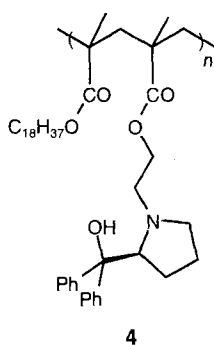
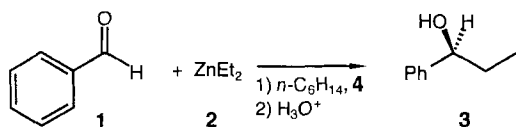


Kontinuierliche asymmetrische Synthese in einem Membranreaktor**

Udo Kragl* und Claus Dreisbach

Die Immobilisierung von Katalysatoren bietet die Möglichkeit, die Verweilzeiten von Katalysator und Reaktanten zu koppeln. Ziel ist es dabei, die Cyclenzahlen^[1] zu erhöhen sowie Reaktanten und Katalysator nach dem Ende der Reaktion einfach trennen zu können oder kontinuierlich betriebene Reaktoren einzusetzen. Diese bieten den Vorteil, die Reaktionsbedingungen besser kontrollieren zu können; beispielsweise sind im stationären Zustand die Konzentrationen der Reaktanten zeitlich konstant. Daher wurde parallel zur Entwicklung der homogenen Katalyse damit begonnen, Katalysatoren an heterogene Träger zu koppeln, um damit eine einfache Wiedergewinnung zu erreichen. Hauptprobleme hierbei sind die ungleichmäßige und unbekannte Verteilung der katalytisch aktiven Zentren, Stofftransportlimitierungen und oftmals eine verringerte katalytische Aktivität. Daneben gab es schon früh Versuche, Katalysatoren durch Membranverfahren wie Ultrafiltration oder Umkehrosmose zurückzugewinnen^[2], beispielsweise^[3] bei der Hydroformylierung^[4, 5], bei Hydrierungen^[6] sowie bei der Reduktion von NAD(P)⁺^[7]. Für enzymkatalysierte Prozesse werden Membranreaktoren inzwischen im Maßstab von 100 Tonnen pro Jahr eingesetzt^[8]. Ein Vorteil dieser Methode ist die Möglichkeit, selbst im kontinuierlichen Prozeß den Katalysator einfach nachzudosieren, was im Falle von Festbettreaktoren nicht möglich ist.

Am Beispiel der enantioselektiven Addition von Diethylzink **2** an Benzaldehyd **1** beschreiben wir hier die kontinuierliche asymmetrische Synthese in einem Membranreaktor mit dem homogen gelösten Katalysator **4**, α, α -Diphenyl-L-prolinol als



chiraler Ligand ist dabei an ein Copolymer aus 2-Hydroxyethylmethacrylat und Octadecylmethacrylat (molare Masse 96000 g mol⁻¹) gebunden^[9] und kann somit durch eine Ultrafiltrationsmembran im Reaktionsraum zurückgehalten werden.

[*] Dr. U. Kragl, Dr. C. Dreisbach
Forschungszentrum Jülich GmbH, Institut für Biotechnologie
D-52425 Jülich
Telefax: Int. + 2461/61-3870
E-mail: u.kragl@kfa-juelich.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. Der Bayer AG, Leverkusen, danken wir für das Copolymer, der Hoechst AG, Frankfurt, für die Überlassung von Ultrafiltrationsmembranen.

Da die Addition nur in Gegenwart des Katalysators stattfindet, ist die gewählte Reaktion für eine Verfahrensentwicklung gut geeignet. Ein „Ausbluten“ des Katalysators wirkt sich nur auf den Umsatz und nicht auf den Enantiomerenüberschuß des Produkts aus.

Für einen stabilen kontinuierlichen Prozeß ist eine hohe Retention des Katalysators notwendig. Die hier verwendete lösungsmittelstabile Polyaramidmembran Hoechst-Nadir-UF-PA20^[10] weist für **4** eine Retention von mehr als 99,8 % auf. Der Enantiomerenüberschuß von **3** ist mit dem polymergebundenen α, α -Diphenyl-L-prolinol etwas geringer (80 %) als der mit dem nicht gebundenen Liganden (97 %) ^[11]. Für auf unlöslichen Trägern immobilisierte Liganden wurden *ee*-Werte zwischen 10 und 80 %, in wenigen Fällen sogar bis zu 92 % angegeben^[12a]. Solche Katalysatoren wurden auch in Durchflußreaktoren eingesetzt, wobei für die Addition von Diethylzink an 4-Chlorbenzaldehyd ein *ee*-Wert von 94 % erzielt wurde^[12b].

