

Dynamisch - kinetische Racematspaltung eines tertiären Alkohols durch Kombination von Chemo - und Biokatalyse

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

Dr. rer. nat.

vorgelegt der Fakultät für Chemie

der Universität Bielefeld

von

Franziska Kühn, M. Sc.

geboren am 22.09.1989 in Gütersloh

Bielefeld, Oktober 2020

Erstgutachter: Prof. Dr. Harald Gröger

Zweitgutachter: Prof. Dr. Norbert Sewald

Die vorliegende Arbeit wurde am Lehrstuhl für Industrielle Organische Chemie und Biotechnologie der Universität Bielefeld und an der *Graduate School of Pharmaceutical Sciences* in Osaka unter der Leitung von Prof. Dr. Harald Gröger in der Zeit von Juni 2016 bis Oktober 2020 angefertigt. Sie wurde durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen des Projektes „Biotechnologie 2020+, Nächste Generation biotechnologischer Verfahren“ (Fördernummer: 031A184A), sowie durch den deutschen akademischen Austauschdienst (DAAD), die japanische Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften (JSPS) im Rahmen eines gemeinsamen Förderprogramms „DAAD PPP Japan 2017/2018 (DAAD-Stipendium Nr. 57345562)“ und dem *FET Open* EU-Projekt „ONE-FLOW“ (Fördernummer: 737266) finanziert.

Die Dissertation wurde selbstständig verfasst und hat in dieser Fassung oder einer anderen Fassung keiner anderen Fakultät oder Hochschule vorgelegen. Es wurden keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel oder Quellen verwendet.

Die Dissertation wurde von der Fakultät für Chemie der Universität Bielefeld auf Basis der Promotionsordnung vom 1. Juli 2011 genehmigt.

Franziska Kühn

Franziska Kühn, Dynamisch - kinetische Racematspaltung eines tertiären Alkohols durch Kombination von Chemo - und Biokatalyse, © Oktober 2020

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht oder wurden im Rahmen von Konferenzen vorgestellt.

Publikationen

Franziska Kühn, Satoko Katsuragi, Yasuhiro Oki, Cedric Scholz, Shuji Akai, Harald Gröger

Dynamic Kinetic Resolution of a Tertiary Alcohol

Chemical Communication **2020**, 56, 2885-2888 (DOI: 10.1039/C9CC09103C).

Koichi Higashio, Satoko Katsuragi, Dhiman Kundu, Niklas Adebar, Carmen Plass, Franziska Kühn, Harald Gröger, Shuji Akai

Continuous-Flow Dynamic Kinetic Resolution of Racemic Alcohols by Lipase-Oxovanadium Cocatalysis

European Journal of Organic Chemistry **2020**, 13, 1961-1967 (DOI: 10.1002/ejoc.202000186).

Vorträge

Franziska Kühn, Satoko Katsuragi, Yasuhiro Oki, Cedric Scholz, Shuji Akai, Harald Gröger

Dynamic Kinetic Resolution of a Tertiary Alcohol in Batch and Flow

6th Cebitec Retreat, September 2019, Bad Sassendorf.

Franziska Kühn, Satoko Katsuragi, Yasuhiro Oki, Cedric Scholz, Shuji Akai, Harald Gröger

Dynamic Kinetic Resolution of a Tertiary Alcohol

35th Workshop, Graduate School of Chemistry and Biochemistry, Oktober 2019, Bielefeld.

Franziska Kühn, Satoko Katsuragi, Yasuhiro Oki, Cedric Scholz, Shuji Akai, Harald Gröger

Dynamic Kinetic Resolution of a Tertiary Alcohol

13th International CeBiTec Symposium: Multi-Step Syntheses in Biology and Chemistry, An International Young Investigator Conference, Dezember 2019, Bielefeld.

Poster

Franziska Kühn, Keiko Oike, Svenja Bloess, Gabriele Fischer von Mollard, Harald Gröger

Syntheses of α -Keto Acids from L-Amino Acids Catalyzed by an L-Amino Acid Oxidase

BioTrans 2017, 13th International Symposium on Biocatalysis and Biotransformations, Juli 2017,

Budapest

Franziska Kühn, Lukas Schober, Shinji Kawanishi, Shuji Akai, Harald Gröger

Racemization of Tertiary Alcohols with Oxovanadium Catalysts

ORCHEM 2018, 21. Lecture Conference, September 2018, Berlin.

DANKSAGUNG

Ein großer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Harald Gröger, der mir die Möglichkeit gegeben hat an einem sehr spannenden und zugleich herausfordernden Thema zu arbeiten. Vielen Dank für deine hervorragende Betreuung, die vielen hilfreichen Diskussionen und dein Vertrauen in meine Arbeit, bei diesem nicht ganz einfachen Thema. Außerdem möchte ich dir herzlich dafür danken, dass du mir ermöglicht hast an zahlreichen Konferenzen und an einem Auslandsaufenthalt in Osaka teilzunehmen.

Herrn Prof. Dr. Norbert Sewald danke ich herzlich für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.

Für die Finanzierung dieser Arbeit danke ich dem Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen des Projektes „Biotechnologie 2020+, Nächste Generation biotechnologischer Verfahren“ (Fördernummer: 031A184A), sowie dem deutschen akademischen Austauschdienst (DAAD), der japanische Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften (JSPS) im Rahmen eines gemeinsamen Förderprogramms „DAAD PPP Japan 2017/2018 (DAAD-Stipendium Nr. 57345562)“ und dem FET Open EU-Projekt „ONE-FLOW“ (Fördernummer: 737266).

Ebenso danke ich Prof. Dr. Shuji Akai für den jahrelangen regen Austausch auf dem Gebiet der DKR von Alkoholen, sowie für die Möglichkeit in seinem Arbeitskreis in Osaka arbeiten zu können. Herzlichen Dank für die freundliche Aufnahme und die sehr interessante Aufgabenstellung.

Für das Durchführen unzähliger analytischer Messungen möchte ich Dr. Jens Sproß, Sandra Heitkamp, Peter Mester und Marco Wißbrock danken. Ein großer Dank gebührt ebenfalls Heike Koselleck und ihrem Team vom Chemikalienlager. Stets konnte ich mich auf die zuverlässige Bestellung von Chemikalien und Labor-Zubehör und auf die zügige Bearbeitung meiner vielen Sonderwünsche verlassen. Ein weiterer Dank gilt der mechanischen Werkstatt um Manfred Hoffmann und der Glaswerkstatt um Annette Beune, die viele Spezialanfertigungen für mich gebaut haben.

Für das ausführliche Korrekturlesen dieser Arbeit möchte ich mich bei Hannah Bork, Anika Hegemann, Alina Nastke, Jannis Nonnhoff, Michael Stricker und Karla Wagner bedanken.

Viele Studenten und Auszubildene haben mich während meiner Arbeit begleitet, ohne deren Hilfe diese Arbeit wahrscheinlich ganz anders aussehen würde. Im Rahmen ihrer Bachelorarbeit haben

mich Darja Kriele, Patrick Geppert und Cedric Scholz unterstützt. Weitere wertvolle Ergebnisse wurden von Hannes Rombach, Loreen Hericks, Darja Kriele und Alina Guntermann während ihres Forschungspraktikums erzielt. Benedikt Kuphal hat mir während seiner Ausbildung durch die Synthese vieler Referenzverbindungen sehr weitergeholfen. Vielen Dank euch allen!

Während meiner Zeit in der ehemaligen „OCI“ und der jetzigen „IOCB“ hatte ich das Glück sehr viele Menschen kennenzulernen, die mir meinen Laboralltag so oft versüßt haben und mit denen die Arbeit immer viel Spaß gemacht hat. Zunächst danke ich Angelika Bendick, die sich stets rührend um das Wohlbefinden aller Mitarbeiter gekümmert hat und nicht nur in administrativen Fragen immer ein offenes Ohr hatte. Vielen Dank an Dr. Anke Hummel, die mir die Grundlagen der Biokatalyse nähergebracht und mit mir zusammen an der DKR der tertiären Alkohole gearbeitet hat. Thomas Geißler, Heinz-Werner Patruck und Anika Hegemann danke ich dafür, dass sie immer einen guten Ratschlag und für jedes Problem, ob im Labor oder in technischen Fragen, eine Lösung parat hatten.

Den „alten Mitgliedern“ der „OCI“, Dr. Ji Eun Choi, Dr. Daniel Bakonyi, Dr. Tobias Betke, Dr. Jana Löwe, Dr. Keiko Oike, Dr. Matthias Pieper, Dr. Philipp Rommelmann, Dr. Florian Uthoff, Dr. Severin Wedde und Dr. Nadine Zumbrägel danke ich für die herzliche Aufnahme in den Arbeitskreis, die Hilfsbereitschaft in jeder Lebenslage, die vielen guten Gespräche und die zahlreichen gemeinsam verbrachten Weihnachtsfeiern, Arbeitsgruppenausflüge und Theaterbesuche.

Bei meinen Labormädels, Anika Hegemann und Carmen Plass, möchte ich mich besonders bedanken. In den letzten Jahren haben wir den Laboralltag zusammen gemeistert und in „unserem Labor“ viel zusammen gelacht, gequatscht und manchmal auch gelitten, wenn etwas nicht so funktioniert hat, wie es sollte. Unvergesslich bleiben mir auch das Deichbrand-Festival und die zahlreichen Feierabende, die wir zusammen verbracht haben.

Ebenso möchte ich der „neueren Generation“ danken. Besonders Dr. Alessa Hinzmann, Jannis Nonnhoff, Lukas Schober, Michael Stricker und Hilmi Yavuzer. Abgesehen davon, dass ihr fachlich alle richtig was auf dem Kasten habt und mir immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden habt, möchte ich mich bei euch für eure Freundschaft bedanken. Die vielen Unternehmungen mit euch außerhalb der Uni, wie Spieletage, Cocktailabende, gemeinsam verbrachte Kurzurlaube oder auch der ein oder andere Schnack zwischendurch, werden mir immer in Erinnerung bleiben.

Für die unvergessliche Zeit meines Doktorandendaseins möchte ich mich außerdem bei Niklas, Adebar, Hannah Bork, Laura Bernhardt, Tim Guntelmann, Alina Guntermann, Luisa Koch, Alina Nastke und Karla Wagner bedanken. Viele gemeinsame Mittags- und Kaffeepausen, Wein- und Kochabende und Diskussionen über Gott und die Welt liegen hinter uns und ich erinnere mich immer gern daran zurück.

Was wäre wohl passiert, wenn ich meine „Studis“ aus dem ersten Semester nicht kennengelernt hätte? Ziemlich sicher wäre diese Arbeit niemals zustande gekommen! Ich möchte mich bei Roman, Marcel, Philipp, Robin, Sabrina, Mona, Alex und Flo und bei ihren Partnern für diese unglaubliche Zeit bedanken. Ob an langen Uni-Tagen, beim sonntäglichen Mathe-Lernen, beim Büffeln für Prüfungen oder auch bei zahlreichen Feiern, gemütlichen Abenden, Kurzurlauben und dem ein oder anderen „Plätzchen backen“ - während der gesamten Zeit wart ihr immer da und seid es auch jetzt noch. Danke für diese unvergleichliche und besondere Freundschaft!

Meine Zweitfamilie aus dem Norden darf hier an dieser Stelle keineswegs unerwähnt bleiben. Ich danke Heidrun, Dietrich, Amrie, Heike und Herwick dafür, dass eure Türen immer für mich offenstehen und ihr immer da seid, wenn man euch braucht. Vielen Dank an meine Mädels Caro und Mari dafür, dass ihr mich nie im Stich lasst und immer auf meiner Seite steht. Diese einzigartige Freundschaft ist etwas Besonderes für mich und ich bin froh, dass ich bei euch immer einen Zufluchtsort finde. Bei euren Männern Paddy und Sönke möchte ich mich dafür bedanken, dass ihr unser Gegacker und das ewige Gequatsche mit stoischer Ruhe ertragt. Vielen Dank an Magnus, Sverre und Lona dafür, dass ihr mir immer ein Lächeln auf mein Gesicht zaubert.

Ein weiterer Dank gilt Aylin und Roman, die schon zur Familie gehören, immer ein offenes Ohr für mich haben und auf deren Unterstützung ich immer zählen kann.

Wir kennen uns noch gar nicht so lange und dennoch habe ich das Gefühl schon ewig ein Teil eurer Familie zu sein. Vielen Dank an Elke, Uwe, Karin, Alex, Elin und Jonte, dass ihr mich so lieb in eure „Familie Zöllner“ aufgenommen habt und gerade in der letzten Zeit so viel Verständnis gezeigt habt.

Stefan, ich danke dir für deine Liebe, deine einzigartige Art und deine Unterstützung in wirklich jeder Hinsicht. Danke, dass du da bist und dass ich bei dir ankommen durfte.

Zuletzt möchte ich meiner Familie danken. Ich danke Jörn für seine fürsorgliche Art und vor allem für seine Unterstützung in allen Lebenslagen. Außerdem danke ich meinen Eltern Britt und Stephan. Ihr habt mich in jeder Lebensphase begleitet, hattet immer einen wertvollen Rat für mich, habt mich nie allein gelassen und ich kann euch zu einhundert Prozent vertrauen. Ich kann mir keine besseren Eltern vorstellen und ich bin froh, dass ihr zu jeder Zeit an mich geglaubt und hinter mir gestanden habt.

„Sobald du dir vertraust, sobald weißt du zu leben.“

– *Johann Wolfgang von Goethe*

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	DYNAMISCH-KINETISCHE RACEMATSPALTUNG	4
2.1	Stand der Wissenschaft	4
2.1.1	Alkohole	4
2.1.2	Chemische Synthesen von Alkoholen	5
2.1.3	Tertiäre Alkohole	7
2.1.3.1	Bedeutung und Verwendung von tertiären Alkoholen	7
2.1.3.2	Chemische Synthesen chiraler tertiärer Alkohole	9
2.1.4	Chemische Veresterung von Alkoholen	13
2.1.5	Biokatalyse in der organischen Synthese	15
2.1.6	Enzymklassen	16
2.1.7	Lipasen in organischen Solventien	17
2.1.8	Zugang zu enantiomerenreinen Verbindungen mittels Biokatalysatoren	18
2.1.9	Enantioselektivität	20
2.1.10	Dynamisch-kinetische Racematspaltung	21
2.1.10.1	Dynamisch-kinetische Racematspaltung von sekundären Alkoholen	21
2.1.10.2	Dynamisch-kinetische Racematspaltung von sekundären Alkoholen im <i>Flow</i> -Prozess	24
2.1.11	Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen	25
2.1.11.1	Kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen	25
2.1.11.2	Racemisierung von tertiären Alkoholen	28
2.1.11.3	Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen	30
3	DYNAMISCH-KINETISCHE RACEMATSPALTUNG VON TERTIÄREN ALKOHOLEN	32
3.1	Motivation und Zielsetzung	32
3.2	Ergebnisse und Diskussion zur DKR von <i>rac</i>-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (<i>rac</i>-3)	35
3.2.1	Synthese der Referenzverbindungen	35
3.2.1.1	Synthese von <i>rac</i> -1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (<i>rac</i> -3)	35
3.2.1.2	Synthese von <i>rac</i> -1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl-acetat (<i>rac</i> -5)	36
3.2.2	Kinetische Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3	38
3.2.2.1	Standard-Reaktion zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3	38

Inhaltsverzeichnis

3.2.2.2	Untersuchung der Reaktionskinetik der kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac-3</i>	38
3.2.2.3	Untersuchung der Lösungsmittelabhängigkeit der enzymatischen Acetylierung von Alkohol <i>rac-3</i>	40
3.2.2.4	Temperaturabhängigkeit der kinetischen Racematspaltung von <i>rac-3</i>	42
3.2.2.5	Untersuchung des Einflusses der CAL-A-Menge auf die kinetische Racematspaltung von Alkohol <i>rac-3</i>	44
3.2.2.6	Untersuchung der Lösungsmittelabhängigkeit der enzymatisch-kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac-3</i> bei optimierter Reaktionstemperatur und optimierter CAL-A-Menge	45
3.2.2.7	Untersuchung des Einflusses der CAL-A-Menge auf die kinetische Racematspaltung in Diisopropylether als Lösungsmittel	47
3.2.2.8	Untersuchung der Deaktivierung der CAL-A	48
3.2.2.9	Untersuchung zur Produktinhibierung der kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac-3</i>	50
3.2.2.10	Präparativer Maßstab der kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac-3</i>	52
3.2.3	Untersuchungen zur gestaffelten kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac-3</i> mit 2 w/w CAL-A	54
3.2.4	Stabilität von Substrat <i>rac-3</i> und Produkt <i>rac-5</i> in unterschiedlichen Lösungsmitteln	57
3.2.4.1	Stabilität des Alkohols <i>rac-3</i>	57
3.2.4.2	Stabilitätstest des Acetats <i>rac-5</i>	57
3.2.5	Racemisierung von (<i>S</i>)-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (<i>S</i>)- 3 mit Tris(triphenylsiloxo)-oxovanadium (V)	59
3.2.5.1	Kinetische Untersuchung der Racemisierung des Alkohols (<i>S</i>)- 3	59
3.2.5.2	Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der Racemisierung des Alkohols (<i>S</i>)- 3	60
3.2.6	Racemisierung von (<i>S</i>)-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol mit Phosphonic TM POVO	61
3.2.6.1	Kinetische Untersuchung der Racemisierung des Alkohols (<i>S</i>)- 3	61
3.2.6.2	Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der Racemisierung des Alkohols (<i>S</i>)- 3	63
3.2.6.3	Untersuchung der Lösungsmittelabhängigkeit der Racemisierung des Alkohols (<i>S</i>)- 3	65
3.2.6.4	Untersuchung des Einflusses der Katalysatormenge auf die Racemisierung von (<i>S</i>)- 3	66
3.2.6.5	Zersetzungskinetik des Acetats <i>rac-5</i> in Kombination mit PS POVO	68
3.2.7	Racemisierung von (<i>S</i>)-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (<i>S</i>)- 3 mit V-MPS Katalysatoren	70
3.2.8	Racemisierung von (<i>S</i>)-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol ((<i>S</i>)- 3) mit dem V-MPS4 Katalysator	73
3.2.8.1	Untersuchung des Temperatureinflusses auf die Racemisierung des Alkohols (<i>S</i>)- 3	73
3.2.8.2	Untersuchung des Lösungsmiteleinflusses der Racemisierung von Alkohol (<i>S</i>)- 3	74
3.2.8.3	Untersuchung des Einflusses der Katalysatormenge auf die Racemisierung von (<i>S</i>)- 3	77

Inhaltsverzeichnis

3.2.8.4	Untersuchung des Einflusses der Reaktionsdauer auf die Racemisierung von Alkohol (<i>S</i>)- 3 .	78
3.2.8.5	Zersetzung des Alkohols <i>rac</i> - 3 in Diisopropylether in Kombination mit V-MPS4	80
3.2.8.6	Zersetzung des Acetats <i>rac</i> - 5 in diversen Lösungsmitteln in Kombination mit V-MPS4	81
3.2.8.7	Zersetzung des Acetats <i>rac</i> - 5 in Diisopropylether bei verlängerter Reaktionsdauer in Kombination mit V-MPS4	82
3.2.8.8	Zersetzung des Acetats <i>rac</i> - 5 in Diisopropylether bei verlängerter Reaktionsdauer in Kombination mit V-MPS4 und Vinylacetat (6)	83
3.2.9	Konzepte der dynamisch-kinetischen Racematspaltung von <i>rac</i> -1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (<i>rac</i>)- 3	84
3.2.10	Dynamisch-kinetische Racematspaltung von <i>rac</i> -1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (<i>rac</i> - 3) als Eintopf-Prozess mit PhosphonicS TM POVO	85
3.2.10.1	Standard-Reaktion zur dynamisch-kinetischen Racematspaltung von <i>rac</i> -1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (<i>rac</i> - 3) mit CAL-A und PS POVO	85
3.2.10.2	Untersuchung des Temperatureinflusses auf die DKR von Alkohol <i>rac</i> - 3 mit CAL-A und PS POVO	85
3.2.10.3	Untersuchungen des Einflusses der Katalysatorbeladung in der DKR von Alkohol <i>rac</i> - 3 mit CAL-A und PS POVO	87
3.2.10.4	Untersuchungen des Einflusses der Oxovanadium-Katalysatorbeladung bei 15 °C Reaktionstemperatur in der DKR von Alkohol <i>rac</i> - 3 mit CAL-A und PS POVO	89
3.2.10.5	Untersuchung des Einflusses der Biokatalysatorbeladung auf die DKR von Alkohol <i>rac</i> - 3 mit CAL-A und PS POVO bei 15 °C Reaktionstemperatur	91
3.2.10.6	Kinetische Untersuchung der DKR von Alkohol <i>rac</i> - 3 mit CAL-A und PS POVO bei unterschiedlichen Temperaturen	92
3.2.11	Gestaffelte dynamisch-kinetische Racematspaltung von <i>rac</i> -1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (<i>rac</i> - 3) mit PhosphonicS TM POVO	94
3.2.11.1	Gestaffelte DKR von Alkohol <i>rac</i> - 3 mit 5 mol% PS POVO und 2.0 w/w CAL-A	94
3.2.11.2	Gestaffelte DKR von Alkohol <i>rac</i> - 3 mit 1 mol% PS POVO und 3.0 w/w CAL-A	95
3.2.11.3	Gestaffelte DKR von Alkohol <i>rac</i> - 3 mit 0.3 mol% PS POVO und 2.0-3.0 w/w CAL-A	96
3.2.11.4	Gestaffelte DKR von Alkohol <i>rac</i> - 3 mit 0.1 mol% PS POVO und 3.0 w/w CAL-A	97
3.2.11.5	Gestaffelte DKR von Alkohol <i>rac</i> - 3 mit 3 mol% PS POVO und 1.5 w/w-6.0 w/w CAL-A in drei Zyklen in Diisopropylether	98
3.2.12	Dynamisch-kinetische Racematspaltung von <i>rac</i> -1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (<i>rac</i> - 3) mit V-MPS4	101
3.2.12.1	Standard-Reaktion zur dynamisch-kinetischen Racematspaltung von <i>rac</i> -1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (<i>rac</i> - 3) mit V-MPS4	101
3.2.13	Gestaffelte dynamisch-kinetische Racematspaltung von <i>rac</i> -1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (<i>rac</i> - 3) mit V-MPS4	103

Inhaltsverzeichnis

3.2.13.1	Gestaffelte DKR von <i>rac-3</i> mit 1 mol% V-MPS4 und 2.0 w/w CAL-A in unterschiedlichen Lösungsmitteln.....	103
3.2.13.2	Gestaffelte DKR von Alkohol <i>rac-3</i> mit 1 mol% V-MPS4 und 3.0 w/w CAL-A durch abwechselnde Zugabe der Katalysatoren	104
3.2.13.3	Gestaffelte DKR von Alkohol <i>rac-3</i> mit 2 mol% V-MPS4 und 4.0 w/w CAL-A in zwei Zyklen	105
3.2.13.4	Gestaffelte DKR von Alkohol <i>rac-3</i> mit 2 mol% V-MPS4 und unterschiedlichen Mengen CAL-A in drei Zyklen	108
3.2.13.5	Gestaffelte DKR von Alkohol <i>rac-3</i> mit 3 mol% V-MPS4 und 6.0 w/w CAL-A in zwei Zyklen	110
3.2.14	Synthese, Analytik und initiale Versuche zur dynamisch-kinetischen Racematspaltung weiterer tertiärer Alkohole	112
3.2.14.1	Dynamisch-kinetische Racematspaltung von <i>rac-7</i> -Methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (<i>rac-10</i>)	112
3.2.14.2	Dynamisch-kinetische Racematspaltung von <i>rac-6</i> -Methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (<i>rac-15</i>)	122
3.2.14.3	Dynamisch-kinetische Racematspaltung von <i>rac-2</i> -(3-Methoxyphenyl)-3-butin-2-ol (<i>rac-19</i>)	123
3.3	Dynamisch-kinetische Racematspaltung von <i>rac-1</i>-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol als Flow-Prozess (<i>rac-3</i>).....	124
3.3.1	Kinetische Racematspaltung von Alkohol <i>rac-3</i> als Flow-Prozess.....	124
3.3.2	Racemisierung von Alkohol (<i>S</i>)- 3 als Flow-Prozess	125
3.3.2.1	Racemisierung von Alkohol (<i>S</i>)- 3 mit dem PS POVO-Katalysator.....	125
3.3.2.2	Racemisierung des Alkohols (<i>S</i>)- 3 mit dem V-MPS4 Katalysator	125
3.3.3	Dynamisch-kinetische Racematspaltung von Alkohol <i>rac-3</i> mit PS POVO und CAL-A im Flow-Prozess	126
4	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	128
5	ABSTRACT	133
6	EXPERIMENTELLER TEIL	138
6.1	Allgemeine chemische Methoden und Geräte.....	138
6.2	Analytik.....	141
6.2.1	Bestimmung des Umsatzes mittels NMR	141

Inhaltsverzeichnis

6.2.2	HPLC-Analytik.....	141
6.2.3	Bestimmung des E-Wertes.....	141
6.3	Dynamisch-kinetische Racematspaltung von <i>rac</i>-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol	
(<i>rac</i>-3)	142
6.3.1	Synthese der Referenzsubstanzen.....	142
6.3.1.1	Synthese von <i>rac</i> -1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (<i>rac</i> -3).....	142
6.3.1.2	Synthese von <i>rac</i> -1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl-acetat (<i>rac</i> -5).....	143
6.3.2	Kinetische Racematspaltung von <i>rac</i> -1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (<i>rac</i> -3).....	144
6.3.2.1	AVV1: Kinetischen Racematspaltung von <i>rac</i> -1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (<i>rac</i> -3) bei 35 °C Reaktionstemperatur.....	144
6.3.2.2	AAV2: Kinetische Racematspaltung von <i>rac</i> -1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (<i>rac</i> -3) bei unterschiedlichen Reaktionszeiten.....	144
6.3.2.3	Untersuchung der Reaktionskinetik der kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3.....	147
6.3.2.4	AVV3: Untersuchung der Lösungsmittelabhängigkeit der enzymatischen Acetylierung von Alkohol <i>rac</i> -3.....	148
6.3.2.5	AVV4: Kinetische Racematspaltung von 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol <i>rac</i> -3 bei 25 °C Reaktionstemperatur.....	152
6.3.2.6	AVV5: Untersuchung des Einflusses der CAL-A-Menge auf die kinetische Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3.....	153
6.3.2.7	AVV6: Untersuchung der Lösungsmittelabhängigkeit der enzymatisch kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 bei optimierter Reaktionstemperatur und optimierter CAL-A Menge.....	155
6.3.2.8	AVV7: Untersuchung des Einflusses der CAL-A-Menge auf die kinetische Racematspaltung in Diisopropylether als Lösungsmittel.....	159
6.3.2.9	Kinetische Racematspaltung von <i>rac</i> -1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (<i>rac</i> -3) bei 50 °C Reaktionstemperatur.....	161
6.3.2.10	Untersuchung zur Deaktivierung der CAL-A.....	162
6.3.2.11	Untersuchungen zur Produktinhibierung der kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3.....	164
6.3.2.12	Kinetische Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 mit <i>Candida antarctica</i> acrylic resin.....	165
6.3.2.13	Präparativer Maßstab der enzymatisch-kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3.....	166
6.3.2.14	Untersuchungen zur gestaffelten kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 mit 2 w/w CAL-A.....	168
6.3.3	Stabilität von Substrat <i>rac</i> -3 und Produkt <i>rac</i> -5 in unterschiedlichen Lösungsmitteln.....	170
6.3.3.1	Stabilität des Alkohols <i>rac</i> -3.....	170

Inhaltsverzeichnis

6.3.3.2	Stabilität des Acetats <i>rac-5</i>	170
6.3.4	Racemisierung von (<i>S</i>)-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol ((<i>S</i>)- 3) mit Tris(triphenylsiloxo)-oxovanadium (V)	172
6.3.4.1	AVV8: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Racemisierung von (<i>S</i>)-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol ((<i>S</i>)- 3) mit Tris(triphenylsiloxo)-oxovanadium (V)	172
6.3.4.2	Kinetische Untersuchung der Racemisierung des Alkohols (<i>S</i>)- 3	172
6.3.4.3	Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der Racemisierung des Alkohols (<i>S</i>)- 3	173
6.3.4.4	AVV9: Untersuchung der Lösungsmittelabhängigkeit der Racemisierung des Alkohols <i>rac-3</i>	175
6.3.5	Racemisierung von (<i>S</i>)-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol ((<i>S</i>)- 3) mit PhosphonicS TM POVO	180
6.3.5.1	AVV10: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Racemisierung von (<i>S</i>)-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol ((<i>S</i>)- 3) mit PhosphonicS TM POVO	180
6.3.5.2	Kinetische Untersuchung der Racemisierung des Alkohols (<i>S</i>)- 3	180
6.3.5.3	Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der Racemisierung des Alkohols (<i>S</i>)- 3	181
6.3.5.4	AVV11: Untersuchung der Lösungsmittelabhängigkeit der Racemisierung des Alkohols (<i>S</i>)- 3	182
6.3.5.5	AVV12: Untersuchung des Einflusses der Katalysatormenge auf die Racemisierung von (<i>S</i>)- 3	184
6.3.5.6	Zersetzungskinetik des Acetats <i>rac-5</i> in Kombination mit PS POVO	186
6.3.5.7	Zersetzung einer Mischung aus Alkohol <i>rac-3</i> und Acetat <i>rac-5</i> in Vinylacetat (6) mit PS POVO	187
6.3.6	Racemisierung von (<i>S</i>)-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol ((<i>S</i>)- 3) mit V-MPS Katalysatoren	189
6.3.6.1	AVV13: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Racemisierung von (<i>S</i>)-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol ((<i>S</i>)- 3) mit diversen V-MPS Katalysatoren.....	189
6.3.7	Racemisierung von (<i>S</i>)-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol ((<i>S</i>)- 3) mit dem V-MPS4 Katalysator	191
6.3.7.1	AVV14: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Untersuchung des Temperatureinflusses auf die Racemisierung des Alkohols (<i>S</i>)- 3	191
6.3.7.2	AVV15: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Untersuchung des Lösungsmiteleinflusses der Racemisierung von Alkohol (<i>S</i>)- 3	192
6.3.7.3	AVV16: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Untersuchung des Einflusses der Katalysatorbeladung auf die Racemisierung von (<i>S</i>)- 3	197
6.3.7.4	AVV17: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Untersuchung des Einflusses der Reaktionsdauer auf die Racemisierung von Alkohol (<i>S</i>)- 3	198
6.3.7.5	Zersetzung des Alkohols <i>rac-3</i> in Diisopropylether in Kombination mit V-MPS4.....	200

Inhaltsverzeichnis

6.3.7.6	AVV18: Zersetzung des Acetats <i>rac</i> -5 in diversen Lösungsmitteln in Kombination mit V-MPS4	201
6.3.7.7	Zersetzung des Acetats <i>rac</i> -5 in Diisopropylether bei verlängerter Reaktionsdauer in Kombination mit V-MPS4	203
6.3.7.8	Zersetzung des Acetats <i>rac</i> -5 in Diisopropylether bei verlängerter Reaktionsdauer in Kombination mit V-MPS4 und Vinylacetat (6)	204
6.3.8	Dynamisch-kinetische Racematspaltung von <i>rac</i> -1-Methyl-1,2,3,4 tetrahydronaphthalen-1-ol ((<i>rac</i>)-3) als Eintopf-Prozess mit Tris(triphenylsiloxo)-oxovanadium(V)	205
6.3.8.1	AVV19: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Untersuchung des Einflusses der Reaktionszeit zur DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 unter Verwendung von CAL-A und Tris(triphenylsiloxo)-oxovanadium (V)	205
6.3.9	Dynamisch-kinetische Racematspaltung von <i>rac</i> -1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol ((<i>rac</i> -3)) mit PhosphonicS™ POVO.....	207
6.3.9.1	AVV20: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Standard-Reaktion zur DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 mit CAL-A und PS POVO	207
6.3.9.2	AVV21: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Untersuchung des Temperatureinflusses auf die DKR mit CAL-A und PS POVO	207
6.3.9.3	AVV22: Untersuchung des Einflusses der Katalysatorbeladung in der DKR des Alkohols <i>rac</i> -3 mit CAL-A und PS POVO.....	209
6.3.9.4	AVV23: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Untersuchung des Einflusses der Katalysatorbeladung bei 15 °C in der DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 mit CAL-A und PS POVO.....	213
6.3.9.5	AVV24: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Untersuchung des Einflusses der Biokatalysatorbeladung auf die DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 mit CAL-A und PS POVO	216
6.3.9.6	AVV25: Allgemeine Versuchsvorschrift zur kinetischen Untersuchung der DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 mit CAL-A und PS POVO bei unterschiedlichen Temperaturen	218
6.3.10	Gestaffelte dynamisch-kinetische Racematspaltung von 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol mit PhosphonicS™ POVO.....	220
6.3.10.1	Gestaffelte DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 mit 5 mol% PS POVO und 2.0 w/w CAL-A	220
6.3.10.2	Gestaffelte DKR mit 1 mol% PS POVO und 3.0 w/w CAL-A	220
6.3.10.3	Gestaffelte DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 mit 0.3 mol% PS POVO und 2.0 w/w CAL-A	223
6.3.10.4	Gestaffelte DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 mit 0.3 mol% PS POVO und 3.0 w/w CAL-A	223
6.3.10.5	Gestaffelte DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 mit 0.1 mol% PS POVO und 3 w/w CAL-A	224
6.3.10.6	Gestaffelte DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 mit 1 mol% PS POVO und 0.5 w/w CAL-A in drei Zyklen.. ..	226
6.3.10.7	Gestaffelte DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 mit 1 mol% PS POVO und 1.0 w/w CAL-A in drei Zyklen.. ..	227
6.3.10.8	Gestaffelte DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 mit 1 mol% PS POVO und 2.0 w/w CAL-A in drei Zyklen.. ..	228

Inhaltsverzeichnis

6.3.11	Dynamisch-kinetische Racematspaltung von <i>rac</i> -1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol mit V-MPS4 (<i>rac</i> -3).....	229
6.3.11.1	Standard-Versuch zur Eintopf-DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 in Vinylacetat.....	229
6.3.11.2	Standard-Versuch zur Eintopf-DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 in Diisopropylether.....	229
6.3.12	Gestaffelte dynamisch-kinetische Racematspaltung von <i>rac</i> -1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol <i>rac</i> -3 mit V-MPS4	231
6.3.12.1	Gestaffelte DKR von <i>rac</i> -3 mit 1 mol% V-MPS4 und 2.0 w/w CAL-A in unterschiedlichen Lösungsmitteln.....	231
6.3.12.2	Gestaffelte DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 mit 1 mol% V-MPS4 und 3.0 w/w CAL-A durch abwechselnde Zugabe der Katalysatoren	232
6.3.12.3	Gestaffelte DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 mit 2 mol% V-MPS4 und 4.0 w/w CAL-A in zwei Zyklen ..	234
6.3.12.4	Gestaffelte DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 mit 2 mol% V-MPS4 und 1.5 w/w CAL-A in drei Zyklen ...	237
6.3.12.5	Gestaffelte DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 mit 2 mol% V-MPS4 und 3.0 w/w CAL-A in drei Zyklen ...	238
6.3.12.6	Gestaffelte DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 mit 2 mol% V-MPS4 und 6.0 w/w CAL-A in drei Zyklen ...	239
6.3.12.7	AVV26: Allgemeine Versuchsvorschrift zur gestaffelten DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 mit 3 mol% V-MPS4 und 6.0 w/w CAL-A in zwei Zyklen	240
6.3.12.8	Präparativer Maßstab der gestaffelten DKR.....	241
6.4	Synthese, Analytik und initiale Experimente zur DKR weiterer tertiärer Alkohole.....	243
6.4.1	Dynamisch-kinetische Racematspaltung von <i>rac</i> -7-Methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (<i>rac</i> -10).....	243
6.4.1.1	Synthese von <i>rac</i> -7-Methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (<i>rac</i> -9)	243
6.4.1.2	Synthese von <i>rac</i> -7-Methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl-acetat (<i>rac</i> -11) .	244
6.4.1.3	AVV27: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Standard-Reaktion der kinetischen Racematspaltung von <i>rac</i> -7-Methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (<i>rac</i> -10)	245
6.4.1.4	Reaktionskinetik der kinetischen Racematspaltung von <i>rac</i> -7-Methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen -1-ol (<i>rac</i> -10)	245
6.4.1.5	AVV28: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Untersuchung der Lösungsmittelabhängigkeit der kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -10.....	246
6.4.1.6	Untersuchung des Temperatureinflusses auf die kinetische Racematspaltung von <i>rac</i> -7-Methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen -1-ol (<i>rac</i> -10)	250
6.4.1.7	AVV29: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Untersuchung des Einflusses der Katalysatorbeladung der Racemisierung von Alkohol (<i>S</i> *)-10 mit Phosphonic TM POVO	253

Inhaltsverzeichnis

6.4.1.8	AVV30: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der Racemisierung von Alkohol (<i>S</i> *)- 10 mit PS POVO.....	255
6.4.1.9	AVV31: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Untersuchung des Einflusses des V-MPS-Katalysatortyps auf die Racemisierung von (<i>S</i> *)- 10	256
6.4.1.10	Testansatz zur dynamisch-kinetischen Racematspaltung von <i>rac</i> - 10 mit PS POVO	258
6.4.2	Dynamisch-kinetische Racematspaltung von <i>rac</i> -6-Methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (<i>rac</i> - 15).....	259
6.4.2.1	Synthese von <i>rac</i> -6-Methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (<i>rac</i> - 15)	259
6.4.2.2	Synthese von <i>rac</i> -6-Methoxy-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl-acetat (<i>rac</i> - 16)	259
6.4.3	Dynamisch-kinetische Racematspaltung von <i>rac</i> -2-(3-Methoxyphenyl)3-butin-2-ol (<i>rac</i> - 19) ..	261
6.4.3.1	Synthese von <i>rac</i> -2-(3-Methoxyphenyl)3-butin-2-ol (<i>rac</i> - 19)	261
6.4.3.2	Synthese von <i>rac</i> -2-(3-Methoxyphenyl)3-butin-2-yl-acetat (<i>rac</i> - 21)	261
6.4.3.3	AVV32: Allgemeine Versuchsvorschrift zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> - 19	262
6.4.3.4	Untersuchung des Lösungsmiteleinflusses auf die kinetische Racematspaltung von <i>rac</i> - 19	262
6.4.4	Dynamisch-kinetische Racematspaltung von <i>rac</i> -1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (<i>rac</i> - 3) als <i>Flow</i> -Prozess.....	264
6.4.4.1	AVV33: Allgemeine Versuchsvorschrift zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> - 3 als <i>Flow</i> -Prozess.....	264
6.4.4.2	Racemisierung von Alkohol (<i>S</i>)- 3 mit dem PS POVO-Katalysator.....	265
6.4.4.3	Racemisierung des Alkohols (<i>S</i>)- 3 mit dem V-MPS4 Katalysator	266
6.4.4.4	Dynamisch-kinetische Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> - 3 mit PS POVO und CAL-A im <i>Flow</i> -Prozess (Variante 1)	266
6.4.4.5	Dynamisch-kinetische Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> - 3 mit PS POVO und CAL-A im <i>Flow</i> -Prozess (Variante 2)	267
7	ANHANG - SYNTHESE VON 1,3-AMINOALKOHOLEN.....	268
7.1	Einleitung	268
7.2	Ergebnisse und Diskussion.....	269
7.3	Experimenteller Teil	271
7.3.1	Synthese von 4-Hydroxy-4-phenyl-2-butanon (<i>rac</i> - 24)	271
7.3.2	Synthese von (<i>S</i>)-4-Hydroxy-4-phenyl-2-butanon ((<i>S</i>)- 24) im <i>Flow</i> Prozess	272
7.3.3	Synthese von (<i>E</i>)- und (<i>Z</i>)-4-Hydroxy-4-phenyl-2-butanol- <i>O</i> -benzyloxim ((<i>E</i>)-/ <i>(Z)</i> - 26).....	273
7.3.4	Synthese von (<i>E</i>)- und (<i>Z</i>)- 3-Amino-1-phenyl-1-butanol ((<i>E</i>)-/ <i>(Z)</i> - 27)	274

Inhaltsverzeichnis

7.3.5	Biokatalytische Synthese des 1,3-Aminoalkohols 3-Amino-1-phenyl-1-butanol (27) mit EsLeuDH DM	275
7.3.6	Biokatalytische Synthese des 1,3-Aminoalkohols 3-Amino-1-phenyl-1-butanol (27) mit YK-EsLeuDH DM.....	275
8	DARSTELLUNGSVERZEICHNIS.....	276
8.1	Abbildungen.....	276
8.2	Gleichung	280
8.3	Schemata	280
8.4	Scheme	288
8.5	Tabellen	288
9	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	301
10	LITERATURVERZEICHNIS.....	303

1 Einleitung

Tertiäre Alkohole und deren korrespondierende Ester stellen eine sehr bedeutsame Substanzklasse dar. Einige sehr bekannte Beispiele sind in Abbildung 1-1 dargestellt. Sowohl in der Naturstoffsynthese als auch in der pharmazeutischen Industrie sind diese Struktur motive von besonderer Bedeutung. Linalool und Terpeneol werden beispielsweise als Duftbestandteile in Kosmetika, Seifen und Shampoos eingesetzt und werden in Größenordnungen von bis zu 0.1 (Linalool) - 1000 (Terpeneol) Tonnen/Jahr hergestellt.^[1,2] Erwähnenswerte Beispiele für die pharmazeutische Industrie sind Camptothecin, welches in der Krebstherapie eingesetzt wird und Efavirenz, bei dem ein tertiärer Alkohol als Baustein dient und welches in der Behandlung von HIV-Infektionen seine Anwendung findet.^[3,4] Grundsätzlich können sowohl racemische Gemische als auch enantiomerenreine Verbindungen verwendet werden.^[5-7]

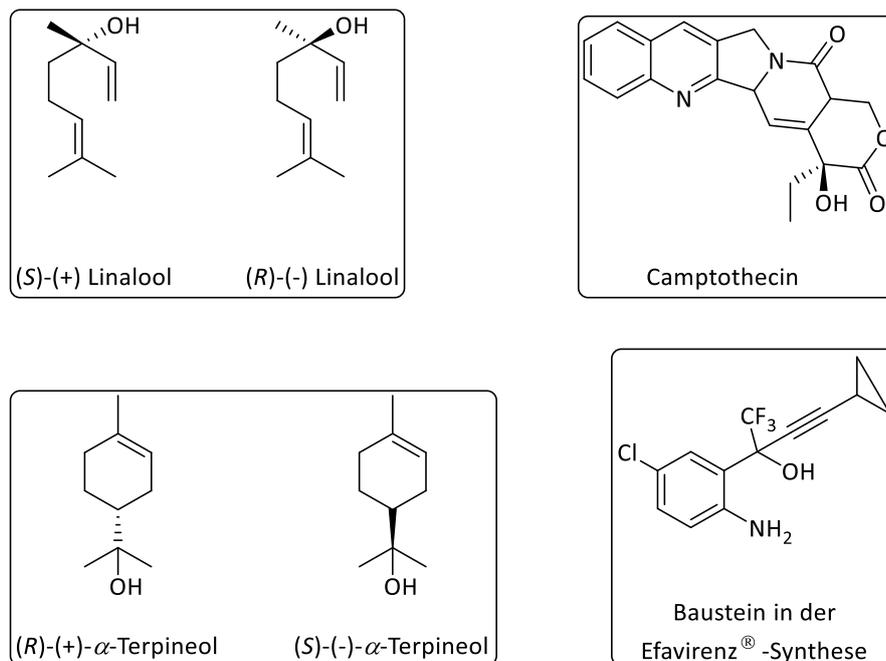


Abbildung 1-1: Beispiele für tertiäre Alkohole in der Naturstoffsynthese und der pharmazeutischen Chemie.

