

Asymmetrische katalytische Hydrierung in Systemen IL / scCO₂ und SILP / scCO₂

Von der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften der
RWTH Aachen University zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der
Naturwissenschaften genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Diplom-Chemikerin
Ziyun Zhang

aus
Beijing, V.R. China

Berichter: Universitätsprofessor Dr. rer. nat. Walter Leitner
Universitätsprofessor Dr. rer. nat. Marcel Liauw

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.2014

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

Diese vorliegende Arbeit entstand am Institut für Technische Chemie und Makromolekulare Chemie der RWTH Aachen University im Zeitraum von April 2007 bis Januar 2012 unter Anleitung von Univ. – Prof. Dr. Walter Leitner.

Erfolgte und geplante Veröffentlichungen:

1. Z. Zhang, Diplomarbeit, RWTH Aachen University **2007**.
2. T. Pullmann, B. Engendahl, Z. Zhang, M. Hölscher, A. Zanotti-Gerosa, A. Dyke, G. Franciò, W. Leitner, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7517.
3. Z. Zhang, G. Franciò, W. Leitner, „Asymmetric Hydrogenation of Imines in Ionic Liquid/CO₂ Media“ In Vorbereitung.
4. Z. Zhang, J. Theuerkauf, U. Hintermair, T. Pullmann, M. Eggenstein, G. Franciò, W. Leitner, „Asymmetric continuous Hydrogenation of C=C bond in CSTR and PFR“ In Vorbereitung.

Abkürzungen

4MBP	4-Methyl-N-butyl pyridinium
acac	Acetylacetonat
BArF	Tetrakis[3,5]-bis(trifluoromethyl)phenylborat
BMIM	1-Butyl-3-methylimidazolium
BPR	Hinterdruckregulator
BTA	Bis(trifluoromethylsulfonyl)imid
c	Konzentration
COD	1,5-Cyclooctadien
CSTR	kontinuierliche Rührkessel
δ	Chemische Verschiebung
DCM	Dichlormethan
DMI	Dimethylitakonat
ee	Enantiomerenüberschuss
EMIM	1-Ethyl-3-methylimidazolium
eq	Äquivalent
Et	Ethyl
EtSO ₄	Ethylsulfat
h	Stunde
HPLC	High Performance Liquid Chromatographie
ICP	Inductively Coupled Plasma
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
IL	ionische Flüssigkeit
<i>K</i>	Verteilungskoeffizient
Kat.	Katalysator
KW	Kohlenwasserstoff
L	Ligand
Lit.	Literatur
LM	Lösungsmittel
MEA-Imin	(2-Ethyl-6-methyl-phenyl)-(2-methoxy-1-methyl-ethyliden)-amin
NAA	2-Ethyl-N-(1-methoxypropan-2-yl)-6-methylanilin
min	Minute
mLn	Normmilliliter

N ₁₁₁₄	N,N,N-trimethylbutan-1-aminium
NMIM	3-Methyl-1-nonyl-imidazolium
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie
Nr	Nummer
OAc	Acetat
OTf	Triflat
p	Druck
PMIM	3-Methyl-1-pentyl-imidazolium
ppm	parts per million
ρ	Dichte
RT	Raumtemperatur
S/C	Substrat/Katalysator
scCO ₂	überkritisches CO ₂
SIB	ship-in-the-bottle
SILP	supported ionic liquid phase
SLP	supported liquid phase
Sub.	Substrat
t	Zeit
τ	Verweilzeit
T	Temperatur
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
TFA	Trifluoroessigsäure
THF	Tetrahydrofuran
tmi	2,3,3-Trimethyl-3 <i>H</i> -indol
TMS	Tetramethylsilan
TOF	turnover frequency
TON	turnover number
ü.N.	über Nacht

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Asymmetrische Hydrierung	1
1.2. Immobilisierung chiraler Hydrierkatalysatoren	4
1.3. Immobilisierung in Gegenwart von CO ₂	12
2. Aufgabenstellung	18
3. Iminhydrierung	19
3.1. Einleitung	19
3.1.1. Allgemeines	19
3.1.2. Hydrierung azyklischer Imine	23
3.1.3. Hydrierung heteroaromatischer Verbindungen	26
3.1.4. Iminhydrierung im Zweiphasensystem IL / scCO ₂	30
3.2. Ergebnisse und Diskussion	33
3.2.1 Hydrierung azyklischer Imine	33
3.2.1.1. Testreaktion und Bedingungen	33
3.2.1.2. Ligandenscreening	35
3.2.2. Hydrierung zyklischer Imine	38
3.2.2.1. Testreaktion mit unterschiedlichen Substraten	38
3.2.2.2. Ligandenscreening	43
3.2.2.3. Detaillierte Untersuchung des Katalysatorsystems [Ir]/Ligand 19	48
3.3. Zusammenfassung	57
4. Olefinhydrierung	59
4.1. Einleitung	59
4.1.1. Allgemeines	59
4.1.2. Hydrierung von 1-(Trifluoromethyl)vinylacetat	64
4.2. Ergebnisse und Diskussion	67
4.2.1. Entwicklung des Katalysatorsystems	67
4.2.1.1. Ligandenscreening	67
4.2.1.2. Einfluss der Reaktionsparameter	69
4.2.2. Verteilungskoeffizienten	74
4.2.3. Kontinuierliche enantioselektive Hydrierung	75

4.2.3.1. Immobilisierung in flüssiger Phase (IL / scCO ₂).....	75
4.2.3.2. Immobilisierung mit festem Träger (SILP / scCO ₂)	82
4.3. Zusammenfassung.....	91
5. Zusammenfassung und Ausblick.....	95
6. Experimenteller Teil	98
6.1. Präparative und analytische Methoden	98
6.2. Synthesevorschriften.....	100
6.2.1. Synthese von [EMIM][EtSO ₄].....	100
6.2.2. Synthese von [EMIM][BTA]	101
6.2.3. Synthese von <i>N</i> -(1-phenylethyliden)anilin	102
6.2.4. [Rh(cod){(<i>S_a</i> , <i>R_c</i>)-(Xyl ₂ P,1-Nph)-QUINAPHOS}][BF ₄]	103
6.3. Durchführung der Katalyseversuche	105
6.3.1. Satzweise Hydrierung.....	105
6.3.2. Kontinuierliche Hydrierung	111
7. Literatur	116

1. Einleitung

1.1. Asymmetrische Hydrierung

Chirale Verbindungen verhalten sich wie Bild und Spiegelbild zueinander und können nicht zur Deckung gebracht werden. Seit Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts gewann die Herstellung enantiomerenreiner Produkte immer mehr an Bedeutung, als man zu verstehen begann, dass zwei Enantiomere völlig unterschiedliche biologische Wirkungen haben können. Während das eine Enantiomer die erwünschte Wirkung für den pharmazeutischen Zweck zeigt (Eutomer), kann das andere Enantiomer unwirksam sein und sogar eine Schädigung hervorrufen (Distomer). Daher strebt man an, möglichst enantiomerenreine Verbindungen herzustellen.

Es gibt verschiedene Wege eine enantiomerenreine Verbindung zu erhalten.^[1] Ein einfacher Weg ist die Derivatisierung eines enantiomerenreinen Ausgangsstoffes aus dem sogenannten chiral pool.^[2] Alternativ kann man durch Racematspaltung, d.h. chromatographisch, durch Kristallisation, kinetische Spaltung oder dynamische kinetische Racematspaltung das reine Enantiomer erhalten. Weiterhin besteht die Möglichkeit über ein chirales Auxiliar, welches an das Substrat gebunden ist und nach der Reaktion wieder abgespalten wird, das bevorzugte Enantiomer in der Synthese selektiv zu erhalten. Außerdem kann man durch asymmetrische Katalyse aus prochiralen Verbindungen chirale Produkte in enantiomeren angereicherter Form herstellen. Die chirale Information kann durch ein chirales Lösungsmittel,^[3] vor allem aber durch organokatalytische,^[4] enzymkatalytische^[5] und / oder metallorganische Katalysatoren^[6] im Reaktionssystem bereitgestellt werden.

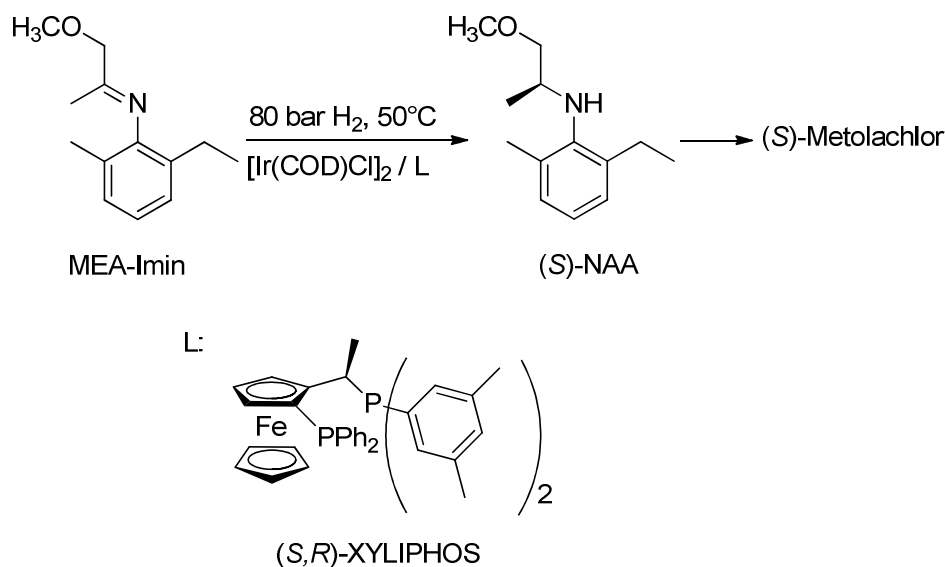
Enantioselektive Reduktionen gehören mit zu den wichtigsten Reaktionen in der asymmetrischen Synthese. Insbesondere ist die asymmetrische Hydrierung unter Verwendung metallorganischer Katalysatoren von großer Bedeutung.^[7]

Über erste Versuche zur enantioselektiven Hydrierung wurde in den späten 1930er Jahren berichtet.^[8] Im Jahr 1968 berichteten Knowles und Horner unabhängig voneinander über die asymmetrische Hydrierung unter Verwendung von Rh-Komplexen mit chiralen Phosphinen. Seitdem wurden unterschiedlichste chirale Phosphor enthaltende Liganden synthetisiert, von denen viele eine fast vollständige Kontrolle der Enantioselektivität ermöglichen. Durch die Komplexierung mit Übergangsmetallen, z. B. Rh, Ru und Ir, wurden immer mehr effiziente Systeme für die asymmetrische Hydrierung entwickelt. Allerdings sind die Systeme im

1. Einleitung

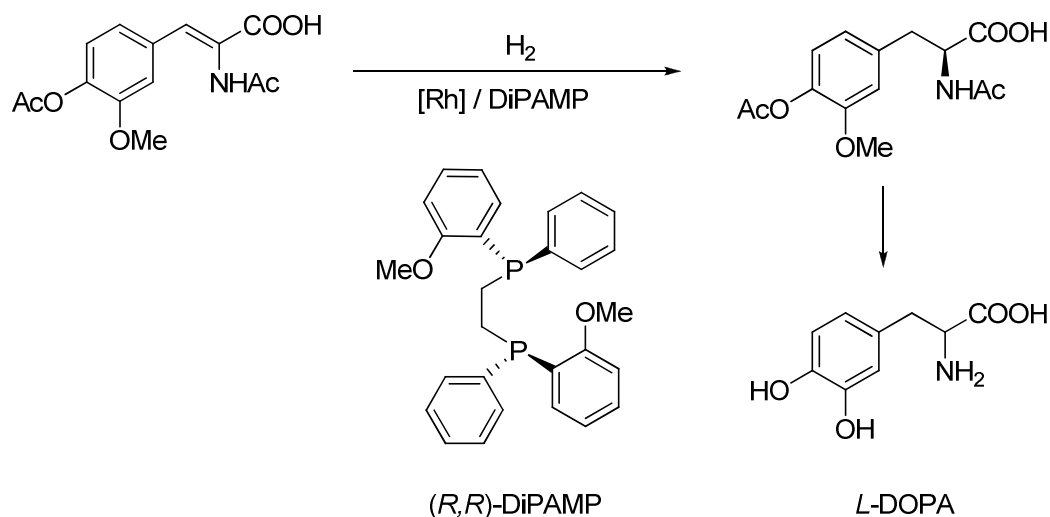
Allgemeinen immer auf bestimmte Klassen von Substraten spezialisiert. Es gibt kein universales Katalysatorsystem, welches für alle Substrate geeignet ist. Die asymmetrische Hydrierung lässt sich bezogen auf das Substrat in die drei Klassen C=N-, C=O-, und C=C-Doppelbindung einteilen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird die Hydrierung von Iminen (C=N) und Olefinen (C=C) betrachtet.

Die asymmetrische Hydrierung von Iminen bietet einen attraktiven Zugang zu enantiomerenreinen oder zumindest angereicherten chiralen Aminen. Chirale Amine sind bedeutende Zwischenprodukte für die Herstellung von vielen biologisch aktiven Verbindungen.^[9] Ein erfolgreiches Beispiel ist die Herstellung des (S)-Metolachlors, das derzeit die mengenmäßig größte technische Anwendung der metallorganischen asymmetrischen Katalyse darstellt (Schema 1-1).^[10] Eine ausführliche Vorstellung der asymmetrischen Iminhydrierung wird in Kapitel 3.1. gegeben.



Schema 1-1: Die Herstellung von (S)-Metolachlor.

Die asymmetrische Hydrierung von C=C bietet Zugang zu einer Vielzahl chiraler Strukturen mit toleriert Substituenten und funktionelle Gruppen an der Doppelbindung, z. B. Aminosäuren. Eine wichtige industrielle Anwendung war die Herstellung des Parkinson Medikamentes L-DOPA (Schema 1-2), wobei ein Enantiomerenüberschuss von bis zu 95% erzielt wurde.^[11] Die Einführung dieses technischen Verfahrens war ein Meilenstein in der Anwendung der metallorganischen Katalyse.



Schema 1-2: Die Herstellung von *L*-DOPA.

Seitdem hat die Entwicklung immer neuer Ligandensysteme zu einem enormen Fortschritt in diesem Forschungsgebiet beigetragen, so dass eine Vielzahl von Substraten mittlerweile mit hohen Enantioselektivitäten hydriert werden können.^[12] Bei der C=C-Hydrierung unterscheidet man zwischen stark funktionalisierten (z. B. Dimethylitakonat) und schwach oder nicht funktionalisierten (z. B. Stilben-Derivaten) Olefinen. Die asymmetrische Hydrierung der zweiten Substratsklasse ist dabei wesentlich schwieriger.^[13] In Kapitel 4.1 wird die asymmetrische Hydrierung von C=C Doppelbindungen eingehend dargestellt.

1.2. Immobilisierung chiraler Hydrierkatalysatoren

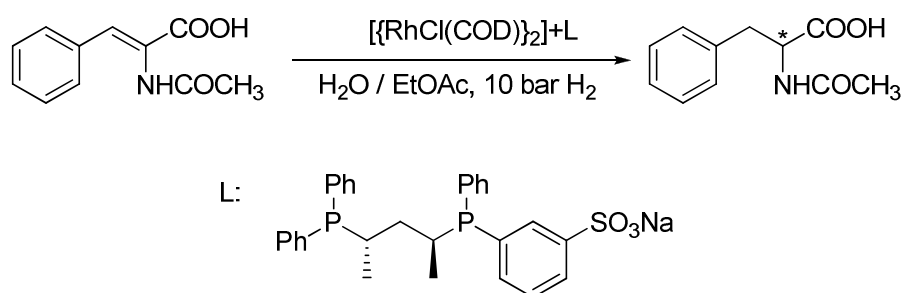
Ein allgemeines Problem der homogenen Katalyse ist die Produktabtrennung vom Katalysator. Nach der Reaktion liegen das Produkt, der Katalysator und die Additive gemeinsam in einer Phase vor. Die konventionelle Trennung durch Destillation oder Extraktion ist nicht immer praktikabel und/oder führt zur Deaktivierung des Katalysators. Um das Problem der Abtrennung des Produkts und der Wiederverwendung des homogenen Katalysators zu lösen, gibt es verschiedene Möglichkeiten, die in der industriellen Produktion genutzt werden. Die physikalische Barriere, die eine Unterscheidung der Komponenten ermöglicht, bestimmt die Wahl der entsprechenden Methode.^[14] Im Folgenden werden ein paar ausgewählte Beispiele vorgestellt. Wenn die Flüchtigkeit die Separationsbarriere ist, wird das Produkt entweder durch Destillation (z. B. Herstellung von Essigsäure nach dem Monsanto-Verfahren) oder durch Austrag mit überschüssigem Reaktantgas (z. B. Wacker-Höchst-Oxidation) abgetrennt. Wenn die Barriere die Löslichkeit eines Feststoffs in einer Flüssigkeit darstellt, wird das Produkt durch Kristallisation und anschließende Filtration gewonnen (z. B. L-DOPA-Synthese). Bei der Hydroformylierung von Propen/Buten nach dem Ruhrchemie/Rhône-Poulenc Verfahren sind Produkt und Katalysator in zwei nicht mischbaren flüssigen Phasen gelöst und werden durch Dekantieren voneinander abgetrennt. Oder der Katalysator kann auf einem Harz (z. B. Merrifield-Resin) immobilisiert und in einem Wirbelschichtreaktor eingesetzt werden (z. B. Essigsäuresynthese nach Acetica/Chiyoda). Diese Beispiele machen deutlich, dass es keine universelle Lösung für alle Reaktionstypen gibt.

Viele Forschungsgruppen haben versucht, neue Methoden für die Abtrennung zu entwickeln. Im Folgenden werden hauptsächlich Beispiele für die Immobilisierung chiraler Katalysatoren für Hydrierungsreaktionen vorgestellt.

Flüssig-flüssig Zweiphasensystem

Im Allgemeinen bestehen flüssig-flüssig Zweiphasensysteme aus zwei nicht miteinander mischbaren Flüssigkeiten. Durch die Variation von funktionellen Gruppen des Liganden kann man die Polarität des Katalysators beeinflussen. Je nachdem, ob

die Produkte polar oder unpolar sind, entscheidet man, in welcher Phase sich der Katalysator lösen soll. Wenn das Produkt unpolar ist, wird die Katalysatorphase polar eingestellt. Dazu wird der Katalysator in einer Phase (z. B. Wasser oder ionische Flüssigkeit) gelöst und somit „immobilisiert“. Das Substrat und das Produkt sind dann bevorzugt in der unpolaren Phase gelöst, weshalb nach der Reaktion das Produkt vom Katalysator leicht abgetrennt werden kann. Eines der Hauptprobleme in solchen Systemen ist der Massentransport zwischen den beiden Phasen, welchen beispielsweise durch den Einsatz eines oberflächenaktiven Stoffes erhöht werden kann. Ein anderes Problem ist das Katalysatorleaching aus der Katalysatorphase. In der Literatur wurden einige Beispiele von enantioselektiven Hydrierung im Zweiphasensystem Wasser / organisches Lösungsmittel beschrieben. Ein Beispiel hierfür ist die Hydrierung von (Z)-2-Acetamido-3-phenylacrylsäure in H₂O / EtOAc (1/1).^[15] Der verwendete Ligand ist in Schema 1-3 dargestellt.



Schema 1-3: Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierung von (Z)-2-Acetamido-3-phenylacrylsäure im Zweiphasensystem H₂O / EtOAc.^[15]

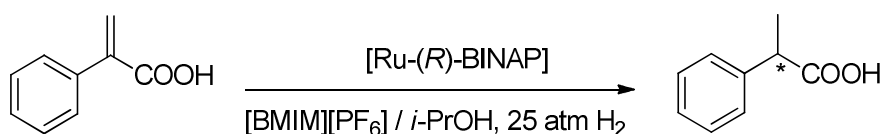
Der von de Vries *et al.* erzielte Enantiomerenüberschuss betrug 87% bei RT unter einem Wasserstoffdruck von 10 bar. Die Ergebnisse zeigen, dass das wässrige Zweiphasensystem als Reaktionsmedium für die asymmetrische Hydrierung geeignet sein kann. Allerdings bleiben noch viele Fragen zu klären, bevor entschieden werden kann, ob es in einem praktischen Verfahren realisierbar ist.

Alternativ können ionische Flüssigkeiten (ILs) anstatt Wasser für die Immobilisierung des Katalysators verwendet werden. ILs sind niedrig schmelzende Salze, die bei Temperaturen von unter 100 °C flüssig sind.^[16] Sie bestehen ausschließlich aus Ionen und zeigen deshalb ionische Eigenschaften. Durch Variation von Kationen und Anionen kann man eine Vielzahl von ILs mit unterschiedlichen Eigenschaften herstellen. Da viele metallorganische Katalysatoren kationische Verbindungen sind, besitzen sie in der Regel eine gute Löslichkeit in ILs und ihre Aktivität kann durch die

Wahl des Anions gesteuert werden.^[17] Dagegen hat die kationische Komponente des ILs keinen starken Einfluss auf die Katalysatorperformance. In einigen Veröffentlichungen werden ILs als „tailor-made solvents“ bezeichnet. Sie haben in der Regel keinen messbaren Dampfdruck und bilden mit vielen organischen Lösungsmitteln zwei Phasen. Diese Eigenschaften sind vorteilhaft für die Produktabtrennung, wenn das Produkt durch Destillation oder Extraktion isoliert werden kann.

Das erste Beispiel für die asymmetrische Hydrierung in IL wurde von Chauvin und Olivier vorgestellt, wobei α -Acetamidozimtsäure im Zweiphasensystem [BMIM][SbF₆] / *i*-PrOH in Gegenwart von [Rh(COD)(-)-DIOP][PF₆] umgesetzt wurde.^[18] Der Enantiomerenüberschuss lag bei 64% und das Produkt konnte quantitativ abgetrennt werden. Die Katalysator enthaltende IL-Lösung konnte erfolgreich rezykliert werden und nochmal verwendet werden.

In den folgenden Jahren wurde eine rasch wachsende Zahl von Hydrierungsreaktionen im Zweiphasensystem IL / organische Lösungsmittel entwickelt.^[19] Ein Beispiel mit Ru-Katalysator wurde von Dupont *et al.* beschrieben.^[20] Hier erfolgte die asymmetrische Hydrierung von 2-Phenylacrylsäure in Gegenwart von [Ru(*R*)-BINAP] unter einem Wasserstoffdruck von 25 atm (Schema 1-4, Tab. 1-1). Unter den Reaktionsbedingungen wurden volle Umsätze mit 69%-77% *ee* erzielt. Die Katalysator enthaltende IL-Phase konnte ohne feststellbare Verluste an Aktivität und Enantioselektivität mehrmals wiederverwendet werden.



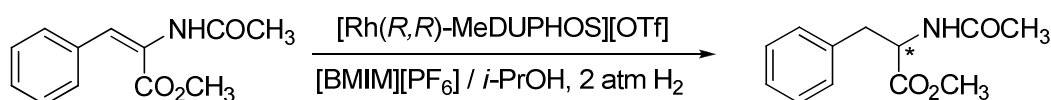
Schema 1-4: Ru-katalysierte asymmetrische Hydrierung von 2-Phenylacrylsäure im Zweiphasensystem IL / organische Lösungsmittel.^[20]

Tab. 1-1: Ru-katalysierte asymmetrische Hydrierung von 2-Phenylacrylsäure im Zweiphasensystem IL / organische Lösungsmittel.^[20]

Nr.	Katalysator	$p(\text{H}_2)$ [atm]	Umsatz [%]	ee [%]
1	<i>in situ</i> Ru-(<i>R</i>)-BINAP	35	99	69 <i>R</i>
2	Rezyklisierung von Nr. 1	22	99	72 <i>R</i>
3	Rezyklisierung von Nr. 2	25	99	77 <i>R</i>
4	Rezyklisierung von Nr. 3	25	99	70 <i>R</i>

Reaktionsbedingungen: [Ru] = 0.034 mmol; Sub : Kat = 80; *i*-PrOH = 30 mL; [BMIM][PF₆] = 3 mL; *t* = 20 h.

Ein Beispiel mit besonders hohem *ee* wurde von Geresh *et al.* berichtet (Schema 1-5).^[21] In diesem Fall wurde der Komplex [Rh(*R,R*)-MeDUPHOS][OTf] in [BMIM][PF₆] gelöst und immobilisiert. Nach der Reaktion konnte das in der *i*-PrOH-Phase enthaltene Produkt leicht von der IL-Phase durch Dekantieren abgetrennt werden. Der Umsatz sank mit der Rezyklisierung, wobei der *ee*-Wert bei 95±1% weitgehend konstant blieb. Die Ergebnisse sind in Tab. 1-2 angegeben.

Schema 1-5: Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierung von (*Z*)-Methyl- α -acetoamidocinnamat in [BMIM][PF₆] / *i*-PrOH.Tab. 1-2: Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierung von (*Z*)-Methyl- α -acetoamidocinnamat in [BMIM][PF₆] / *i*-PrOH.

Nr.	Katalysator	Umsatz [%]	ee [%]
1	[Rh(<i>R,R</i>)-MeDUPHOS][OTf]	83	96 <i>R</i>
2	Rezyklisierung von Nr. 1	64	96 <i>R</i>
3	Rezyklisierung von Nr. 2	62	95 <i>R</i>
4	Rezyklisierung von Nr. 3	60	94 <i>R</i>
5	Rezyklisierung von Nr. 4	58	94 <i>R</i>

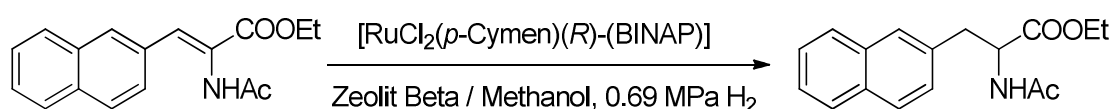
Reaktionsbedingungen: [Rh] = 10 μ mol; *i*-PrOH = 5-7 g; [BMIM][PF₆] = 5 g; r.t.; *t* = 20 min.

Außer den hier diskutierten Beispielen, gibt es noch weitere Katalysatorsysteme, welche ebenfalls für die asymmetrische Hydrierung im Zweiphasensystem IL / organische Lösungsmittel geeignet sind. Vor kurzem beschrieb die Gruppe von Gade beispielsweise den Einsatz polykationischer Rh-Katalysatoren im Zweiphasensystem IL / *i*-PrOH in der asymmetrischen Hydrierungsreaktion von (*Z*)-Methyl- α -acetamidocinnamat.^[22] Die Rezyklisierungsexperimente zeigten, dass die Enantioselektivität des Katalysators während drei Zyklen konstant blieb. Es wurde keine Information über das Metalleaching in der Publikation angegeben. Generell sind die Verteilungskoeffizienten für Katalysatoren in ILs mit Lösungsmitteln nur selten quantitativ untersucht. Man kann aber davon ausgehen, dass sowohl die Querlöslichkeit von Katalysatoren als auch der ILs selbst in relativ polare Solventien wie *i*-PrOH nicht zu vernachlässigen sind.

Immobilisierung auf festen Trägermaterialien

Eine alternative Methode ist die Immobilisierung des Katalysators auf festen Trägermaterialien, z. B. Silica, Aluminiumoxid, Aktivkohle, feste Polymere.

Der einfachste Weg ist die Immobilisierung durch Physisorption des Katalysators auf einem porösen Trägermaterial. Ein frühes Beispiel hierfür stammt aus dem Jahr 1997. Der chirale Katalysator $[\text{RuCl}_2(p\text{-Cymen})(R)\text{-(BINAP)}]$ wurde auf Zeolit Beta physisorbiert. Die Reaktion wurde in Methanol durchgeführt und vollständiger Umsatz mit 82.3% ee erzielt.^[23]



Schema 1-6: Asymmetrische Hydrierung mit dem auf Zeolit Beta immobilisierten Ru-Katalysator.^[23]

Eine andere Möglichkeit betrifft die gekapselten homogenen Katalysatoren, sogenannte ship-in-the-bottle (SIB) Katalysatoren. Zeolite sind poröse Materialien mit internem Käfig, in den der Katalysator eingesperrt und somit immobilisiert werden kann.^[24] Allerdings gibt es nur wenige Beispiele für die asymmetrische Hydrierung unter Verwendung von SIB-Katalysatoren.^[25]

Die Verankerung des Liganden mit den Trägermaterialien stellt eine weitere Möglichkeit zur Immobilisierung dar. Hierbei wird der Ligand des homogenen Katalysators kovalent an das Trägermaterial gebunden. Mit der Auswahl der

Abstandhalter zwischen dem Ligand und dem Trägermaterial kann man die Distanz zwischen katalytisch aktivem Zentrum und Träger steuern. Eines der am häufigsten verwendeten Reagenzien für die Anbindung ist funktionalisiertes Trialkoxysilan. Außerdem finden noch Tetraethoxyorthosilikat, organisches Phosphonat und unterschiedliche Polymere Anwendung.^[7] Ein Beispiel wurde von Wolfson *et al.* für die asymmetrische Hydrierung von Methyl-2-acetamidoacrylat unter Verwendung von $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{Me-DUPHOS})][\text{CF}_3\text{SO}_3]$ in vernetztem Polyvinylalkohol (PVA) vorgestellt. Als Lösungsmittel für diesen, bereits umfassend untersuchten Versuch, diente Wasser. Nach dem zweiten Zyklus konnte eine stabile Enantioselektivität von 95.7% erreicht werden.^[26] Es gibt viele rezyklisierbare Katalysatorensysteme, welche ähnliche Ergebnisse im Vergleich zu den entsprechenden homogenen Katalysen lieferten. Allerdings ist für diese Methode ein zusätzlicher Syntheseschritt zur Anbindung des Katalysators auf dem Trägermaterial notwendig, um das Metallleaching durch hohe Stabilität zu vermeiden.

Neben der kovalenten Verankerung gibt es auch ionische Anlagerung zwischen dem Ligand oder dem Metall und dem Trägermaterial durch Ionenaustausch. Die Voraussetzung dafür ist, dass der Metallkomplex und das Trägermaterial ionische Verbindungen sind.^[27]

Eine weitere interessante Methode ist die Adsorption eines Katalysators in Lösung auf ein inertes poröses Trägermaterial, z. B. Silica, Aluminiumoxid, welches eine sehr große Oberfläche besitzt. Als Lösungsmittel kann man z. B. Glykol oder ionische Flüssigkeiten benutzen. Diese Verfahren nennt man supported liquid phase (SLP). In Abb. 1-1 ist eine graphische Darstellung von einem SILP-Katalysator (supported ionic liquid phase) gezeigt.^[28]

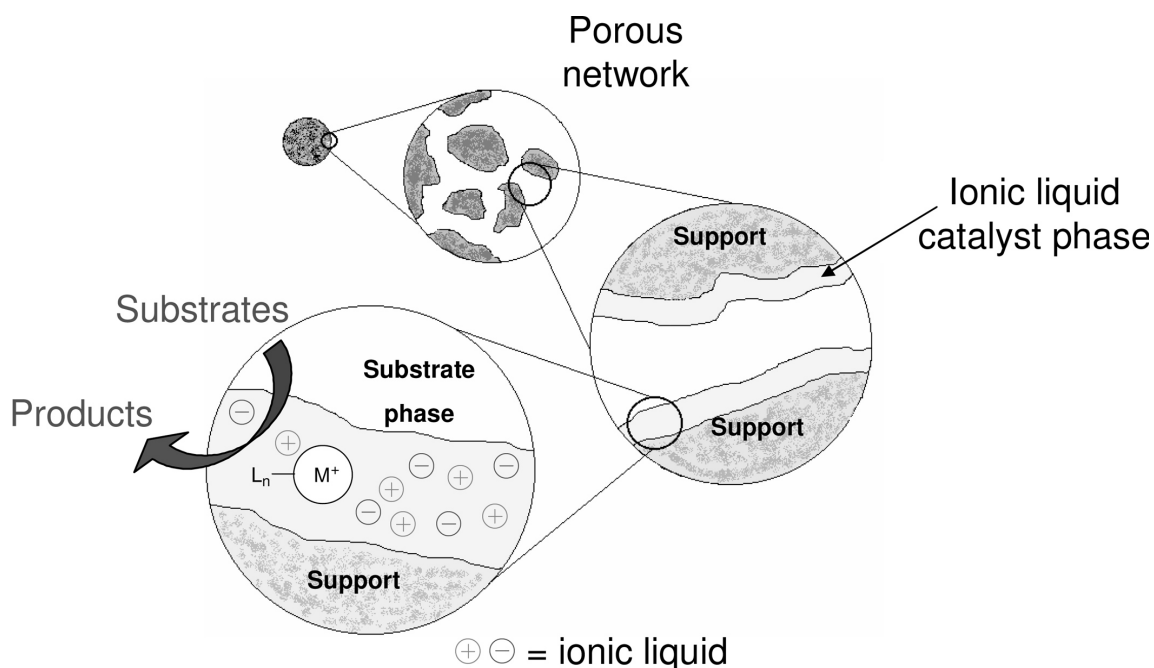
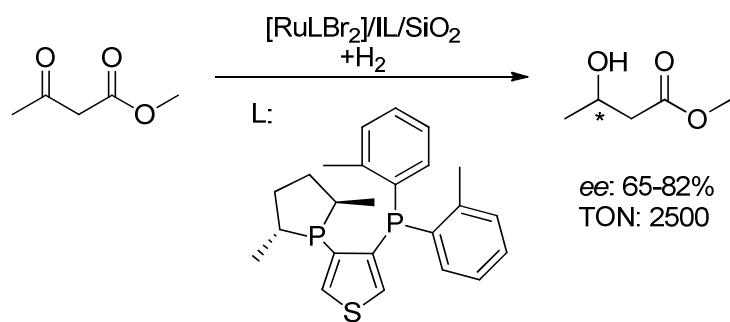


Abb. 1-1: Darstellung eines SILP-Katalysators.^[29]

Es wurden bereits eine Reihe verschiedener Reaktionen unter Verwendung von SILP-Systemen veröffentlicht.^[30] In vielen Fällen zeigen die SILP-Katalysatoren hohe Aktivitäten und (Enantio)-Selektivitäten unter milden Reaktionsbedingungen. Des Weiteren ist die Abtrennung der Produkte vom Reaktionsgemisch stark vereinfacht. Der Nachteil ist, dass in den meisten Fällen die Verwendung von SILP auf die Gasphase begrenzt ist.^[29] In der flüssigen Phase besteht das Risiko, dass der Katalysator aus der IL-Phase aufgrund der geringen IL-Menge ausgetragen / extrahiert wird. Im schlimmsten Fall kann es dazu kommen, dass die dünne IL-Schicht physikalisch durch konvektiven Fluss entfernt wird.

Ein erfolgreiches Beispiel wurde von Wasserscheid *et al.* vorgestellt. Methylacetoacetat wurde asymmetrisch kontinuierlich unter Verwendung eines chiralen Ru-Katalysators, welcher in [EMIM][BTA] gelöst und auf Silica 30 aufgebracht wurde, bei 125°C und mit einem Druck von 10 bar in einer Gasphasen-Reaktion hydriert. Eine Enantioselektivität von 65-82% konnte über 100 h beobachtet werden. Die total TON betrug 2500. Es wurde kein Leaching von Ru, P und S detektiert.^[31]



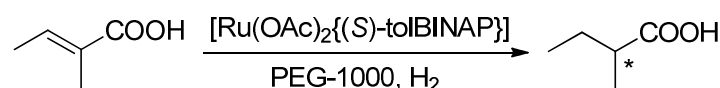
Schema 1-7: Asymmetrische kontinuierliche Hydrierung von Methylacetoacetat unter Verwendung von SILP-Katalysator.^[31]

1.3. Immobilisierung in Gegenwart von CO₂

Zweiphasensystem PEG / CO₂

In den oben genannten Beispielen wurden organische Lösungsmittel für die Reaktionen verwendet, sofern diese nicht in der Gasphase durchgeführt werden konnten. Statt organischer Lösungsmittel gibt es die Möglichkeit, überkritisches CO₂ (scCO₂) einzusetzen, was ökologische Vorteile bieten kann.^[32] Aufgrund der Mischbarkeit von scCO₂ mit vielen Gasen und der fehlenden Phasengrenze zwischen flüssiger und gasförmiger Phase kann die Massentransferlimitierung umgangen werden. In manchen Fällen können die extraktiven Eigenschaften von scCO₂ ausgenutzt werden, wodurch die Abtrennung von Produkt und Katalysator vereinfacht wird.

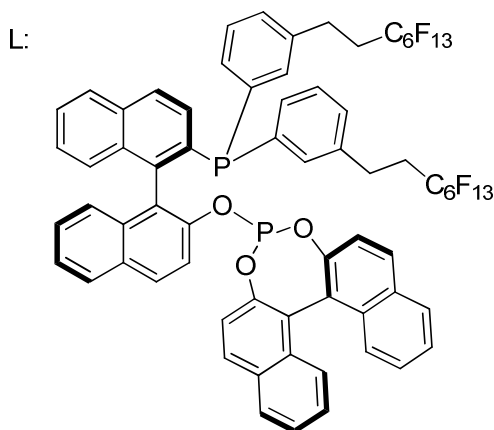
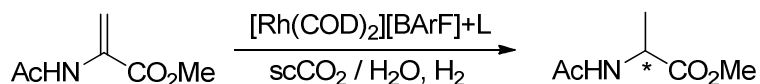
Jessop *et al.* beschrieb die Hydrierung von Tiglinsäure unter Verwendung eines chiralen Ru-Katalysators in Gegenwart von PEG-1000 (Schema 1-8). PEG besitzt viele attraktive Eigenschaften, welche für die Abtrennung als Katalysatorphase sehr interessant sind. PEG ist billig, für Komplexe ein gutes Lösungsmittel und nicht toxisch.^[33] Nach der Reaktion wurde die Reaktionsmischung mit CO₂ extrahiert und der Katalysator konnte bei gleich bleibender Aktivität wiederverwendet werden.



Schema 1-8: Die Hydrierung in PEG-1000 mit Extraktion von CO₂.

Invertiertes Zweiphasensystem scCO₂ / H₂O

CO₂ kann auch als stationäre Phase zur Immobilisierung des Katalysators eingesetzt werden. Ein solches invertiertes Zweiphasensystem scCO₂ / Wasser wurde von Leitner *et al.* vorgestellt. Hier wurde der Katalysator durch Modifikation in der CO₂-Phase immobilisiert, wobei das polare Produkt bevorzugt in der Wasserphase gelöst war. Die Enantioselektivität betrug 98.4%. Der Katalysator konnte mindestens fünfmal wieder verwendet werden, ohne dass große Verluste an Aktivität und Enantioselektivität beobachtet wurden.^[34]



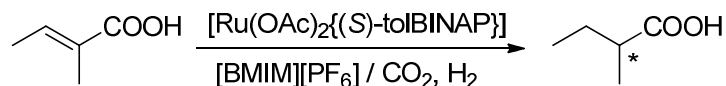
Schema 1-9: Enantioselektive Hydrierung im invertierten Zweiphasensystem $\text{scCO}_2 / \text{H}_2\text{O}$.^[34]

Zweiphasensystem IL / scCO_2

Die Kombination von IL und scCO_2 führt zu weiteren interessanten Eigenschaften und Vorteilen gegenüber den klassischen organischen Lösungsmitteln. Es ermöglicht die Immobilisierung des Katalysators und kann in vielen metallorganischen Katalysen eingesetzt werden. Es besteht vielfach kein Bedarf für die Modifizierung des Katalysators wie in reinem CO_2 . Außerdem kann CO_2 den Schmelzpunkt und die Viskosität der IL erniedrigen, wodurch der Massentransport und die Löslichkeit von Gasen begünstigt wird.^[30a, 35] Daher kann das Produkt mit CO_2 extrahiert werden, ohne das Produkt mit IL zu kontaminieren. CO_2 ist gut löslich in der IL-Phase, allerdings ist IL nicht löslich in CO_2 . Ein resultierender Vorteil ist die Erhöhung der Wasserstofflöslichkeit in IL in Gegenwart von CO_2 .^[36] Diesen Effekt kann man für Hydrierungsreaktionen ausnutzen, da so der Wasserstoffpartialdruck niedrig gehalten werden kann.

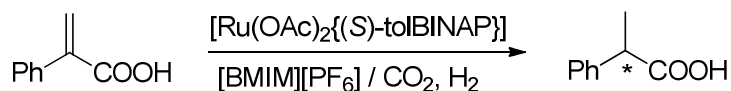
Ein erstes Beispiel für dieses Konzept wurde 1994 von Jessop *et al.* für die Herstellung von Dimethylformamid in überkritischem CO_2 beschrieben.^[37] Hier wurden CO_2 und Dimethylamin als Reaktanten eingesetzt, die flüssiges Dimethylammoniumcarbammat (DIMCARB) bilden. Anschließend wurden viele weitere Reaktionen im Zweiphasensystem IL / CO_2 entwickelt, z. B. Hydrovinylisierung, Hydroformylierung, Oxidation, Hydrierung, Polymerisierung und Dimerisierung.^[30a, 38] Die enantioselektive Hydrierung nicht gesättigter Säuren wurde ebenfalls erstmals von Jessop *et al.* vorgestellt.^[39] Wie in Schema 1-10 dargestellt, wurde ein chiraler

Ru-Katalysator verwendet. Der Partialdruck von Wasserstoff betrug 5 bar. Der ee-Wert dieser Reaktion lag bei 85% in Gegenwart von 70 bar CO₂. Im Vergleich zum Ergebnis in reiner IL (93% ee) war der Enantiomerenüberschuss niedriger.



Schema 1-10: Die asymmetrische Hydrierung von Tiglinsäure in IL / CO₂.^[39]

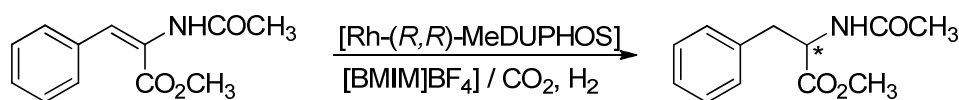
Atropsäure wurde ebenfalls in diesem Zweiphasensystem getestet (Schema 1-11). Die Substrate in der asymmetrischen Hydrierung können in zwei Klassen unterteilt werden. Bei der einen steigt die Enantioselektivität mit erniedrigtem Wasserstoffdruck, bei der anderen steigt die Enantioselektivität mit erhöhtem Wasserstoffdruck. Es ist bekannt, dass bei der Hydrierung von Atropsäure höhere Wasserstoffkonzentrationen zu höheren Enantioselektivitäten führen. Hier wurde ein Wasserstoffpartialdruck von 50 bar eingesetzt. Die Enantioselektivität lag bei 57% unter einem CO₂-Partialdruck von 50 bar. Ohne CO₂-Zugabe betrug der ee-Wert nur 32%. In diesem Fall wurde durch Zugabe von CO₂ und den damit verbundenen Anstieg der Wasserstofflöslichkeit der Enantiomerenüberschuss begünstigt.



