen Beispiele. Jedoch gibt es bereits einen technischen Prozess, der mit viel Forschungsaufwand optimiert wurde.

Um für solch ein Substrat einen geeigneten Modifikator zu finden, würde sich ein umfangreiches virtuelles Screening von z.B. chiralen Sulfonsäuren anbieten. Hierbei sollte neben den Substrat-Modifikator-Wechselwirkungen ebenfalls die Wechselwirkung vom Modifikator zum Lösungsmittel und dem Modifikator selbst untersucht werden.

Auch bietet es sich an, den äußeren Einfluss (Elektrisches Feld und Solvation) verschiedener Lösungsmittel in weiteren Simulationen durch das PCM-Modell zu untersuchen.

Neben den reinen Wechselwirkungsstudien in homogener Phase würden sich Wechselwirkungsstudien der beteiligten Moleküle auf dem heterogenen Katalysator anbieten. Zum Beispiel könnte man ebenfalls sehr gut qualitativ die Bindungsstärke der Substanzen auf dem Metallkatalysator und dem Träger untersuchen. Hierfür sollten Simulationsmethoden verwendet werden, die für Edelmetalloberflächen geeignet sind (Planewave-Methoden). Damit könnte man vor der aufwendigen *trial-and-error*-Forschung im Labor die erfolgversprechendsten Systeme identifizieren und überflüssige Experimente vermeiden.

Der bislang verfolgte Ansatz der Verwendung eines Brønsted-sauren chiralen Modifikators hat den wesentlichen Nachteil, dass der Modifikator ebenfalls in der homogenen Phase ist und bei einem kontinuierlichen Prozess recycelt werden müsste. Eine Strategie, um diesen Nachteil zu kompensieren, wäre die „Immobilisierung“ des Modifikators in einer weiteren flüssigen Phase, welche stark den Träger benetzt. Diese Phase müsste den Modifikator

6. Ausblick

deutlich stärker binden als die mobile Phase, welche das Substrat liefert und das Produkt abführt. Als stationäre Phase könnten sich z.B. ionische Flüssigkeiten eignen. Hierfür gibt es bereits einige Konzepte wie SILP und SCILL [59], die ionische Flüssigkeiten auf Trägern verwenden [158]. Ebenfalls würde sich die chirale Modifizierung von ionischen Flüssigkeiten anbieten, wie zum Beispiel die Verwendung von chiralen organischen Anionen, die nach einer Protonierung ähnliche Wechselwirkungen eingehen können wie die H8-BPa. Zu dem Konzept der Verwendung chiraler ionischer Flüssigkeiten gibt es bereits Ansätze [159].

Ebenfalls könnte der Ansatz der Verwendung eines chiralen Protonenakzeptors (A^*) weiterverfolgt werden, bei dem dieser temporär über den Katalysator ein Proton aus der H_2 -Spaltung übernimmt und als chirale Brønsted-Säure reagieren kann. Anschließend könnte dann die gewünschte Substrat-Modifikator-Wechselwirkung über $C=N \dots H^+ - A^*$ eintreten und die asymmetrische Hydrierung erfolgen. Nach diesem Schritt bliebe der Protonenakzeptor übrig, welcher nicht mit dem Produkt in Wechselwirkung tritt und somit einen katalytischen Zyklus nicht behindern würde.

Eine echte asymmetrische heterogene Katalyse, bei der alle Katalysator-Komponenten nicht verbraucht werden, stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar. Heutzutage stehen jedoch moderne Methoden wie z.B. die quantenchemischen Simulationen zur Verfügung, um diese komplexen Systeme auf molekularer Ebene zu untersuchen und geeignete Systeme zu identifizieren. Somit können vor der Experimentalphase die wesentlichen Effekte untersucht werden und die Ansätze und Experimente erfolversprechender gewählt werden.