Vor allem in der Produktion von Wirkstoffen ist es in den meisten Fällen allerdings notwendig enantiomerenreine Produkte zu erhalten, da nur so ein physiologischer Effekt erzielt werden kann. Bei der Verwendung von nicht-enantiomerenreinen Produkten, tritt bei der Einnahme des physiologisch nicht aktiven Enantiomers im besten Fall keine Wirkung ein, im schlechtesten Fall wirkt es sogar toxisch und es können Schädigungen auftreten. Ein sehr bekanntes Beispiel hierfür

Einleitung

ist der Wirkstoff Thalidomid, der unter dem Handelsnamen Contergan® vertrieben wurde (Abbildung 1-2).^[8,9]

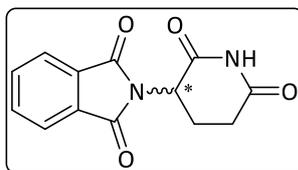


Abbildung 1-2: Vereinfachte Strukturformel von Thalidomid als Racemat.

Um enantiomerenreine Verbindungen, beispielsweise für die Anwendung als Wirkstoff, zu erhalten oder Enantiomeren voneinander zu trennen, können verschiedene Methoden, wie z.B. die Kristallisation, sowie die chirale Chromatographie oder auch diverse chemische Methoden angewendet werden.^[10]

Eine biokatalytische Racemattrennung, bei der Enzyme eingesetzt werden, gewinnt besonders in den letzten Jahren auch in industriellen Prozessen zunehmend an Bedeutung. Im Fall von tertiären Alkoholen und den zugehörigen Estern finden vor allem Lipasen ihre Anwendung.^[5,11–13] Durch den Einsatz dieser Biokatalysatoren ist es theoretisch möglich, Prozesse ressourcenschonender, umweltfreundlicher und effektiver zu gestalten.^[14] Die Nachhaltigkeit der Produkt- und Prozessgestaltung spielt eine immer wichtiger werdende Rolle, da die Bedürfnisse der heutigen Generation berücksichtigt werden sollen, ohne die Fähigkeit künftiger Generationen zu beeinträchtigen. Hierzu wurde ein Bericht „*Our common future*“ geschrieben, in dem der Begriff der Nachhaltigkeit große Aufmerksamkeit erlangte.^[15] Die Anforderungen an eine „Grüne Chemie“, dessen Begriff im Jahr 1990 von Kirchhoff *et al.*, geprägt wurde, sind in den zwölf Prinzipien der Grünen Chemie festgehalten worden:^[15–18]

1. Abfallvermeidung
2. Atomökonomie
3. Vermeidung von toxischen Chemikalien
4. Entwicklung sicherer Produkte
5. Verwendung von unschädlichen Lösungsmitteln und Hilfsstoffen
6. Energieeffizienz
7. Verwendung erneuerbarer Rohstoffe
8. Verkürzte Syntheserouten (Vermeidung von Derivatisierungen)
9. Verwendung von Katalysatoren anstelle von Reagenzien in stöchiometrischen Mengen
10. Entwicklung von abbaubaren Produkten
11. Echtzeitanalyse zur Vermeidung von Umweltverschmutzung
12. Sichere Prozesse

Einleitung

Durch die Anwendung biokatalytischer Prozesse, können viele der oben aufgeführten Aspekte berücksichtigt werden, denn Enzyme arbeiten meistens bei milden Reaktionsbedingungen, wie Raumtemperatur und Atmosphärendruck. Außerdem können nicht toxische Lösungsmittel eingesetzt werden. Aufgrund der zumeist exzellenten Chemo-, Regio- und Stereoselektivität kann auf komplizierte und mehrstufige Syntheserouten häufig verzichtet werden, was eine Einsparung der Abfallmengen und zudem eine gute Energieeffizienz, sowie Atomökonomie zur Folge hat.^[14] Durch die fortwährende Entwicklung in der Mikro- und Molekularbiologie gibt es inzwischen eine große Auswahl an Enzymen und „*designer cells*“, die auf ihr Anwendungsgebiet zugeschnitten sind.^[19]

Auch die Kombination von biokatalytischen Prozessen mit chemokatalytischen Prozessen kann den Anforderungen an die „Grüne Chemie“ gerecht werden.^[15] Bisweilen gibt es für die Synthese von enantiomerenreinen, sekundären Alkoholen Prozesse, in denen Lipasen mit Oxovanadium-Katalysatoren kombiniert werden und so die entsprechenden enantiomerenreinen Ester mit teilweise nahezu vollständigem Umsatz synthetisiert werden können. Durch die Kompatibilität von Bio - und Chemokatalysator können die Reaktionen in einem Reaktionsgefäß durchgeführt werden (Eintopf-Prozess), sodass aufwändige Aufarbeitungsschritte nach den Teilreaktionen wegfallen und Abfallmengen, sowie der Einsatz von Chemikalien minimiert werden können. Dabei werden sowohl das Enzym als auch die Oxovanadium-Komponenten in katalytischen Mengen eingesetzt und für mehrere Reaktionszyklen wiederverwendet.^[20–24]

Eine Ausweitung dieser Reaktionsprozesse auf andere Substanzklassen, wie tertiäre Alkohole und deren korrespondierende Ester, ist aufgrund der vielen oben genannten Vorteile dieser Reaktionsführung von großem Interesse.

2 Dynamisch-kinetische Racematspaltung

2.1 Stand der Wissenschaft

2.1.1 Alkohole

Alkohole stellen eine sehr wichtige Substanzklasse in der organischen Chemie dar. Es handelt sich dabei um Verbindungen, bei denen eine oder mehrere Hydroxygruppen an unterschiedliche aromatische oder aliphatische Kohlenstoffatome gebunden sind.^[25] Unterschieden wird zwischen drei Gruppen von Alkoholen. Bei primären Alkoholen (A) wird ein Wasserstoffatom des primären Kohlenstoffatoms durch eine Hydroxygruppe ersetzt. Sekundäre Alkohole (B) enthalten eine Hydroxygruppe anstelle eines Wasserstoffatoms am sekundären Kohlenstoffatom und tertiäre Alkohole (C) entsprechend am tertiären Kohlenstoffatom. Folglich besteht die Besonderheit von tertiären Alkoholen darin, dass alle Wasserstoffatome des stereogenen Zentrums substituiert sind (Abbildung 2-1).

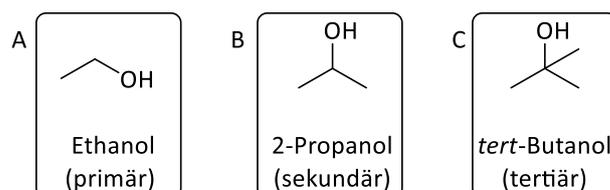


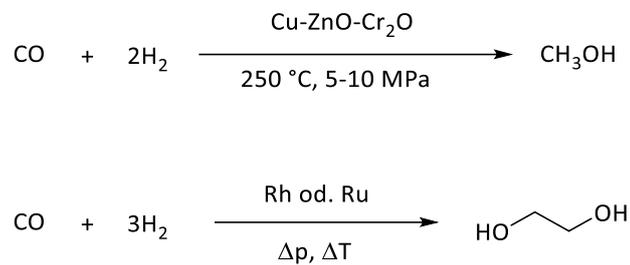
Abbildung 2-1: Darstellung eines primären (A), sekundären (B) und tertiären (C) Alkohols.

Die Struktur der Alkohole ähnelt grundsätzlich der von Wasser. Das Sauerstoffatom ist annähernd sp^3 -hybridisiert, was zu einer tetraedrischen Struktur führt.^[25] Aufgrund der Elektronegativität des Sauerstoffatoms handelt es sich um polarisierte Verbindungen mit einem Dipolmoment. Alkohole sind in der Lage Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden, was die verhältnismäßig hohen Siedepunkte dieser Substanzklasse erklärt. Die oben genannten Eigenschaften führen zudem zu einer guten Löslichkeit in Wasser, die von der Größe des hydrophoben Restes abhängt.^[25,26]

Diese Charakteristika führen dazu, dass vor allem einfache Alkohole, wie Methanol, Ethanol und Isopropanol in der chemischen Industrie als Lösungsmittel verwendet werden. Komplexere Strukturen, wie sekundäre oder tertiäre Alkohole mit umfangreichen Resten finden ebenfalls ihre Anwendung in der chemischen Synthese und vor allem auch in der pharmazeutischen Industrie. Hier werden allerdings bevorzugt enantiomerenreine Verbindungen benötigt, damit eine pharmakologische Wirkung erzielt werden kann.^[25,26]

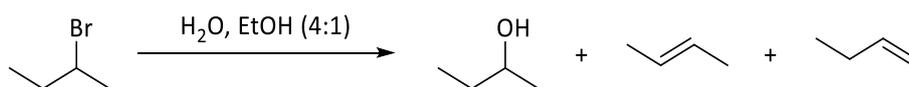
2.1.2 Chemische Synthesen von Alkoholen

Wie bereits erwähnt, werden Alkohole häufig als Lösungsmittel verwendet. Aufgrund dessen ist eine Herstellung in einem Multi-Tonnen Maßstab unabdingbar. Eine Möglichkeit für die Darstellung von einfachen Alkoholen, wie Methanol oder 1,2-Ethylenglycol, welche als ebensolche Lösungsmittel in der chemischen Industrie verwendet werden, ist die Hydrierung.^[25] In diesem großtechnischen Prozess werden Methanol oder 1,2-Ethylenglycol aus Synthesegas gewonnen. Für das ursprüngliche Hochdruckverfahren (250-350 bar) werden Zinkoxid-Chromoxid-Mischkatalysatoren verwendet, sodass sich primäre Alkohole in großem Maßstab herstellen lassen (Schema 2-1).



Schema 2-1: Reaktionsschema zur großtechnischen Herstellung von Methanol bzw. 1,2-Ethylenglycol.^[25]

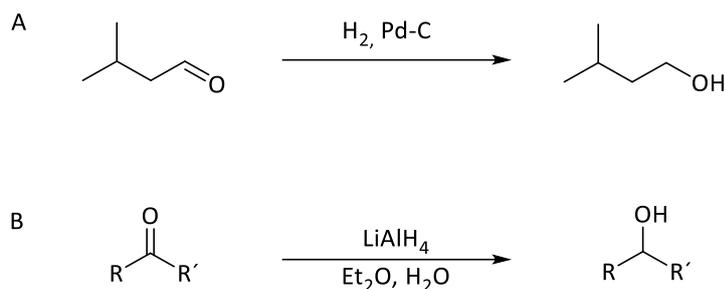
Um sekundäre Alkohole herzustellen, ist beispielsweise eine nucleophile Substitution von Halogenalkanen denkbar. Ein großer Nachteil dieser Reaktion ist jedoch, dass eine bimolekulare Eliminierung in sterisch gehinderten Systemen stattfinden kann. Eine E1-Nebenreaktion bei tertiären Halogeniden führt zur Bildung von internen, bzw. terminalen Alkenen (Schema 2-2).^[25]



Schema 2-2: Reaktionsschema zur Synthese eines sekundären Alkohols ausgehend von einem Halogenalkan.^[25]

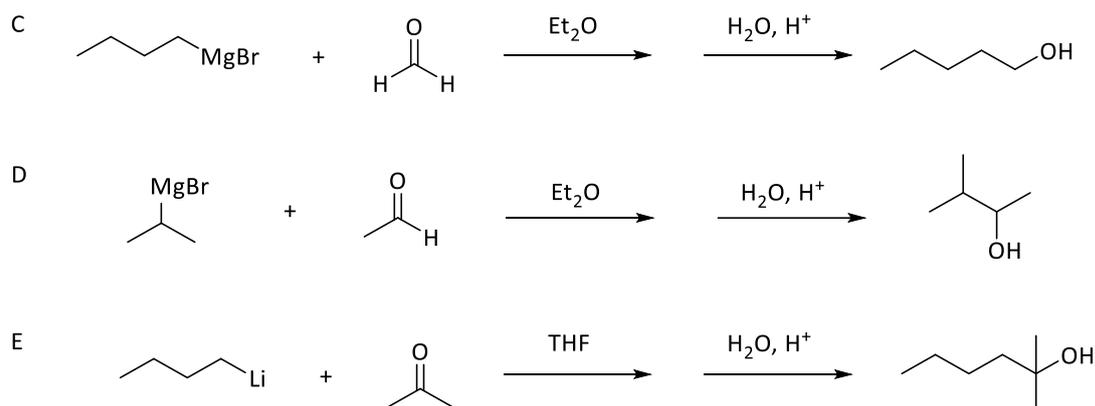
Eine außerdem weit verbreitete Methode zur Darstellung von primären und sekundären Alkoholen ist die Reduktion aus Aldehyden bzw. Ketonen (Schema 2-3).^[25,27] Dabei führt die Reduktion mit bspw. molekularem Wasserstoff oder Hydriden von Aldehyden zu primären Alkoholen (A) und die Reduktion von Ketonen liefert sekundäre Alkohole (B). Als Reduktionsmittel haben sich unter anderem Pd/C und LiAlH₄ als geeignet herausgestellt.

Stand der Wissenschaft



Schema 2-3: Reaktionsschema zur Synthese von primären (A) und sekundären (B) Alkoholen ausgehend von Aldehyden bzw. Ketonen.^[25,27]

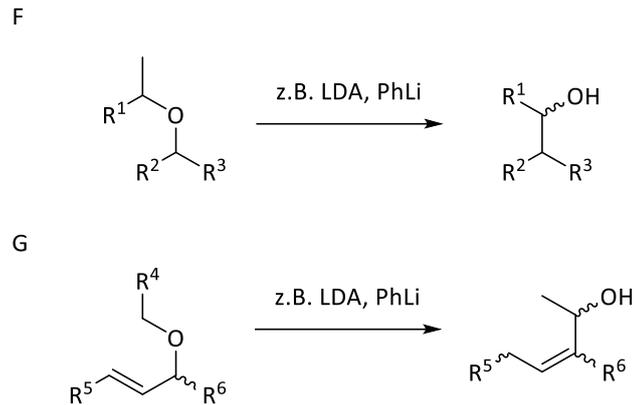
Die oben beschriebenen Syntheserouten sind nur für die Darstellung von primären und sekundären Alkoholen geeignet. Um auch tertiäre Alkohole synthetisieren zu können, eignet sich die Verwendung von Grignard-Reagenzien. Auch in diesem Fall dienen Aldehyde bzw. Ketone als Ausgangsreagenzien. Aus dem einfachsten Aldehyd (Formaldehyd) lässt sich ein primärer Alkohol (C) synthetisieren. Die Verwendung von komplexeren Aldehyden liefert sekundäre Alkohole (D) und Ketone werden zur Herstellung der tertiären Alkohole (E) eingesetzt (Schema 2-4).^[25,28]



Schema 2-4: Reaktionsschema zur Synthese von primären (C), sekundären (D) und tertiären (E) Alkoholen ausgehend von Grignard-Reagenzien und Aldehyden bzw. Ketonen.

Weitere bekannte Strategien zur Synthese von Alkoholen sind die 1,2-Wittig-Umlagerung (F), die eine basen-induzierte Reaktion eines Ethers zu sekundären oder tertiären Alkoholen darstellt. Die 2,3-Wittig-Umlagerung (G) hingegen ermöglicht die Synthese von homoallylischen Alkoholen aus Allylethern. Diese Reaktion verläuft ebenfalls basen-induziert und findet bei tiefen Temperaturen statt (Schema 2-5).^[27,29]

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen



Schema 2-5: Reaktionsschema zur 1,2-Wittig-Umlagerung (F) und zur 2,3-Wittig-Umlagerung (G).^[29]

Auch die Barbier-Reaktion oder auch Barbier-Umlagerung liefert sekundäre oder tertiäre Alkohole, indem eine Reaktion zwischen einem Alkylhalogenid und einer Carbonylgruppe an einer metallischen Oberfläche stattfindet. Diese Reaktion ist nah verwandt mit der oben beschriebenen Grignard-Reaktion.^[29,30]

2.1.3 Tertiäre Alkohole

2.1.3.1 Bedeutung und Verwendung von tertiären Alkoholen

Tertiäre Alkohole stellen eine besondere Substanzklasse dar, die in einer Vielzahl von bioaktiven Naturprodukten, in nicht-Naturprodukten, in der chemischen Industrie und vor allem in der pharmazeutischen Chemie ihre Anwendung finden.^[1,2,7]

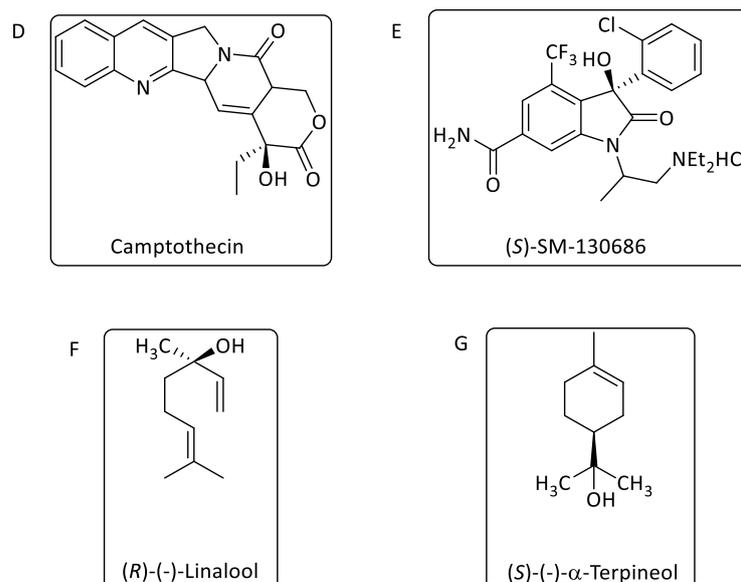
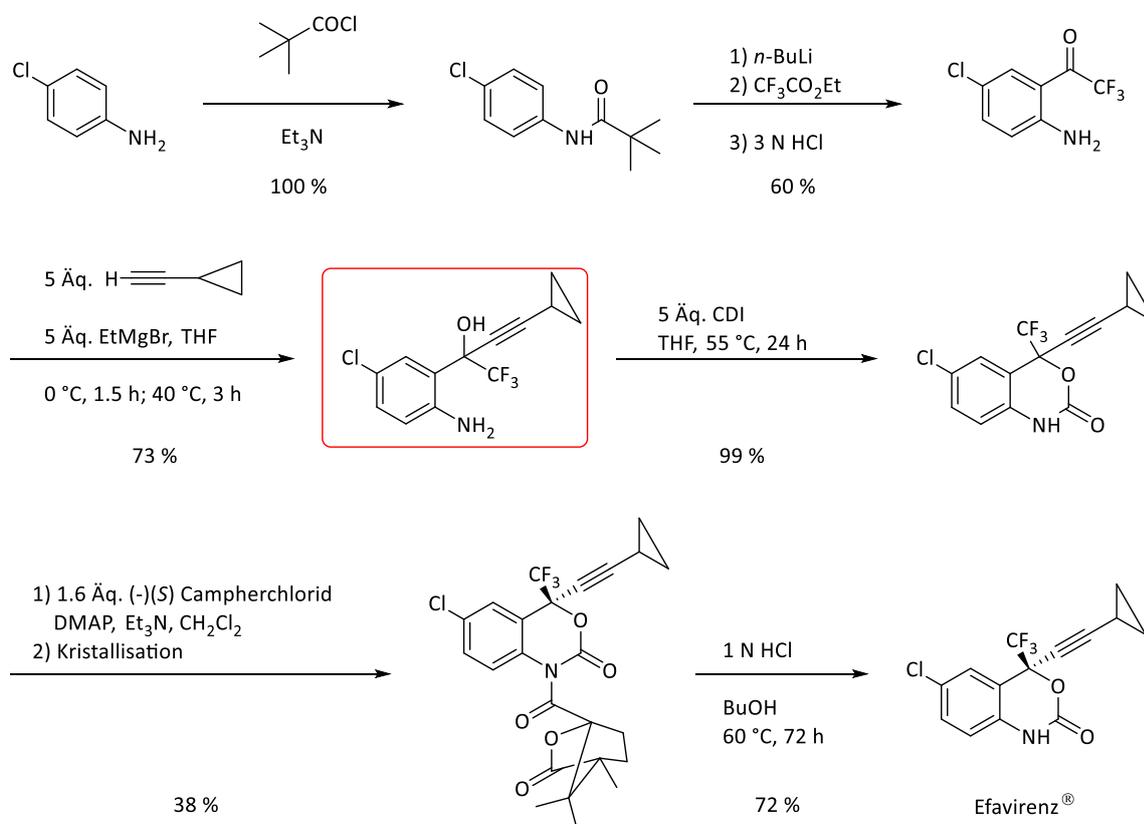


Abbildung 2-2: Beispiele für natürlich und nicht-natürlich vorkommende Substanzen, die einen tertiären Alkohol als Strukturmerkmal enthalten.

Sie dienen vielfach als wichtige *Building Blocks* (Bausteine) und werden häufig sowohl in der klassisch-chemischen Synthese als auch in der biochemischen Synthese eingesetzt. Einige Beispiele für sowohl natürlich (D, F, G) als auch nicht-natürlich vorkommenden (E) tertiäre Alkohole sind in Abbildung 2-2 dargestellt. Bei allen abgebildeten Verbindungen handelt es sich um chirale, optisch aktive tertiäre Alkohole, sodass die Entdeckung von neuen Syntheserouten und alternativer Synthesestrategien dieser Substanzklasse von zentraler Bedeutung ist. Sowohl das abgebildete Linalool (F), als auch Terpeneol (G) werden als Duftstoffe eingesetzt und zum Beispiel in der Seifen- oder Parfümherstellung verwendet.^[1,2,31] Ein bekanntes Beispiel, bei dem ein chiraler tertiärer Alkohol in der pharmazeutischen Industrie aufkommt, ist das in der Chemotherapie eingesetzte Camptothecin (D).^[3]

Zusätzlich werden tertiäre Alkohole häufig als *Building Blocks* bei komplexeren Syntheserouten benötigt. Ein Beispiel hierfür ist die Synthese von Efavirenz® (Schema 2-6). Dieser Wirkstoff, der zur Behandlung von HIV eingesetzt wird, wurde im Jahr 1998 erstmalig zugelassen und kann nach der in Schema 2-6 dargestellten Syntheseroute synthetisiert werden.^[32] Für die Herstellung wird ein tertiärer Alkohol (in rot umrandet) als Zwischenstufe benötigt. Die Vielzahl der beschriebenen Beispiele veranschaulicht ein weiteres Mal die enorme Wichtigkeit dieser Substanzklasse.



Schema 2-6: Eine Möglichkeit zur Darstellung von Efavirenz®, bei der ein chiraler tertiärer Alkohol (rot umrandet) als Zwischenstufe entsteht.^[32]

2.1.3.2 Chemische Synthesen chiraler tertiärer Alkohole

Wie bereits in Abschnitt 2.1.3.1 erwähnt, ist die Synthese von chiralen Alkoholen hinsichtlich vielfältiger Anwendungsmöglichkeiten von enormer Bedeutung, stellt aber gleichzeitig, z.B. aufgrund ihrer Instabilität und Neigung zur Hydrolyse und Eliminierung, sowie aufgrund ihrer komplexen räumlichen Struktur oftmals eine große Herausforderung dar.^[31] Für sekundäre Alkohole gestaltet sich die Darstellung im Vergleich dazu einfach, da eine kinetische Racematspaltung eines racemischen Gemisches, die asymmetrische nucleophile Addition an Aldehyde oder auch die Reduktion von Ketonen zu den gewünschten Produkten führt.^[7,33] Trotz umfangreicher Forschung ist die asymmetrische Synthese von tertiären Alkoholen nach wie vor schwierig und hält einige Hindernisse bereit. Grundsätzlich wird zwischen acht verschiedenen Synthesestrategien unterschieden (Abbildung 2-3), mit deren Hilfe tertiäre Alkohole in enantiomerenreiner Form dargestellt werden können:^[7]

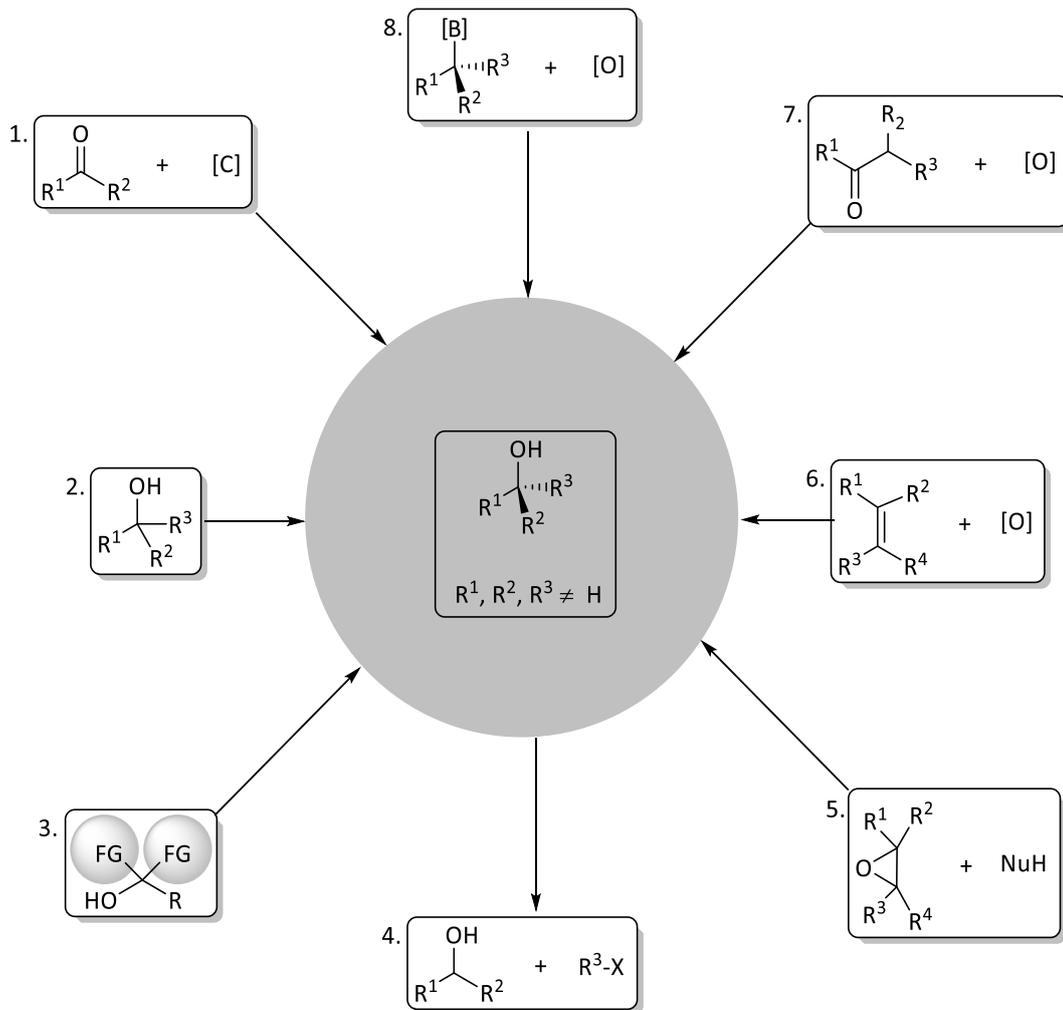
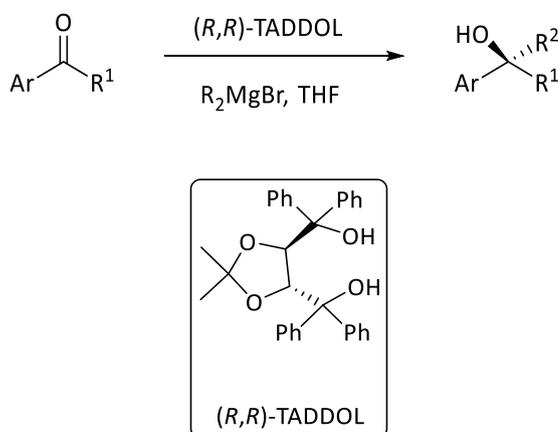


Abbildung 2-3: Übersicht über die Synthesestrategien zur Darstellung von chiralen tertiären Alkoholen.^[7]

1. Addition von Kohlenstoff-Nukleophilen an Ketone
2. Kinetische Racematspaltung racemischer tertiärer Alkohole
3. Desymmetrisierung von prochiralen tertiären Alkoholen
4. α -Alkylierung von racemischen sekundären Alkoholen
5. Ringöffnung von Epoxiden
6. Dihydroxylierung von Alkenen
7. α -Hydroxylierung von α - α -disubstituierten Carbonyl-Komponenten
8. Stereospezifische oxidative Hydroxylierung von chiralen tertiären Boronsäuren

Aufgrund der Vielfalt an Reaktionsmöglichkeiten soll im Folgenden nur auf vereinzelte Syntheserouten eingegangen werden. Ein schon lange bekannter Weg enantiomerenreine tertiäre Alkohole darzustellen, ist die Addition von metallorganischen Reagenzien an prochirale Ketone, wobei chirale Katalysatoren eingesetzt werden müssen, um die gewünschte Enantioselectivität zu erzeugen. Mithilfe der von Seebach und Weber entwickelten Methode (siehe Schema 2-7), bei der Alkyl-Grignard-Reagenzien an Ketone addiert werden und (*R,R*)-TADDOL ($\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanolals) als chiraler Ligand zur enantioselectiven Reduktion der Ketone eingesetzt wird, können besonders für Alkylarylketone sehr gute Ergebnisse erzielt werden.^[34,35] Ein großer Nachteil dieser Reaktion hinsichtlich „grüner Chemie“ besteht darin, dass (*R,R*)-TADDOL in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden muss, um hohe Enantioselectivitäten erzielen zu können.

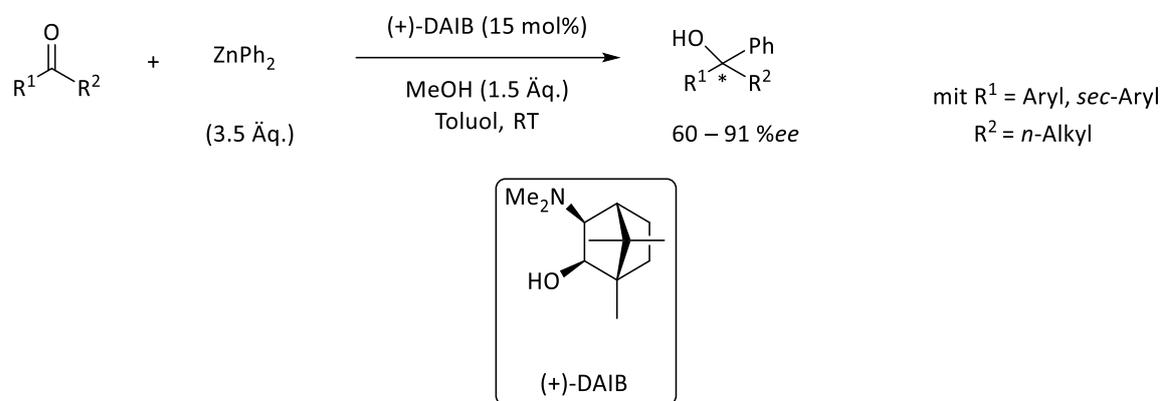


Schema 2-7: Addition metallorganischer Reagenzien an prochirale Ketone zur Synthese von tertiären Alkoholen.^[35]

Weiterhin ist der Einsatz von unreaktiven Zinkreagenzien eine weit verbreitete Methode zur Synthese chiraler tertiärer Alkohole. Normalerweise gehen Organozinkreagenzien aufgrund ihrer geringen Nucleophilie keine Reaktion mit Aldehyden ein. Durch die Zugabe von chiralen Promotoren und dem Einsatz von Titan-tetraisopropoxid konnten Aldehyde dennoch an Organozinkreagenzien addiert und hervorragende Selektivitäten erzeugt werden. Eine

Übertragung dieses Systems auf die Substanzklasse der Ketone war zunächst aufgrund der geringeren Elektrophilie (im Gegensatz zu Aldehyden) nicht möglich.^[36,37]

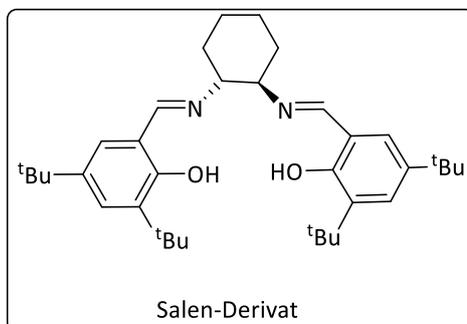
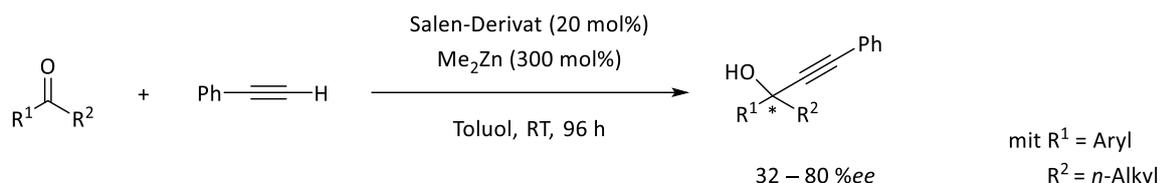
Dosa und Fu ist es gelungen, eine derartige Reaktion im Jahr 1998 durchzuführen. Diphenylzink konnte an verschiedene Ketone in Gegenwart von Methanol und katalytischen Mengen von 3-*exo*-(Dimethylamino)isoborneol ((+)-DAIB), welches als Promotor agierte, addiert werden (Schema 2-8). Die entsprechenden Benzylalkohole konnten mit guten Enantioselektivitäten (60 %*ee* – 91 %*ee*) erhalten werden.^[38]



Schema 2-8: Reaktionsschema zur Synthese von enantiomerenreinen tertiären Alkoholen mit Organozinkreagenzien und (+) - DAIB als Promoter.

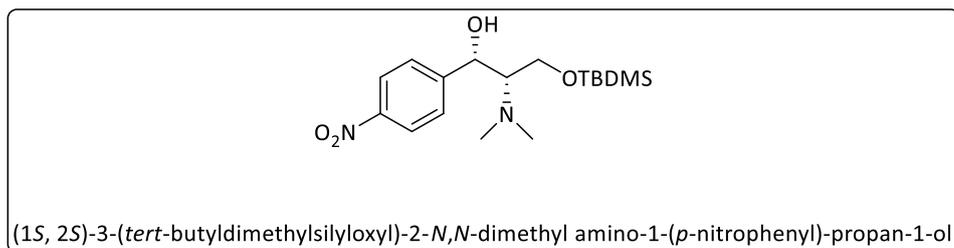
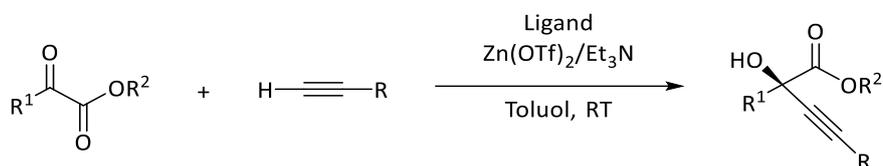
Weiterentwickelt wurde dieser Reaktionstyp im Jahr 2003 von Cozzi. Ihm ist es erstmals gelungen Ketone mit Alkinen in Form von einfachen Acetylderivaten umzusetzen (Schema 2-9). Als Promoter diente in diesem Fall ein Salen-Derivat. Dieses ist in der Lage als bifunktionaler Lewis-Säure-Lewis-Base-Katalysator zu agieren. Durch die Verwendung von Zn-Salen konnte die Reaktivität der Ketone gegenüber dem Angriff des Zinkalkinyls erhöht und somit eine Reaktion des Phenylacetyls mit diversen Ketonen ermöglicht werden. Nach der Optimierung der Reaktionsparameter wurde somit eine gute Modellreaktion mit einfacher Versuchsdurchführung etabliert. Die Enantioselektivitäten sind in diesem Fall allerdings mit 32 %*ee* – 80 %*ee* nicht exzellent.^[36,39]

Stand der Wissenschaft



Schema 2-9: Reaktionsschema zur Synthese von tertiären Alkoholen mit Acetylderivaten und einem Salen-Derivat als Promotorreagenz.

