1

Einleitung

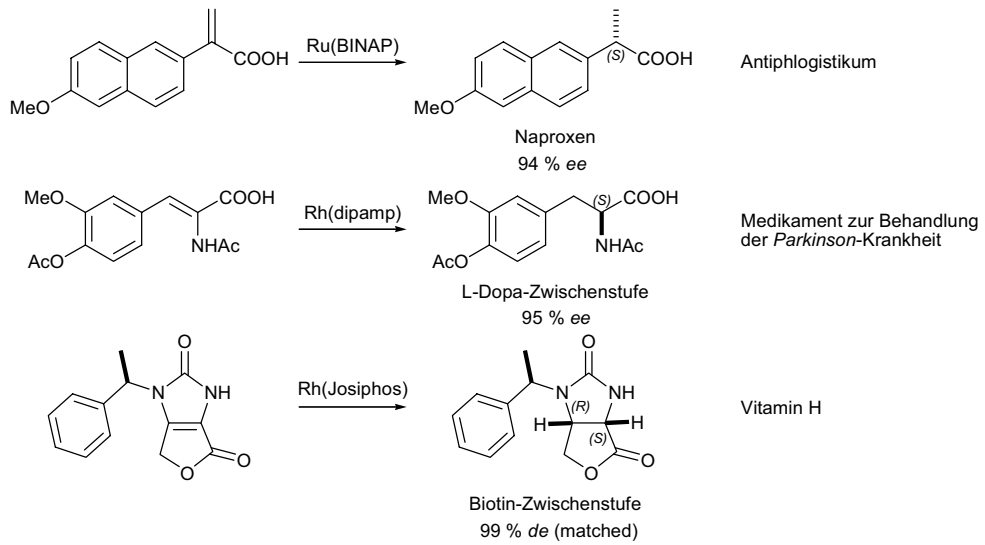
Einleitung

Die Katalyse ist ein integraler Bestandteil der Chemie. Die Möglichkeit, Verbindungen mit geringerem Energieaufwand bei gleichzeitiger Minimierung der Nebenprodukte zu synthetisieren, macht sie sehr interessant für industrielle Prozesse. Heutzutage durchlaufen heute fast 80 % aller Produkte eine katalytische Zwischenstufe.

Von besonderer Bedeutung ist inzwischen vor allem die asymmetrische Katalyse, die sich mit der Herstellung optisch aktiver Verbindungen beschäftigt. Die Anzahl dieser Verbindungen nimmt jährlich zu. Schätzungen zufolge sind in der Pharmaindustrie mittlerweile etwa 80 % der Produkte chiral und der Prozentsatz wird weiter steigen.[1]

Seit dem *Contergan*®-Skandal[2] wurden die FDA-Richtlinien in Bezug auf die Verwendung von Racematen in Medikamenten verschärft, weshalb stereoselektive Synthesen von Wirkstoffen bevorzugt werden. Die physiologische Wirkung muss zudem seit 1992 für jedes Enantiomer einzeln bestimmt werden.[3]

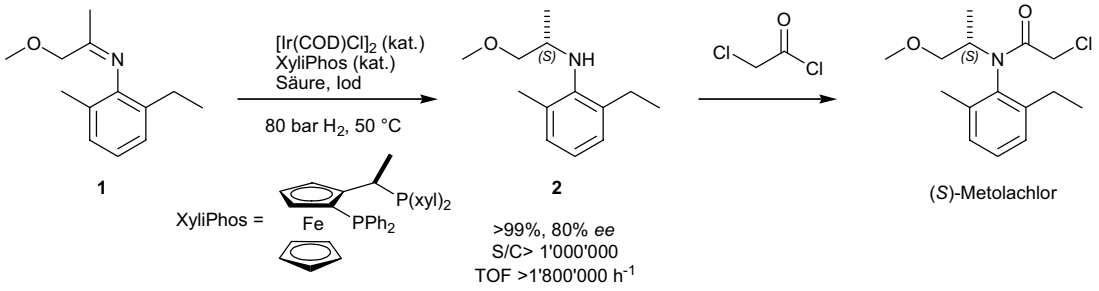
Bei der Umstellung einer bekannten Wirkstoffsynthese auf einen stereoselektiven Prozess („chiral switch“) offeriert die FDA darüber hinaus deutlich verkürzte Zulassungzeiten bei bekannten Wirkstoffen, weshalb zusätzlich ein sehr grosser Anreiz für die Entwicklung geeigneter Methoden zur enantioselektiven Darstellung von pharmakologisch relevanten Verbindungen besteht. Der Bedarf an enantioselektiven Katalysatoren wird somit in Zukunft steigen. Besonders die asymmetrischen Hydrierungen haben eine grosse Bedeutung, da eine Vielzahl von Produkte über diese hergestellt werden (Schema 1). Die hohe Produktivität der Hydrierkatalysatoren (z.B. der *Metolachlor*-Prozess) zusammen mit der grossen Substratbreite machen sie zu idealen industriellen Prozessen.[4]