Bei der durch **4** katalysierten Addition von **2** an **1** im Satzreaktor hängt die Enantioselektivität der Bildung von **3** stark vom Verhältnis der Ausgangsverbindungen ab^[13]: So wurde mit **2** im Überschuß der (*S*)-konfigurierte und mit **1** im Überschuß unerwarteterweise der (*R*)-konfigurierte Alkohol bevorzugt erhalten. Die genaue Ursache für dieses Phänomen ist vermutlich in der Anbindung des Prolinols an das Polymer über das Stickstoffatom zu suchen. Es gibt Hinweise darauf, daß drei unterschiedliche Substituenten am Stickstoffatom zu derartigen Effekten führen könnten^[13]. Versuche, diese Annahme mit Derivaten, bei denen das Polymer durch kleinere Gruppen ersetzt war, zu bestätigen, waren nicht erfolgreich. Diese Verbindungen waren entweder nicht löslich oder nicht katalytisch aktiv. Das Verhältnis zwischen Ausgangsverbindungen und Katalysator spielt dabei nur eine untergeordnete Rolle, wie anhand der Ergebnisse mit gleicher Katalysatormenge, aber unterschiedlichen Absolutmengen der Reaktanten deutlich wird. Im kontinuierlich betriebenen Membranreaktor werden die Produkte mit ähnlichen Enantiomerenüberschüssen erhalten wie im Satzreaktor. Abbildung 1 zeigt den Enantiomerenüberschuß von **3** im Verlauf des Reaktorbetriebes. Dabei wurden, wie angegeben, unterschiedliche Verweilzeiten τ und Reaktantenkonzentrationen eingestellt. Mit $c(1) = 14$ mM und $c(2) = 36$ mM wird **3** sowohl im Satzreaktor als auch im kontinuierlich betriebenen Reaktor mit einem Enantiomerenüberschuß von 50 % erhalten. Die höheren Werte zu Beginn des Reaktorbetriebs sind durch

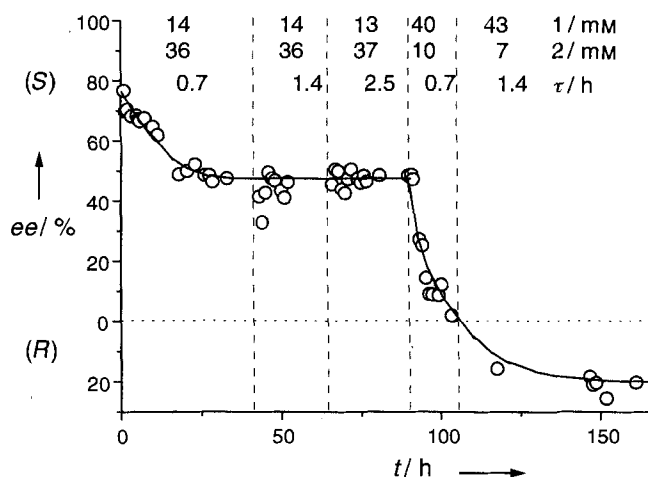


Abb. 1. Verlauf des Enantiomerenüberschusses von **3** mit der Zeit bei der Addition von **2** an **1** in einem kontinuierlich betriebenen Membranreaktor. Bedingungen: $c(4) = 10$ g L⁻¹; die Reaktantenkonzentrationen und die Verweilzeiten τ sind in der Zeichnung angegeben; Lösungsmittel *n*-Hexan, 0 °C.

die Anfahrweise des Reaktors bedingt. Der hierbei auftretende größere Überschuß an **2** führt zu einer Erhöhung des Enantiomerenüberschusses bis auf 80 %. Derartige hohe Werte werden unter entsprechenden Bedingungen auch bei Durchführung im Satzreaktor erhalten^[13]. Wegen der niedrigen Reaktionsgeschwindigkeit der Addition von **2** an Aldehyde ist der höchste erreichte Umsatz von 30 % bei einer Verweilzeit von 2.5 h recht gering. Eine Steigerung der Katalysatorkonzentration ist wegen der begrenzten Löslichkeit des Polymers bei 0 °C nicht möglich. Anders als Liganden, die an unlösliche Träger gebunden sind und bei denen die Reaktionsgeschwindigkeit infolgedessen auf 20 % absinkt^[12a], ist die Aktivität des an das lösliche Polymer gebundenen Liganden im Vergleich zu der des ungebundenen Liganden unverändert.