Liegen sehr elektrophile Ketone vor, findet die Methode von Tang *et al.* ihre Anwendung, bei der die Acetylene sowohl als Nucleophil als auch als Lösungsmittel dienen (Schema 2-10). Auch in diesem Fall können gute Enantioselektivitäten von bis zu 89 %ee erreicht werden.^[36,40]

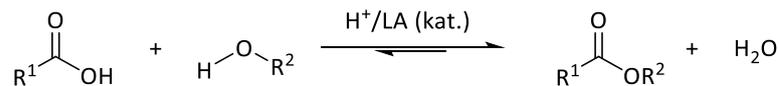


Schema 2-10: Schema zur Darstellung von Propargylalkoholen mittels Organozinkreagenzien und einem chiralen Aminoalkohol-basiertem Liganden.^[40]

Die oben genannten Syntheserouten bilden nur einige, gängige Methoden zur Synthese enantiomerenreiner, tertiärer Alkohole mittels asymmetrischer Synthese ab. Wie Abbildung 2-3 zu entnehmen ist, gibt es neben der Addition von Kohlenstoffnucleophilen an Ketone viele weitere Möglichkeiten tertiäre Alkohole zu generieren.^[7] Da diese Methoden für die vorliegende Arbeit nicht relevant sind, soll aber nicht genauer darauf eingegangen werden.

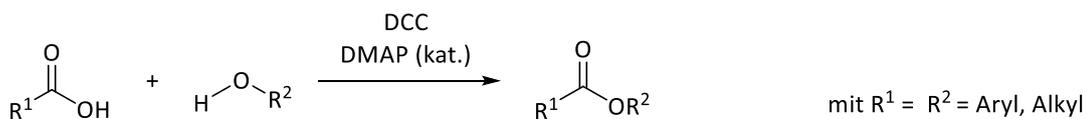
2.1.4 Chemische Veresterung von Alkoholen

Neben den tertiären Alkoholen sind auch deren korrespondierende Ester von zentraler Bedeutung für Wissenschaft und Industrie. Für die Herstellung dieser Substanzklasse sind zahlreiche Methoden beschrieben worden. Aufgrund der Übersichtlichkeit und der Bedeutung für diese Arbeit soll im Folgenden nur auf ausgewählte Methoden näher eingegangen werden. Eine Möglichkeit Ester herzustellen besteht darin, Alkohole mit Carbonsäuren in einer Lewis- oder Brönstedt-katalysierten Veresterung zu versetzen.^[29]



Schema 2-11: Säure-katalysierte Fischer-Veresterung mit einer Carbonsäure und einem Alkohol als Ausgangsreagenzien.

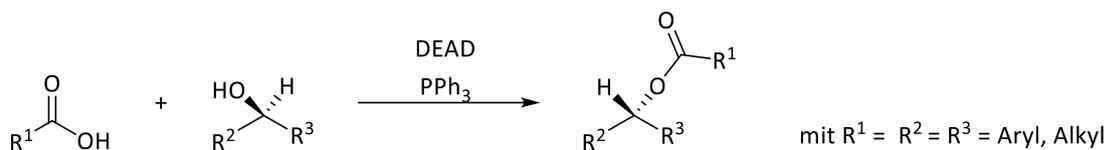
Bei der sogenannten Fischer-Veresterung (Schema 2-11) handelt es sich um eine Gleichgewichtsreaktion. Durch das kontinuierliche Entfernen des Produktes kann das Gleichgewicht folglich auf die Produktseite verschoben werden. Um auch säurelabile und sterisch gehinderte Verbindungen, wie bspw. ringförmige Alkohole, als Ausgangsreagenzien verwenden und umsetzen zu können, eignet sich die Steglich-Veresterung (Schema 2-12). Für diesen Reaktionstyp werden Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) eingesetzt.^[29] Da es sich bei beiden Verbindungen um hochreaktive Substanzen handelt, kann die Bildung des gewünschten Esters durch die Zugabe der oben genannten Stoffe in katalytischen Mengen, schneller ablaufen.



Schema 2-12: Veresterung von sterisch gehinderten und säurelabilen Edukten mithilfe der Steglich-Veresterung.^[29]

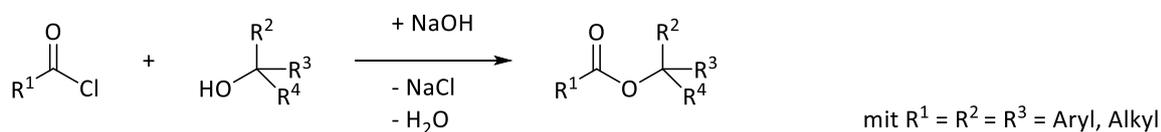
Eine ebenfalls weit verbreitete Methode, mit der allerdings lediglich primäre und sekundäre Alkohole verestert werden können, ist die 1967 entwickelte Mitsunobu-Reaktion (Schema 2-13). Hier werden sowohl Triphenylphosphin als auch Diethylazodicarboxylat zugesetzt, welche zu einem Betain reagieren, das wiederum in der Lage ist, die Carbonsäure zu deprotonieren. Eine Besonderheit dieser Reaktion besteht darin, dass sekundäre Alkohole mit einer Inversion reagieren, wenn sich die Hydroxygruppe am Stereozentrum befindet.^[29,41]

Stand der Wissenschaft



Schema 2-13: Mitsunobu-Reaktion zur Synthese von Estern aus sekundären Alkoholen und Carbonsäuren.^[41]

Zusätzlich soll noch die 1883 erstmals erwähnte Schotten-Baumann-Methode beschrieben werden. Alkohole werden so mit Carbonsäurechloriden in wässrigen Alkalihydroxid-Lösungen zu den entsprechenden Estern umgesetzt (Schema 2-14).^[29,42] Anhand dieser Methode können auch tertiäre Alkohole, die sich in den meisten Fällen durch ihren großen sterischen Anspruch und ihre Instabilität gegenüber Säuren kennzeichnen, in ihre korrespondierenden Ester überführt werden.^[29,43]

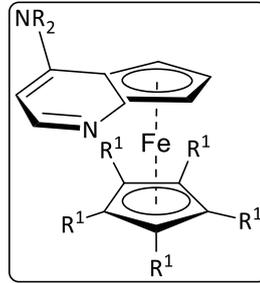
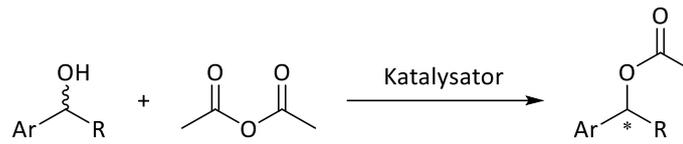


Schema 2-14: Schotten-Baumann-Methode zur Acetylierung von Alkoholen mit Carbonsäurechloriden.

Weiterentwickelt wurde diese Reaktion im Jahr 1898 von Alfred Einhorn. Die Einhorn-Variante der Schotten-Baumann-Acetylierung wird in einem tertiären Amin, wie bspw. Pyridin, durchgeführt.^[42] Dieses kann zunächst mit dem Säurechlorid zu einer Pyridiniumverbindung reagieren, die hochreaktiv ist und von dem Alkohol nucleophil angegriffen werden kann, sodass ein Ester entsteht. Da der entstehende Chlorwasserstoff als Hydrochlorid an das Pyridin gebunden wird, kann hier eine Verseifung des Esters vermieden werden, wenn unter trockenen Bedingungen gearbeitet wird. Durch eine Zugabe von DMAP kann die Acetylierung des Alkohols noch besser katalysiert und beschleunigt werden.^[41]

Zuletzt soll die von Fu entwickelte Methode dargestellt werden, mit deren Hilfe es möglich ist enantiomerenreine Acetate zu erzeugen. Ihm ist es gelungen einen Katalysator zu entwickeln, der ein planar-chirales Derivat des häufig eingesetzten Dimethylaminopyridins (DMAP) darstellt. Racemische Alkohole können so mit Anhydriden zu den entsprechenden Acetaten umgesetzt werden. Dabei ist es möglich E-Werte von bis zu 200 zu erzielen.^[44]

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen



Schema 2-15: Reaktionsschema zur Synthese eines Acetats aus einem racemischen Alkohol und einem Anhydrid durch Einsatz von planar-chiralem DMAP.^[44]

2.1.5 Biokatalyse in der organischen Synthese

Die Anwendung der Biokatalyse erfreut sich zunehmender Beliebtheit und ist inzwischen sowohl im akademischen Bereich als auch in der industriellen und pharmazeutischen Chemie ein vielfach eingesetztes Werkzeug.^[19]

Enzyme sind in der Lage viele, für die organische Synthese essenzielle, Reaktionen zu katalysieren. Einige wichtige Beispiele sind Redoxreaktionen, C-C-Bindungsbildungsreaktionen und Hydrolysereaktionen.^[14] Galt der Einsatz von Biokatalysatoren aufgrund der geringen Substratbreite, der limitierten Stabilität in organischen Lösungsmitteln, der schlechten Effektivität bei der Verwendung von Wildtyp-Enzymen und nicht zufriedenstellender volumetrischer Produktivität aufgrund der starken Verdünnung von Substraten und Produkten vor einiger Zeit noch als industriell nicht anwendbar, stellt es heutzutage eine gute, wenn nicht sogar bessere Alternative zur klassisch-chemischen Synthese dar.^[14]

Durch die Entwicklungen in der Mikrobiologie und Molekularbiologie gibt es eine große Breite an Enzymen mit außergewöhnlicher Leistung, die genau auf bestimmte Anwendungen zurechtgeschnitten sind. Ein sehr großer Vorteil von Enzymen ist die hohe Selektivität, durch die die Synthese von optisch reinen, komplexen Molekülen mit mehreren Stereozentren deutlich vereinfacht wird.^[45] Dieser Aspekt ist besonders für die pharmazeutische Industrie von großer Bedeutung. Die hohe Regio- und Stereospezifität führt außerdem dazu, dass die Bildung von Nebenprodukten vereinfacht oder teilweise vollständig vermieden werden kann, wodurch

Ausbeuten erhöht und Aufarbeitungs- und Auftrennungsschritte verringert oder gänzlich vermieden werden können. Da Enzyme aus natürlichen Organismen gewonnen werden, kann die Verwendung von harschen Reaktionsbedingungen, wie hohen Temperaturen, hohen Drücken und stark sauren oder basischen Reaktionsbedingungen sowohl die Stabilität als auch die Aktivität von Biokatalysatoren herabsetzen, sodass biokatalytische Reaktionen meistens unter milden Reaktionsbedingungen (Raumtemperatur, Atmosphärendruck) durchgeführt werden müssen.^[14] Im Sinne der „grünen Chemie“ können so nachhaltigere, umweltfreundlichere und ökonomischere Prozesse entwickelt werden, mithilfe derer z.B. Energiekosten gesenkt und üblicherweise große Abfallmengen reduziert werden können.^[14]

Stetig werden neue, hocheffiziente Biokatalysatoren („*designer cells*“) und biokatalytische Prozesse entwickelt, sodass diese, auch durch die große Interdisziplinarität (Mikrobiologie, Genetik, Molekularbiologie, organische Synthese und Reaktionstechnik) im Bereich der Biokatalyse, zunehmend in industriellen Prozessen verwendet werden.^[19]

2.1.6 Enzymklassen

Enzyme werden entsprechend der *Enzym Nomenklatur* in sechs unterschiedliche Hauptklassen unterteilt. Jedem Enzym wird zusätzlich innerhalb der Hauptklasse ein Klassifizierungscode (*Enzyme-Classification-Number*/(EC)) zugeordnet.^[46] Die Einteilung erfolgt entsprechend der Reaktion, die von dem jeweiligen Enzym katalysiert wird. Die erste Enzymklasse wird dabei von den Oxidoreduktasen dargestellt.^[14,47] Mit Hilfe der Oxidoreduktasen können verschiedene Reduktions- und Oxidationsprozesse, wie zum Beispiel die Reduktion von C=O oder C=C-Bindungen, katalysiert werden. Auch für die Kofactor-Regenerierung sind sie von großer Bedeutung.^[14] Die zweite Enzymklasse wird von den Transferasen gebildet. Sie katalysieren die Übertragung von funktionellen Gruppen, wie zum Beispiel Amino-, Acyl- oder Phosphoryl-Gruppen. Ein großer Anwendungsbereich von Transferasen ist die Synthese von Aminosäuren und Aminen.^[14,48]

Die dritte Enzymklasse, die durch die Hydrolasen abgedeckt wird, ist die am weitesten in der Industrie verbreitete Substanzklasse. Hydrolasen, zu denen auch die Lipasen (EC 3.1.1.3) gehören, sind in der Lage die Hydrolyse von Estern, Amiden, Lactonen, Epoxiden, Nitrilen und vielen weiteren Substanzklassen zu katalysieren. Eine Besonderheit der Lipasen ist, dass sie zusätzlich auch die Umkehrreaktion, also die Bildung der oben genannten Verbindungen, katalysieren können. Ihre Anwendung, auch in der industriellen Chemie, ist aus mehreren Gründen sehr

attraktiv. Zum einen sind die meisten Hydrolasen kommerziell erhältlich und verhältnismäßig preisgünstig.^[49] Zum anderen benötigen sie keinen Kofaktor und aus diesem Grund auch kein Kofaktor-Regenerierungssystem, was ihre Anwendung stark vereinfacht.

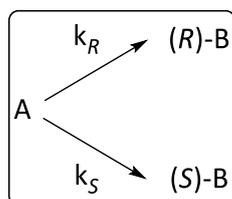
Lyasen repräsentieren die vierte Enzymklasse. Mit ihrer Hilfe können neue C(Nu)-XH (X = C, N, O) Bindungen geknüpft werden. Verglichen mit klassisch-chemischen C-C-Bindungsbildungsreaktionen ist die Anwendung von Lyasen bisher gering. Isomerasen sind Enzyme, die der fünften Klasse zugeordnet werden und wie der Name sagt, für die geometrische oder strukturelle Veränderung eines Moleküls sorgen können. Die Art der Isomerisierung kann sehr unterschiedlich sein, wie zum Beispiel Racemisierungsreaktionen, *cis-trans*-Isomerisierungen oder auch die Umlagerung von funktionellen Gruppen. Isomerasen werden häufig in Verbindung mit Enzymen einer anderen Klasse eingesetzt, um bspw. eine dynamisch-kinetische Racematspaltung durchführen zu können. Bei der letzten Klasse handelt es sich um die bislang wenig verwendeten Ligasen. Sie katalysieren das Verknüpfen zweier Moleküle durch eine kovalente Bindung. Problematisch ist hierbei, dass diese Enzyme nur in Kombination mit ATP als Kofaktor aktiv sind. Die Kofaktor-Regenerierung stellt *in situ* unter *in vitro* Reaktionsbedingungen allerdings immer noch eine große Herausforderung dar.^[14]

2.1.7 Lipasen in organischen Solventien

Wie in Abschnitt 2.1.6 bereits erwähnt, stellen die Lipasen eine sehr wichtige Enzymklasse dar, insbesondere in der industriellen und pharmazeutischen Chemie. Besonders attraktiv für die industrielle Anwendung ist dabei, dass Lipasen auch in purem, organischem Lösungsmittel aktiv sein können.^[50] Die Vorteile hierbei sind der im Vergleich zu Wasser niedrigere Siedepunkt, die bessere Löslichkeit unpolarer Substrate, die Minimierung von Deaktivierung und Substrat- und/oder Produktinhibierung, das reduzierte Risiko mikrobieller Kontamination und die Unterdrückung von Nebenreaktionen.^[50] Zudem ist eine Immobilisierung von Lipasen nicht zwingend notwendig. Die Reversibilität der Hydrolysereaktion in nicht-wässrigen Systemen stellt einen weiteren großen Vorteil dar, weil somit nicht nur die Hydrolyse von Acetaten, sondern auch die Acetylierung von Alkoholen ermöglicht wird. Hierfür werden lediglich geeignete Acyldonoren, wie Vinylacetat oder Isopropenylacetat benötigt.^[10,14,51,52] Die meisten Lipasen zeugen von exzellenter Selektivität, sodass außerdem eine stereoselektive Synthese mithilfe dieser Enzymklasse leicht möglich ist. Die große Bandbreite an kommerziell erhältlichen Lipasen führt dazu, dass eine Vielzahl von nicht-natürlichen Substraten mit deren Hilfe umgesetzt werden kann.^[10]

2.1.8 Zugang zu enantiomerenreinen Verbindungen mittels Biokatalysatoren

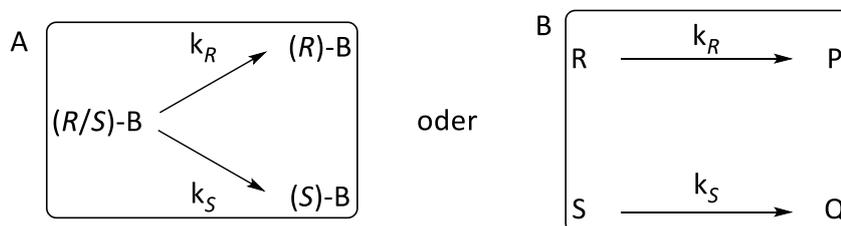
Der Zugang zu enantiomerenreinen Verbindungen mithilfe von Enzymen wird in zwei Methoden unterteilt, die sich hinsichtlich ihrer Ausgangsverbindungen unterscheiden. Eine Möglichkeit bietet die stereoselektive Synthese, bei der ein Molekül zielgerichtet mit einer bestimmten räumlichen Struktur aufgebaut wird.^[10] Dabei wird zwischen der absoluten stereoselektiven (asymmetrischen) Synthese, der diastereoselektiven Synthese und der enantioselectiven Synthese unterschieden (Schema 2-16).^[53]



Schema 2-16: Allgemeines Reaktionsschema zur stereoselektiven Synthese mit

k_R = Geschwindigkeitskonstante des (*R*)-Enantiomers, k_S = Geschwindigkeitskonstante des (*S*)-Enantiomers, A = Substrat und B = Produkt.

Eine Alternative stellt die Racematspaltung dar, bei denen die einzelnen Racemate einer Verbindung in ihre Enantiomere aufgetrennt werden (Schema 2-17 A). Die Racematspaltung kann wiederum in vier Untergruppen unterteilt werden. Die direkte, bevorzugte Kristallisation, die Kristallisation von diastereomeren Salzen, die Chromatographie und die kinetische Racematspaltung (KR), wobei im Folgenden genauer auf die kinetische Racematspaltung eingegangen werden soll (Schema 2-17 B).^[10]

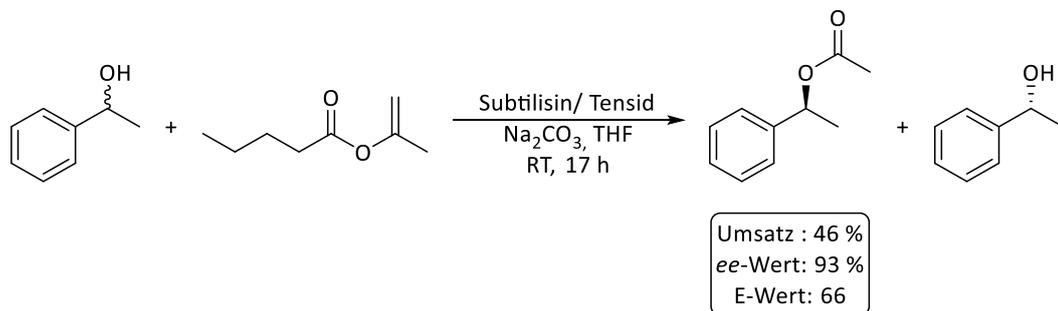


Schema 2-17: Allgemeines Reaktionsschema zur Racematspaltung (A) oder zur katalysierten kinetischen Racematspaltung (B) mit k_R = Geschwindigkeitskonstante des (*R*)-Enantiomers, k_S = Geschwindigkeitskonstante des (*S*)-Enantiomers und B, P und Q = Produkt.

Einen wesentlichen Aspekt für diesen Reaktionstyp stellen die unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten der einzelnen Enantiomere mit den in katalytischen Mengen

vorliegenden chiralen Einheiten, bspw. den Biokatalysatoren, Mikroorganismen oder auch Chemokatalysatoren, dar. Somit kann ein Enantiomer des Substrats schneller als das Andere in das entsprechende Produkt überführt werden ($k_R \neq k_S$).^[10,31] Dieser wesentlich Aspekt stellt jedoch auch eine Limitierung dieses Systems dar, da aufgrund der sogenannten Stereoselektivität der Katalysatoren die Ausbeute auf maximal 50 % limitiert ist. Um die Ausbeute auf 100 % steigern zu können, werden zum Beispiel *meso*-Verbindungen oder prochirale Substrate verwendet. Außerdem denkbar ist eine Stereoinversion.^[10]

Die kinetische Racematspaltung lässt sich gut am Beispiel von 1-Phenylethanol verdeutlichen, welches zur Substanzklasse der sekundären Alkohole zählt. Bäckvall *et al.* konnten im Jahr 2006 zeigen, dass sich der sekundäre Alkohol mithilfe von Subtilisin und verschiedenen Acyldonoren acetylieren lässt. Dabei konnten je nach Wahl des zugebenen Acyldonors und der eingesetzten Tenside gute Umsätze mit teilweise exzellenten *ee*-Werten erzielt werden. In Schema 2-18 ist ein Beispiel dargestellt, bei dem Isopropenylvalerat als Acyldonor eingesetzt und THF als Lösungsmittel verwendet wurde. Mithilfe dieser Reaktionsführung lassen sich Umsätze von bis zu 46 % und gute *ee*-Werte von 93 % *ee* des gewünschten Produktes erzielen.^[54]



Schema 2-18: Reaktionsschema zur kinetischen Racematspaltung von 1-Phenylethanol mit Subtilisin.^[54]

Ein weiteres Beispiel lieferte die Arbeitsgruppe um Lin *et al.* im Jahr 2018. Zur Acetylierung wurde in diesem Fall die CAL-B aus *Candida antartica* verwendet. Bei deren Untersuchungen wurden neben der Wahl eines geeigneten Acyldonors weitere Parameter, wie eine geeignete Reaktionstemperatur, die Enzymbeladung, das Verhältnis von sekundärem Alkohol zu Acyldonor, die Wiederverwendbarkeit der CAL-B und der Einfluss des Lösungsmittels untersucht. In nahezu allen Fällen ließen sich gute Umsätze und ausgezeichnete Enantioselektivitäten mit *ee*-Werten > 99 % *ee* mithilfe geeigneter Reaktionsbedingungen erzielen.^[55]

Neben der enzymatisch-kinetischen Racematspaltung kann die KR auch nicht-enzymatisch beispielsweise durch den Einsatz von chiralen Reagenzien durchgeführt werden.^[56] Da der Fokus

dieser Arbeit auf der enzymatisch-kinetischen Racematspaltung liegen wird, soll im Folgenden nicht näher darauf eingegangen werden.

2.1.9 Enantioselektivität

Um die Qualität einer enzymatischen KR beschreiben zu können, sind drei wichtige Größen von zentraler Bedeutung. Der Enantiomerenüberschuss (ee), der Umsatz (U) und die Enantioselektivität (E).^[57]

Der ee -Wert einer Reaktion wird über das Verhältnis beider Enantiomere einer Verbindung zueinander bestimmt:

$$\%ee_R = \frac{R - S}{R + S} \times 100 \text{ mit } R > S$$

Gleichung 2-1: Berechnung des ee -Wertes einer Reaktion über das Verhältnis beider Enantiomere einer Verbindung zueinander.

Hierbei ist R die Konzentration des (R)-Enantiomers einer Verbindung und S die Konzentration des (S)-Enantiomers. Dementsprechend liegt der ee -Wert für ein Racemat bei 0 % ee und für eine enantiomerenreine Substanz bei 100 % ee . Bestimmen lassen sich die ee -Werte zum Beispiel mithilfe chiraler GC oder chiraler HPLC.

Der E -Wert ist ein Maß für die Enantioselektivität einer Reaktion und lässt sich nach der folgenden Gleichung berechnen:

$$E_{RS} = \frac{\left(\frac{k_{cat}}{k_M}\right)_R}{\left(\frac{k_{cat}}{k_M}\right)_S}$$

Gleichung 2-2: Berechnung des E -Wertes einer Reaktion mit k_{cat} = Geschwindigkeitskonstante oder katalytische Produktivität und k_M = Michaelis-Menten Konstante.

Der E -Wert lässt sich zudem aus den drei Größen ee_S , ee_R und U wie folgt errechnen:^[14,57]

$$E = \frac{\ln[1 - U \cdot (1 + ee_S)]}{\ln[1 - U \cdot (1 - ee_S)]}$$

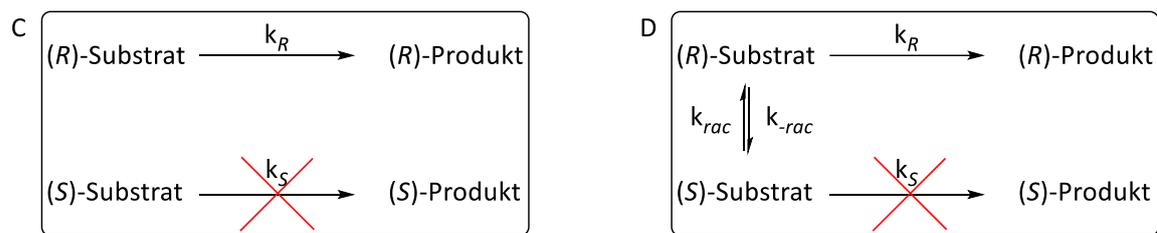
Gleichung 2-3: Berechnung des E -Wertes einer Reaktion mit U = Umsatz und ee_S = Enantiomerenüberschuss des Substrates.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Um den E-Wert berechnen zu können, werden folglich zwei der drei Variablen ee_S , ee_R oder U benötigt. E-Werte, die unter 15 liegen, gelten als nicht attraktiv, da die Reaktionen in diesem Fall keine enantiomerenreinen Produkte liefern. Werte zwischen 15 und 30 sind akzeptabel und bei E-Werten ≥ 30 , handelt es sich um hochselektive Reaktionen, die auch für die industrielle und pharmazeutische Industrie interessant sein können.^[10]

2.1.10 Dynamisch-kinetische Racematspaltung

Eine weitere beliebte Methode zur Steigerung der Ausbeute enantiomerenreiner Produkte auf theoretische 100 % stellt die dynamisch-kinetische Racematspaltung dar. Dabei wird das in einer kinetischen Racematspaltung (Schema 2-19 C) nicht-umgesetzte Enantiomer einer Verbindung, bestenfalls *in situ*, zu dem reaktiveren Enantiomer, zum Beispiel durch die Zugabe eines weiteren Biokatalysators oder eines Chemokatalysators, in das reaktivere Enantiomer überführt (Schema 2-19 D).



Schema 2-19: Darstellung der allgemeinen Reaktionsschemata für die kinetische Racematspaltung (C) (max. 50 % Ausbeute) und für die dynamisch-kinetischen Racematspaltung (D) (max. 100 % Ausbeute) mit k_R = Geschwindigkeitskonstante des (R)-Enantiomers und k_S = Geschwindigkeitskonstante des (S)-Enantiomers.

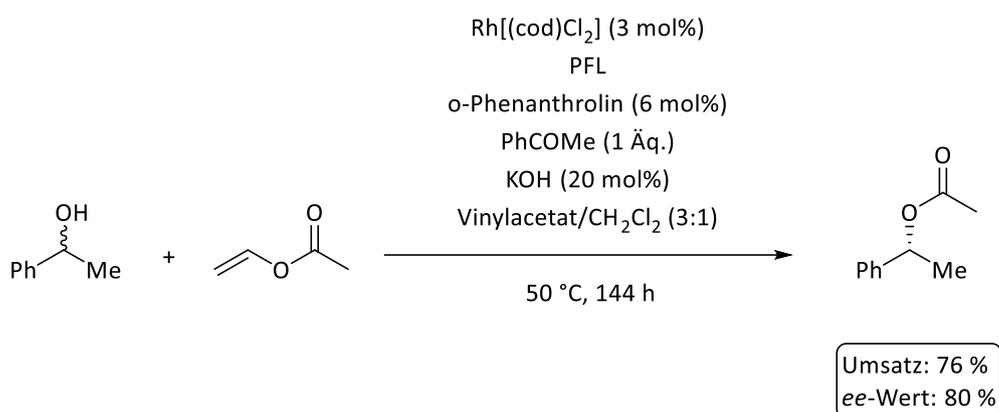
Der Unterschied zwischen der KR (C) und der DKR (D) besteht darin, dass im Falle der KR das unreaktive Enantiomer als Substrat zurückbleibt, während dieses bei der DKR (durch den *in situ* Zwischenschritt der Racemisierung) ebenfalls zum gewünschten Produkt umgesetzt werden kann (Schema 2-19).^[10,31,58]

2.1.10.1 Dynamisch-kinetische Racematspaltung von sekundären Alkoholen

Die DKR konnte bereits für sekundäre Alkohole etabliert werden. Durch eine Kombination von Bio- und Metall-Katalyse lassen sich enantiomerenreine Ester in hohen Ausbeuten erzielen. Für die Racemisierungsreaktion eignen sich unterschiedliche Typen von Katalysatoren.^{[31][59]}

Harris *et al.* zeigten 1996, dass eine Racemisierung über eine temporäre Oxidation, gefolgt von einer Reduktion für sekundäre Alkohole mithilfe von Wasserstoff-Transfer-Katalysatoren möglich ist.^[59] Es eignen sich Rhodium-^[60], Ruthenium-^[61], sowie Indium-^[62] und Aluminium-Katalysatoren.

Für die Racemisierungsreaktion konnten besonders mit $\text{Ir}[(\text{coe})\text{Cl}]_2$, $\text{Al}(\text{OiPr})_3$ und $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ gute bis sehr gute Racemisierungsraten erzielt werden. In Kombination mit einer biokatalytischen kinetischen Racematspaltung, konnten mit dem $\text{Ir}[(\text{coe})\text{Cl}]_2$ -Katalysator und der PSL (Lipase aus *Pseudomonas species*) Umsätze von bis zu 91 % zum Produkt erzielt werden, wobei hier lediglich ein *ee*-Wert von 2 % ermittelt werden konnte. In diesem Fall wird die Selektivität des Enzyms entweder durch das Übergangsmetall beeinträchtigt oder das Übergangsmetall selbst katalysiert eine achirale Umesterung. Bei der Verwendung von $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ in Kombination mit PFL (Lipase aus *Pseudomonas fluorescenz*) hingegen konnte bei einem Umsatz von 76 % ein *ee*-Wert von 80 % *ee* erzielt werden (Schema 2-20).^[59]



Schema 2-20: Reaktionsschema zur dynamisch-kinetischen Racematspaltung eines sekundären Alkohols mittels Rhodium-Katalysator und PFL.

Die Arbeitsgruppe um Bäckvall *et al.* beschäftigte sich ebenfalls mit der DKR von sekundären Alkoholen, bei der sie allerdings Ruthenium-Katalysatoren verwendeten. Der sogenannte Shvo-Katalysator (Abbildung 2-4) wird in der Reaktion einer Disproportionierung unterzogen, sodass zwei monomere Komplexe entstehen, die die Racemisierung katalysieren können.^[31,58,63]

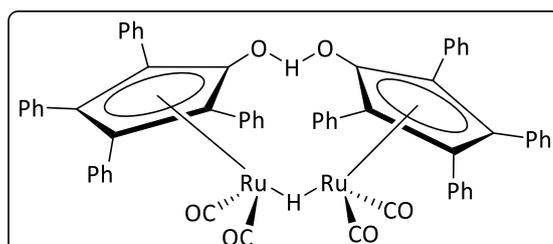
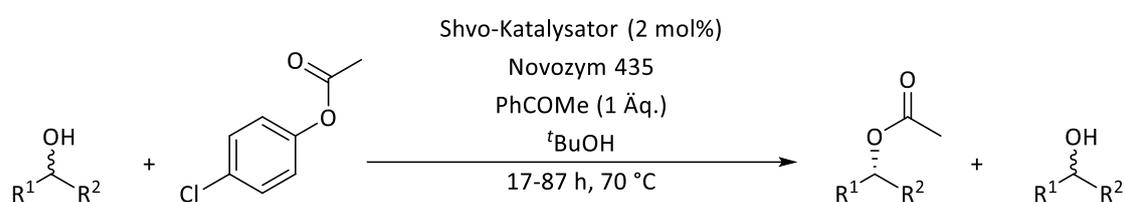


Abbildung 2-4: Darstellung des Shvo-Katalysators.

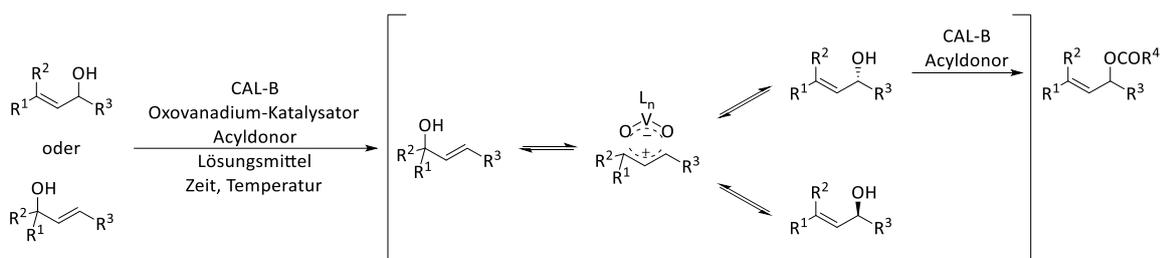
Für die DKR kombinierten sie eine Racemisierung mit dem in Abbildung 2-4 dargestellten Chemokatalysator mit einer Enzym-Katalysierten Veresterung mit der CAL-B (Lipase aus *Candida antarctica*), welche auf einem Acrylharz immobilisiert ist (Novozym 435). Dieses Enzym ist als sehr thermostabiles Enzym bekannt und eignet sich deshalb hervorragend für eine DKR bei höheren Temperaturen. Es zeigte sich, dass sowohl die Wahl des Acyldonors als auch die Wahl des Lösungsmittels großen Einfluss auf die Selektivität und auf die Ausbeute hat. Besonders 4-Chlorphenylacetat eignet sich mit seiner elektronenziehenden Eigenschaft gut (Schema 2-21). Mithilfe dieser Reaktionsführung ist es möglich eine Vielzahl von Veresterungen mit hohen Ausbeuten und exzellenten Selektivitäten durchzuführen.^[58]



Schema 2-21: Reaktionsschema zur DKR von sekundären Alkoholen.

Bei den oben beschriebenen Reaktionen handelt es sich bei der Racemisierungsreaktion stets um einen Redox-Prozess. Wie ebenfalls in Abschnitt 2.1.11.2 dargestellt, gibt es ebenso die Möglichkeit die Racemisierung mithilfe von Oxovanadium-Katalysatoren durchzuführen, deren Prinzip auf der Spaltung einer C-O-Bindung, der Generierung eines Carbokations und der Neubildung einer neuen C-O-Bindung beruht. Durch die Kombination dieser Oxovanadium-katalysierten Racemisierung mit einer *in situ* Enzym-katalysierten kinetischen Racematspaltung ist es Akai *et al.* gelungen eine große Anzahl an sekundären Alkoholen mit sehr guten Ausbeuten und hervorragenden Selektivitäten zu verestern.^[21,24] Auch hier ist einerseits die Wahl des passenden Acyldonors, wie auch andererseits die Wahl des Lösungsmittels für die Reaktion entscheidend und für jedes Substrat individuell (Schema 2-22). Zusätzlich wurden Oxovanadium-Katalysatoren verschiedener Generationen getestet (Kapitel 2.1.11.2), wobei sich vor allem der VMPS-Katalysator mit einer Porengröße von 4 nm als geeignet herauskristallisierte, da die kinetische Racematspaltung, sowie die Racemisierung in diesem Fall räumlich voneinander getrennt ablaufen können.

Stand der Wissenschaft



Schema 2-22: Allgemeines Konzept zur DKR sekundärer allylischer Alkohole mittels Kombination von Enzym-Katalyse (CAL-B) und Oxovanadium-Katalyse.

Die Porengröße des Katalysators ist hier von zentraler Bedeutung, da zu kleine Poren des mesoporösen Silicas zu einer schlechten Racemisierung führen. Das Substrat kann aufgrund der Größe nicht gut zur aktiven Innenfläche des Katalysators gelangen und eine Racemisierung wird erschwert.^[21,24,31,64]

2.1.10.2 Dynamisch-kinetische Racematspaltung von sekundären Alkoholen im *Flow*-Prozess

In der chemischen Synthese weckt auch die sogenannte Strömungschemie (*Flow*-Chemie) zunehmend das Interesse, da diese einige Vorteile, verglichen mit dem klassischen *Batch*-Prozess, mit sich bringt. Ein sehr wichtiger Vorteil ist die höhere Sicherheit der Reaktionen, da immer nur ein Bruchteil der Reaktanden zur selben Zeit zur Reaktion gebracht wird.^[65] Vor allem bei Prozessen, in denen gefährliche Stoffe eingesetzt oder als Zwischenprodukt synthetisiert werden, ist diese neuartige Reaktionsführung sehr attraktiv. Durch das präzisere Steuern von Reaktionsparametern ist es besser möglich, reproduzierbare Ergebnisse mit höheren Ausbeuten zu erzielen.^[65] Gerade beim Einsatz von Katalysatoren kann die Verwendung von Festbettreaktoren von großem Vorteil sein, da auf das Mischen und Rühren verzichtet wird und so häufig die Haltbarkeit der eingesetzten Katalysatoren verlängert werden kann.^[66]

Zudem können Reaktanden in Kombination verwendet werden, die in herkömmlichen Prozessen nicht miteinander kompatibel sind, da sie bspw. durch Glaswolle, Celite oder Silica innerhalb eines Reaktors räumlich voneinander getrennt werden können. Ein Beispiel hierfür ist der VOSO₄-Katalysator, der unter „normalen“ Bedingungen nicht mit der CAL-B kompatibel ist. De Souza ist es jedoch gelungen eine dynamisch-kinetische Racematspaltung für *rac*-1-Phenylethanol zu etablieren indem CAL-B und der Oxovanadium-Katalysator durch eine Baumwollschicht im Festbettreaktor voneinander getrennt wurden (Abbildung 2-5).^[66]

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

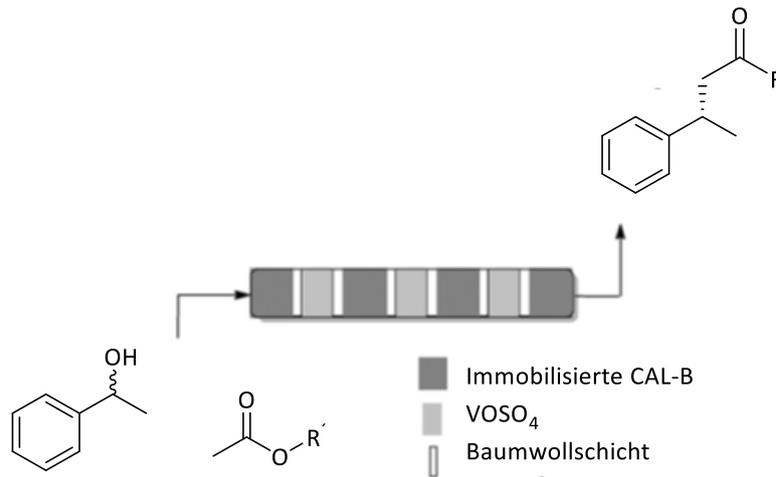


Abbildung 2-5: Dynamisch-kinetische Racematspaltung im Festbettreaktor von *rac*-1-Phenylethanol mit CAL-B und VOSO_4 .^[66]

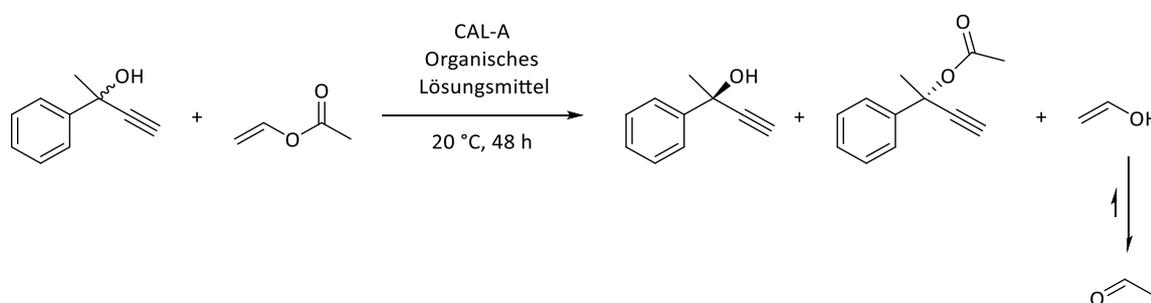
2.1.11 Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

2.1.11.1 Kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Im Hinblick auf grünere und umweltfreundlichere Chemie, stellt die Biokatalyse auch in Bezug auf die Substanzklasse der tertiären Alkohole und Ester eine sehr gute Alternative zur reinen Chemokatalyse dar. Hinsichtlich der Selektivität, Energieeinsparungen und Atomeffizienz schneidet sie in den meisten Fällen besser ab, als chemokatalytische Pendanten.^[14,67] Im Fall der primären und sekundären Alkohole werden zumeist Ketoreduktasen, Alkoholreduktasen oder wie oben gesehen, Lipasen eingesetzt. Erstere und Zweitere können für die tertiären Alkohole nicht verwendet werden, da kein entsprechendes Keton existiert, aus dem ein tertiärer Alkohol dargestellt werden kann. Für deren kinetische Racematspaltung kommen Lipasen und Esterasen zum Einsatz.^[5,11,68] Ein racemischer Alkohol muss lediglich mit einem Acyldonor und einem geeigneten Enzym umgesetzt werden, sodass ein enantiomerenreiner Alkohol und ein enantiomerenreines Acetat synthetisiert werden können. Wie bereits in den Abschnitten 2.1.6 und 2.1.7 erwähnt, bringen Lipasen aufgrund ihrer Robustheit und der kommerziellen Verfügbarkeit und den verhältnismäßig niedrigen Preisen einige Vorteile mit sich.^[49] Auch der Aspekt, dass sie keinen Kofaktor benötigen, ist von nicht zu unterschätzender Bedeutung, gerade hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit in der chemischen Industrie.^[67] Bislang sind allerdings nur wenige Esterasen und Lipasen bekannt, die eine Aktivität gegenüber tertiären Alkohole und auch deren Estern zeigen.