Schema 1: Industrielle, homogen-katalytische, stereoselektive Hydrierungen bedeutender Pharmazeutika[4]

Industrielle Katalyse

Ein oft zitiertes Beispiel enantioselektiver homogen-katalytischer Prozesse in der Industrie ist die Iridium-katalysierte Hydrierung des Imin-Vorläufers **1** des Herbizids *Metolachlor*®. Mit Liganden der *JosiPhos*-Familie können bemerkenswerte Aktivitäten und Selektivitäten bei der Synthese von **2** im jährlichen Multi-Tonnen Maßstab erreicht werden (Schema 2).[5]



Schema 2: Industrieller Prozess für die Synthese von (*S*)-Metolachlor.

Die Aktivität des *in situ* erzeugten chiralen Katalysators ist hierbei so hoch, dass eine Wiedergewinnung nicht nötig und die Selektivität ausreichend ist, um den Prozess wirtschaftlich zu machen.[6]

Gerade die Wirtschaftlichkeit eines chiralen Organometallkatalysators ist einer der wichtigsten Faktoren in deren Anwendung. Oftmals werden Racematspaltungen und diastereomere, chromatographische Trennungen der enantioselektiven Synthese bevorzugt, da man sich auf bekannte Prozesse stützen kann. Die Kosten dieser Trennungen sind oft geringer als die Verwendung von Edelmetallen und chiralen Liganden, welche meist patentrechtlich geschützt sind,[7] und das obwohl die asymmetrische Katalyse die Vorteile der Abfallreduktion und hoher Selektivität für eines der Stereoisomere bringt. Berücksichtigt werden müssen ebenso die Entwicklungskosten und besonders die Entwicklungszeit (Zuverlässigkeit, Empfindlichkeit, Stabilität) des neuen Prozesses.

Die Reinheitskriterien der Produkte, wie zum Beispiel der Restmetallgehalt (<10 ppm), und die einfache Abtrennung der Nebenprodukte durch Kristallisation oder Destillation, sind ebenfalls Faktoren, welche die Verwendung von Organometallkatalysatoren einschränken.[8, 9]

Heterogene Katalyse

Entgegen der aufgeführten Beispiele bevorzugt man industriell oft *continuous-flow*-Prozesse, welche die Infrastruktur effizienter ausnutzen als *batch*-Prozesse. Dabei immobilisiert man die katalytisch aktiven Moleküle oder Metalle auf einem inerten Trägermaterial und lässt die Reagenzien daran vorbeifließen. So können die teuren Metalle oder Reagenzien einfacher abgetrennt, bzw. wieder verwendet und die Produktionskosten gesenkt werden. Nach

aktuellen Schätzungen machen diese Systeme ca. 80 % der Prozesse in der technischen Katalyse aus und werden meist für die Synthese von *bulk*-Chemikalien verwendet. Prominente Beispiele sind das *Ostwald*-Verfahren zur Salpetersäureherstellung (Pt-Netze), die grosstechnische Methanol-Synthese aus Synthesegas (Cu/ZnO auf Aluminiumoxid) oder das *Haber-Bosch*-Verfahren (Fe, teilweise Ru auf Aluminiumoxid).[10]