Literaturverzeichnis

- [1] W.-D. Müller-Jahncke, C. Friedrich, Geschichte der Pharmazie - Band 2. Von der Frühen Neuzeit bis zur Gegenwart, 2005, Eschborn
- [2] R.a. Van Santan, P.W. N. M. Van Leuwen, J.a. Moulijn, Catalysis: an integrated approach, 2000, Elsevier Science & Technology
- [3] D. Steinborn, Grundlagen der metallorganischen Komplexkatalyse, 2007, Teubner B.G. GmbH
- [4] https://www.vci.de/Downloads/CHIZ/2010_08_12_03_%20Kapitel%20UMSATZ.xls
- [5] <http://www.chemanager-online.com/themen/chemikalien-distribution/nachwachsende-rohstoffe>
- [6] <http://www.chemanager-online.com/themen/chemikalien-distribution/nachhaltige-strategien-fuer-den-einsatz-von-nachwachsenden-rohstoffe>
- [7] <http://www.chemanager-online.com/themen/forschung-labor/biobasierte-chemieproduktion>
- [8] <http://www.chemanager-online.com/news-opinions/nachrichten/auf-dem-weg-die-bio-oekonomie-0>
- [9] www.rag-deutsche-steinkohle.de/ Heimische Steinkohle und Versorgungssicherheit
- [10] <http://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/commodity/sulfur/mcs-2008-sulfu.pdf>
- [11] Mineral Commodity Summary Gold 2009 - <http://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/commodity/gold/mcs-2009-gold.pdf>
- [12] <http://de.wikipedia.org/wiki/Erdöl#Petrochemie>
- [13] U.S. Geological Survey, Mineral Commodity Summaries, January 2008
- [14] Chemiewirtschaft in Zahlen 2010 - VCI
- [15] Perspektiven industrieller Katalyse - Die Zukunft gestalten. Chemie Ingenieur Technik, 2006 (78): S. 825-834.
- [16] VCI - Eckdaten zur Forschungs-, Entwicklungs- und Bildungsstatistik - 2011
- [17] BMBF - Biotechnologie-Firmenumfrage 2009
- [18] McFadden et al., Langmuir, 12 (1996) 2483
- [19] Schunack et al., Phys. Rev., Lett., 86 (2001) 456
- [20] H.U. Blaser, M. Struder, Acc. Chem. Res. 12 (2007), 40, 1348-1356
- [21] D. Enders, K.-E. Jaeger, Asymmetric Synthesis with Chemical and Biological Methods, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2007
- [22] H.J. Roth, Dex-, Lev-, Ar-, Es-, Rac-, neue "reine" Arzneistoffe - Bilanz der letzten fünf Jahre, Deutsche Apothekerzeitung 149, Nr.28 (2009), 3182-6
- [23] M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, Angew. Chem. Int. Ed. (2006), 45, 3683
- [24] D. Uruguchi, K. Sorimanchi, M. Terada, J. Am. Chem. Soc. (2005), 127, 9360
- [25] G. Subramanian, Chiral Separation Techniques: A Practical Approach, Wiley-VCH (2006)
- [26] W. Marckwald: Ueber asymmetrische Synthese. In: Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. 37, Nr. 2 (1904), 1368–1370
- [27] Bernd Schäfer: Naturstoffe der chemischen Industrie, Elsevier GmbH, Spektrum Verlag, 2007