Schema 1-11: Ru-katalysierte asymmetrische Hydrierung von Atropsäure in IL / CO₂.

Ein anderes Beispiel wurde von Shariati *et al.* beschrieben (Schema 1-12).^[40] Als Substrat wurde Methyl- α -acetoamidocinnamat eingesetzt. Die Reaktion wurde unter Verwendung eines chiralen Rh-Katalysators bei verschiedenen CO₂-Drücken durchgeführt. Hier wurde beobachtet, dass bei niedrigem Wasserstoffdruck von 5 bar sich der Umsatz mit der Zugabe von CO₂ zunächst erhöhte. Bei Betrachtung der Einträge 3 und 4 (Tab. 1-3) fällt jedoch auf, dass der Umsatz mit der Erhöhung des Kohlendioxid-drucks bei gleichem Wasserstoffpartialdruck sinkt. Zugleich steigt der ee-Wert. Shariati *et al.* stellten folgende mögliche Gründe vor:

1. Anti-solvent Effekt von CO₂;
2. Extraktion von Substrat oder Katalysator aus der IL-Phase durch CO₂;
3. Erniedrigung der Aktivität durch CO₂;
4. Reduktion der Konzentrationen des Substrates und des Katalysators in der IL-Phase aufgrund der Löslichkeit von CO₂ in IL.



Schema 1-12: Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierung von Methyl- α -acetoamidocinnamat in IL / CO₂.^[40]

Tab. 1-3: Die Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierung von Methyl- α -acetoamidocinnamat in IL / CO₂.^[40]

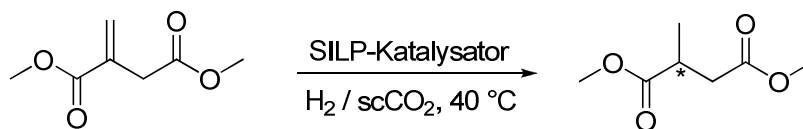
Nr.	$p(\text{H}_2)$ [bar]	$p(\text{CO}_2)$ [bar]	Umsatz [%]	ee [%]
1	5	0	0	-
2	5	35	10.0	69.7
3	20	35	25.8	90.8
4	20	5	61.0	81.8
5	40	20	95.2	79.4
6	50	10	100	71.2

Als Substrate können auch Imine eingesetzt werden. In Kapitel 3.1.4. wird die asymmetrische Hydrierung von *N*-(1-Phenylethyliden)-anilin im Zweiphasensystem IL / scCO₂ ausführlich beschrieben.

System SILP / scCO₂

Im Jahr 2007 hat Cole-Hamilton *et al.* berichtet, dass das System von SILP / scCO₂ für die Hydroformylierung langkettiger Olefine eingesetzt wurde. In diesem Fall wurde scCO₂ als mobile Phase verwendet und somit kontinuierlich das Produkt extrahiert. Der metallorganische SILP-Katalysator zeigte eine sehr hohe Stabilität in diesem System.^[41]

Leitner *et al.* haben als erstes die Kombination von SILP und überkritischem Fluid für die kontinuierliche enantioselektive Hydrierung angewendet.^[35] In dieser Studie wurde die Hydrierung von Dimethylitakonat (DMI) mit dem chiralen Rh-Komplex [Rh(COD)((*R,S*)-QUINAPHOS)][BTA] als Katalysator untersucht (Schema 1-13).



Schema 1-13: Enantioselektive Hydrierung von Dimethylitakonat unter Verwendung von SILP-Katalysator im kontinuierlichen Betrieb.^[35]

Der Schmelzpunkt des Substrats beträgt 39 °C. Um eine einfache Dosierung zu realisieren, wurde das Substrat in flüssiger Form mit einer HPLC-Pumpe gefördert. Im Allgemeinen ist eine definierte, konstante Temperatur für Anlagen, in denen sich Fluide in der Nähe des überkritischen Punkts befinden, extrem wichtig für die Stabilität des Systems, da kleine Schwankungen große Wirkung auf die Kompressibilität und schließlich auf die Dichte und das Phasenverhalten haben können. Dafür wurde die Anlage, wie in Abb. 1-2 gezeigt, aufgebaut.

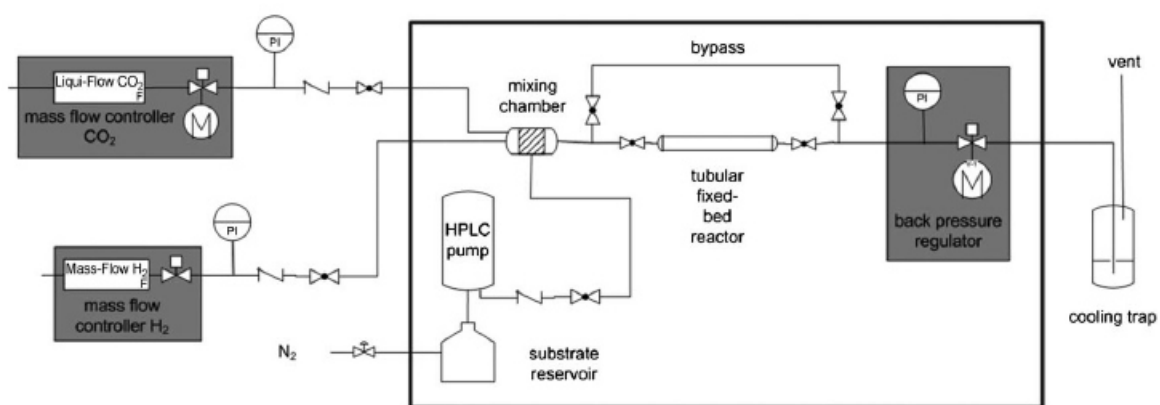


Abb. 1-2: Fließschema der Anlage in der asymmetrische kontinuierliche Hydrierung von DMI.^[35]

Das Kernstück der Anlage, welches im schwarz umrandeten Kasten abgebildet ist, befindet sich in einem Ofen, der für sehr konstante und präzise Temperierung sorgt. Es besteht aus einem Mischer, einem Strömungsrohr-Reaktor, einem Substratvorratsgefäß, einer HPLC-Pumpe und dem Hinterdruckregler (BPR). In diesem Fall ist es notwendig, dass der Pumpenkopf auch beheizt wird, um die Blockierung der Pumpe durch Auskristallisieren und / oder Polymerisieren zu vermeiden. Das Edukt/Produkt-Gemisch wird hinter dem BPR in einer Kühlfalle aufgefangen.

Bei der kontinuierlichen Hydrierung von DMI konnte mit diesem Aufbau voller Umsatz mit hohem *ee*-Wert (>99%) erzielt werden. Die Ergebnisse eines repräsentativen kontinuierlichen Versuches sind in Abb. 1-3 dargestellt.

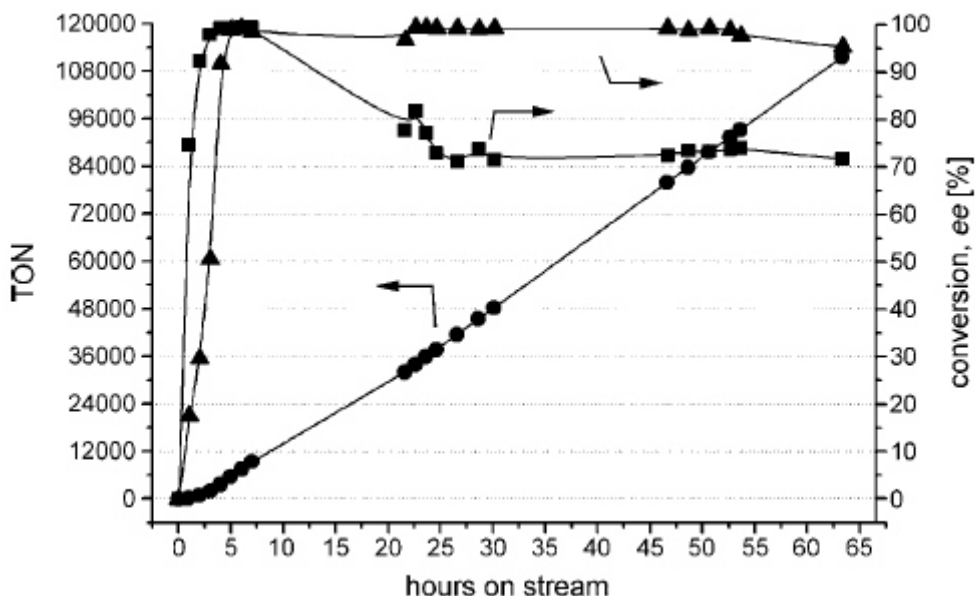


Abb. 1-3: Asymmetrische kontinuierliche Hydrierung von DMI mit [Rh]-Katalysator im System SILP / scCO₂ (Umsatz ▲, *ee* ■, TON ●) unter Reaktionsbedingungen: $T = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$, $p_{\text{ges}} = 120\text{ bar}$; $V/t(\text{CO}_2) = 85\text{ mLn/min}$; $V/t(\text{H}_2) = 10\text{ mLn/min}$; $V/t(\text{sub}) = 0.01\text{ mL/min}$.^[35]

Über die gesamte Reaktionszeit wurde voller Umsatz erzielt. Während in den ersten 10 h enantiomerenreines Produkt (*ee* >99%) erhalten wurde, sank danach der *ee*-Wert auf 70-75%. Offensichtlich hat sich die hoch enantioselektiv aktive Spezies zum Teil in einen nicht selektiven, aber für die Hydrierung aktiven Katalysator umgewandelt. Die TOF betrug >2000 h⁻¹. Nach einer Reaktionszeit von 65 h lag die TON bei 115000. Eine Raum-Zeit-Ausbeute von 0.3 kg h⁻¹ L⁻¹ wurde erreicht. Mittels ICP-OES-Messung konnte kein Rh-Leaching detektiert werden.

Diese vielversprechenden Ergebnisse zeigten, dass mit Hilfe der Kombination von SILP und überkritischem CO₂ die enantioselektive kontinuierliche Katalyse mit chiralen metallorganischen Katalysatoren erfolgreich durchgeführt werden kann.

2. Aufgabenstellung

Die enantioselektive Hydrierung ist eine der wichtigsten Methoden in der asymmetrischen Katalyse und besonders für die Synthese von chiralen Wirkstoffen von großer Bedeutung. Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung eines kontinuierlichen Verfahrens mit integrierter Katalysatorimmobilisierung zur asymmetrischen Hydrierung von Iminen und Alkenen. In Kapitel 3 wird die Hydrierung von verschiedenen Iminen dargestellt. Der Fokus in Kapitel 4 liegt auf der Alkenhydrierung. Für die Realisierung des Verfahrens werden zwei Methoden untersucht, IL / scCO₂ und SILP / scCO₂. Bei beiden wird CO₂ als mobile Phase verwendet. IL oder SILP dienen jeweils als Katalysatorphase. Im Laufe dieser Arbeit soll zunächst die Kompatibilität dieser vielversprechenden Immobilisierungsmethoden mit bestehenden Katalysatorsystemen untersucht bzw. neu entwickelt werden. Nach der Identifizierung geeigneter Systeme werden die Parameter für die kontinuierliche Reaktionsführung ermittelt und schließlich durch Langzeitversuche die Stabilität der Katalysatoren untersucht. Der direkte Vergleich zwischen den zwei Immobilisierungsstrategien IL / CO₂ und SILP / CO₂ wird erstmals für die gleiche Reaktion unter möglichst identischen Bedingungen durchgeführt, um herauszufinden, welchen Einfluss die jeweiligen Faktoren auf diese Reaktion haben.

3. Iminhydrierung

3.1. Einleitung

3.1.1. Allgemeines

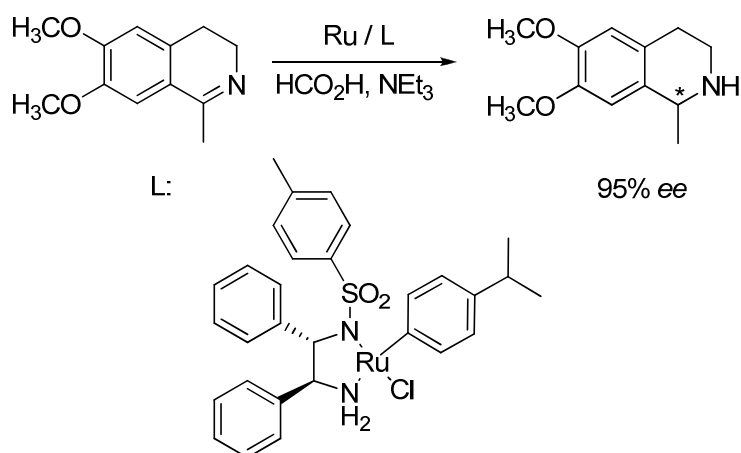
Chirale Amine sind bedeutende Zwischenprodukte für die Herstellung von vielen biologisch aktiven Verbindungen.^[9] Während die asymmetrische Hydrierung von Olefinen und Ketonen weit entwickelt ist, ist die enantioselektive Reduktion von C=N-Bindungen nur begrenzt möglich.^[7, 12a] Die Gründe sind vermutlich folgende:^[7]

1. Die enantioselektive Hydrierung von C=C-Doppelbindungen (und später auch von C=O-Verbindungen) war so erfolgreich, dass die meisten Gruppen auf die Synthesestrategien bei diesen Substraten fokussierten.
2. Im Vergleich zu Alkenen und Ketonen besitzen die C=N-Verbindungen häufig eine geringere Reaktivität gegenüber Wasserstoff, weshalb die Reduktion nur schwierig erfolgt.
3. Während der Synthese kann eine Bildung von Dimeren oder Oligomeren durch Kondensation entstehen, welche zu einer Desaktivierung des Katalysators führen.

Chirale Amine können derzeit durch enzymatische kinetische Racematspaltung,^[5] enantioselektive Alkylierung,^[42] Hydrosilylierung^[43] und Iminhydrierung hergestellt werden. Die Iminhydrierung lässt sich in die Transferhydrierung^[44] und in die Übergangsmetall-katalysierte Hydrierung, sowohl homogen als auch heterogen,^[13] unter Wasserstoffdruck unterteilen.

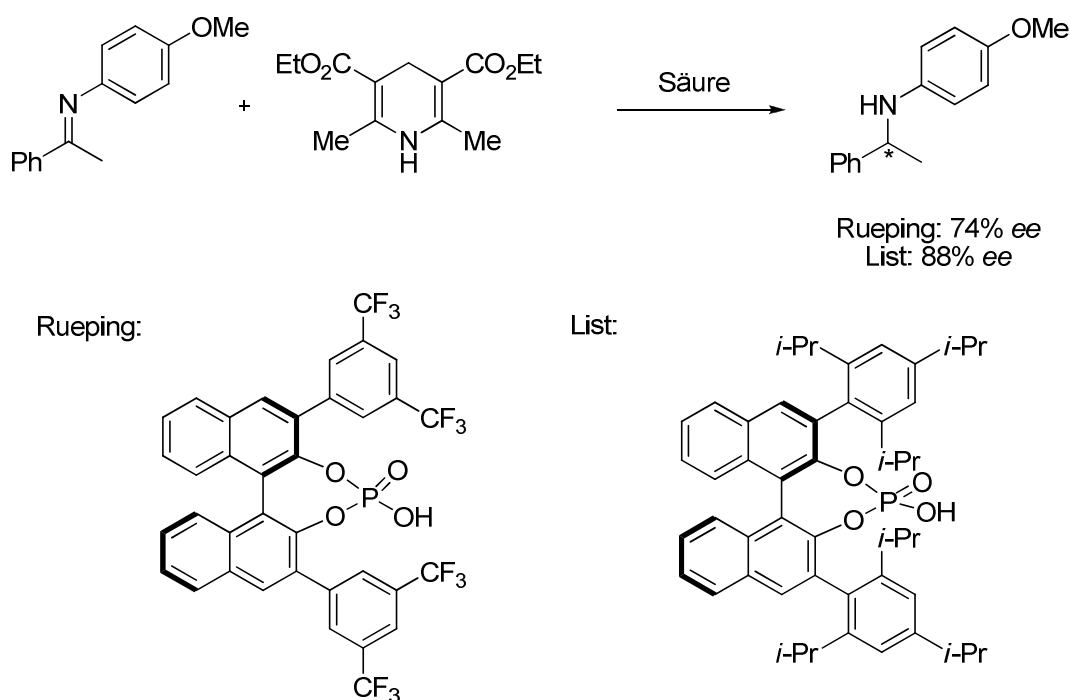
Die asymmetrische Transferhydrierung von Iminen kann durch übergangsmetall-katalysierte Reaktion^[45] und organokatalysierte Reaktion^[44, 46] erzielt werden. Noyori *et al.* berichtete beispielsweise, dass die Hydrierung von 6,7-Dimethoxy-1-methyl-3,4-dihydroisochinolin mit chiralem Ru-Katalysator unter Verwendung von Ameisensäure als Wasserstoffdonor erfolgreich durchgeführt werden konnte (Schema 3-1). Die Enantiomerenüberschuss lag bei 95%.^[45]

3. Iminhydrierung



Schema 3-1: Beispiel für eine asymmetrische Transferhydrierung mit chiralen Ru-Katalysator.^[45]

Im Jahr 2005 beschrieben Rueping *et al.*^[46a] und List *et al.*^[46b] unabhängig voneinander die asymmetrische säure-katalysierte Transferhydrierung (Schema 3-2). Der Hantzsch Ester wurde als Wasserstoffdonor verwendet. Mit einer sterisch anspruchsvolleren Phosphorsäure wurde ein höherer ee-Wert von 88% bei dem System von List erzielt.

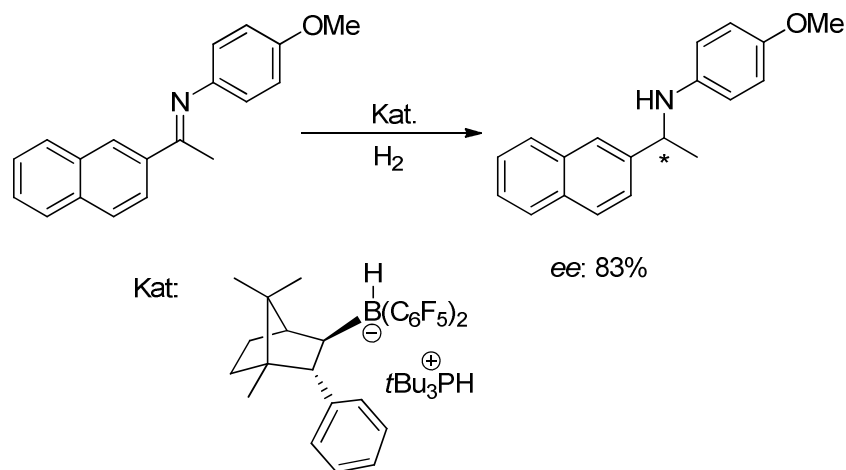


Schema 3-2: Asymmetrische organokatalysierte Transferhydrierung.^[46]

Im Jahr 2010 wurde von Klankermayer *et al.* berichtet, dass Imine mit chiral frustrierten Lewis-Paaren enantioselektiv hydriert werden. Der Katalysator besteht aus einer Kombination von chiralen, auf α -Pinen basierten Borane als Lewis-Säure

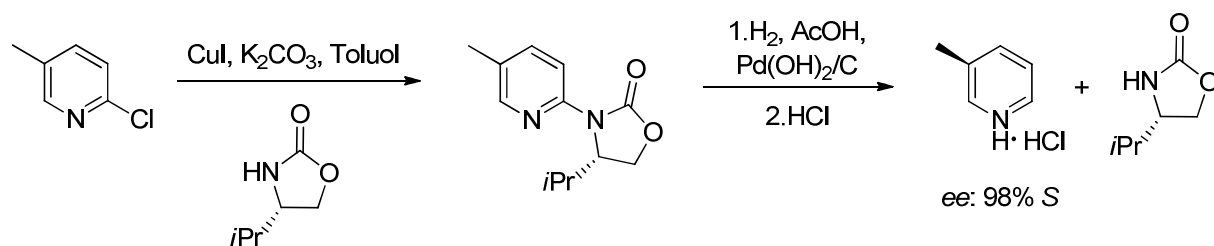
3. Iminhydrierung

und Phosphine als Lewis-Base (Schema 3-3). Durch den Einsatz dieser frustrierten Lewis-Paare wurde der Wasserstoff aktiviert. Unter milden Reaktionsbedingungen konnten die Imine mit einem *ee*-Wert bis zu 83% hydriert werden.^[47]



Schema 3-3: Enantioselektive Iminhydrierung mit chiral frustrierter Lewis-Paare.

Im Jahr 2004 beschrieben Glorius *et al.*, dass heteroaromatische substituierte Pyridine mit Pd(OH)₂ auf Aktivkohle als heterogener Katalysator unter Verwendung eines chiralen Auxiliars asymmetrisch hydriert werden konnte.^[13] Das Auxiliar basiert auf einem Oxazolidinon-Ring. Das asymmetrische Piperidiniumhydrochlorid konnten leicht durch Extraktion von dem Auxiliar abgetrennt werden. Hohe *ee* (bis zu 98%) konnte dabei erzielt werden. Ein Beispiel ist in Schema 3-4 zu sehen.



Schema 3-4: Asymmetrische Hydrierung von substituiertem Pyridin mit Pd(OH)₂ auf Aktivkohle unter Verwendung eines chiralen Auxiliars.^[13]

Für die homogene katalytische asymmetrische Hydrierung von Iminen mit molekularem Wasserstoff sind chirale Komplexe unterschiedlicher Metalle bekannt. 1975 erschien die erste Veröffentlichung über die Herstellung chiraler Amine mit Ruthenium- und Rhodiumkomplexen.^[48] Buchwald *et al.* haben chirale Titanocen-

3. Iminhydrierung

Katalysatoren und Zr-Analoga für die Iminhydrierung entwickelt.^[49] 2005 wurde über Iminhydrierungen mit einem Gold-Katalysator berichtet.^[50]

Auch Iridiumkomplexe werden häufig für die katalytische Iminhydrierung verwendet, da diese außergewöhnlich effizient für diese Reaktion sind. In industriellen Prozessen spielen Ir-Katalysatoren ebenfalls eine große Rolle. Die derzeit mengenmäßig größte technische Anwendung der metallorganischen asymmetrischen Katalyse ist der Ir-katalysierte Iminhydrierungsschritt zur Produktion von (S)-Metolachlor.^[10] Metolachlor weist zwei Chiralitätselemente auf; eine chirale Achse und ein chirales Zentrum. Aktive Spezies sind die Enantiomere $\alpha R, 1'S$ und $\alpha S, 1'S$ (Abb. 3-1).

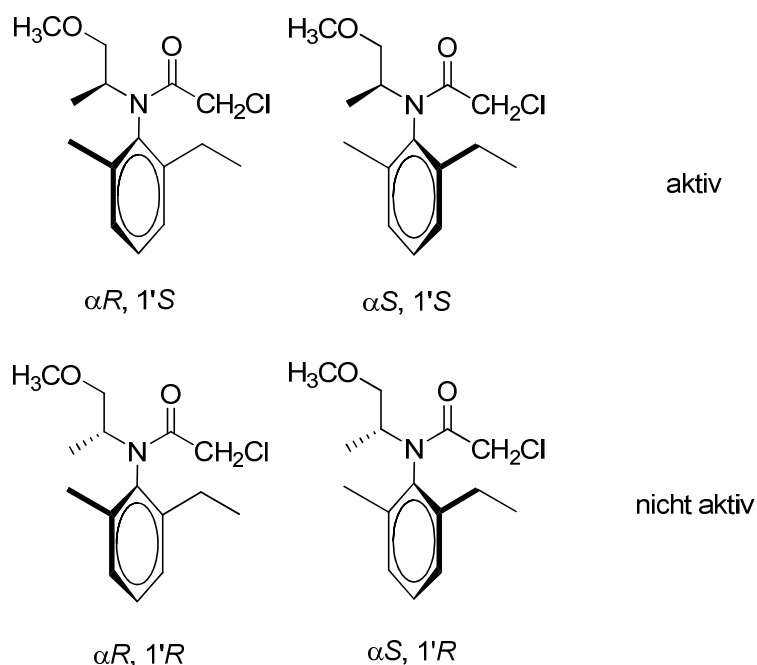
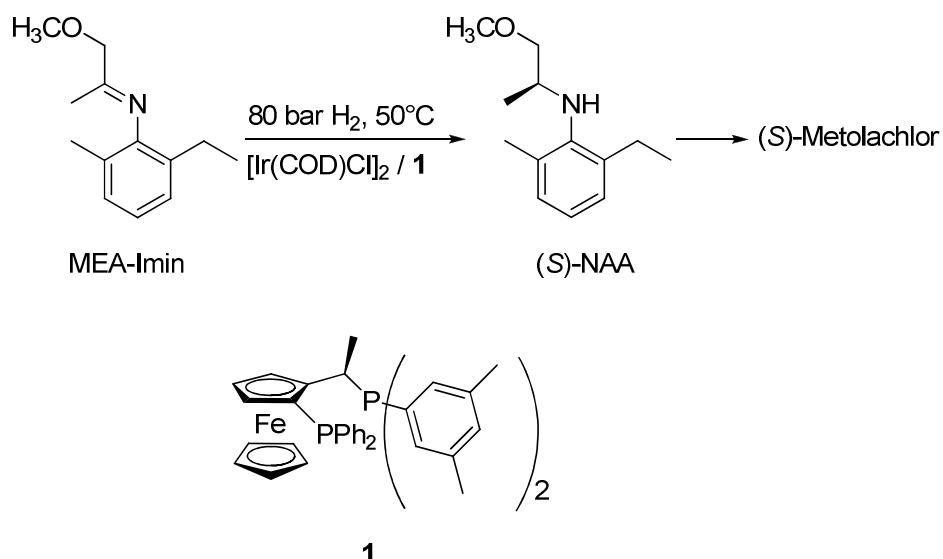


Abb. 3-1: Stereoisomere von Metolachlor und biologische Aktivität als Herbizid.

Ursprünglich wurde Metolachlor als Mischung der vier Stereoisomere verkauft. Im Jahr 1996 wurde eine neue Methode zur Herstellung von enantiomerenreichem (S)-Metolachlor von Blaser *et al.* veröffentlicht. Dieser Prozess wird heutzutage technisch verwendet und basiert auf der enantioselektiven Hydrierung von (2-Ethyl-6-methylphenyl)-(2-methoxy-1-methyl-ethyliden)-amin (MEA-Imin) mit einem chiralen Ir-XYLIPHOS-Komplex zum chiralen Amin (S)-NAA, das dann zum Metolachlor acyliert wird (Schema 3-5).^[10]



Schema 3-5: Enantioselektive Hydrierung von MEA-Imin mit Ir-XYLIPHOS-Komplex.

Durch Zugabe von Essigsäure und Iodid wurden die turnover frequency (initiale TOF >1.800.000 h⁻¹) und die Enantioselektivität stark erhöht. Zur Wirtschaftlichkeit dieses Prozesses trägt maßgeblich die erstaunliche turnover number (TON) von über einer Million bei. Nach dieser Methode werden heutzutage 20.000 Tonnen (S)-Metolachlor pro Jahr produziert. Es wird als Dual Magnum® in den Handel gebracht, das ungefähr 90% der (1'S)-Enantiomere enthält.

3.1.2. Hydrierung azyklischer Imine

In den letzten Jahren wurden viele verschiedene Arten von Liganden für die asymmetrische Hydrierung azyklischer Imine entwickelt.^[51] Als Benchmark-Substrat zum Testen neuer Katalysatoren in der Iminhydrierung wird häufig *N*-(1-Phenylethyliden)anilin (**2**) verwendet. In der Tab. 3-1 sind ausgewählte Katalysatorsysteme aufgelistet. Pfaltz *et al.* entwickelten Iridium-Komplexe mit dem Phosphinoxazolin-Ligand (PHOX) **3**, welche mit Erfolg bei der Hydrierung von **2** eingesetzt wurden.^[52] Diese Ir-Komplexe zeigten gute Umsätze und gute Enantioselektivität von bis zu 89% in der Hydrierung von **2** (Tab. 3-1, Zeile 1).

Wegen der erfolgreichen Hydrierung mit dem Ir-PHOX-Komplex wurden weitere Liganden dieser Art (z. B. **4**, **5** und **6**)^[52-53] in dieser Reaktion untersucht (Zeilen 2-4). Der ee-Wert wurde auf bis zu 93% erhöht. Zwar sind die Reaktionsbedingungen milder als beim ursprünglichen Komplex, aber eine hohe Katalysatorbeladung ist notwendig.

Alternativ lässt sich der C_2 -symmetrische Diphosphin-Ligand **7** verwenden, der von Zhang *et al.* entwickelt wurde.^[54] Bislang hat **7** mit einem *ee*-Wert von 94% das beste Ergebnis für die Hydrierung von **2** geliefert (Zeile 5). Weitere C_2 -symmetrische Diphosphin-Liganden (**8** und **9**) wurden entwickelt, die bei sehr niedrigem Wasserstoffdruck von 1 bar eingesetzt werden können. Der phosphorchirale Ligand **9** zeigte eine besonders hohe Aktivität. Nach 1.5 h lag der Umsatz bei >90% mit einem *ee*-Wert von 86%. Die entsprechende TOF betrug 121 h⁻¹.

Außerdem wurde der elektronisch asymmetrische Phosphin-Phosphit-Ligand **10** in diesen Reaktionen eingesetzt. Der Ligand **10** eignet sich zur Herstellung von Iridiumkomplexen, mit denen azyklische Imine bei vollständigem Umsatz und Enantioselektivitäten bis zu 84% hydriert werden können.

Das Anion des Katalysators spielt eine große Rolle für die Enantioselektivität der asymmetrischen Hydrierung.^[38, 55] Bei der Iminhydrierung in scCO₂ war die Enantioselektivität mit BArF-Anion deutlich höher als mit den anderen Anionen.^[55] Auch in der nichtfunktionalisierten Olefinhydrierung zeigte sich die beste Aktivität und Enantioselektivität für ähnliche Ir-Komplexe mit dem BArF-Anion.^[38]

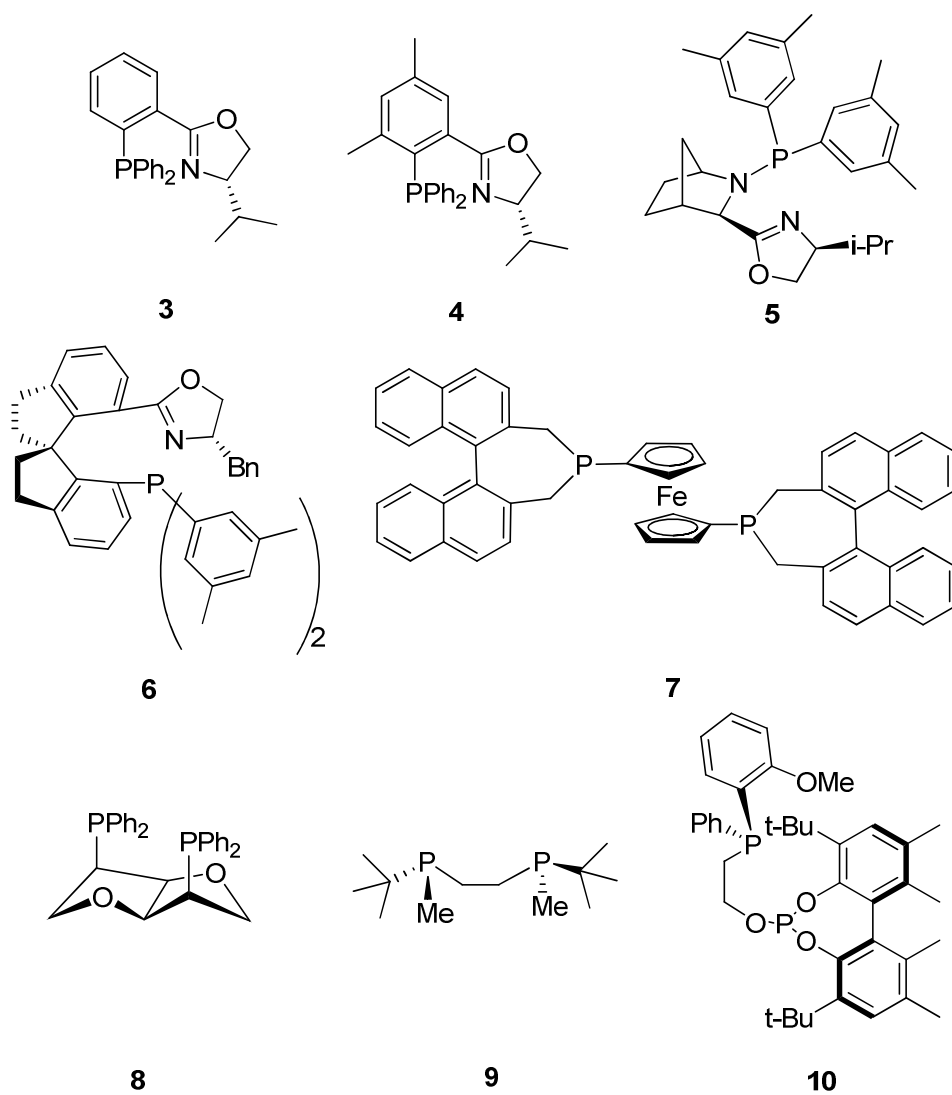
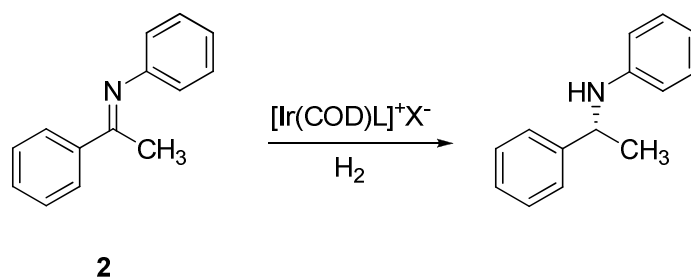


Abb. 3-2: Liganden für die Hydrierungen azyklischer Imine.

3. Iminhydrierung

Tab. 3-1: Ausgewählte Beispiele für die Iridium katalysierte Hydrierung von **2** mit den Liganden **4-10**.



Nr	L	X	S/C	Reaktions- bedingung	Umsatz / %	ee / %	TOF [h ⁻¹]	Lit.
1	3	PF ₆	1000	100 bar H ₂ , 23°C, 12 h, CH ₂ Cl ₂	>99	86 <i>R</i>	≥83	[52]
2	4	PF ₆	1000	100 bar H ₂ , 23°C, 12 h, CH ₂ Cl ₂	>99	86 <i>R</i>	≥83	[52]
3	5	BArF	200	20 bar H ₂ , 25°C, 3 h, CH ₂ Cl ₂	99	92 <i>R</i>	67	[53a]
4	6	BArF	100	1 bar H ₂ , 10°C, 20 h, TBME	>99	93 <i>R</i>	≥5	[53b]
5	7	Cl	200	25 bar H ₂ , -5°C, 24 h, CH ₂ Cl ₂ 10 mol% I ₂	>99	94 ^a	≥8	[54]
6	8	PF ₆	100	1 atm H ₂ , 25°C, 24 h, (CH ₂ Cl) ₂	99	84 <i>R</i>	4	[56]
7	9	BArF	200	1 atm H ₂ , 25°C, 1.5 h, CH ₂ Cl ₂	91	86 <i>R</i>	121	[57]
8	10	Cl	100	30 bar H ₂ , 25°C, 24 h, CH ₂ Cl ₂	>99	84 <i>R</i>	≥4	[58]

^a Absolute Konfiguration wurde nicht bestimmt.

3.1.3. Hydrierung heteroaromatischer Verbindungen

Chinaldin (**11**) wird sehr häufig als Standardsubstrat für die Testung von Katalysatoren für die Hydrierung heteroaromatischer Verbindungen mit C=N Bindung ausgewählt, da das Strukturmerkmal des entsprechenden Produkts (2-substituiertes Tetrahydrochinoline) in verschiedenen biologisch aktiven Substanzen vorkommt.^[59] Einige bekannte Beispiele sind, z. B. Oxamniquine, welches ein Arzneimittel gegen Bilharziose ist, Nicainoprol, welches man als antiarrhythmisches Medikament verwenden kann, und Virantmycin als neues Antibiotikum (Abb. 3-3).

3. Iminhydrierung

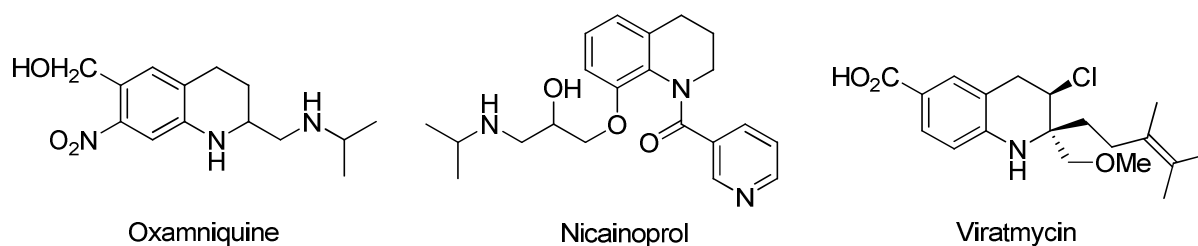


Abb. 3-3: Ausgewählte Chinaldin-basierende Pharmaprodukte.

Die Hydrierkatalysatoren wurden alle aus $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ und den entsprechenden Liganden (Abb. 3-4) *in situ* hergestellt. Elementares Iod wurde als Promoter in der Reaktion eingesetzt. Die ausgewählten Ergebnisse der Hydrierung sind Tab. 3-2 zu entnehmen.

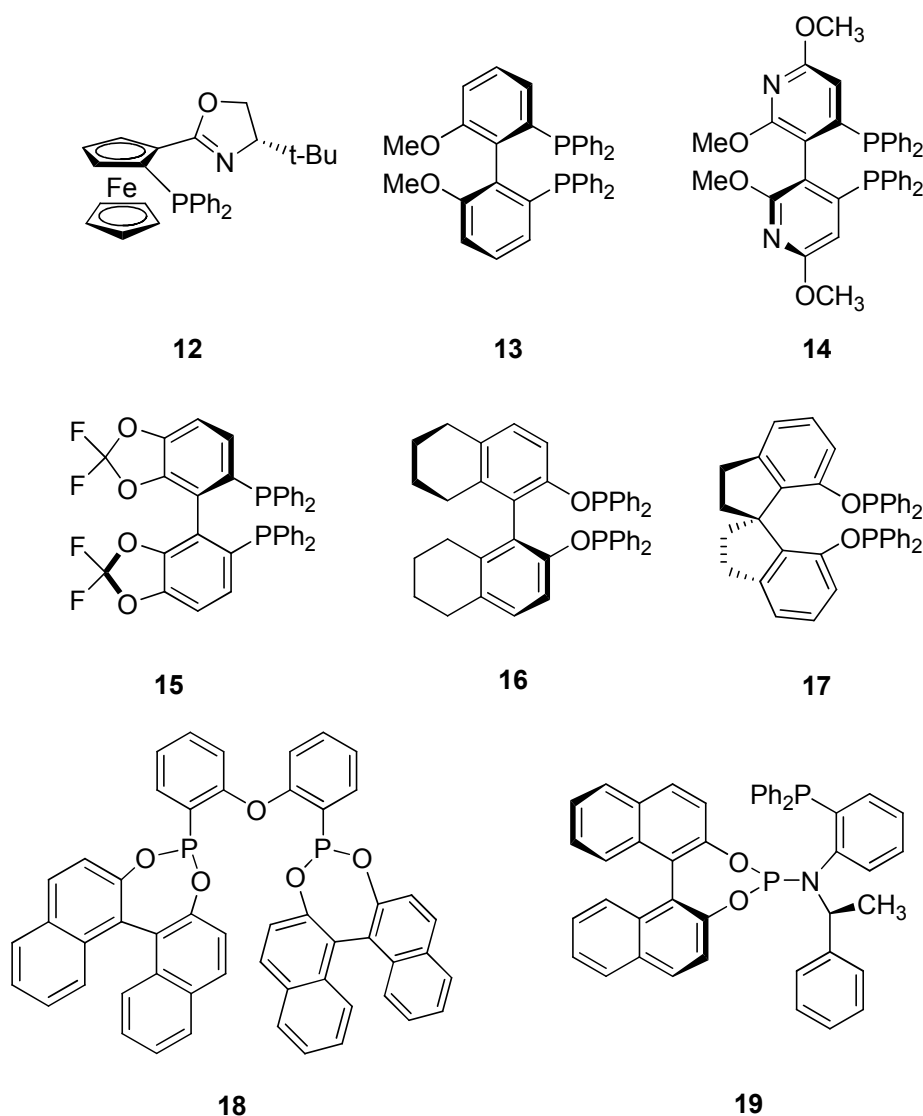
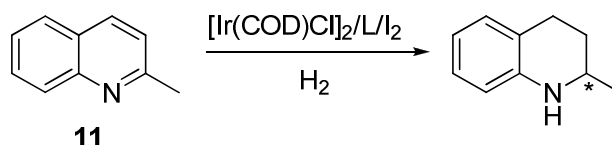


Abb. 3-4: Ausgewählte Liganden für die Ir-katalysierte Hydrierung von Chinaldin (**11**).

3. Iminhydrierung

Tab. 3-2 Hydrierung von Chinaldin (**11**) mit den Liganden **12-19**.