Bornscheuer *et al.* ist es gelungen ein Aminosäuremotiv zu entschlüsseln, welches alle Biokatalysatoren gemeinsam haben, die eine Aktivität gegenüber tertiären Alkoholen bzw. deren Estern zeigen. Dabei handelt es sich um das GGGX-Motiv (mit G = Glycin und X = beliebige Aminosäure), welches in der Oxyanion-Bindungstasche von Lipasen und Esterasen lokalisiert ist.^[5] Einige Beispiele für solche Enzyme sind die Lipase aus *Candida rugosa*, die Schweineleber-Esterase, die Acetylcholin-Esterase und eine Esterase aus *Bacillus subtilis*.^[5,69] Eine weitere Lipase, die eine Aktivität zeigt ist die Lipase A aus *Candida antarctica* (CAL-A), welche sich strukturell von den oben genannten unterscheidet. Es wurde beschrieben, dass bei diesem Protein ein Asparaginsäurerest zur Stabilisierung des intermediären Oxyanion-Lochs beiträgt.^[70]

Im Jahr 2002 konnte erstmalig ein Beispiel für eine hochselektive enzymkatalysierte Racematspaltung eines tertiären Alkohols von der Arbeitsgruppe um Bornscheuer gezeigt werden.



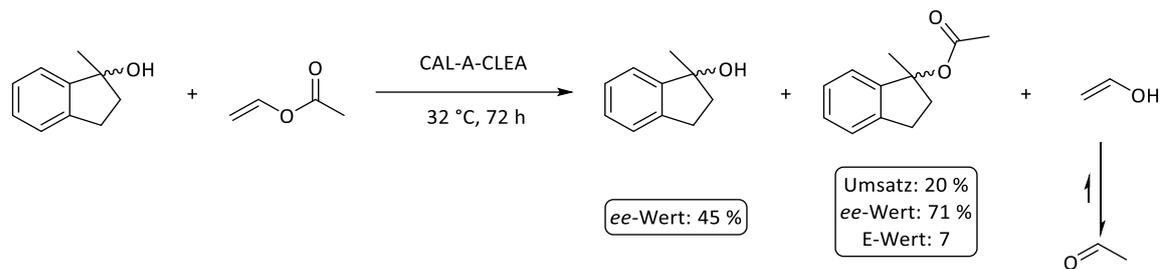
Schema 2-23: Reaktionsschema zur enzy-Katalysierten Racematspaltung von 2-Phenyl-3-butin-2-ol.^[5]

Ursprünglich wurden acht verschiedene Enzyme getestet, von denen die CAL-A die vielversprechendsten Ergebnisse lieferte. Die Experimente wurden dabei zunächst in *n*-Hexan als Lösungsmittel durchgeführt. Als Acyldonor wurde Vinylacetat verwendet, da als Abfallprodukt in dieser Reaktion zunächst Ethenol (Vinylalkohol) entsteht, welches aufgrund der Keto-Enol-Tautomerie zum Acetaldehyd umlagert.^[25] Dieses ist leicht flüchtig und lässt sich somit leicht aus der Reaktionsmischung entfernen. Zusätzlich kann das Gleichgewicht so auf die Produktseite verschoben werden (Schema 2-23). Bornscheuer *et al.* ist es gelungen, das angestrebte Produkt mit Ausbeuten von bis zu 21 % zu erhalten. Zudem konnte in den Untersuchungen eine starke Lösungsmittelabhängigkeit beobachtet werden. In Isooctan und Vinylacetat (als Acyldonor und als Lösungsmittel) konnten Umsätze von 21 % bzw. 17 % erzielt werden, wohingegen in *n*-Hexan, MTBE und ionischen Flüssigkeiten ([BMIM][BTA]) weniger gute Umsätze (2 % - 9 %) erzielt wurden. E-Werte von bis zu 49 weisen auf eine gute Enantioselektivität dieser Reaktion hin.^[5]

Sönmez *et al.* entwickelten ein Konzept zur kinetischen Racematspaltung von aromatischen cyclischen tertiären Alkoholen. Sowohl 1-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-1-indenol als auch 1-Methyl-

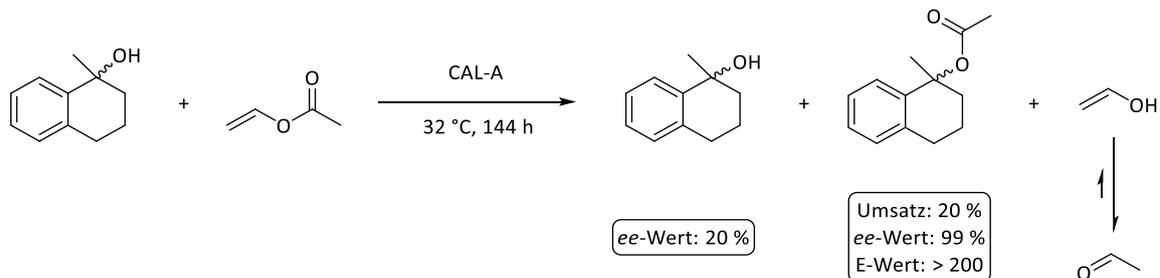
Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol lassen sich mit ihrer Methode enantiomerenrein darstellen (Schema 2-24). Für beide Substrate ließ sich eine Veresterung realisieren, wobei beobachtet werden konnte, dass die Reaktionstemperatur, sowie die Auswahl des geeigneten Biokatalysators eine entscheidende Rolle spielen. In purem Vinylacetat konnte ein Umsatz von 20 % zum gewünschten Produkt erzielt werden. Der *ee*-Wert des gebildeten Acetats betrug 71 %, woraus sich ein E-Wert von 7 ergibt.^[13]



Schema 2-24: Reaktionsschema zur kinetischen Racematspaltung von 1-Methyl-2,3-dihydro-1H-1-indenol mit CAL-A-CLEA (*cross linked*).^[13]

Das gleiche System kann auch für 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol angewendet werden. Hier wird anstelle der *cross linked* CAL-A eine anders immobilisierte CAL-A verwendet.^[13]



Schema 2-25: Reaktionsschema zur kinetischen Racematspaltung von 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol mit CAL-A.

Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine hochselektive kinetische Racematspaltung des tertiären Alkohols mit einem *ee*-Wert des Acetats von 99 %*ee* und einem E-Wert > 200. Nichtsdestotrotz sind alle dargestellten Umsätze bei langer Reaktionszeit von bis zu 144 Stunden mit maximal 21 % verhältnismäßig gering (Schema 2-25). Dies unterstreicht noch einmal, dass es sich bei tertiären Alkoholen unter anderem aufgrund ihrer Größe und sterischen Hinderung, um herausfordernde Substrate handelt.^[13]

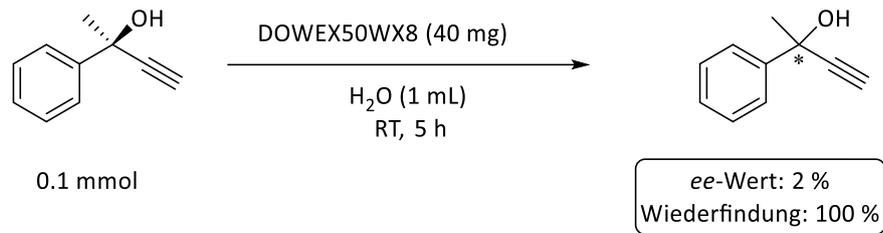
2.1.11.2 Racemisierung von tertiären Alkoholen

Die in Absatz 2.1.11.1 dargestellte KR von tertiären Alkoholen stellt einen alternativen Zugang zur asymmetrisch klassisch-chemischen Synthese dieser Substanzklasse dar. Ein entscheidender Nachteil dieser Methode ist die Limitierung der Ausbeute auf maximal 50 % bei exzellenter Enantioselektivität. Um dieses Problem zu umgehen, ist es denkbar, die KR mit einer Racemisierung zu kombinieren, die das unreaktivere Enantiomer *in situ* in das reaktivere Enantiomer umsetzt, sodass eine dauerhafte Verfügbarkeit der reaktiven Verbindung gewährleistet ist.^[11,31]

Für die Racemisierung von primären und sekundären Alkoholen sind heutzutage einige Strategien bekannt, wohingegen für die tertiären Alkohole nur sehr wenige Beispiele existieren. Die Schwierigkeit besteht darin, dass die Racemisierungsprozesse mittels Redox-Reaktion, wie sie für die primären und sekundären Alkohole angewendet werden, in diesem besonderen Fall nicht funktionieren, da eine oxidierbare C-H-Bindung fehlt. Die einzige Möglichkeit der Racemisierung besteht darin, die vorhandene C-O-Bindung, beispielsweise über eine Protonierung und die Bildung eines Carbokations, zu spalten. Eine weitere Schwierigkeit, die bei der Racemisierung von tertiären Alkoholen auftritt, ist die Anfälligkeit für Zersetzungsreaktionen, was bspw. zur Bildung von Eliminierungs-Nebenprodukten führen kann.^[31,64,71,72]

Nichtsdestotrotz ist es Bäckvall *et al.* 2018 gelungen, wie Schema 2-26 entnommen werden kann, eine Racemisierungsmethode für tertiäre Alkohole zu entwickeln. Säurehaltige Harze katalysieren die Protonierung und die Bildung eines Carbokations, sodass nach anschließender Addition von Wasser der gewünschte racemische Alkohol erhalten werden konnte. Die Bildung von Alkenen konnte hier, wie zu erwarten, als unerwünschte Nebenreaktion beobachtet werden. Es zeigte sich, dass DOWEX50wX8 (Styrol-Divinylbenzol(gel-) Polymer, bei dem es sich um ein quervernetztes Harz mit 8 % Vernetzung handelt) besonders geeignet war. Nach fünfstündiger Reaktionszeit konnte eine nahezu vollständige Racemisierung des tertiären Alkohols erzielt und die Bildung der Eliminierungs-Nebenprodukte in Wasser vollständig unterdrückt werden.^[64,72]

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen



Schema 2-26: Reaktionsschema zur Racemisierung von 2-Phenyl-3-butin-2-ol mit einem quervernetzten Harz als Racemisierungskatalysator.

Eine weitere Untersuchung zur Racemisierung von tertiären Alkoholen mit Chemokatalysatoren wurde von der Autorin untersucht. In diesem Fall wurde ein Oxovanadium-Katalysator der ersten Generation für die Racemisierung verwendet. Dieses Konzept konnte zuvor bereits für primäre und sekundäre Alkohole etabliert werden.^[21,22,24,31,71] Oxovanadium-Katalysatoren werden in drei Generationen unterteilt. Zur ersten Generation zählen Oxovanadium-Verbindungen, wie Vanadylsulfat oder Tris(triphenylsiloxo)oxovanadium (V) (H).^[31,73] Bei dem Katalysator der zweiten Generation handelt es sich um das kommerziell erhältliche PhosphonicSM POVO (Vanadyl(II)-Ethyl/Butylphosphonat Kieselsäure, I).^[74] Dies ist ein Oxidations-Katalysator mit Kieselgelträger. Oxovanadium-Katalysatoren der dritten Generation werden von sogenannten V-MPS-Katalysatoren repräsentiert (J). Hier ist die aktive Oxovanadium-Spezies (Tris(triphenylsiloxo)oxovanadium) (V) an die innere Oberfläche von mesoporösem Silica gebunden, sodass die Racemisierung im Inneren des Katalysators stattfinden kann (siehe Abbildung 2-6). Die von Akai *et al.* entwickelten Katalysatoren sind inzwischen kommerziell mit verschiedenen Porengrößen erhältlich und somit leicht zugänglich.^[21,31,64,71]

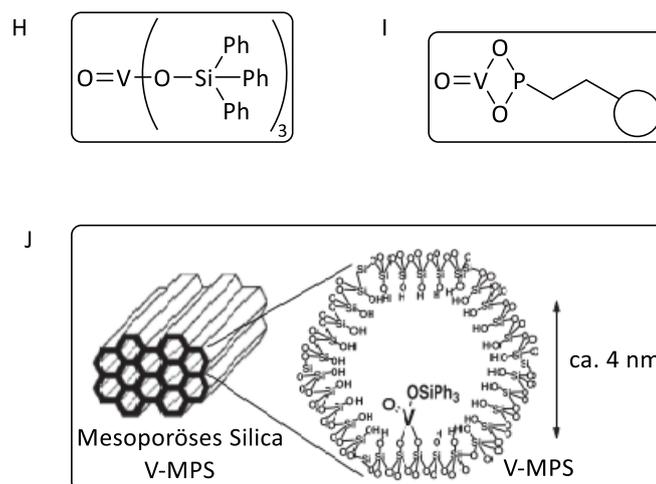
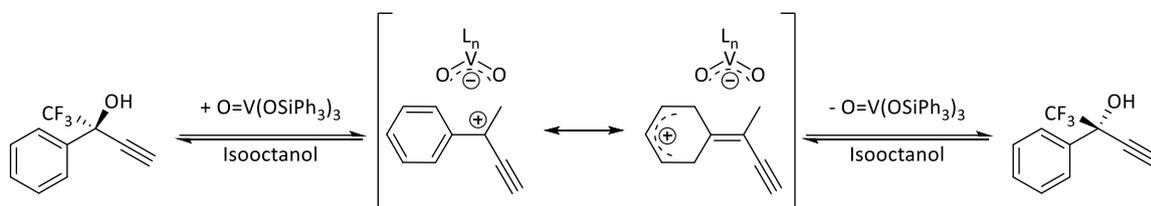


Abbildung 2-6: Darstellung von Oxovanadium-Katalysatoren unterschiedlicher Generationen.

Zur Racemisierung von tertiären Alkoholen wurde in der Masterarbeit von der Autorin ein initiales Experiment durchgeführt, indem (S)-1,1,1-Trifluoromethyl-2-phenyl-3-butin-2-ol in Isooctan

gelöst, mit Tris(triphenylsiloxo)oxovanadium (V) versetzt und zunächst bei Raumtemperatur und anschließend bei 50 °C gerührt wurde. Mithilfe dieser Reaktionsführung konnte jedoch keinerlei Racemisierung nachgewiesen werden, sodass erneut deutlich wird, dass es sich bei tertiären Alkoholen um sehr anspruchsvolle, herausfordernde Substrate handelt.^[75]



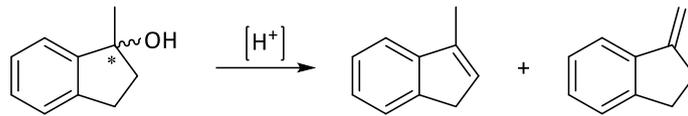
Schema 2-27: Reaktionsschema zum initialen Versuch der Racemisierung eines tertiären Alkohols mithilfe eines Oxovanadium-Katalysators.^[75]

2.1.11.3 Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Eine DKR für tertiäre Alkohole konnte bisher nicht etabliert werden. Initiale Versuche, die von der Autorin durchgeführt wurden, deuten darauf hin, dass sowohl die Wahl geeigneter Versuchsbedingungen und Katalysatoren als auch die Wahl eines geeigneten Substrates eine große Herausforderung darstellen. Die von Bäckvall *et al.* verwendeten Ruthenium-Katalysatoren konnten für diese Reaktion ausgeschlossen werden, da keine oxidierbare C-H-Bindung vorhanden ist, sodass eine Verwendung von Chemokatalysatoren, deren Mechanismus über einen Redoxprozess abläuft, deshalb nicht verwendet werden kann. Eine Verwendung von Oxovanadium-Katalysatoren hingegen ist aber auch an dieser Stelle denkbar. Dadurch, dass eine Bindung gespalten und neu ausgebildet wird, könnten sie auch in der DKR von tertiären Alkoholen in Kombination mit einem Biokatalysator ihre Anwendung finden.

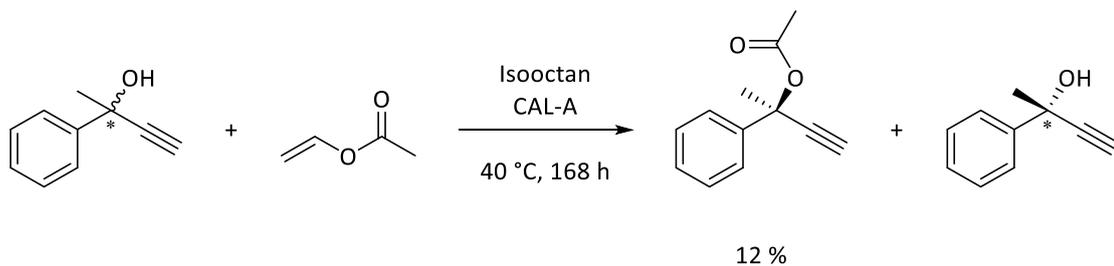
Für die DKR von tertiären Alkoholen wurden von der Autorin in der Masterarbeit zunächst verschiedene Substrate und die zugehörigen Ester als Referenzsubstanzen synthetisiert. Schon dabei zeigte sich, dass einige tertiäre Alkohole eine enorme Instabilität aufweisen. Im Fall von *rac*-1-Methylindanol, welches als Beispielsubstrat von Sönmez *et al.* für die KR verwendet wurde, reichte das leicht azide, zur Vermessung der ¹H-NMRs verwendete Chloroform-d₁ bereits aus, um das Substrat in seine Eliminierungsprodukte zu zersetzen (siehe Schema 2-28).^[13,75] Zwar konnte bezüglich der KR ein produktbildungsbezogener Umsatz von 37 % zum Acetat erzielt und dieser im Gegensatz zu den Arbeiten von Sönmez *et al.* deutlich gesteigert werden, jedoch führte die Instabilität des Substrates dazu, dass dieses nicht isoliert und somit auch nicht für weitere Untersuchungen hinsichtlich der DKR verwendet werden konnte.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen



Schema 2-28: Reaktionsschema zur Darstellung der Eliminierungsreaktion von *rac*-1-Methylindanol.^[75]

Unterschiedliche stabiler erscheinende Propargylalkohole wurden zunächst hinsichtlich ihrer, wie bereits in den Kapiteln 2.1.11.1 und 2.1.11.2 erwähnten Einzelreaktionen, KR und Racemisierung, untersucht. Für die kinetische Racematspaltung konnte mit *rac*-2-Phenyl-3-butin-2-ol nach 168-stündiger Reaktionszeit mit Isooctan als Lösungsmittel lediglich ein maximaler Umsatz von 12 % erzielt werden, sodass sich auch dieses Substrat für eine DKR als ungeeignet herausstellte (siehe Schema 2-29).^[31,75]



Schema 2-29: Reaktionsschema zur KR von *rac*-2-Phenyl-3-butin-2-ol mithilfe der CAL-A.^[75]

Weitere getestete Substrate lieferten entweder keine produktbildungsbezogenen Umsätze in der kinetischen Racematspaltung oder es konnte mithilfe des Oxovanadium-Katalysators Tris(triphenylsilo)oxovanadium (V) keine Racemisierung des enantiomerenangereicherten Alkohols festgestellt werden.^[75]

Aufgrund der oben genannten Schwierigkeiten konnte eine DKR für die Substanzklasse der tertiären Alkohole bislang nicht etabliert werden.

3 Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

3.1 Motivation und Zielsetzung

Wie bereits in Kapitel 1 erwähnt, ist die Synthese chiraler, enantiomerenreiner tertiärer Alkohole und deren zugehörigen Ester für die Synthese von Naturstoffen und vor allem auch für die pharmazeutische Industrie von sehr großem Interesse. Die Entwicklung und Etablierung alternativer Synthesestrategien ist deshalb nicht nur für akademische Zwecke von grundlegender Bedeutung.

Im Rahmen dieser Arbeit soll ein neues Konzept zur Synthese eines enantiomerenreinen tertiären Alkohols und dessen korrespondierenden Esters entwickelt werden. Grundlage dieser Syntheseroute soll eine Kombination aus Lipasen-katalysierter (CAL-A) Veresterung und Oxovanadium-katalysierter Racemisierung des nicht-umgesetzten tertiären Alkohols sein. Diese sogenannte dynamisch-kinetische Racematspaltung (DKR) ist bislang nur für sekundäre Alkohole, nicht jedoch für tertiäre Alkohole bekannt.^[21,22,24,31,71,76,77]

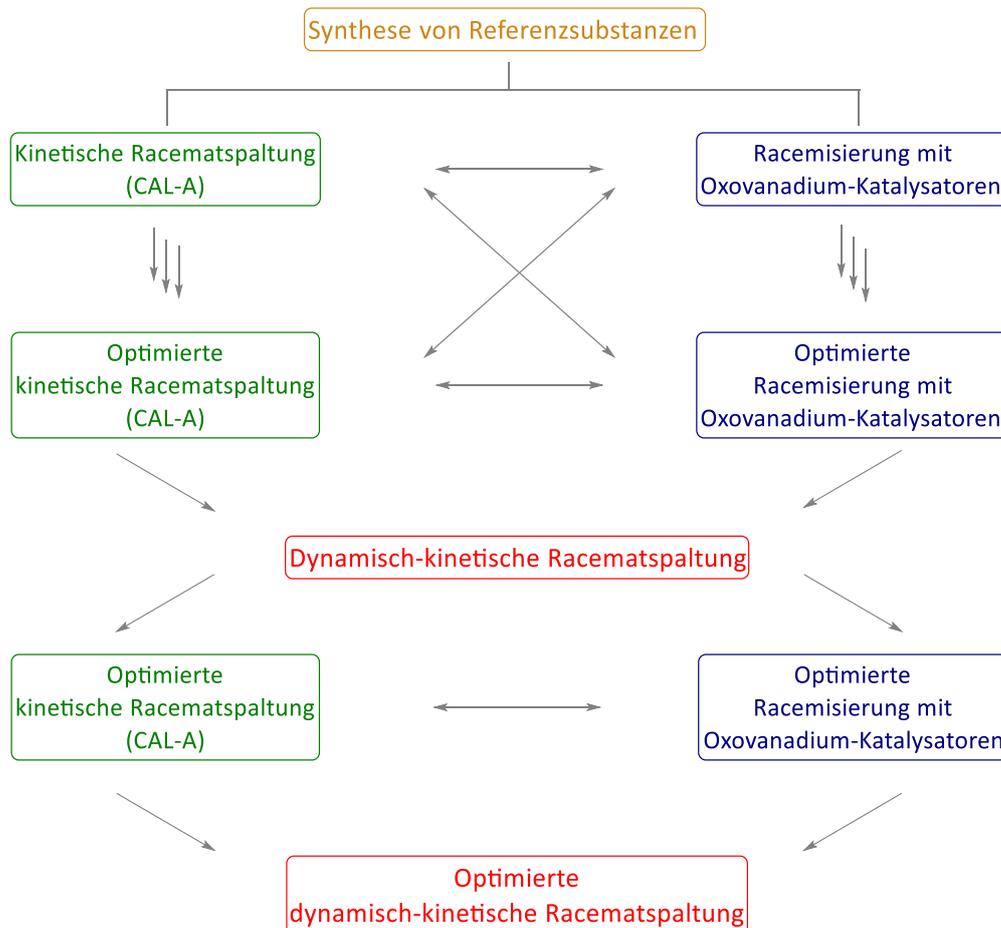
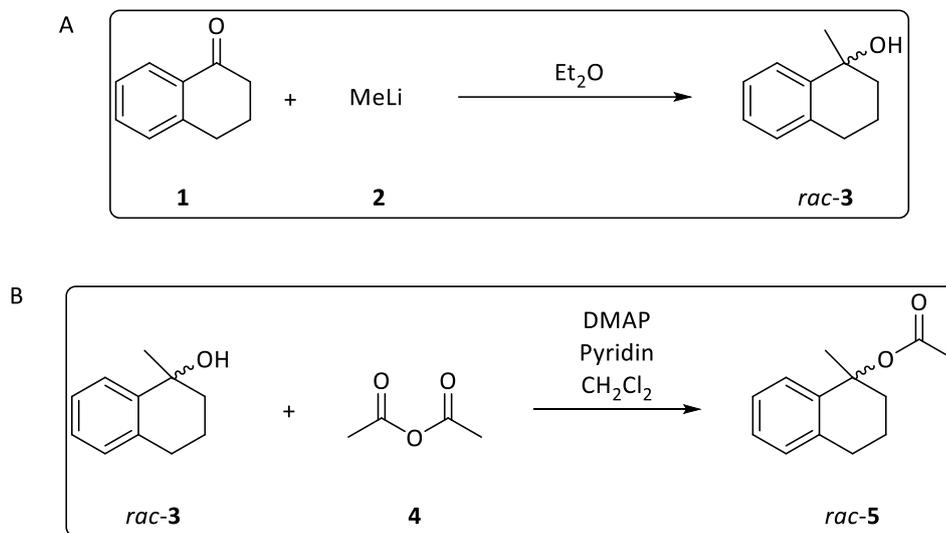


Abbildung 3-1: Gliederung der vorliegenden Arbeit, unterteilt nach Reaktionstypen.

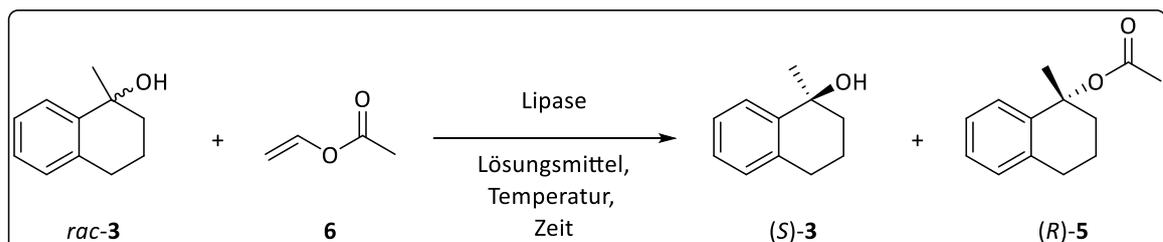
Das folgende Kapitel dieser Arbeit ist in vier große Abschnitte unterteilt (Abbildung 3-1). Der erste Abschnitt befasst sich mit der Synthese von Referenzsubstanzen (Abbildung 3-1, gelb umrandet.) Hierzu wurden *rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-**3**) und der korrespondierende Ester *rac*-**5** als Modellsubstrate ausgewählt, da diese unter anderem eine vergleichsweise gute Stabilität gegenüber anderen, in der Masterarbeit der Autorin untersuchten Substraten, aufweisen. Aufgrund der in den Molekülen vorhandenen aromatischen Systemen und der daraus resultierenden UV-Aktivität ist eine Analytik zudem leicht zu etablieren.

Substrat *rac*-**3** (siehe Schema 3-1, A) und Produkt *rac*-**5** (siehe Schema 3-1, B) sollen nach den in Schema 3-1 dargestellten Routen dargestellt und anschließend analysiert werden.



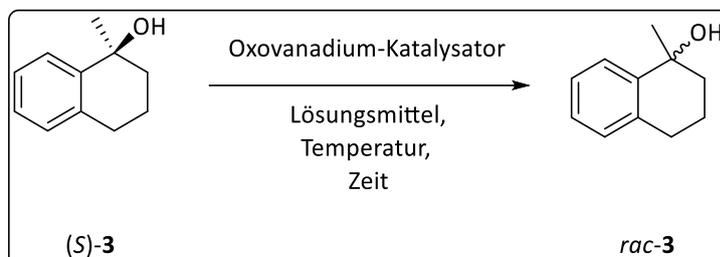
Schema 3-1: Synthese des Modellsubstrats *rac*-**3** durch Umsetzung von α -Tetralon (**1**) mit Methyllithium (**2**) und des Produktes *rac*-**5** durch Umsetzung von Alkohol *rac*-**3** mit Essigsäureanhydrid (**4**), DMAP und Pyridin.

Da die kinetische Racematspaltung (Abbildung 3-1, rot umrandet) einen Teil der DKR darstellt, soll das Augenmerk auf die KR des Modellsubstrates *rac*-**3** (siehe Schema 3-2) gelegt und die Reaktionsbedingungen optimiert werden. Unter anderem sollen der Einfluss des Lösungsmittels, der Temperatur, der Zeit und der Katalysatormenge untersucht werden.



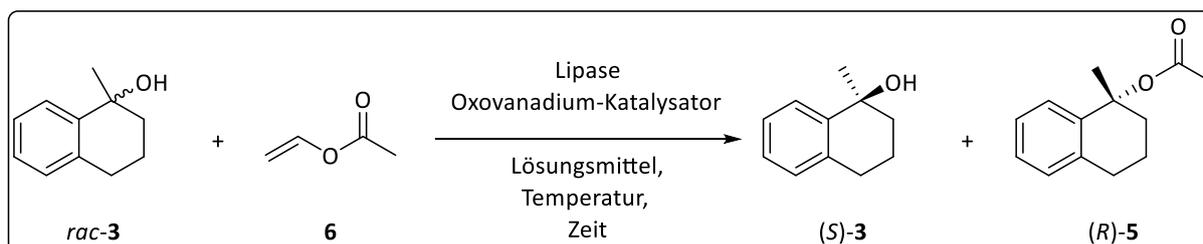
Schema 3-2: Kinetische Racematspaltung des Modellsubstrates *rac*-**3**.

Im Folgenden soll der Racemisierungsprozess (Abbildung 3-1, blau umrandet) des enantiomerenangereicherten Modellsubstrates (S)-**3**, welches aus der kinetischen Racematspaltung gewonnen werden kann, untersucht und optimiert werden (Schema 3-3). Sowohl die Wahl des Oxovanadium-Katalysators als auch die Reaktionstemperatur und das gewählte Lösungsmittel sollen genauer betrachtet werden.



Schema 3-3: Allgemeines Schema zur Untersuchung des Racemisierungsprozesses von Alkohol (S)-**3**.

Die Untersuchungen von KR und Racemisierung sollen dabei parallel betrachtet werden. Erhaltene Daten und optimierte Reaktionsbedingungen für die Einzelreaktionen sollen dabei auch immer in Abhängigkeit zueinander betrachtet werden (Abbildung 3-1, durch Pfeile dargestellt), sodass die daraus resultierenden, mehrfach optimierten Reaktionsbedingungen in einer kombinierten DKR resultieren können. Gegebenenfalls auftretende Problematiken sollen durch das erneute Anpassen der Einzelreaktionen und der sich daraus entwickelnden Reaktionsparameter beseitigt werden. Aus allen erhaltenen Daten soll schlussendlich eine optimierte DKR entwickelt werden (Schema 3-4), bei der das Produkt mit einem exzellenten Enantiomerenüberschuss (99 %*ee*) und einem Umsatz von mehr als 50 % dargestellt wird, um einen Beweis zu liefern, dass neben der KR auch eine Racemisierung stattgefunden haben muss.



Schema 3-4: Dynamisch-kinetische Racematspaltung des Modellsubstrates *rac-3*.

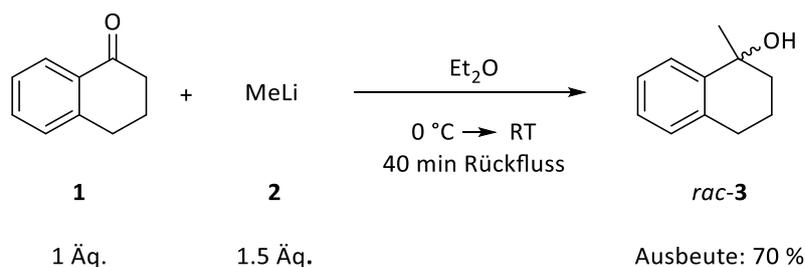
3.2 Ergebnisse und Diskussion zur DKR von *rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-**3**)

3.2.1 Synthese der Referenzverbindungen

3.2.1.1 Synthese von *rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-**3**)

Für die Untersuchung der dynamisch-kinetischen Racematspaltung tertiärer Alkohole, wurde zunächst ein Modellsubstrat (*rac*-**3**) synthetisiert. Basierend auf der Arbeit von Sönmez *et al.* wurde das erhaltene Substrat mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie charakterisiert. Für die Bestimmung der *ee*-Werte wurde eine etablierte chirale HPLC-Methode herangezogen.^[13]

Zunächst erfolgte die Synthese von *rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-**3**) aus α -Tetralon (**1**) und Methyllithium (**2**). Mittels Methylierung der Carbonylgruppe und anschließender Hydrolyse konnte das gewünschte Produkt *rac*-**3** erfolgreich mit einer Ausbeute von 70 % erhalten werden (Schema 3-5).^[13]



Schema 3-5: Reaktionsschema zur Synthese des tertiären Alkohols
1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-**3**).

Der erhaltene farblose Feststoff wurde zunächst mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie charakterisiert (Abbildung 3-2). Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist bei einer chemischen Verschiebung von 1.57 ppm ein Singulett mit einem relativen Integralverhältnis von drei zu erkennen, welches charakteristisch für die eingeführte Methylgruppe ist. Ein weiteres Singulett bei 1.75 ppm wird von dem Proton der Hydroxygruppe erzeugt. Aufgrund der Kopplungen untereinander, spalten die Ringprotonen als Multipletts bei 1.82, 1.93 und 2.80 ppm auf. Die aromatischen Protonen spalten ebenfalls als Multipletts bei 7.60, 7.22, 7.17 und 7.08 ppm auf. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[13] Zur weiteren Analyse wurden die *ee*-Werte mittels chiraler HPLC (Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, 210 nm) bestimmt. Die Retentionszeiten lagen bei $t_{R1} = 12.1$ min und $t_{R2} = 13.9$ min. Für die racemische Verbindung *rac*-**3** lag der *ee*-Wert, wie zu erwarten, bei 0 %*ee*.

Ergebnisse und Diskussion

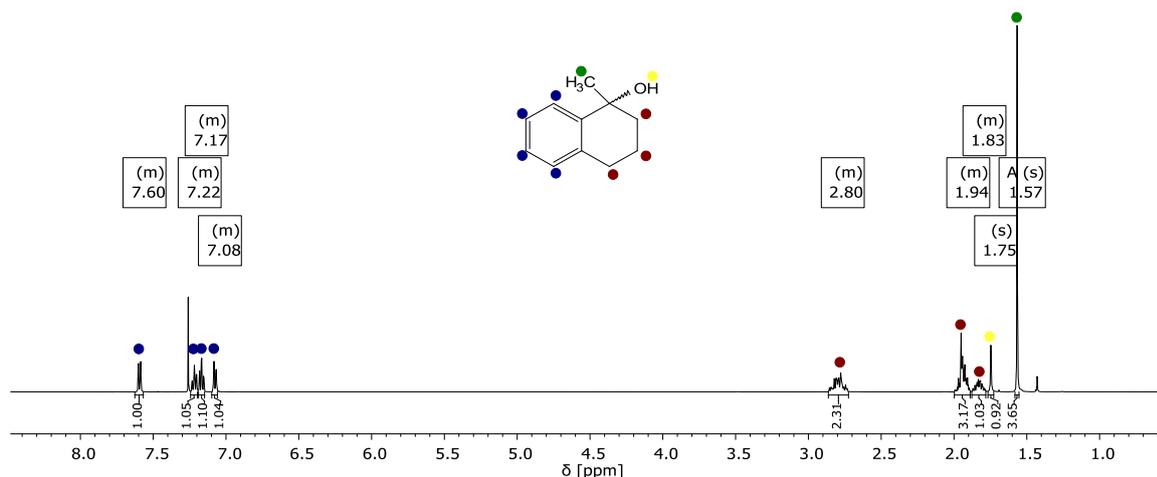
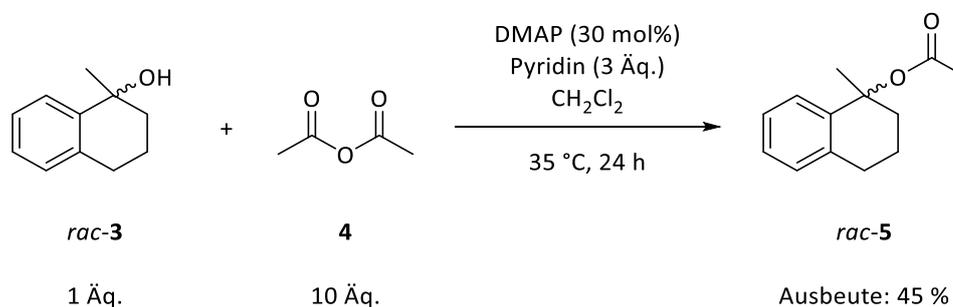


Abbildung 3-2: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des aufgereinigten Modellsubstrates *rac-3*.

Um später erhaltenen Daten der kinetischen Racematspaltung und der dynamisch-kinetischen Racematspaltung auswerten zu können, wurde das zu erwartende Produkt *rac-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl-acetat* (*rac-5*) als Referenz synthetisiert und analysiert.

3.2.1.2 Synthese von *rac-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl-acetat* (*rac-5*)

Aus Alkohol *rac-3* wurde nachfolgend durch eine Acetylierung *rac-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl-acetat* (*rac-5*) mit einer Ausbeute von 45 % erhalten (Schema 3-6). Für die Reaktion wurde eine modifizierte Variante der Einhorn-Methode (Schotten-Baumann-Acylierung) angewendet. Üblicherweise wird für die Reaktion ein Säurechlorid verwendet, welches in diesem Fall durch Essigsäureanhydrid ersetzt wurde.^[29,43]



Schema 3-6: Reaktionsschema zur Darstellung von Acetat *rac-5*.

Zur Analyse der Verbindung wurde erneut ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen, durch welches belegt werden kann, dass die gewünschte Verbindung sauber erhalten wurde. Wie im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Alkohols *rac-3*, erzeugt die Methylgruppe ein Singulett mit einem relativen

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Integralverhältnis von drei bei 1.74 ppm. Neu hinzugekommen ist das Singulett, ebenfalls mit einem relativen Integralverhältnis von drei, bei 2.00 ppm, welches von den Protonen der Methylgruppe des Acetylsubstituenten erzeugt wird. Die Ringprotonen lassen sich, im Vergleich zum Alkohol *rac-3* als Multipletts wiederfinden. Die aromatischen Protonen hingegen spalten, verglichen mit dem Alkohol *rac-3*, weiter Hochfeld-verschoben als Multipletts auf.

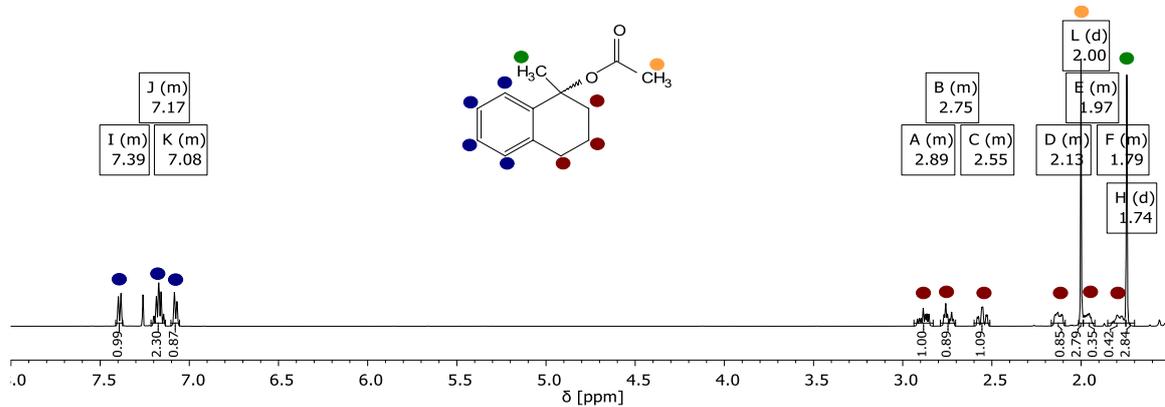


Abbildung 3-3: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des aufgereinigten Acetats *rac-5*.