7. Literaturverzeichnis

- [28] H.-U. Blaser, The Chiral Pool as a Source of Enantioselective Catalysts and Auxiliaries, *Chem. Rev.* (1992), 92, 835-852
- [29] G. Paredes, M. Mazotti, *Journal of Chromatography A* (2007), 1142, 56-68
- [30] M. Shapira-Levinger, A. Fishman, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* 9 (2000), 251–257
- [31] R. Noyori, T. Ikeda, T. Ohkuma, M. Widhalm, M. Kitamura, H. Takaya, S. Akutagawa, N. Sayo, T. Saito, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989), 9134-9135
- [32] Al-BINOL-Komplex (BINAL-H), R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979), 3129
- [33] D. Seebach et al., *Croatica Chem. Acta* 69 (1996), 459–484
- [34] M.M. Midland, R.S. Graham, *Org. Synth.* 7 (1990), 402
- [35] J.R. Gage; D.A. Evans, *Organic Syntheses* 8 (1993), 339;
- [36] A.G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* 119 (1997), 6496-6511
- [37] A. Job, C.F. Janeck, W. Bettray, R. Peters, D. Enders, *Tetrahedron* 58 (2002), 2253–2329
- [38] P. Daverioa, M. Zandab, *Tetrahedron: Asymmetry* 12 (2001), 2225–2259
- [39] W.S. Knowles, *Asymmetric Hydrogenations (Nobel Lecture)*, *Angewandte Chemie International Edition* 41 (2002), 12, 1998–2007
- [40] R. Noyori, *Asymmetric catalysis in organic synthesis*, J. Wiley & Sons, New York, 1994, 15-55
- [41] http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001/
- [42] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, German Patent DE 2102623 1971
- [43] Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* (1997), 119(46), 11224-11235.
- [44] H.U. Blaser, F. Spindler, M. Studer, *Applied Catalysis: A General* 221 (2001), 119
- [45] E.V. Dehmlow und S.S. Dehmlow: *Phase Transfer Catalysis*. 3. Auflage, Weinheim/VCH Publishers, New York, 1993. 499 S.
- [46] T. Hashimoto, K. Maruoka "Recent Development and Application of Chiral Phase-Transfer Catalysts" *Chem. Rev.* (2007), 107, 5656-5682
- [47] B. Schreiner, "Der Claus-Prozess", *Chemie in unserer Zeit* 42 (2009), 378-392
- [48] S. Bhatia, *Zeolite Catalysis - Principles and Applications*, CRC Press Inc., 1990
- [49] W. Ostwald, Patent GB190200698: Improvements in the Manufacture of Nitric Acid and Nitrogen Oxides, 1902
- [50] Raney, Murray, US Patent 1628190, "Method of producing Finely Divided Nickel", 1927
- [51] BASF, Patent DE235421, Verfahren zur synthetischen Darstellung von Ammoniak aus den Elementen, 1911
- [52] Uhde, Patent DE102009036289A1, Verfahren und Anlage zur Schwefelsäureherstellung, 2011
- [53] H. Lindlar, Ein neuer Katalysator für selektive Hydrierungen, *Helv Chim Acta* (1952), 35, 446–450
- [54] A. Behr, *Angewandte homogene Katalyse*, Wiley-VCH, 2008, S.372
- [55] A. Behr, *Angewandte homogene Katalyse*, Wiley-VCH, 2008, Kapitel 17
- [56] H.-G. Elias, *Makromoleküle: Industrielle Polymere und Synthesen*, John Wiley and Sons, 2009
- [57] H.-G. Rubahn, *Nanophysik und Nanotechnologie*, Vieweg+Teubner, 2004
- [58] G.C. Bond, C. Louis, D.T. Thompson, *Catalysis by Gold*, Imperial College Press,

7. Literaturverzeichnis

- London, 2006
- [59] U. Kernchen, B. Etzold, W. Korth, A. Jess, *Chem. Eng. Technol.* (2007), 30, 8, 985–994
- [60] S. Brunauer, P.H. Emmett, E. Teller: Adsorption of Gases on Multimolecular Layers in, *Journal of the American Chemical Society* 60 (1938), 2, 309–319
- [61] A.B. Abell, K.L. Willis, D.A. Lange: Mercury Intrusion Porosimetry and Image Analysis of Cement-Based Materials. In: *Journal of Colloid and Interface Science.* 211 (1999), 39-44
- [62] P.A. Redhead, *Thermal desorption of Gases Vacuum* 12 (1962), 203-211
- [63] L. Spieß, R. Schwarzer, G. Teichert, H. Behnken, C. Genzel: *Moderne Röntgenbeugung*, Vieweg+Teubner-Verlag, Wiesbaden, 2009
- [64] A. Janz, A. Köckritz, L. Yao, A. Martin, *Langmuir* 26 (2010), 9, 6783-6789
- [65] www.ltc1.uni-erlangen.de/forschung/heterogeneous-catalysis-bild1.jpg
- [66] I. Chorkendorff, J. W. Niemantsverdriet, *Concepts of Modern Catalysis and Kinetics*, John Wiley & Sons (2003)
- [67] D. D. Eley and E. K. Rideal, Parahydrogen conversion on tungsten, *Nature* (1940), 146, 401-2
- [68] P. Mars, D. W. van Krevelen, *Chem. Eng. Sci.* (1954), 3, 41
- [69] L.L. Hench, J.K. West, *Chemical Reviews* 90 (1990), 33
- [70] S. Ruediger, U. Goß, E. Kemnitz, *J. Fluorine Chem.* 128 (2007), 353-368
- [71] U. Schubert, N. Hüsing: *Synthesis of Inorganic Materials*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005
- [72] chiral synthesis on catalyst immobilized in microporous and mesoporous materials, *catalysis reviews* 46 (2004),3-4, 419-492
- [73] M. Schunack, E. Lægsgaard, I. Stensgaard, I. Johannsen, F. Besenbacher, *A Chiral Metal Surface*, 113 (2001), 14, 2693–2696
- [74] M.-Y. Yin, G.-L. Yuan, Y.Q. Wu, M.-Y. Huang, Y.-Y. Jiang, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 147 (1999) 93-98
- [75] T. Osawa, T. Harada, A. Tai, *Catalysis Today* 37 (1997), 465-480
- [76] Y. Orito, S. Imai, S. Niwa, G.H. Nguyen, *J.Synth.Org.Chem. Jpn.* 37 (1979), 173
- [77] Quelle aus Präsentationsfolien von Broschüren und Lernmaterialien
- [78] W.S. Knowles, H.U. Blaser, E. Schmidt, *Large Scale, Asymmetric Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2003
- [79] H.U. Blaser, H.P. Buser, K. Coers, R. Hanreich, H.P. Jalett, E. Jelsch, B. Pugin, H.D. Schneider, F. Spindler, A. Wegmann, *Chimia* 53 (1999), 275
- [80] L.A. Oro, C. Claver Carmen, *Iridium Complexes in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2008
- [81] H.-U. Blaser, B. Pugin, F. Spindler, *J.Mol.Catal.* (2005), 231, 1-20
- [82] A. Cormaa, H. Garciaa, *Adv. Synth. Catal.* (2006), 348, 1391–1412
- [83] A. Köckritz, S. Bischoff, V. Morawsky, U. Prüße, K.-D. Vorlop, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 180 (2002), 231–243
- [84] T. Osawa, T. Harada, A. Tai, *Catalysis Today* 37 (1997), 465-480
- [85] Y. Orito, S. Imai, S. Niwa, *J. Chem. Soc. Jpn.* (1979), 1118–1120
- [86] H.U. Blaser, H.P. Jalett, J. Wiehl, *J. Mol. Catal.* 68 (1991), 215
- [87] V. Vetere, M.B. Faraoni, G.F. Santori, J. Podestá, M.L. Casella, O.A. Ferretti, *Journal*