Jedoch sind die meisten heterogen-katalytischen Prozesse im Gegensatz zu den homogenen nicht enantioselektiv, da den aktiven Metallzentren auf der Oberfläche die chiralen Liganden fehlen. Es gibt mehrere Ansätze, bei denen unter Laborbedingungen enantioselektive heterogen-katalytische Reaktionen durchgeführt worden sind, jedoch ist die Komplexizität und Empfindlichkeit dieser Systeme oft zu hoch um sie für technische Anwendungen interessant zu machen.[11-13] Eine Ausnahme bildet die enantioselektive Hydrierung von Ethylpyruvat mit Cinchonaalkaloid-modifizierten Pt/Al_2O_3-Katalysatoren.[14, 15]

Da von einem technischen Standpunkt aus die Verankerung von aktiven Metallzentren auf einem inerten Trägermaterial natürlich Vorteile wie die einfache Abtrennung des Katalysators, dessen Wiederverwendbarkeit und die Möglichkeit eines kontinuierlichen Prozesses bietet, ist es nicht verwunderlich dass immer wieder Anstrengungen unternommen werden, neue heterogen-katalytische Prozesse zu finden und anzuwenden.[16-18]

Von besonderem Interesse in der Entwicklung von Methoden zur enantioselektiven heterogenen Katalyse ist die Immobilisierung von bekannten, chiralen Metallkomplexen. Sie ermöglicht eine Zusammenführung der Vorteile der homogenen Katalyse und der heterogenen Katalyse. Das optimierte Ligandgerüst von homogenen Katalysatoren kann so mit minimalem Aufwand mit einem Trägermaterial verbunden werden.

Methoden zur Heterogenisierung von Metallkomplexen

Die unterschiedlichen Methoden zur Immobilisierung und die möglichen Trägermaterialien sind im Folgenden aufgeführt (Abbildung 1).[19, 20]

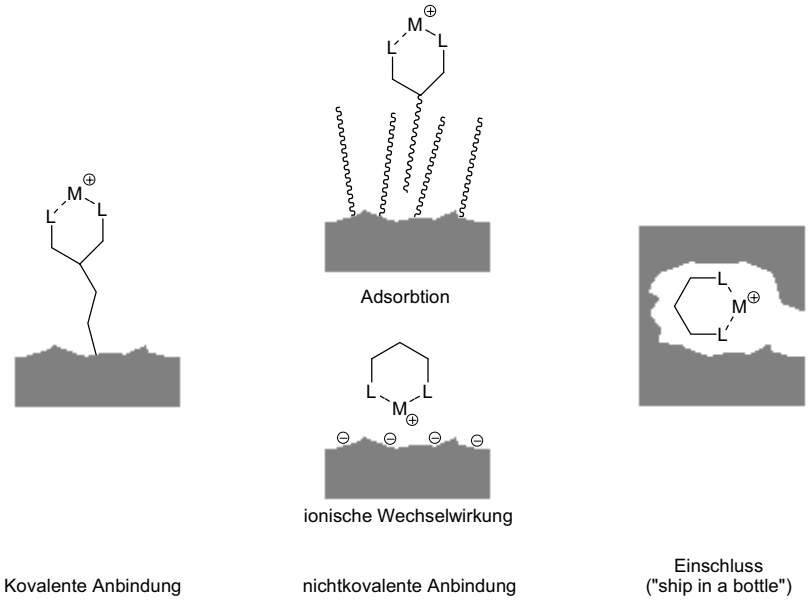


Abbildung 1: Methoden zur Immobilisierung von Metallkomplexen.

Die gebräuchlichste Methode zur Verankerung ist eine kovalente Verknüpfung des Katalysatormoleküls über eine geeignete funktionelle Gruppe mit dem Trägermaterial. Dies kann beispielsweise durch Copolymerisation an Polymerträger oder durch *grafting* erreicht werden, d. h. der Metallkomplex reagiert mit einem vorgeformten, meist polymeren Trägermaterial. Mit dieser Methode konnten gute Ergebnisse in asymmetrischen Hydrierungen mit auf Dendrimeren[21,22] oder auf Polymeren[23-25] immobilisierten Rhodiumkomplexen erhalten werden. Die Dendrimere sind hier ein Grenzfall zwischen homogener und heterogener Katalyse und die Reaktionen können in Flussmembranreaktoren kontinuirlich durchgeführt werden. Eine erfolgreiche Realisierung dieser Methode in einem technischen Maßstab steht aber noch aus.