Die HPLC-Analytik (Chiralpak[®] OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5). 1.0 mL/min, 20 °C, 210 nm), lieferte mit der Literatur übereinstimmende Retentionszeiten bei $t_{R1} = 8.0$ min und $t_{R2} = 10.4$ min und einen *ee*-Wert von 0 %*ee*.^[13]

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

bestimmten Zeitpunkten (1-8 h, 24 h, 48 h, 72 h und 120 h) wurde das Immobilisat von jeweils einem Reaktionsgemisch abfiltriert, das Lösungsmittel entfernt und der Umsatz mittels $^1\text{H-NMR}$, sowie die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC bestimmt.

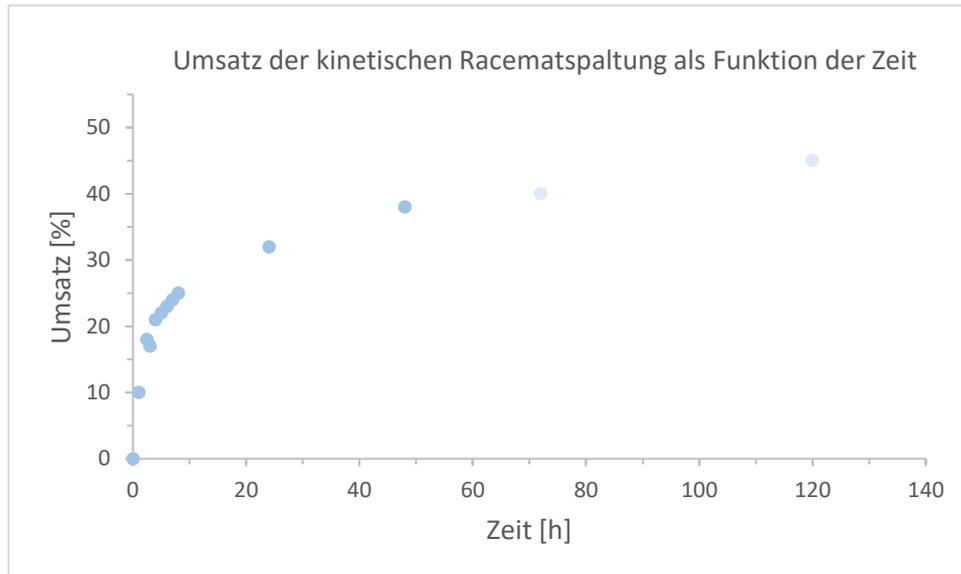
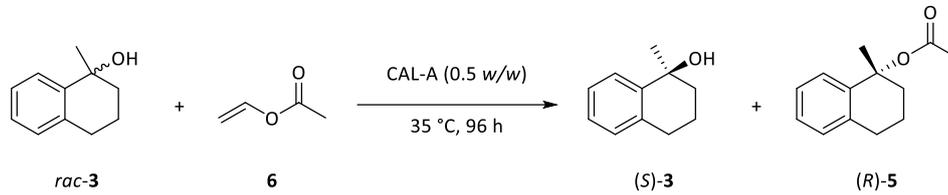


Abbildung 3-4: Darstellung einer Zeit-Umsatz-Kurve der kinetischen Racematspaltung von *rac*-3. Die hellblauen Punkte stellen die aus den *ee*-Werten von Edukt und Produkt berechnete Umsätze dar. Die dunkelblauen Punkte stellen die mittels $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmten Umsätze dar.

Wie man in der Abbildung 3-4 dargestellten Zeit-Umsatz-Kurve erkennen kann, nimmt der Umsatz zum gewünschten Produkt (*R*)-5 mit fortschreitender Zeit zu, sodass nach einer 24-stündigen Reaktionszeit bereits ein Umsatz von 32 % erzielt werden kann. Im weiteren Verlauf der kinetischen Racematspaltung flacht die Kurve ab, da immer weniger reaktiveres (*R*)-Enantiomer des Alkohols *rac*-3 vorliegt, welches von der CAL-A umgesetzt werden kann. Mit zunehmender Zeit konvergiert der Wert des Umsatzes gegen 50 %, wobei dieser Wert aufgrund der Stereoselektivität des Enzyms theoretisch nicht überschritten werden kann, wenn der *ee*-Wert des Produktes (*R*)-5 konstant bei 99 % *ee* liegt. Dieser Effekt führt dazu, dass eine Verlängerung der Reaktionszeit von 48 Stunden auf 120 Stunden lediglich zu einem geringfügig erhöhten Umsatz von 7 % auf insgesamt 45 % führt. Vor allem für die Entwicklung einer kombinierten dynamisch-kinetischen Racematspaltung sollte abgewogen werden, ob eine Verlängerung der Reaktionszeit zielführend ist, da diese nur eine Umsatzsteigerung von 7 % liefert und die

Ergebnisse und Diskussion

Nebenproduktbildung in der DKR begünstigt und deshalb die Ausbeute des Acetats (*R*)-5 verringert werden könnte. Neben der Bestimmung des Umsatzes sind die *ee*-Werte des verbleibenden Edukts (*S*)-3 und des entstehenden Produkts (*R*)-5 von zentraler Bedeutung, damit eine Aussage über die Stereoselektivität der Reaktion getroffen werden kann (Abbildung 3-5).

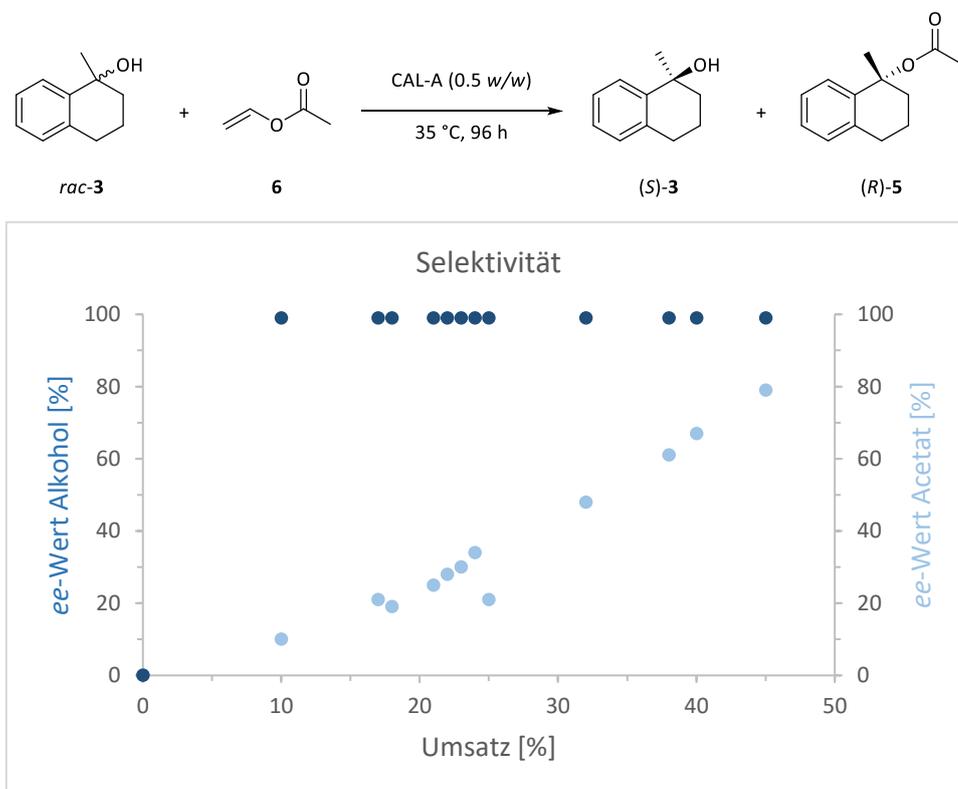


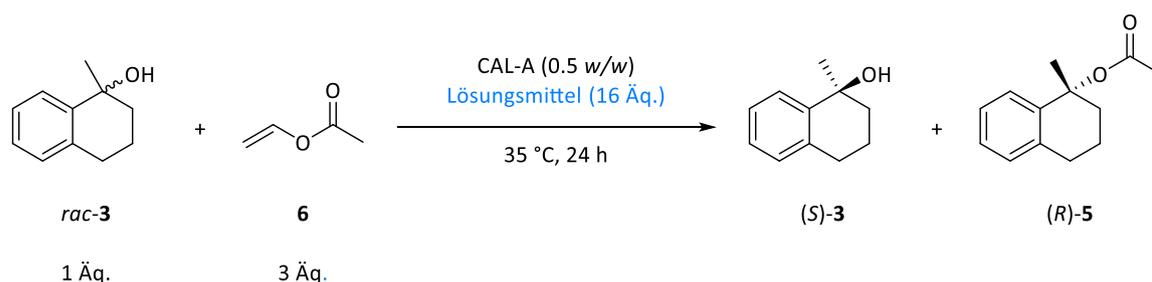
Abbildung 3-5: Auftragung der *ee*-Werte von Alkohol (*S*)-3 und Acetat (*R*)-5 als Funktion des Umsatzes und der Selektivität der Acetylierung von Alkohol *rac*-3. Die hell- und dunkelgrauen Punkte stellen die aus den *ee*-Werten von Produkt und Edukt berechneten Umsätze dar.

Es wird sehr deutlich, dass der Enantiomerenüberschuss des gebildeten Acetats (*R*)-5 kontinuierlich bei über 99 %*ee* liegt. Der Enantiomerenüberschuss des verbleibenden Alkohols steigt mit wachsendem Umsatz bis zu einem Wert von 79 %*ee* bei einem Umsatz von 45 % an. Der daraus berechnete *E*-Wert liegt somit beständig bei >200, wodurch die exzellente Stereoselektivität dieser Reaktion unterstrichen wird.

3.2.2.3 Untersuchung der Lösungsmittelabhängigkeit der enzymatischen Acetylierung von Alkohol *rac*-3

Bei der in den Kapiteln 3.2.2.1 und 3.2.2.2 beschriebenen „Standard-Reaktion“ wird Vinylacetat (6) als Acyldonor und auch als Lösungsmittel verwendet. Trotz der exzellenten Stereoselektivität

der enzymatischen Acetylierung ist die beschriebene lange Reaktionsdauer gerade hinsichtlich einer nachfolgenden kombinierten DKR und einer eventuell auftretenden Nebenproduktbildung problematisch. Aus diesem Grund wurden unterschiedliche Lösungsmittel für die kinetische Racematspaltung getestet. Für die Untersuchung der Lösungsmittelabhängigkeit wurden Vinylacetat (**6**) (als „Standard-Lösungsmittel“), Isooctan, Acetonitril, THF, Aceton, Ethylacetat, Cyrene und DMSO getestet. Jeder Versuch wurde für eine bessere Validität fünffach durchgeführt. Der Alkohol *rac*-**3** wurde im entsprechenden Lösungsmittel gelöst, mit Vinylacetat (**6**, 3 Äq.) und CAL-A (0.5 w/w) versetzt und für 24 Stunden bei 35 °C gerührt (Schema 3-8).



Schema 3-8: Reaktionsschema zur kinetischen Racematspaltung von *rac*-**3** in unterschiedlichen Lösungsmitteln.

Von jeder Probe wurden ein ¹H-NMR-Spektrum zur Berechnung des Umsatzes und HPLC-Chromatogramme zur Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse aufgenommen. Aus den erhaltenen Ergebnissen wurden die entsprechenden arithmetischen Mittelwerte gebildet, damit Messungenauigkeiten kompensiert werden können. Die errechneten Mittelwerte der Umsätze, die *ee*-Werte des Alkohols (*S*)-**3** und die *ee*-Werte des Acetats (*R*)-**5** sind in Abbildung 3-6 dargestellt. Nicht dargestellt sind die Ergebnisse für die Lösungsmittel DMSO und Cyrene, da sich diese als ungeeignet erwiesen haben. Beide Lösungsmittel sind schwer flüchtig, weshalb das Entfernen dieser im Vergleich zu bspw. Vinylacetat (**6**) schwierig ist. Eine Extraktion des Rohproduktes mit Cyclohexan und die anschließende Entfernung dieses Lösungsmittels lieferte keine charakteristischen Signale von Alkohol (*S*)-**3** und von Acetat (*R*)-**5** im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes.

Neben der Reaktion in Vinylacetat (**6**) wird auch in Ethylacetat ein akzeptables Ergebnis bezüglich des Umsatzes der kinetischen Racematspaltung erzielt. Dieser beträgt 24 % und ist somit nur geringfügig niedriger als in Vinylacetat. Ethylacetat kann, ebenso wie Vinylacetat (**6**), als Acyldonor für diese Reaktion dienen. Im Gegensatz zu Vinylacetat (**6**), bei dem Acetaldehyd als sehr flüchtiges und leicht zu entfernendes Nebenprodukt entsteht, wird jedoch mit Ethylacetat Ethanol als weniger flüchtiges Nebenprodukt erhalten. Dieses ist in der Lage die Hydrolyse des Acetats (*R*)-**5**

zu begünstigen, was vor allem in Kombination mit einem Oxovanadium-Katalysator in der DKR ein großes Problem darstellen könnte.

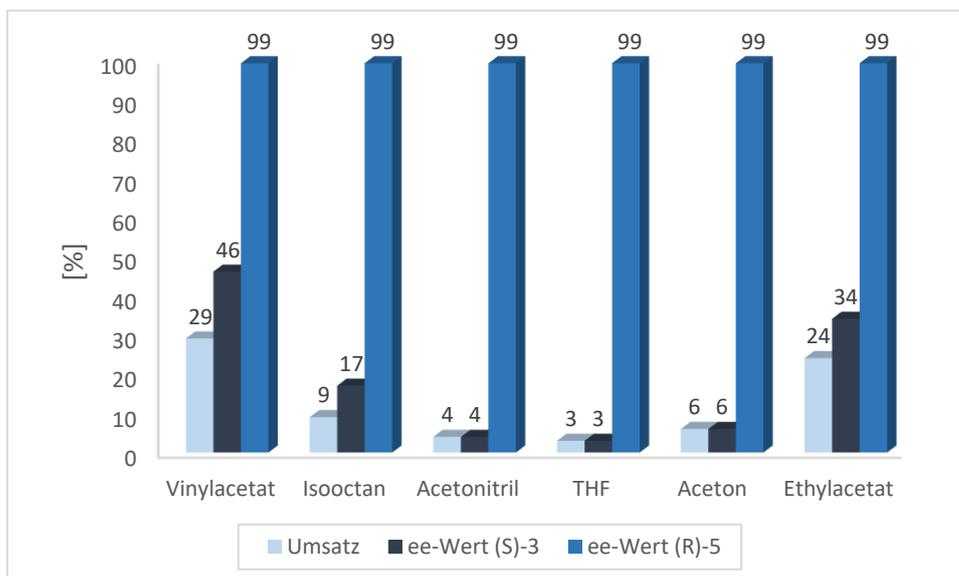


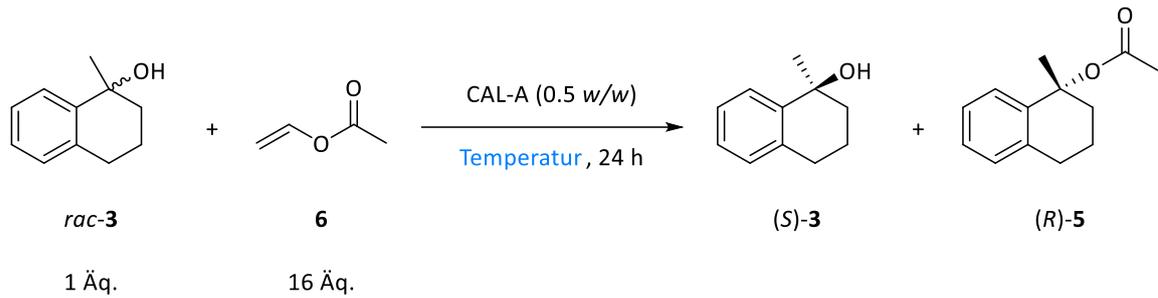
Abbildung 3-6: Darstellung der Lösungsmittelabhängigkeit der enzymatisch-kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac-3*.

Alle anderen verwendeten Lösungsmittel können nicht als Acyldonor fungieren. Isooctan liefert die zweitbesten Ergebnisse mit 9 % Umsatz und einem *ee*-Wert des verbleibenden Alkohols, der bei 17 %*ee* liegt. Da die Umsätze in polarerer Lösungsmitteln, wie Acetonitril, THF und Aceton lediglich zwischen 3 % und 6 % liegen, eignen sich diese nicht für die enzymatisch-kinetische Racematspaltung. Für alle Reaktionen gilt, unabhängig von dem verwendeten Lösungsmittel, dass sie hochselektiv ablaufen und der *ee*-Wert des entstehenden Acetats (*R*)-5 immer bei > 99%*ee* liegt. Der rechnerisch ermittelte E-Wert liegt somit kontinuierlich > 200.

3.2.2.4 Temperaturabhängigkeit der kinetischen Racematspaltung von *rac-3*

Neben der Lösungsmittelabhängigkeit kann auch die gewählte Reaktionstemperatur einen großen Einfluss auf die enzymatisch-kinetische Racematspaltung haben. Aus diesem Grund wurden drei Versuchsreihen mit fünffach-Bestimmung bei den Temperaturen von 25 °C, 35 °C und 50 °C durchgeführt. Die Mehrfachbestimmung dient ebenfalls der besseren Validierung der Ergebnisse. Der Alkohol *rac-3* wurde erneut unter den „Standard-Bedingungen“ mit Vinylacetat (6) und CAL-A zum gewünschten Produkt umgesetzt. Es wurde eine Reaktionsdauer von 24 Stunden gewählt (Schema 3-9).

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen



Schema 3-9: Reaktionsschema zur enzymatisch-kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-**3** bei unterschiedlichen Temperaturen.

In Abbildung 3-7 sind die gemittelten Werte (arithmetische Mittel der jeweiligen Werte aus der fünffach-Bestimmung) der wesentlichen Parameter, wie Umsatz, *ee*-Wert des Alkohols (*S*)-**3** und *ee*-Wert des Acetats (*R*)-**5**, dargestellt.

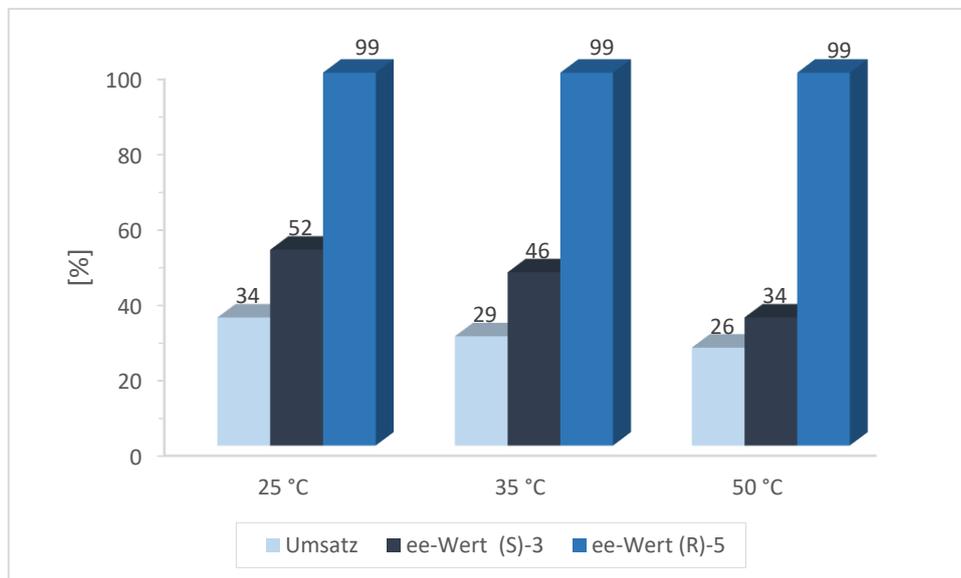


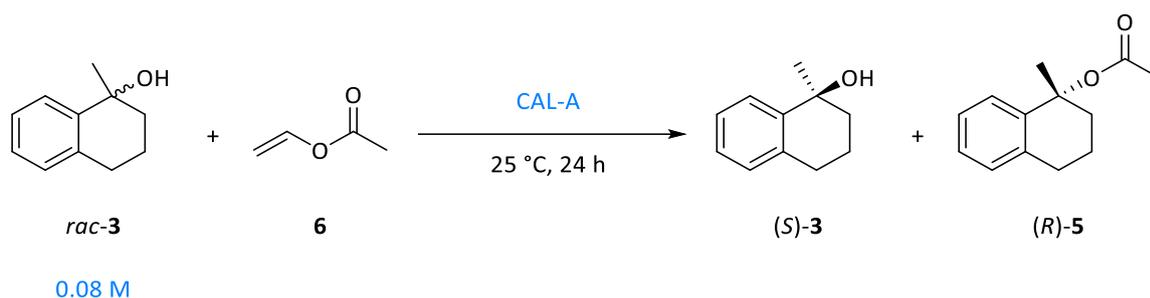
Abbildung 3-7: Darstellung der Temperaturabhängigkeit der enzymatisch-kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-**3**.

Es wird ersichtlich, dass die besten Ergebnisse bei einer Reaktionstemperatur von 25 °C erzielt werden können. Sowohl der Umsatz zum gewünschten Produkt (*R*)-**5** (34 %) als auch der *ee*-Wert des verbliebenen Alkohols (*S*)-**3** (52 %) sind bei diesen Bedingungen am höchsten. Da der Umsatz und der *ee*-Wert des Alkohols (*S*)-**3** im Zusammenhang stehen, sinken beide Werte mit zunehmender Temperatur auf 35 °C bzw. 50 °C. Lediglich der *ee*-Wert von Acetat (*R*)-**5** liegt bei allen Reaktionstemperaturen konstant bei > 99 %*ee*, was zur Folge hat, dass der berechnete E-Wert unabhängig von der gewählten Temperatur stets bei > 200 liegt. Somit kann eine optimale Reaktionstemperatur von 32 °C, wie von Sönmez *et al.* beschrieben ist^[13], widerlegt werden. Eine Bildung von Zersetzungsprodukten konnte in keinem Fall beobachtet werden.

Ergebnisse und Diskussion

3.2.2.5 Untersuchung des Einflusses der CAL-A-Menge auf die kinetische Racematspaltung von Alkohol *rac*-3

Im nächsten Schritt wurde der Einfluss der CAL-A-Menge auf die kinetische Racematspaltung bei der optimierten Reaktionstemperatur von 25 °C getestet. Als Acyldonor und Lösungsmittel diente weiterhin Vinylacetat (**6**). Die Konzentration von Alkohol *rac*-3 in Vinylacetat (**6**) wurde jedoch auf 0.08 M verringert, da die Suspension auch bei erhöhter CAL-A-Menge gut rührbar sein muss (Schema 3-10).



Schema 3-10: Reaktionsschema zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-3 bei variierender CAL-A-Menge.

Da die kommerziell erhältliche immobilisierte CAL-A mit > 500 U/g eine verhältnismäßig geringe Aktivität aufweist, liegt der Gedanke nahe, die Menge der zur Reaktionslösung zugegebenen CAL-A zu erhöhen, um somit die Reaktion beschleunigen zu können.

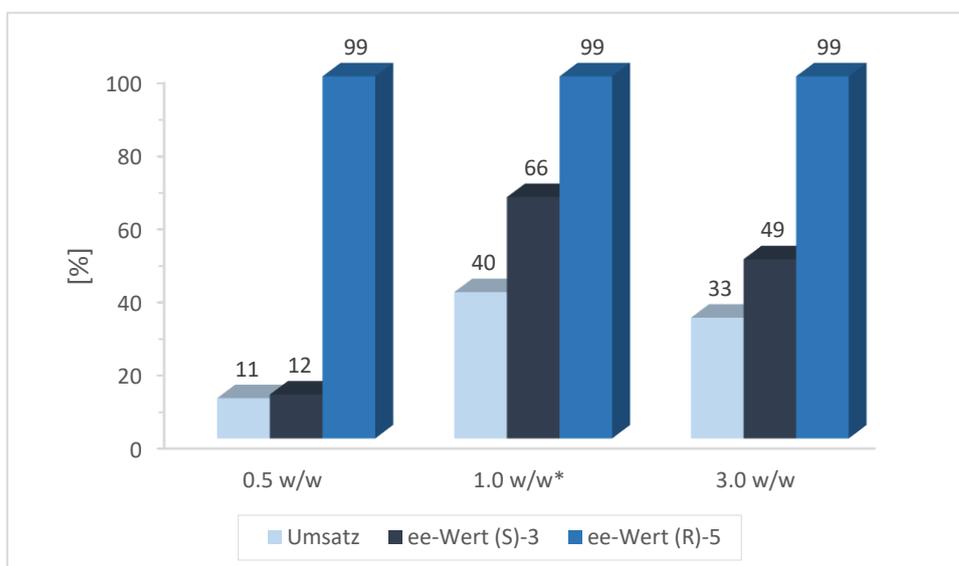


Abbildung 3-8: Darstellung des Einflusses der CAL-A-Menge auf die enzymatisch-kinetische Racematspaltung. * Der ee-Wert des Alkohols wurde aus dem Umsatz und dem ee-Wert des Acetats (R)-5 berechnet.

Ergebnisse und Diskussion

Verwendet wurden Isooctan, Methylcyclohexan (MeCH), Methyl-*tert*-butylether (MTBE), Diisopropylether (DIPE) und Cyclopentylmethylether (CPME). Zeitgleich wurde der Einfluss der verwendeten Vinylacetat-Menge untersucht. Die in Schema 3-11 dargestellte Reaktion wurde mit drei, fünf und zehn Äquivalenten Vinylacetat (**6**) durchgeführt. Die Menge des zugesetzten Lösungsmittels wurde so angepasst, dass eine Endkonzentration des Alkohols *rac*-**3** von 0.08 M erreicht wurde. Anhand der Abbildung 3-9 wird deutlich, dass Vinylacetat (**6**) für die kinetische Racematspaltung weiterhin das Lösungsmittel der Wahl ist. Ebenfalls gute Ergebnisse lieferte Diisopropylether. Hier konnte mit einem Zusatz von zehn Äquivalenten Vinylacetat (**6**) ein Umsatz von 32 % zum gewünschten Produkt (*R*)-**5** erzielt werden, welcher lediglich 8 % unter dem Referenzwert von Vinylacetat (**6**, 40 %) liegt. Auch in Isooctan und Methylcyclohexan können akzeptable Umsätze von jeweils 23 % bei dem Zusatz von zehn Äquivalenten Vinylacetat (**6**) erzielt werden. Anzumerken ist außerdem, dass der *ee*-Wert des entstehenden Acetats (*R*)-**5** immer bei > 99 %*ee* liegt (siehe Kapitel 6.3.2.7) und die Reaktion somit unabhängig vom verwendeten Lösungsmittel stereoselektiv verläuft.

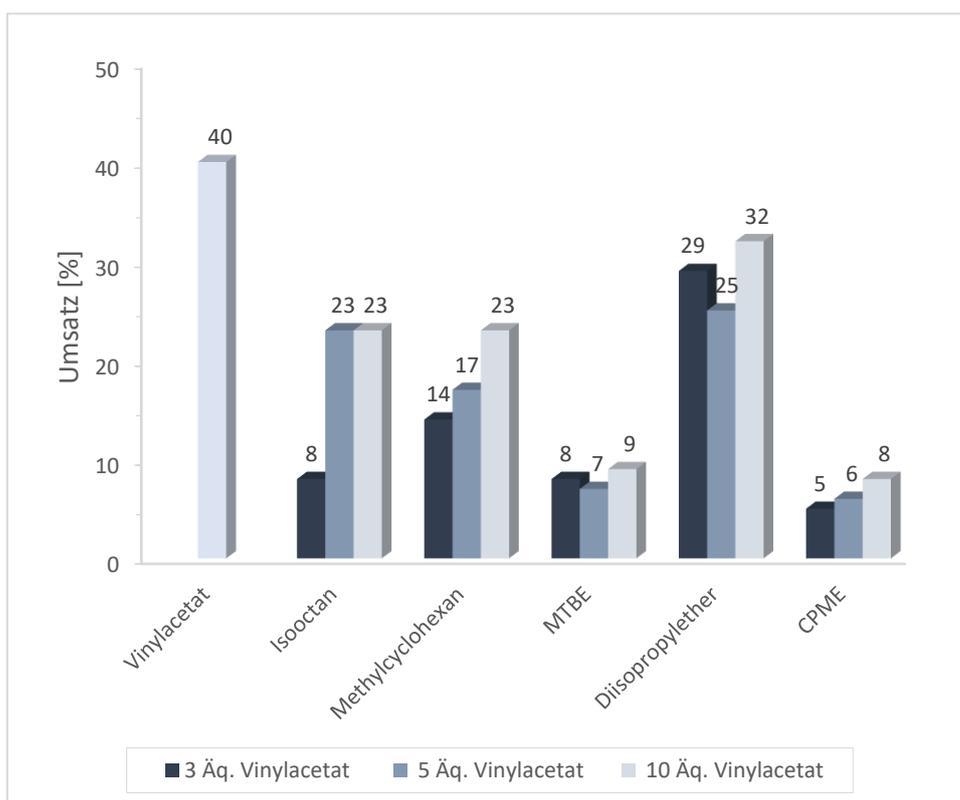
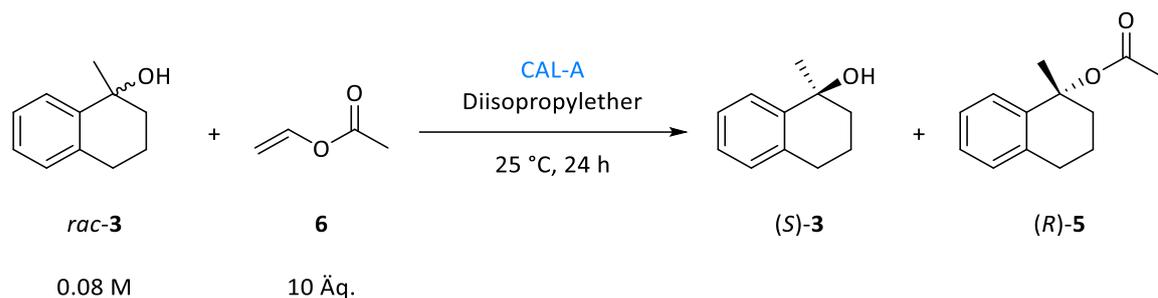


Abbildung 3-9: Darstellung der Einflüsse von Lösungsmitteln und Vinylacetat-Menge auf die enzymatisch-kinetische Racematspaltung von Alkohol *rac*-**3** (Schema 3-11). Als Vergleich ist der Umsatz in purem Vinylacetat (**6**) aufgetragen.

MTBE und CPME sind als Lösungsmittel für diese Reaktion ungeeignet, da die Umsätze bei 9 % (MTBE) bzw. 8 % (CPME) liegen, wenn zehn Äquivalente Vinylacetat (**6**) zugesetzt werden. Generell wird deutlich, dass die Zugabe von zehn Äquivalenten Vinylacetat (**6**) die besten Ergebnisse bezüglich des Umsatzes liefert. Es lässt sich jedoch keine eindeutige Tendenz erkennen, ob die Zugabe von drei oder fünf Äquivalenten Vinylacetat (**6**) zur Reaktionsmischung besser geeignet ist.

3.2.2.7 Untersuchung des Einflusses der CAL-A-Menge auf die kinetische Racematspaltung in Diisopropylether als Lösungsmittel

Diisopropylether eignet sich, wie in Kapitel 3.2.2.6 gezeigt werden konnte, neben Vinylacetat (**6**), ebenfalls als Lösungsmittel für die kinetische Racematspaltung von Alkohol *rac*-**3**. Aus diesem Grund wurde der Einfluss der CAL-A-Menge auf die kinetische Racematspaltung auch für dieses Lösungsmittel getestet (Schema 3-12).



Schema 3-12: Reaktionsschema zur Untersuchung des Einflusses der CAL-A-Menge auf die kinetische Racematspaltung des Alkohols *rac*-**3** in Diisopropylether.

In Abbildung 3-10 ist zu erkennen, dass eine Erhöhung der CAL-A-Menge von einem Gewichtsäquivalent auf fünf Gewichtäquivalente zu einer Steigerung des Umsatzes von 10 % führt. Die *ee*-Werte von (*S*)-**3** nehmen dementsprechend ebenfalls zu.

Eine weitere Erhöhung der CAL-A-Menge auf zehn Gewichtsäquivalente hingegen führt zu keiner weiteren Zunahme des Umsatzes. Dieser stagniert bei 42 %. Unter Umständen ist dies auf die schlechte Durchmischbarkeit oder auch auf das Erreichen einer maximalen Umsatzgeschwindigkeit bereits bei geringeren Mengen Biokatalysator zurückzuführen. Eine ausgezeichnete Stereoselektivität ist in allen Fällen gewährleistet.

Ergebnisse und Diskussion

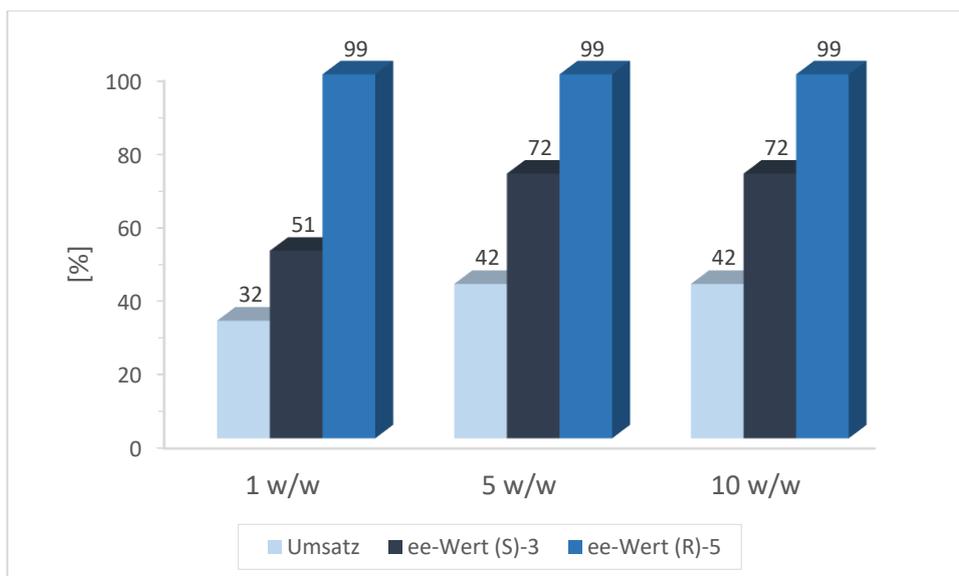
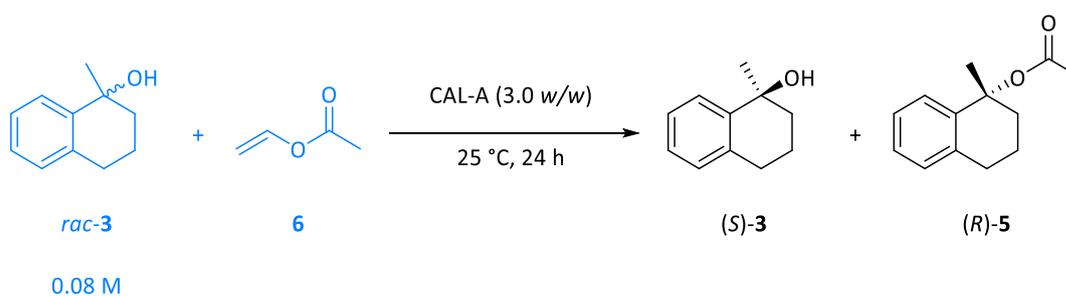


Abbildung 3-10: Abbildung zur Untersuchung des Einflusses der CAL-A-Menge in Diisopropylether.

Auffällig ist bei allen durchgeführten Experimenten, dass der bislang höchste gemessene Umsatz bei 42 % liegt, obwohl bei einem exzellenten Enantiomerenüberschuss von > 99 %*ee* des Acetats theoretisch ein maximaler Umsatz von 50 % zum Produkt (*R*)-5 möglich wäre. Eine denkbare Erklärung könnte eine Deaktivierung oder Produktinhibierung des Enzyms sein. Hierbei würde das Enzym durch das entstehende Reaktionsprodukt gehemmt werden, sodass es über die Reaktionsdauer hinweg an Aktivität verliert oder sogar gänzlich inaktiv vorliegt.

3.2.2.8 Untersuchung der Deaktivierung der CAL-A

Der bislang, in der kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-3, höchste erreichte Umsatz zum gewünschten Produkt (*R*)-5 lag bei 42 %, sodass die Vermutung nahe liegt, dass die CAL-A über die Dauer der Reaktion, an Aktivität verliert. Um diese Vermutung belegen zu können, wurde ein Experiment durchgeführt, bei dem das Substrat *rac*-3 in Vinylacetat (6) mit CAL-A zum gewünschten Produkt umgesetzt werden soll (Schema 3-13).



Schema 3-13: Reaktionsschema zur Untersuchung der Deaktivierung der CAL-A.

Um gewährleisten zu können, dass genügend CAL-A in der Suspension zugegen ist, wurde erneut auf 3.0 w/w CAL-A erhöht. Die oben beschriebene Reaktion wurde in drei Zyklen mit jeweils 24-stündiger Reaktionszeit, durchgeführt, in denen dieselbe CAL-A verwendet wurde. Eine Mischung aus Substrat *rac*-**3** in Vinylacetat (**6**) wurde jedoch bei jedem Zyklus frisch zur bereits verwendeten CAL-A zugegeben. Mithilfe dieser speziellen Reaktionsführung wird deutlich, dass die CAL-A mit zunehmender Reaktionsdauer bzw. mit zunehmenden Reaktionszyklen an Aktivität verliert, da die Umsätze zum gewünschten Produkt (*R*)-**5** kontinuierlich abnehmen (siehe Abbildung 3-11). Nach dem ersten Zyklus liegt der produktbildungsbezogene Umsatz bei 36 %, was einen *ee*-Wert des Alkohols (*S*)-**3** von 56 %*ee* zur Folge hat. Der *ee*-Wert des Acetats (*R*)-**5** liegt bei > 99 %. Nach dem zweiten Reaktionszyklus lässt sich eine Verringerung des produktbildungsbezogenen Umsatzes von 36 % auf 22 % feststellen. In Korrelation dazu erniedrigt sich ebenfalls der *ee*-Wert des Substrates von 56 %*ee* auf 29 %*ee*. Somit kann eine Verminderung der Aktivität des Enzyms bestätigt werden. Um diese Beobachtung absichern zu können, wurde ein dritter Zyklus durchgeführt. Auch in diesem Fall kann eine Verringerung der Aktivität der CAL-A beobachtet werden, da der produktbildungsbezogene Umsatz im dritten Zyklus bei lediglich 19 % liegt. Entsprechend verringert sich auch der *ee*-Wert des Alkohols (*S*)-**3** von 29 %*ee* auf 23 %*ee*. Der *ee*-Wert des Acetats (*R*)-**5** liegt unabhängig vom Reaktionszyklus immer bei > 99 %*ee*, sodass die Selektivität des Enzyms auch nach mehrfacher Verwendung und mit fortschreitender Reaktionsdauer nicht beeinträchtigt wird.