7. Literaturverzeichnis

- of Catalysis 226 (2004), 457–461
- [88] A. Vargas, A. Baiker, *Journal of Catalysis* 239 (2006), 220–226
- [89] H. Brunner, W. Zettlemeier, *Handbook of Enantioselective Catalysis with Transition Metal Compounds*, Wiley-VCH, Weinheim, 1993
- [90] A. Baiker, H.-U. Blaser, G. Ertl, H. Knözinger, J. Weitkamp, *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, Wiley-VCH, New York, 1997, 2422
- [91] M. Sutyinszki, K. Szöri, K. Felföldi, M. Bartok, *Catalysis Communications* 3 (2002), 125–127
- [92] H.-U. Blaser, H.-P. Jalett, F. Spindler, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 107 (1996), 85–94
- [93] U. Kragl, T. Dwars, *TRENDS in Biotechnology* 19 (2001), 11, 442–449
- [94] (S)-Metolachlor From Dream to Production Process, Uni Rostock, Gastvorlesung Asymmetrische Katalyse, 7.-8. Dez. 2007
- [95] P. Maki-Avela, J. Hajek, D. Yu. Murzin, *Applied Catalysis A: General* 292 (2005), 1–49
- [96] R.I. Masel, *Principles of Adsorption and Reaction on Solid Surfaces*, Wiley, New York, 1996
- [97] B. Chen, U. Dingerdissen, J.G.E. Krauterc, H.G.J. Lansink Rotgerink, K. Möbus, D.J. Ostgard, P. Panster, T.H. Riermeier, S. Seebald, T. Tackec, H. Trauthweine, *Applied Catalysis A: General* 280 (2005), 17–46
- [98] J. Krupka, J. Patera, *Applied Catalysis A: General* 330 (2007), 96–107
- [99] M. Englisch, A. Jentys, J.A. Lercher, *J. Catal.* 166 (1997), 25
- [100] M. Englisch, V.S. Ranabe, J.A. Lercher, *Appl. Catal. A* 163 (1997), 111
- [101] M. Bron, E. Kondratenko, A. Trunschke, P. Claus, *Z. Phys. Chem.* 218 (2004), 405
- [102] U.K. Singh, M.A. Vannice, *Appl. Catal. A* 213 (2001), 1
- [103] M.v. Arx, T. Mallat, A. Baiker, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 148 (1999), 275
- [104] F. Spindler, H.-U. Blaser, "Enantioselective reduction of C=N bonds and enamines with hydrogen" in "Transition Metals for Organic Synthesis", J. Wiley & Sons, Weinheim, p.69, 1998
- [105] A. Levi, G. Modena, G. Scorrano, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1975), 6
- [106] A.G. Becalski, W.R. Cullen, M.D. Fryzuk, B.R. James, G.-J. Kang, S.J. Rettig, *Inorg. Chem.* (1991), 30, 5002
- [107] T. Imamoto, N. Iwadate, K. Yoshida, *Org. Lett.* 8 (2006), 11, 2289–2292
- [108] G.-J. Kang, W.R. Cullen, M.D. Fryzuk, B.R. James, J.P. Kutney, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1988), 1466
- [109] K. Tani, J. Onouchi, T. Yamagata, Y. Kataoka, *Chem. Lett.* (1995), 955
- [110] X. Verdaguer, U.E.W. Lange, S.L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* (1998), 37, 1103
- [111] M.J. Burk, *J. Am. Chem. Soc.* (1991), 113, 8518
- [112] V. I. Tararov, R. Kadyrov, T.H. Riermeier, A. Börner, *Chem. Commun.* (2000), 1867
- [113] Y.-Q. Wang, S.-M. Lu, Y.-G. Zhou, *J. Org. Chem.* 72 (2007), 10, 3729–3734
- [114] S. Gladiali, E. Albericob, *Chem. Soc. Rev.* (2006), 35, 226–236
- [115] A. J. Blaker, J. Martin, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, Wiley-VCH, 2004, 201
- [116] J. Szawkalo, A. Zawdzka, K. Wojtasiewicz, A. Leniewski, J. Drabowicz, Z. Czarnocki, *Tetrahedron: Asymmetry* (2005), 16, 3619