Die Verweilzeit beeinflusst den Enantiomerenüberschuß im Bereich des erzielten Umsatzes von 7 bis 28 % nicht, während im Satzreaktor eine Abhängigkeit von der Reaktionszeit und damit auch vom Umsatz festgestellt wird^[13]. Mit einem Überschuß an **1** erhält man den (*R*)-Alkohol mit bis zu 20 % *ee*. Der Umsatz, bezogen auf das im Unterschluß eingesetzte **2**, ist hierbei mit 12 % allerdings gering. Für alle eingestellten Betriebspunkte gilt, daß die unerwünschte Reduktion des Aldehyds zum Alkohol nur eine untergeordnete Rolle spielt. Die erzielten Selektivitäten liegen zwischen 89 und 96 %, obwohl der Katalysator im Reaktor in nahezu stöchiometrischer Menge vorliegt (*c*(**4**) = 10 g L⁻¹, entsprechend 5 mmol L⁻¹).

Sicherlich sind die Werte für den Umsatz und den Enantiomerenüberschuß in dem hier vorgestellten Experiment für präparative Zwecke noch nicht ausreichend. Der große Vorteil des hier vorgestellten Ansatzes ist die Erhöhung der Cyclenzahl des chiralen Liganden. Durch Variation der Konzentrationsverhältnisse und der Betriebszeit des Reaktors konnte die Cyclenzahl des chiralen Liganden um den Faktor 10 von 50 auf 500 gesteigert werden^[14]. Nach einer Betriebsdauer von sieben Tagen konnte keine Desaktivierung des Katalysators festgestellt werden, so daß eine längere Betriebszeit möglich gewesen wäre. Um eine Cyclenzahl von 500 in einem Satzreaktor ohne Wiedergewinnung des Katalysators zu erreichen, müßte die Konzentration des Katalysators von 2 auf 0.2 Mol-% verringert werden. Derartige niedrige Katalysatorkonzentration sind bis auf wenige Ausnahmen in der asymmetrischen Synthese allerdings nicht üblich. Im Prinzip sollte mit einem kontinuierlich betriebenen Reaktor eine Reaktion, bei der der Katalysator in stöchiometrischen Mengen eingesetzt wird, durch die Entkopplung der Verweilzeiten von Reaktanten und Katalysator auch katalytisch geführt werden können. Durch hohe Katalysatorkonzentrationen könnten so die Cyclenzahl erhöht und die Selektivität verbessert werden.

Die in letzter Zeit vorgestellten dendrimergebundenen Katalysatoren^[15] sollten sich prinzipiell ebenfalls für den Einsatz in dem hier beschriebenen Reaktor eignen. Wegen der stetig zunehmenden Zahl an verfügbaren Lösungsmittelbeständigen Membranen für die Ultra- und Nanofiltration wird damit die Rückgewinnung von homogen löslichen Katalysatoren nach dem Prinzip des bei biokatalytischen Reaktionen etablierten „repetitive batch“-Verfahrens^[16] sowie der Einsatz dieser Katalysatoren in kontinuierlichen Prozessen möglich.

Experimentelles

4 wurde wie in Lit. [13] beschrieben synthetisiert. Als Reaktor diente eine mit einem Rührer ausgestattete Flachmembranzelle aus Polypropylen mit einem Arbeitsvolumen von 10 mL und einem Membrandurchmesser von 62 mm, wie sie bereits für die Durchführung enzymatischer Reaktionen beschrieben wurde [17]. Für die Zuleitungen wurden die aus der HPLC bekannten PEEK-Kapillaren verwendet. Um Inertbedingungen zu gewährleisten, wurden Edukt- und Produktgefäße mit einem Argonüberdruck beschickt. Darüber hinaus wurde die gesamte Anlage in einer

Kammer aufgebaut, die ständig mit Argon gespült wurde. Die Ultrafiltrationsmembran (Nadir UF PA20, Hoechst AG, Frankfurt) wurde den Herstellerangaben entsprechend auf wasserfreies *n*-Hexan als Lösungsmittel konditioniert. 100 mg **4** wurden in 10 mL *n*-Hexan gelöst und in den Reaktor gepumpt. Anschließend wurde der Reaktor 12 h mit wasserfreiem *n*-Hexan bei einer Fließgeschwindigkeit von 20 mL h⁻¹ gespült und der Reaktor auf 0 °C temperiert. Mit je einer Pumpe (P500, Pharmacia, Freiburg) wurden 50 mm Lösungen von **1** und **2** in *n*-Hexan in den Reaktor dosiert. Die unterschiedlichen Verweilzeiten und Konzentrationsverhältnisse wurden durch Variation der Pumpgeschwindigkeiten eingestellt. Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses und des Umsatzes wurden am Reaktorauslauf jeweils Proben von 0.5 mL entnommen, mit NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und direkt gaschromatographisch analysiert (permethylierte β -Cyclodextrinphase (CS-Chromatographieservice, Langerwehe), Trägergas H₂, 105 °C isotherm, Injektortemperatur 240 °C).