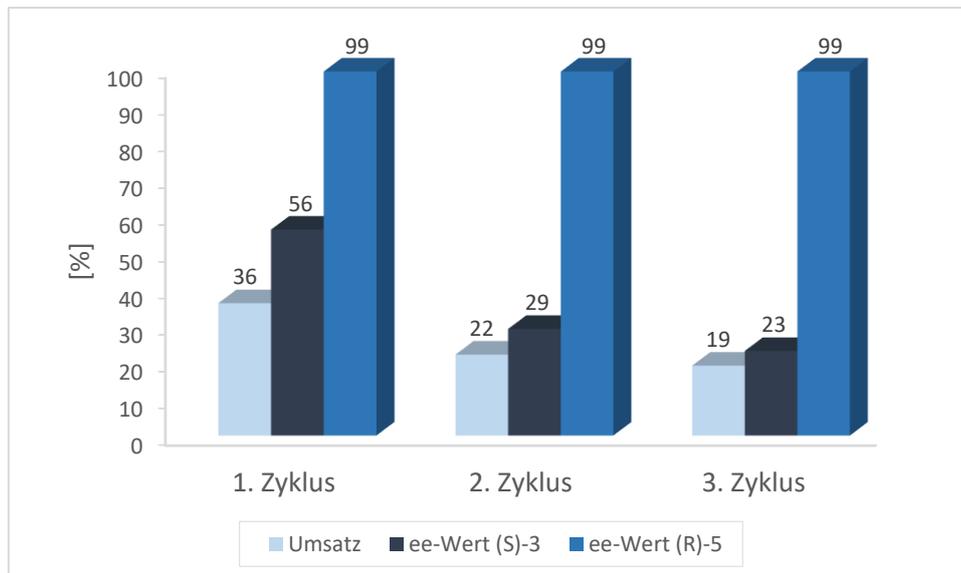
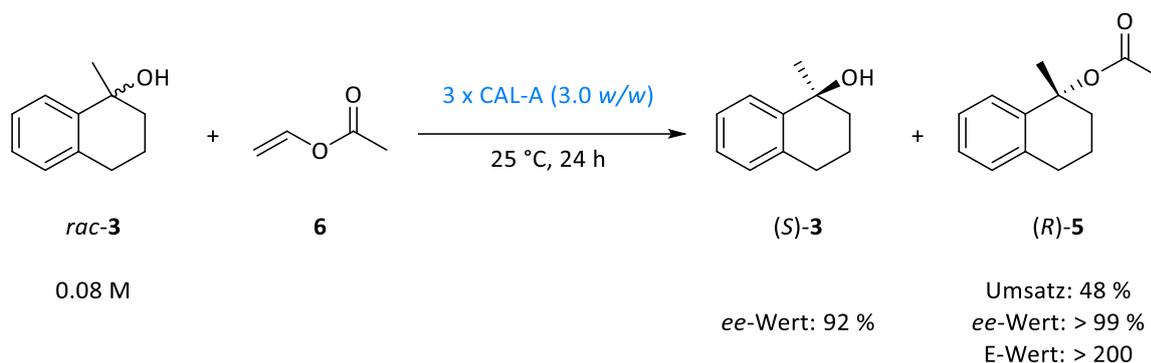


Abbildung 3-11: Abbildung zur Darstellung des Deaktivierungstests der CAL-A. Dargestellt sind, die aus dem arithmetischen Mittel berechneten, Durchschnittswerte einer jeweiligen Dreifachbestimmung.

Ergebnisse und Diskussion

Zur weiteren Überprüfung des Aktivitätsverlustes der CAL-A wurde ein Experiment zur besseren Validierung durchgeführt, bei dem in jedem Reaktionszyklus dieselbe Substrat-Lösung des Alkohols *rac-3* in Vinylacetat (**6**) verwendet wurde. Die eingesetzte CAL-A hingegen wurde nach jedem Zyklus durch „frische CAL-A“ ersetzt, sodass der oben aufgestellten These nach, kontinuierlich aktive CAL-A zu dem Reaktionsgemisch zugeführt wird (Schema 3-14). Durch diese Reaktionsführung soll vermieden werden, dass der Umsatz bei dem bislang höchsten erzielten Wert von 42 % stagniert. Der produktbildungsbezogene Umsatz der kinetischen Racematspaltung müsste so bei ausgezeichneter Enantioselektivität auf theoretisch 50 % erhöht werden können.



Schema 3-14: Reaktionsschema zur Validierung des Deaktivierungstests der CAL-A.

Der bis dahin durch die Inaktivierung der CAL-A hervorgerufene, auf 42 % begrenzte, produktbildungsbezogene Umsatz kann dementsprechend durch eine gestaffelte Zugabe der Lipase A umgangen werden. Es ist mithilfe dieser Reaktionsführung gelungen, den Umsatz zum gewünschten Produkt (*R*)-**5** (>99 % *ee*) auf 48 % (arithmetisches Mittel) zu erhöhen. Der *ee*-Wert des verbleibenden Alkohols (*S*)-**3** lag bei 92 %*ee* und der aus diesen Werten ermittelte E-Wert bei >200, sodass weiterhin von einer enantioselektiven Reaktion gesprochen werden kann.

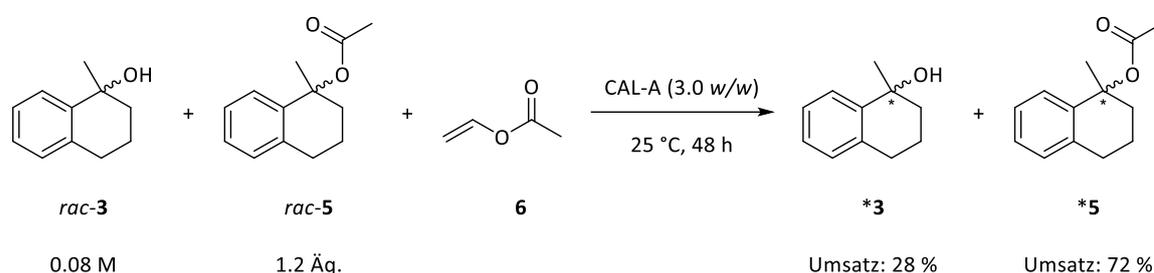
3.2.2.9 Untersuchung zur Produktinhibierung der kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac-3*

Weiterführend wurden zwei Experimente zu einer eventuell stattfindenden Produktinhibierung durchgeführt. Bei einer Produktinhibierung handelt es sich um eine kompetitive Hemmung bei der das entstehende Produkt, in diesem Fall Acetat (*R*)-**5**, mit dem Substrat *rac-3* um das aktive Zentrum des Enzyms konkurriert.^[78] Um feststellen zu können, ob das oben beschriebene Phänomen stattfindet, wurde die kinetische Racematspaltung unter Zusatz des Produktes *rac-5* durchgeführt. In einer ersten Variante des Experimentes wurde eine Mischung aus Alkohol *rac-3* und Acetat *rac-5* in Vinylacetat (**6**) gelöst (Schema 3-15) und mit CAL-A versetzt. Die Suspension

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

wurde anschließend für 48 Stunden bei 25 °C gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde das Immobilisat aus der Mischung entfernt und das Lösungsmittel destillativ abgetrennt, sodass die Probe $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht werden konnte.

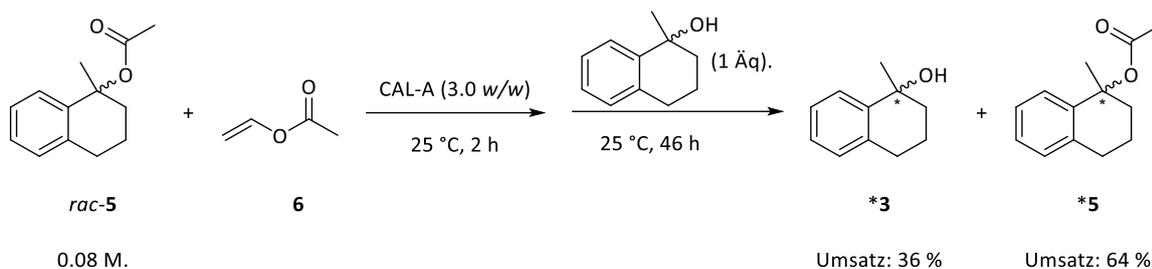
Es konnte ein Integralverhältnis von 72 % ((*R*)-**5**) zu 28 % ((*S*)-**3**) ermittelt werden, was verglichen mit den Startwerten (40 % Substrat *rac*-**3** und 60 % Acetat *rac*-**5** einen Zuwachs von lediglich 12 % während eines Zeitraums von 48 Stunden bedeutet. Gemessen an den Ergebnissen der Standardreaktion (38 % Umsatz nach 48 Stunden Reaktionszeit) wird der verringerte Umsatz deutlich. Die erhaltenen Ergebnisse weisen somit darauf hin, dass das entstehende Produkt (*R*)-**5** einen erheblichen Einfluss auf die Enzymaktivität hat.



Schema 3-15: Reaktionsschema zur Untersuchung der Produktinhibierung nach Variante 1.

Um das oben beschriebene Ergebnis abzusichern, wurde eine zweite Variante des Produktinhibierungsexperimentes durchgeführt (Schema 3-16). Im Unterschied zur ersten Methode wurde zunächst nur das Acetat *rac*-**5** in Vinylacetat (**6**) gelöst und mit der CAL-A versetzt. Die Suspension wurde für zwei Stunden gerührt und im Anschluss wurde der Alkohol *rac*-**3** zugegeben. Nach 46-stündiger Reaktionszeit wurde, wie zuvor beschrieben, aufgearbeitet und das Rohprodukt $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht. Ausgehend von einer 50:50 Mischung aus Substrat *rac*-**3** und Produkt *rac*-**5** konnte eine Mischung von 36 % Substrat zu 64 % Produkt erhalten werden. Dies entspricht einem Umsatz von 14 % zum Produkt (**5**). Auch dieser Wert liegt deutlich unter dem der Standard-Reaktion (38 %), sodass bestätigt werden kann, dass die Produktbildung einen Einfluss auf die Enzymaktivität hat. Es kann bei diesen Untersuchungen jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die Produktinhibierung erst bei den hier verwendeten Mengen von einem Äquivalent bis 1.2 Äquivalenten *rac*-**5** auftritt und bei niedrigeren Produktkonzentrationen noch keine Rolle spielt.

Ergebnisse und Diskussion



Schema 3-16: Reaktionsschema zur Untersuchung der Produktinhibierung nach Variante 2.

Aufgrund der hier gewonnenen Erkenntnisse scheint eine gestaffelte Zugabe der CAL-A zur Reaktionsmischung ein guter Weg zu sein, um die Aktivität der CAL-A über die gesamte Versuchsdauer hinweg aufrecht zu erhalten.

3.2.2.10 Präparativer Maßstab der kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-3

Verwendung von Vinylacetat (**6**) als Lösungsmittel

Zuletzt wurde die kinetische Racematspaltung des tertiären Alkohols *rac*-3 in einem vergrößerten Maßstab durchgeführt, um enantiomerenangereicherten Alkohol (*S*)-3 für Racemisierungsexperimente zu erhalten. Die Racemisierung stellt, wie zuvor erwähnt, den zweiten Teil der dynamisch-kinetischen Racematspaltung dar und wird in den nachfolgenden Kapiteln 3.2.5 bis 3.2.8 beschrieben. Die kinetische Racematspaltung im vergrößerten Maßstab wurde zunächst in Vinylacetat (**6**) bei Standard-Bedingungen durchgeführt (Abbildung 3-12).

Wie Abbildung 3-12 zu entnehmen ist, liegt der mittels $^1\text{H-NMR}$ ermittelte Umsatz des Alkohols *rac*-3 zum Acetat (*R*)-5 unabhängig von der Ansatzgröße in derselben Größenordnung. Im Falle des präparativen Maßstabs ist der Umsatz lediglich um 4 % geringer (35 % Labormaßstab, 31 % präparativer Maßstab), was als nicht ausschlaggebend bewertet werden kann. Eine isolierte Ausbeute konnte nur im Falle des vergrößerten Maßstabes erzielt werden, da zur Auftrennung von Produkt (*R*)-5 und Substrat (*S*)-3 eine Säulenchromatographie durchgeführt werden muss. Von den verbleibenden 69 % des enantiomerenangereicherten Alkohols (*S*)-3 konnten 65 % isoliert werden, was einer Ausbeute von 94 % entspricht. In beiden Fällen beträgt der *ee*-Wert des erhaltenen Acetats (*R*)-5 99 % *ee*, sodass die ausgezeichnete Enantioselectivität der Reaktion auch im größeren Reaktionsmaßstab gewährleistet ist. Der *ee*-Wert, des verbleibenden Alkohols, der für Racemisierungsexperimente weiterverwendet werden soll, fällt aufgrund des etwas geringeren Umsatzes im präparativen Maßstab mit 41 % *ee* geringer aus als im analytischen

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Maßstab (53 % *ee*). Um die Racemisierung untersuchen zu können, ist ein Ausgangswert von 41 % *ee* zunächst ausreichend.

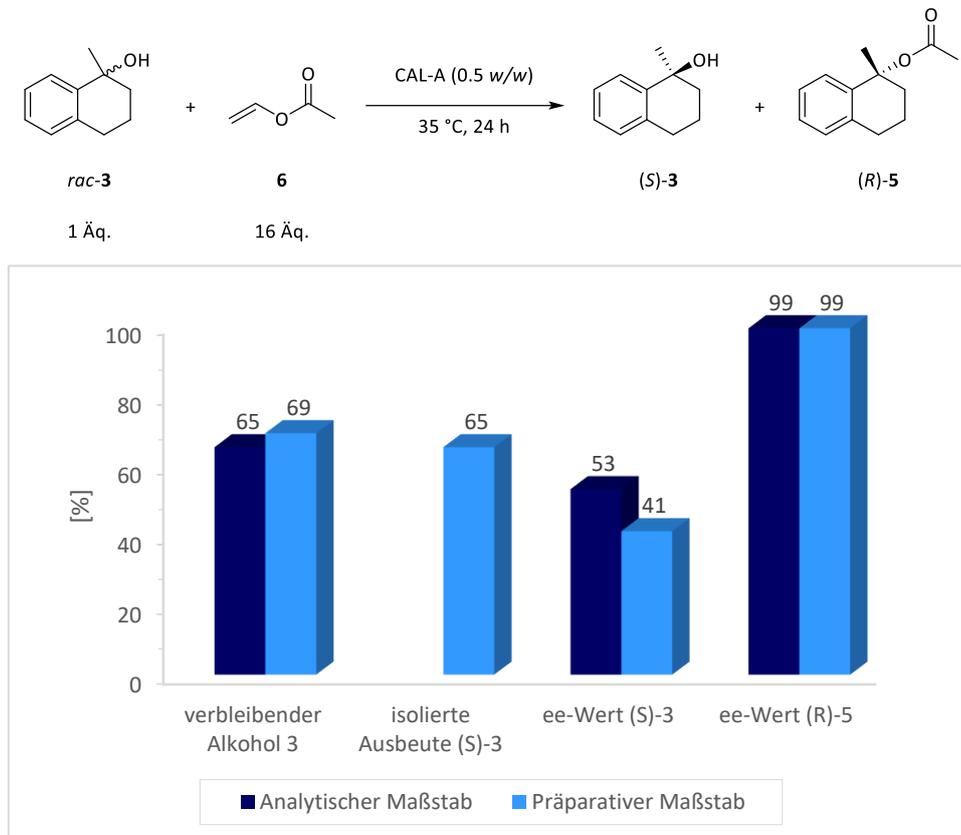


Abbildung 3-12: Vergleich der kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-3 im analytischen Maßstab (ca. 12 mg) und im präparativen Maßstab (509 mg) in Vinylacetat (6).

Verwendung von Diisopropylether als Lösungsmittel

Eine Vergrößerung des Maßstabes der kinetischen Racematspaltung wurde ebenfalls in Diisopropylether durchgeführt. Der Alkohol *rac*-3 wurde dafür in Diisopropylether gelöst und mit Vinylacetat (6) und CAL-A versetzt. Nach 120-stündiger Reaktionszeit wurde die Reaktion gestoppt und das Gemisch aus Alkohol *(S)*-3 und Acetat *(R)*-5 säulenchromatographisch aufgereinigt. Verglichen werden in diesem Fall eine Reaktion im analytischen Maßstab mit 48-stündiger Reaktionszeit und eine Reaktion im präparativen Maßstab mit 120-stündiger Reaktionszeit, da Ergebnisse in der gleichen Größenordnung erzielt werden können (Abbildung 3-13).

Ergebnisse und Diskussion

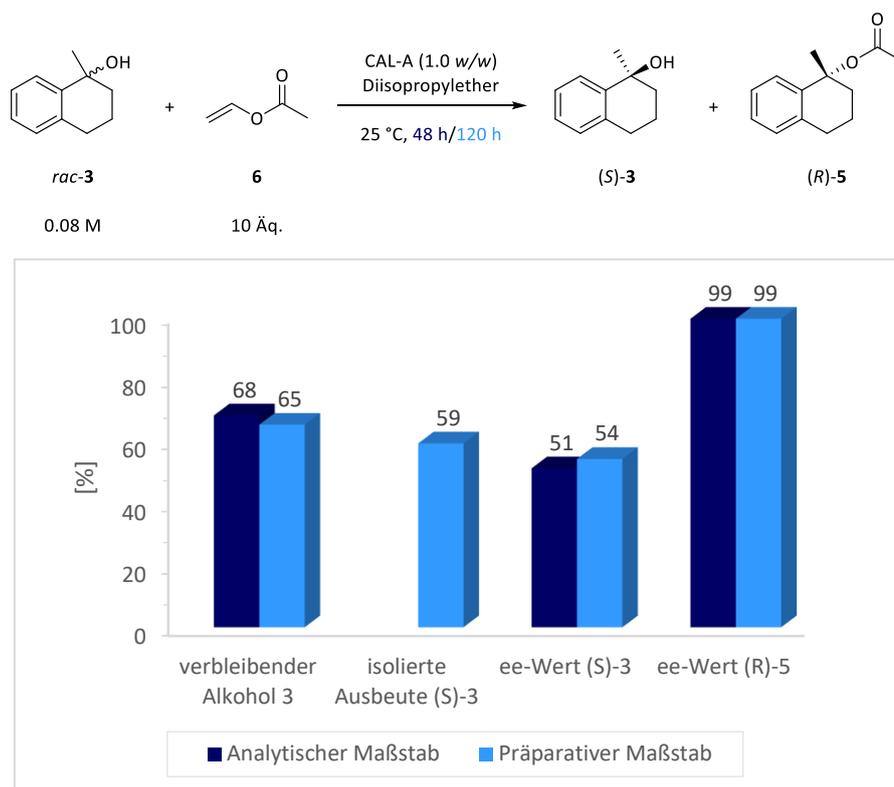


Abbildung 3-13: Vergleich der kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-**3** in analytischen Maßstab (ca. 12 mg) und im präparativen Maßstab (500 mg) in Diisopropylether.

Im analytischen Maßstab kann nach 48-stündiger Reaktionszeit ein Umsatz von 32 % zum Acetat (*R*)-**5** erzielt werden, was dazu führt, dass 68 % des enantiomerenangereicherten Alkohols (*S*)-**3** verbleiben. Im präparativen Maßstab können Ergebnisse in dieser Größenordnung erst nach 120-stündiger Reaktionszeit (35 % (*R*)-**5** und 65 % (*S*)-**3**) erzielt werden. In beiden Reaktionen ist die Stereoselektivität uneingeschränkt hoch und der *ee*-Wert des Produktes (*R*)-**5** liegt bei 99 %*ee*. Dem Umsatz entsprechend liegen die *ee*-Werte des verbleibenden Alkohols (*S*)-**3** bei 51 %*ee* (analytischer Maßstab) und bei 54 %*ee* (präparativer Maßstab). Ein Produkt kann auch hier nur im präparativen Maßstab isoliert werden, da eine säulenchromatographische Auftrennung nur mit etwas größeren Mengen Rohprodukt durchgeführt werden kann.

3.2.3 Untersuchungen zur gestaffelten kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-**3** mit 2 w/w CAL-A

Im vorherigen Abschnitt 3.2.2.8 wurde deutlich, dass das eingesetzte Enzym CAL-A im Laufe der Reaktionszeit an Aktivität verliert, wodurch der bis dahin maximal erzielte Umsatz von 42 % erklärt werden kann. Um dieses Problem zu umgehen, wurde eine gestaffelte kinetische

Ergebnisse und Diskussion

Reaktionszeit ebenfalls 1.0 w/w CAL-A in der Reaktionsmischung vorlag. Zuletzt erfolgte, wie in Variante 1 die Zugabe von einem weiteren Gewichtsäquivalent CAL-A, sodass insgesamt ebenfalls 2.0 w/w Enzym in der Suspension enthalten waren.

Der Umsatz zum Produkt (*R*)-**5** kann auf diese Weise noch einmal um 2 % auf 46 % gesteigert werden. Der *ee*-Wert des Acetats (*R*)-**5** bleibt mit 99 %*ee* weiterhin exzellent und somit auch der *E*-Wert der Reaktion. Der gesteigerte Umsatz weist darauf hin, dass durch die gestaffelte Zugabe der CAL-A zum Reaktionsgemisch höhere Umsätze erzielt werden können. Somit ist gewährleistet, dass immer „aktives“ Enzym vorliegt und die Veresterung stattfinden kann. Die nur leichte Steigerung von 44 % auf 46 % Umsatz ist darauf zurückzuführen, dass nur noch geringe Mengen des nicht umgesetzten (*R*)-Enantiomers des Alkohols **3** vorliegen und die Reaktion aufgrund dessen natürlich verlangsamt wird.

3.2.4 Stabilität von Substrat *rac-3* und Produkt *rac-5* in unterschiedlichen Lösungsmitteln

3.2.4.1 Stabilität des Alkohols *rac-3*

Um sichergehen zu können, dass das Substrat *rac-3* in den zur Analyse verwendeten Lösungsmitteln stabil ist, wurden Versuche durchgeführt, in denen das Substrat *rac-3* für 24 Stunden in deuteriertem Chloroform, deuteriertem Benzol und in Isopropanol gerührt wurde (Abbildung 3-14). Chloroform und Benzol wurden für die ¹H-NMR-Experimente verwendet und Isopropanol diente als Lösungsmittel für die HPLC-Proben.

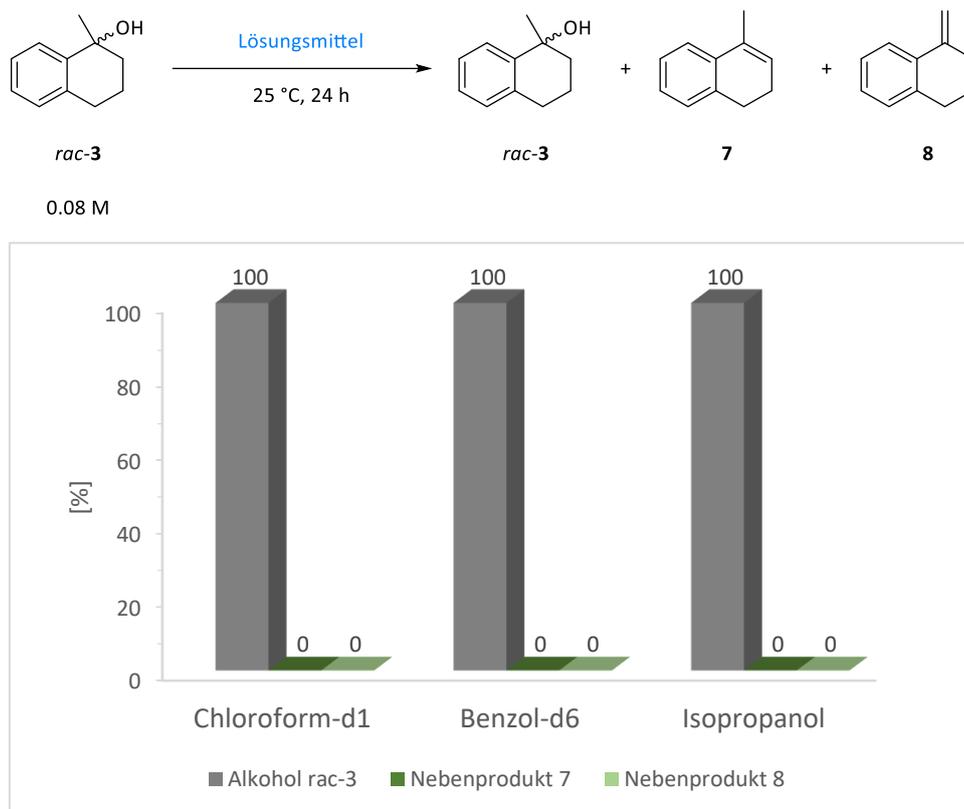


Abbildung 3-14: Stabilität des Alkohols *rac-3* in den zur Analytik verwendeten Lösungsmitteln nach 24 Stunden.

Wie der Abbildung 3-14 entnommen werden kann, ist das Substrat *rac-3* in allen zur Analyse verwendeten Lösungsmitteln für einen Zeitraum von 24 Stunden stabil und es entstehen keine Nebenprodukte **7** und **8**.

3.2.4.2 Stabilitätstest des Acetats *rac-5*

Für die Analytik der durchgeführten Reaktionen ist es nicht nur von enormer Wichtigkeit, dass das Substrat *rac-3* in den Analyselösungsmitteln stabil ist, sondern auch das bei der Reaktion

Ergebnisse und Diskussion

entstehende Produkt **5**. Infolgedessen wurde auch das Acetat *rac-5* in deuteriertem Chloroform, deuteriertem Benzol und in Isopropanol gelöst und für 24 Stunden gerührt.

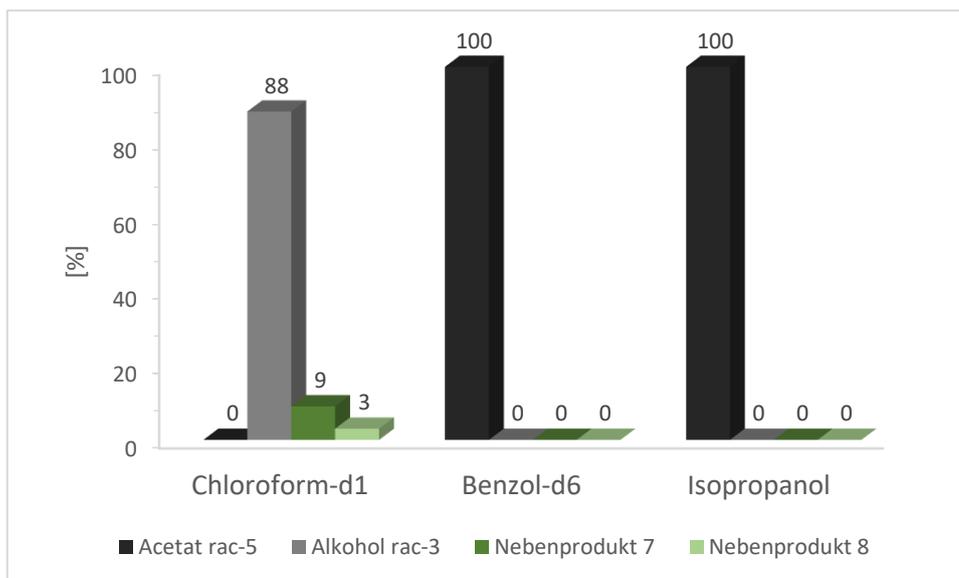
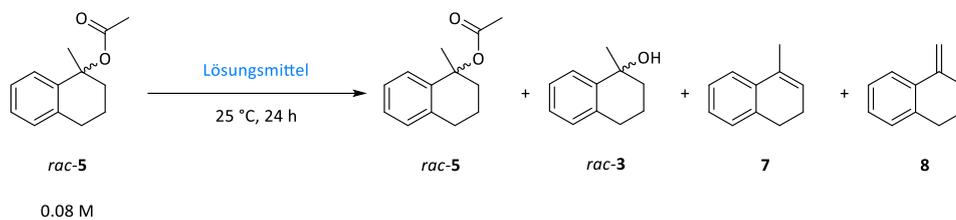


Abbildung 3-15: Stabilität des Acetats *rac-5* in den zur Analytik verwendeten Lösungsmitteln nach 24 Stunden.

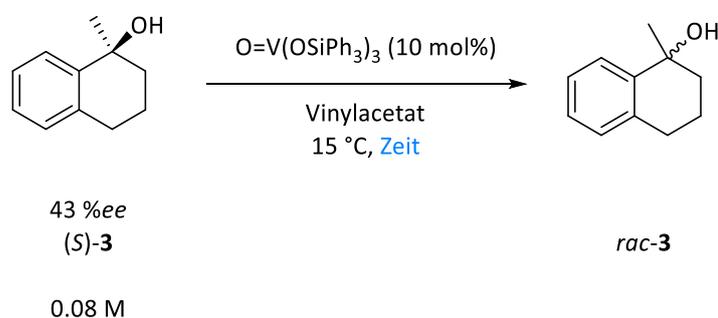
Im Fall des Produktes **5** ist eine Stabilität über 24 Stunden nur in Benzol-d₆ und in Isopropanol gegeben. Wird Chloroform verwendet, können aussagekräftige Ergebnisse nur erhalten werden, wenn die Proben sofort vermessen werden. Nach 24-stündiger Wartezeit ist kein Acetat *rac-5* mehr in der Reaktionslösung enthalten. Diese besteht lediglich aus 88 % Alkohol **3**, zu 9 % aus Nebenprodukt **7** und zu 3 % aus Nebenprodukt **8**. Aufgrund der Zersetzung des Produktes **5** in Chloroform-d₁ (leicht C-H-azide) nach 24 Stunden sollte, wenn möglich, auf Benzol-d₆ für die Messung der ¹H-NMR-Spektren zurückgegriffen werden. Erfolgt die Messung der NMR-Probe unverzüglich nach dem Abfüllen der Probe in das Probenröhrchen, ist auch eine Messung in Chloroform-d₁, aussagekräftig.

3.2.5 Racemisierung von (*S*)-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*S*)-**3** mit Tris(triphenylsiloxy)-oxovanadium (V)

Bei der DKR handelt es sich um eine Kombination aus einer kinetischen Racematspaltung und einer Racemisierung. In Kapitel 3.2.2 wurde die kinetische Racematspaltung des tertiären Alkohols *rac*-**3** ausführlich beschrieben und verschiedene Methoden zur Optimierung der Reaktionsbedingungen sowie der Reaktionsführung dargestellt. Dabei handelt es sich jedoch nur um einen Teil der gesamten DKR. Daher soll im nächsten Schritt die Racemisierung als Einzelreaktion betrachtet werden.

3.2.5.1 Kinetische Untersuchung der Racemisierung des Alkohols (*S*)-**3**

Zunächst sollte der aus einer kinetischen Racematspaltung enantiomerenangereicherte Alkohol (43 %*ee*) (*S*)-**3** in Vinylacetat (**6**) mit Tris(triphenylsiloxy)-oxovanadium (V), ein Oxovanadium-Katalysator der ersten Generation, umgesetzt und die Racemisierung dieses Substrates (*S*)-**3** über einen Zeitraum von sieben Stunden beobachtet werden. Ausgehend von einem *ee*-Wert des Alkohols (*S*)-**3** von 43 %*ee* ($t = 0$) wurden nach jeweils 1, 2, 3, 4, 5 und 7 Stunden Reaktionszeit Proben genommen, das Lösungsmittel entfernt und die Proben analysiert (Schema 3-19). Dabei stellte sich heraus, dass der Oxovanadium-Katalysator teilweise in Vinylacetat (**6**) gelöst wird. Aufgrund dessen kam es zu einer Überlagerung von signifikanten Signalen des Alkohols **3** im ¹H-NMR-Spektrum, sodass eine exakte Bestimmung des Umsatzes bzw. der Wiederfindung des Alkohols **3** nicht erfolgen konnte. Ebenso konnten keine auswertbaren HPLC Chromatogramme aufgenommen werden, weshalb zunächst keine Aussage über die Kinetik der Racemisierungsreaktion getroffen werden konnte.

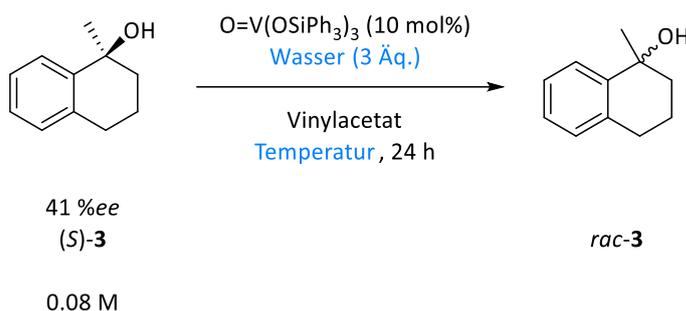


Schema 3-19: Reaktionsschema zur kinetischen Untersuchung des enantiomerenangereicherten Alkohols (*S*)-**3** mit Tris(triphenylsiloxy)-oxovanadium (V).

Ergebnisse und Diskussion

3.2.5.2 Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der Racemisierung des Alkohols (S)-3

Zusätzlich zur kinetischen Studie sollte die Temperaturabhängigkeit der Racemisierung untersucht werden. Der enantiomerenangereicherte Alkohol (S)-3 wurde deshalb in unterschiedlichen Testreihen mit dem Oxovanadium-Katalysator racemisiert. Zunächst wurde die Temperaturabhängigkeit bei 15 °C, 25 °C und 50 °C in Vinylacetat (6) untersucht. Es wurde eine 24-stündige Reaktionszeit gewählt, bei der die Racemisierung sowohl mit als auch ohne den Zusatz von Wasser getestet wurde (Schema 3-20).



Schema 3-20: Reaktionsschema zur Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der Racemisierung von Alkohol (S)-3 mit Tris(triphenylsiloxo)-oxovanadium (V) in Vinylacetat.

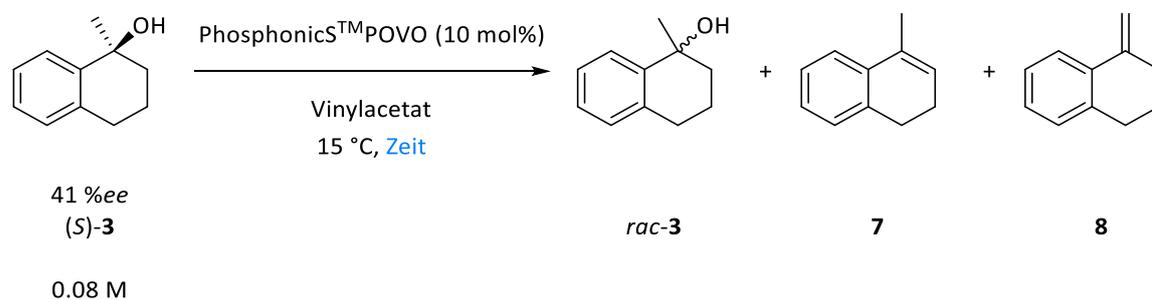
Für jede Messreihe wurde der *ee*-Wert des Alkohols (S)-3 aus den Integralen der einzelnen Enantiomere der HPLC-Chromatogramme berechnet. Ein Problem bei der Auswertung der HPLC-Chromatogramme besteht darin, dass neben den charakteristischen Peaks der beiden Enantiomere des Alkohols (S)-3 ein weiterer Peak bei einer Retentionszeit von ca. 10 Minuten auftritt, der vermutlich von dem Oxovanadium-Katalysator erzeugt wird, da dieser teilweise in Vinylacetat (6) gelöst wurde und nicht vollständig entfernt werden konnte. Die ermittelten *ee*-Werte lieferten folglich nur eine Tendenz der Racemisierung. In den ¹H-NMR Spektren sind vor allem die Signale von den aromatischen Protonen des Oxovanadium-Katalysators zu erkennen. Aufgrund dessen ist eine vollständige Analyse hinsichtlich der Entstehung von Nebenprodukten und der Zersetzung des Alkohols (S)-3 nicht möglich. Auch bei der Untersuchung einer Lösungsmittelabhängigkeit (Kapitel 6.3.4.4) der Racemisierung mit dem Oxovanadium-Katalysator der ersten Generation konnten die oben aufgeführten Problematiken hinsichtlich der Analytik beobachtet werden. Aufgrund der partiellen Löslichkeit des Oxovanadium-Katalysators in den verwendeten Lösungsmitteln und der somit erschwerten Analytik der erhaltenen Ergebnisse wurde von einer genaueren Untersuchung der Racemisierung und der Eintopf-DKR mittels Kombination aus Tris(triphenylsiloxo)-oxovanadium (V) und CAL-A abgesehen. Initiale Experimente hierzu, bei denen, wie zu erwarten, dieselben Probleme bezüglich der Analyse auftraten, sind lediglich in Kapitel 6.3.8 nachzuschlagen.

3.2.6 Racemisierung von (*S*)-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol mit PhosphonicS™ POVO

In Kapitel 3.2.5 wurde die Racemisierung des Alkohols (*S*)-**3** mit dem Oxovanadium-Katalysator der ersten Generation (Tris(triphenylsiloxy)-oxovanadium (V)) untersucht. Dabei zeigte sich, dass der Einsatz des Katalysators für die Zielreaktion ungeeignet ist, da es zu erheblichen Zersetzungen des Alkohols **3** kam. Zusätzlich wurde die Analytik der Reaktionen durch den Katalysator stark behindert. Daher soll in diesem Kapitel die Racemisierung des Alkohols (*S*)-**3** mit dem kommerziell erhältlichen Vanadium-Katalysator PhosphonicS™ POVO (PS POVO, 2. Generation) beschrieben werden. Bei diesem Katalysator handelt es sich um einen Oxidationskatalysator mit Kieselsäureträger. Ein Vorteil beim Einsatz dieses Oxovanadium-Katalysators könnte die leichtere Abtrennbarkeit aus der Reaktionsmischung bedingt durch den Kieselsäureträgers sein. Somit können potenzielle Störungen der Analytik durch den Chemokatalysator vermieden werden. Neben der Betrachtung der Reaktionskinetik sollte zusätzlich, wie zuvor auch, die Temperatur- sowie die Lösungsmittelabhängigkeit betrachtet werden. In abschließenden Experimenten sollte zudem der Einfluss der Katalysatormenge analysiert werden.

 3.2.6.1 Kinetische Untersuchung der Racemisierung des Alkohols (*S*)-**3**

Für die kinetische Untersuchung wurde der enantiomerenangereicherte Alkohol (*S*)-**3** in Vinylacetat (**6**) gelöst und mit dem Oxovanadium-Katalysator versetzt. In einem Zeitraum von acht Stunden, wurde stündlich jeweils ein Reaktionsansatz aufgearbeitet und hinsichtlich der Racemisierungsrate sowie der Nebenproduktbildung analysiert (Schema 3-21).



Schema 3-21: Reaktionsschema zur kinetischen Untersuchung der Racemisierung von Alkohol (*S*)-**3** mit PS POVO.

Unter dem Einsatz von 10 mol% Katalysator und Vinylacetat (**6**) als Lösungsmittel, welches sich für die enzymatisch kinetische Racematspaltung als bestes Lösungsmittel herausgestellt hat, konnte

Ergebnisse und Diskussion

eine erhebliche Nebenproduktbildung festgestellt werden. Bereits nach siebenstündiger Reaktionszeit konnte nur noch knapp die Hälfte (49 %) des Alkohols **3** in der Reaktionsmischung nachgewiesen werden. Die Nebenprodukte **7** und **8** konnten im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als Eliminierungsprodukte und der Alkohol **3** als Hydrolyseprodukt identifiziert werden. Es konnte weiterhin festgestellt werden, dass vorrangig Nebenprodukt **7** gebildet wurde, da dieses aufgrund der innerständigen Doppelbindung deutlich stabiler ist als das endständige Alken **8** (Hyperkonjugation, Saytzeff-Regel).^[79,80] Abbildung 3-16 verdeutlicht die zunehmende Nebenproduktbildung mit fortschreitender Reaktionszeit. Bei den abgebildeten Ergebnissen nach achtstündiger Reaktionszeit liegt vermutlich ein Messfehler vor, da die Werte für die Nebenproduktbildung niedriger ausfallen als bei kürzeren Reaktionszeiten. Abgesehen von diesen Werten ist dennoch eine eindeutige Tendenz zur zunehmenden Nebenproduktbildung mit fortschreitender Reaktionszeit zu erkennen.