7. Literaturverzeichnis

- [117] M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* 7 (2005), 17, 3781-3783
- [118] S. Hoffmann, A.M. Seayad, B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.* (2005), 44, 7424
- [119] S. Zhou, S. Fleischer, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem.* (2011), 123, 5226–5230
- [120] S. Vargas, M. Rubio, A. Suarez, A. Pizzano, *Tetrahedron Letters* 46 (2005), 2049–2052
- [121] M.N. Cheemala, P. Knochel, *Org. Lett.* 9 (2007), 16, 3089-3092
- [122] F. Cozzi, *Adv. Synth. Catal.* (2006), 348, 1367–1390
- [123] S. Sahoo, P. Kumar, F. Lefebvre, S.B. Halligudi, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 273 (2007) 102–108
- [124] K.A. Rashid, A.J. Lough, R.H. Morris, *Organometallics* 19 (2000), 2655–2657
- [125] R. Margalef-Catala, C. Claver, P. Salagre, E. Fernandez, *Tetrahedron: Asymmetry* 11 (2000), 1469-1476
- [126] M. Takasaki, K. Harada, *Chem. Lett.* (1984), 1745
- [127] T. Kanmera, S. Lee, H. Aoyagi, N. Izmiya, *Tetrahedron Lett.* 46 (1979), 4483
- [128] J.-P. Charles, H. Christol, G. Solladie, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 12 (1970), 4439
- [129] G. Szöllösi, I. Kun, M. Bartok, *Chirality* (2001), 13, 619-624
- [130] F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, John Wiley & Sons, 2006
- [131] P. Comba, *Modeling of Molecular Properties*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2011
- [132] A. Vargas, D. Ferri, A. Baiker, *Journal of Catalysis* 236 (2005), 1–8
- [133] V. Humblot, S. Haq, C. Muryn, W.A. Hofer, R. Ravel, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002), 503
- [134] T. Marcelli, P. Hammar, F. Himoa, *Adv. Synth. Catal.* (2009), 351, 525–529
- [135] K.A. Avery, R. Mann, M. Norton, D.J. Willock, *Topics in Catalysis* 25 (2003), 89
- [136] J.N. James, D.S. Sholl, *Current Opinion in Colloid & Interface Science* 13 (2008), 60-64
- [137] T. Greber, Z. Slijivancanin, R. Schillinger, J. Wider, B. Hammer, *Phys Rev Lett* (2006), 96, 056103
- [138] H.U. Blaser, F. Spindler, M. Studer, *Appl. Catal A: General* 221 (2001), 119
- [139] S. Heiden, H. Zinke, *Weißer Biotechnologie: Industrie im Aufbruch*, 2006, Biocom Media
- [140] M. Bartoszek, M. Beller, J. Deutsch, M. Klawonn, A. Kockritz, N. Nemati, A. Pews-Davtyan, *Tetrahedron* (2008), 64, 1316-1322
- [141] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* (1998), 98, 1372
- [142] C. T. Lee, W. T. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* (1988), 37, 785
- [143] F. Weigend and R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.* (2005), 7, 3297
- [144] S. Huzinaga, J. Andzelm, M. Klobukowski, E. Radzio-Andzelm, Y. Sakai, H. Tatewki, *Gaussian Basis Sets For Molecular Calculations*, ELSEVIER, Amsterdam, 1984
- [145] S.-F. Zhu, J.-B. Xie, Y.-Z. Zhang, S. Li, and Q.-L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* (2006), 128, 12886-12891
- [146] Y.-Q. Wang, S.-M. Lu, Y.-G. Zhou, *Org. Lett.* 7 (2005), 15, 3235-3238
- [147] R. Hess, F. Krumeich, T. Mallat, A. Baiker, *J. Mol. Catal. A Chem.* 212 (2004), 205
- [148] P. Mäki-Arvela, J. Háyeck, T. Salmi, D.Y. Murzin, *Appl. Catal. A: Gen.* 292 (2005), 1
- [149] B. Minder, M. Schurch, T. Mallat, A. Baiker, T. Heinz, A. Pfaltz, *Journal of Catalysis*