Nr	L	S/[Ir(COD)Cl] ₂ /L/I ₂	Reaktions- bedingungen	Umsatz / %	ee / %	TOF [h ⁻¹]	Lit.
1	12	100/0.5/1.1/5	7 bar H ₂ , 25 °C, 12 h, Toluol	>95	90 <i>R</i>	≥8	[60]
2	13	100/0.5/1.1/10	48 bar H ₂ , 25 °C, 18 h, Toluol	>99	94 <i>R</i>	≥6	[61]
3	14	100/0.5/1.1/5	48 bar H ₂ , 25 °C, 20 h, THF	97	91 <i>R</i>	5	[62]
4	15	10000/0.5/1.1/2.5	48 bar H ₂ , 25 °C, 24 h, THF	>99	95 <i>R</i>	≥417	[63]
5	16	100/0.5/1.1/10	48 bar H ₂ , 25 °C, 20 h, THF	>99	95 <i>R</i>	≥5	[64]
6	17	1000/0.5/1/1	48 bar H ₂ , 25 °C, 20 h, THF	>99	92 <i>R</i>	≥50	[65]
7	18	100/0.5/1/1	60 bar H ₂ , 25 °C, 20 h, Toluol	>96	96 <i>S</i>	≥5	[66]
8	19	100/0.5/1.1/5	40 bar H ₂ , 25 °C, 16 h, Toluol	96	96 <i>R</i>	6	[67]

Aufgrund des Erfolgs des Ir-PHOX-Katalysators wurde der auf Ferrocen basierende Phosphin-Oxazolin-Ligand **12** entwickelt. Mit diesem Ligand konnte bei niedrigem Wasserstoffdruck (ca. 7 bar) ein Umsatz von >95% und ein *ee*-Wert von 90% erzielt werden.^[60] Vor kurzem wurden einige Diphosphin-Liganden (z. B. **13** und **14**) für die hoch enantioselektive Hydrierung von Chinaldin dargestellt. Vollständiger Umsatz und ein *ee*-Wert von 94% konnte in Anwesenheit des Liganden **13** erzielt werden.^[61] Ein bekanntes Problem von Metall-Phosphin-Katalysatoren ist die Empfindlichkeit gegenüber Luft. Daher wurde der luftstabile Diphosphin-Ligand **14** entwickelt, der ohne Schutzgas gehandhabt werden kann.^[62] Mit diesem Ligand wurde hoher Umsatz und hohe Selektivität erzielt. Vor kurzem wurde der Difluorophos-Ligand **15** in der Hydrierung eingesetzt. Dieses Katalysatorsystem ist extrem aktiv. Mit sehr geringen Katalysatormengen (0.001 mol-%) wurde voller Umsatz mit 95% *ee* erzielt.^[63] Die TOF betrug ≥417 h⁻¹, welche die höchste TOF in den ausgewählten Beispielen ist. Phosphinit-Liganden wurden ebenfalls in dieser Reaktion eingesetzt (z. B. **16** und **17**). Der *ee*-Wert in der Hydrierung von **11** mit Komplexen, die **16** als Liganden enthielten, betrug 95% und lag damit höher als bei den Hydrierungen mit

3. Iminhydrierung

anderen Liganden.^[64] Mit dem Ligand **17** erhielt man besonders aktive Katalysatoren, wobei bereits geringe Katalysatormengen (0.01 mol-%) vollständige Umsätze ermöglichten.^[65] 2006 wurde die Hydrierung von **11** mit dem Diphosphonit-Ligand **18** beschrieben. Bei einem Wasserstoffdruck von 60 bar konnte ein *ee*-Wert von 96%, der bisher höchste für diese Reaktion, erzielt werden.^[66] Im Jahr 2009 wurde ein neuer Phosphin-Phosphoramidit-Ligand **19** in unserer Gruppe entwickelt. Mit **19** konnte ebenfalls ein *ee*-Wert von 96% erreicht werden.^[67]

Die Abb. 3-5 zeigt den postulierten Reaktionsmechanismus der Hydrierung von **11**.^[9] Es wird allgemein angenommen, dass ein Komplex mit Iridium in der Oxidationsstufe +3 die aktive Spezies für die Hydrierung ist.

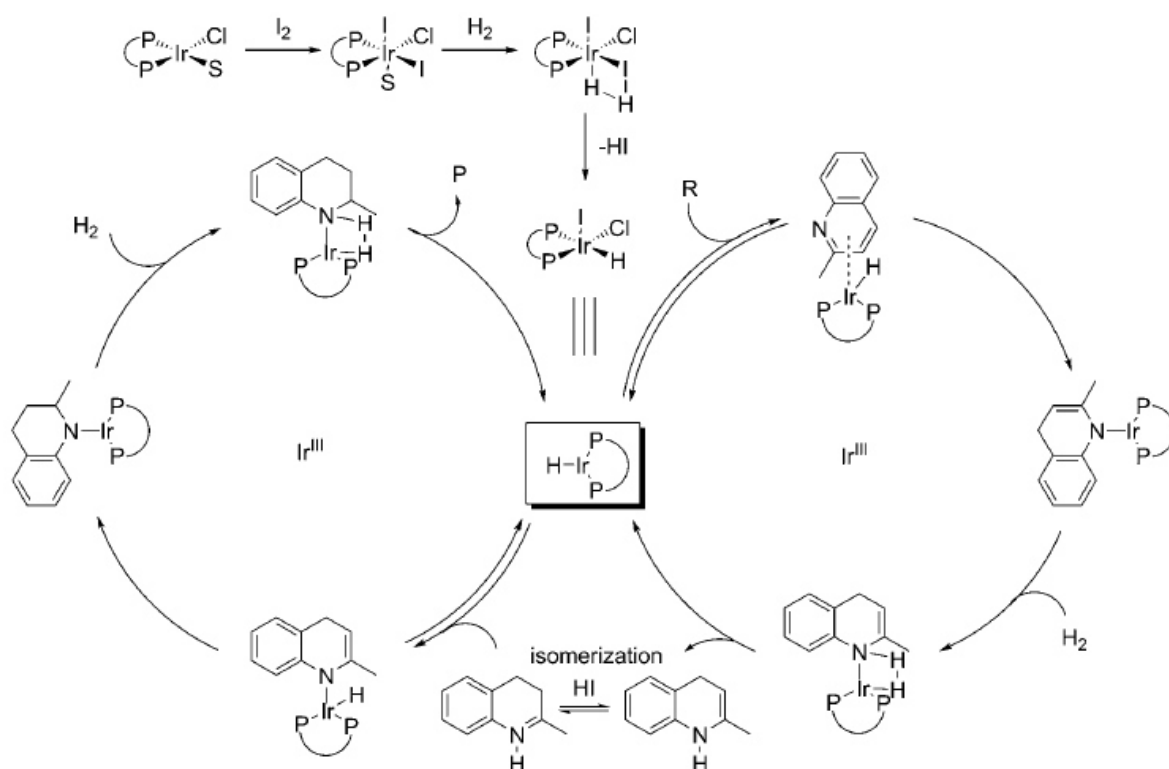
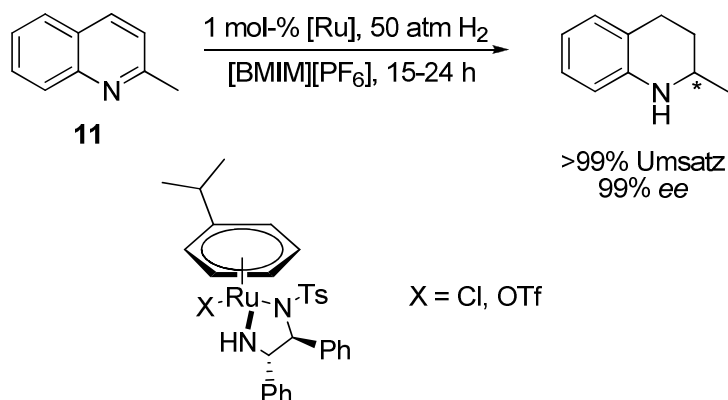


Abb. 3-5: Der postulierte Reaktionsmechanismus der Hydrierung von **11** mit den Abkürzung von S (Solventien), R (Edukt) und P (Produkt).^[9]

Im Jahr 2008 wurde ein erfolgreiches phosphinfreies System für die Hydrierung von **11** mit Ru-Komplexen in IL veröffentlicht.^[68] Voller Umsatz und ein *ee*-Wert von bis zu 99% wurden mit dem kationischen Ru/Ts-DPEN-Katalysator in einer reinen IL erreicht (Schema 3-6). Die TOF betrug $\geq 4 \text{ h}^{-1}$. Dieses Katalysatorsystem zeigte außergewöhnlich hohe Stabilität. Die luftstabile Katalysatorlösung konnte 8-mal

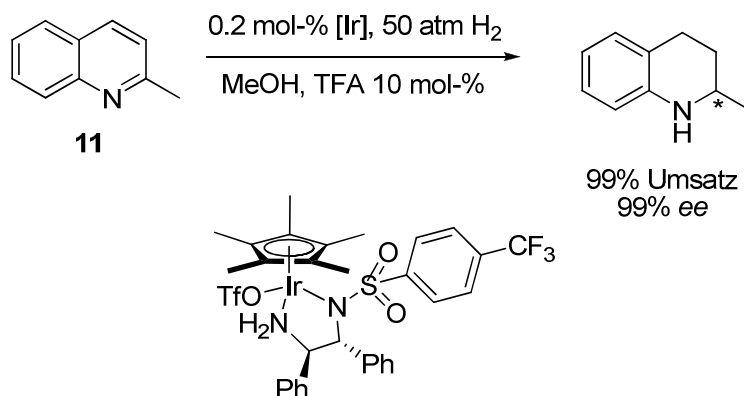
3. Iminhydrierung

wiederverwendet werden, ohne größere Verluste an Aktivität und Enantioselektivität. Die gesamte TON betrug 770.



Schema 3-6: Hydrierung von **11** mit dem Ru/Ts-DPEN.

Zugleich entwickelte Xu *et al.* einen phosphinfreien Ir-Katalysator.^[69] Die Reaktion wurde in MeOH in Gegenwart von TFA durchgeführt (Schema 3-7). Voller Umsatz und ein ee-Wert von 99% wurden erzielt. Die TOF betrug $\geq 10 \text{ h}^{-1}$. Im Vergleich zu dem System mit Ru/Ts-DPEN-Katalysator in IL besitzt dieses Ir-System eine höhere Aktivität. Das Katalysatorsystem war luftstabil und die Reaktion konnte im Lösungsmittel mit technischer Qualität durchgeführt werden.



Schema 3-7: Hydrierung von **11** mit phosphinfreiem Ir-System.

3.1.4. Iminhydrierung im Zweiphasensystem IL / scCO₂

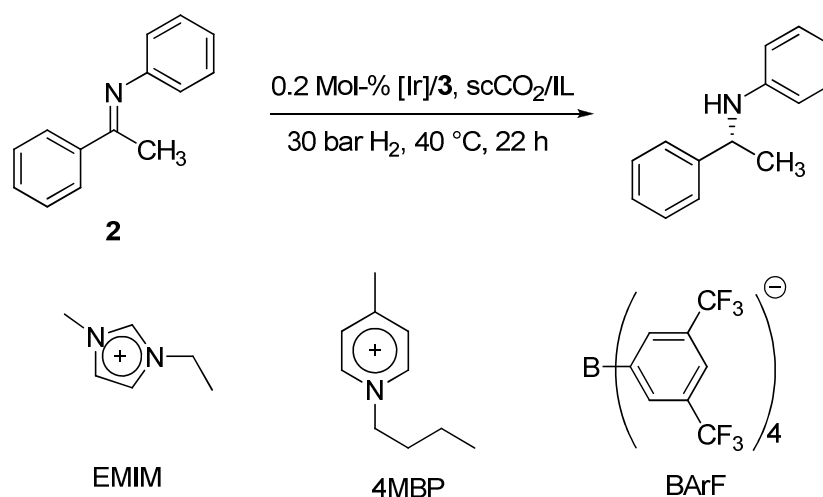
Ähnlich wie bei den anderen homogen-katalysierten Prozessen bereitet die Aufarbeitung Probleme bei der Iminhydrierung in konventionellen Lösungsmitteln, da die Katalysatoren und Produkte nach jeder Reaktion durch Ausfällen oder Destillieren abgetrennt werden mussten. Im nächsten Schritt wird das Lösungsmittel erneuert und der Prozess wieder in Gang gesetzt. Oft verringerte sich der Umsatz

3. Iminhydrierung

stark nach jedem Zyklus. Da dies bei den außer im Metolachlor-Prozess oft hohen Katalysatorbeladungen wirtschaftlich äußerst ungünstig ist, wurde nach neuen Reaktionssystemen gesucht.

In Kapitel 1.3. wurden die Eigenschaften von ionischen Flüssigkeiten, überkritischem CO₂ und der Kombination von beiden als Reaktionsmedien vorgestellt. Die Gruppen von Leitner und Pfaltz untersuchten gemeinsam die batchweise enantioselektive Iminhydrierung im Zweiphasensystem IL / scCO₂.^[36] Als Substrat wurde *N*-(1-Phenylethyliden)anilin (**2**) und als Katalysator ein Ir-Komplex mit dem Liganden **3** verwendet. Die Reaktion wurde in verschiedenen ILs durchgeführt.

Tab. 3-3: Iminhydrierung im Zweiphasensystem IL / scCO₂.^a



Nr	IL	Umsatz [%]	ee [% <i>R</i>]
1 ^b	[EMIM][BTA]	3	-
2	[EMIM][BTA]	>99	56
3	[4MBP][BTA]	>99	52
4	[EMIM][BArF]	>99	78

^a Reaktionsbedingungen: 30 bar H₂, 8-9 g CO₂, *T* = 40°C, 22 h.

^b ohne Zugabe von CO₂.

Es wurde folgendes beobachtet:

1. Auflösung des Katalysators in der IL führte zur Aktivierung durch den Anionenaustausch. Dies ermöglichte die Verwendung von *in situ*-Systemen.
2. Die Wahl des Anions der IL hatte einen großen Einfluss auf die Enantioselektivität.

3. Die Produkte konnten leicht durch die CO₂-Extraktion aus der Reaktionslösung isoliert werden. Dadurch ergab sich keine Kontamination des Produkts der IL oder des Katalysators.
4. Die Stabilität des Iridiumkatalysators wurde bei Anwesenheit einer IL stark verbessert.
5. Die Löslichkeit von Wasserstoff in der IL-Phase konnte durch scCO₂ erhöht werden.

In Gegenwart von CO₂ waren der Umsatz und der *ee*-Wert deutlich höher, da die Wasserstoffverfügbarkeit in der IL wesentlich höher ist als in Abwesenheit von CO₂. Dieses Phänomen wurde per Hochdruck-NMR-Messungen bestätigt. Das beste Ergebnis wurde in [EMIM][BArF] erzielt. Das Anion der IL spielt eine große Rolle für den *ee*-Wert. Mit schwach koordinierendem Anion konnte der *ee*-Wert erhöht werden. Im Gegensatz dazu beeinflusst das Kation der IL den *ee*-Wert wenig. Es wurde auch festgestellt, dass es nicht notwendig ist, einen präformierten kationischen Komplex wie **3** einzusetzen, da ausgehend vom entsprechenden Chlorid-Komplex vergleichbare Ergebnisse erhalten werden. Dieses Phänomen ist so zu erklären, dass beim Lösevorgang das Chlorid durch das Anion der IL abstrahiert wird und dadurch eine Aktivierung erfolgt.

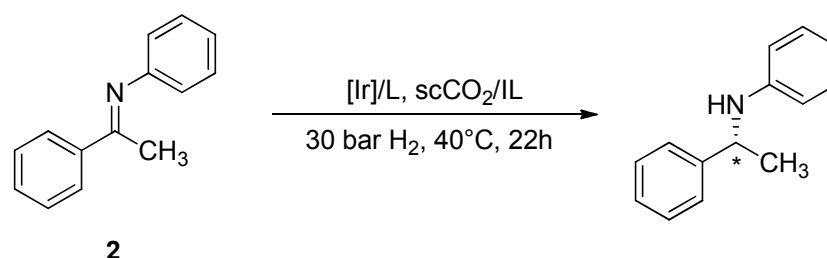
Die Rezyklisierbarkeit des Katalysators wurde ebenfalls untersucht. Das Amin wurde mit CO₂ extrahiert, wobei der Katalysator in der IL-Phase in Reaktor verblieb. Nach der Extraktion wurde der Reaktor mit neuem Substrat befüllt und die Reaktion mit derselben Katalysatorphase fortgesetzt. Sieben Zyklen konnten so erfolgreich durchlaufen werden, ohne dass sich die Aktivität des Katalysators oder die Enantioselektivität verringerten.

3.2. Ergebnisse und Diskussion

3.2.1 Hydrierung azyklischer Imine

3.2.1.1. Testreaktion und Bedingungen

Im Jahr 2004 wurde erstmals die Hydrierung von *N*-(1-Phenylethyliden)anilin (**2**) im Zweiphasensystem IL / CO₂ publiziert,^[36] wobei der P,N-Ligand **3** eingesetzt und 78% *ee* als höchste Enantioselektivität erreicht wurde. In der vorliegenden Arbeit sollte nun die Kompatibilität weiterer Katalysatorsysteme auf Basis von Ir mit P,P bidentaten Liganden untersucht werden.



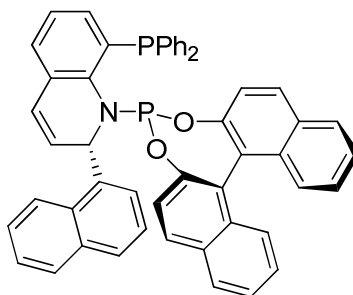
Schema 3-8: Hydrierung von *N*-(1-Phenylethyliden)anilin (**2**).

Die Komplexierung wurde *in situ* durchgeführt. Hierzu wurde der Ligand mit [Ir(COD)Cl]₂ ([Ir]:L = 1:1) mit einer Mischung von Dichlormethan und [EMIM][BTA] versetzt und die Lösung bei RT 3 h lang gerührt. Nach dem Abziehen des organischen Lösungsmittels wurde die klare gelbliche IL-Lösung direkt in der Iminhydrierung eingesetzt. Die Hydrierung wurde bei 40 °C im Zweiphasensystem [EMIM][BTA] / scCO₂ 22 h lang in einem Hochdruckautoklaven durchgeführt. Am Ende der Reaktionszeit wurde zunächst der Autoklav auf 0 °C gekühlt und die Gasphase langsam entspannt, so dass das Produkt und eventuell nicht umgesetztes Substrat in der IL-Phase verblieben. Das Produkt wurde mit *n*-Pentan aus der IL-Phase extrahiert und isoliert (Massenbilanz >80%). Der Umsatz wurde spektroskopisch (NMR) und der Enantiomerenüberschuss chromatographisch unter Verwendung chiraler Säulen (HPLC) bestimmt.

Mit dem industriell verwendeten XYLIPHOS-Liganden (**1**) wurde bei vollständigem Umsatz ein Enantiomerenüberschuss von 15% zugunsten des *R*-Isomers erreicht. Beim Einsatz des Phosphin-Phosphoramiditliganden (QUINAPHOS) (**20**),^[70] welcher in unserem Arbeitskreis entwickelt wurde, wurden unter ähnlichen

3. Iminhydrierung

Reaktionsbedingungen ein Umsatz von 39% bei einem *ee*-Wert von 24% (*R*) erhalten.



(*R_a*, *S_c*)-**20**

Abb. 3-6: QUINAPHOS-Ligand.

Laut Literatur^[10] verbessern sich der Umsatz und der *ee*-Wert in Gegenwart von Additiven. Der Einfluss von Additiven wurde bei der Hydrierung von *N*-(1-Phenylethyliden)anilin (**2**) mit **20** untersucht.

Tab. 3-4: Einfluss von Additiven auf die enantioselektive Hydrierung von **2** mit dem *in situ* Katalysator [Ir(COD)Cl]₂/QUINAPHOS (**20**).^a

Nr.	Additiv ^b	LM	Umsatz [%]	<i>ee</i> [%]
1	-	[EMIM][BTA]	39	24 <i>R</i>
2	5 mol-% I ₂	[EMIM][BTA]	98	28 <i>R</i>
3	5 mol-% TBAI	[EMIM][BTA]	71	19 <i>R</i>
4	1.1 mol-% TBAI + 21 mol-% TFA	[EMIM][BTA]	>99	32 <i>R</i>
5	1.1 mol-% TBAI + 110 mol-% H ₂ O	[EMIM][BTA]	64	32 <i>R</i>
6	300 mol-% TBAI + 21 mol-% TFA	[EMIM][BTA]	75	16 <i>R</i>

^a Reaktionsbedingung: Sub / [Ir] = 500; 1 mmol *N*-(1-Phenylethyliden)anilin (**2**); 1 mL IL; 30 bar H₂; 9-10 g CO₂; 40 °C, 22 h; Reaktorvolumen = 12 mL.

^b in Bezug auf das Substrat.

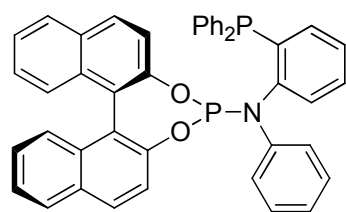
Zunächst wurde Iod als Additiv zugegeben (Tab. 3-4, Eintrag 2). Der Umsatz stieg stark auf 98%, wobei gleichzeitig der *ee*-Wert von 24% auf 28% gesteigert werden konnte.^[54] Der Einsatz von Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) als Additiv lieferte einen Umsatz von 71% (Eintrag 3). Der *ee*-Wert lag mit 19% niedriger als zuvor. Ähnliche Effekte wurden auch von Guiu *et al.* berichtet.^[71] Die Zugabe von Trifluoressigsäure (TFA) führt häufig zur Steigerung der katalytischen Aktivität und Enantioselektivität.^[10, 72] In Anwesenheit dieses Additivs konnte ein Umsatz

von >99% und ein *ee*-Wert von 32% erreicht werden (Eintrag 4). Vergleicht man die Einträge 3 und 4, so kann man feststellen, dass die Kombination einer Säure mit TBAI den Umsatz und den *ee*-Wert der Iminhydrierung verbessert. Da aus CO₂ in Gegenwart von Wasser Kohlensäure (*pH* = 3) entsteht,^[73] wurde eine Hydrierung mit TBAI und Wasser statt TFA als Additiv durchgeführt (Eintrag 5). Der Umsatz lag mit 64% niedriger als für alle Reaktionen mit Additiven. Der *ee*-Wert betrug 32%. Vergleicht man dieses Ergebnis mit den Einträgen 3 und 4, kann man erkennen, dass der *ee*-Wert durch das saure Additiv erhöht wurde. Mit TFA (*pK_a* = 0.26) wurde jedoch ein besserer Umsatz (>99%) erreicht als mit Wasser / CO₂. Wurde TBAI in Gegenwart von TFA und [EMIM][BTA] in großem Überschuss eingesetzt (Eintrag 6), beeinflusste dies nicht nur den Umsatz, sondern auch den *ee*-Wert. Der Umsatz wurde auf 75% reduziert und der *ee*-Wert verringerte sich auf 16%. Überschüssiges Ammoniumiodid hat demzufolge keinen positiven Einfluss auf diese Reaktion. Aus dieser Reihe von Experimenten kann man erkennen, dass die Kombination von TBAI und TFA als Additiv das beste Ergebnis lieferte. Diese Bedingungen wurden daher als Standardbedingungen für das Ligandenscreening gewählt.

3.2.1.2. Ligandenscreening

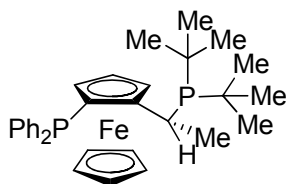
Außer QUINAPHOS (**20**) wurden noch weitere, in unserem Arbeitskreis neu entwickelte, Liganden **19** und **21** in der beschriebenen Reaktion eingesetzt.^[67] Die Reaktion wurde wie bei **20** *in situ* durchgeführt. Unter ähnlichen Bedingungen wurden vollständige Umsätze bei beiden Liganden erreicht. Da die *ee*-Werte nur 8% bei Ligand **21** und 11% bei Ligand **19** betrugen, zeigte sich, dass diese Liganden zwar prinzipiell für die enantioselektive Hydrierung von C=N Bindungen geeignet sind, im Falle azyklischer Imine aber nur eine geringe Enantiodifferenzierung erfolgt.

3. Iminhydrierung



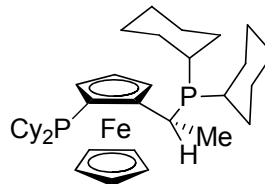
(*R_a*)-**21**

Umsatz: >99%
ee: 8% *S*



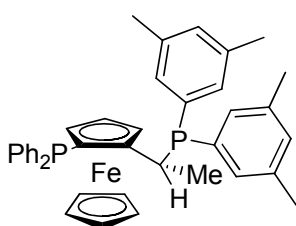
(*R_p*, *S_C*)-**22**

Umsatz: 13%
ee: 12% *S*



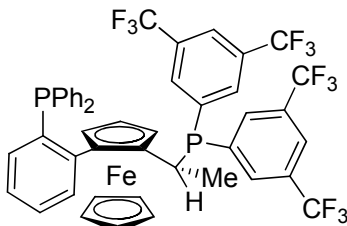
(*R_p*, *S_C*)-**23**

Umsatz: 73%
ee: rac



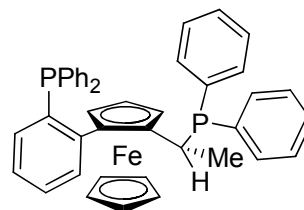
(*R_p*, *S_C*)-**1**

Umsatz: >99%
ee: 58% *R*



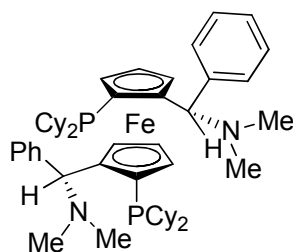
(*R_p*, *R_C*)-**24**

Umsatz: >99%
ee: 43% *R*



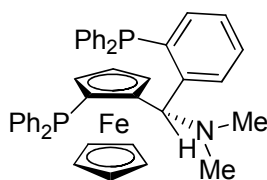
(*R_p*, *R_C*)-**25**

Umsatz: 45%
ee: rac



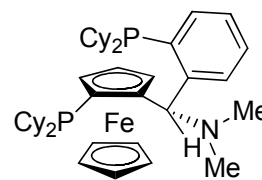
(*R_p*, *S_C*)-**26**

Umsatz: 93%
ee: rac



(*R_p*, *S_C*)-**27**

Umsatz: >99%
ee: 9% *S*



(*R_p*, *S_C*)-**28**

Umsatz: 40%
ee: 2% *R*

Abb. 3-7: Hydrierung von **2** mit verschiedenen Liganden **1**, **21-28** ^[12c, 67] unter Reaktionsbedingungen: Sub / [Ir] = 500; 1 mmol **2**; 1 mL [EMIM][BTA]; 1.1 mol-% TBAI; 21 mol-% TFA; 30 bar H₂; 9-10 g CO₂; 40 °C; 22 h; Reaktorvolumen = 12 mL.

Die Josiphos-Liganden sind weit verbreitet beim Einsatz in asymmetrischen Katalysen. Beispielsweise wird der XYLIPOHOS-Ligand (**1**) für die Herstellung von (*S*)-Metolachlor angewendet.^[10] Es wurden verschiedene Derivate der Josiphos-Familie, **1** und **22-28** (Abb. 3-7), für die Iminhydrierung untersucht. Gemäß der Literatur^[74] und den eigenen Ergebnissen aus Kapitel 3.2.1.1. beim Einsatz von **20** wurden die

Reaktionen bei Zugabe von TBAI und TFA durchgeführt. Die Reaktionsbedingungen wurden analog zu denen der zuvor beschriebenen Hydrierung gewählt. Die Ergebnisse sind Abb. 3-7 zu entnehmen. Ligand **22**^[75] war im vorliegenden System mit einem Umsatz von 13% am wenigsten aktiv. Im Gegensatz zu **22** lieferte die Variation **23**^[75] zwar 73% Umsatz, aber das Produkt wurde racemisch gebildet. Die untersuchten Liganden sind daher schlecht geeignet für die Hydrierung von *N*-(1-Phenylethyliden)anilin (**2**). Das beste Ergebnis lieferte Ligand **1** mit vollem Umsatz und 58% *ee*. Unter Literaturbedingungen^[74a] erhielt man in Gegenwart von Additiven vollen Umsatz mit 50% *ee*. Der *ee*-Wert ist damit im IL-System höher als in Toluol.

Die Liganden **24** und **25** sind Walphos-Typ-Liganden.^[76] Vergleicht man die Strukturen von **24** und **25**, unterscheiden sie sich nur in der CF₃-Gruppe in *meta*-Position an einer Diphenylphosphin-Einheit. Dieser Unterschied hat offensichtlich einen großen Einfluss auf das Ergebnis dieser Reaktion. Mit **24** betrug der *ee*-Wert 43% bei vollem Umsatz, während mit **25** der Umsatz nur 45% betrug und das Produkt racemisch war. Mit dem Mandyphos-Typ-Ligand **26**^[77] erreichte der Umsatz 93% bei racemischer Produktbildung. Außerdem wurden die beiden Taniaphos-Typ-Liganden **27** und **28**^[78] in dieser Reaktion eingesetzt. Mit dem Ligand **27** erreichte der Umsatz >99%, der *ee*-Wert betrug 9%. Die Hydrierung mit dem Ligand **28** lieferte 40% Umsatz und ein nahezu racemisches Produkt (*ee*-Wert 2%).

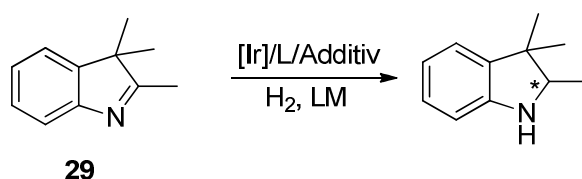
Die obigen Ergebnisse zeigen, dass der Ligand **1** von den P,P bidentaten Liganden bis jetzt das beste Ergebnis für die Hydrierung von *N*-(1-Phenylethyliden)anilin (**2**) im Zweiphasensystem IL / scCO₂ lieferte. Der Enantiomerenüberschuss von 58% liegt allerdings deutlich unter der mit dem P,N-System von Pfaltz erreichten Enantioselektivität (78% *ee*) unter diesen Bedingungen.

3.2.2. Hydrierung zyklischer Imine

3.2.2.1. Testreaktion mit unterschiedlichen Substraten

Hydrierung von fünfgliedrigen Heterozyklen

Neben dem azyklischen Imin *N*-(1-Phenylethyliden)anilin (**2**) wurden zwei zyklische Imine für die asymmetrische Hydrierung untersucht. Zuerst wurde 2,3,3-Trimethyl-3*H*-indol (tmi) (**29**) als Substrat gewählt (Schema 3-9).



Schema 3-9: Hydrierung von 2,3,3-Trimethyl-3*H*-indol (tmi) (**29**).

In der Literatur wurde das beste Ergebnis bislang von Zhu und Zhang^[79] vorgestellt. Mit dem 1,4-Diphosphinligand BICP wurde die Iridium-katalysierte Hydrierung von **29** in Gegenwart von Phthalimid durchgeführt. Der *ee*-Wert betrug 95%. Im Jahr 2004 wurde die Hydrierung von diesem Substrat in IL von Giernoth *et al.* ^[74b] veröffentlicht. Hierbei wurde XYLIPHOS (**1**) als Ligand verwendet. Als Additive wurden hier TBAI und TFA verwendet. Der höchste *ee*-Wert betrug 86%.

In der vorliegenden Arbeit wurden erstmals die Phosphin-Phosphoramiditliganden **19** und **20** für diese Reaktion getestet. Dabei wurden sowohl klassische organische Lösungsmittel als auch das System IL / scCO₂ eingesetzt (Tab. 3-5). Die Reaktionsbedingungen wurden gemäß den in der Literatur beschriebenen Bedingungen^[79] gewählt. Für die Reaktion in Toluol wurde die Komplexierung *in situ* durchgeführt. Dazu wurde der Präkursor [Ir(COD)Cl]₂ und der entsprechende Ligand ([Ir]/L = 1:1) in Toluol mindestens 30 min lang gerührt. Die Additive und das Substrat wurden danach zur Lösung zugegeben. Das Gemisch wurde dann unter Argon-Gegenstrom in einen Hochdruckautoklav überführt. Die Reaktion wurde bei RT unter 60 bar H₂-Druck über Nacht durchgeführt. Für die Hydrierung in IL / scCO₂ wurde die Reaktion wie beim Einsatz azyklischer Imine durchgeführt und die Produktmischung mit Pentan extrahiert. Nach der Reaktion wurde der Umsatz mit Hilfe von NMR bestimmt. Der *ee*-Wert wurde mittels chiraler GC analysiert.

Tab. 3-5: Hydrierung von tmi (**29**) mit $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ und Phosphin-Phosphoramidit Liganden.^a

Nr.	Ligand	Additiv	Lösungsmittel	Umsatz [%]	ee [%]
1	19	1.1 mol-% TBAI + 21 mol-% TFA	Toluol	>99	63 <i>S</i>
2	19	5 mol-% I_2	Toluol	>99	69 <i>S</i>
3 ^b	19	5 mol-% I_2	[EMIM][BTA]	>99	28 <i>S</i>
4	20	1.1 mol-% TBAI + 21 mol-% TFA	Toluol	>99	23 <i>S</i>
5	20	5 mol-% I_2	Toluol	>99	64 <i>R</i>
6 ^b	20	5 mol-% I_2	[EMIM][BTA]	>99	14 <i>S</i>

^a Reaktionsbedingung: Sub / $[\text{Ir}] = 250$; 1 mmol tmi (**29**); 1 mL Lösungsmittel; 60 bar H_2 .

^b 30 bar H_2 ; 9-10 g CO_2 ; 40 °C; 22 h; Reaktorvolumen = 12 mL.

Zuerst wurden die Reaktionen in Toluol durchgeführt, wobei als Additive die Kombination von TBAI und TFA und elementares Iod eingesetzt wurde. Voller Umsatz wurde bei allen Versuchen erhalten. Vergleicht man die Einträge 1 und 2, ist der *ee*-Wert etwas höher in Gegenwart von Iod (69%) als bei der Kombination von TBAI und TFA (63%). Es ist bemerkenswert, dass in Toluol der auf **20** basierte Katalysator in Abhängigkeit der Additive stark unterschiedliche Enantioselektivitäten aufweist. Mit Iodid und Säure wird das (*S*)-Isomer bevorzugt, während in Gegenwart von I_2 das *R*-Enantiomer mit einem *ee*-Wert von 64% vorrangig entsteht (Eintrag 4 und 5). Ähnliche Phänomene wurden bereits in der Literatur beschrieben.^[71] Die Ergebnisse zeigen insgesamt, dass in Toluol Iod als Additiv die besseren *ee*-Werte liefert im Vergleich zu TBAI und TFA.

Dann wurden die Reaktionen im Zweiphasensystem [EMIM][BTA] / scCO_2 durchgeführt. Gemäß den Ergebnissen in Toluol wurde hier nur Iod als Additiv verwendet (Einträge 3 und 6). Für beiden Liganden sanken die *ee*-Werte in Vergleich zur Reaktion in Toluol. Der höchste *ee*-Wert betrug 28% unter Verwendung von **19**. Bei **20** lag der *ee*-Wert bei nur 14%. Vergleicht man die Einträge 5 und 6, beobachtet man eine umgekehrte Konfiguration des Produkts, die Werte sind ähnlich zu denen aus dem System mit Iodid im organischen Lösungsmittel. Dies kann daran liegen, dass die Struktur des katalytischen Intermediates sich wegen der ionischen Natur des Lösungsmittels in der Reaktion ändert.^[80] Insgesamt zeigen die Phosphin-Phosphoramidite viel versprechende Enantioselektivitäten in konventionellen

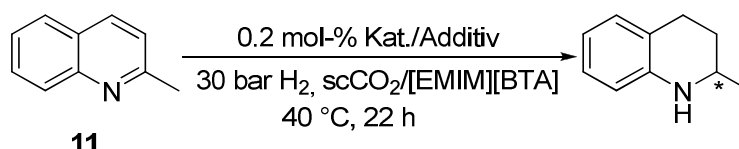
3. Iminhydrierung

Lösungsmitteln. Allerdings fällt die Enantiodifferenzierung im Zweiphasensystem IL / scCO₂ deutlich geringer aus.

Hydrierung von 2-substituiertem Chinolin

Als weitere heteroaromatische Verbindungen wurden 2-substituierte Chinoline eingesetzt. Die Hydrierprodukte von dieser Substratklasse, die Tetrahydrochinoline, sind als biologisch aktiver Wirkstoff von großer Bedeutung.^[59] Der Standardvertreter dieser Substratklasse, das methylysubstituierte Chinolin (Chinaldin), ist kommerziell in großen Mengen und preiswert erhältlich. Es ist flüssig bei Raumtemperatur, was von Vorteil für die Dosierung in einem möglichen kontinuierlichen Betrieb wäre.

In der Literatur wurde eine Vielzahl von Liganden vorgestellt, die erfolgreich in der Hydrierung heteroaromatischer Verbindung eingesetzt wurden.^[9] Die Reaktionen wurden in Toluol oder THF unter Verwendung von Ir-Katalysator in Gegenwart von I₂ unter Wasserstoffdruck durchgeführt. Ein gutes Beispiel dafür ist der (*R*)-P-PHOS-Ligand (**14**).^[62] Laut Literatur zeigte dieser Ligand hohe Aktivität und Enantioselektivität in organischen Lösungsmitteln. In Anwesenheit von I₂ konnte vollständiger Umsatz erzielt werden. Der *ee*-Wert betrug 91%. Basierend auf diesem guten Ergebnis wurde **14** als erster Ligand im Zweiphasensystem IL / scCO₂ getestet.



Schema 3-10: Hydrierung von **11** im Zweiphasensystem.

Zunächst wurde die Synthese unter den aus der Literatur in THF als Lösungsmittel entnommenen Reaktionsbedingungen durchgeführt (Tab. 3-6, Nr. 2). Der Umsatz erreichte >99%, der *ee*-Wert betrug 92%, in ausgezeichneter Übereinstimmung mit den Werten der Literatur. Anschließend wurde die Reaktion im System [EMIM][BTA] / scCO₂ untersucht. Für den ersten Versuch wurde das gleiche Verhältnis von Substrat und Katalysator unter Verwendung von I₂ als Additiv wie in der Literatur^[62] genommen. Die Komplexierung wurde *in situ* durchgeführt. Hierzu wurde der (*R*)-P-PHOS-Ligand (**14**) mit [Ir(COD)Cl]₂ ([Ir]:L = 1:1) mit einer Mischung von Dichlormethan und [EMIM][BTA] versetzt und die Lösung bei RT für 3 h gerührt. Nach dem Abziehen des organischen Lösungsmittels wurde die klare IL-Lösung direkt in der Iminhydrierung eingesetzt. Die Hydrierung wurde bei 40 °C im

3. Iminhydrierung

Zweiphasensystem [EMIM][BTA] / scCO₂ 22 h lang in einem Hochdruckautoklaven durchgeführt. Der Umsatz und der Enantiomerenüberschuss wurden gaschromatographisch unter Verwendung chiraler Säulen bestimmt.

Der Umsatz betrug unter den Standardbedingungen 35% mit einem *ee*-Wert von 66% (Tab. 3-6, Nr. 3). KI wurde ebenfalls mit Iod als Additivkombination in der Iminhydrierung eingesetzt (Tab. 3-6, Nr. 4). Vergleicht man die Eintrag 3 und 4, kann man erkennen, dass zwar der Umsatz von 35% auf 27% sank, aber der *ee*-Wert unverändert bei 66% blieb. Anschließend wurde die Reaktion mit der Zugabe von TBAI und TFA durchgeführt, welches in der azyklischen Iminhydrierung die beste Additiv-Kombination war. Der Umsatz erreichte 24%, der *ee*-Wert betrug 37% (Tab. 3-6, Nr. 5). Ein Vergleich der Experimente 3 und 5 zeigt, dass der Katalysator mit TBAI und TFA aktiver als mit Iod ist, wobei sich mit Iod eine höhere Enantioselektivität zeigte. Außerdem führt die Kombination TBAI und TFA zu einer Umkehr der Enantioselektivität, wie bereits bei der Hydrierung von tmi beobachtet wurde. Ein Vergleich der Einträge 1, 2 und 3 zeigt, dass der P-PHOS-Ligand **14** unter den gegebenen Reaktionsbedingungen weit bessere Ergebnisse in organischem Lösungsmittel liefert. Insbesondere ist die Enantioselektivität im Zweiphasensystem IL / scCO₂ deutlich niedriger.

Tab. 3-6: Hydrierung von **11** mit Ligand **14**.^a

Nr.	Sub / [Ir]	Additiv	LM	Umsatz [%]	<i>ee</i> [%]
1 ^b	100	5 mol-% I ₂	THF	97	91 <i>R</i>
2	100	5 mol-% I ₂	THF	99	92 <i>R</i>
3	100	5 mol-% I ₂	[EMIM][BTA]	35	66 <i>R</i>
4	100	5 mol-% I ₂ + 1 mol-% KI	[EMIM][BTA]	27	66 <i>R</i>
5	500	1.1 mol-% TBAI + 21 mol-% TFA	[EMIM][BTA]	24	37 <i>S</i>

^a Reaktionsbedingungen: in [EMIM][BTA]: 1 mmol Chinaldin (**11**); 1 mL [EMIM][BTA]; 30 bar H₂; 9-10 g CO₂; 40 °C; 22 h; Reaktorvolumen = 12 mL.

in THF: 1 mmol **11**; 1 mL THF; 40 bar H₂; RT; 16 h.

^b Literaturwert.^[62]

Für beide zyklischen Substrate mit C=N Bindungen zeigte sich, dass eine einfache Übertragung von Katalysatorsystemen aus konventionellen Lösungsmitteln in das Zweiphasensystem IL / scCO₂ in der Regel nicht möglich ist. In allen Fällen

3. Iminhydrierung

resultierten deutlich niedrigere Aktivitäten, vor allem aber erheblich reduzierte Enantioselektivitäten.

Im Folgenden sollte daher untersucht werden, ob es möglich ist, ein speziell auf die Lösungsmittelkombination IL / scCO₂ abgestimmtes Katalysatorsystem zu entwickeln, das in der enantioselektiven Hydrierung zyklischer Amine hohe, präparativ nutzbare *ee*'s ermöglicht. Als Modellsystem wurde hierfür die Hydrierung von Chinaldin **11** gewählt, und ein umfassendes Screening aller Komponenten und Parameter durchgeführt.