Die zweite Möglichkeit der Immobilisierung beruht auf nicht-kovalenten Wechselwirkungen, wie der Adsorption der Metallkomplexe durch ionische Wechselwirkungen an anionischen Trägermaterialien oder Immobilisierung durch Bildung von multiplen Wasserstoffbrücken zu einem Träger. Diese Methode ist stark abhängig von Lösungsmitteleffekten und effektiver Ionenpaarung, birgt aber den Vorteil dass oft das Ligandgerüst nicht modifiziert werden muss und bereits erhältliche Materialien verwendet werden können.[18, 26-29] Ein ungelöstes Problem bliebt hier das Auswaschen der Metallkomplexe aus dem Trägermaterial, das so genannte *leaching*.

Die dritte Methode ist der Einschluss des Metallkomplexes in eine Kavität. Dieses so genannte „ship in a bottle"-Verfahren wird selten angewandt, lässt sich aber mit biologischen und anorganischen Matrixmaterialien bewerkstelligen. Die Grösse des Metallkomplexes im Vergleich zum Substrat verhindert, dass der Komplex aus dem Trägermaterial austreten kann.[30]

Durch eine Kombination des Adsorbtionsansatzes mit der letzten Methode gelang es *Ward* und Mitarbeitern Biotin-modifizierte, achirale Rhodiumkomplexe in Avidin/Streptavidin-Proteinkavitäten zu immobilisieren und gute Enantioselektivitäten in der Rhodium-katalysierten Hydrierung zu erhalten.[31-36]

Als Trägermaterialen wurden bisher meist organische Polymere und anorganische Trägermaterialien wie Kieselgel oder Aluminiumoxid verwendet. Die Materialien unterscheiden sich in vielen Gesichtspunkten voneinander, z. B. Porosität, mechanische Stabilität und Funktionalisierbarkeit. Die wichtigsten Kriterien bei der Auswahl eines geeigneten Trägers zur Immobilisierung von Katalysatoren sind die Zugänglichkeit der katalytisch aktiven Zentren und die zur Verfügung stehende Oberfläche. Je größer die Oberfläche eines Trägermaterials ist, desto mehr aktive Zentren können auf einer bestimmen Menge Träger verankert werden. Falls die Immobilisierung auch innerhalb von Poren stattfindet, muss berücksichtigt werden, dass der Massentransport in diese Poren oft verlangsamt ist, und so der Vorteil der Porosität rasch durch geringen Massentransport kompensiert werden kann. Die Löslichkeit ist bei anorganischen Trägern im Gegensatz zu schwellbaren Polymeren gering, was eine einfache Abtrennung des Reaktionsgemisches ermöglicht, jedoch auch die Zugänglichkeit der Katalysatoren einschränkt.

Kolloide als Trägermaterial für Immobilisierungen

Kolloide sind Partikel zwischen 1 nm und 1 µm Durchmesser und eine gute Alternative zu klassischen Trägermaterialien. Die geringe Partikelgrösse bedingt eine große Oberfläche des Trägers und gleichzeitig kennen kolloidale Lösungen auch keine Phasenseparation. Sie verhalten sich also wie Lösungen von diskreten Molekülen, was eine sehr gute Zugänglichkeit der auf der Oberfläche verankerten Katalysatoren ermöglicht.

Die hohe Oberflächenreaktivität von „nackten" Metallkolloiden macht sie für katalytische Anwendungen interessant,[37] und die Möglichkeit, auf der Oberfläche durch entweder elektrostatische oder kovalente Wechselwirkungen Moleküle zu verankern, macht sie zu einem potentiellen Trägermaterial mit einfach variablen Eigenschaften.

Kolloidale Lösungen bilden bei Abwesendheit einer schützenden Hülle die thermodynamisch günstigeren, größeren Partikel. Dies lässt sich verhindern, indem man die Kolloide entweder durch sterische oder Coulomb-Abstossung voneinander trennt (Abbildung 2). Die zweite Möglichkeit wird besonders bei wässrigen Phasen angewendet, die Kolloidkonzentration ist aber meistens sehr niedrig, da ab einer gewissen Annäherung trotzdem eine Partikelagglomeration stattfindet.