7. Literaturverzeichnis

- 160 (1996), 261–268
- [150] M. Schurch, T. Heinz, R. Aeschmann, T. Mallat, A. Pfaltz, A. Baiker, *Journal of Catalysis* 173 (1998), 187–195
- [151] M. Rueping, T. Theissmann, *Chem. Sci.* (2010), 1, 473–476
- [152] Z. Ma, I. Lee, J. Kubota, F. Zaera, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 216 (2004), 199–207
- [153] D.-S. Wang, Q.-A. Chen, W. Li, C.-B. Yu, Y.-G. Zhou, X. Zhang, *J. AM. CHEM. SOC.* (2010), 132, 8909–8911
- [154] D. Ferri, S. Diezi, M. Maciejewski, A. Baiker, *Applied Catalysis A: General* 297 (2006), 165–173
- [155] Ogata, Takagi; *J. Org. Chem.* 35 (1970), 1642
- [156] M. Fleischmann, D. Drettwan, E. Sugiono, M. Rueping, R. M. Gschwind, *Angew. Chem.* (2011), 123, 6488–6493
- [157] D.J. Frurip, L.A. Curtiss, M. Blander, *Journal of the American Chemical Society* 102 (1980), 8, 2610
- [158] A. Riisager, R. Fehrmann, M. Haumann, P. Wasserscheid, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2006), 695–706
- [159] K. Bica, P. Gaertner, *Eur. J. Org. Chem.* (2008), 3235–3250

8. Symbole, Einheiten, Abkürzungen und Symbole

Symbole und Einheiten:

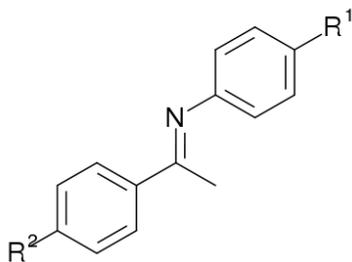
€	Euro	h	Stunde
\$	Dollar	kJ	Kilojoule
°C	Grad Celsius	l	Liter
λ	Lambda	ml	Milliliter
Δ	Differenz	mmol	Millimol
a	Jahr	nm	Nanometer
g	Gramm	t	Tonnen
G	Freie Enthalpie		

Abkürzungen:

Abb.	Abbildung	MS	Massenspektrometrie
ACE	Angiotensin-converting-enzym	MSA	Methansulfonsäure
BRA	Brasilien	Mrd.	Milliarden
C#	Olefine mit # Kohlenstoff Atomen	NMR	nuclear magnetic resonance
CI	Chemische Ionisierung	PCM	polarized continuum model
d#	# deuterierte Wasserstoffe	PE	Polyethylen
DCM	Dichlormethan	PhCOOH	Benzoessäure
DFT	density functional theory	Phen	Phenanthryl
Diag.	Diagramm	PP	Polypropylen
ee	enantiomeric excess	R	Rest
EI	electron Impact	S	Selektivität
ESI	electronspray ionization	s.	siehe
EtOH	Ethanol	Sub.	Substrat
EU	Europäische Union	Tab.	Tabelle
GC	Gas chromatography	TEM	Transmissionselektronenmikroskopie
H ₂ O	Wasser	TFE	2,2,2-Trifluorethanol
IP	intellectual property	TOF	Turn over frequency
H8-BPa	H8-Binaphthol-phosphorsäure-diester	Tol	Toluol
HF-HOiPr	Hexafluoroisopropanol	TON	Turn over number
HOAc	Essigsäure	TSA	Toluolsulfonsäure
Kap.	Kapitel	USA	Vereinigte Staaten von Amerika
Kat.	Katalysator	UV/Vis	Ultraviolett/Visible
lat.	Lateinisch	Vgl.	Vergleich
LC	Liquid chromatography	X	Umsatz
Mio.	Millionen	Y	Ausbeute
Mod.	Modifikator	z.B.	zum Beispiel