3.2.2.2. Ligandenscreening

Diphosphin Liganden

Um ein geeignetes Katalysatorsystem zu finden, wurden verschiedene P,P-bidentate Liganden, welche im Arbeitskreis vorhanden waren, getestet. Die verwendeten Liganden sind in Abb. 3-8 dargestellt.

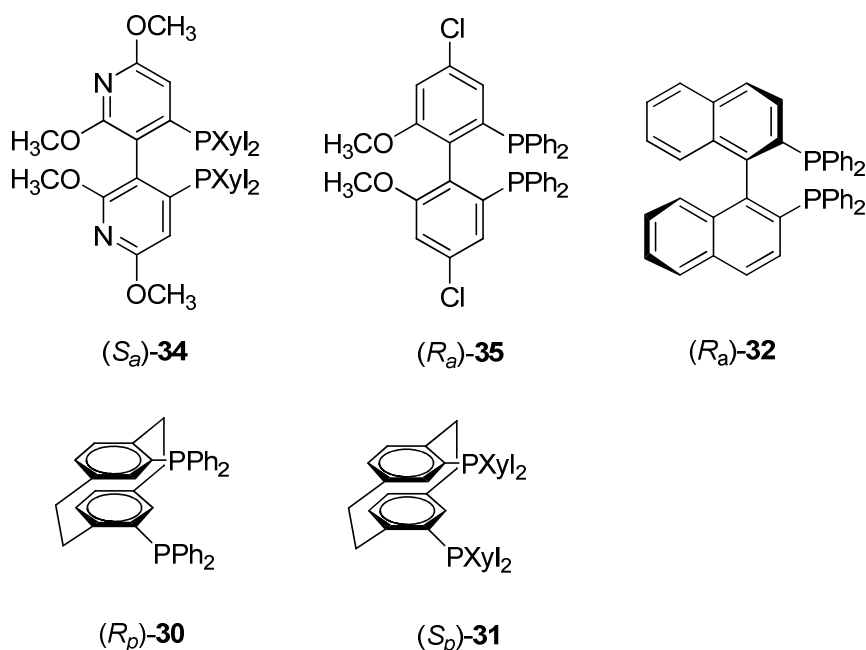


Abb. 3-8: verwendete Liganden für die Hydrierung von **11**.

Die Reaktionsbedingungen wurden wie bei den IL / scCO₂ beschriebenen Hydrierungen gewählt. Bei Verwendung des P-PHOS-Derivats **34** mit Iod als Additiv betrug der Umsatz 8%, der *ee*-Wert 66% (Tab. 3-7, Nr. 1), während mit TBAI und TFA als Additive (Tab. 3-7, Nr. 2) der Umsatz 7% und *ee*-Wert 19% betrug. Hieraus ergibt sich, dass für den P-PHOS-Ligand **34** Iod als Additiv besser geeignet ist als TBAI und TFA. Unter Verwendung des Cl-MeO-BIPHEP-Ligands (**35**) wurden zwei Versuche mit unterschiedlichen Additiven durchgeführt. Zunächst wurde I₂ als Additiv untersucht (Tab. 3-7, Nr. 3). Der Umsatz erreichte 41%, der *ee*-Wert betrug 57%. Die Kombination von TBAI und TFA (Tab. 3-7, Nr. 4) lieferte einen Umsatz von 16% mit dem *ee*-Wert von 40%. Auch hier konnte man beobachten, dass sich die absolute Konfiguration des Produkts bei Verwendung der verschiedenen Additive umkehrte. Dann wurden zwei Phanephosliganden in der Hydrierung von Chinaldin (**11**) in Gegenwart von TBAI und TFA eingesetzt (Tab. 3-7, Nr. 5 und 6). Ein höherer Umsatz

3. Iminhydrierung

von 31% wurde mit Ligand **30** erreicht. Die *ee*-Werte waren ebenfalls sehr niedrig. Der BINAP-Ligand (**32**) wurde in der Reaktion getestet, wobei kein Umsatz nachweisbar war (Tab. 3-7, Nr. 7). Anschließend wurde der XYLIPHOS-Ligand (**1**) in der Hydrierung von Chinaldin (**11**) im Zweiphasensystem [EMIM][BTA] / scCO₂ eingesetzt. Als Additive wurde die Kombination von TBAI und TFA eingesetzt. Es konnte ein quantitativer Umsatz mit einem *ee* von 29% erreicht werden. Somit konnte gezeigt werden, dass der XYLIPHOS-Ligand (**1**) besser für azyklische Imine geeignet ist.

Tab. 3-7: Hydrierung von **11** mit den Diphosphin-Liganden **1** und **30-35**.^a

Nr.	L	Additiv	Umsatz / %	<i>ee</i> / %
1	34	5 mol-% I ₂	8	66 <i>S</i>
2	34	1.1 mol-% TBAI + 21 mol-% TFA	7	19 <i>R</i>
3	35	5 mol-% I ₂	41	57 <i>R</i>
4	35	1.1 mol-% TBAI + 21 mol-% TFA	16	40 <i>S</i>
5	30	1.1 mol-% TBAI + 21 mol-% TFA	31	16 <i>R</i>
6	31	1.1 mol-% TBAI + 21 mol-% TFA	2	6 <i>S</i>
7	32	1.1 mol-% TBAI + 21 mol-% TFA	0	n.d.
8	1	1.1 mol-% TBAI + 21 mol-% TFA	>99	29 <i>R</i>

^a Reaktionsbedingungen: in [EMIM][BTA]: 1 mmol Chinaldin (**11**); Sub / [Ir] = 500; 1 mL [EMIM][BTA]; 30 bar H₂; 9-10 g CO₂; 40 °C; 22 h; Reaktorvolumen = 12 mL.

Im Allgemeinen kann man erkennen, dass eine höhere Enantioselektivität mit Iod als Additiv für den verwendeten Liganden erreichbar ist. Es zeigte sich, dass die beschriebenen Liganden nicht für die Hydrierung von **11** im vorliegenden Reaktionssystem geeignet waren. Mit Ligand **34** wurde eine sehr niedrige Aktivität, aber gute Enantioselektivität beobachtet. Im Vergleich dazu zeigte sich der Ligand **1** eine höhere Aktivität mit niedrigerer Enantioselektivität.

Phosphin-Phosphoramidit-Liganden

Es wurden hauptsächlich zwei Typen (**20** und **19**) der in unserem Arbeitskreis entwickelten Liganden in der Hydrierung von **11** untersucht. Der QUINAPHOS-Ligand (**20**) wurde erstmals für diese Reaktion eingesetzt. Weiterhin wurden die zwei weiteren Derivate **36** und **37** des QUINAPHOS-Liganden^[81] im Zweiphasensystem IL / scCO₂ untersucht. Ligand **36** ist ein Tetrahydrochinolin-basierter Ligand. Ein Vergleich der Liganden **20** und **37** zeigt, dass die Phenyl-Gruppe bei Ligand **20** durch die Xylyl-Gruppe in **37** ersetzt wurde.

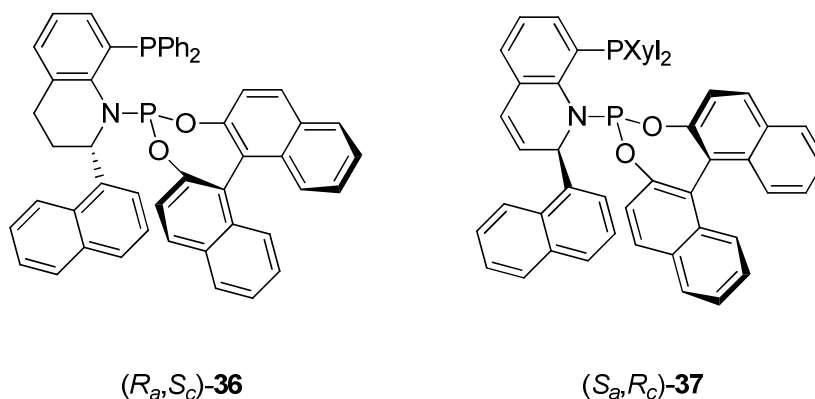


Abb. 3-9: QUINAPHOS-Liganden.^[81]

Tab. 3-8: Iminhydrierung mit Phosphin-Phosphoramidit-Liganden.^a

Nr.	Sub / [Ir]	L	Additiv	LM	Umsatz [%]	ee [%]
1	500	20	5 mol-% I ₂	[EMIM][BTA]	67	64 <i>S</i>
2	500	20	-	[EMIM][BTA]	2	38 <i>R</i>
3	500	20	1.1 mol-% TBAI + 21 mol-% TFA	[EMIM][BTA]	>99	63 <i>S</i>
4	500	36	1.1 mol-% TBAI + 21 mol-% TFA	[EMIM][BTA]	97	65 <i>S</i>
5	500	37	5 mol-% I ₂	[EMIM][BTA]	>99	67 <i>R</i>
6	500	37	1.1 mol-% TBAI + 21 mol-% TFA	[EMIM][BTA]	>99	66 <i>R</i>
7	500	21	1.1 mol-% TBAI + 21 mol-% TFA	[EMIM][BTA]	90	46 <i>S</i>
8	500	19	1.1 mol-% TBAI + 21 mol-% TFA	[EMIM][BTA]	46	74 <i>R</i>
9	500	19	5 mol-% I ₂	[EMIM][BTA]	99	81 <i>R</i>
10	100	20	5 mol-% I ₂	Toluol	>99	50 <i>S</i>
11	500	20	5 mol-% I ₂	Toluol	64	62 <i>S</i>

^a Reaktionsbedingungen: in [EMIM][BTA]: 1 mmol Chinaldin (**1**); 1 mL [EMIM][BTA]; 30 bar H₂; 9-10 g CO₂; 40 °C; 22 h; Reaktorvolumen = 12 mL.
in Toluol: 1 mmol Chinaldin (**1**); 1 mL Toluol; 40 bar H₂; RT; 16 h.

Zunächst wurde der Ligand **20** im Zweiphasensystem [EMIM][BTA] / scCO₂ getestet. Mit Iod als Additiv erreichte der Umsatz 67% und einem *ee*-Wert von 64% (Tab. 3-8, Nr. 1.) Ohne Zugabe eines Additivs lag der Umsatz bei nur 2% und der *ee*-Wert bei 38% (Nr. 2). Die absolute Konfiguration des Produkts kehrte sich in Vergleich zu der Reaktion ohne Additiv um. Mit der Kombination von TBAI und TFA als Additiv erreichte der Umsatz 99%, der *ee*-Wert betrug 63%. Vergleicht man die Experimente 1 und 3, kann man beobachten, dass das *S*-Enantiomer in Gegenwart von unterschiedlichen Additiven bevorzugt gebildet wird. Anhand der vorliegenden Ergebnisse kann man erkennen, dass in den gegenwärtigen Untersuchungen die Kombination von TBAI und TFA das beste Additiv für die mit Ligand **20** durchgeführten Katalysen ist.

Weiterhin wurde das Derivat **36** des QUINAPHOS-Liganden in der Reaktion verwendet, wobei unter gleichen Bedingungen ähnliche Ergebnisse (Umsatz von 97%, *ee*-Wert von 65%) erzielt wurden. Im Vergleich zu Eintrag 3 ist der *ee*-Wert

geringfügig besser. Unter Verwendung des Liganden **37** in der Hydrierung von Chinaldin wurden zwei verschiedene Additive getestet (Nr. 5 und 6). In beiden Versuchen wurde ein vollständiger Umsatz erreicht. Bei Iod als Additiv betrug der *ee*-Wert 67%, während er mit TBAI und TFA (als Additiv) 66% erreichte. Hieraus ergibt sich, dass Ligand **37** effektiver als Ligand **20** ist. Vergleicht man die Einträge 4 und 6, kann man erkennen, dass das Resultat der Reaktion mit Ligand **37** geringfügig besser ist als das mit Ligand **36**. Von allen QUINAPHOS-Derivaten lieferte der Ligand **37** das beste Ergebnis für die Hydrierung von **11**.

Im Jahr 2009 wurde ein neuer Phosphin-Phosphoramidit-Ligand **19** in unserer Gruppe entwickelt. Bei der Hydrierung von **11** wurde der *ee*-Wert von 96% in Toluol erreicht.^[67] Hier wurden die Liganden **19** und **21** im Zweiphasensystem IL / scCO₂ in der Hydrierung von Chinaldin (**11**) mit unterschiedlichen Additiven eingesetzt. Der Ligand **21** lieferte in Gegenwart von TBAI und TFA einen *ee*-Wert von 46% bei einem Umsatz von 90%. Mit Ligand **19** betrug der Umsatz 46% unter gleichen Bedingungen und der *ee*-Wert belief sich auf 74%. Anschließend wurde Iod als Additiv zugegeben (Nr. 4). Nicht nur der Umsatz stieg von 46% auf 99%, sondern auch der *ee*-Wert konnte von 74% auf 81% gesteigert werden. Ein Vergleich der Einträge 5 und 6 lässt erkennen, dass Iod das beste Additiv für die durchgeführte Reaktion ist. Vergleicht man die Einträge 9 und 11, so zeigt sich, dass der Ligand **19** aktiver als Ligand **21** ist. Eine deutlich höhere Enantioselektivität wurde mit Ligand **19** erreicht.

Anschließend wurden zwei Versuche in Anlehnung an die Literatur^[65] durchgeführt. Mit dem Ligand **20** betrug der Umsatz 99% und der *ee*-Wert 50% (Nr. 10). Wurde die Katalysatormenge auf ein Fünftel reduziert, so lag der Umsatz mit 64% (Nr. 11) niedriger als bei höherer Katalysatormenge, wobei gleichzeitig der *ee*-Wert von 50% auf 62% gesteigert werden konnte. Ein Vergleich mit der Zeile 1 zeigt, dass das Resultat der Reaktion in [EMIM][BTA] geringfügig besser ist, als das für die in Toluol durchgeführte Reaktion.

Anhand dieser Ergebnisse wurde der Ligand **19** für weitere Untersuchungen ausgewählt, da mit diesem Liganden erstmals ein System mit hoher Aktivität und viel versprechender Enantioselektivität (> 80%) vorlag.

3.2.2.3. Detaillierte Untersuchung des Katalysatorsystems [Ir]/Ligand **19***Unterschiedliche Präkursoren*

Zunächst wurde untersucht, welche Iridium-Präkursoren am besten für dieses System geeignet sind (Tab. 3-9). Der Komplex $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ erwies sich dabei als effizientes Ausgangsmaterial. Die Zugabe von AgSbF_6 , um das Chlorid-Ion zu abstrahieren, bewirkt eine geringfügige Erhöhung der Enantioselektivität im Vergleich zum Benchmark-Katalysatorsystem (Eintrag 2 vs. Eintrag 1).

Tab. 3-9: Ir-katalysierte Hydrierung von Chinaldin (**11**) in IL / scCO_2 .^a

Nr.	Ir-Präkursor	Additiv	T [°C]	Umsatz [%]	ee [%]
1	$[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$	-	40	99	81 <i>R</i>
2	$[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$	AgSbF_6	40	97	84 <i>R</i>
3	$[\text{Ir}(\text{COD})(\text{acac})]$	-	40	73	56 <i>R</i>
4	$[\text{Ir}(\text{COD})(\text{acac})]$	-	60	72	60 <i>R</i>
5	$[\text{Ir}(\text{COD})(\text{acac})]$	HBF_4	60	67	53 <i>R</i>

^a Reaktionsbedingungen: Reaktorvolumen = 12 mL; IL ($[\text{EMIM}][\text{BTA}]$) = 1 mL; Substrat = 1 mmol; I_2 = 5 mmol; Substrat:[Ir] = 500:1; [Ir]:L = 1:1; $p(\text{H}_2)$ = 30 bar; CO_2 = 7-8 g; p_{gesamt} = 150-160 bar; t = 22 h.

Der Cl-freie-Präkursor $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{acac})]$ lieferte sowohl bei 40 °C (Eintrag 3) als auch bei 60 °C (Eintrag 4) niedrigere Umsätze und Enantioselektivitäten. Auch die Zugabe von einem Äquivalent HBF_4 zur Bildung von Acetylaceton unter gleichzeitiger Erzeugung von freien Koordinationsstellen konnte die Aktivität dieses Katalysatorsystems nicht steigern (Eintrag 5).

Einfluss der Temperatur

Der Einfluss der Reaktionstemperatur wurde in dem in Tabelle 3-10 vermerkten Experiment untersucht. Es ist bemerkenswert, dass die gleichen ee-Werte auch bei 60 °C erhalten werden konnten. Wenn die Temperatur auf 80 °C erhöht wird, sinkt der ee-Wert auf 71%. Bei weiteren Untersuchungen wurden entweder 40 °C oder 60 °C gewählt.

Tab. 3-10: Einfluss von Temperatur.^a

Nr.	Temperatur [°C]	Umsatz / %	ee / %
1	40	99	80 <i>R</i>
2	60	99	81 <i>R</i>
3	80	99	71 <i>R</i>

^a Reaktionsbedingungen: Reaktorvolumen = 12 mL; IL ([EMIM][BTA]) = 1 mL; Substrat = 1 mmol; I₂ = 5 mmol; Substrat:[Ir] = 500:1; [Ir]:L = 1:1; *p*(H₂) = 30 bar, CO₂ = 7-8 g; *p*_{gesamt} = 150-160 bar; *t* = 22 h.

Einfluss von Additiven

Der Einfluss verschiedener Additive wurde gründlich in unterschiedlichen Verhältnissen zum Katalysator untersucht. Wenn TBAI als Additiv zugegeben wurde (Tab. 3-11, Nr. 1), betrug der Umsatz 49% mit dem *ee*-Wert 49%. Dann wurde TFA als Additiv eingesetzt, wobei voller Umsatz erhalten wurde (Nr. 2). Allerdings belief sich der *ee*-Wert auf nur 8%. Gemäß der Literatur^[82] bildet sich dabei wahrscheinlich ein aktiver Komplex mit der Formel [IrCl(H)(O₂CCF₃)(**19**)]. Bei Zugabe von 1 eq HI als Additiv erhielt man vollen Umsatz bei einem niedrigen *ee*-Wert (6%) (Nr. 3). Wenn man mehr HI zugibt, steigt der *ee*-Wert von 6% auf 63% (Nr. 4). Es ist bemerkenswert, dass sich die Konfiguration ändert. Laut Literatur^[82] bildet sich ein verbrückter [Ir(III)₂]-I₃-Komplex, welcher aktiv an den katalytischen Zyklen teilnimmt. Vermutlich steigt die Enantioselektivität bei höherer HI-Menge aufgrund der Bildung des [Ir(III)₂]-I₃-Komplexes. Beim Einsatz der Lewis-Base NEt₃ wurde voller Umsatz erreicht und der *ee*-Wert betrug 40% (Nr. 5). Hier fällt auf, dass sich die Konfiguration des Produktes ändert. Ähnliche Phänomene wurden von Feiertag *et al.* bereits beschrieben.^[83] Vermutlich verläuft der Reaktionsmechanismus anders bei der Zugabe von NEt₃. In Versuch 6 wurde die Kombination von TBAI und TFA als Additiv getestet. Der Umsatz betrug 46%. Der *ee*-Wert ergab sich zu 74% (Nr. 6). Ein Vergleich der Zeilen 1, 2 und 6 zeigt, dass der Einsatz von TBAI und TFA die Enantioselektivität der Iminhydrierung verbessert. Im Folgenden wurde Iod als Additiv zugegeben (Nr. 7). Nicht nur der Umsatz stieg von 46% auf 99%, sondern auch der *ee*-Wert konnte von 74% auf 81% gesteigert werden. Wenn man in Gegenwart von I₂ eine Base wie Triethylamin zugibt (Nr. 8), gibt es kaum einen Einfluss auf die Aktivität und die Enantioselektivität. Die Variation der Additiv-Menge wurde ebenfalls durchgeführt (Nr. 9-11). Mit steigender Menge von I₂ erhöhten sich

3. Iminhydrierung

sowohl die Umsätze, als auch die *ee*-Werte. Laut Literatur^[67] wird durch Zugabe von KI sowohl die Aktivität, als auch die Enantioselektivität des Katalysators erhöht. Nach erfolgter Zugabe von KI als Additiv resultierten jedoch geringere Umsätze bei niedrigeren *ee*-Werten (Nr. 12-14). Vergleicht man die Ergebnisse mit Zeile 1, ist der Umsatz bei Zugabe von TBAI höher. Es kann daran liegen, dass die TBAI besser löslich in IL ist.

Ein Vergleich aller Einträge lässt erkennen, dass Iod das beste Additiv für die durchgeführte Reaktion ist. Für weitere Versuche wurden immer 5 mol-% I₂ zugefügt.

Tab. 3-11: Iminhydrierung mit dem Liganden **19**.^a

Nr.	Additiv	Temperatur	Umsatz / %	<i>ee</i> / %
1	1.1 mol-% TBAI	40	49	49 <i>R</i>
2	21 mol-% TFA	40	>99	8 <i>R</i>
3	0.002 mol-% HI	60	>99	6 <i>S</i>
4	0.006 mol-% HI	60	94	63 <i>R</i>
5	5 mol-% NEt ₃	40	99	40 <i>S</i>
6	1.1 mol-% TBAI + 21 mol-% TFA	40	46	74 <i>R</i>
7	5 mol-% I ₂	40	99	81 <i>R</i>
8	5 mol-% I ₂ + 5 mol-% NEt ₃	40	>99	80 <i>R</i>
9	1 mol-% I ₂	60	17	56 <i>R</i>
10	5 mol-% I ₂	60	>99	81 <i>R</i>
11	10 mol-% I ₂	60	>99	79 <i>R</i>
12	10 mol-% KI	60	3	14 <i>R</i>
13	50 mol-% KI	60	6	25 <i>R</i>
14	100 mol-% KI	60	11	37 <i>R</i>

^a Reaktionsbedingungen: in [EMIM][BTA]: 1 mmol Chinaldin (**1**); 1 mL [EMIM][BTA]; Sub / [Ir] = 500; 30 bar H₂; 9-10 g CO₂; 40 °C; 22 h.

Verschiedene Substrat-Katalysator-Verhältnisse

Ferner wurde die Katalysatoraktivität und -stabilität unter optimierten Bedingungen in Abhängigkeit des Substrat/Katalysator-Verhältnisses untersucht (Tab. 3-12). Bei einer Katalysatorbeladung von 1 mol-% wurde ein Umsatz von 42% innerhalb von

3. Iminhydrierung

zwei Stunden bei einer Enantioselektivität von 86 % erreicht. Das entspricht einer TOF von 21 h⁻¹. Bei einer zehnfachen Erhöhung der Substratmenge und der Reaktionszeit erfolgt etwa die Verdoppelung der Katalysatorproduktivität (Eintrag 2, TOF 39 h⁻¹). Bei einem Substrat/[Ir]-Verhältnis von 1500:1 konnte ein weiterer Anstieg der Bildungsrate (TOF 46 h⁻¹) bei einer beachtlichen Enantioselektivität von 87 % beobachtet werden (Eintrag 3). Ein weiterer Anstieg des Substrat/[Ir]-Verhältnisses auf 5000:1 bewirkt zum einen eine erhöhte Geschwindigkeit der Produktbildung von 75 h⁻¹ und zum anderen kleine Einbußen in der Enantioselektivität (84%). Bei diesem letzten Versuch wurde eine Gesamtumsatzzahl TON von 1650 erreicht.

Tab. 3-12: Ir-katalysierte Hydrierung von **11** in IL / scCO₂: Sub/Kat Variation.^a

Nr.	Sub:[Ir]	Zeit [h]	Umsatz [%]	ee [%]	TOF [h ⁻¹]
1	100:1	2	42	86 <i>R</i>	21
2	1000:1	22	86	87 <i>R</i>	39
3	1500:1	22	68	87 <i>R</i>	46
4	5000:1	22	33	84 <i>R</i>	75

^a Reaktionsbedingungen: 2 μmol [Ir]-Katalysator; 1 mL [EMIM][BTA]; 30 bar H₂; 9-10 g CO₂; 60 °C; 22 h; Reaktorvolumen = 12 mL.

IL-Screening

Es wurden ebenfalls unterschiedliche ILs für die Reaktion getestet. Jede der verwendeten ILs wurde vor der Benutzung unter Vakuum bei 60°C für 24 h-48 h getrocknet.

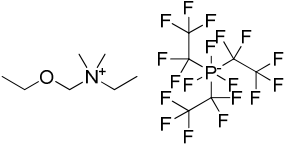
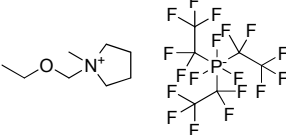
Zunächst wurde das Anion in [EMIM]-basierten IL variiert. Mit Acetat als Anion wurde, wahrscheinlich aufgrund der starken Koordination von Acetat an das Metallzentrum, kein Umsatz beobachtet (Tab. 3-13, Nr. 2). Als für dieses katalytische System geeignete Anionen haben sich sowohl [BF₄]⁻ als auch [PF₆]⁻ herausgestellt. Mit beiden ILs wurden nahezu die gleichen Umsätze und ee-Werte (Nr. 3-4) erreicht wie bei der Benchmark-IL [EMIM][BTA] (Nr. 1). Im Fall von [BMIM]-basierten ILs wurden sehr niedrige Umsätze beobachtet (Nr. 5-8). Auch in Gegenwart von [PMIM][PF₆] und [NMIM][PF₆] waren die Umsätze sehr gering (Nr. 9-10). Die Länge der Seitenkette des Imidazoliums scheint also einen unerwartet starken Einfluss auf das System

auszuüben. Das bei weitem beste Ergebnis erhält man hierbei mit dem [EMIM]-Kation, das die kürzeste Alkylkette besitzt. Die Ammonium-IL [N₁₁₁₄][BTA] stellte sich als ungeeignet heraus (Nr. 11), wohingegen bei der Verwendung der Pyridinium-basierten IL [4MBP][BTA] bei einem Umsatz von 93% die höchste Enantioselektivität von 87% erreicht wurde (Nr. 12). Bemerkenswert ist, dass die Variation des Kations, welche normalerweise in kationischen Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen eine untergeordnete Rolle spielt, einen so großen Einfluss auf die Katalysatorperformance gehabt hat. Anschließend wurden zwei ILs mit dem perfluorierten Anion Trifluorotris(perfluoroethyl)phosphat getestet (Nr. 13-14). In Kombination mit dem 1-(Ethoxymethyl)-1-methylpyrrolidinium-Kation wurde voller Umsatz und 83% ee erreicht. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit dem, das in [EMIM][BTA] erzielt wurde.

Der Wassergehalt wurde durch Karl-Fischer-Messung bestimmt und der Halogenid-Ionen-Gehalt durch ionische Chromatographie untersucht. Obwohl die verwendeten ILs sehr unterschiedliche Wassergehalte hatten, wurde kein direkter Zusammenhang zwischen Wassergehalt und Katalysatoraktivität festgestellt, da sowohl bei Systemen mit hohem (z. B. Nr. 3) als auch bei solchen mit niedrigem Wassergehalt (Nr. 1) hohe Umsätze beobachtet worden sind. Das gleiche gilt für und die An- oder Abwesenheit von Halogenid-Ionen (Vgl. Nr. 1 mit Nr. 3).

3. Iminhydrierung

Tab. 3-13: Ir-katalysierte Hydrierung von **11** in verschiedenen ILs und in Anwesenheit von $scCO_2$.^a

Nr.	IL	Wassergehalt [ppm]	Halogenidgehalt [ppm]	Umsatz [%]	ee [%]
1	[EMIM][BTA]	6	u. D. ^c	99	81 <i>R</i>
2	[EMIM][OAc]	1696	4152	0	n.d.
3	[EMIM][PF ₆] ^b	1472	2163	>99	82 <i>R</i>
4	[EMIM][BF ₄]	75	3414	>99	81 <i>R</i>
5	[BMIM][BF ₄]	256	u. D. ^c	1	3 <i>R</i>
6	[BMIM][PF ₆]	197	u. D. ^c	3	30 <i>R</i>
7	[BMIM][OTf]	233	u. D. ^c	7	12 <i>R</i>
8	[BMIM][BARF] ^b	794	u. D. ^c	16	35 <i>S</i>
9	[PMIM][PF ₆]	67	859	1	4 <i>R</i>
10	[NMIM][PF ₆]	64	11	14	71 <i>R</i>
11	[N ₁₁₁₄][BTA]	43	u. D. ^c	7	36 <i>R</i>
12	[4MBP][BTA]	16	3	93	87 <i>R</i>
13		322	u. D. ^c	93	68 <i>R</i>
14		28	u. D. ^c	99	83 <i>R</i>

^a Reaktionsbedingungen: Reaktorvolumen = 12 mL; IL = 0.5 mL; Substrat = 0.5 mmol; Substrat:[Ir] = 500:1; [Ir]:L = 1:1; $p(H_2)$ = 40 bar, CO_2 = 7-8 g; p_{gesamt} = 150-160 bar; t = 22 h.

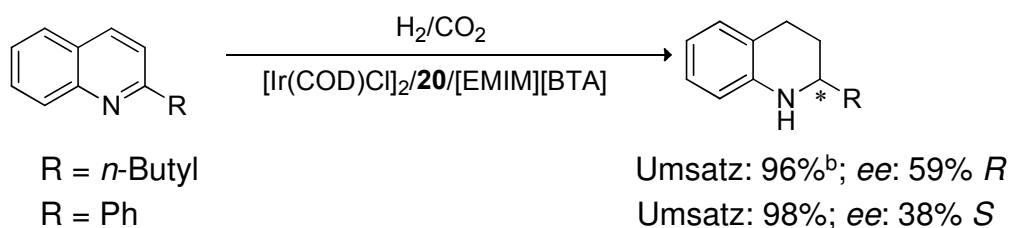
^b ILs sind fest bei RT.

^c unter dem Detektionslimit.

3. Iminhydrierung

Weitere Substrate

Anschließend wurden zwei weitere 2-substituierte Chinolin-Derivate unter den optimierten Bedingungen hydriert (Schema 3-11). Beim Substrat mit *n*-Butyl-Substituent wurden 96% Umsatz und 59% *ee* erreicht, während bei dem mit Phenyl-Substituent 98% Umsatz und 39% *ee* erzielt wurden.



Schema 3-11: Ir-katalysierte Hydrierung von verschiedenen Substraten in IL / scCO_2 .^a

^a Reaktionsbedingungen: Reaktorvolumen = 12 mL; IL ([EMIM][BTA]) = 1 mL; Substrat = 1 mmol; I₂ = 5 mmol; Substrat:[Ir] = 500:1; [Ir]:L = 1:1; *p*(H₂) = 30 bar; CO₂ = 7-8 g; *p*_{gesamt} = 150-160 bar; *t* = 22 h.

^b $t = 60$ h.

Rezyklisierungsexperiment

Anschließend wurde die Rezyklierbarkeit des Katalysatorsystems unter Verwendung von scCO₂ als Extraktionsmittel untersucht (Tab. 3-14). Bei diesem Experiment wurde ein Anfangsverhältnis zwischen Substrat/[Ir] von 1500:1 verwendet und 10 mol-% I₂ als Additiv zugegeben. Nach 22 h wurde die Reaktionslösung mit scCO₂ diskontinuierlich extrahiert. Dazu wurden jeweils sechs Mal 160 bar CO₂ bei 60°C aufgepresst und anschließend in eine tarierte Kühlfalle entspannt. Der Umsatz lag bei 68% und die Enantioselektivität bei 87% (Tab. 3-14, Nr. 1). Die Massenbilanz betrug lediglich 8%. Daraus lässt sich schließen, dass die Dichte von CO₂ unter diesen Bedingungen nicht ausreicht, um das Produkt effizient zu extrahieren. Nach erneuter Zugabe von Substrat wurde die Reaktion unter identischen Bedingungen wiederholt. Dazu wurde kein zusätzliches I₂ zugegeben. Bei der Extraktion wurde nun der CO₂-Druck auf 200 bar erhöht, wodurch die Massenbilanz auf 55% gesteigert werden konnte. Aufgrund des höheren Substrat/[Ir]-Verhältnis (1940:1, aus verbleibendem Substrat des ersten Laufs und neuer Zugabe) wurde ein niedrigerer Umsatz erzielt, aber sowohl die berechnete TOF als auch die Enantioselektivität blieben unverändert (Eintrag 2). Nach einem

3. Iminhydrierung

dritten Zyklus wurde die Reaktionslösung zunächst mit CO₂ und anschließend mit Pentan extrahiert. Auf diese Weise konnte das Produkt aus der IL isoliert werden. Auch in diesem letzten Lauf blieben sowohl die TOF als auch die Enantioselektivität fast gleich. Die gesamte TON betrug 3011 bei diesem Experiment. Diese Ergebnisse deuten auf eine gute Stabilität des Katalysators hin.

Tab. 3-14: Rezyklisierungsexperimente.^a

Nr	Sub./[Ir] ^[b]	Umsatz [%]	ee [%]	TOF [h ⁻¹]	Massenbilanz		Extraktionsbedingungen
					[%] ^[c]	[mg]	
1	1500	68	87 <i>R</i>	46	8	34	CO ₂ : 160 bar, 60°C
2	1942	54	86 <i>R</i>	48	55	239	CO ₂ : 200 bar, 60 C
3	2143	44	85 <i>R</i>	43	101	315	CO ₂ : 200 bar, 60°C
						124	Pentan

^a Reaktionsbedingungen: Reaktorvolumen = 12 mL; [EMIM][BTA] = 1 mL; Substrat = 3 mmol (je Lauf); [Ir]:L = 1:1; I₂ = 10 mol-%; *p*(H₂) = 30 bar; *T* = 60°C; CO₂ = 7-8 g; *p*_{gesamt} = 150-160 bar; *t* = 22 h.

^b Die Menge an Substrat wurde als Summe des zugegebenen und des im Reaktor verbliebenen Substrats berechnet.

^c bezogen auf 3 mmol Substrat.

Bestimmung der Verteilungskoeffizienten

Es wurde nun untersucht, ob die optimierte Batch-Hydrierung von Chinaldin in einen kontinuierlichen Prozess in [EMIM][BTA] / scCO₂ übertragen werden könnte. Für die Realisierung eines solchen biphasischen Prozesses müssen die Verteilungskoeffizienten von Produkt zwischen der mobilen Phase (scCO₂) und der Katalysatorphase (IL) ausreichend hoch sein, damit das Produkt kontinuierlich mit hoher Effizienz extrahiert wird.

Dazu wurden hier die jeweiligen Verteilungskoeffizienten im Zweiphasensystem IL / scCO₂ bestimmt. Die Experimente wurden mit Hochdruck-NMR durchgeführt. Es wurde eine Lösung aus 91.8 mg (0.64 mmol) Chinaldin (Edukt), 98.6 mg (0.68 mmol) 1,2,3,4-Tetrahydroquinaldin (Produkt) in 0.5 mL [EMIM][BTA] vorbereitet. 0.4 mL dieser Lösung wurden in ein Hochdruck-NMR-Röhrchen (0.93 mL) überführt. Zunächst wurde die Messung bei Atmosphärendruck aufgenommen. Dann wurden 82.4 bar CO₂ (flüssiges CO₂) bei Raumtemperatur aufgepresst und das Röhrchen für 30 min unter entsprechenden Schutzeinrichtungen (Splitterschutz) vorsichtig geschüttelt. Danach wurde angenommen, dass sich das Gleichgewicht eingestellt hatte, und die Messung wurde ein weiteres Mal durchgeführt. Im Vergleich zur Messung bei Atmosphärendruck kann man anhand der Integrale im Protonen-NMR erkennen, wie viel Prozent des Edukts und Produkts unter diesen Bedingungen in die CO₂-Phase übergegangen sind. Mit der Formel $K(i) = c_i(\text{CO}_2)/c_i(\text{IL})$ kann man die Verteilungskoeffizienten jeweils für Edukt und Produkt ausrechnen. Es wurde angenommen, dass die Expansion der IL vernachlässigbar ist. Die Verteilungskoeffizienten $K_{\text{CO}_2/\text{IL}}$ betrugen 0.14 für das Edukt und 0.06 für das Produkt. Aus diesen Daten kann man erkennen, dass Edukt und Produkt sich nur zu sehr geringen Anteilen in der CO₂-Phase befinden, wobei das Edukt etwas besser in CO₂ übergeht als das Produkt. Aus diesem Experiment lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass dieses System nicht für einen kontinuierlichen scCO₂ / IL-Betrieb geeignet ist. Die Übertragung wurde daher nicht durchgeführt.

3.3. Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde die Hydrierung von prochiralen sowohl azyklischen als auch zyklischen Iminen und heteroaromatische Verbindung in Gegenwart von Ir-Katalysatoren unter Verwendung von unterschiedlichen Liganden und mittels Einsatz verschiedener Additive in konventionellen Lösungsmitteln und im Zweiphasensystem IL / scCO₂ untersucht.

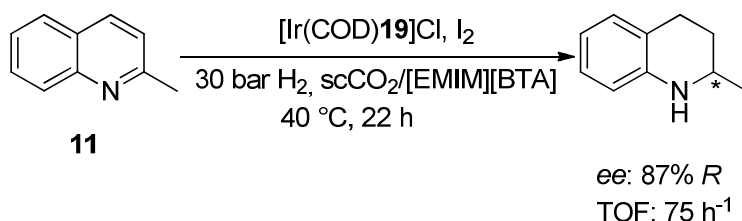
Zuerst wurde die Hydrierung des Benchmark-Substrats *N*-(1-Phenylethyliden)anilin (**2**) unter Verwendung von unterschiedlichen Typen von P-P-bidentaten Liganden durchgeführt. Der XYLIPHOS-Ligand (**1**), welcher erfolgreich in der Industrie für die Herstellung von (*S*)-Metolachlor eingesetzt wird, erwies sich als bester Ligand für diese Reaktion unter den getesteten Bedingungen. In Gegenwart von TBAI und TFA erreichte man vollen Umsatz nach 22 h (Sub / [Ir] = 500) und einen *ee*-Wert von 58%. Phosphin-Phosphoramidit-Liganden liefern dagegen deutlich niedrigere *ee*-Werte (max. 32% mit Ligand **20**) in dieser Reaktion.

Im Folgenden wurde die Hydrierung von zyklischen Iminen in dem Zweiphasensystem IL / scCO₂ untersucht. Als Substrate wurden 2,3,3-Trimethyl-3*H*-indol (**29**) und Chinaldin (**11**) gewählt. Bei der Hydrierung von **29** zeigten die Phosphin-Phosphoramidit-Liganden **19** und **20** in Gegenwart von TBAI und TFA gute Aktivität aber nur moderate Enantioselektivitäten. In Toluol betrug der beste *ee*-Wert 69% unter Verwendung von Ligand **19**. Im Vergleich zu den in Toluol durchgeführten Versuchen waren die Enantioselektivitäten im Zweiphasensystem IL / scCO₂ auch hier deutlich niedriger mit höchstens 28% *ee*.

Anhand der enantioselektiven Hydrierung von Chinaldin (**11**) wurde untersucht, ob ein mit IL / scCO₂ kompatibles Katalysatorsystem systematisch entwickelt werden kann. Eine Vielzahl von Liganden wurde dazu in der Hydrierung von **11** mit I₂ als Promoter im Zweiphasensystem IL / scCO₂ getestet. Nach dem Screening von unterschiedlichen Liganden wurde der Ligand **19** als der effizienteste identifiziert. Für die Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden zunächst verschiedene Präkursoren eingesetzt. Die Ergebnisse zeigten, dass die Reaktion gegen Halogenidionen nicht empfindlich ist. Der Präkursor [Ir(COD)Cl]₂ wurde für weitere Reaktionen eingesetzt. Mit der Temperaturerhöhung wurde beobachtet, dass der *ee*-Wert bei höherer Temperatur unverändert bleibt. Dann wurde der Einfluss von Additiven (Säure, Base, Iodid-Salze usw.) in diesem System untersucht. Das beste

3. Iminhydrierung

Ergebnis wurde in Gegenwart von 5 mol-% I_2 erzielt. Anschließend wurden verschiedene ILs getestet. Es ist bemerkenswert, dass anscheinend das Kation eine große Rolle für diese Reaktion spielt. Die Ergebnisse zeigten, dass die Reaktion stabil gegenüber Halogenidionen und Wasser ist. Diese Beobachtung war im Einklang mit den Ergebnissen bei den Experimenten von verschiedenen Präkursoren.



Schema 3-12: Ir-katalysierte Hydrierung von **11** unter Reaktionsbedingungen: Reaktorvolumen = 12 mL; IL ([EMIM][BTA]) = 1 mL; Substrat = 1 mmol; I_2 = 5 mmol; Substrat:[Ir] = 1500:1; [Ir]:L = 1:1; $p(H_2)$ = 30 bar; CO_2 = 7-8 g; p_{gesamt} = 150-160 bar; t = 22 h.

Die beste ermittelte Kombination aus Ligand und IL ist in Schema 3-12 zusammengefasst. Unter den gezeigten Bedingungen konnten 87% *ee* bei einer TOF von 75 h⁻¹ erhalten werden. Diese Werte übertreffen die mit dem gleichen Liganden in Toluol erhaltenen Daten. Damit konnte gezeigt werden, dass es durch umfangreiche Abstimmung der einzelnen Komponenten möglich ist, ein effizientes System für die Mehrphasenkatalyse zu identifizieren, während die direkte Übertragung im Vergleich zu konventionellen Lösungsmitteln häufig nicht ausreicht. Abschließend konnte gezeigt werden, dass das Katalysatorsystem Ir/**19**/ I_2 in der IL [EMIM][BTA] erfolgreich rezykliert werden konnte, wenn das Produkt mit scCO₂ oder Pentan extrahiert wird. In drei aufeinanderfolgenden Zyklen wurden konstante Werte für die TOF und den *ee* erhalten. Für die Isolierung des Produkts mit scCO₂ sind hohe Dichten und mehrmalige Extraktionen notwendig, wodurch eine Vermeidung konventioneller Lösungsmittel in Reaktion und Aufarbeitung im Batch-Betrieb möglich wird. Mittels Hochdruck-NMR-Messungen bestimmte Verteilungskoeffizienten bestätigten eine stark bevorzugte Löslichkeit von Edukt und Produkt in der IL gegenüber der CO₂-Phase. Eine Weiterentwicklung der erfolgreichen Rezyklisierung von batch auf kontinuierliche Reaktionsführung ist daher für diese Reaktion nicht sinnvoll.