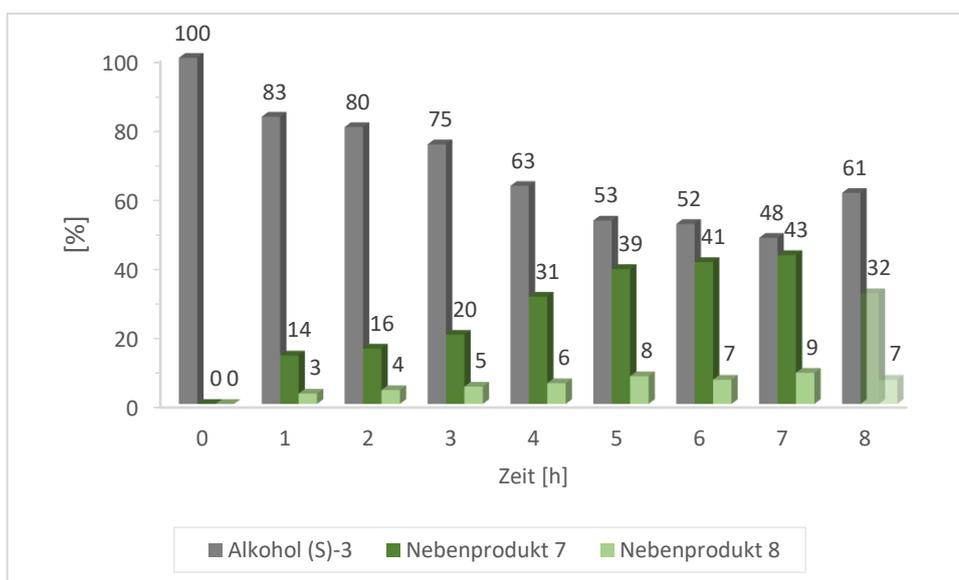


Abbildung 3-16: Kinetische Untersuchung zur Racemisierung von Alkohol (S)-**3** mit PS POVO.

Zusätzlich wird anhand der nachfolgenden Abbildung 3-17 die Racemisierung des Alkohols (S)-**3** mit fortschreitender Reaktionszeit sehr deutlich. Der enantiomerenangereicherte Alkohol (S)-**3** mit einem *ee*-Wert von 41 %*ee* diente dabei als Ausgangssubstanz. Bereits nach einstündiger Reaktionszeit konnte der *ee*-Wert von 41 %*ee* auf 17 %*ee* reduziert werden. Mit zunehmender Reaktionszeit konnte der Enantiomerenüberschuss stetig verringert werden. Dabei ist eine Abflachung der Racemisierungskurve zu erkennen. Nach fünf Stunden Reaktionszeit ist bereits ein *ee*-Wert von 5 %*ee* erzielt worden, der allerdings nicht weiter reduziert werden konnte. Trotz einer Verlängerung der Reaktionsdauer auf acht Stunden, konnte somit keine vollständige Racemisierung erreicht werden.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

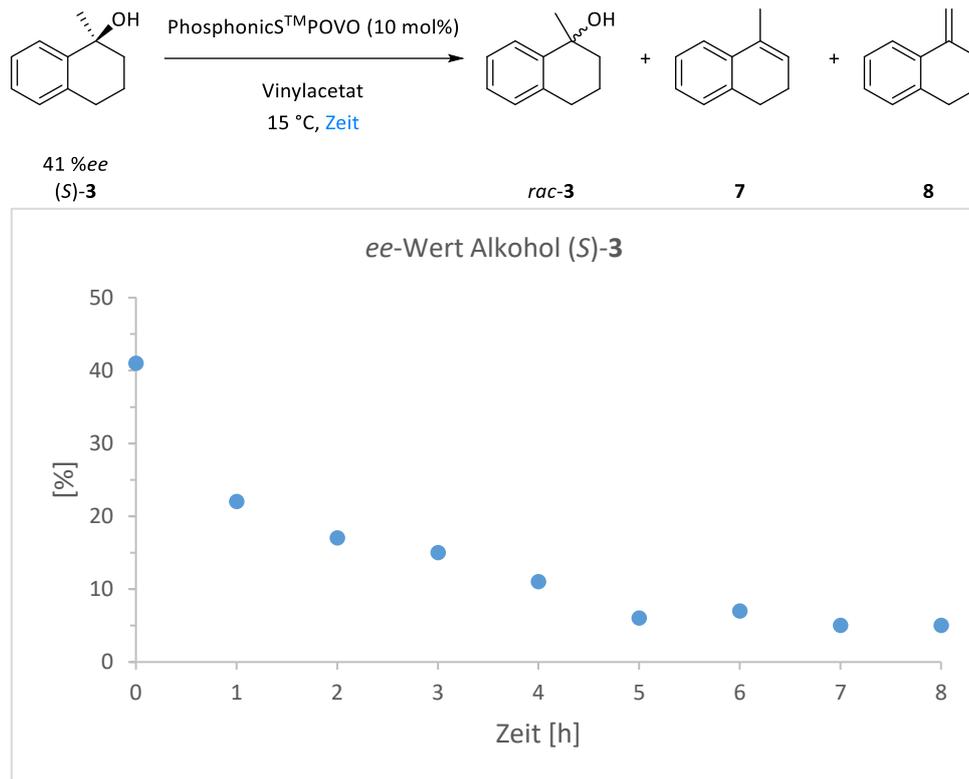


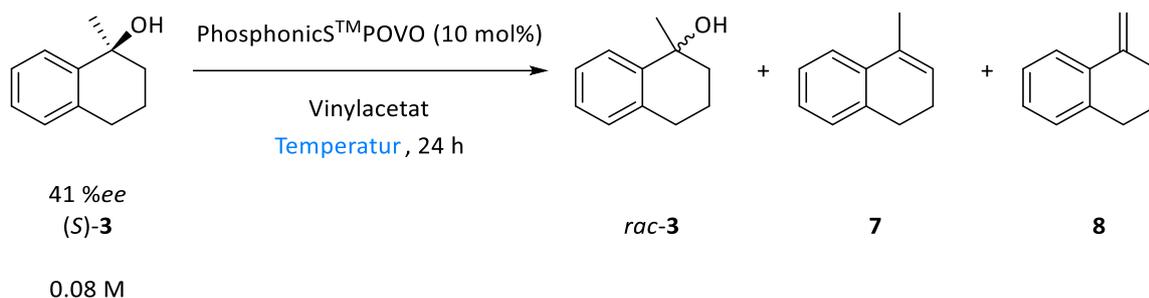
Abbildung 3-17: Visualisierung der Racemisierung von Alkohol (S)-3 als Funktion der Zeit.

Die, im Verhältnis zur Reaktionszeit, beträchtliche Bildung der Nebenprodukte **7** und **8** stellt in Bezug auf die geplante dynamisch-kinetische Racematspaltung ein großes Problem dar, da die kinetische Racematspaltung, wie in Kapitel 3.2.2 beschrieben, nur sehr langsam abläuft und lange Reaktionszeiten benötigt. Sollen beide Reaktionsschritte folglich miteinander verknüpft werden, ist es von zentraler Bedeutung, dass sowohl der Alkohol **3** als auch das Acetat **5** über einen langen Zeitraum stabil sind und nicht durch den Oxovanadium-Katalysator und das Lösungsmittel zersetzt werden.

3.2.6.2 Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der Racemisierung des Alkohols (S)-3

Um ermitteln zu können, ob eine erhöhte Reaktionstemperatur widererwartend zu einer Verbesserung der Reaktion hinsichtlich der Nebenproduktbildung und/ oder der Racemisierungsrate führt, wurde eine weitere Versuchsreihe mit erhöhter Reaktionstemperatur durchgeführt (Schema 3-22). Um auch längere Reaktionszeiten (> 8 h) direkt mit untersuchen zu können, wurde für die Reaktion eine Dauer von 24 Stunden gewählt.

Ergebnisse und Diskussion



Schema 3-22: Reaktionsschema zur Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der Racemisierung von Alkohol (S)-3.

Bei der Verwendung von PS POVO als Racemisierungskatalysator kann, wie auch bei der Verwendung von Tris(triphenylsiloxo)-oxovanadium (V), eine Zunahme der Nebenproduktbildung bei einer erhöhter Reaktionstemperatur beobachtet werden. Eine Steigerung der Temperatur von 15 °C auf 25 °C führt zu einem Anstieg der Nebenprodukte von 75 % auf insgesamt 94 %, sodass lediglich 6 % des zu racemisierenden Alkohols (S)-3 nach einer 24-stündigen Reaktionszeit in der Suspension zurückbleiben (Abbildung 3-18). Aufgrund dieser Tatsache ist eine Temperaturerhöhung auf 25 °C für die Racemisierung nicht geeignet.

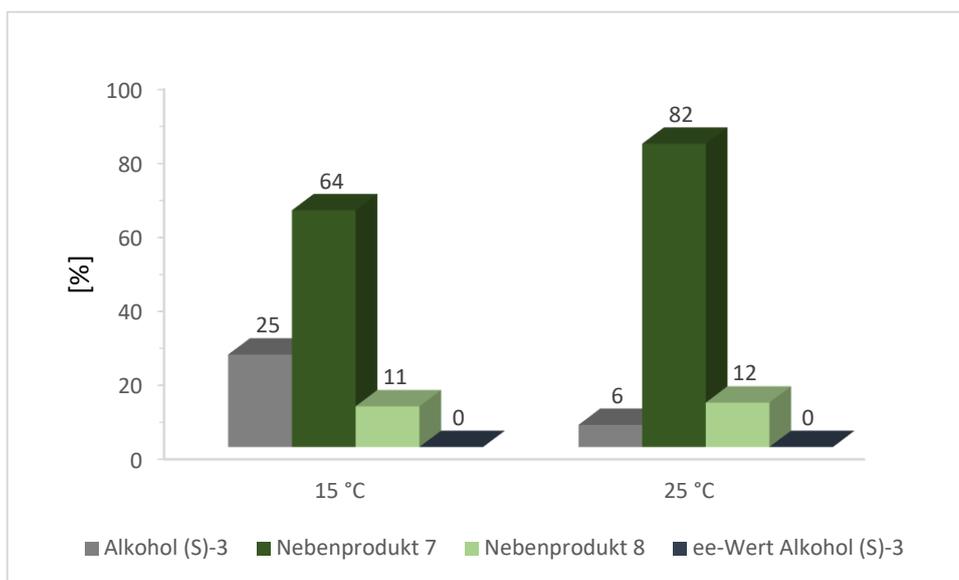


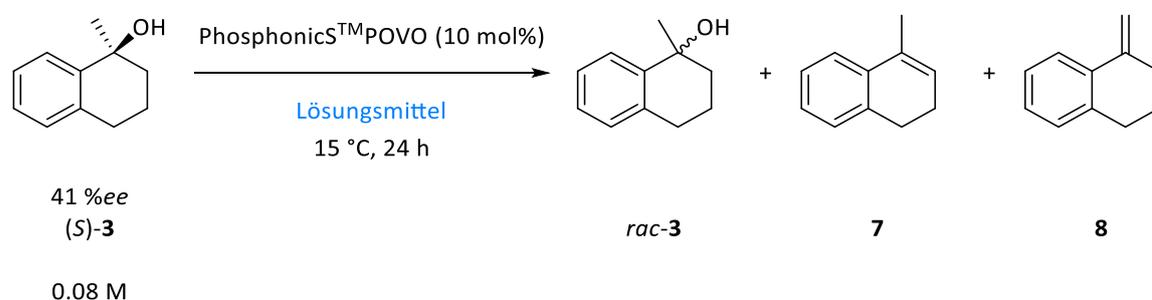
Abbildung 3-18: Veranschaulichung der Nebenproduktbildung bei der Racemisierung des Alkohols (S)-3 mit PS POVO. Zusätzlich dargestellt ist der *ee*-Wert des Alkohols (S)-3 nach 24-stündiger Racemisierung.

Dennoch bringt auch eine niedrige Reaktionstemperatur von 15 °C das Problem der Zersetzung mit sich, sodass die Bedingungen hinsichtlich der Stabilität des Alkohols (S)-3 weiter optimiert werden müssen. Allerdings ist eine weitere Erniedrigung der Temperatur an dieser Stelle nicht sinnvoll, da die kinetische Racematspaltung, die im kombinierten DKR-Prozess parallel abläuft,

ebenfalls mit ausreichender Geschwindigkeit stattfinden muss und dies bei niedrigeren Temperaturen nicht mehr gegeben wäre.

3.2.6.3 Untersuchung der Lösungsmittelabhängigkeit der Racemisierung des Alkohols (S)-3

Für die Racemisierung mit dem PS POVO-Katalysator wurde ebenfalls ein Lösungsmittel-Screening durchgeführt. Da die Nebenproduktbildung in Vinylacetat (**6**) sehr hoch ist, wurden zunächst drei weitere Lösungsmittel getestet, die als übliche Medien für Oxovanadium-katalysierte Racemisierungsreaktionen gelten (Schema 3-23).^[31,77] Eingesetzt wurden Acetonitril, Isooctan und Ethylacetat.



Schema 3-23: Reaktionsschema zur Racemisierung von Alkohol (S)-3 in unterschiedlichen Lösungsmitteln.

Die besten Ergebnisse, *in puncto* reduzierter Nebenproduktbildung konnten in Ethylacetat erzielt werden. In diesem Fall verblieben 56 % des anfänglich eingesetzten Alkohols (S)-3 nach 24-stündiger Reaktionszeit in der Suspension (Abbildung 3-19). Da in dieser Versuchsreihe kein auswertbares ¹H-NMR-Spektrum zur Ermittlung der Nebenprodukte in Vinylacetat (**6**) erhalten werden konnte, wurden die in Kapitel 3.2.6.2 (15 °C) dargestellten Werte zur besseren Vergleichbarkeit herangezogen. Es ergibt sich daraus, dass die zweitbesten Ergebnisse in Vinylacetat (**6**) erzielt wurden. Dennoch liegen die Werte mit einem Anteil von insgesamt 75 % Nebenprodukt im Rohprodukt in einem nicht akzeptablen Bereich. Obwohl die Wiederfindung des Alkohols **3** in Ethylacetat folglich von 25 % auf 56 % gesteigert werden konnte, eignet sich dieses Lösungsmittel dennoch nicht besonders gut für die Racemisierung, da die Racemisierungsrate deutlich schlechter ist. Der erhaltene *ee*-Wert fällt mit 12 % nach 24 Stunden deutlich höher aus als in Vinylacetat (**6**, 0 %*ee* nach 24 Stunden).

Ergebnisse und Diskussion

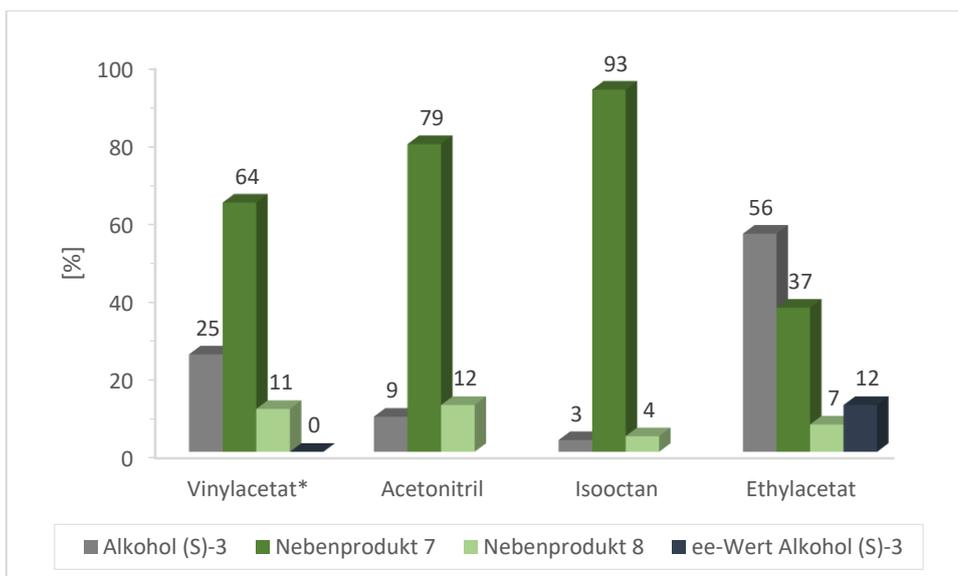


Abbildung 3-19: Darstellung der Lösungsmittelabhängigkeit der Racemisierung von Alkohol (S)-**3** mit PS POVO. Die mit *- gekennzeichneten Werte in Bezug auf die Verwendung von Vinylacetat (**6**) als Lösungsmittel wurden dem Kapitel 3.2.6.2 entnommen.

Die beiden übrigen Lösungsmittel, Acetonitril und Isooctan konnten nicht überzeugen. In Acetonitril blieben nur 9 % des eingesetzten Alkohols **3** zurück. In Isooctan konnten sogar nur 3 % des Alkohols **3** im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum detektiert werden, weshalb mittels chiraler HPLC-Messung keine *ee*-Werte bestimmt werden konnten. Die Ergebnisse von diesem Experiment verdeutlichen einmal mehr, dass sowohl die kinetische Racematspaltung als auch die Racemisierung eine starke Lösungsmittelabhängigkeit aufweisen. Obwohl es sich bei Acetonitril und Ethylacetat um leicht C-H-azide Verbindungen handelt (wie auch bei Chloroform, Kapitel 3.2.4), werden in diesen Lösungsmitteln erstaunlicherweise weniger Zersetzungsprodukte erhalten als in Isooctan. Grundsätzlich ist noch einmal zu erwähnen, dass die tertiären Alkohole zur Zersetzung neigen, da die Tendenz zur Dehydratisierung durch Protonierung sehr groß ist, da zunächst ein sehr stabiles Carbokation erhalten wird. Trotz der verbesserten Ergebnisse bezüglich der Nebenproduktbildung in Ethylacetat, liegt die Wiederfindung des Alkohols **3** immer noch in einem nicht zufriedenstellenden Bereich, sodass die Racemisierung weiter analysiert und optimiert werden muss.

3.2.6.4 Untersuchung des Einflusses der Katalysatormenge auf die Racemisierung von (S)-**3**

Wie in Kapitel 3.2.6.1 bis Kapitel 3.2.6.3 deutlich erkennbar ist, stellt die Nebenproduktbildung in der Racemisierungsreaktion ein großes Problem dar. Mit 10 mol% ist die Katalysatorbeladung bislang, in Anlehnung an die Versuche mit dem Vanadium-Katalysator der ersten Generation,

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

relativ hoch gewählt worden. Aufgrund dessen soll in diesem Abschnitt der Einfluss der Katalysatormenge getestet werden. Eine gute Racemisierungsrate könnte auch durch die Verwendung von geringeren Mengen PS POVO erreicht werden, sodass als positiver Nebeneffekt die Nebenproduktbildung verringert oder unterdrückt werden könnte. Um den Einfluss der Katalysatorbeladung untersuchen zu können, wurden 10 mol%, 5 mol%, 1 mol% sowie 0.2 mol% PS POVO für die Racemisierung bei ansonsten gleichbleibenden Bedingungen, eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3-20 dargestellt.

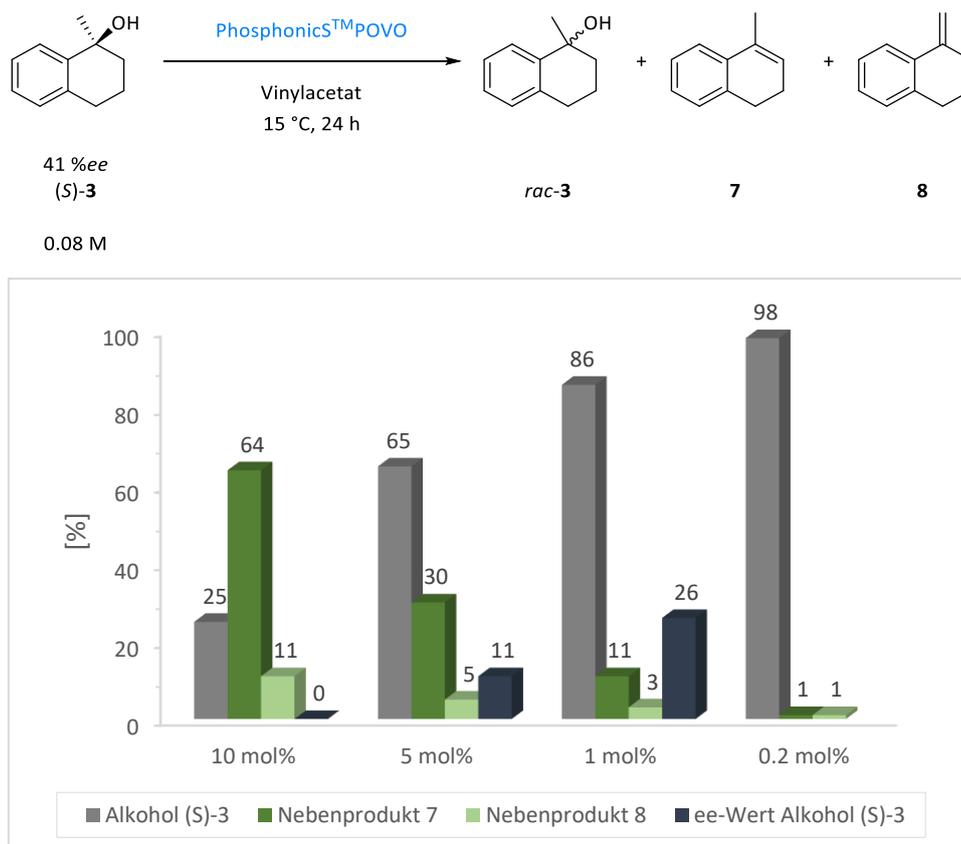


Abbildung 3-20: Einfluss der Katalysatorbeladung auf die Nebenproduktbildung, sowie die Racemisierung des Alkohols (S)-3.

Die Nebenproduktbildung kann mit abnehmender Katalysatorbeladung deutlich verringert werden. Unter dem Einsatz von 10 mol% können lediglich 25 % des Alkohols (S)-3 im ¹H-NMR des Rohproduktes wiedergefunden werden, wohingegen eine Halbierung der Katalysatorbeladung auf 5 mol% fast zu einer Verdreifachung der Wiederfindung des Alkohols auf 74 % führt. Bei der Verwendung von 0.2 mol% PS POVO kam es zur Zersetzung von lediglich 2 %. Ein Nachteil der Verringerung der Katalysatorbeladung besteht allerdings darin, dass die Racemisierungsrate ebenfalls reduziert wird. Lediglich beim Einsatz von 10 mol% Chemokatalysator findet eine vollständige Racemisierung innerhalb von 24 Stunden statt. Sobald die Menge des Katalysators

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

(16 %) und die beiden Alkene **7** (68 %) und **8** (16 %) sind zu diesem Zeitpunkt noch vorhanden. Nach 24 Stunden können nur noch die beiden Nebenprodukte **7** (83 %) und **8** (17 %) nachgewiesen werden. Das Verhältnis dieser beiden Produkte ändert sich auch nach Verlängerung der Reaktionsdauer auf 48 Stunden nicht weiter. Aufgrund der leichteren Protonierung ist die Tendenz zur Zersetzung bei dem eingesetzten Acetat *rac-5* noch höher als bei Alkohol **3**, sodass vor allem die Instabilität des Acetats hinsichtlich der DKR ein großes Problem darstellt.

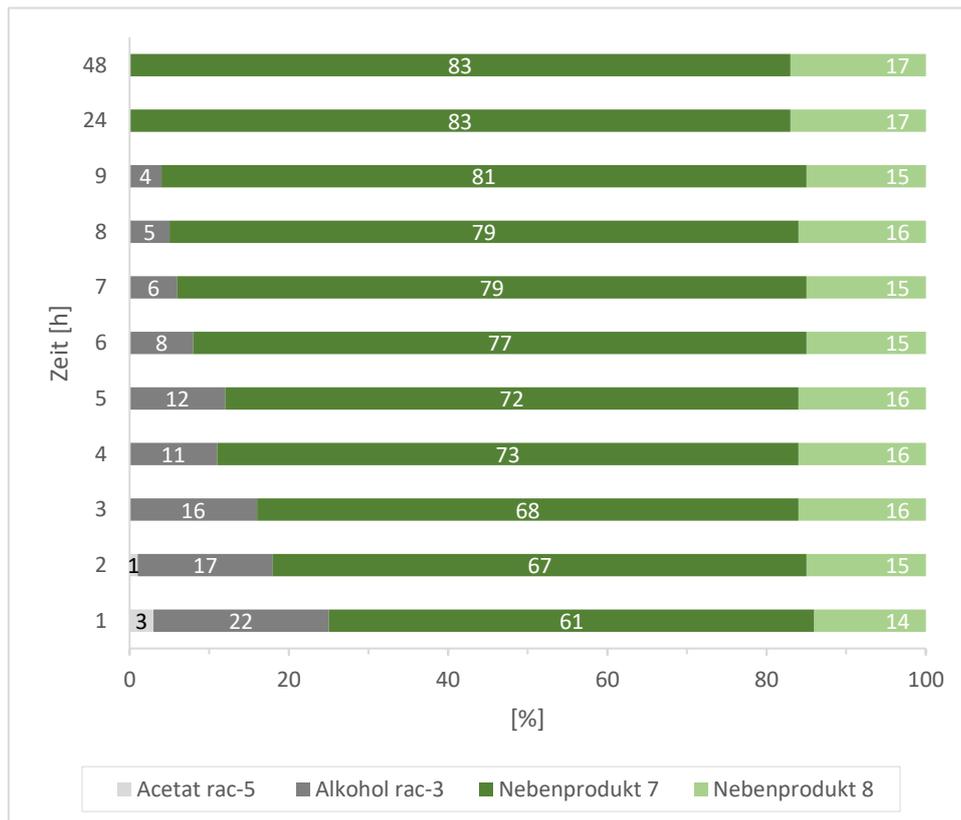
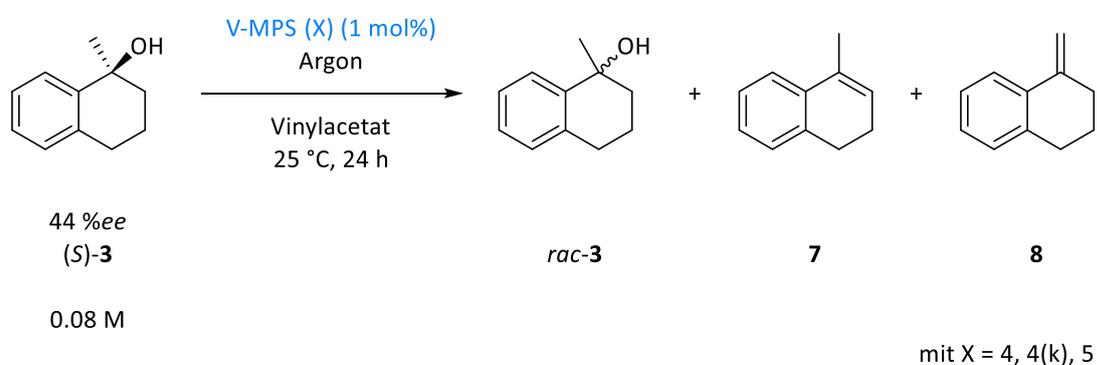


Abbildung 3-21: Balkendiagramm zur Darstellung der Zusammensetzung der Reaktionsmischung eines Stabilitätstest des Acetats *rac-5*.

Aufgrund der Tatsache, dass das Acetat *rac-5* in Anwesenheit des PS POVO-Katalysators innerhalb weniger Stunden komplett zersetzt wird, eignet sich dieser Chemokatalysator nicht besonders gut für eine DKR, bei der auch Produkt (*R*)-**5** in der Reaktionsmischung vorliegen sollte.

3.2.7 Racemisierung von (S)-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (S)-**3** mit V-MPS Katalysatoren

Sowohl Tris(triphenylsiloxo)-oxovanadium (V) als auch PhosphonicS™ POVO eignen sich nicht als Racemisierungskatalysatoren für den tertiären Alkohol (S)-**3**, da während der Reaktion erhebliche Anteile der Nebenprodukte **7** und **8** gebildet werden. Ein weiterer Katalysator, der theoretisch für die Racemisierung von tertiären Alkoholen genutzt werden kann, ist der V-MPS-Katalysator. Hierbei ist die aktive Spezies (Tris(triphenylsiloxo)-oxovanadium (V)), die für die Racemisierung zuständig ist, an die innere Oberfläche von mesoporösem Silica (MPS) gebunden, sodass die Racemisierung ebenfalls im Inneren dieses Katalysators ablaufen kann und räumlich abgetrennt ist, wodurch der tertiäre Alkohol vor äußeren Einflüssen geschützt ist.^[31] Eingangs standen drei unterschiedliche V-MPS-Katalysatoren zur Verfügung. Bei dem V-MPS4- und dem V-MPS5-Katalysator handelt es sich um Verbindungen, die im Arbeitskreis von Prof. Akai synthetisiert und uns bereitgestellt worden sind. Die beiden Katalysatoren unterscheiden sich in ihrer Porengröße und in ihrer Beladung. V-MPS4 hat eine Porengröße von 4 nm und eine Beladung von 0.25 mmol/g. Der V-MPS5-Katalysator hingegen hat eine Porengröße von 5 nm und eine Beladung von 0.19 mmol/g. Bei dem dritten getesteten Katalysator handelt es sich um einen kommerziell erwerblichen V-MPS4 Katalysator (Porengröße 4 nm, Beladung 0.25 mmol/g).



Schema 3-25: Reaktionsschema zur Racemisierung von Alkohol (S)-**3** mit V-MPS Katalysatoren.

Um ermitteln zu können, ob sich einer der V-MPS4 Katalysatoren zur Racemisierung des tertiären Alkohols (S)-**3** eignet, wurde der enantiomerenangereicherte Alkohol (S)-**3** in Vinylacetat (**6**) mit dem Katalysator versetzt und für 24 Stunden bei 25 °C gerührt (Schema 3-25). Für alle Reaktionen wurde unter Argon-Atmosphäre gearbeitet, da die V-MPS Katalysatoren empfindlich gegenüber Feuchtigkeit sind. In Abbildung 3-22 wird deutlich, dass die besten Ergebnisse mit dem V-MPS4 Katalysator erzielt werden können. In diesem Fall können 66 % des eingesetzten Alkohols (S)-**3** im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes wiedergefunden werden. Die Racemisierungsrate ist

akzeptabel. Der *ee*-Wert von Substrat (S)-**3** kann innerhalb von 24 Stunden von 44 %*ee* auf 16 %*ee* reduziert werden. Bei der Verwendung des kommerziell erwerblichen V-MPS4k-Katalysators kann die Nebenproduktbildung fast gänzlich unterdrückt werden. Mit insgesamt 95 % Wiederfindung des Alkohols (S)-**3** kann in diesem Fall hinsichtlich der Stabilität des Substrats (S)-**3** das beste Ergebnis erzielt werden. Allerdings fällt die Racemisierung deutlich schlechter aus. Der *ee*-Wert kann lediglich von 44 %*ee* auf 30 %*ee* reduziert werden, sodass die Reaktionszeit für eine vollständige Racemisierung deutlich verlängert werden müsste. Dies könnte wiederum zu einer Erhöhung der Nebenproduktbildung führen. Obwohl der V-MPS4- und der V-MPS4(k)-Katalysator zunächst dieselben analytischen Daten hinsichtlich der Beladung aufweisen, zeigen sich hier überraschenderweise beträchtliche Unterschiede in der Aktivität der beiden Katalysatoren. Einzig die vorgeschlagenen Lagerungsbedingungen der Hersteller unterscheiden sich, sodass eine Erklärung für die oben genannten Ergebnisse darin begründet liegen könnte. Der V-MPS4-Katalysator wurde stets mit Argon überschichtete und bei –20 °C gelagert, wohingegen der V-MPS4(k)-Katalysator lediglich bei 8 °C, ebenfalls mit Argon überschichtet, gelagert werden sollte. Evtl. haben die unterschiedlichen Lagerbedingungen einen Einfluss auf die Stabilität und somit auch auf die Reaktivität beider Katalysatoren.

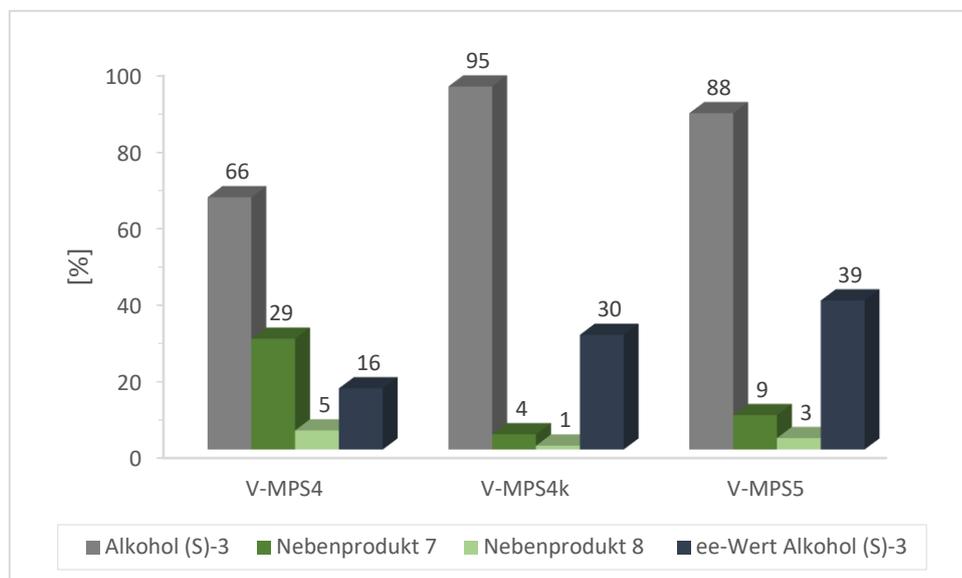


Abbildung 3-22: Säulendiagramm zur Darstellung der Nebenproduktbildung und der Racemisierungsrate des Alkohols (S)-**3** unter Verwendung von V-MPS Katalysatoren.

Mit dem V-MPS5 Katalysator kann die Nebenproduktbildung mit insgesamt 12 % im Vergleich zum V-MPS4 Katalysator ebenfalls deutlich reduziert werden. Jedoch ist die Racemisierung hier von allen drei getesteten Katalysatoren mit Abstand am schlechtesten. Eine mögliche Begründung dafür, könnte in der Porengröße von 5 nm liegen. Vermutlich ist die Interaktion zwischen dem

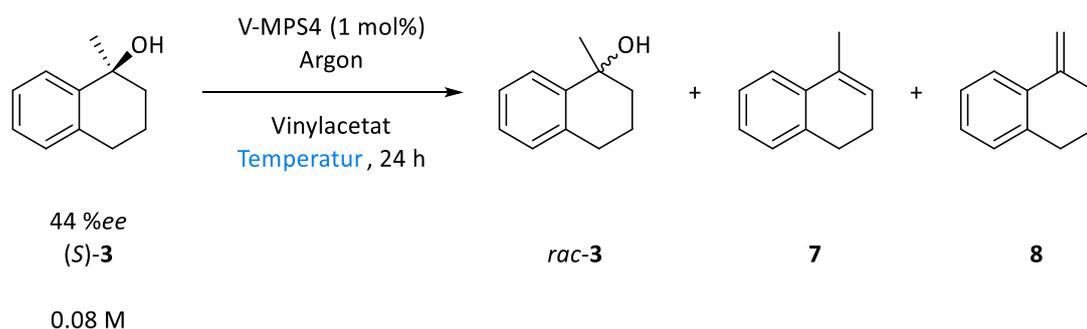
Ergebnisse und Diskussion

tertiären Alkohol **3** und der aktiven Spezies des V-MPS5-Katalysators im Inneren des mesoporösen Silicas nicht so hoch wie in den kleineren Poren des V-MPS4-Katalysators. Dies führt zu einer geringeren Racemisierungsrate und zugleich aufgrund der geringeren Interaktion auch zu einer verminderten Nebenproduktbildung. Um eine ausreichende Racemisierung mit dem V-MPS5-Katalysator erzielen zu können, müsste die Reaktionsdauer um ein Vielfaches verlängert werden. Dies würde vermutlich gleichermaßen zu einer Erhöhung der Nebenproduktbildung führen. Für alle weiteren Experimente wurde der V-MPS4 Katalysator ausgewählt, da in diesem Fall die Racemisierung mit annehmbarer Racemisierungsrate abläuft und zugleich die Nebenproduktbildung in einem akzeptablen Rahmen bleibt.

3.2.8 Racemisierung von (*S*)-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol ((*S*)-**3**) mit dem V-MPS4 Katalysator

3.2.8.1 Untersuchung des Temperatureinflusses auf die Racemisierung des Alkohols (*S*)-**3**

Wie im vorherigen Kapitel beschrieben, eignet sich der V-MPS4-Katalysator von den drei zur Verfügung stehenden V-MPS-Katalysatoren am besten für die Racemisierung von (*S*)-**3**. Für eine weitere Reaktionsoptimierung wurden zunächst unterschiedliche Reaktionstemperaturen getestet.



Schema 3-26: Reaktionsschema zur Racemisierung von Alkohol (*S*)-**3** mit einem V-MPS4 Katalysator bei unterschiedlichen Reaktionstemperaturen.

Getestet wurde die Racemisierung bei 15 °C, 25 °C und 50 °C, um ein breites Spektrum an möglichen Temperaturen abzudecken. Die Reaktionen wurden dabei unter Argon-Atmosphäre mit frisch destilliertem Vinylacetat (**6**) durchgeführt (Schema 3-26).

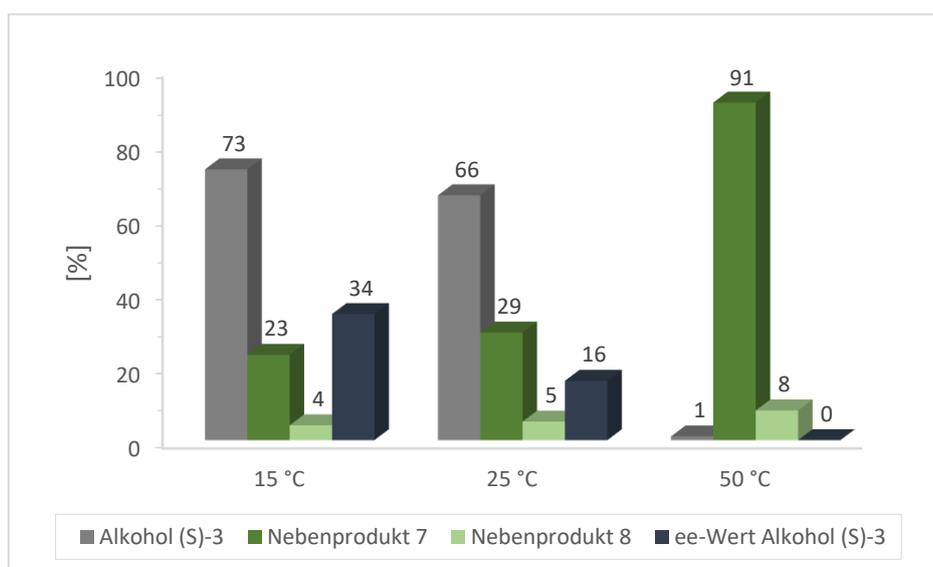
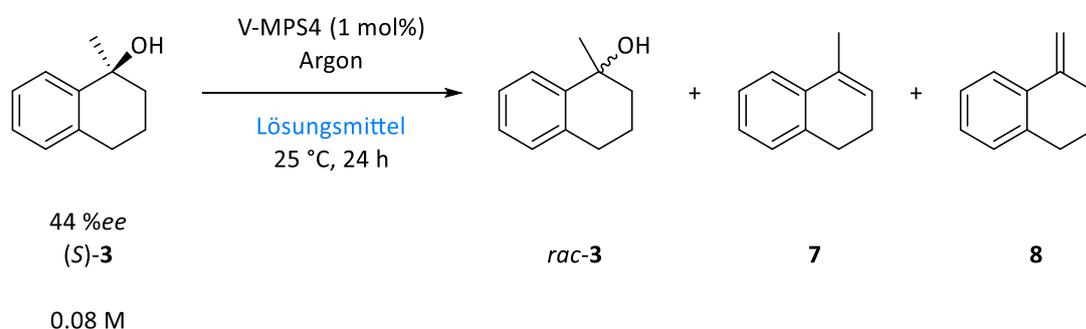


Abbildung 3-23: Racemisierung von (*S*)-**3** mit dem V-MPS4-Katalysator bei unterschiedlichen Temperaturen.