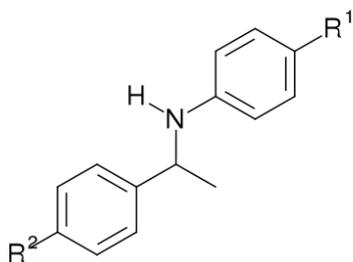
8. Abkürzungen und Symbole

Strukturen



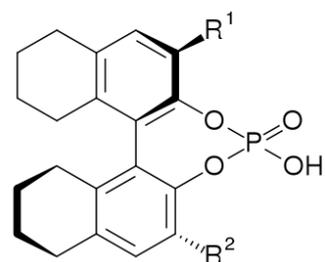
1

- 1a : R¹ = H, R² = H
1b : R¹ = Me, R² = H
1c : R¹ = OMe, R² = H
1d : R¹ = Me, R² = Me
1e : R¹ = OMe, R² = Me



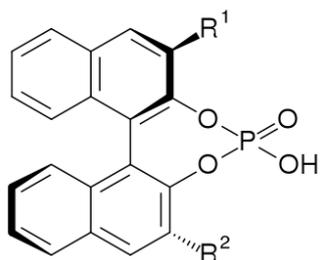
2

- 2a : R¹ = H, R² = H
2b : R¹ = Me, R² = H
2c : R¹ = OMe, R² = H
2d : R¹ = Me, R² = Me
2e : R¹ = OMe, R² = Me



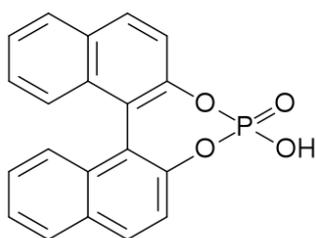
3

- 3a : R¹ = Phen, R² = Phen
3b : R¹ = Mes, R² = Mes
3c : R¹ = Mes, R² = Br
3d : R¹ = 2-Naph, R² = 2-Naph

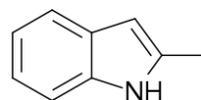


4

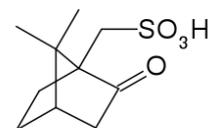
- 4a : R¹ = Phen, R² = Phen
4b : R¹ = 2,4,6-Triisopropylphenyl, R² = 2,4,6-Triisopropylphenyl
4c : R¹ = Triphenylsilyl, R² = Triphenylsilyl



5



6



7

Lebenslauf

Persönliche Daten:

<i>Name</i>	<i>Geburtsort</i>	<i>Geburtstag</i>
Marek Paweł Chęciński	Gdańsk (Polen)	24. November 1982

Ausbildung:

<i>Aug. 1999 – Jun. 2002</i>	Lise-Meitner-Schule in Berlin Abitur Oberstufenzentrum für Naturwissenschaften
<i>Jun. 2002 – Mai 2003</i>	Lise-Meitner-Schule in Berlin physikalisch technischer Assistent - Abschluss mit „sehr gut“ Oberstufenzentrum für Naturwissenschaften
<i>Aug. 2003 – Apr. 2008</i>	Humboldt Universität zu Berlin Chemiestudium - Abschluss mit „Auszeichnung“
<i>Feb. 2007 – Apr. 2007</i>	Leibniz-Institut für Katalyse e.V. Außenstelle Berlin Forschungspraktikum
<i>Nov. 2007 – Apr. 2008</i>	Leibniz-Institut für Katalyse e.V. Außenstelle Berlin Diplomarbeit - heterogene Oxidationskatalyse
<i>Jun. 2008 –</i>	Leibniz-Institut für Katalyse e.V. an der Universität Rostock Dissertation - asymmetrische heterogene Hydrierung

Auszeichnungen:

<i>Mär. 2010</i>	EXIST Gründerstipendium
<i>Jun. 2011</i>	Science4Life VentureCup 2011 – 4. Platz als bestes Chemie StartUP
<i>Jun. 2011</i>	BPW 2011 – 1. Platz Nachhaltigkeitspreis
<i>Sep. 2011</i>	IKT Gründerwettbewerb – 6. Platz

Sonstiges:

<i>Apr. 2010</i>	Gründung des Unternehmens CreativeQuantum
------------------	---