4. Olefinhydrierung

4.1. Einleitung

4.1.1. Allgemeines

Im Vergleich zu der enantioselektiven C=N-Hydrierung gibt es zahlreiche unterschiedliche Katalysatorsystemen für die asymmetrische Hydrierung von C=C-Doppelbindungen.^[12a] Aufgrund der großen Menge an erfolgreichen Systemen werden hier nur wenige ausgewählte Beispiele vorgestellt. Wenn man die Substrate für die asymmetrische C=C-Hydrierung betrachtet, kann man diese in zwei Klassen unterteilen, schwach oder nicht funktionalisierte Olefine sowie funktionalisierte Olefine.

Schwach oder nicht funktionalisierte Olefine

Während sehr viele Katalysatorsysteme für die funktionalisierten Olefine entwickelt wurden, gibt es bisher nur relativ wenige erfolgreiche Katalysatoren für nicht funktionalisierte Olefine. Im Jahr 1992 wurde das erste Beispiel für die effiziente enantioselektive Hydrierung von 2-Phenylbut-1-en unter Verwendung eines chiralen Sm-Metallocen Komplexes von Marks *et al.* vorgestellt.^[84] Hohe Enantioselektivitäten bis zu 96% wurden erreicht, aber es ist notwendig, die Reaktionstemperatur bei -78°C zu halten. Ein Ru-Katalysator wurde von Noyori *et al.* im Jahr 2000 entwickelt.^[85] Mit diesem Katalysator wurde ein *ee*-Wert von 89% in der Hydrierung von 2-Phenylbut-1-en unter basischen Reaktionsbedingungen erzielt. Ein effizienter Ir-Katalysator für die Hydrierung von schwach oder nicht funktionalisierten Olefinen wurde von Pfaltz *et al.* publiziert.^[7, 86] Als Ligand wurde ein P,N-Ligand verwendet, als Anion schwach koordinierendes BARF. In Abb. 4-1 sind zwei Beispiele gezeigt, für die hohe Enantioselektivitäten mit diesem Katalysator erzielt werden konnten.

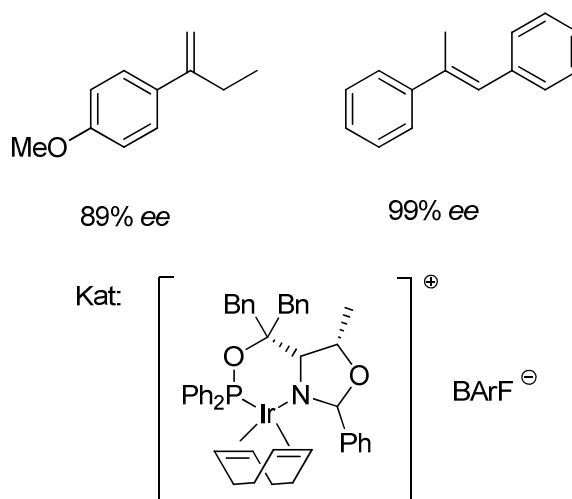


Abb. 4-1: Asymmetrische Hydrierung von schwach oder nicht funktionalisierten Olefinen mit Ir-Katalysator.^[86c, 87]

Funktionalisierte Olefine

Wenn man die asymmetrische Hydrierung von funktionalisierten Olefinen betrachtet, gibt es viele unterschiedliche Ligandenstrukturen, die zu einer hohen Aktivität und Enantioselektivität führen. In den meisten Fällen basieren die Katalysatoren auf Rhodium als Zentralmetall. Dies gilt vor allem für α,β -ungesättigte Carbonsäuren und ihre Derivate, wie z. B. Dimethylitakonat oder 2-Acetamidoacrylat. Die erfolgreichsten Liganden kann man dabei in zwei Klassen nach der Anzahl der P-Donorgruppen in monodentate und bidentate Liganden unterteilen. Orpen und Pringle haben eine Reihe von monodentaten Biarylphosphoniten im Jahr 2000 publiziert, welche erfolgreich in der Hydrierung von funktionalisierten C=C-Doppelbindungen eingesetzt wurden (Abb. 4-2).^[88] Bis zu 92% ee wurde bei der asymmetrischen Hydrierung von 2-Acetamidoacrylat erreicht. Zugleich hat Reetz *et al.* monodentate Phosphit-Liganden für die enantioselektive Hydrierung von Dimethylitakonat entwickelt,^[89] mit denen sehr hohe ee-Werte (99.6%) erzielt wurden. (S)-MonoPhos, welche sehr hohe Enantioselektivität bis zu 99.8% in der Hydrierung von Derivaten der Dehydroaminosäuren liefert, wurde von de Vries und Feringa publiziert.^[90]

4. C=C Hydrierung

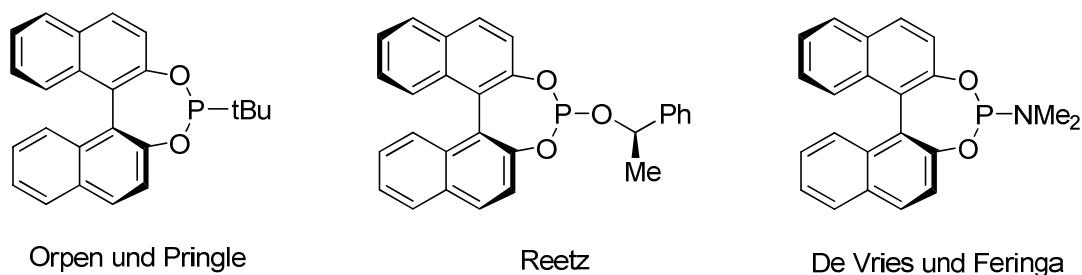


Abb. 4-2: Ausgewählte monodentate Phosphorliganden in der asymmetrischen Olefinhydrierung.

Reetz *et al.* untersuchten die Kombination unterschiedlich substituierter monodentater Phosphorliganden in der asymmetrischen C=C-Hydrierung.^[91] In kinetischen Untersuchungen zeigte sich, dass der Katalysator mit der Kombination aus zwei unterschiedlichen monodentaten Liganden eine höhere Aktivität besaß als die entsprechenden homoleptischen Katalysatoren. Eine Erhöhung der Enantioselektivität wurde ebenfalls beobachtet. Ein ähnlicher Effekt wurde auch von de Vries und Feringa mit verschiedenen gemischten MonoPhos-Komplexen berichtet.^[92]

Bei bidentaten Liganden werden von Anfang an zwei Koordinationsstellen am Metall durch die beiden Donorgruppen des Liganden besetzt.^[93] Es gibt zahlreiche verschiedene Arten von P-P-Liganden, welche erfolgreich in der asymmetrischen Olefinhydrierung eingesetzt wurden. So können beispielsweise mit Bisphosphin, Bisphospholan, Bisphosphinit, Bisaminophosphin, Diphosphoramidit, Phosphin-Phosphoramidit, Phosphoramidit-Phosphinit und Phosphoramidit-Phosphit Strukturen hohe Enantioselektivitäten erreicht werden.^[12c, 94] In Abb. 4-3 sind ausgewählte bidentate Phosphorliganden dargestellt.

BINAP und MeO-BIPHEP sind Beispiele für Liganden mit axialer Chiralität, welche erfolgreich in verschiedenen Hydrierungen eingesetzt werden. In der Hydrierung von (*Z*)-2-benzamido-3-phenylacrylsäure wurde eine Enantioselektivität von >99% in Gegenwart von (*S*)-BINAP erzielt.^[95] (*E*)-Methyl-2-acetamidobut-2-enoat wurde unter Verwendung von (*S*)-MeO-BIPHEP mit einem *ee*-Wert von >99% hydriert.^[96] Togni und Spindler haben die Josiphos-Familie entwickelt, welche auf Diphosphin-Liganden mit Ferrocenyl als Backbone basierten. Der vielfältig einsetzbare (*R,S*)-Josiphos-Ligand liefert in der Hydrierung von Dimethylitakonat eine gute Enantioselektivität (98-99%). Ein Bisphospholan-Ligand (*R,R*)-Et-DUPHOS wurde im

4. C=C Hydrierung

Jahr 1990 von Burk vorgestellt, welcher eine sehr gute Aktivität und Enantioselektivität in vielen Reaktionen zeigte. Ein Enantiomerenüberschuss von 98% wurde bei einem Verhältnis von 10000 zwischen Substrat (Dimethylitakonat) und Katalysator erzielt. Reetz *et al.* entwickelte einen Ferrocenyl basierten Bisphosphonit-Liganden, der sogar eine Enantioselektivität von größer 99.5% in der asymmetrischen Hydrierung von Dimethylitakonat ermöglicht.^[97] Aminophosphin-Phosphinit-Liganden wurden ebenfalls in der asymmetrischen Olefinhydrierung eingesetzt. Mit (*S,R*)-DPAMPP wurde eine Enantioselektivität von 98.3% mit (*Z*)-Methyl-2-acetamido-3-phenylacrylat als Substrat erzielt.^[98]

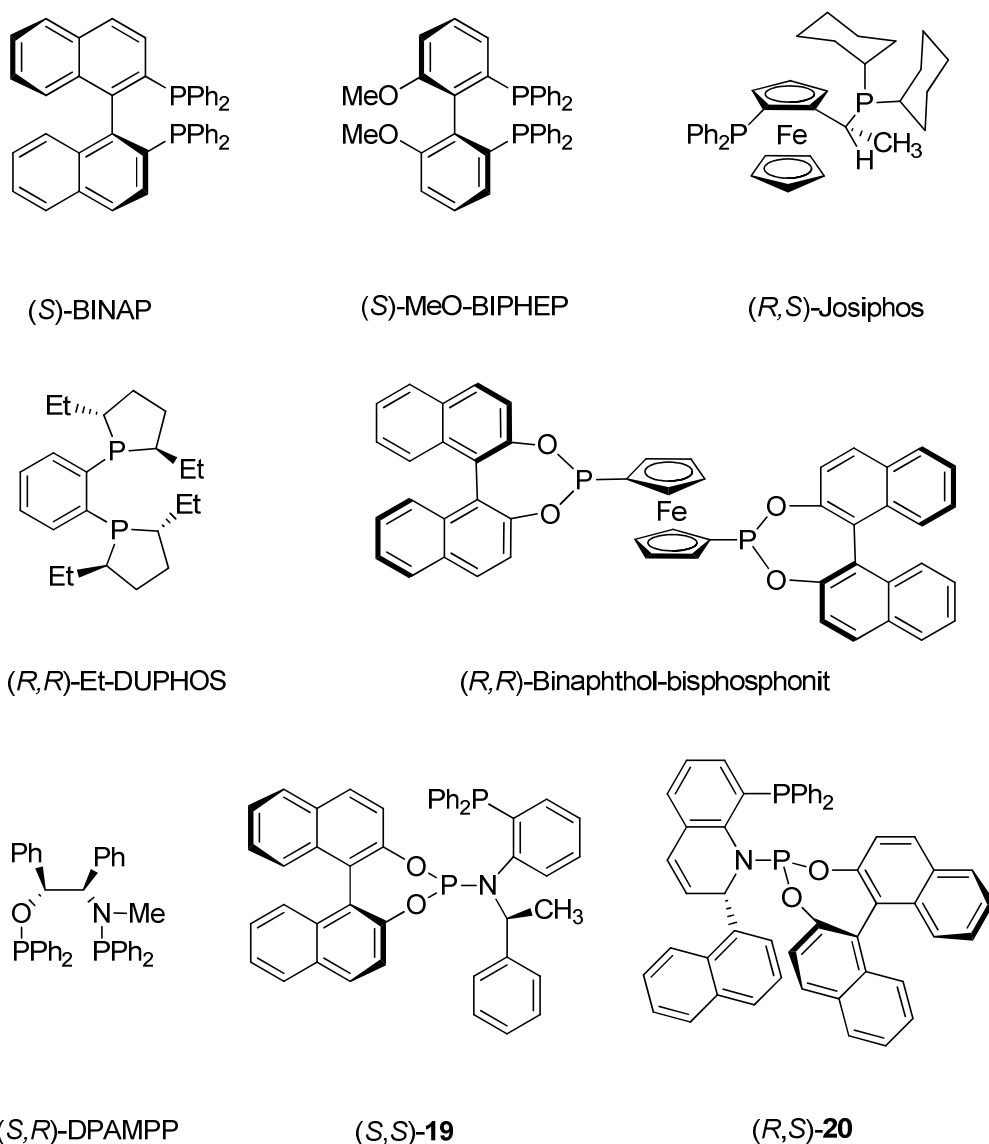


Abb. 4-3: Ausgewählte Liganden für die asymmetrische Olefinhydrierung.

In unserer Gruppe wurden zwei Phosphin-Phosphoramidit-Liganden **19**^[67] und QUINAPHOS (**20**)^[81] entwickelt, welche für die Hydrierung unterschiedlicher C=C-

4. C=C Hydrierung

enthaltenden Substrate sehr gute Ergebnisse lieferten (Tab. 4-1). Die beiden Liganden unterscheiden sich bezüglich ihres Backbones. Bei Ligand **19** wird durch einen Phenylring zwischen P und N gebunden. Bei Ligand **20** sind die beiden Donorgruppen über ein Dihydrochinolin-Gerüst miteinander verbunden.

In Tab. 4-1 kann man erkennen, dass im konventionellen Lösungsmittel CH₂Cl₂ unter Verwendung von beiden Liganden ausgezeichnete Ergebnisse erhalten werden. Rhodiumkatalysatoren auf Basis der Liganden **19** und **20** können unterschiedliche Substrate mit hohen Aktivitäten zu den entsprechenden chiralen Produkten mit *ee*-Werten >99% hydrieren.

Tab. 4-1: Asymmetrische Hydrierungen von verschiedenen Substraten unter Verwendung von Ligand **19** und **20**.

Substrat	Ligand 19 ^[a]		Ligand 20 ^[b]	
	Umsatz [%]	<i>ee</i> [%]	Umsatz [%]	<i>ee</i> [%]
	>99	>99 <i>R</i>	>99	>99 <i>S</i>
	>99	99 <i>S</i>	>99	99 <i>R</i>
	>99 ^[c]	>99 <i>S</i>	>99	99 <i>R</i>
	>99	>99 <i>S</i>	>99	99 <i>R</i>

Reaktionsbedingungen: CH₂Cl₂ = 2 mL; Substrat = 1 mmol; Substrat:[Rh] = 1000:1; [Rh]:L = 1:1; r.t.; *t* = 0.5 h.

^[a] *p*(H₂) = 30 bar.

^[b] *p*(H₂) = 10 bar.

^[c] *t* = 1 h.

Aufgrund dieser vielversprechenden Ergebnisse wurden die beiden Liganden in weiteren Untersuchungen eingesetzt.

4.1.2. Hydrierung von 1-(Trifluoromethyl)vinylacetat

Fluorierte Moleküle sind interessant für die chemische Industrie, da sie in der Landwirtschaft und der Pharmazie eine große Rolle spielen.^[99] Derivate des Hydrierprodukts von 1-(Trifluoromethyl)vinylacetat (**38**) sind wichtige Bausteine für die Synthese isomerenreiner aktiver pharmazeutischer Stoffe für die Behandlung von neurologischen und neuropsychiatrischen Erkrankungen.^[100] Es ist daher von Interesse, effiziente Verfahren für die enantioselektive Hydrierung dieses Substrats zu entwickeln.

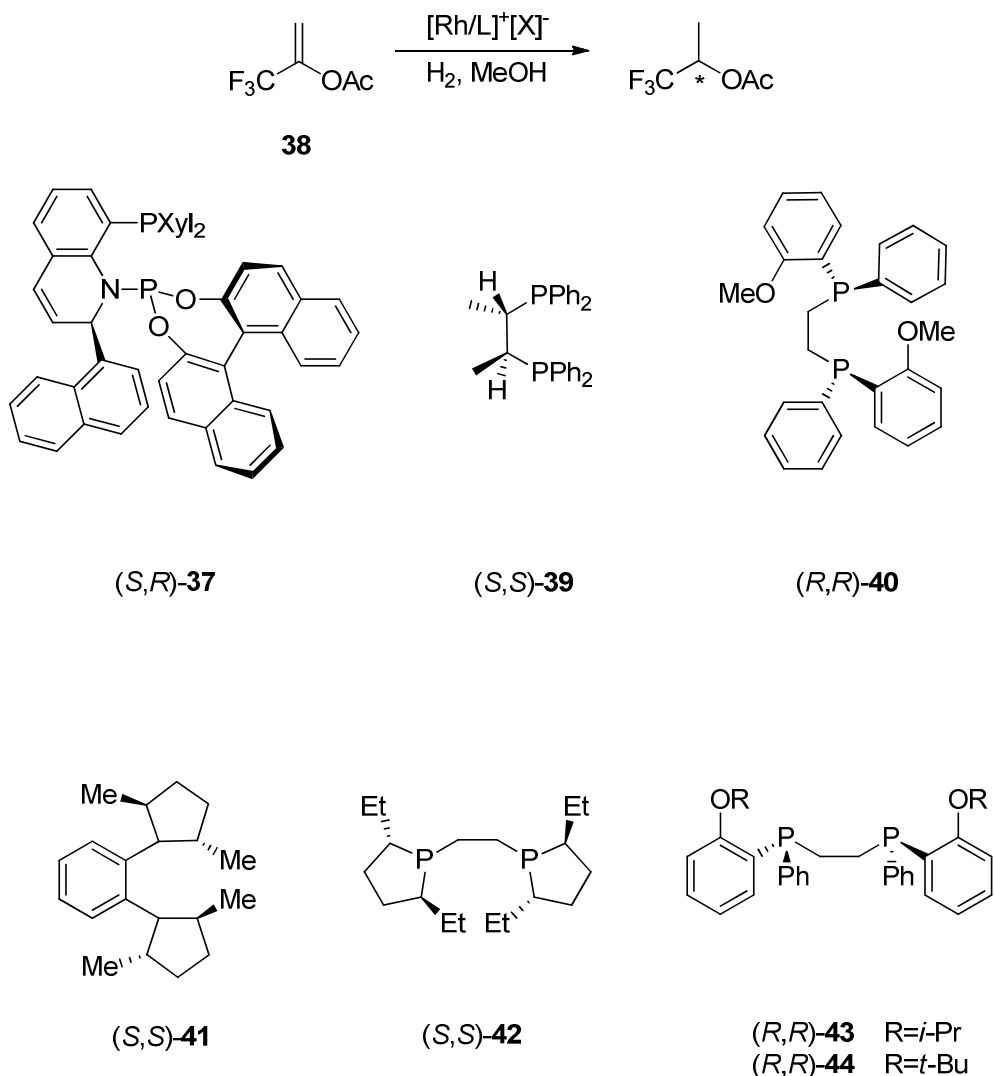
In der pharmazeutischen Industrie wird derzeit das Potenzial kontinuierlicher Herstellungsverfahren intensiv untersucht. Vor allem Prozesse, die ohne organische Lösungsmittel auskommen, sind dabei ökologisch und ökonomisch interessant. Das Olefin **38** ist bei Raumtemperatur flüssig, was für die kontinuierliche Dosierung von Vorteil ist. Es ist vermutlich gut in CO₂ löslich, da es eine CF₃-Gruppe als CO₂-phile Gruppe enthält.^[101] Diese Eigenschaft begünstigt den Transport des Produkts mit CO₂ als mobile Phase im kontinuierlichen Betrieb. Auf Grund dieser attraktiven Eigenschaften wurde **38** als Substrat für die vorliegende Arbeit gewählt.

Zunächst muss hierfür ein mit IL / scCO₂ kompatibles Katalysatorsystem identifiziert werden. Verbindung **38** entspricht dabei nicht den typischen strukturellen Merkmalen funktionalisierter Substrate (siehe 4.1.1). Es handelt sich um ein Enolester, dessen koordinative Eigenschaften sich deutlich von den typischen Dehydroaminosäuren oder Itakonaten unterscheiden. Bisher wurden nur wenige effiziente Katalysatorsysteme für die Hydrierung von **38** berichtet (Tab. 4-2).

Im Jahr 1980 wurde von Koenig *et al.* erstmals über die enantioselektive Hydrierung von **38** unter Verwendung des bidentaten Diphosphin-Liganden Chiraphos (**39**) und DiPAMP (**40**) berichtet (Schema 4-1).^[102] Die Reaktion wurde in Methanol durchgeführt. Mit Ligand **39** wurde nur ein Enantiomerenüberschuss von 38% erzielt. Mit Ligand **40** konnte dagegen ein *ee*-Wert von 77% erzielt werden. Mit den von Burk entwickelten DUPHOS-Liganden **41** und **42** wurden gute Enantiomerenüberschüsse von über 94% bei der Hydrierung von **38** erzielt. Vor kurzem wurden die zwei DiPAMP-Derivate **43** und **44** entwickelt, die sich bezüglich ihrer Substituenten unterscheiden. Mit *i*-Pr-SMS-Phos (**43**) konnte ein *ee*-Wert von 96% bei der Hydrierung von **38** erzielt werden. Dieser Katalysator ist sehr aktiv. In 15 min wurde voller Umsatz erreicht. Die entsprechende TOF betrug >400 h⁻¹. Im Jahr 2010 wurde

4. C=C Hydrierung

dieses Ergebnis weiter verbessert. Durch das Ersetzen des *iso*-Propyl-Substituenten durch eine *tert*-butyl-Gruppe konnte mit dem daraus resultierenden **44** eine erhöhte Enantioselektivität von >99% erreicht werden.



Schema 4-1: Die bislang verwendeten Liganden für die Hydrierung von **38**.

Zur gleichen Zeit wurde der in unserem Arbeitskreis entwickelte Ligand **37** in der Hydrierung von **38** eingesetzt. Die Reaktion fand in reinem Substrat statt. Im Vergleich zu den DiPAMP-Ligand-Familien ergab der Ligand **37** eine hohe Enantioselektivität (98% *ee*-Wert).

Tab. 4-2: Literatur für asymmetrische Hydrierung von **38**.

Nr	X	S/C	L	Reaktions- bedingung	Umsatz / %	ee / %	Lit.
1	BF ₄	133	39	3.4 bar H ₂ , 50°C, ü.N., MeOH	79	38 <i>R</i>	[102]
2	BF ₄	82	40	3.4 bar H ₂ , 50°C, ü.N., MeOH	99	77 <i>S</i>	[102]
3	OTf	1000	41	2 bar H ₂ , 25°C, 2-12 h, MeOH	>99	94 <i>S</i>	[103]
4	OTf	1000	42	2 bar H ₂ , 25°C, 2-12 h, MeOH	>99	>95 <i>R</i>	[103]
5	BF ₄	100	43	1 bar H ₂ , 25°C, 15 min, MeOH	>99	96 <i>S</i>	[104]
6	BF ₄	1000	44	1 bar H ₂ , 25°C, 90 min, MeOH	>99	>99 <i>S</i>	[105]
7	BF ₄	1000	37	15 bar H ₂ , 25°C, 4 h, ohne LM	>99	98 <i>R</i>	[81]

4.2. Ergebnisse und Diskussion

4.2.1. Entwicklung des Katalysatorsystems

4.2.1.1. Ligandenscreening

Da die Hydrierung von **38** mit Ir-Komplexen in Vorversuchen keine Aktivität zeigte,^{*} wurde Rh als Zentralmetall in der Hydrierung von **38** eingesetzt. Wie in Kapitel 4.1. bereits beschrieben, konnten auch in der Literatur mit verschiedenen Rh-Komplexen gute Ergebnisse erzielt werden.^[103] Zunächst wurde Me-DUPHOS (**41**) als Ligand gewählt.

Tab. 4-3: Hydrierung von **38** mit [Rh] / Me-DUPHOS (**41**).^a

Nr.	Katalysator	$p(\text{H}_2)$ [bar]	$m(\text{CO}_2)$ [g]	LM	T [°C]	t [h]	Umsatz [%]	ee [%]	TOF [h ⁻¹]
1	<i>in situ</i> ^b	15	-	-	r.t.	15	>99	76 <i>R</i>	≥67
2	[Rh(COD)(41)BTA]	15	-	-	r.t.	15	54	77 <i>R</i>	36
3	[Rh(COD)(41)BTA]	10	5.32	[EMIM][BTA]	40	2	42	79 <i>R</i>	210
4	[Rh(COD)(41)BTA]	60	3.67	[EMIM][BTA]	40	2	47	75 <i>R</i>	235
5 ^c	[Rh(COD)(41)BTA]	13	4.00	[EMIM][BTA]	70	1	37	78 <i>R</i>	740

^a Reaktionsbedingungen: Reaktorvolumen = 12 mL; IL = 1 mL; Substrat = 2 mmol; [Rh]:L = 1:1; Substrat:Rh = 1000:1.

^b Die Reaktion wurde in Gegenwart von **41** mit [Rh(COD)₂][BF₄] als Präkursor *in situ* hergestelltem Katalysator durchgeführt.

^c Substrat:Rh = 2000:1.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Hydrierung zunächst in reinem Substrat durchgeführt. Die Komplexierung wurde dabei auf zwei verschiedenen Wegen vorgenommen. Für die Katalysatorsynthese *in situ* wurden Rh(COD)₂[BF₄] und Me-DUPHOS-Ligand (**41**) (1:1) in Dichlormethan gelöst. Nach 3 Stunden Rühren wurde das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Der so erhaltene Komplex wurde direkt in der Hydrierung eingesetzt. Man erhielt vollen Umsatz mit 76% ee (Tab. 4-3, Nr. 1). Für die Präformierung des katalytisch aktiven Komplexes wurde dagegen [Rh(COD)(acac)] mit HBTA protoniert, wodurch das koordinierende Anion Acetylacetat entfernt und zwei freie Koordinationsstellen am Rhodium erzeugt wurden. Durch Zugabe des Me-DUPHOS-Ligands (**41**) bildete sich der gewünschte Komplex [Rh(COD)(**41**)]BTA. Dieser wurde durch Zugabe von Diethylether ausgefällt und mit Pentan gewaschen. Die Präformierung dieses Komplexes wurde

* Die Hydrierung wurde im System [EMIM][BTA] / scCO₂ bei 40 °C unter Verwendung von *in situ* hergestelltem [Ir(COD)(**19**)]BArF mit und ohne I₂ durchgeführt. Bei beiden Versuchen konnte kein Umsatz beobachtet werden.

von Ulrich Hintermair durchgeführt.^[28] Der präformierte Komplex $[\text{Rh}(\text{COD})(\mathbf{41})][\text{BTA}]$ lieferte in der Hydrierung von **38** die gleiche Enantioselektivität wie sie mit dem *in situ* dargestellten $[\text{Rh}(\text{COD})(\mathbf{41})][\text{BF}_4]$ erhalten wurde (Tab. 4-3, Nr. 2). Der Umsatz war allerdings deutlich niedriger als der mit $[\text{BF}_4]$ als Gegenion, was vermutlich auf die Koordinationseigenschaften der verschiedenen Anionen zurückzuführen ist.

In weiteren Versuchen wurde der präformierte Katalysator im Zweiphasensystem IL / scCO_2 eingesetzt, wobei mit $[\text{BTA}]$ für Katalysator und IL das identische Anion gewählt wurde. Zuerst wurde die Reaktion mit 10 bar H_2 -Partialdruck durchgeführt (Tab. 4-3, Nr. 3). Der Umsatz betrug 42% mit einer Enantioselektivität von 79%. Bei Erhöhung des Partialdrucks von Wasserstoff auf 60 bar (Tab. 4-3, Nr. 4), stieg der Umsatz leicht an (von 42% auf 47%). Hier beobachtete man auch eine geringfügige Erniedrigung des *ee*-Wertes (von 79% auf 75%). Bei einem erhöhten Verhältnis von Substrat zu Katalysator und zugleich bei einer höheren Temperatur von 70 °C statt 40 °C (Tab. 4-3, Nr. 5), lag die TOF bei 740 h^{-1} deutlich höher als bei den vorherigen Experimenten. Außerdem ist es bemerkenswert, dass bei höherer Temperatur der *ee*-Wert konstant blieb.

Neben dem Me-DUPHOS-Ligand (**41**) wurden anschließend weitere Liganden getestet, welche hauptsächlich in unserem Arbeitskreis entwickelt wurden. Zunächst wurde QUINAPHOS (**37**) verwendet. Mit einer Katalysatorbeladung von 0.1 mol-% bei RT wurde die Reaktion in reinem Substrat durchgeführt (Tab. 4-4, Nr. 1). Der Katalysator wurde *in situ* analog der zuvor beschriebenen Synthese dargestellt. Der erhaltene Komplex wurde direkt in der Hydrierung eingesetzt. Nach 16 Stunden lag der Umsatz bei 54% mit 91% *ee*. Die Reaktion wurde ebenfalls mit dem präformierten $[\text{Rh}(\text{COD})(\mathbf{37})][\text{BF}_4]$ unter gleichen Reaktionsbedingungen durchgeführt (Tab. 4-4, Nr. 2). Dieser Komplex wurde aus $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{acac})]$ und $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ gewonnen. Es wurde voller Umsatz mit 98% *ee* erreicht. Es zeigte sich, dass mit dem präformierten Katalysator sowohl der Umsatz als auch der *ee*-Wert höher waren, wenn in beiden Fällen $[\text{BF}_4]$ als Anion verwendet wurden.^[81] Eine niedrigere Enantioselektivität von 80% wurde in $[\text{EMIM}][\text{BTA}] / \text{scCO}_2$ unter ähnlichen Bedingungen erzielt (Tab. 4-4, Nr. 3). Die TOF betrug 360 h^{-1} im Zweiphasensystem.

4. C=C Hydrierung

Tab. 4-4: Rh-katalysierte Hydrierung von **38** mit Liganden **37** und **19**.^a

Nr.	L	$p(\text{H}_2)$ [bar]	$m(\text{CO}_2)$ [g]	T [°C]	t [h]	LM	Umsatz [%]	ee [%]	TOF [h ⁻¹]
1 ^b	37	15	-	r.t.	16	-	54	91 <i>R</i>	≥67
2 ^c	37	15	-	r.t.	16	-	>99	98 <i>R</i>	≥67
3 ^c	37	30	5.71	40	1	[EMIM] [BTA]	36	80 <i>R</i>	360
4 ^b	19	15	-	r.t.	16	-	>99	97 <i>R</i>	≥67
5 ^c	19	15	-	r.t.	16	-	>99	96 <i>R</i>	≥67
6 ^b	19	30	2.79	40	1	[EMIM] [BTA]	96	92 <i>R</i>	821

^a Standardbedingungen: Reaktorvolumen = 12 mL; IL = 1 mL; Substrat = 2 mmol; Substrat:[Rh] = 1000:1; [Rh]:L = 1:1.

^b *in situ*.

^c präformierte Katalysator [Rh(COD)(L)][BF₄].

Als nächstes wurde der Phosphin-Phosphoramidit-Ligand **19** in dieser Reaktion eingesetzt. Die Reaktionen wurden mit [Rh(COD)₂][BF₄] als Präkursor *in situ* und mit präformiertem [Rh(COD)(**19**)][BF₄] durchgeführt (Tab. 4-4, Nr. 4 und Nr. 5). Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Aktivität und der Enantioselektivität beobachtet werden. Im System IL / scCO₂ zeigte Ligand **19** höhere Aktivität und Enantioselektivität im Vergleich zu QUINAPHOS (**37**) und Me-DUPHOS (**41**) (Tab. 4-4, Nr. 6). Nach einer Stunde Reaktionszeit wurde fast voller Umsatz erreicht. Die TOF betrug 821 h⁻¹. Der ee -Wert betrug 92% und war somit nur geringfügig niedriger als bei der Hydrierung in reinem Substrat. Die Ergebnisse zeigten, dass der Ligand **19** bei der Hydrierung von **38** in IL / scCO₂ die höchste Aktivität und Enantioselektivität zeigte. Für weitere Untersuchungen wurde daher Ligand **19** verwendet.

4.2.1.2. Einfluss der Reaktionsparameter

Das Katalysatorsystem wurde durch Änderung der Reaktionsbedingungen H₂-Partialdruck, CO₂-Partialdruck und Temperatur und durch Variation der IL optimiert.

4. C=C Hydrierung

Variation des H₂-Partialdrucks

Zuerst wurde der Einfluss des H₂-Partialdrucks untersucht. Bei einem niedrigen H₂-Partialdruck von 5 bar (Tab. 4-5, Nr. 1) betrug der *ee*-Wert 96% und entsprach somit dem *ee* der Hydrierung in reinem Substrat. Erhöhte man den H₂-Druck auf 10 bar, veränderte sich der *ee*-Wert unwesentlich (Tab. 4-5, Nr. 2). Wurde der Druck von H₂ auf 30 bar gesteigert, sank der *ee*-Wert geringfügig auf 93% ab (Tab. 4-5, Nr. 3). Wenn der H₂-Partialdruck auf 60 bar erhöht wurde, nahm der *ee*-Wert auf 86% ab (Tab. 4-5, Nr. 4). Diese Ergebnisse zeigten, dass mit steigendem H₂-Partialdruck der *ee*-Wert in Anwesenheit von CO₂ sinkt. Um einen Effekt von CO₂ auszuschließen, wurde die Reaktion in Abwesenheit von CO₂ noch einmal durchgeführt. Bei 20 bar H₂ wurden 96% *ee* erreicht (Tab. 4-5, Nr. 5). Erhöhte man den H₂-Druck auf 100 bar (Tab. 4-5, Nr. 7), sank der *ee*-Wert stark ab und betrug nur noch 59%. Es konnte hier deutlich erkannt werden, dass mit steigendem H₂-Druck die *ee*-Werte sinken. Verbindung **38** gehört also zu der Klasse von Substraten, bei der ein erhöhter Partialdruck von H₂ zu einer Abnahme des *ee* führt (siehe Kap. 1.3). Um einen möglichst hohen *ee*-Wert zu erhalten, wurden daher für alle weiteren Reaktionen 10 bar H₂-Partialdruck verwendet.

Tab. 4-5: Einfluss des Wasserstoffpartialdrucks in der Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierung von **38**.^a

Nr.	<i>p</i> (H ₂) [bar]	<i>m</i> (CO ₂) [g]	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [h]	Umsatz [%]	<i>ee</i> [%]	TOF [h ⁻¹]
1	5	5.68	60	1	31	96 <i>R</i>	621
2	10	3.66	60	1	35	95 <i>R</i>	700
3 ^b	30	3.17	60	0,5	56	93 <i>R</i>	2036
4 ^c	60	3.17	60	0,5	>99	86 <i>R</i>	≥4000
5	20	-	r.t.	1	27	96 <i>R</i>	270
6	60	-	r.t.	1	97	88 <i>R</i>	970
7	100	-	r.t.	1	>99	59 <i>R</i>	≥1000

^a Bedingungen: Reaktorvolumen = 12 mL; [EMIM][BTA] = 1 mL; Substrat = 2 mmol; Substrat:[Rh] = 1000:1; [Rh]:L = 1:1.

^b Substrat:[Rh] = 1800:1.

^c Substrat:[Rh] = 2000:1.

4. C=C Hydrierung

Variation des CO₂-Partialdrucks

Der Effekt des CO₂-Partialdrucks auf die Reaktion wurde ebenfalls untersucht (Tab. 4-6). Dazu wurden 10 bar H₂-Partialdruck aufgepresst und der CO₂-Partialdruck variiert. Man konnte hier beobachten, dass mit steigenden CO₂-Partialdrücken die *ee*-Werte sanken. Das entspricht doch genau der Erwartung aus dem Wasserstoffpartialdruck und dem bekannten Effekt von CO₂. Die H₂-Löslichkeit in IL nimmt mit steigendem CO₂-Partialdruck zu.^[106] Diese Eigenschaft hat eine Absenkung der *ee*-Werte mit steigendem CO₂-Druck zur Folge, entsprechend der Abnahme der Enantioselektivität mit steigendem H₂-Partialdruck.

Bei dem Umsatz spielten zwei Parameter eine Rolle. Mit steigendem CO₂-Druck erhöht sich die H₂-Verfügbarkeit in IL und dadurch kann die Geschwindigkeit der Hydrierung zunehmen. Gleichzeitig erhöht sich jedoch die Lösekraft der CO₂-Phase für Substrat **38** mit zunehmender Dichte, so dass die Konzentration des Substrats in der IL-Phase abnimmt. Diese führt zu einer Verlangsamung der Reaktion. Die Ergebnisse in Tab. 4-6 zeigen, dass in vorliegendem Fall der verlangsamende Effekt überwiegt.

Tab. 4-6: Einfluss des CO₂-Partialdrucks in der Rh-katalysierten asymmetrischen Hydrierung von **38** im Zweiphasensystem IL / scCO₂.

Nr.	m(CO ₂) [g]	p_{gesamt} [bar]	Umsatz [%]	<i>ee</i> [%]	ρ (CO ₂) [g/mL]
1	3.62	100	100	96	0.21
2	7.14	150	96	89	0.46
3	9.20	200	75	88	0.64
4	9.82	225	85	88	0.69
5	9.96	250	89	85	0.72
6	10.54	275	84	82	0.75
7	11.00	300	69	80	0.78

Standardbedingungen: Reaktorvolumen = 12 mL; [EMIM][BTA] = 1 mL; Substrat = 2 mmol; Substrat:[Rh] = 1000:1; [Rh]:L = 1:1; $p(\text{H}_2)$ = 10 bar; T = 70 °C; t = 40 min.

4. C=C Hydrierung

Einfluss der Reaktionstemperatur

Zur weiteren Optimierung wurde die Reaktion bei unterschiedlichen Temperaturen durchgeführt. Der H₂-Partialdruck betrug jeweils 10 bar. Die Dichte von CO₂ wurde über die eingewogene Masse konstant gehalten. Bei Raumtemperatur lag der Umsatz bei 15% (Tab. 4-7, Nr.1). Erhöhte man die Temperatur auf 60 °C, stieg der Umsatz auf 35% (Tab. 4-7, Nr. 2). Wurde die Temperatur um weitere 10 °C erhöht, erhielt man vollen Umsatz (Tab. 4-7, Nr. 3). Die *ee*-Werte unterschieden sich dabei nur geringfügig mit *ee* ≥90%. Die Reaktionsgeschwindigkeit stieg dagegen deutlich an (TOF >1000 h⁻¹ bei *T* = 70 °C). Die weiteren Versuche wurden daher bei 70 °C durchgeführt.

Tab. 4-7: Einfluss der Temperatur in der Rh-katalysierten asymmetrischen Hydrierung von **38** im Zweiphasensystem IL / scCO₂.

Nr.	<i>T</i> [°C]	m(CO ₂) [g]	Umsatz [%]	<i>ee</i> [%]	TOF [h ⁻¹]
1	r.t.	4.15	15	90 <i>R</i>	150
2	60	3.66	35	95 <i>R</i>	350
3	70	4.01	>99	92 <i>R</i>	>1000

Standardbedingungen: Reaktorvolumen = 12 mL; [EMIM][BTA] = 1 mL; Substrat = 2 mmol; Substrat:[Rh] = 1000:1; [Rh]:Lig = 1:1; *p*(H₂) = 10 bar; *t* = 1 h.

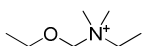
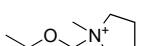
IL-Screening

Neben der Änderung der Reaktionsbedingungen wurde auch die IL variiert. Mit [EMIM][BF₄] konnte kein Umsatz beobachtet (Tab. 4-8, Nr. 2) werden. Eine Analyse der IL mittels Ionen-Chromatographie zeigte jedoch, dass die verwendete Charge IL 3414 ppm Bromid-Ionen enthielt. Aus diesem Grund wurde eine vergleichbare Menge von Bromid-Ionen in Form von [EMIM][Br] in [EMIM][BTA] hinzugefügt und diese Mischung als Reaktionsmedium für die Hydrierung eingesetzt. Es konnte ebenfalls kein Umsatz beobachtet werden (Tab. 4-8, Nr. 3). Diese Experimente zeigten, dass Bromid-Ionen und wahrscheinlich auch alle anderen Halogenid-Ionen den Katalysator desaktivieren konnten. Für weitere Untersuchungen wurden daher nur ILs verwendet, in welchen keine Halogenid-Ionen mittels Ionen-Chromatographie detektiert wurden.

4. C=C Hydrierung

Zunächst wurde das Kation der IL variiert. Sowohl mit Tetraalkylammonium als Kation (Tab. 4-8, Nr. 4) als auch mit Pyridinium (Tab. 4-8, Nr. 5) als Kation konnten ähnliche Ergebnisse wie in [EMIM][BTA] erzielt werden. Bei der Variation des Anions konnten stärkere Unterschiede beobachtet werden. Bei [BMIM][PF₆] betrug der Umsatz nur 5% (Tab. 4-8, Nr. 6). Im Vergleich dazu nahm bei [NMIM][PF₆] der Umsatz deutlich zu (Tab. 4-8, Nr. 7). Der extreme Unterschied ist vermutlich auf Spuren von Wasser und Halogenid zurückzuführen (siehe Tab. 3-13). Die *ee*-Werte waren bei den beiden Versuchen ähnlich. Anschließend wurden zwei ILs mit dem perfluorierten Anion Trifluorotris(perfluoroethyl)phosphat getestet. Ähnliche Ergebnisse wie bei den [BTA]-ILs konnten beobachtet werden (Tab. 4-8, Nr. 8 und Nr. 9). Bei beiden ILs erhielt man fast vollen Umsatz. Die *ee*-Werte waren sogar leicht höher im Vergleich zu dem Ergebnis von [EMIM][BTA].

Tab. 4-8: IL-Screening in der Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierung von **38** im Zweiphasensystem IL / scCO₂.

Nr.	IL	Umsatz [%]	<i>ee</i> [%]
1	[EMIM][BTA]	96	92 <i>R</i>
2	[EMIM][BF ₄]	0	n.d.
3	[EMIM][BTA]+[EMIM][Br]	0	n.d.
4	[N ₁₁₁₄][BTA]	97	96 <i>R</i>
5	[4MBP][BTA]	>99	94 <i>R</i>
6	[BMIM][PF ₆]	5	89 <i>R</i>
7	[NMIM][PF ₆]	79	90 <i>R</i>
8		96	95 <i>R</i>
9		>99	94 <i>R</i>

Standardbedingungen: Reaktorvolumen = 12 mL; IL = 0.5 mL; Substrat = 2 mmol; Substrat:[Rh] = 1000:1; [Rh]:L = 1:1; *p*(H₂) = 10 bar; *m*(CO₂) = 3.5-4 g; *T* = 70 °C; *t* = 1 h.