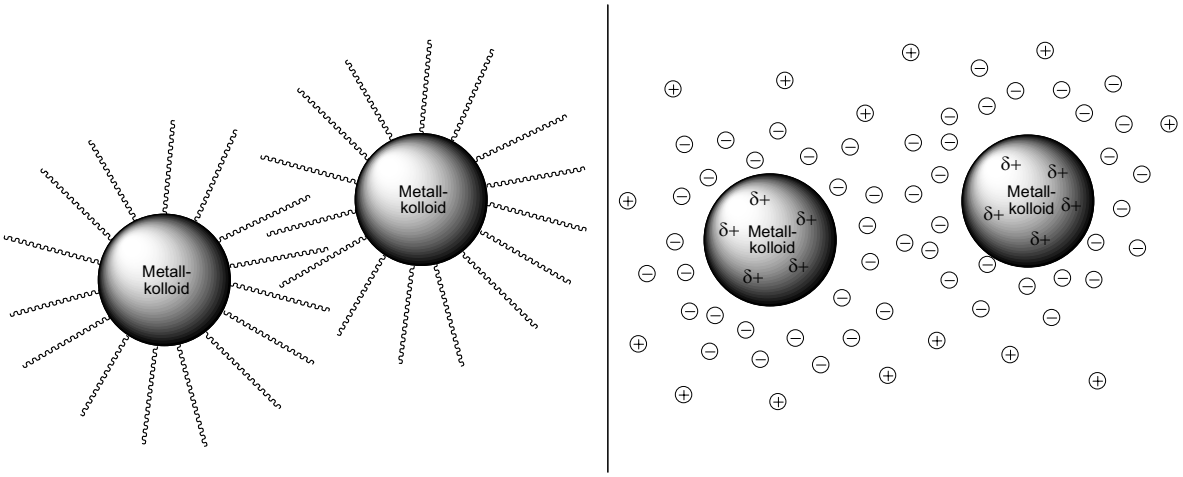


Abbildung 2: Sterisch stabilisierte (links) und ladungsstabilisierte (rechts) Kolloide.

Die sterische Abstoßung impliziert dabei eine stabile Bindung der adsorbierten Moleküle auf der Kolloidoberfläche, welche dann eine schützende Hülle um die Kolloidkerne bilden.[37] Bei Goldkolloiden wird dies durch schwefelhaltige Moleküle ermöglicht: Die Au-S-Bindungsstärke wurde auf 167 KJ/mol geschätzt,[38] es kann somit von einer nahezu kovalenten Bindung gesprochen werden. Es besteht damit die Möglichkeit, die Kolloide mit einer sich selbst aufbauenden, monomolekularen Schicht Thiolen zu umgeben (die so genannten *self assembled monolayers*, SAMs). Dieser umgebende Monolayer stabilisiert das Kolloid und definiert gleichzeitig die Eigenschaften. Da jedes beliebige Thiol auf der Goldoberfläche verankert werden kann, lässt sich z.B. die Löslichkeit der Kolloide in Lösungsmitteln beeinflussen. Kein anderes Element kann mit Schwefel um die Bildung des Monolayer konkurrieren, was eine intermediäre Stabilisierung von Kolloiden durch beispielsweise Phosphane[39,40] oder Tetraalkylammoniumsalze.[41] ermöglicht. Durch Zugabe von thiolhaltigen Molekülen werden diese von der Goldoberfläche verdrängt und es bildet sich ein stabiler Monolayer.[42]

Die vorher genannten Eigenschaften der Goldkolloide machen sie als potentielle Träger für immobilisierte Metallkomplexe interessant. Es kann bei der Immobilisierung von Katalysatoren auf den Kolloiden keine klare Zuordnung zur homogenen oder heterogenen Katalyse getroffen werden. Sie besitzen sowohl Eigenschaften von homogen-katalytischen

Systemen (Löslichkeit, Definierbarkeit des Metallzentrums), als auch von heterogen-katalytischen Systemen (Oberflächeneinflüsse, Filtrierbarkeit des Trägers). Das große Oberfläche/Volumen-Verhältnis bietet die Möglichkeit der Immobilisierung einer Vielzahl von Katalysatoren auf einer verhältnismäßig kleinen Menge Kolloiden. Ferner bieten Kolloide die Möglichkeit, die Oberflächeneigenschaften durch die Wahl der Thiole einfach zu variieren und damit die Katalysatoren in einer definierten Umgebung zu untersuchen.

Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit war die Immobilisierung verschiedener, bereits bekannter asymmetrischer Homogenkatalysatoren auf Goldkolloiden. Besonderes Augenmerk sollte dabei auf die Beeinflussung der katalytischen Eigenschaften der erhaltenen Systeme durch Variation des Monolayers gelegt werden. In Abbildung 3 sind einige Möglichkeiten dargestellt:

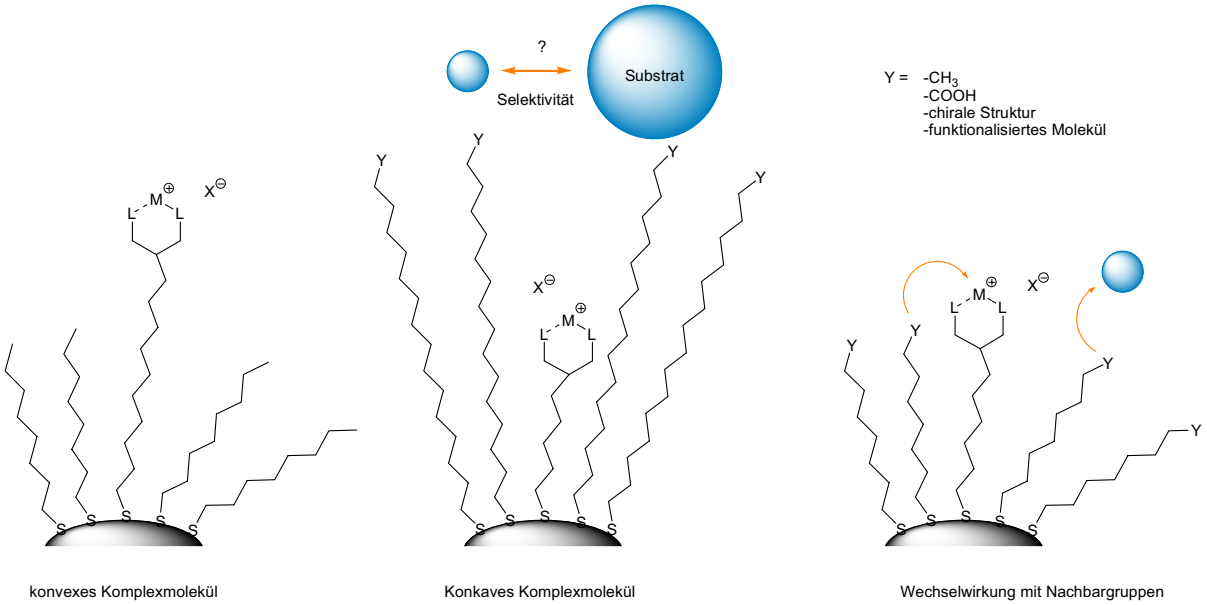


Abbildung 3: Unterschiedliche Möglichkeiten der Verankerung von Metallkomplexen.

Die Verwendung von kurzkettigen Alkanthiolen in Verbindung mit langkettigen Katalysatormolekülen entspricht dem klassischen Immobilisierungskonzept, in welchem sich der Komplex auf dem Träger über dem Monolayer wie sein homogen-katalytisches Gegenstück verhalten sollte. Zudem isoliert man die Katalysatormoleküle voneinander, wodurch z. B. Desaktivierungsprozesse unterbunden werden können.[43] Man gewinnt ferner die Vorteile der einfacheren Abtrennung und Rückgewinnung des Katalysators (Abbildung 3, links). Es sind bereits mehrere Katalysatorsysteme auf diese Weise auf Goldkolloiden verankert worden. Die Gruppen um *Tremel*,[44] *Mrksich*[45] und *Lee*[46] immobilisierten bereits Ruthenium- oder Titankatalysatoren und erst kürzlich zeigte die Gruppe *Pfaltz* dies für