Veröffentlichungen

Posterbeiträge:

Darstellung von Binaphthyl-Derivaten durch Photo-Dehydro-Diels-Alder-Reaktion

Gunnar Müller, Marek Checinski, Pablo Wessig
ORCHEM 2006, Bad Nauheim, 7.-9.09.2006

In-depth study of glycerol etherification on Cs ion-exchanged zeolites

Yuni K. Krisnandi, Marek Checinski, Reinhard Eckelt, Andreas Martin, Manfred Richter
Fats and Oils as Renewable Feedstock for the Chemical Industry, 2.-3.09.2007

Aerobe Oxidation von aliphatischen Alkoholen mit Hilfe Ru-haltiger heterogener Katalysatoren unter milden Bedingungen

M. Checinski, A. Köckritz
42. Jahrestreffen Deutscher Katalytiker, Weimar, 10.-12.03.2009

Aerobic oxidation of aliphatic and benzylic alcohols

A. Köckritz, M. P. Checinski
6th World Conference on Oxidation Catalysis, Lille, 05.-10.07.2009

Asymmetrische heterogene Hydrierung von Iminen: Verwendung von H8-Binaphthyl-Phosphorsäure-Diestern als Modifikatoren

M.P. Checinski, N. Nemat, A. Martin, A. Köckritz
43. Jahrestreffen Deutscher Katalytiker, Weimar, 10.-12.03.2010

“Cobalt-catalysed [2+2+2] cycloaddition: How stable are the axially chiral products?”

K. Kral, M. Checinski, M. Hapke
OMCOS 16, Shanghai, 24.-28.07.2011

“Cobalt-catalysed [2+2+2] cycloaddition: How stable are the axially chiral products?”

K. Kral, M. Checinski, M. Hapke
Wissenschaftsforum, Bremen 04. – 07.09.2011

Computational chemistry for optimizing catalysts and materials

A. Kulesza, M. Checinski
2nd Indo-German Catalysis Conference, 19.-21.06.2011

Quantum chemical High-Throughput screening in applied catalysis

M. Checinski, A. Kulesza
European Workshop on High-Throughput Developments and Applications, 26.-29.02.2012

Publikationen:

Convenient homogeneous and heterogeneous acid catalysed electrophilic amidoalkylation of arenes

Jens Deutsch, Marek Chęciński, Angela Köckritz, Matthias Beller
Catalysis Communications
Volume 10, Issue 4, 10 January 2009, Pages 373-377

Oxidation of alcohols using RuMnCe catalysts

Marek Paweł Chęciński, Angelika Brückner, Jörg Radnik, Angela Köckritz
Applied Catalysis A: General
Volume 366, Issue 1, 15 September 2009, 212-219

Tuning of diglycerol yield and isomer distribution in oligomerization of glycerol supported by DFT-calculations

Andreas Martin, Marek Paweł Chęciński, Manfred Richter
Catalysis Communications
in press - Accepted 12. October 2011

Cyclotrimerization of naphthyldiynes with nitriles: Stereoselectivity and the influence of the size of the backbone for the stability of the biaryl axis

Karolin Krahl, Marek Paweł Chęciński, Marko Hapke
to be submitted - Chemistry - A European Journal

From Sunflower Oil towards 1,19-Diester: Elucidation of a Mechanism

Guido Walther, Leif R. Knöpke, Jabor Rabeah, Marek P. Chęciński, Haijun Jiao, Ursula Bentrup, Angelika Brückner, Andreas Martin, Angela Köckritz
to be submitted - JACS

Asymmetric heterogeneous hydrogenation of Imines with H8-BPa-Derivates on supported catalyst

Marek Paweł Chęciński, Angela Köckritz, Andreas Martin
in progress

Erklärung

Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbstständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit einschließlich Tabellen, Schemata und Abbildungen, die anderen Werken im Wortlaut oder Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat, dass sie noch nicht veröffentlicht worden ist und dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluss des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde.

Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsvorhaben ist mir nicht kommerziell vermittelt worden. Insbesondere habe ich keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen/Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt. Ebenfalls wurde keine gewerbliche Promotionsvermittlung oder -beratung in Anspruch genommen.

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Dazu habe ich keine außer den von mir angegebenen Hilfsmitteln und Quellen verwendet und die den benutzten Werken inhaltlich und wörtlich entnommenen Stellen habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Bestimmungen der Promotionsordnung sind mir bekannt.

Berlin, den

Marek Paweł Chęciński