4.2.2. Verteilungskoeffizienten

Für die Realisierung einer kontinuierlichen Reaktionsführung ist es wichtig, die Verteilungskoeffizienten des Substrates und des Produkts zu bestimmen. Dementsprechend wurden die Partitionskoeffizienten von Edukt 1-(Trifluoromethyl)vinylacetat (**38**) und dem entsprechenden hydrierten Produkt 1,1,1-Trifluoropropan-2-yl-acetat im Zweiphasensystem IL / scCO₂ per Hochdruck-NMR bestimmt.

Dazu wurde eine Lösung aus dem Edukt **38** (93.1 mg, 0.60 mmol) und dem entsprechenden Produkt (93.7 mg, 0.60 mmol) in [EMIM][BTA] (0.5 mL) vorbereitet. Ein Teil dieser Lösung (0.4 mL) wurde für die Messung verwendet. Zunächst wurde ein ¹H-Spektrum bei Atmosphärendruck aufgenommen. Daraufhin wurde (flüssiges) CO₂ (61 bar) bei Raumtemperatur aufgepresst. Nach dem Aufpressen wurde das Röhrchen zwei Tage lang zur Einstellung des Gleichgewichts stehengelassen. Im Vergleich zur Messung bei Atmosphärendruck konnte anhand der Integrale im Protonen-NMR quantifiziert werden, wieviel Edukt und Produkt unter diesen Bedingungen in die CO₂-Phase übergegangen waren. Mit der Formel $K(i) = c_i(\text{CO}_2)/c_i(\text{IL})$ konnte man die jeweiligen Verteilungskoeffizienten K für Edukt und Produkt ausrechnen. Es wurde dabei angenommen, dass die Expansion der IL vernachlässigbar ist.

Die Messung ergab ein $K(\text{CO}_2/\text{IL})$ von 3.29 für das Edukt und 5.38 für das Produkt. Aus diesen Daten konnte man erkennen, dass sowohl das Substrat als auch das Produkt bevorzugt in CO₂ gelöst waren (81% des Edukts und 88% des Produkts). Die Tatsache, dass der Verteilungskoeffizient des Produkts höher ist als der des Substrats, ist von Vorteil für einen kontinuierlichen Betrieb. Die Voraussetzung für eine kontinuierliche Versuchsführung wurde somit erfüllt.

4.2.3. Kontinuierliche enantioselektive Hydrierung

4.2.3.1. Immobilisierung in flüssiger Phase (IL / scCO₂)

Die Hydrierung von 1-(Trifluoromethyl)vinylacetat (**38**) im Zweiphasensystem IL / scCO₂ wurde in einen kontinuierlichen Prozess überführt. Der Aufbau der Versuchsanlage und das Anfahren wurden in Kapitel 6.3.2 detailliert vorgestellt.

Die Katalysatorlösung wurde einen Tag vor dem Versuch *in situ* unter Schutzgas vorbereitet. Hierbei wurden [Rh(COD)₂BF₄] und Ligand **19** (1:1) in einer Mischung von DCM (1 mL) und [EMIM][BTA] (3 mL) gelöst. Die Lösung wurde 3 h lang bei RT gerührt. Anschließend wurde das organische Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Kurz vor dem Versuch wurde das Substrat (1-2 mL) zu der gelben Katalysatorlösung gegeben. Der Reaktor, bei dem es sich um einen Fensterautoklav handelte, wurde in die Anlage installiert, mit scCO₂ geflutet und auf die gewünschte Temperatur mit Hilfe von Heizmanschetten gebracht. Um das vorbereitete Katalysator-Substrat-Gemisch in den Autoklaven zu überführen, wurde der Reaktor kurz von der Anlage getrennt und unter CO₂-Gegenstrom gesetzt. Hierfür wurde CO₂ 4.5 (Linde, Reinheit ≥99,995%) verwendet. Nach der Überführung von der Katalysatorlösung wurde der Reaktor wieder in die Anlage eingebaut und auf den gewünschten Druck gebracht. Nachdem sich eine konstante Temperatur und ein konstanter CO₂-Volumenstrom eingestellt hatten, wurden der H₂-Strom sowie die Substratförderung zugeschaltet. Die genauen Reaktionsbedingungen sind Kapitel 6.3.2 zu entnehmen. Hinter dem Druckregler am Anschluss (back pressure regulator, BPR) wurde CO₂ in die mit Toluol gefüllte Kühlfalle bei -72 °C entspannt und das Edukt-Produkt-Gemisch somit aufgefangen. Die Kühlfalle wurde in gewissen Zeitabständen manuell gewechselt. Der Umsatz und der Enantiomerenüberschuss des aufgefangenen Edukt-Produkt-Gemisches wurden so dann unter Verwendung chiraler GC-Säulen bestimmt. Die angegebenen Daten entsprechen den Durchschnittswerten über den entsprechenden Zeitraum.

Massenbilanz und Zusammensetzung der Produktphase

Aufgrund der hohen Flüchtigkeit von Edukt und Produkt konnte die Massenbilanz nicht geschlossen werden. Die aufgefangene Menge lag zwischen 40% und 50%.

Daher wurde untersucht, ob die Verhältnisse von Produkt und Substrat im CO₂-Strom der Zusammensetzung der Reaktionsmischung in der Katalysatorphase entsprechen. Es wurde eine Mischung aus Edukt und Produkt im Verhältnis von 7:3 hergestellt und mittels HPLC-Pumpe durch die Anlage unter gleichen Reaktionsbedingungen wie bei der kontinuierlichen Reaktionsführung geleitet. Hinter dem BPR wurde das CO₂ in die mit Toluol gefüllte Kühlfalle entspannt und das Edukt-Produkt-Gemisch aufgefangen. Die Kühlfalle wurde in gewissen Zeitabständen manuell gewechselt. Es wurden insgesamt vier Proben gesammelt. Die Proben wurden mit Hilfe quantitativer ¹⁹F-NMR analysiert. Hierbei konnte beobachtet werden, dass die Verhältnisse der aufgefangenen Mischungen mit dem der eingesetzten Mischung übereinstimmten. Es konnte somit bewiesen werden, dass die aufgefangene Mischung dem tatsächlichen Verhältnis während des Versuchs entspricht. Die aufgefangene Menge an Edukt-Produkt-Gemisch nach Entspannen des CO₂ betrug 48% der theoretischen Masse. Dieser Wert ist vergleichbar mit den anderen kontinuierlichen Versuchen. Dies bestätigt, dass die Verluste auf die nicht vollständige Rückhaltung der Substanzen zurückzuführen sind. Die in der Kühlfalle bestimmte Produktzusammensetzung ist damit als Maß für die Aktivität und Selektivität des Reaktionssystems geeignet.

Versuche mit dem Ligand 19

Die Reaktionsbedingungen mit den entsprechenden Anmerkungen von allen kontinuierlichen Versuchen sind den Tab. 6-1 und Tab. 6-2 zu entnehmen. Der erste Versuch wurde bei 70 °C durchgeführt (k01). Der Volumenstrom von CO₂ betrug 80 mLn/min. Der H₂-Volumenstrom betrug 20 mLn/min. Die Substratdosierung erfolgte mit einer Geschwindigkeit von 0.01 mL/min. Die Reaktion wurde bei einem Gesamtdruck von 120 bar durchgeführt. Die Katalysatorkonzentration betrug 10 mmol/L (0.03 mmol). Das verwendete IL-Volumen war 3 mL. Die Verweilzeit lag bei 14 min, ihre Berechnung wurde anhand der Literatur durchgeführt.^[107] Das Reaktorvolumen betrug 10 mL.

4. C=C Hydrierung

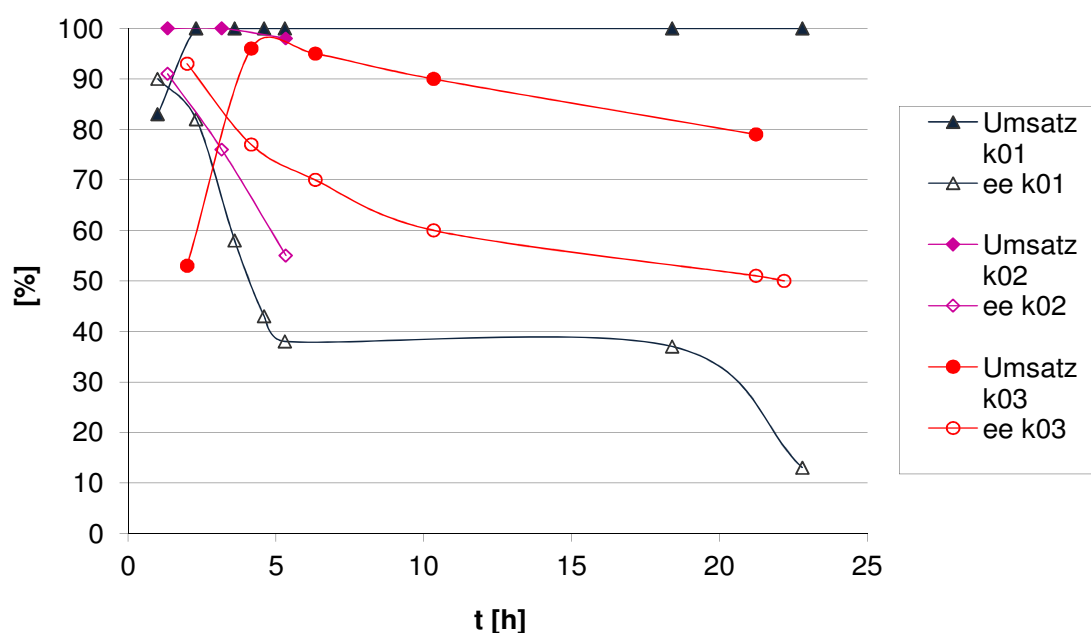


Abb. 4-4: Asymmetrische kontinuierliche Hydrierung im Zweiphasensystem IL / scCO₂ von **38** mit dem Ligand **19** unter den Bedingungen k01, k02 und k03.

Nach 1 h betrug der Umsatz 83% (Abb. 4-4). Im weiteren Verlauf waren die Umsätze immer >99%. Nach 23 Stunden betrug dann die totale TON 9000 für den Versuch k01. Allerdings sank der ee-Wert mit der Zeit schnell ab. Während am Anfang der ee-Wert noch 90% betrug, lag er nach 23 h nur noch bei 13%.

Nach der Reaktion wurde die Reaktionslösung dem Reaktor entnommen. Während diese vor der Reaktion noch gelblich war, wies sie nach dem Versuch eine braune Farbe auf. Vermutlich zersetzte sich der Komplex aufgrund der hohen Temperatur und es entstanden Rh-Nanopartikel, welche ebenfalls die Hydrierung katalysierten. Somit können die vollständigen Umsätze erklärt werden. Da die Nanopartikel jedoch nicht enantioselektiv sind, sinkt der ee-Wert mit zunehmender Zersetzung des Komplexes und Formierung der Nanopartikel ab.

Um die Bildung von Nanopartikeln zu vermeiden, wurde die kontinuierliche Reaktion bei niedrigerer Temperatur (60 °C) und mit reduzierter Katalysatormenge ($n = 0.018$ mmol) wiederholt (k02). Das verwendete IL-Volumen betrug 2.5 mL. Die übrigen Bedingungen wurden beibehalten.

Das Substrat wurde zunächst 2 h lang bei einem H₂-Druck von 40 bar hydriert, bevor der Autoklav mit der Anlage verbunden und die kontinuierliche Reaktionsführung gestartet wurde. Die Verweilzeit lag bei 17 min. Es wurden ähnliche Ergebnisse wie beim ersten Versuch beobachtet (Abb. 4-4). Bei vollständigem Umsatz wurde erneut

ein stetiges Absinken der *ee*-Werte beobachtet. Nach ca. 5 h betrug der *ee*-Wert 55%. Im Vergleich zum ersten Versuch war die Abnahme des *ee*-Wertes jedoch geringer. Die totale TON betrug 2500 für den Versuch k02.

Anschließend wurde dieser Versuch bei 50 °C mit der Verweilzeit von 16 min durchgeführt (k03). Da die vorherigen zwei Versuche immer vollständigen Umsatz zeigten, wurde dieses Mal die Katalysatormenge auf 0.004 mmol weiter reduziert. Das verwendete IL-Volumen betrug 2.5 mL.

Bei diesem Experiment konnte beobachtet werden, dass die Abnahme der Enantioselektivität bei erniedrigter Temperatur deutlich langsamer war (Abb. 4-4). Nach etwa 4 Stunden wurde fast voller Umsatz erzielt. Der Umsatz sank danach fast linear ab und betrug nach 20 Stunden etwa 80%. Die totale TON belief sich auf 21000. Die maximale TOF lag bei ca. 3000 h⁻¹. Die Enantioselektivität nahm ebenfalls ab, aber weniger ausgeprägt als in den Versuchen k01 und k02. Der Anfangswert von 92% *ee* war nach 20 h auf 50% *ee* gesunken.

Bei allen drei Versuchen beobachtete man eine unterschiedlich starke Absenkung der *ee*-Werte abhängig von der Reaktionstemperatur. Es konnte beobachtet werden, dass die Desaktivierung des Katalysators bei niedriger Temperatur viel langsamer erfolgt. Außerdem konnte festgestellt werden, dass der Katalysator für eine langzeitige kontinuierliche Prozessführung nicht stabil genug ist.

Versuche mit dem Me-DUPHOS-Ligand (**41**)

Da der Katalysator basierend auf Ligand **19** für eine kontinuierliche Hydrierung von **38** nicht geeignet war, wurde Me-DUPHOS-Ligand (**41**) in der kontinuierlichen C=C-Hydrierung eingesetzt (k04). Da aus den Ergebnissen der Batch-Versuche bekannt war, dass die Aktivität von Ligand **41** nicht so hoch wie die von **19** ist, wurde die Reaktion mit höherer Katalysatorbeladung ($n = 0.03$ mmol) durchgeführt. Das verwendete IL-Volumen war 2.5 mL. Die Verweilzeit lag bei 17 min.

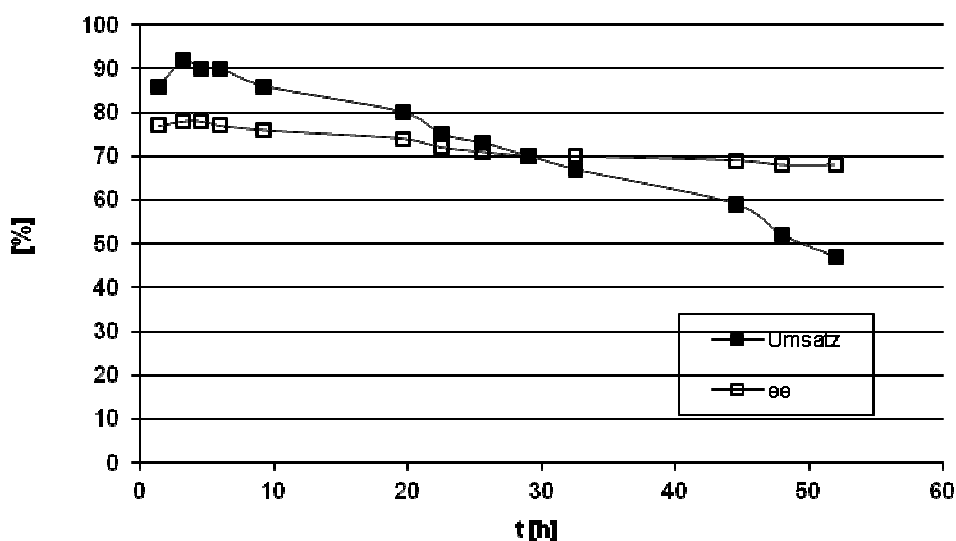


Abb. 4-5: Asymmetrische kontinuierliche Hydrierung von **38** im Zweiphasensystem IL / scCO₂ mit Me-DUPHOS-Ligand (**41**) (k04).

Es ist ersichtlich, dass der Katalysator eine höhere Standzeit als der Katalysator [Rh(COD)(**19**)]BF₄ aufweist (Abb. 4-5). Der Umsatz und der ee-Wert sanken jedoch ebenfalls langsam bei 60 °C ab. Nach 23 h war der Umsatz von 92% auf 75% abgesunken. Nach weiteren 29 h lag der Umsatz bei nur noch 47%. Der ee-Wert veränderte sich nur geringfügig, von 77% auf 72%. Im gleichen Zeitintervall sank der ee-Wert bei Ligand **19** von 92% auf 51%. Im Fall von Me-DUPHOS (**41**) nahm der ee-Wert selbst nach 50 h nur bis auf 68% ab. Vermutlich wurde die aktive Spezies mit der Zeit in einen inaktiven Komplex umgewandelt, so dass nur die Konzentration des aktiven und selektiven Katalysators langsam abnahm. Die gesamte TON betrug 5670. Die maximale TOF lag bei 140 h⁻¹.

Versuche mit dem QUINAPHOS-Ligand (**37**)

Für die kontinuierliche Versuchsführung mit dem Liganden **37** wurde die Katalysatorlösung aus präformiertem Katalysator und IL vorbereitet (k06). Das Anfahren der Anlage und die Reaktion wurden wie bereits beschrieben durchgeführt.

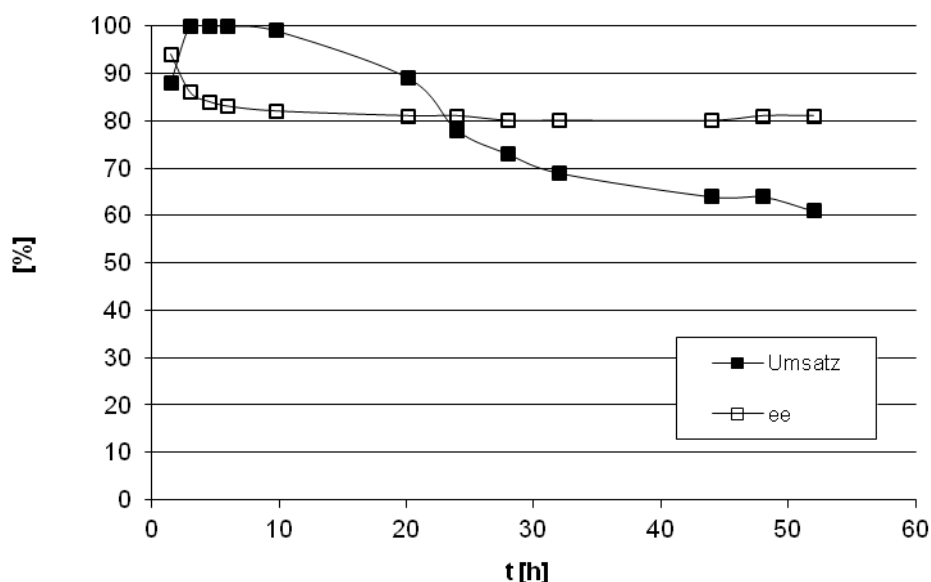


Abb. 4-6: Asymmetrische kontinuierliche Hydrierung von **38** im Zweiphasensystem IL / scCO₂ mit QUINAPHOS-Ligand (**37**) (k06).

Die Verweilzeit lag bei 17 min wie im Versuch mit Ligand **41**. Es konnte beobachtet werden, dass der Umsatz mit der Zeit langsam absank (Abb. 4-6). Am Anfang erfolgte zunächst ein Anstieg bis zum vollständigen Umsatz, der bis zu einer Reaktionszeit von 10 h konstant blieb. Danach nahm die Aktivität des Katalysators langsam ab. Der ee-Wert fiel in den ersten zwei Stunden von 94% auf 82% ab. Im weiteren Verlauf blieb der ee-Wert nahezu konstant bis zum Ende des Versuches. Der ee-Wert betrug selbst nach 50 h noch 81% und stimmt damit mit dem im Batch-Versuch erreichten überein. Die totale TON betrug 12508. Die maximale TOF lag bei $>300 \text{ h}^{-1}$. Dieses Ergebnis zeigt, dass die Reaktion mit QUINAPHOS ähnlich wie mit Me-DUPHOS abläuft. Im Vergleich zeigt jedoch QUINAPHOS eine vielversprechende Aktivität, Enantioselektivität und Stabilität.

Um den Katalysatoraustrag zu bestimmen wurden ICP-OES-Messungen für Rhodium und Phosphor durchgeführt. Dazu wurde die Katalysatorlösung vor und nach der Reaktion gemessen und miteinander verglichen. Der Rh-Gehalt lag bei 417 ppm vor der Reaktion, und bei 401 ppm nach der Reaktion. Der Phosphor-Gehalt lag bei

4. C=C Hydrierung

121 ppm vor der Reaktion, und bei 117 ppm nach der Reaktion. Aus den Ergebnissen wurde nur ein geringfügiger Unterschied von etwa 3% zwischen den beiden Proben beobachtet, was im Fehlerbereich der Messungen lag. Die aufgefangenen Edukt-Produkt-Mischungen wurden gesammelt und eingeeengt. Der Rückstand wurde ebenfalls mit ICP-OES-Messungen analysiert. Kein Rh und P wurden detektiert. Dies bedeutet, dass keine Hinweise auf einen signifikanten Austrag der Katalysatorkomponenten (leaching) vorliegen.

Aus diesen Experimenten konnte die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der Katalysator mit QUINAPHOS (**37**) stabiler war als der Katalysator mit **19**. Außerdem war die Enantioselektivität mit **37** höher als die mit Me-DUPHOS (**41**). Der QUINAPHOS-Ligand war somit von den getesteten Liganden der Beste für die kontinuierliche Hydrierung von 1-(Trifluoromethyl)vinylacetat im Zweiphasensystem IL / scCO₂. Es ist dabei bemerkenswert, dass die Effizienz der Katalysatorsysteme unter kontinuierlichen Bedingungen nicht direkt aus den Batch-Versuchen abgeleitet werden kann.

Vergleich zwischen den verschiedenen Liganden

In Tab 4-9 werden die Ergebnisse verschiedener Liganden miteinander verglichen. Bei allen drei Liganden wurde ein maximaler *ee*-Wert von ca. 92% erreicht. Die höchste TOF (3000 h⁻¹) konnte in Gegenwart von Ligand **19** beobachtet werden, der entsprechende *ee*-Wert fiel jedoch dramatisch ab. Nach 20 h betrug dieser nur 50%. Bei Ligand **41** wurde eine bessere Stabilität beobachtet. Der *ee*-Wert lag nach 20 h bei 68%. Die beste Stabilität zeigte Ligand **37**. Der *ee*-Wert lag nach 20 h 82% und nach 50 h immer noch bei 81%.

Tab. 4-9: Vergleich verschiedener Liganden im Zweiphasensystem IL / scCO₂.

Ligand	<i>ee</i> (max.)	<i>ee</i> (nach 20 h)	<i>ee</i> (nach 50 h)	max. TOF [h ⁻¹]	Stabilität
19	92%	50%	-	3000	-
41	92%	75%	68%	140	+
37	94%	82%	81%	>300	++

4.2.3.2. Immobilisierung mit festem Träger (SILP / scCO₂)

Nachdem die kontinuierliche Verfahrensweise mit einer flüssigen IL-Phase als stationärem Katalysatorsystem erfolgreich demonstriert werden konnte, sollten im Vergleich dazu feste Katalysatorsysteme nach dem sogenannten supported ionic liquid phase (SILP) Konzept untersucht werden. Damit verbunden ist der Übergang von einem Rührkessel zu einem Strömungsrohr als zentraler Reaktoreinheit. Alle weiteren Parameter sollten möglichst identisch gewählt werden, um einen direkten Vergleich zu ermöglichen.

Vorbereitung des SILP-Katalysators

Zuerst wurde Silica 100 (Merck; 0.063-0.200 mm; Artikelnummer: 1.10184.0500) bei 500 °C unter Vakuum dehydroxyliert, da aus der Literatur bekannt ist, dass die Katalysatorträgerung Silica, welches zuvor dehydroxyliert wurde, effektiver ist.^[108] Um zu kontrollieren, ob der Dehydroxylierungsvorgang vollständig war, wurde nach dem Ausheizen das Silica mittels IR (ATR) charakterisiert.

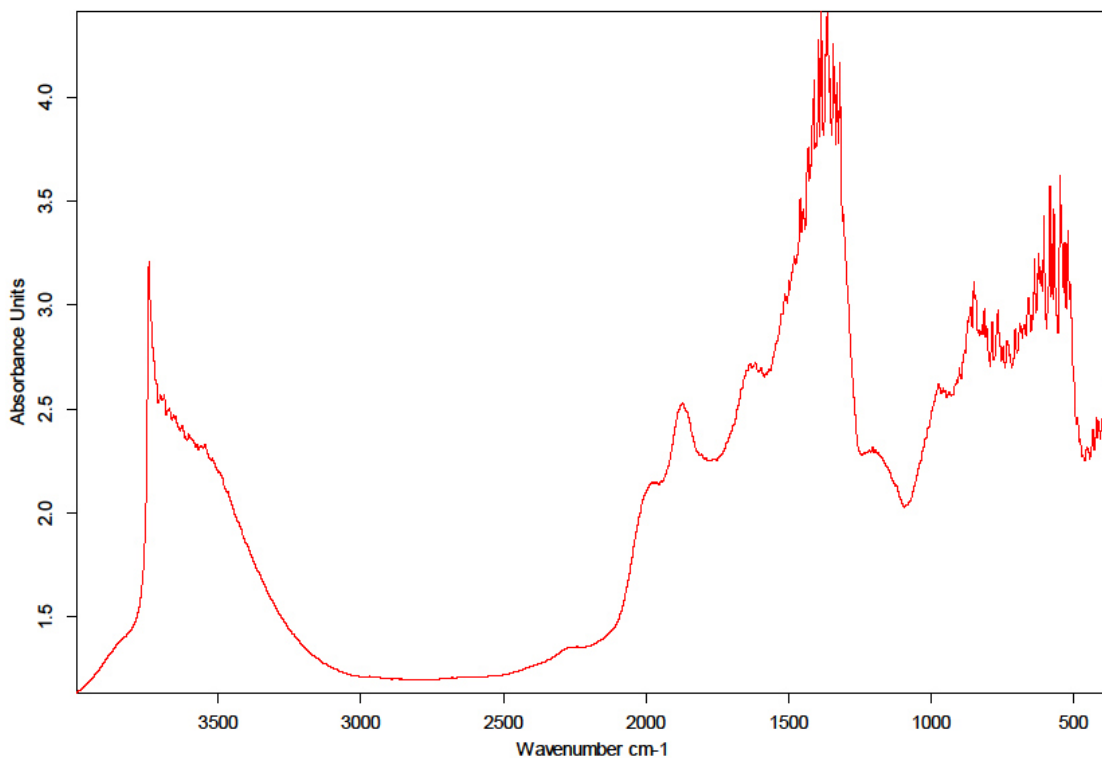


Abb. 4-7: IR-Spektrum von nicht vollständig dehydroxyliertem Silica (nach 16 h).

4. C=C Hydrierung

In der Abb. 4-7 kann man erkennen, dass bei 3700 cm^{-1} eine Bande mit einem Tailing vorliegt. Das bedeutet, dass das Silica dieser Probe nach 16 h nicht vollständig dehydroxyliert wurde. In diesem Fall wurde das Silica weitere 32 h lang dehydroxyliert. Nach vollständiger Dehydroxylierung (insgesamt 48 h) wurde bei 3700 cm^{-1} eine scharfe Bande, wie in Abb. 4-8 dargestellt, beobachtet.

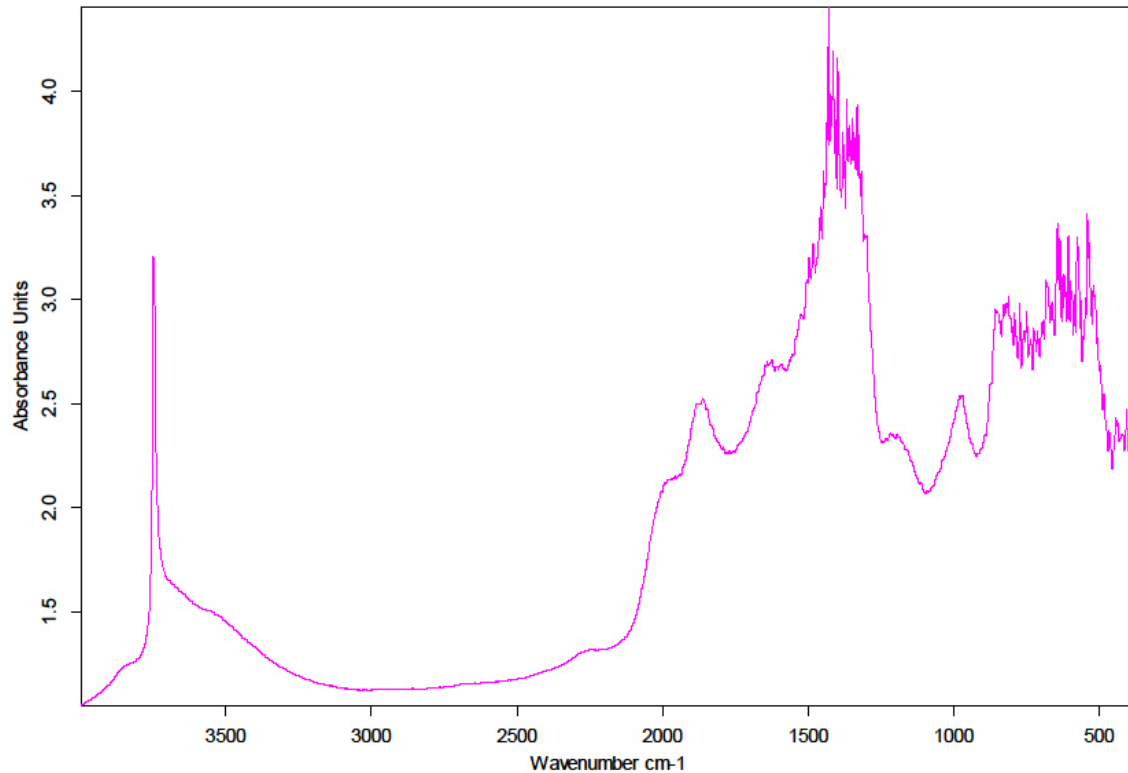


Abb. 4-8: IR-Spektrum von vollständig dehydroxyliertem Silica (nach 48 h).

Wegen der Empfindlichkeit des Katalysators und der hohen Hydrophilie des getrockneten Silicas wurde die Katalysatorpräparation in der Glovebox durchgeführt. Der präformierte Rhodium-Katalysator wurde zuerst in [EMIM][BTA] gelöst und die Lösung mit DCM verdünnt. Das getrocknete Silica wurde in DCM suspendiert und mit der Katalysatorlösung versetzt. Es wurde so viel Silica zugesetzt, dass ein theoretischer Porenfüllgrad α von 0.35 resultierte.^[35, 106] Die Suspension wurde 30 min lang gerührt, so dass das Silica mit der Katalysator / IL-Lösung imprägniert wurde. Danach wurde das Lösemittel sehr vorsichtig unter vermindertem Druck entfernt, um einen Austrag des Silicas zu vermeiden. Die Katalysatoren wurden für jeden Versuch frisch hergestellt und innerhalb 24 h eingesetzt, um mögliche Alterung zu vermeiden.^[35]

4. C=C Hydrierung

Der SILP-Katalysator wurde in einen Rohrreaktor (Länge 23 cm) überführt. Vor und nach der Schüttung wurde Glaswolle zum Halten des SILP-Katalysators verwendet. Der innere Durchmesser des Rohres betrug 10 mm. Ähnlich wie beim Zweiphasensystem wurde der Reaktor in die Anlage eingebaut. Das Fließschema war, mit Ausnahme des Reaktors, identisch mit dem des Zweiphasensystems in Abb. 6-3.

*SILP / scCO₂ mit **19***

Zur Herstellung des SILP-Katalysators wurde der präformierte Katalysator [Rh(COD)(**19**)] [BF₄] (7.5 µmol) in [EMIM][BTA] (1.25 mL) gelöst und dann auf Silica aufgebracht. Als mobile Phase wurde hochreines CO₂ (Linde, Reinheit ≥ 99,9996%) eingesetzt. Die Verweilzeit lag bei 12 min.

Tab. 4-10: Asymmetrische kontinuierliche Hydrierung von **38** im System SILP / scCO₂ mit Ligand **19**.

<i>t</i> [h]	Umsatz [%]	<i>ee</i> [% <i>R</i>]
3	96.0	61.4
5	98.8	78.4
8	84.0	69.3
10	72.4	47.9
23	68.5	40.0

Reaktionsbedingungen: *T* = 60 °C, *V*/*t*(CO₂) = 160 mLn/min, *n*/*t*(CO₂) = 0.4 mol/h; *V*/*t*(H₂) = 40 mLn/min, *n*/*t*(H₂) = 0.108 mol/h; *V*/*t*(sub) = 0.01 mL/min, *n*/*t*(sub) = 0.0046 mol/h; *p*(ges) = 120 bar; *m*(reines Silica) = 3.50 g.

Es konnte beobachtet werden, dass nicht nur der Umsatz, sondern auch der *ee*-Wert mit der Zeit schnell absinkt (Tab. 4-10). Am Anfang war ein kleiner Anstieg vom Umsatz und vom *ee*-Wert zu verzeichnen, jedoch fielen beide danach wieder ab. Ähnliche Phänomene wurden auch beim kontinuierlichen Versuch im Zweiphasensystem IL / scCO₂ beobachtet. Die totale TON betrug 11000 mit einer TOF von 600 h⁻¹. Der maximale *ee* betrug 78%.

SILP / scCO₂ mit QUINAPHOS (**37**)

Die Herstellung der SILP-Katalysatoren mit dem Katalysator [Rh(COD)(**37**)] [BF₄] erfolgte ähnlich wie beschrieben bei Ligand **19**.^[35, 106] Die Katalysatormenge betrug 7.5 µmol, was genau der Hälfte der im kontinuierlichen Zweiphasensystem IL / scCO₂ verwendeten Menge entsprach. Es wurde ein Substratfluss von 0.005 mL/min eingestellt, so dass die Dosierungsrate ebenfalls die Hälfte im Vergleich zum Zweiphasensystem betrug. Der Wassergehalt des Substrats betrug 44 ppm. Der Versuch wurde unter Verwendung von hochreinem CO₂ (Linde, Reinheit ≥ 99,9996%) durchgeführt. Die Verweilzeit lag bei 12 min. Der Reaktionsverlauf wird in Abb. 4-9 dargestellt.

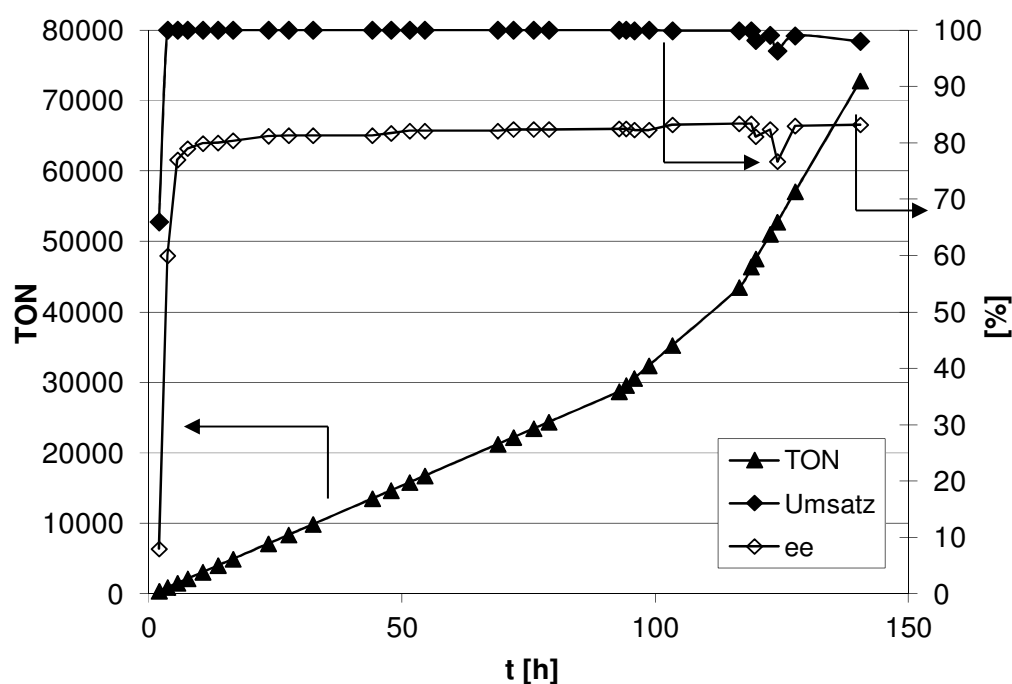


Abb. 4-9: asymmetrische kontinuierliche Hydrierung von **38** im System SILP / scCO₂ mit QUINAPHOS (**37**) (k07) unter Reaktionsbedingungen: $T = 60\text{ }^{\circ}\text{C}$, $p_{\text{ges}} = 120\text{ bar}$; $c(\text{Kat}) = 6\text{ mmol/L}$, $n(\text{Kat}) = 0.0075\text{ mmol}$. Fluss 1-94 h: $V/t(\text{CO}_2) = 80\text{ mLn/min}$; $V/t(\text{H}_2) = 20\text{ mLn/min}$; $V/t(\text{sub}) = 0.005\text{ mL/min}$; Fluss 94-119 h: $V/t(\text{CO}_2) = 160\text{ mLn/min}$; $V/t(\text{H}_2) = 40\text{ mLn/min}$; $V/t(\text{sub}) = 0.01\text{ mL/min}$; Fluss 119-140 h: $V/t(\text{CO}_2) = 320\text{ mLn/min}$; $V/t(\text{H}_2) = 80\text{ mLn/min}$; $V/t(\text{sub}) = 0.02\text{ mL/min}$.

In Abb. 4-9 ist zu erkennen, dass der SILP-Katalysator [Rh(COD)(**37**)] [BF₄] / [EMIM] [BTA] / SiO₂ extrem stabil im kontinuierlichen Versuch war. Am Anfang wurde ein Anstieg des Umsatzes und der Enantioselektivität beobachtet. Das kann darauf zurückgeführt werden, dass der Katalysator im kontinuierlichen

Betrieb Zeit braucht, um vollständig aktiviert zu werden. Nach 8 h stellte sich voller Umsatz und ein *ee*-Wert von 80% ein, der über den weiteren Verlauf konstant gehalten wurde. Eine Verdoppelung der Flüsse von CO₂, H₂ und Substrat erfolgte nach 94 h. Trotz halbiertes Verweilzeit ($\tau = 6$ min) blieb der Umsatz vollständig. Der *ee*-Wert blieb unverändert. Nach 119 h wurden die Flüsse von CO₂, H₂ und Substrat vervierfacht in Bezug auf die Anfangsbedingungen. Man beobachtete eine kleine Absenkung sowohl vom Umsatz als auch vom *ee*-Wert. Danach stiegen der Umsatz und der *ee*-Wert jedoch wieder auf die vorherigen Werte an. Bemerkenswert war der leichte Anstieg der Enantioselektivität. In der stabilen Phase (ab 8 h Reaktionszeit) betrug der *ee*-Wert am Anfang 80.0% und nach 140 h 83.2%. Nach 140 h wurde die Reaktion gestoppt. Die gesamte TON lag bei 72794. Die maximale TOF betrug $>1200 \text{ h}^{-1}$. Dieses Experiment zeigte, dass der auf Silica geträgerte Rh-QUINAPHOS-Katalysator eine vielversprechende Beständigkeit und eine gute Enantioselektivität im kontinuierlichen Reaktionsverlauf besaß.

Um sich an die Grenzen dieses Systems heranzutasten, wurden mehrere Experimente mit unterschiedlichen geringeren Katalysator Beladungen auf dem Träger durchgeführt. Der Porenfüllgrad blieb unverändert bei 0.35. In diesem Versuch wurde CO₂ 4.5 verwendet. Es ließ sich am Anfang ein niedriger Umsatz (max. 75%) beobachten. Jedoch sank der Umsatz rasch ab, und betrug nach 6 h nur noch 9%. Die Enantioselektivität lag konstant bei ca. 80%, wie bei den anderen Versuchen. Diese Ergebnisse zeigten, dass niedrige Katalysator-Beladung zu einem instabilen System führt. Der Katalysator ist wasser- und sauerstoffempfindlich. Mit reduzierter Katalysatormenge desaktivierte der Katalysator leichter und schneller wegen Verunreinigungen in der Anlage. Die Verunreinigungsmenge von O₂ und H₂O im CO₂ 4.5 ist höher als hochreines CO₂ (Tab. 4-11). Aus diesen Gründen wird das System insgesamt instabil.

4. C=C Hydrierung

Tab. 4-11: Der Vergleich von verschiedenen Verunreinigungen zwischen CO₂ 4.5 und hochreinem CO₂.

CO ₂ 4.5 Reinheit: ≥99,995%		CO ₂ hochrein Reinheit: ≥ 99,9996%	
Verunreinigung	ppm	Verunreinigung	ppm
O ₂	≤15	O ₂	≤1
N ₂	≤ 30	N ₂	≤ 2
CO	≤ 1	CO	≤ 0.5
H ₂ O	≤ 5	H ₂ O	≤ 1
KW	≤ 2	KW	≤ 0.01

Um die Reproduzierbarkeit dieser kontinuierlichen Reaktion zu überprüfen, wurde die Reaktion unter den gleichen Bedingungen wie k07 noch einmal durchgeführt (Abb. 4-10).