Eingegangen am 9. Oktober,
ergänzte Fassung am 22. Dezember 1995 [Z8456]

Stichworte: Asymmetrische Synthesen · Immobilisierung · Homogene Katalyse · Membranfiltration · Membranreaktor

- [1] Die Cyclenzahl – auch als turnover number oder total turnover number bezeichnet – beschreibt die Stoffmenge an Produkt, die pro Stoffmenge an eingesetztem Katalysator entsteht.
- [2] Zu Filtrationsverfahren siehe: *Membrane Handbook* (Hrsg.: W. S. W. Ho, K. K. Sirkar), Chapman & Hall, New York, 1992; R. Reidy, *Profile of the International Filtration and Separation Industry*, Elsevier, Oxford, 1993.
- [3] Für einen kurzen Übersichtsartikel hierzu siehe: U. Kragl, C. Dreisbach, C. Wandrey in *Applied Homogeneous Catalysis* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, im Druck.
- [4] E. Bayer, V. Schurig, *Angew. Chem.* 1975, 87, 484–485; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1975, 14, 493–494.
- [5] U. Meyer-Blumenroth, J. Schneider in *Preprints des Aachener Membrankolloquiums*, VDI, Düsseldorf, 1991, S. 329–352.
- [6] L. W. Gosser, W. H. Knoth, G. W. Parshall, *J. Mol. Catal.* 1977, 2, 253–263.
- [7] E. Steckhan, S. Herrmann, R. Ruppert, J. Thömmes, C. Wandrey, *Angew. Chem.* 1990, 102, 445–447; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1990, 29, 388–390.
- [8] Für Übersichtsartikel hierzu siehe: A. S. Bommarius in *Biotechnology*, Vol. 3: *Bioprocessing* (Hrsg.: H.-J. Rehm, G. Reed, A. Pühler, P. Stadler, G. Stephanopoulos), VCH, Weinheim, 1993, S. 427–466; U. Kragl in *Industrial Enzymology*, 2. Aufl. (Hrsg.: T. Godfrey, S. West), Macmillan, Hampshire, 1996.
- [9] Das Copolymer enthält 0.75 mmol Hydroxygruppen pro Gramm Polymer und das modifizierte Polymer ca. 0.53 mmol α,α -Diphenyl-L-prolinol pro Gramm Polymer.
- [10] Inzwischen ist nur noch eine hydrophilisierte Variante mit der Bezeichnung PAH20 auf dem Markt, die sich aber entsprechend konditionieren läßt.
- [11] K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* 1992, 92, 833–856.
- [12] a) S. Itsuno, J. M. J. Fréchet, *J. Org. Chem.* 1987, 52, 4140–4142; b) S. Itsuno, Y. Sakurai, K. Ito, T. Mauyama, S. Nakahama, J. M. J. Fréchet, *ibid.* 1990, 55, 304–310.
- [13] C. Dreisbach, G. Wischniewski, U. Kragl, C. Wandrey, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1995, 875–878.
- [14] Für die Berechnung der Cyclenzahlen wurde jeweils ein Umsatz von 30 % zugrunde gelegt, wie er mit dem kontinuierlichen Reaktor bei einer Verweilzeit von 2.5 h erhalten wurde. Die Cyclenzahl für den kontinuierlichen Reaktor wurde nur unter diesen Bedingungen berechnet. Auf der Basis der in der gesamten Laufzeit gebildeten Produktmenge erhält man Cyclenzahlen von über 2000.
- [15] J. W. J. Knapen, A. W. van der Made, J. C. de Wilde, P. W. N. M. van Leeuwen, P. Wijkens, D. M. Grove, G. van Koten, *Nature* 1994, 372, 659–663; H. Brunner, G. Net, *Synthesis* 1995, 423–426.
- [16] U. Kragl, A. Gödde, C. Wandrey, W. Kinzy, J. J. Cappon, J. Lugtenburg, *Tetrahedron: Asymmetry* 1993, 4, 1193–1202.
- [17] U. Kragl, D. Gyax, O. Ghisalpa, C. Wandrey, *Angew. Chem.* 1991, 103, 854–855; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1991, 30, 827–828; G. F. Herrmann, U. Kragl, C. Wandrey, *ibid.* 1993, 105, 1399–1400 bzw. 1993, 32, 1342–1343.