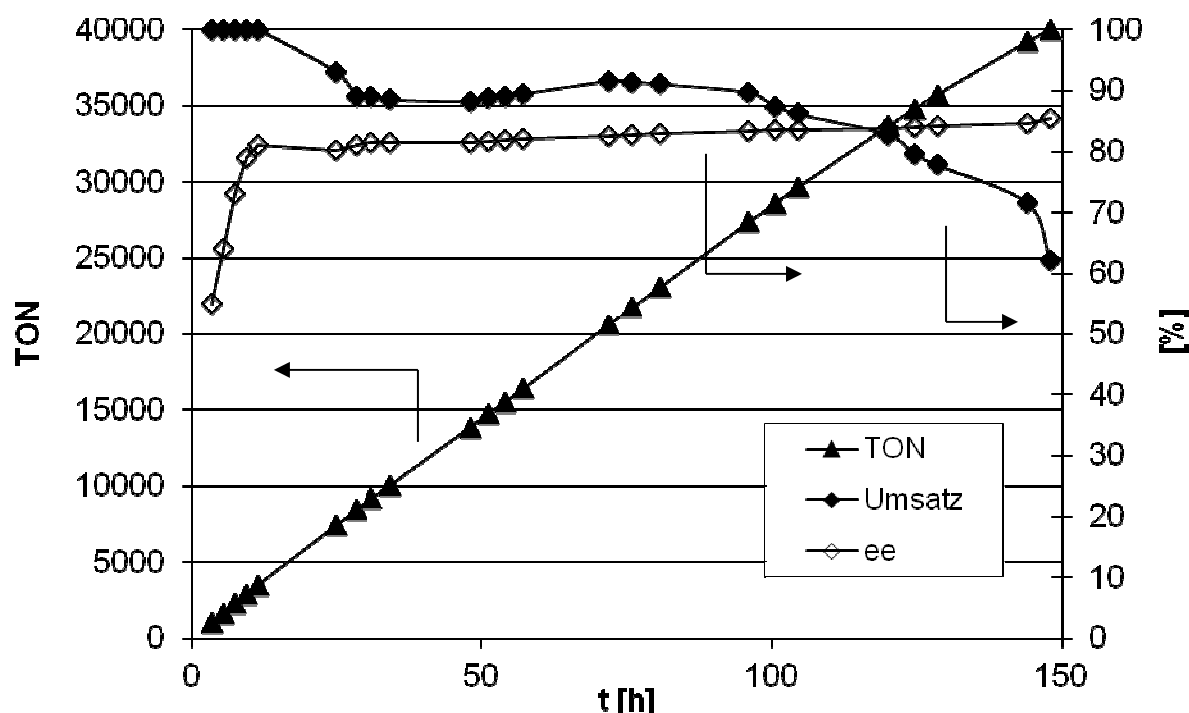


Abb. 4-10: Asymmetrische kontinuierliche Hydrierung von **38** im System SILP / scCO₂ mit QUINAPHOS (**37**) (k14) unter Reaktionsbedingungen: $T = 60\text{ }^{\circ}\text{C}$, $V/t(\text{CO}_2) = 80\text{ mLn/min}$; $V/t(\text{H}_2) = 20\text{ mLn/min}$; $V/t(\text{sub}) = 0.005\text{ mL/min}$; $p_{\text{ges}} = 120\text{ bar}$; $c(\text{Kat}) = 6\text{ mmol/L}$, $n(\text{Kat}) = 7.5\text{ }\mu\text{mol}$.

Am Anfang verlief der Reaktion ähnlich wie bei Versuch k07. Nach 24 h wurde eine Absenkung des Umsatzes auf 90% beobachtet. Der Umsatz wurde für ca. 76 h bei

4. C=C Hydrierung

ca. 90% gehalten, dann sank er langsam ab. Die Reaktion wurde nach einer Reaktionszeit von 140 h gestoppt. Die maximale TOF betrug $>312 \text{ h}^{-1}$ und die totale TON lag bei 39000. Die Enantioselektivität stieg leicht mit zunehmender Reaktionszeit, was bei den anderen Versuchen auch beobachtet wurde. Hier stieg der ee-Wert von 80% auf 85%.

Im Vergleich zum Versuch k07 war die Beständigkeit des Katalysators geringer. Der Unterschied zu diesem Versuch war das verwendete CO_2 mit dem Typ 4.5 (Linde, Reinheit $\geq 99,995\%$). Vermutlich war die Desaktivierung auf den hohen Anteil an Verunreinigungen zurückzuführen. Im Vergleich zum hochreinen CO_2 war der Wassergehalt fünfmal, und die Sauerstoffmenge fünfzehnmal höher (Tab. 4-11).

Um den Einfluss der Reinheit von CO_2 zu überprüfen, wurde ein weiterer Versuch k19 unter Verwendung von hochreinem CO_2 durchgeführt (Abb. 4-11).

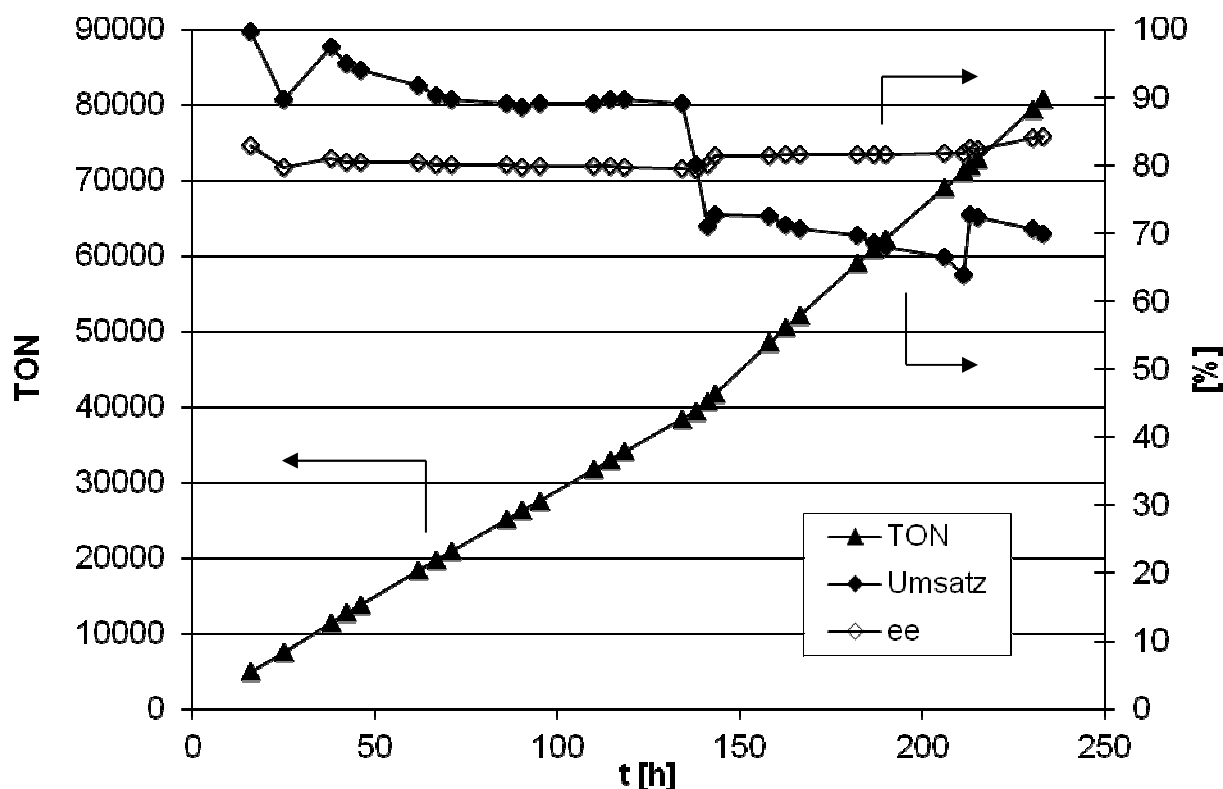


Abb. 4-11: Asymmetrische kontinuierliche Hydrierung von **38** im System SILP / scCO_2 mit QUINAPHOS (**37**) (k19) unter Reaktionsbedingungen: $T = 60 \text{ }^\circ\text{C}$, $p_{\text{ges}} = 120 \text{ bar}$; $c(\text{Kat}) = 6 \text{ mmol/L}$, $n(\text{Kat}) = 7.5 \text{ } \mu\text{mol}$. Fluss 1-136 h: $V/t(\text{CO}_2) = 80 \text{ mLn/min}$; $V/t(\text{H}_2) = 20 \text{ mLn/min}$; $V/t(\text{sub}) = 0.005 \text{ mL/min}$; Fluss 136-211 h: $V/t(\text{CO}_2) = 160 \text{ mLn/min}$; $V/t(\text{H}_2) = 40 \text{ mLn/min}$; $V/t(\text{sub}) = 0.01 \text{ mL/min}$; Fluss 211-233 h: $V/t(\text{CO}_2) = 80 \text{ mLn/min}$; $V/t(\text{H}_2) = 20 \text{ mLn/min}$; $V/t(\text{sub}) = 0.01 \text{ mL/min}$.

Die Desaktivierungsgeschwindigkeit war viel langsamer im Vergleich zu Versuch k14. Der Umsatz sank nach 64 h auf 90%, während der bei k14 schon nach 24 h bei 90%

lag. Zwischen einer Reaktionszeit von 64 h und 136 h bewegte sich der Umsatz im Bereich von 90%. Die Verweilzeit betrug am Anfang 12 min. Nach 136 h wurden die Flüsse von CO₂, H₂ und dem Substrat verdoppelt. Die Flussänderungen führten zu einer halbierten Verweilzeit ($\tau = 6$ min). Der Umsatz war auf ca. 70% abgesunken, wobei der ee-Wert leicht von 79.4% auf 81.4% stieg. Der Umsatz pendelte im Bereich von 70% zwischen 143 h und 182 h. Ab einer Reaktionszeit von 182 h beobachtete man eine langsame Absenkung des Umsatzes. Dieses Phänomen deutete auf eine Desaktivierung des Katalysators hin. Bei einer Reaktionszeit von 211 h betrug der Umsatz nur noch 64%.

Nach 211 h wurden die Flüsse von CO₂ und H₂ noch einmal auf die Anfangsbedingungen zurückgestellt. Die Verweilzeit des Substrates wurde auf 12 min erhöht. Wie erwartet, beobachtete man einen Anstieg des Umsatzes von 64% auf 72%. Aber danach sank der Umsatz wieder langsam ab aufgrund der irreversiblen Desaktivierung des Katalysators. Zugleich stieg der ee-Wert leicht von 81.9% auf 84.2%. Nach 235 h wurde die Reaktion gestoppt. Die maximale TOF betrug 437 h⁻¹. Die akkumulierte TON belief sich auf 80731. Der Vergleich der Experimente zeigt, dass das System sehr empfindlich auf Verunreinigungen ist. Bei Verwendung von hochreinem CO₂ und peinlichstem Ausschluss von Luft und Feuchtigkeit kann ein stabiler Betrieb erreicht werden.

Wie bei dem Versuch im Zweiphasensystem IL / scCO₂ wurde auch hier das Leaching von Rhodium und Phosphor gemessen. Nach den Ergebnissen der ICP-OES-Messungen wurde keine Leaching beobachtet. Der Rh-Gehalt lag bei 117 ppm vor der Reaktion, und bei 112 ppm nach der Reaktion. Der Phosphor-Gehalt lag bei 77 ppm vor der Reaktion, und bei 74 ppm nach der Reaktion. Aus den Ergebnissen wurde nur ein geringfügiger Unterschied zwischen den beiden Proben beobachtet, was im Fehlerbereich der Messungen lag. Die aufgefangenen Edukt-Produkt-Mischungen wurden gesammelt und eingeeengt. Der Rückstand wurde ebenfalls mit ICP-OES-Messungen analysiert. Kein Rh und P wurde detektiert. Dies bedeutet, dass keine Hinweise auf einen signifikanten Austrag der Katalysatorkomponenten (Leaching) vorliegen.

Nach diesen Experimenten kann man feststellen, dass die kontinuierliche asymmetrische Hydrierung von 1-(Trifluoromethyl)vinylacetat (**38**) in Gegenwart des Rh-QUINAPHOS-SILP-Katalysators erfolgreich durchgeführt werden kann. Hier wurden die Einflüsse von zwei kritischen Parametern dargestellt. Zum einen ist die

4. C=C Hydrierung

Katalysatorbeladung zu nennen. Ab 7.5 μmol konnte gute Stabilität erzielt werden. Zum anderen spielt die Reinheit von CO_2 eine entscheidende Rolle. Mit hochreinem CO_2 ist die Desaktivierung deutlich langsamer als mit CO_2 4.5.

Aus obigen Ergebnissen wird ausgezeichnete Reproduzierbarkeit bezüglich der Enantioselektivität mit 81-85% über mehr als 200 h bewiesen. Die konsistenten und stabilen, sehr hohen *ee*'s deuten darauf hin, dass mit QUINAPHOS (**37**) die Reaktion praktisch ausschließlich an molekular definierten Katalysatoren abläuft. Auch die Produktivität der Katalysatoren lag bei Verwendung von hochreinem CO_2 konsistent bei ca. 70000-80000 mol Produkt / mol Rh innerhalb von 150-200 h. Größere Variation gab es jedoch hinsichtlich der maximalen Aktivität. Die maximale TOF schwankte zwischen 400 h^{-1} und ca. 1200 h^{-1} .

4.3. Zusammenfassung

Die Rh-katalysierte kontinuierliche asymmetrische Hydrierung funktionalisierter Olefine am Beispiel von 1-(Trifluoromethyl)vinylacetat (**38**) unter Verwendung von scCO₂ als mobiler Phase und IL oder SILP als stationärer Phase wurde hier untersucht. Nach der Optimierung der Reaktionsbedingungen in Batch und Abschätzung der Aktivität von unterschiedlichen Katalysatoren wurde diese Reaktion in einen kontinuierlichen Prozess übertragen um die Effizienz der IL / scCO₂ und SILP / scCO₂-Ansätze miteinander zu vergleichen.

Rh-Katalysatorsystem basierend auf den Phosphine-Phosphoramidit **37** und **19** und das Bisphospholan **41** Liganden erwiesen sich als geeignet für die Hydrierung von **38** im Zweiphasensystem IL / scCO₂, wobei die höchste Aktivität und Enantioselektivität unter Batchbedingungen in Gegenwart des Liganden **19** erzielt wurde.

Zur Abschätzung geeigneter Prozessdaten wurden die Reaktionsbedingungen (H₂-Partialdruck, CO₂-Partialdruck, Temperatur und IL) unter Verwendung von **19** variiert. Mit erhöhtem H₂-Partialdruck und erhöhtem CO₂-Partialdruck sank der *ee*-Wert. Mit steigenden Temperaturen wurde ein nur geringfügiger Unterschied der *ee*-Werte beobachtet, wobei die Reaktionsgeschwindigkeit deutlich stieg. Die BTA-ILs zeigte das beste Ergebnis in allen untersuchten ILs.

Mit Hilfe von Hochdruck-NMR-Messungen wurden die Verteilungskoeffizienten von Edukt **38** und dem entsprechenden hydrierten Produkt bestimmt. Die Verteilungskoeffizienten $K_{\text{CO}_2/\text{IL}}$ betrugen 3.29 für das Edukt und 5.38 für das Produkt bei Raumtemperatur unter dem CO₂-Druck von 61 bar. Sowohl das Substrat als auch das Produkt waren überwiegend in CO₂ gelöst, wobei das Produkt die CO₂-Phase stärker bevorzugte. Diese Eigenschaften erfüllten die Voraussetzungen für einen kontinuierlichen Betrieb.

Unter kontinuierlicher Reaktionsführung im IL / scCO₂ zeigte der Katalysator [Rh(COD)(**19**)] [BF₄], der die höchste Aktivität und Enantioselektivität in Batch aufgewiesen hatte, eine rasche Deaktivierung. Mit der Zeit sank der *ee*-Wert ab, wobei der Umsatz etwas langsamer abfiel. Die maximal akkumulierte TON betrug 9000 nach einer Reaktionszeit von 23 h. Mit Me-DUPHOS (**41**) ist die Beständigkeit deutlich höher als mit **19**. Mit der Zeit sank der Umsatz langsam ab, wobei der *ee*-

4. C=C Hydrierung

Wert fast konstant bei 72% blieb. Die totale TON betrug 5670. Das beste Ergebnis lieferte QUINAPHOS (**37**) für die kontinuierlichen Versuche im Zweiphasensystem. Der Umsatz fiel langsam mit der Zeit ab, wobei der *ee*-Wert bei ca. 80% konstant blieb. Die akkumulierte TON betrug 12508 nach einer Reaktionszeit von 48 h mit einer TOF > 300 h⁻¹.

Die auf **19** und **37** basierende Katalysatorsystemen wurden dann auf Silica gebracht (SILP) und damit die Hydrierung von **38** unter kontinuierlichen Bedingungen durchgeführt. Der SILP-Katalysator mit dem Ligand **19** zeigte wie in IL / scCO₂ eine rasche Desaktivierung und der *ee*-Wert sank sehr schnell von 90% auf 13%. Ein ähnlicher Reaktionsverlauf wurde bereits beim Zweiphasensystem IL / scCO₂ beobachtet. QUINAPHOS (**37**) hingegen zeigte eine vielversprechende Aktivität und sehr hohe Stabilität. Unter Verwendung von hochreinem CO₂ als mobiler Phase lieferte das System hohe Umsätze (zwischen 64% und vollem Umsatz) und konstante Enantioselektivität für über 200 h. Der *ee*-Wert stieg sogar geringfügig (von 81% auf 84%) mit der Zeit an. Die höchste akkumulierte TON war größer als 80 000. Allerdings wird die Stabilität dieses Katalysatorsystems von Wasser- und Sauerstoffspuren stark beeinträchtigt und eine hochreine mobile Phase ist Voraussetzung für stabile Umsätze und Enantioselektivitäten.

Tab. 4-12 zeigt den Vergleich zwischen System IL / scCO₂ und SILP / scCO₂.

Die Raumzeitausbeute ist definiert als:

$$RZA = \frac{\dot{m}_P}{V_R}$$

$\dot{m}_P$: Massenfluss des Produktes (für IL / scCO₂ wurde 0,72 g/h eingesetzt, für SILP / scCO₂ wurde 0,58 g/h eingesetzt);

V_R : Reaktorvolumen.

Tab. 4-12: Vergleich zwischen System IL / scCO₂ und SILP / scCO₂.

	IL / scCO ₂	SILP / scCO ₂
IL-Volumen [mL]	2.5	1.25
Rh-Komplexmenge [μmol]	15	7.5
Katalysatormengenvolumen [mL]	2.5	11.0
Reaktorvolumen [mL]	10.5	7.0
Verweilzeit [min]	17	12
Reaktionszeit (bis Umsatz ≥60%) [h]	48	233
CO ₂ -Verbrauch [g]	420	2710
Produkt [g]	29.3	94.5
Max. Raumzeitausbeute [g L ⁻¹ h ⁻¹]	288	49
TON	12508	80731
Rückhaltung von Rh [%]	97	96
Rückhaltung von P [%]	97	96

Wie in Tab. 4-12 dargestellt, benötigte man im Zweiphasensystem IL / scCO₂ eine große Menge von IL und entsprechend mehr Rh-Komplex, während beim SILP / scCO₂-System nur die Hälfte von IL und Rh-Katalysator erforderlich war. Die Katalysatormengenvolumen beim SILP / scCO₂ waren größer durch Zugabe von Trägermaterial Silica. Die Verweilzeit war bei IL / scCO₂ länger als bei SILP / scCO₂. Die Reaktion bei SILP / scCO₂ lief viel länger als bei IL / scCO₂, da im SILP / scCO₂ System der Katalysator viel stabiler als im IL / scCO₂ System war. Beim Zweiphasensystem desaktivierte der Katalysator ab einer Reaktionszeit von 20 h, ohne eine stabile Phase mit konstantem Umsatz erreicht zu haben. Beim SILP / scCO₂-System hingegen wurde über einen Zeitraum von 72 h ein konstanter Umsatz erreicht. Nach der Reaktion wurden jeweils 29.3 g Produkt (IL / scCO₂) beziehungsweise 94.5 g (SILP / scCO₂) erhalten. Die maximale Raumzeitausbeute von beiden Systemen lag bei 68.6 g L⁻¹ h⁻¹ für IL / scCO₂ und 82.9 g L⁻¹ h⁻¹ für SILP / scCO₂. Die akkumulierte TON betrug im Zweiphasensystem 12508, wobei die des SILP / scCO₂-Systems sich auf 80731 belief. Die Beständigkeit des Rh-Katalysators war viel höher im SILP / scCO₂-System als im Vergleich zum Zweiphasensystem. Die Enantioselektivitäten waren in beiden Systemen ähnlich bei ca. 80%, was auch im

4. C=C Hydrierung

Einklang mit dem Batch-Versuch war. Beim Zweiphasensystem beobachtete man eine Absenkung des *ee*-Wertes von kurzfristig über 90% auf einen konstanten Wert von 80%. Im SILP / scCO₂-System wurde ein kleiner Anstieg des *ee*-Wertes (von 81% auf 84%) beobachtet.

Die Ergebnisse der ICP-OES-Messungen zeigten keinen bemerkbaren Austrag von Rhodium und Phosphor und bestätigten eine innerhalb der Fehlergrenzen quantitative Rückhaltung von Metall und Ligand im Reaktorsystem.

5. Zusammenfassung und Ausblick

In der Industrie werden asymmetrische Hydrierungen in der Regel oft in organischen Lösungsmittelsystemen und in Batch-Verfahren durchgeführt. Da diese Verfahren aber belastend für die Umwelt und arbeitsintensiv sind, war Ziel dieser Arbeit ein alternatives, umweltfreundlicheres Verfahren zur asymmetrischen Hydrierung von verschiedenen Substraten zu entwickeln und diese mit den konventionellen Prozessen zu vergleichen. Als Verfahren, das ohne organische Lösungsmittel (volatile organic chemicals, VOC) auskommt wurde das System IL / scCO₂ für die Untersuchungen gewählt. Dieses System eignet sich nicht für alle Substrate (eine gewisse Löslichkeit von Edukt und Produkt in scCO₂ muss vorhanden sein) bzw. für alle Katalysatoren (CO₂ kann mit dem Katalysator bzw. Katalysatorkomponenten reagieren und dadurch deaktivierend wirken). Daher muss im ersten Schritt die Kompatibilität des IL / scCO₂-Systems mit verschiedenen Ausgangsstoffen, Produkten und Katalysatoren geprüft werden.

Es wurde zunächst die Hydrierung von azyklischen Iminen in Gegenwart von Ir-Katalysatoren durchgeführt. Nach dem Screening zeigte Ligand XYLIPHOS (**1**) das beste Ergebnis. Obwohl der erzielte *ee*-Wert niedriger als im konventionellen Lösungsmittelsystem lag, lieferte das Experiment den wichtigen Nachweis der Kompatibilität. Im nächsten Schritt wurde das Substratspektrum auf zyklische Imine und heteroaromatische Verbindungen erweitert. Es konnte gezeigt werden, dass die Reaktion stabil gegenüber Halogenidionen und Wasser ist und somit ein robustes Katalysatorsystem vorliegt. Ferner wurde durch Rezyklisierungsexperimente gezeigt, dass der Katalysator auch ohne weitere Zugabe des Aktivators I₂ nach drei Zyklen immer noch aktiv blieb. Die berechneten TOF-Werte und die Enantioselektivität blieben dabei unverändert. Bei der Bestimmung der Verteilungskoeffizienten von Substrat und Produkt im IL und scCO₂ wurde jedoch festgestellt, dass sowohl Edukt Chinaldin (**11**) als auch das entsprechende Produkt eine nur geringe Löslichkeit in CO₂ besitzen. Trotz der Katalysatorkompatibilität ist dieses Reaktionssystem damit nicht für einen kontinuierlichen IL / scCO₂-Betrieb geeignet.

Im nächsten Ansatz wurde daher das prochirale funktionalisierte Olefin 1-(Trifluoromethyl)vinylacetat (**38**) als Substrat für die asymmetrische Hydrierung im

Zweiphasensystem IL / scCO₂ gewählt. Trifluoromethylgruppen haben vielfältige Bedeutung in biologisch wirksamen Produkten. Gleichzeitig weisen fluoriierte Verbindungen in der Regel eine hohe Löslichkeit in scCO₂ auf. Mittels Hochdruck-NMR-Messung wurde dies für das Reaktionssystem **38** bestätigt. Aus den gemessenen Werten lässt sich ableiten, dass sowohl das Substrat als auch das Produkt bevorzugt in CO₂ gelöst waren, wobei das Produkt die CO₂-Phase stärker bevorzugte als das Edukt. Diese Eigenschaften erfüllten die Voraussetzungen für einen kontinuierlichen Prozess. Als Teilergebnis kann somit die erfolgreiche Identifizierung einer geeigneten Klasse von Transformationen festgehalten werden.

Im nächsten Schritt sollte ein geeignetes Katalysatorsystem entwickelt werden. Durch Screening-Analysen verschiedener Systeme wurde der Katalysator [Rh(COD)(**19**)] [BF₄] als das effizienteste System für die Hydrierung von **38** unter Batch-Bedingungen bestimmt. Mit QUINAPHOS (**37**) und Me-DUPHOS (**41**) wurden zwei weitere potenzielle Katalysatorsysteme identifiziert.

Um die Eignung dieser Katalysatorsysteme im kontinuierlichen Verfahren zu prüfen, wurde diese Reaktion sowohl im Zweiphasensystem IL / scCO₂ als auch im System mit SILP / scCO₂ durchgeführt. Der vielversprechende Katalysator mit Ligand **19** zeigte zwar die höchste Aktivität und Enantioselektivität, war jedoch im kontinuierlichen Prozess nicht ausreichend stabil. Sehr schnell konnte ein zeitabhängiges Absinken des Umsatzes und des *ee*-Wertes beobachtet werden. Ligand **41** erwies sich als stabil, lieferte jedoch nur moderate *ee*-Werte. Das beste Ergebnis wurde mit **37** erzielt. Während der Umsatz nur langsam mit der Zeit abnahm, blieb der *ee*-Wert konstant bei ca. 80 %. Daraufhin wurde die Reaktion mit **19** und **37** im System SILP / scCO₂ durchgeführt. Wie auch schon im Zweiphasensystem IL / scCO₂ beobachtet, fielen hier der Umsatz und der *ee*-Wert unter Verwendung von **19** sehr schnell mit der Zeit ab. Dagegen zeigte QUINAPHOS (**37**) eine vielversprechende Aktivität, hohe Enantioselektivität und sehr hohe Stabilität. Die akkumulierte TON betrug ca. 80000. Der *ee*-Wert lag bei ca. 80% und stieg über die gesamte Prozesszeit sogar leicht geringfügig an. Der Katalysator war über 200 h stabil unter Verwendung von hochreinem CO₂.

Beim Vergleich beider Systeme mit dieser Versuchsanordnung zeigte sich, dass das SILP / scCO₂-System bessere Ergebnisse lieferte. Während die Enantioselektivitäten in beiden Systemen mit ca. 80 % Ähnlichkeit besaßen, war die Stabilität des

Katalysators im SILP / scCO₂-System viel höher als im Zweiphasensystem IL / scCO₂. Nach 233 h Reaktionszeit wurde ein Umsatz von ca. 60% im SILP / scCO₂-System beobachtet, wobei der Umsatz im Zweiphasensystem IL / scCO₂ schon nach 48 h diesen Wert unterschritten hatte. Die Raumzeitausbeute betrug 82.9 gL⁻¹h⁻¹ bei SILP / scCO₂ und 68.6 gL⁻¹h⁻¹ bei IL / scCO₂. In beiden Systemen wurde eine innerhalb der Fehlergrenzen quantitative Rückhaltung von Metall und Ligand im Reaktorsystem bestätigt.

Damit konnten in dieser Arbeit wichtige Kriterien für die Auswahl von Reaktionssystemen und die Anpassung geeigneter Katalysatorsysteme erarbeitet werden. Für das bisher selbst unter konventionellen Bedingungen nur schwer zu hydrierende Substrat **38** konnte ein stabiler Prozess für die asymmetrische Hydrierung in SILP / scCO₂ demonstriert werden. Die Ergebnisse stellen wichtige Zwischenschritte bei der Entwicklung kontinuierlicher, lösungsmittelfreier Verfahren für eine industrielle Anwendung dar.

6. Experimenteller Teil

6.1. Präparative und analytische Methoden

Präparative Techniken

Die beschriebenen Reaktionen zur Darstellung des Katalysators und zur Vorbereitung der Katalysenexperimente wurden unter Inertgasatmosphäre (Argon 4.6) mit der Standard-Schlenk-Technik durchgeführt. Die verwendeten Schlenkgefäße wurden vor Gebrauch je dreimal im Vakuum ausgeheizt und mit Argon belüftet. Während der Arbeiten an offenen Gefäßen wurde über den seitlichen Hahnansatz ein permanenter Argonstrom aufrechterhalten. Lösungsmittel sowie flüssige und feste Substanzen wurden im Argongegenstrom zugegeben.

Analytische Methoden

NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden bei Raumtemperatur mit den Bruker DPX-300, AV-400 und AV-600 NMR-Spektrometern aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben. Die Kopplungskonstanten J sind in Hz und die Multiplizitäten wie folgt angegeben: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, m = Multiplett, br. s = breites Signal. Für die ^1H - und ^{13}C -Spektren diente Trimethylsilan (TMS) und für die ^{31}P -Spektren 85%ige Phosphorsäure als externer Standard. Bei ^{19}F -NMR-Spektren wurde CCl_3F als externer Standard verwendet. Interne Referenz für ^1H - und ^{13}C -NMR waren die Signale der Restprotonen, bzw. der Kohlenstoffatome der deuterierten Lösungsmittel.

Karl-Fischer-Titration

Der Wassergehalt von Lösungsmitteln und ionischen Flüssigkeiten wurde mit Hilfe des Gerätes *Metrohm KF 756* bestimmt. Der Wassergehalt wurde aus drei Messungen gemittelt und wurde in ppm angegeben.

Gaschromatographie und HPLC (High Performance Liquid Chromatography)

Die Trennung von Enantiomeren wurde mit Hilfe von Gaschromatographie und / oder HPLC in der analytischen Abteilung Technische Chemie durchgeführt. Die bei den jeweiligen Produkten verwendeten Einstellungen sind in Abschnitt 6.3.1. angegeben.

IR-Spektroskopie

Infrarot-Messungen wurden bei Raumtemperatur unter Schutzgasatmosphäre an einem ALPHA FT-IR-Spektrometer (Bruker) mit einem ALPHA-R Modul für Messungen mit diffuser Reflexion durchgeführt.

Ionenchromatographie

Ionenchromatographie wurde mit Hilfe des Gerätes *Dionex ICS-1500* durchgeführt. Der Fremdionengehalt wurde in ppm angegeben.

ICP-OES (Inductively Coupled Plasma – optical emission spectroscopy)

Alle ICP-OES-Messungen wurden in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. A. Behr an der Universität Dortmund mit einem Gerät der Firma Thermo Elemental durchgeführt. Die Proben wurden in Schwefelsäure aufgeschlossen und die wässrige Lösung ins Plasma injiziert.

Reinigung und Trocknung von Lösungsmitteln

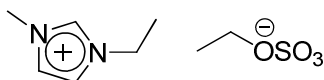
Tetrahydrofuran	Nach der Lagerung über KOH erfolgte die Trocknung mittels Molsieb (4Å).
Diethylether	Nach der Lagerung über KOH erfolgte die Trocknung mittels Molsieb (4Å).
Dichlormethan	Trocknung über Aluminiumoxid und Entfernen des Restsauerstoffs mittels Durchleiten von Argon.
Toluol	Trocknung über Aluminiumoxid und Entfernen des Restsauerstoffs mittels Durchleiten von Argon.

Pentan

Trocknung über Aluminiumoxid und Entfernen des Restsauerstoffs mittels Durchleiten von Argon.

6.2. Synthesevorschriften

6.2.1. Synthese von [EMIM][EtSO₄]



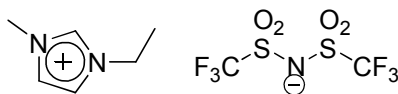
1-Methylimidazol und Diethylsulfat werden unter Schutzgas vordestilliert. In einem Schlenkkolben wird 1-Methylimidazol (18.15 g, 0.221 mol) in abs. Toluol (100 mL) gelöst. Unter Eiskühlung wird sehr langsam Diethylsulfat (29 mL, 0.221 mol) hinzugegeben, so dass die Reaktionstemperatur 40 °C nicht übersteigt. Die Reaktionstemperatur wird unter 40 °C gehalten. Nach dem Zutropfen wird die Lösung bei RT über Nacht gerührt. Es bilden sich zwei Phasen, wobei die untere IL-Phase abgetrennt, einmal mit Toluol (50 mL) gewaschen und anschließend unter Vakuum bei 75 °C getrocknet wird.^[109]

Ausbeute: 49.85 g, 0.21 mol, 95%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.99 (t, 3H, J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 1.29 (t, 3H, J = 7.3 Hz, NCH₂CH₃); 3.75 (s, 3H, NCH₃); 3.79 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 4.06 (q, 2H, J = 7.3 Hz, NCH₂CH₃); 7.37 (s, 2H, CH₃NCHCHN); 9.15 (s, 1H, NCHN) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 15.0 (NCH₂CH₃); 15.3 (OCH₂CH₃); 36.0 (NCH₃); 44.8 (NCH₂CH₃); 62.9 (OCH₂CH₃); 122.1 (NCHCHN), 136.5 (NCHN) ppm.

6.2.2. Synthese von [EMIM][BTA]



LiBTA (66.85 g, 0.23 mol, 1.1 eq) wird in 10%iger NaOH-Lösung (150 mL) gelöst. Die Lösung wird anschließend langsam zu [EMIM][EtSO₄] (50.00 g, 0.21 mol, 1 eq) gegeben, und die resultierende zweiphasige Mischung bei 70 °C über Nacht gerührt. Die IL-Phase wird abgetrennt und mit destilliertem Wasser gewaschen. Das Produkt wird zuerst im Hochvakuum ($2 \cdot 10^{-3}$ mbar) und dann für 3 Tage im Ultrahochvakuum ($1 \cdot 10^{-5}$ mbar) getrocknet.

Ausbeute: 68.85 g, 0.17 mol, 83%

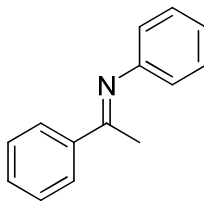
Wassergehalt: 21 ppm (durch Karl-Fischer Titration)

¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ = 1.58 (t, 3H, J = 7.5 Hz, NCH₂CH₃); 4.06 (s, 3H, NCH₃); 4.41 (q, 2H, J = 7.5 Hz, NCH₂CH₃); 7.69 (s, 1H, CH₃NCHCHN); 7.76 (s, 1H, CH₃NCHCHN); 8.98 (s, 1H, NCHN) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ = 15.5 (NCH₂CH₃); 36.6 (NCH₃); 45.7 (NCH₂CH₃); 123.1, 124.7 (CH₃NCHCHN); 137.0 (NCHN) ppm.

¹⁹F{¹H}-NMR (Aceton-d₆, 282 MHz): δ = 97.54 (CF₃) ppm.

6.2.3. Synthese von *N*-(1-phenylethyliden)anilin^[52]

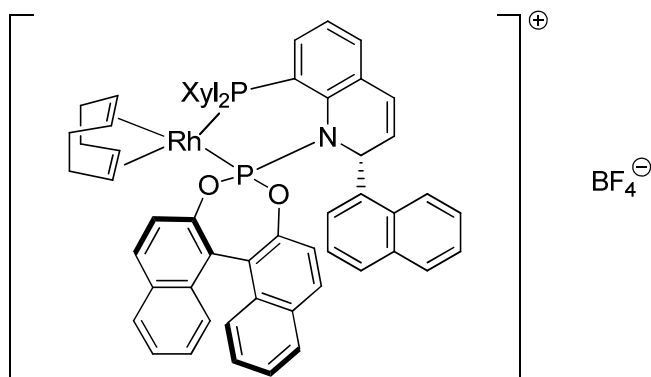


Frisch destilliertes Anilin (27.54 g, 0.296 mol, 1.2 eq.) und Acetophenon (29.58 g, 0.246 mol, 1 eq) werden in Toluol (80 mL) gelöst. Dazu wird durch Ausheizen im Vakuum aktiviertes Molsieb 4Å (120 g) gegeben. Die Mischung wird für 2 h gerührt und dann über Nacht stehen lassen. Das abfiltrierte Molsieb wird dann dreimal mit destilliertem CH₂Cl₂ (10 mL) gewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt, und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wird bei 60 °C mit Hilfe von der Vakuumpumpe sublimiert. Man erhält das Produkt als einen leicht gelblichen kristallinen Feststoff.

Ausbeute: 38.27 g, 0.196 mol, 80%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.24 (s, 3H, CH₃); 6.82-6.85 (m, 2H, H_{arom}); 7.10-7.15 (m, 1H, H_{arom}); 7.36-7.41 (m, 2H, H_{arom}); 7.48-7.50 (m, 3H, H_{arom}); 8.00-8.02 (m, 2H, H_{arom}) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 17.4 (CH₃); 119.4, 123.2, 127.2, 128.4, 129.0, 130.5 (C_{arom}); 139.5, 151.7 (C_{arom}); 165.5 (C=N) ppm.

6.2.4. [Rh(cod){(*S_a*, *R_c*)-(Xyl₂P,1-Nph)-QUINAPHOS}][BF₄]

Zu einer Lösung von Acetylacetonato-1,5-cyclooctadienrhodium(I) (37.4 mg, 0.12 mmol) in abs. THF (5 mL) wird HBF₄·Et₂O (1.2 eq, 20 µL) zugetropft. Nach Rühren für 1 h wird eine Lösung von (*S_a*,*R_c*)-(1-Nph)-Xylyl-QUINAPHOS (1 eq, 98.0 mg) in THF (5 mL) langsam mit einer Spritze zugegeben, worauf eine orangefarbene Lösung entsteht. Es wird für weitere 30 min gerührt und anschließend das Produkt durch Zutropfen von *n*-Pentan (30 mL) als gelber Feststoff ausgefällt. Um das restliche THF zu entfernen, wird das Produkt durch eine weitere Fällung aus CH₂Cl₂ (1 mL) mit Et₂O (15 mL) gereinigt. Die Mutterlauge wird abgetrennt und der zurückbleibende gelbe Feststoff über Nacht am Hochvakuum (10⁻² mbar) bei 50 °C getrocknet.

C₆₃H₅₅BF₄NO₂P₂Rh: 1109.77 g/mol.

Ausbeute: 65.2 mg (59 mmol, 49%).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, TMS): δ = 8.24 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, *H_{arom}*), 8.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, *H_{arom}*), 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, *H_{arom}*), 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, *H_{arom}*), 7.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, *H_{arom}*), 7.58-7.51 (m, 2H, *H_{arom}*), 7.50-7.43 (m, 2H, *H_{arom}*), 7.41 (m, 1H, *H_{arom}*), 7.36-7.24 (m, 6H, *H_{arom}*), 7.23-7.16 (m, 4H, *H_{arom}*), 7.09 (s, 1H, *H_{arom}*), 7.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, *H_{arom}*), 6.86 (s, 1H, *H_{arom}*), 6.80 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H, *H_{arom}*), 6.52-6.43 (m, 2H, *H_{arom}*), 6.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, *H_{arom}*), 6.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, *H_{arom}*), 6.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, *H_{arom}*), 5.86 (m, 1H, *H_{arom}*), 5.78-5.71 (m, 2H, *CH_{cod}*), 3.92 (m, 1H, *CH_{cod}*), 3.60 (m, 1H, *CH_{cod}*), 2.75-2.61 (m, 2H, *CH₂*), 2.54-2.47 (m, 2H, *CH₂*), 2.27 (s, 6H, *CH₃*), 2.15 (s, 6H, *CH₃*), 2.03-1.89 (m, 2H, *CH₂*), 1.77-1.72 (m, 2H, *CH₂*) ppm.

6. Experimenteller Teil

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (162 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4): δ = 138.0 (dd, $J_{\text{P,P}} = 62.0$ Hz, $J_{\text{P,Rh}} = 259.5$ Hz, $\text{NP}(\text{O})_2$), 23.7 (dd, $J_{\text{P,P}} = 62.0$ Hz, $J_{\text{P,Rh}} = 135.8$ Hz, PXyl_2) ppm.

HRMS/ESI(+): m/z = 1022.27576 ber. für $\text{C}_{63}\text{H}_{55}\text{NO}_2\text{P}_2\text{Rh}$ $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$; gef. 1022.27660.

6.3. Durchführung der Katalyseversuche

6.3.1. Satzweise Hydrierung

Die satzweisebetriebene asymmetrischen Hydrierungen werden in Edelstahlautoklaven, welche mit oder ohne Sichtfenster in der Feinmechanikwerkstatt des Instituts für Technische und Makromolekulare Chemie der RWTH Aachen hergestellt wurden, durchgeführt. Das Innenvolumen des Autoklavs beträgt 10 mL bzw. 13 mL. Der Autoklav ist mit einem Manometer, einem Nadelventil zur Dosierung von Gas und einer Einfüllöffnung ausgestattet und kann bei einem Maximaldruck von 250 bar und einer Temperatur von 100 °C betrieben werden. In Abb. 6-1 und Abb. 6-2 sind technische Zeichnungen der Fingerautoklaven und Fensterautoklaven dargestellt.

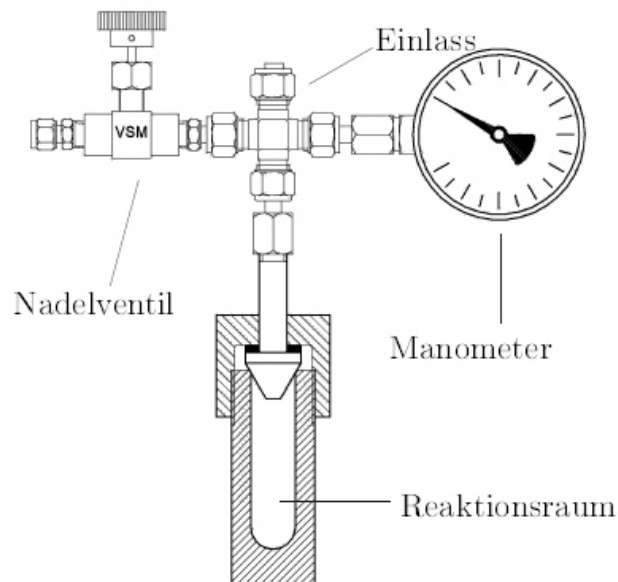


Abb. 6-1: Technische Zeichnung des 10 mL Fingerautoklaven.^[110]

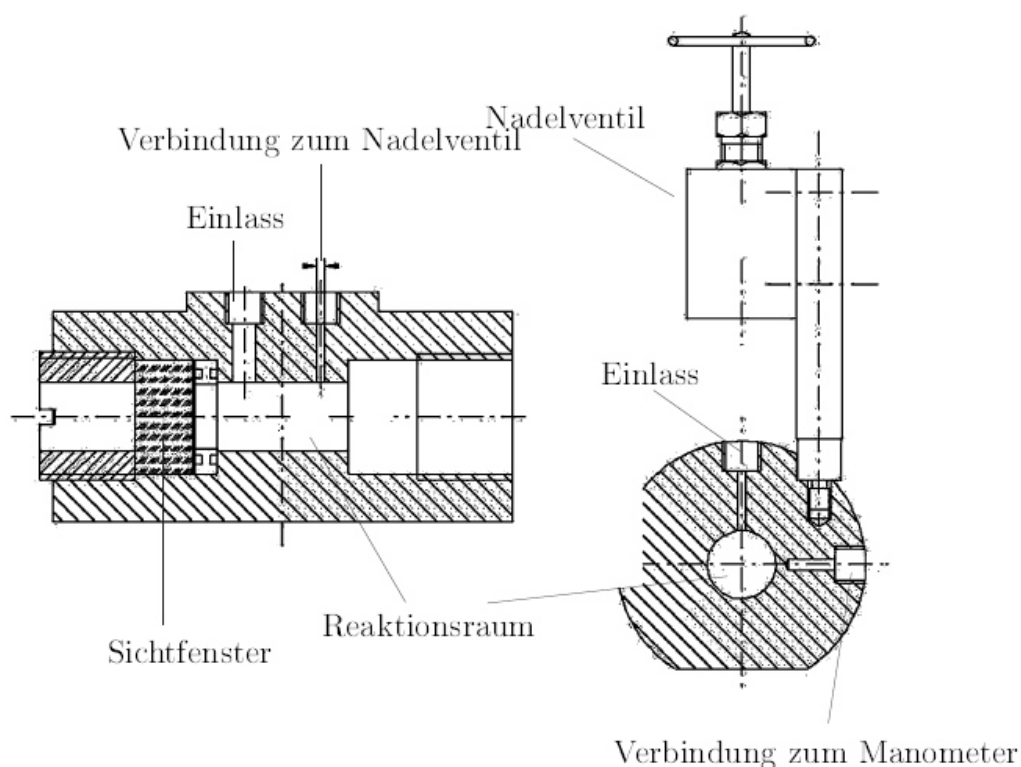
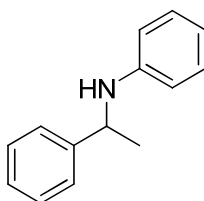


Abb. 6-2: Technische Zeichnung des 12 mL Fensterautoklaven.^[110]

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1

N-(1-Phenylethyliden)anilin (0.192 g, 1 mmol) wird in einen Autoklav überführt. In einem Schlenkrohr werden $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (0.7 mg, 1 μmol) und Ligand (2 μmol) eingewogen. Nach dem Begasen mit Argon werden abs. CH_2Cl_2 (0.75 mL) und $[\text{EMIM}][\text{BTA}]$ (1 mL) hinzugegeben. Die Mischung wird bei RT 3 h lang gerührt, das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Anschließend wird die Mischung mit einer Spritze in den Autoklav überführt. Die Additive werden ebenfalls in den Autoklaven gegeben. Es werden 30 bar H_2 und 9-10 g CO_2 ($P_{\text{ges}} = 150$ bar bei RT) auf den Autoklav aufgespresst. Die Reaktion findet bei 40 °C über eine Zeitspanne von 22 h statt. Nach der Reaktion wird die IL-Phase mit *n*-Pentan extrahiert. Die organische Phase wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand nach einer Filtration durch Silica mittels NMR (Umsatz) und HPLC (*ee*-Wert) analysiert.

***N*-Phenyl-1-phenylethylamin**



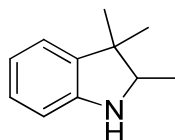
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.64 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃); 4.15 (br. s, 1H, NH); 4.63 (q, J = 6.9 Hz, 1H, CH); 6.65-6.68 (m, 2H, H_{arom}); 6.81-6.83 (m, 1H, H_{arom}); 7.21-7.30 (m, 2H, H_{arom}); 7.34-7.48 (m, 5H, H_{arom}) ppm.

Trennbedingungen der HPLC:

Säule	Chiralcel OD-H
Temperaturprogramm	5 °C, 0.5 mL/min, 97 : 3 (Heptan : Isopropanol)
Wellenlänge	220 nm
Retentionzeit	t = 20.2 min (<i>R</i>); t = 24.7 min (<i>S</i>).

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2

2,3,3-Trimethyl-3*H*-indol (0.161 g, 1 mmol) wird in einen Autoklav überführt. In einem Schlenkrohr werden [Ir(COD)Cl]₂ (1.4 mg, 2 μ mol) und Ligand (4 μ mol) eingewogen. Nach dem Begasen mit Argon werden abs. CH₂Cl₂ (0.75 mL) und [EMIM][BTA] (1 mL) hinzugegeben. Die Mischung wird bei RT 3 h lang gerührt, das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Anschließend wird die Mischung mit einer Spritze in den Autoklaven überführt. Die Additive werden ebenfalls in den Autoklaven gegeben. Es werden 30 bar H₂ und 9-10 g CO₂ (p_{ges} = 150 bar bei RT) auf den Autoklav aufgedrückt. Die Reaktion findet bei 40 °C über eine Zeitspanne von 22 h statt. Nach der Reaktion wird die IL-Phase mit *n*-Pentan extrahiert. Die organische Phase wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand nach einer Filtration durch Silica mittels NMR (Umsatz) und GC (*ee*-Wert) analysiert.

2,3,3-Trimethylindolin

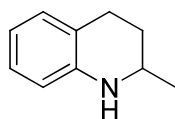
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.11 (s, 3H, CCH₃); 1.24 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CHCH₃); 1.34 (s, 3H, CCH₃); 3.57 (q, J = 6.5 Hz, 1H, CHCH₃); 3.91 (s, 1H, NH); 6.67-6.70 (m, 1H, H_{arom}); 6.78-6.83 (m, 1H, H_{arom}); 7.05-7.10 (m, 2H, H_{arom}) ppm.

Trennbedingungen der GC:

Säule	Ivadex 7
Temperaturprogramm	50-150 °C bei 3°C/min
Trärgas	1 bar H ₂
Detektortemperatur (FID)	250 °C
Retentionzeit	t = 23.8 min (<i>S</i>); t = 24.1 min (<i>R</i>).

Allgemeine Arbeitsvorschrift 3

In einem Schlenkrohr werden [Ir(COD)Cl]₂ (0.7 mg, 1 μ mol) und Ligand (2 μ mol) eingewogen. Nach dem Begasen mit Argon werden abs. CH₂Cl₂ (0.75 mL) und [EMIM][BTA] (1 mL) hinzugegeben. Dann wird die Mischung bei RT 3 h lang gerührt das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Als nächstes wird die Komplex-Lösung mit einer Spritze in den Autoklav überführt. Anschließend werden Chinaldin (1 mmol) und die Additive in den Autoklav gegeben. Danach werden 30 bar H₂ und 9-10 g CO₂ (p_{ges} = 150 bar bei RT) auf den Autoklav aufgespresst. Die Reaktion findet bei 40 °C über eine Zeitspanne von 22 h statt. Nach der Reaktion wird die IL-Phase mit *n*-Pentan extrahiert. Die organische Phase wird im Vakuum eingeeengt und die restliche Flüssigkeit mittels GC (Umsatz und *ee*-Wert) analysiert.

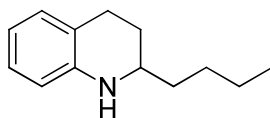
2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.51 (m, 1H, CH₂), 1.85 (m, 1H, CH₂), 2.71 (m, 2H, CH₂), 3.32 (m, 1H, CH), 3.61 (br. s, 1H, NH), 6.39 (m, 1H, *H*_{arom}), 6.52 (m, 1H, *H*_{arom}), 6.88 (m, 2H, *H*_{arom}) ppm.

Trennbedingungen der GC:

Säule	Chirasil-Dex-CB
Temperaturprogramm	80-180 °C bei 2°C/min
Trärgas	1 bar H ₂
Detektortemperatur(FID)	250 °C
Retentionzeit	t = 16.9 min (<i>S</i>); t = 17.3 min (<i>R</i>).

2-Butyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

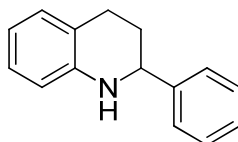


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.27-1.73 (m, 7H, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂), 1.99 (m, 1H, CH₂), 2.80 (m, 2H, CH₂), 3.27 (m, 1H, CH), 3.79 (br. s, 1H, NH), 6.50 (m, 1H, *H*_{arom}), 6.62 (m, 1H, *H*_{arom}), 6.98 (m, 2H, *H*_{arom}) ppm.

Trennbedingungen der HPLC:

Säule	Chiralcel OD-H
Temperaturprogramm	20 °C, 0.5 mL/min, 98 : 2 (Heptan : Isopropanol)
Wellenlänge	250 nm
Retentionzeit:	t = 13.6 min (<i>R</i>); t = 15.5 min (<i>S</i>).

2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.02 (m, 1H, CH₂), 2.15 (m, 1H, CH₂), 2.76 (m, 1H, CH₂), 2.96 (m, 1H, CH₂), 4.06 (br. s, 1H, NH), 4.48 (dd, J = 3.3 Hz, 9.2 Hz, 1H, CH), 6.57 (m, 1H, *H*_{arom}), 6.68 (m, 1H, *H*_{arom}), 7.03 (m, 2H, *H*_{arom}), 7.15-7.47 (m, 5H, *H*_{arom}) ppm.

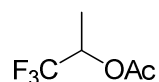
Trennbedingungen der HPLC:

Säule	Chiralcel OD-H
Temperaturprogramm	20 °C, 0.5 mL/min, 90 : 10 (Heptan : Isopropanol)
Wellenlänge	250 nm
Retentionzeit	$t = 19.1$ min (<i>S</i>); $t = 25.0$ min (<i>R</i>).

Allgemeine Arbeitsvorschrift 4

In einem Schlenkrohr werden $[\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4]$ (1 μmol) und Ligand (1 μmol) eingewogen. Nach dem Begasen mit Argon werden abs. CH_2Cl_2 (0.5 mL) und $[\text{EMIM}][\text{BTA}]$ (0.5 mL) hinzugegeben. Diese Mischung wird bei RT für 3 h gerührt und dann mit einer Spritze in den Autoklav überführt. Anschließend wird CH_2Cl_2 im Vakuum entfernt und 1-(Trifluoromethyl)vinylacetat (2 mmol, 0.26 mL) zugegeben. Danach werden H_2 (10 bar) und CO_2 (3-4 g) auf den Autoklav aufgespresst ($p_{\text{ges}} = 110$ bar bei 70°C). Die Reaktion findet bei 70°C über eine Zeitspanne von 1 h statt. Nach der Reaktion wird das Produkt aus der IL-Phase unter Vakuum in einer mit flüssigem N_2 gekühlten Kühlfalle überkondensiert. Die so erhaltene Produktmischung wird mittels NMR und GC analysiert.

1,1,1-Trifluoropropan-2-yl acetat



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.32$ (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, CHCH_3); 2.06 (s, 3H, CH_3COO); 5.23 (m, 1H, CHCH_3) ppm.

Trennbedingungen der GC:

Säule	Chirasil-Dex-CB
Temperaturprogramm	50 °C für 5 min, 50-160 °C bei 25°C/min
Trärgas	1 bar N_2
Detektortemperatur(FID)	250 °C
Retentionzeit	$t = 3.04$ min (<i>S</i>); $t = 3.45$ min (<i>R</i>).

6.3.2. Kontinuierliche Hydrierung

Die asymmetrische Hydrierung von 1-(Trifluoromethyl)vinylacetat (**38**) wurde in einen kontinuierlichen Prozess überführt. Die Versuchsanlage wurde, wie in Abb. 6-3 dargestellt, gebaut.

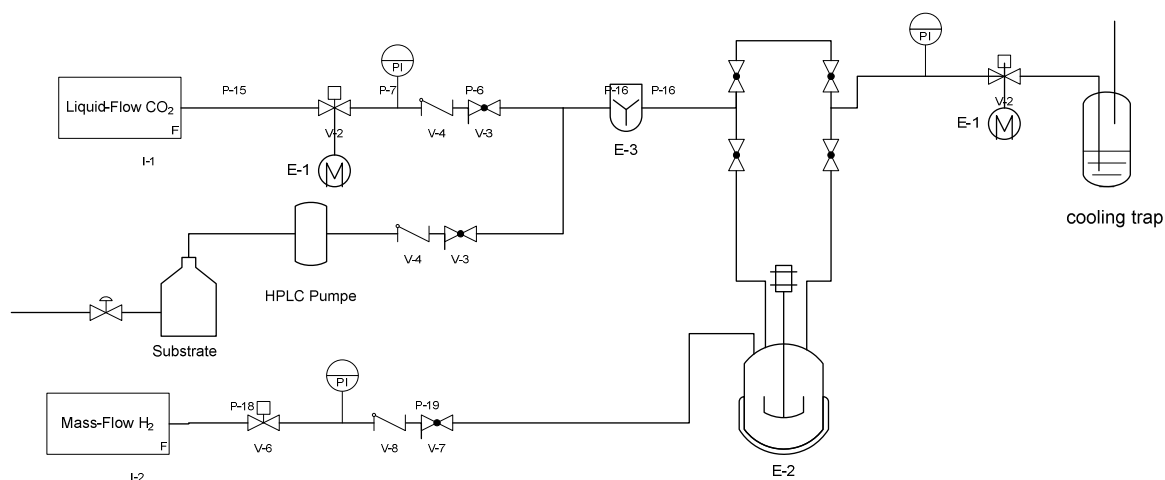


Abb. 6-3: Fließschema der verwendeten Anlage für die kontinuierlichen Hydrierungen.

Die H₂-Dosierung erfolgte mit einem Massenflussregler von BROOKS. Das Substrat wurde mit Hilfe einer HPLC-Pumpe (Knauer, Smartline 100) zudosiert. Der CO₂-Fluss wurde mit einem zuvor kalibrierten Liquid-flow-Regler von Bronkhorst eingestellt. Mittels der übermittelten CO₂-Fluss-Daten steuerte der Computer ein Nadelventil an und regelte somit den CO₂-Fluss. Das Substrat und das CO₂ wurden mit Hilfe eines statischen Mischers gemischt und in den 10 mL Fensterautoklaven oder wahlweise den Rohrreaktor geleitet. H₂ wurde direkt über ein Ventil in den Autoklav gebracht. Hinter dem Reaktor war ein Hinterdruckregler (BPR) installiert. Die Bauart des BPRs war ähnlich der des CO₂-Flussreglers, wobei das Nadelventil hier in Abhängigkeit vom Gesamtdruck der Anlage gesteuert wurde. Alle Parameter, wie Flüsse, Druck und Temperatur, wurden über einen Computer mit dem Programm LabVIEW™ eingestellt, überwacht, gesteuert und aufgezeichnet. Vor jedem Versuch wurde die ganze Anlage mit CO₂ (200 mLn/min) bei 120 bar mindestens 3 h lang gespült, um eine inerte Atmosphäre zu gewährleisten.

Katalyse in IL/scCO₂ (Rührkessel)

Vorbereitung der Katalysatorlösung

Als Beispiel wird hier das Experiment k02 genommen. Die Details zu den anderen Ansätzen von kontinuierlichen Versuchen werden in Tab.6-1 angegeben.

In einem Schlenkrohr werden der Precursor [Rh(cod)₂BF₄] (7.3 mg, 0.018 mmol) und Ligand (S,S)-**19** (13.8 mg, 0.019 mmol, 1.1 eq) vorgelegt und mit DCM (1 mL) und [EMIM][BTA] (3 mL) versetzt. Nach 3 h Rühren wird das DCM unter Vakuum entfernt. Zu dieser Katalysatorlösung wird das Substrat 1-(Trifluoromethyl)vinylacetat **38** (15.4 mmol, 2 mL) hinzugefügt. Diese Mischung wird dann in den Reaktor im CO₂-Gegenstrom zugegeben.

Tab. 6-1: Ansätze für die kontinuierlichen Versuche im Rührkessel.

Nr.	Katalysator	Kat.- Stoffmenge [mmol]	T [°C]	V(Sub) in Kat-Lösung [mL]	p_{ges} [bar]
k01	[Rh(cod) ₂][BF ₄] + (S,S)- 19	0.028	70	2	120
k02	[Rh(cod) ₂][BF ₄] + (S,S)- 19	0.018	60	2	120
k03 ^a	[Rh(cod) ₂][BF ₄] + (S,S)- 19	0.004	50	1	100
k04	[Rh(cod) ₂][BF ₄] + (R,R)- 41	0.03	60	1	120
k06	präformiertes [Rh(cod){(S,R)- 37 }] [BF ₄]	0.015	60	1	120

^a $V/t(\text{H}_2) = 10 \text{ mLn/min}$

Anfahren der Anlage

Die Anlage wird zuerst mit CO₂ (200 mLn/min) für mindestens 3 h gespült. Die substrathaltige Katalysatorlösung wird im CO₂-Gegenstrom in den Fensterautoklaven eingefüllt, welcher mit der Anlage verbunden wird.

Der Fensterautoklav wird mit Hilfe einer Heizmanschette auf die gewünschte Temperatur (60 °C) aufgeheizt. Die Temperatur wird über einen Eurotherm-Regler reguliert. Der back pressure regulator (BPR) wird auf 120 bar eingestellt. Während der Aufheizphase wird die Anlage mit CO₂ auf den gewünschten Gesamtdruck (120 bar) gebracht. Der CO₂-Strom beträgt 80 mLn/min. Nach dem Erreichen von

Temperatur und Druck werden der Substratstrom (0.01 mL/min) und der Wasserstoffstrom (20 mLn/min) gestartet und die Ventile zur Anlage geöffnet. Hinter dem BPR wird die Kühlfalle mit destilliertem Toluol (12-15 g) und Trifluorotoluol (0.5-1 g) als Referenz gefüllt und auf -72 °C gekühlt. Nach 2 h wird die Kühlfalle gewechselt und die produkthaltige Lösung mittels NMR (Konzentration für die Bestimmung von Massenbilanz) und GC (Umsatz und *ee*-Wert) analysiert.

Katalyse in SILP/scCO₂ (Rohrreaktor)

Imprägnieren des Trägers (SILP-Kat Vorbereitung)

Silica 100 (Merck; 0.063-0.200 mm; Artikelnummer: 1.10184.0500) wird zuerst unter Vakuum (28 mbar) bei 500 °C für 48 Stunden dehydroxyliert. Danach wird eine IR-Messung mit einem kleinen Teil der Probe durchgeführt um zu überprüfen, ob der Dehydroxylierungsvorgang vollständig ist.

Als Beispiel werden hier die Daten von k14 beschrieben. Der Katalysator [Rh(cod){(*S,R*)-**37**}[BF₄] (8.8 mg) wird in [EMIM][BTA] (1.25 mL) gelöst. Die Katalysatorkonzentration beträgt 6 mmol/L. Zunächst wird Silica 100 (3.50 g) in der Glovebox eingewogen und mit Dichlormethan (DCM) (15 mL) versetzt. Zu der Suspension wird unter Rühren die mit DCM (5 mL) verdünnte Katalysatorlösung hinzugefügt. Diese Mischung wird bei RT für 30 min gerührt. Dann wird das Lösungsmittel vorsichtig unter langsamem Rühren unter Vakuum entfernt. Der SILP-Katalysator wird kurz vor der Benutzung frisch hergestellt.

Befüllen des Reaktors

Dieser Vorgang wird in der Glovebox durchgeführt. Um den Austrag von Katalysator zu vermeiden, wird zuerst Glaswolle in das Strömungsrohr gefüllt. Der vorbereitete SILP-Katalysator wird dann in das Strömungsrohr überführt und die Füllhöhe notiert. Darauf wird erneut Glaswolle eingefüllt um das Katalysatorbett zu fixieren. Nach dem Befüllen wird das Strömungsrohr beidseitig mit Kugelhähnen verschlossen und dann ausgeschleust.

Anfahren der Anlage

Das Substrat wird vor dem Einsatz entgast und unter Ar gebracht. Dazu wird das Substrat in einem Kolben vorgelegt und mit einer Brücke mit einem Schlenkkolben verbunden. Der Schlenkkolben wird mit Hilfe von flüssigem Stickstoff gekühlt und langsam evakuiert. Das Substrat wird unter Rühren überkondensiert. Nach dem Auftauen wird der Schlenkkolben mit Ar belüftet und das Substrat unter Ar-Gegenstrom in eine Bürette überführt. Vor dem Anfahren wird die HPLC-Pumpe mit Substrat gespült. Die ganze Anlage wird mit CO₂ (200 mLn/min) für mindestens 3 h bei einem Gesamtdruck von 120 bar gespült. Der aus der Glovebox ausgeschleuste Reaktor wird dann mit der Anlage verbunden, wobei zunächst der Abschnitt bis zu den Kugelhähnen mit CO₂ gespült wird. Das Strömungsrohr wird dann mittels vierer Alublöcke und Heizmanschetten auf die gewünschte Temperatur (60 °C) aufgeheizt. Die Temperatur wird über einen Eurotherm-Regler reguliert. Der BPR wird auf 120 bar eingestellt. Während der Aufheizphase wird die Anlage mit CO₂ auf den gewünschten Gesamtdruck (120 bar) gebracht. Der CO₂-Strom beträgt 80 mLn/min. Nach dem Erreichen von Temperatur und Druck werden der Substratstrom und der Wasserstoffstrom gestartet und die Ventile zur Anlage geöffnet. Hinter dem BPR wird die Kühlfalle mit destilliertem Toluol (12-15 g) und Trifluorotoluol (0.5-1 g) als Referenz gefüllt und auf -72 °C gekühlt. Nach 2 h (3 h) wird die Kühlfalle gewechselt und die produktthaltige Lösung mittels NMR (Konzentration für die Bestimmung von Massenbilanz) und GC (Umsatz und *ee*-Wert) analysiert.

Tab. 6-2: Ansätze für die kontinuierlichen Versuche in Rohrreaktor.^a

Nr.	Kat.- Stoffmenge [μmol]	verwendetes CO ₂	Beobachtung	mögliche Ursache
k07	7,5	hoch rein	vollständige Umsätze und hohe ee	-
k08 ^b	0,94	CO ₂ 4.5	sehr niedriger Umsatz	kurze Verweilzeit ($\tau = 5$ min), zu wenig Katalysator
k09 ^b	0,94	CO ₂ 4.5	sehr niedriger Umsatz	kurze Verweilzeit ($\tau = 5$ min), zu wenig Katalysator
k10 ^b	1,5	CO ₂ 4.5	sehr niedriger Umsatz	kurze Verweilzeit ($\tau = 4$ min), zu wenig Katalysator
k11	1,9	CO ₂ 4.5	-	nach 2 h funktioniert die HPLC-Pumpe nicht mehr.
k12	1,9	CO ₂ 4.5	Der Umsatz sank nach 12 h.	weniger Kat durch Verunreinigung deaktiviert
k13	3,75	CO ₂ 4.5	Der Umsatz sank nach 4 h.	Substrat war zu nass (Wassergehalt von 434.7 ppm).
k14	7,5	CO ₂ 4.5	Der Umsatz schwankt innerhalb von 120 h (zwischen 89% und 92%). Danach fiel es schnell ab (73% bei 140 h, 60% bei 144 h).	Katalysatordeaktivierung
k15	7,5	CO ₂ 4.5	Ähnliche Verlauf wie k14	Katalysatordeaktivierung
k16	7,5	CO ₂ 4.5	Der Umsatz fiel von 94% auf 7% innerhalb von 20 h.	Katalysatordeaktivierung
k17	7,5	CO ₂ 4.5	Der Umsatz fiel von 99% auf 28% innerhalb von 20 h.	Katalysatordeaktivierung
k18	7,5	hoch rein	Der Umsatz schwankt zwischen 90% und 96%. Nach 50 h muss dieser Verlauf abgebrochen werden.	Während des Verlaufs (bei ca. 45 h der Reaktionszeit) funktionierte die HPLC-Pumpe nicht mehr.
k19	7,5	hoch rein	Dieser Versuch lief ähnlich wie k07.	
k20 ^c	7,5	hoch rein	Der Umsatz betrug nur 29% nach 22 h.	Der Katalysator war nicht stabil
k21 ^c	7,5	hoch rein	Ähnlicher Verlauf wie k20. Der ee-Wert war nur 40% nach 23 h.	Der Katalysator war nicht stabil

^a Reaktionsbedingungen: $T = 60$ °C, $V/t(\text{CO}_2) = 80$ mLn/min; $V/t(\text{H}_2) = 20$ mLn/min; $V/t(\text{sub}) = 0.005$ mL/min; $p_{\text{ges}} = 120$ bar.

^b Durchmesser von Rohrreaktor: 7 mm.

^c Katalysator: präformiertes $[\text{Rh}(\text{cod})\{(\text{S},\text{R})\text{-19}\}][\text{BF}_4]$.

7. Literatur

- [1] I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, third ed., Wiley, **2010**.
- [2] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, **2004**.
- [3] D. Chen, M. Schmitkamp, G. Franciò, J. Klankermayer, W. Leitner, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7449; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7339.
- [4] M. Rueping, T. Theissmann, A. Kuenkel, R. M. Koenigs, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6903; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6798.
- [5] A. Liese, K. Seelback, C. Wandrey, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [6] C. Elschenbroich, *Organometallchemie*, 5. ed., Teubner Verlag, Wiesbaden, **2005**.
- [7] J. G. de Vries, C. J. Elsevier, *The Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, WILEY-VCH Verlag, **2007**.
- [8] a) M. Calvin, *Trans. Faraday Soc.* **1938**, *34*, 1181; b) M. Calvin, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2230.
- [9] N. Brégeot, V. d. I. Fuente, S. Castillón, C. Claver, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1346.
- [10] H.-U. Blaser, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 17.
- [11] W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106.
- [12] a) W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029; b) H. Fernandez-Perez, P. Etayo, A. Panossian, A. Vidal-Ferran, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2119; c) H.-U. Blaser, C. Malan, B. Pugin, F. Spindler, H. Steiner, M. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103.
- [13] F. Glorius, N. Spielkamp, S. Holle, R. Goddard, C. W. Lehmann, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2910; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2850.
- [14] U. Hintermair, G. Franciò, W. Leitner, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3691.
- [15] C. Lensink, E. Rijnberg, J. G. de Vries, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1997**, *116*, 199.
- [16] P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3926; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3772.
- [17] A. Bösmann, G. Franciò, E. Janssen, M. Solinas, W. Leitner, P. Wasserscheid, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2769; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2697.
- [18] Y. Chauvin, L. Mussmann, H. Olivier, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2941; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2698.
- [19] J. P. Hallet, T. Welton, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3508.
- [20] A. L. Monteiro, F. K. Zinn, R. F. d. Souze, J. Dupont, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 177.
- [21] S. Guernik, A. Wolfson, M. Herskowitz, N. Greenspoon, S. Geresh, *Chem. Commun.* **2001**, 2314.
- [22] J. K. Kassube, L. H. Gade, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 739.
- [23] W. V. Brussel, M. Renard, D. Tas, V. Rane, R. Parton, P. Jacobs, WO 97/14500, **1997**.
- [24] S. Kowalak, K. J. Balkus, Jr., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1992**, *57*, 774.
- [25] a) D. Chatterjee, H. C. Bajaj, A. Das, K. Bhatt, *J. Mol. Catal.* **1994**, *92*, L235; b) E. Möllmann, P. Tomlinson, W. F. Hölderich, *J. Mol. Catal., A: Chemical* **2003**, *206*, 253.
- [26] A. Wolfson, S. Geresh, M. Gottlieb, M. Herskowitz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 465.

- [27] a) I. Tóth, B. E. Hanson, M. E. Davis, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 397, 109; b) I. Tóth, B. E. Hanson, *J. Mol. Catal.* **1992**, 71, 365.
- [28] U. Hintermair, Dissertation, RWTH Aachen University **2011**.
- [29] A. Riisager, R. Fehrmann, M. Haumann, P. Wasserscheid, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 695.
- [30] a) F. Jutz, J.-M. Andanson, A. Baiker, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 322; b) H. Olivier-Bourbigou, L. Magna, D. Morvan, *Appl. Catal., A* **2010**, 373 1.
- [31] E. Öchsner, M. J. Schneider, C. Meyer, M. Haumann, P. Wasserscheid, *appl. Catal., A* **2011**, 399, 35.
- [32] P. T. Anastas, W. Leitner, P. G. Jessop, in *Handbook of Green Chemistry, Vol. 4*, **2013**.
- [33] D. J. Heldebrant, H. N. Witt, S. M. Walsh, T. Ellis, J. Rauscher, P. G. Jessop, *Green Chem.* **2006**, 8, 807.
- [34] K. Burgemeister, G. Franciò, H. Hugl, W. Leitner, *Chem. Commun.* **2005**, 6026.
- [35] U. Hintermair, T. Höfener, T. Pullmann, G. Franciò, W. Leitner, *ChemCatChem* **2010**, 2, 150.
- [36] M. Solinas, A. Pfaltz, P. G. Cozzi, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16142.
- [37] P. G. Jessop, Y. Hsiao, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8851.
- [38] A. Lightfoot, P. Schnider, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3047; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2897.
- [39] P. G. Jessop, R. R. Stanley, R. A. Brown, C. A. Eckert, C. L. Liotta, T. T. Ngo, P. Pollet, *Green Chem.* **2003**, 5, 123.
- [40] A. Shariati, R. A. Sheldon, G. J. Witkamp, C. J. Peters, *Green Chem.* **2008**, 10, 350.
- [41] U. Hintermair, G. Zhao, C. C. Santini, M. J. Muldoon, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.* **2007**, 1462.
- [42] a) R. Bloch, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1407; b) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1069.
- [43] A. V. Malkov, A. Mariani, K. N. MacDougall, P. Kocovsky, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2253.
- [44] a) D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 291, 395; b) M. Rueping, E. Sugiono, *Ernst Schering Foundation Symposium Proceedings* **2008**, 2, 207.
- [45] N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4916.
- [46] a) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Organic Lett.* **2005**, 7, 3781; b) S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7424.
- [47] D. Chen, Y. Wang, J. Klankermayer, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 9665; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9475.
- [48] a) C. Botteghi, M. Bianchi, E. Benedetti, U. Matteoli, *Chimia* **1975**, 29, 256; b) H. B. Kagan, N. Langlois, T. P. Dang, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 90, 353.
- [49] C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8952.
- [50] C. González-Arellano, A. Corma, M. Iglesias, F. Sánchez, *Chem. Commun.* **2005**, 3451.
- [51] A. Baeza, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 4003.
- [52] P. Schnider, G. Koch, R. Pretot, G. Wang, F. M. Bohnen, C. Krüger, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 887.

- [53] a) A. Trifonova, J. S. Diesen, P. G. Andersson, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2318; b) S. Zhu, J. Xie, Y. Zhang, S. Li, Q. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12886.
- [54] D. Xiao, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3533; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3425.
- [55] S. Kainz, A. Brinkmann, W. Leitner, A. Pfaltz, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6421.
- [56] A. Dervisi, C. Carcedo, L.-I. Ooi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 175.
- [57] T. Imamoto, N. Iwadate, K. Yoshida, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2289.
- [58] S. Vargas, M. Rubio, A. Suárez, D. d. Río, E. Álvarez, A. Pizzano, *Organometallics* **2006**, *25*, 961.
- [59] A. R. Katritzky, S. Rachwal, B. Rachwal, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15031.
- [60] S. Lu, X. Han, Y. Zhou, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 909.
- [61] W. Wang, S. Lu, P. Yang, X. Han, Y. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10536.
- [62] L. Xu, K. H. Lam, J. Ji, J. Wu, Q. Fan, W. Lo, A. S. C. Chan, *Chem. Commun.* **2005**, 1390.
- [63] W. Tang, Y. Sun, L. Xu, T. Wang, Q. Fan, K. Lam, A. S. C. Chan, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3464.
- [64] K. H. Lam, L. Xu, L. Feng, Q. Fan, F. L. Lam, W. Lo, A. S. C. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1755.
- [65] W. Tang, S. Zhu, L. Xu, Q. Zhou, Q. Fan, H. Zhou, K. Lam, A. S. C. Chan, *Chem. Commun.* **2007**, 613.
- [66] M. T. Reetz, X. Li, *Chem. Commun.* **2006**, 2159.
- [67] M. Eggenstein, A. Thomas, J. Theuerkauf, G. Franciò, W. Leitner, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 725.
- [68] H. Zhou, Z. Li, Z. Wang, T. Wang, L. Xu, Y. He, Q.-H. Fan, J. Pan, L. Gu, A. S. C. Chan, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8592; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8464.
- [69] Z.-W. Li, T.-L. Wang, Y.-M. He, Z.-J. Wang, Q.-H. Fan, J. Pan, L.-J. Xu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5265.
- [70] G. Franciò, F. Faraone, W. Leitner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1486; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1428.
- [71] E. Guiu, M. Aghmiz, Y. Díaz, C. Claver, B. Meseguer, C. Militzer, S. Castillón, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 627.
- [72] A. Lei, M. Chen, M. He, X. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4343.
- [73] C. Roosen, M. Ansorge-Schumacher, T. Mang, W. Leitner, L. Greiner, *Green Chem.* **2007**, *9*, 455.
- [74] a) H.-U. Blaser, H.-P. Buser, R. Häusel, H.-P. Jalett, F. Spindler, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *621*, 34; b) R. Giernoth, M. S. Krumm, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 989.
- [75] H. U. Blaser, W. Brieden, B. Pugin, F. Spindler, M. Studer, A. Togni, *Topics in Catalysis* **2002**, *19*, 3.
- [76] a) T. Sturm, L. Xiao, W. Weissensteiner, *Chimia* **2001**, *55*, 688; b) T. Sturm, W. Weissensteiner, F. Spindler, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 160.
- [77] J. J. A. Perea, M. Lotz, P. Knochel, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 375.
- [78] T. Ireland, K. Tappe, G. Grossheimann, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 843.
- [79] G. Zhu, X. Zhang, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2415.
- [80] a) S. Inamasu, M. Horiike, Y. Inouye, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 1393; b) H. Wynberg, B. Greijdanus, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 424; c)

- Y. Inouye, S. Inamasu, M. Ohno, H. M. Walborsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2962.
- [81] T. Pullmann, B. Engendahl, Z. Zhang, M. Hölscher, A. Zanotti-Gerosa, A. Dyke, G. Franciò, W. Leitner, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7517.
- [82] J. Xie, S. Zhu, Q. Zhou, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713.
- [83] P. Feiertag, M. Albert, U. Nettekoven, F. Spindler, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4133.
- [84] V. P. Conticello, L. Brard, M. A. Giardello, Y. Tsuji, M. Sabat, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2761.
- [85] G. S. Forman, T. Ohkuma, W. P. Hems, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9471.
- [86] a) O. Pàmies, P. G. Andersson, M. Diéguez, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14232; b) S. J. Roseblade, A. Pfaltz, *C. R. Chimie* **2007**, *10*, 178; c) S. J. Roseblade, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1402.
- [87] F. Menges, A. Pfaltz, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 40.
- [88] C. Claver, E. Fernandez, A. Gillon, K. Heslop, D. J. Hyett, A. Martorell, A. G. Orpen, P. G. Pringle, *Chem. Commun.* **2000**, 961.
- [89] M. T. Reetz, G. Mehler, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4047; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3889.
- [90] a) M. v. d. Berg, A. J. Minnaard, E. P. Schudde, J. v. Esch, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11539; b) M. v. d. Berg, A. J. Minnaard, R. M. Haak, M. Leeman, E. P. Schudde, A. Meetsma, B. L. Feringa, A. H. M. de Vries, C. E. P. Maljaars, C. E. Willans, D. Hyett, J. A. F. Boogers, H. J. W. Henderickx, J. G. de Vries, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 308.
- [91] a) M. T. Reetz, T. Sell, A. Meiswinkel, G. Mehler, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 814; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 790; b) M. T. Reetz, *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 392.
- [92] D. Peña, A. J. Minnaard, J. A. F. Boogers, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1087-1089.
- [93] J. D. Morrison, *Asymmetrie Synthesis*, Vol. 5, AcademicPress, Orlando, FL, **1985**.
- [94] a) J. Wassenaar, J. N. H. Reek, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1704; b) L. Eberhardt, D. Armspach, J. Harrowfield, D. Matt, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 839.
- [95] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.
- [96] W. Tang, Y. Chi, X. Zhang, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1695.
- [97] M. T. Reetz, A. Gosberg, R. Goddard, S.-H. Kyung, *Chem. Commun.* **1998**, 2077.
- [98] R. L. Lou, A. Q. Mi, Y. Z. Jiang, Z. Li, F. M. Fu, A. S. C. Chan, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5857.
- [99] T. L. Church, P. G. Andersson, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 513.
- [100] K. Puentener, P. Waldmeier, WO 2008/012240, **2008**.
- [101] A. Laitinen, O. Jauhiainen, O. Aaltonen, *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 353.
- [102] K. E. Koenig, G. L. Bachman, B. D. Vineyard, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2362.
- [103] M. J. Burk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8518.
- [104] M. Stephan, D. Šterk, B. Mohar, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2779.
- [105] B. Zupančič, B. Mohar, M. Stephan, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1296.
- [106] T. Höfener, Dissertation, RWTH Aachen University **2008**.
- [107] F. Zayed, Dissertation, RWTH Aachen University **2010**.

- [108] A. Riisager, R. Fehrmann, S. Flicker, R. v. Hal, M. Haumann, P. Wasserscheid, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 826; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 815.
- [109] J. D. Holbrey, W. M. Reichert, R. P. Swatloski, G. A. Broker, W. R. Pitner, K. R. Seddon, R. D. Rogers, *Green Chem.* **2002**, *4*, 407.
- [110] T. Pullmann, Dissertation, RWTH Aachen University **2008**.

Ich möchte bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Walter Leitner für die Unterstützung und die Betreuung meiner Arbeit, die hilfreichen Diskussionen, sowie für die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen bedanken. Darüber hinaus möchte ich mich für die Möglichkeit bedanken, an einigen Tagungen teilnehmen zu können.

Herrn Prof. Dr. Marcel Liauw danke ich für die freundliche Übernahme des Koreferates meiner Arbeit sowie Prof. Dr. Markus Albrecht als weiterem Prüfer.

Insbesondere möchte ich Dr. Giancarlo Franciò für die stetige Bereitschaft zu fachlichen Diskussionen und die stetige Unterstützung bedanken.

Für die Bereitstellung der Liganden möchte ich Matthias Eggenstein, Thomas Pullmann, Mike Schmitkamp herzlich danken.

Bei der Analytik möchte ich Frau Julia Wurlitzer und Frau Hannelore Eschmann für zahlreiche GC- und HPLC-Messungen danke. Für die Unterstützung bei den NMR-Messungen möchte ich Ines Bachmann-Remy meinen Dank aussprechen. Bei Dr. Wenjing Li möchte ich mich für das Ausführen der Hochdruck-NMR-Messungen bedanken. Ich danke Bin Zhao für IC-Messungen. Bei der IR-Messung möchte ich mich bei Jenny Julis bedanken.

Ich bedanke mich bei Markus Kaefer, Ralf Thelen und allen Mitarbeitern in der mechanischen Werkstatt für die Unterstützung bei der Arbeit mit dem Autoklaven und für die Arbeitsmöglichkeit im Technikum.

Bei Jens Theuerkauf und Christian Lücking möchte ich mich für die Hilfe bei den kontinuierlichen Versuchen und LabView bedanken.

Insbesondere danke ich meinen Auszubildenden Anja Butterweck, Claudia Bayer und Marcel Gerhards sowie meiner Forschungsstudentin Yueyue Zhao für Ihre Unterstützung bei den präparativen Arbeiten.

Bei Dianjun Chen, Ulrich Hintermair und Jens Theuerkauf möchte ich mich für viele hilfreiche Diskussionen bedanken.

Meinen Laborkollegen Dr. Tobias Höfener, Ulrich Hintermair, Dr. Simon Dasset, Christian Schmitz, Giovanni Bottari und Tim Hammerer möchte ich für die nette Atmosphäre im Labor und hilfreichen Diskussionen danken.

Für das Korrekturlesen dieser Arbeit möchte ich Dr. Giancarlo Franciò, Sonja Winterle, Jenny Julis, Christian Schmitz, Martin Schwager und Dr. Sandra Held danken.

Ich danke allen Kollegen und Mitarbeitern des ITMC für die nette Atmosphäre und stete Hilfsbereitschaft.

Anschließend möchte ich mich bei meinen Eltern, meiner Schwester und allen Verwandten herzlich bedanken. Ohne eure Unterstützung würde ich das nicht schaffen. (感谢爸爸妈妈和姐姐对我的一贯支持和鼓励。 我爱你们！！) Und ich möchte Chen, Dianjun; Gong, Qingxia; Gong, Xitao; Han, Jianwei; Han, Tingting; Jenny Julis; Jens Theuerkauf; Jiang, Yan; Julia Hahne; Li, Guohua; Li, Wenjing; Liu, Tingting; Liu, Yan; Mike Schmitkamp; Thomas Pullmann; Wang, Yutian; Zhao, Bin; Zhao, Yueyue und allen anderen Freunden mal danken. (感谢所有的朋友们！)

Für meinen Mann:

亲爱的:

谢谢你在论文最后阶段对我的全力支持。跟你在一起很 happy。 :)

爱你的老婆

Lebenslauf:

Persönliche Daten:

Name: Ziyun Zhang

Geburtsdatum: 25.03.1979

Geburtsort: Beijing, VR. China

Staatsangehörigkeit: chinesisch

Eltern: Zhang, Xiaoxiang; Liu, Wenxia

Ausbildung:

09/1985-07/1991	1.Grundschule Tuqiang des Bezirks Haidian der Stadt Beijing, VR. China
09/1991-07/1997	11.Mittelschule der Stadt Beijing, VR. China
09/1997-04.1999	Tongji-Universität Shanghai, VR. China
08/1999-06/2000	Studienkolleg an der RWTH Aachen University Abschluss mit Feststellungsprüfung (T), wie Abitur
09/2000-03/2007	Studium Chemie an der RWTH Aachen University
12/2002	Vordiplom in Chemie
04/2004-05/2004	Praktikum bei Henkel AG & Co. KGaA
09/2006-03/2007	Diplomarbeit am Institut für Technische Chemie und Makromolekulare Chemie der RWTH Aachen University unter Anleitung von Prof. Dr. W. Leitner
03/2007	Diplom in Chemie
04/2007-01/2012	Dissertation am Institut für Technische und Makromolekulare Chemie der RWTH Aachen University unter Anleitung von Prof. Dr. W. Leitner
17/12/2014	Mündliche Doktorprüfung