Die Nebenproduktbildung steigt mit zunehmender Reaktionstemperatur an (Abbildung 3-23). Werden bei 15 °C lediglich insgesamt 27 % Nebenprodukt erhalten, sind es bei einer Temperatur von 25 °C bereits 34 %. Bei einer hohen Temperatur von 50 °C wird nahezu der gesamte Alkohol (*S*)-**3** (99 %) zu den Nebenprodukten **7** und **8** zersetzt. Ebenfalls deutlich wird, dass die Racemisierungsrate mit steigender Temperatur stark zunimmt. Bei 50 °C kann eine vollständige Racemisierung erreicht werden, wohingegen der *ee*-Wert des Alkohols (*S*)-**3** bei 15 °C nach 24-stündiger Reaktion noch bei 34 % liegt. Durch die Zunahme der Reaktionstemperatur ändert sich auch die Reaktionsgeschwindigkeit, weshalb höhere Racemisierungsraten erzielt werden können. Diese führt allerdings, wie zuvor erwähnt, auch zu einer erhöhten Bildung der Zersetzungsprodukte **7** und **8**. Werden sowohl die Nebenproduktbildung als auch die Racemisierungsrate betrachtet, eignet sich eine Reaktionstemperatur von 25 °C am besten, da eine Balance zwischen Racemisierungsrate und Nebenproduktbildung gegeben ist.

3.2.8.2 Untersuchung des Lösungsmiteleinflusses der Racemisierung von Alkohol (*S*)-**3**

Ein weiterer Parameter der auch bei der Racemisierung des Alkohols (*S*)-**3** mit dem V-MPS4-Katalysator verändert werden kann, ist das verwendete Lösungsmittel. Um die Racemisierungsrate erhöhen und die Nebenproduktbildung verringern zu können, wurden deshalb verschiedene Lösungsmittel für diesen Reaktionstypen getestet. Die Reaktionen wurden weiterhin unter Argon-Atmosphäre durchgeführt, um den Katalysator weitestgehend vor Luftfeuchtigkeit zu schützen (Schema 3-27). Zusätzlich wurden frisch destillierte und wenn möglich, getrocknete Lösungsmittel verwendet. Der tertiäre Alkohol *rac*-**3** wurde bei 25 °C für 24 Stunden mit dem Oxovanadium-Katalysator umgesetzt.



Schema 3-27: Reaktionsschema zur Untersuchung des Lösungsmiteleinflusses auf die Racemisierung von Alkohol (*S*)-**3** mit V-MPS4.

Bei der Auswertung der erhaltenen Daten zeigt sich, dass unpolare Lösungsmittel deutlich besser für die Racemisierungsreaktion geeignet sind als polare (Abbildung 3-24). Vor allem Acetonitril,

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

welches bereits häufig in Kombination mit einem V-MPS-Katalysator eingesetzt worden ist, ist für den Einsatz dieses tertiären Alkohols (S)-**3** als Substrat ungeeignet. Lediglich 1 % des eingesetzten Alkohols (S)-**3** ist nach der Reaktion noch nachweisbar. Ein ähnliches Ergebnis wird ebenfalls in Aceton erzielt (5 % Wiederfindung). Eine Ausnahme stellt MTBE dar, welches auch ein relativ polares Lösungsmittel darstellt. Hier können gute Ergebnisse bezüglich der Wiederfindung des Alkohols **3** (97 %) erreicht werden.

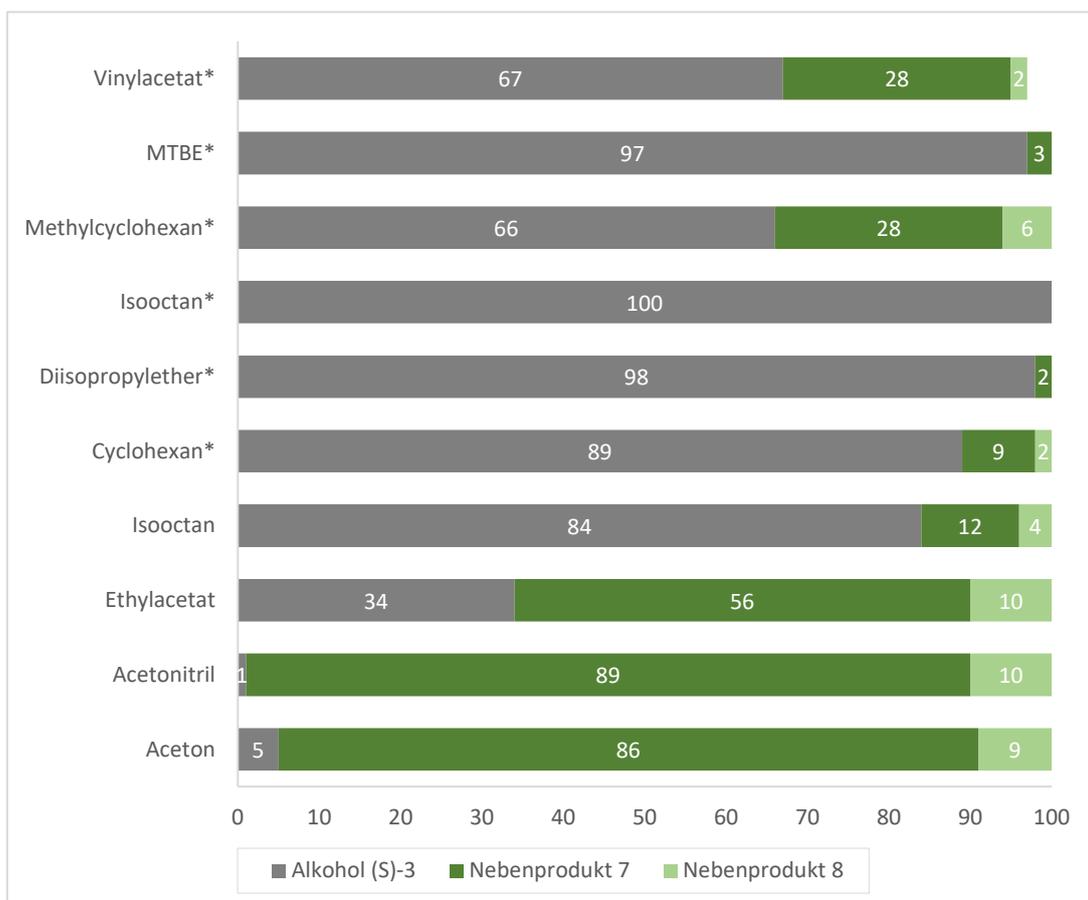


Abbildung 3-24: Zusammensetzung der Rohprodukte nach 24-stündiger Racemisierungsreaktion in verschiedenen Lösungsmitteln. Bei den mit *- gekennzeichneten Lösungsmitteln wurde die Reaktion in einem ausgeheizten Schlenkröhrchen durchgeführt. Bei allen anderen Lösungsmitteln wurde ein mit Argon überschichtetes Mikroreaktionsgefäß verwendet.

Anhand des Lösungsmittels Isooctan ist zudem die Tendenz zu erkennen, dass Inertbedingungen und die Anwendung der Schlenk-Technik mit getrockneten Lösungsmitteln für die Racemisierung von Vorteil sind. Einfaches Fluten des Reaktionsgefäßes mit Argon führt bei der Anwendung von Isooctan als Lösungsmittel zu einer Wiederfindung des Alkohols **3** im $^1\text{H-NMR}$ von 84 %. Unter Einsatz der Schlenk-Technik liegt die Wiederfindung hingegen bei 100 %. Aus diesem Grund wurden weitere verfügbare, getrocknete Lösungsmittel unter Einsatz der Schlenk-Technik getestet. Die besten Ergebnisse hinsichtlich der verminderten Nebenproduktbildung konnten in

Ergebnisse und Diskussion

Isooctan (100 % Wiederfindung), Diisopropylether (98 % Wiederfindung) und MTBE (97 % Wiederfindung) erzielt werden. Vinylacetat (6, 67 %) und Methylcyclohexan (67 %) eignen sich hingegen weniger gut. Anhand der hier erhaltenen Werte wird deutlich, dass zum einen der Ausschluss von Luftfeuchtigkeit und zum anderen die Wahl des Lösungsmittels einen entscheidenden Einfluss auf die Bildung der Nebenprodukte **7** und **8** hat. Leicht azide Lösungsmittel eignen sich für die Racemisierung des Alkohols deutlich schlechter als weniger azide, da sie die Tendenz zur Abspaltung durch Protonierung erhöhen können. Cyclohexan und Methylcyclohexan bilden in diesem Fall eine Ausnahme. Zusätzlich zur Wiederfindung, muss die Racemisierungsrate betrachtet werden. In der nachfolgenden Abbildung 3-25 sind sowohl der *ee*-Wert des Alkohols (*S*)-**3** nach der Racemisierungsreaktion als auch die Wiederfindung des Alkohols dargestellt.

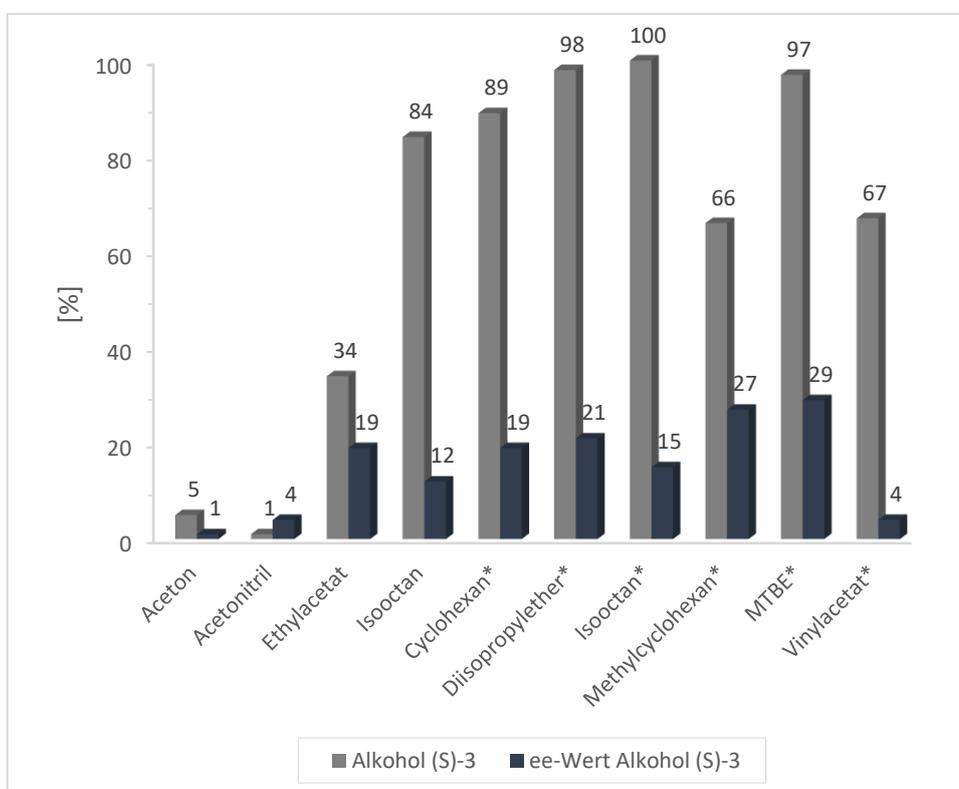


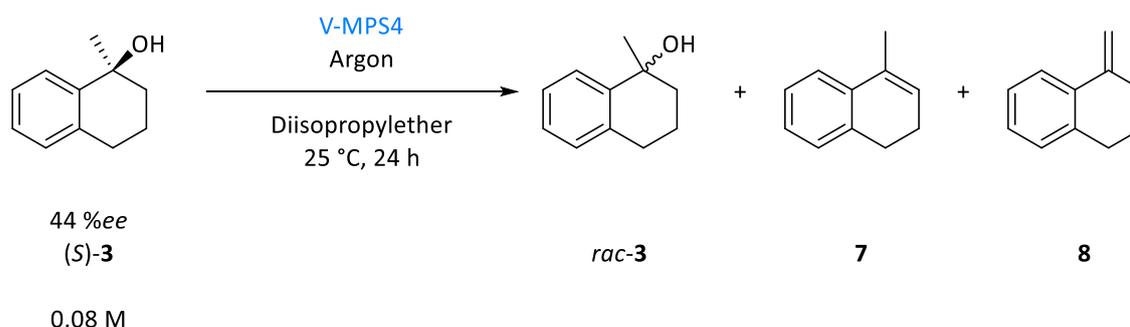
Abbildung 3-25: Darstellung der *ee*-Werte und der Wiederfindung des Alkohols (*S*)-**3** nach der Racemisierungsreaktion in unterschiedlichen Lösungsmitteln. Bei den mit * -gekennzeichneten Lösungsmitteln wurde die Reaktion in einem ausgeheizten Schlenkröhrchen durchgeführt. Bei allen anderen Lösungsmitteln wurde ein mit Argon überschichtetes Mikroreaktionsgefäß verwendet.

Im Gegensatz zur Wiederfindung des Alkohols **3** lassen sich die besten Ergebnisse in Bezug auf die Racemisierungsraten in den polareren Lösungsmitteln feststellen. Jedoch stellt hier, wie oben beschrieben, die Zersetzung zu den Nebenprodukten **7** und **8** ein großes Problem dar. Weitere gute Racemisierungsergebnisse können zudem auch in Vinylacetat (6, 4%*ee* nach 24 Stunden)

und in Isooctan (12 %*ee* oder 15 %*ee* nach 24 Stunden) erzielt werden. Ein vielversprechendes Ergebnis wird außerdem in Diisopropylether erlangt. Hier liegt die Wiederfindung des Alkohols bei 98 % und der *ee*-Wert des Alkohols (*S*)-**3** konnte von anfänglichen 41 %*ee* auf 21 %*ee* verringert werden. In Hinblick auf eine kombinierte dynamisch-kinetische Racematspaltung ist vor allem die Verwendung von Diisopropylether als Lösungsmittel von Interesse, da auch die kinetische Racematspaltung in Diisopropylether (32 % Umsatz nach 24 Stunden) gute Ergebnisse liefert.

3.2.8.3 Untersuchung des Einflusses der Katalysatormenge auf die Racemisierung von (*S*)-**3**

In einem weiteren Experiment sollte der Einfluss der Katalysatorbeladung auf die Racemisierungsreaktion untersucht werden. Alle bislang durchgeführten Experimente wurden mit einer Katalysatorbeladung von 1 mol% durchgeführt. In einigen Lösungsmitteln, wie z.B. Isooctan, Diisopropylether und MTBE konnte so eine vollständige oder nahezu komplette Wiederfindung des Alkohols **3** gewährleistet werden. Eine komplette Racemisierung hingegen, konnte innerhalb von 24 Stunden in keinem Lösungsmittel erreicht werden. Um die Racemisierung verbessern zu können, soll im nachfolgenden Versuch die Katalysatorbeladung von 1 mol% auf 5 mol% erhöht werden. Die Reaktionen wurden in Diisopropylether durchgeführt, da für dieses Lösungsmittel sowohl in der kinetischen Racematspaltung als auch in der Racemisierungsreaktion gute Ergebnisse erzielt werden konnten (Schema 3-28).



Schema 3-28: Schema zur Untersuchung des Einflusses der Katalysatorbeladung auf die Racemisierung von (*S*)-**3**.

In dieser Versuchsreihe liegt die Wiederfindung des Alkohols (*S*)-**3** beim Einsatz von 1 mol% Katalysator bei 100 % und der *ee*-Wert nach 24-stündiger Reaktionszeit bei 19 %*ee*. Eine Erhöhung der Katalysatormenge auf 5 mol% führt, wie zu erwarten, zu einer Verbesserung der Racemisierung. Innerhalb von 24 Stunden kann auf diese Weise ein *ee*-Wert von 2 %*ee* erzielt werden, was einer nahezu vollständigen Racemisierung entspricht. Jedoch nimmt mit der Racemisierungsgeschwindigkeit auch die Bildung der Nebenprodukte **7** und **8** zu. Es können

lediglich 31 % des Alkohols (S)-**3** zurückgewonnen werden. 59 % des Rohproduktes werden durch das Zersetzungsprodukt **7** und 10 % durch das Zersetzungsprodukt **8** dargestellt (Abbildung 3-26). Aufgrund dessen stellt eine Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 5 mol% keine Alternative dar, um eine Erhöhung der Racemisierungsgeschwindigkeit zu erzielen. Da die Nebenproduktbildung mit zunehmender Katalysatormenge sehr stark ansteigt, wurde davon abgesehen weitere erhöhte Katalysatormengen zu testen.

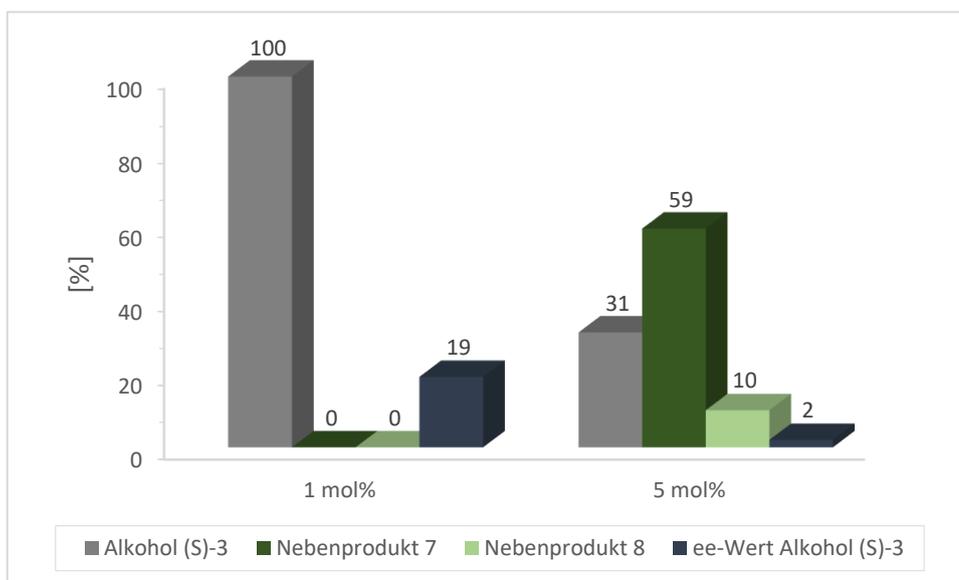
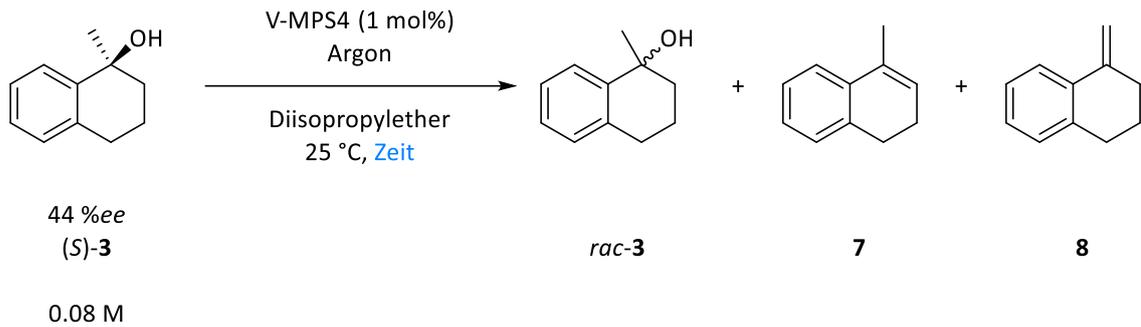


Abbildung 3-26: Darstellung des Einflusses der Katalysatormenge auf die Racemisierung von Alkohol (S)-**3**.

3.2.8.4 Untersuchung des Einflusses der Reaktionsdauer auf die Racemisierung von Alkohol (S)-**3**

Ein weiterer Aspekt, der zur Optimierung der Racemisierungsreaktion untersucht werden soll, ist die Reaktionsdauer. Hierfür ist es wichtig, dass der Alkohol (S)-**3** während der gesamten Versuchsdauer im gewählten Lösungsmittel stabil bleibt. Auch in diesem Fall wurde die Versuchsreihe in Diisopropylether durchgeführt, da in diesem Lösungsmittel bislang vielversprechende Ergebnisse erreicht werden konnten. Für die kinetische Racematspaltung, mit der die Racemisierungsreaktion längerfristig in einer DKR kombiniert werden soll, werden sehr lange Reaktionszeiten benötigt. Daher wurde zusätzlich zu den üblichen Reaktionszeiten von 24 Stunden und 48 Stunden eine deutlich längere Dauer von 168 Stunden (1 Woche) getestet (Schema 3-29).

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen



Schema 3-29: Reaktionsschema zur Untersuchung des Einflusses der Reaktionsdauer auf die Racemisierung von $(S)\text{-3}$ mit V-MPS4.

Die Verlängerung der Reaktionsdauer führt zu einer Verringerung des ee -Wertes des racemisierenden Alkohols $(S)\text{-3}$. Nach 24-stündiger, sowie nach 48-stündiger Reaktionszeit liegt der ee -Wert bei 20 % ee , wohingegen dieser nach 168-stündiger Reaktionszeit auf 0 % ee reduziert werden kann. Dementsprechend ist es möglich eine vollständige Racemisierung des Alkohols **3** zu erwirken. Dennoch kam es mit zunehmender Reaktionszeit zu vermehrter Bildung der Eliminierungsprodukte **7** und **8** mit. So liegt die Wiederfindung des Alkohols **3** nach 168 Stunden noch bei 75 %, im Gegensatz zu 93 % bei 48-stündiger und 100 % nach 24-stündiger Reaktionsdauer (Abbildung 3-27). Nichtsdestotrotz liegt dieser Wert noch in einem akzeptablen Bereich und liefert ein vielversprechendes Ergebnis, sodass eine Kombination der enzymatisch-kinetischen Racematspaltung mit der chemokatalytischen Racemisierung in Diisopropylether getestet werden kann.

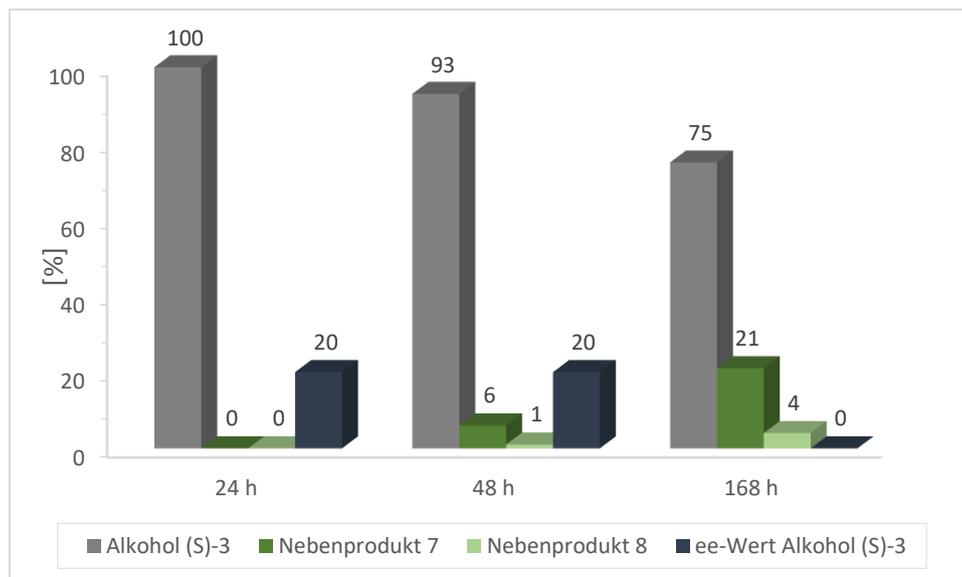
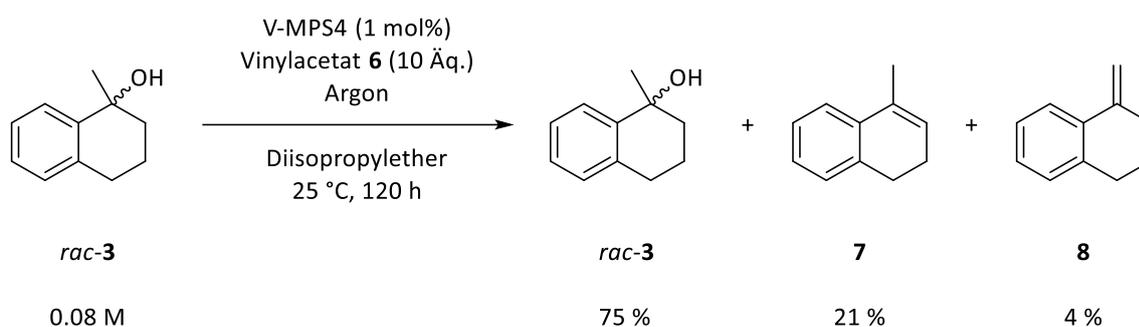


Abbildung 3-27: Darstellung des Einflusses der Reaktionsdauer auf die Racemisierung des Alkohols $(S)\text{-3}$ in Bezug auf die Wiederfindung und die Racemisierungsrate.

3.2.8.5 Zersetzung des Alkohols *rac*-**3** in Diisopropylether in Kombination mit V-MPS4

Anhand der Experimente zur Lösungsmittelabhängigkeit der Racemisierung des Alkohols (*S*)-**3** mit dem V-MPS4- Katalysator zeigte sich, dass die Stabilität des Startmaterials *rac*-**3** nicht unter allen Reaktionsbedingungen gegeben ist. Da die Racemisierungsraten in Diisopropylether annehmbar sind und auch die kinetische Racematspaltung in diesem Solvenz mit zufriedenstellenden Umsätzen abläuft, scheint dieses Lösungsmittel eine vielversprechende Option für die kombinierte DKR zu sein. Aus diesem Grund muss die Stabilität des Alkohols *rac*-**3** in Diisopropylether auch über einen längeren Zeitraum gewährleistet werden. Um die Stabilität zu untersuchen wurde der Alkohol für 120 Stunden den Reaktionsbedingungen der DKR ausgesetzt. Dafür wurde er in Diisopropylether gelöst und mit V-MPS4 (1 mol%) versetzt. Vinylacetat (**6**) wurde zur besseren Simulation hinzugesetzt, da dieses in der DKR aufgrund der parallel ablaufenden KR in der Suspension zugegen ist (Schema 3-30).

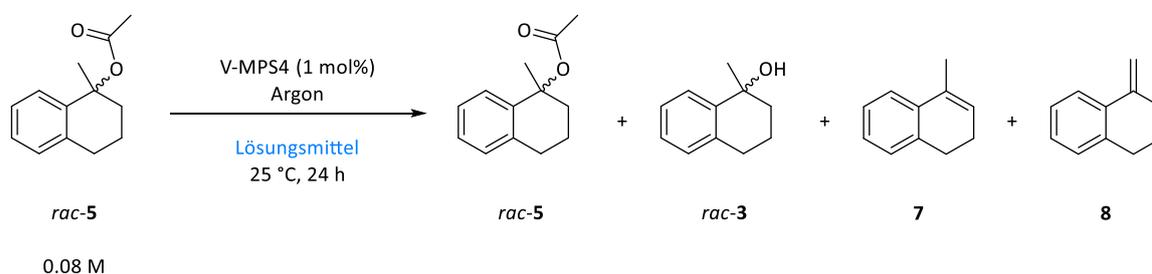


Schema 3-30: Reaktionsschema zur Untersuchung der Zersetzung des Alkohols *rac*-**3** in Diisopropylether in Kombination mit Vinylacetat **6** und V-MPS4.

Hinsichtlich der Zersetzung des Alkohols *rac*-**3** wurden die gleichen Ergebnisse erhalten wie bei einer Reaktionsdauer von 168 Stunden ohne den Zusatz von Vinylacetat (**6**). Es kann angenommen werden, dass die Zersetzung des Alkohols *rac*-**3** mit einer Verlängerung der Reaktionszeit auf 168 Stunden weiter zunehmen würde, sodass die Zersetzung des Alkohols *rac*-**3**, verglichen mit der Zersetzung ohne den Zusatz von Vinylacetat (**6**) höher ausfallen würde. Das bedeutet, dass Vinylacetat (**6**) einen negativen Einfluss auf die Zersetzungsrate zu haben scheint. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse unterstützt, die bei der Untersuchung der Lösungsmittelabhängigkeit (siehe Kapitel 3.2.8.2) für Vinylacetat (**6**) erhalten wurden. Dabei wurden in purem Vinylacetat (**6**) nur 67 % des Alkohols **3** erhalten, wohingegen in Diisopropylether sogar 99 % des Alkohols **3** in der Suspension verblieben sind. Folglich führt die Verwendung von V-MPS4 in Kombination mit Vinylacetat (**6**) zu einer erhöhten Alken-Bildung. Das Problem der Stabilität des eingesetzten Substrates wird durch diese Ergebnisse erneut deutlich.

3.2.8.6 Zersetzung des Acetats *rac-5* in diversen Lösungsmitteln in Kombination mit V-MPS4

Im Hinblick auf die kombinierte dynamisch-kinetische Racematspaltung, muss sowohl das Substrat **3** als auch das Produkt **5** in den eingesetzten Lösungsmitteln unter den angewandten Reaktionsbedingungen stabil bleiben. Während in den vorherigen Kapiteln der Einfluss von Reaktionsbedingungen auf das Substrat (*S*)-**3** beschrieben wurde, liegt der Fokus dieses Kapitels auf dem Produkt (*R*)-**5**. Zunächst wurde die Stabilität des Acetats *rac-5* in diversen, zunächst vielversprechenden Lösungsmitteln bezüglich der Racemisierung und der kinetischen Racematspaltung in Kombination mit dem V-MPS4 Katalysator getestet. Das Acetat wurde dazu in diversen Lösungsmitteln gelöst und mit 1 mol% V-MPS4 versetzt. Anschließend wurde für 24 Stunden bei 25 °C gerührt (Schema 3-31).



Schema 3-31: Reaktionsschema zum Stabilitätstest des Acetats *rac-5* in unterschiedlichen Lösungsmitteln.

Abbildung 3-28 kann entnommen werden, dass die Stabilität des Acetats in Kombination mit V-MPS4 ebenfalls eine starke Abhängigkeit zum Lösungsmittel zeigt. Die besten Ergebnisse, bezüglich der Stabilität des Produktes **5** können in MTBE (62 % Wiederfindung) erzielt werden. Allerdings ist die Racemisierungsrate für den Alkohol (*S*)-**3** (siehe Kapitel 3.2.8.2) in diesem Lösungsmittel deutlich geringer (29 %*ee* nach 24 Stunden) als beispielsweise in Vinylacetat (**6**, 4 %*ee* nach 24 Stunden Reaktionszeit), welches hinsichtlich der Stabilität mit 54 % Wiederfindung des Acetats **5** die zweitbesten Werte zeigt. Einen guten Kompromiss in Bezug auf alle vier entscheidenden Werte, Stabilität des Alkohols **3**, Stabilität des Acetats **5**, Racemisierungsrate von **3** und Umsatz in der kinetischen Racematspaltung bietet das Lösungsmittel Diisopropylether. Die Wiederfindung des Acetats *rac-5* beträgt in diesem Versuch 41 %, der Alkohol *rac-3* konnte allerdings in einem vorausgegangenem Experiment nahezu vollständig zurückgewonnen werden. Eine Reduzierung des *ee*-Wertes von Alkohol (*S*)-**3** von 44 %*ee* auf 21 %*ee* und ein Umsatz vom Alkohol *rac-3* zum Acetat (*R*)-**5** von 29 % innerhalb von 24 Stunden stellen akzeptable Ergebnisse dar, um eine dynamisch-kinetische Racematspaltung durchzuführen.

Ergebnisse und Diskussion

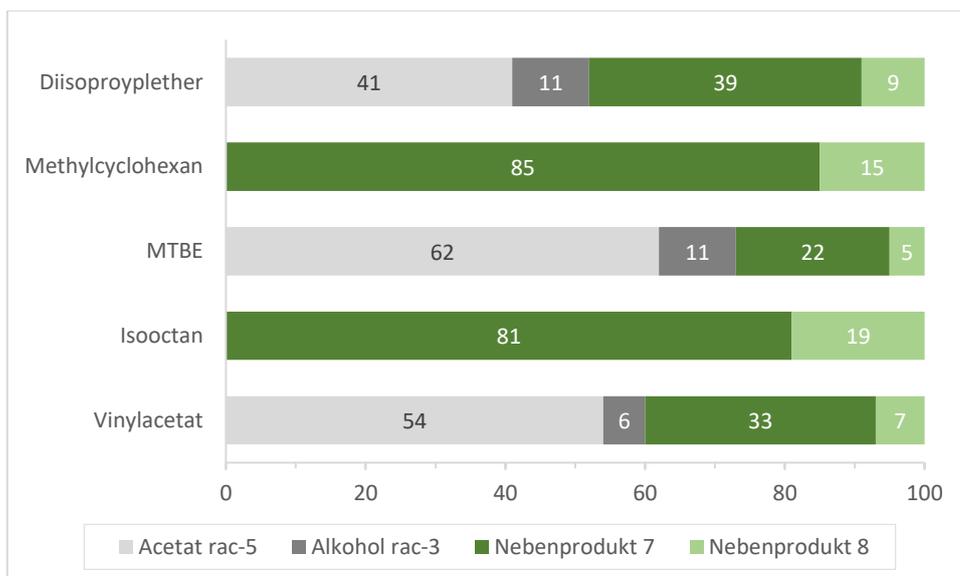
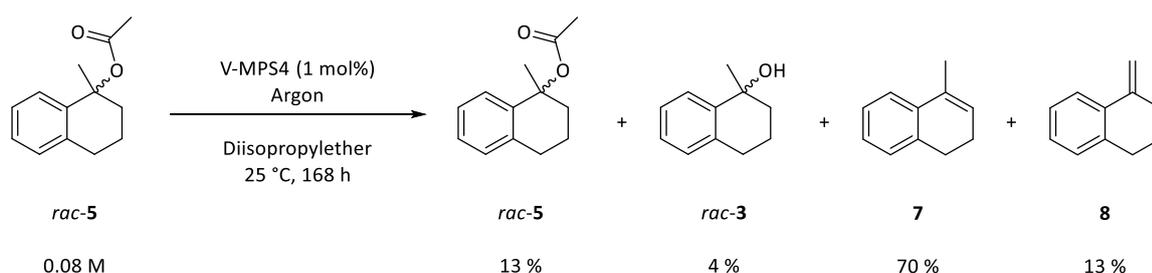


Abbildung 3-28: Darstellung der Zersetzung des Acetats *rac-5* in diversen Lösungsmitteln in Kombination mit V-MPS4.

3.2.8.7 Zersetzung des Acetats *rac-5* in Diisopropylether bei verlängerter Reaktionsdauer in Kombination mit V-MPS4

Um auch die Stabilität des Produktes **5** in Diisopropylether in Kombination mit V-MPS4 bei verlängerter Reaktionszeit zu testen, wurde das Acetat *rac-5* für 168 Stunden mit 1 mol% V-MPS4 bei 25 °C gerührt. (Schema 3-32).



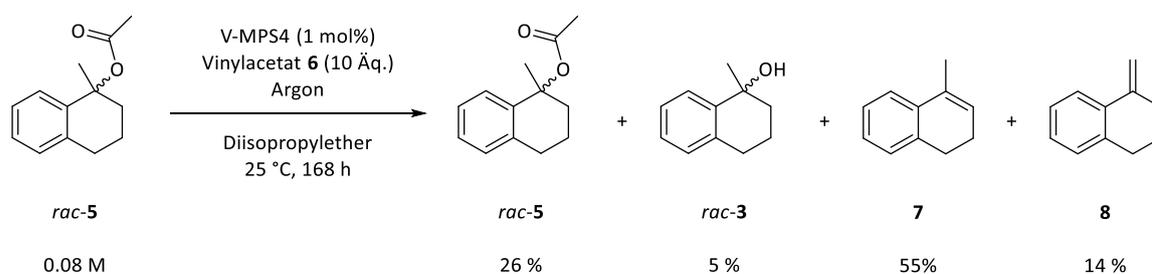
Schema 3-32: Reaktionsschema zur Zersetzung des Acetats *rac-5* in Diisopropylether in Kombination mit V-MPS4 bei verlängerter Reaktionszeit von 168 Stunden.

Wie auch in den Stabilitätstests zuvor (siehe Kapitel 3.2.6.5) zeigt das Acetat *rac-5* erneut eine deutlich geringere Stabilität dem Lösungsmittel und Katalysator gegenüber als der Alkohol *rac-3*. Lediglich 13 % des eingesetzten Acetats *rac-5* bleiben nach einwöchiger Reaktionszeit erhalten. Größtenteils werden die beiden Alkene **7** und **8** erhalten. Diese starke Zersetzung könnte hinsichtlich der kombinierten DKR ein großes Problem darstellen, welche unter den gewählten Bedingungen noch einmal genauer betrachtet werden muss.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

3.2.8.8 Zersetzung des Acetats *rac-5* in Diisopropylether bei verlängerter Reaktionsdauer in Kombination mit V-MPS4 und Vinylacetat (**6**)

Für eine bessere Simulation der DKR wurde ergänzend ein Stabilitätstest des Acetats *rac-5* mit Zusatz von Vinylacetat (**6**) und V-MPS4 in Diisopropylether durchgeführt (Schema 3-33). Das Acetat *rac-5* wurde für 168 Stunden bei 25 °C unter Argonatmosphäre gerührt.



Schema 3-33: Reaktionsschema zur Zersetzung des Acetats *rac-5* in Kombination mit V-MPS4 und Vinylacetat (**6**) in Diisopropylether.

In diesem Fall unterscheiden sich die erhaltenen Ergebnisse deutlich von denen ohne den Zusatz von Vinylacetat (**6**). Hier scheint Vinylacetat (**6**) eher eine stabilisierende Wirkung auf das Acetat *rac-5* zu haben, da noch 26 % Acetat **5** erhalten werden konnten (im Vergleich zu 13 % ohne den Zusatz von Vinylacetat (**6**)). Hierzu müssten in der kombinierten DKR noch genauere Untersuchungen und weiterführende Experimente durchgeführt werden, wodurch sich dieses Phänomen genauer erklären lassen könnte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich der V-MPS4-Katalysator von den bereits getesteten Katalysatoren am besten für die Racemisierung und somit wahrscheinlich auch für die bevorstehende DKR eignet. Dies kann zum einen damit begründet werden, dass dieser Katalysator an mesoporösem Silica immobilisiert ist und somit eine Heterogenität gewährleistet ist. Dies hat zur Folge, dass er leicht aus der Reaktionsmischung entfernt werden kann und sich nicht, wie bspw. der Oxovanadium-Katalysator der ersten Generation (siehe Kapitel 2.1.11) teilweise im Reaktionsgemisch löst und eine valide Analyse der erhaltenen Ergebnisse unmöglich macht. Zudem ist die Reaktivität, verglichen mit dem PS POVO Katalysator deutlich höher und die Nebenproduktbildung kann durch die Wahl geeigneter Reaktionsparameter deutlich gesenkt werden.

3.2.9 Konzepte der dynamisch-kinetischen Racematspaltung von *rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*)-**3**

Für die dynamisch-kinetische Racematspaltung wird die CAL-A mit den zur Verfügung stehenden Oxovanadium-Katalysatoren der drei verschiedenen Generationen (siehe Kapitel 2.1.11) kombiniert. Das in Abbildung 3-29 dargestellte Fließschema dient dabei zur besseren Orientierung. Zunächst wird eine Eintopf-DKR mit einem Oxovanadium-Katalysator der ersten Generation ($O=V(OSiPh_3)_3$) und CAL durchgeführt um den Alkohol *rac*-**3** zum Acetat (*R*)-**5** umzusetzen. Im Anschluss daran wird eine DKR durch Kombination von CAL-A und PS POVO durchgeführt, die wiederum in Eintopf-Reaktionen und gestaffelte Reaktionen untergliedert werden soll. Die gestaffelten Reaktionen zeichnen sich dadurch aus, dass CAL-A und Oxovanadium-Katalysator schrittweise zur Reaktionslösung zugegeben werden. Dies kann alternierend erfolgen, indem Bio- und Chemokatalysator nach den jeweiligen Reaktionszeiten wieder abfiltriert werden oder auch sequenziell. Dabei verbleiben die Katalysatoren in der Lösung und es findet kein Filtrationsschritt statt. Zuletzt sollen Versuche zur DKR des tertiären Alkohols *rac*-**3** durchgeführt werden, bei denen die CAL-A mit V-MPS-Katalysatoren kombiniert wird. Dabei werden ebenso wie bei der Kombination von CAL-A mit dem PS POVO-Katalysator sowohl Eintopf- als auch gestaffelte Reaktionen betrachtet.

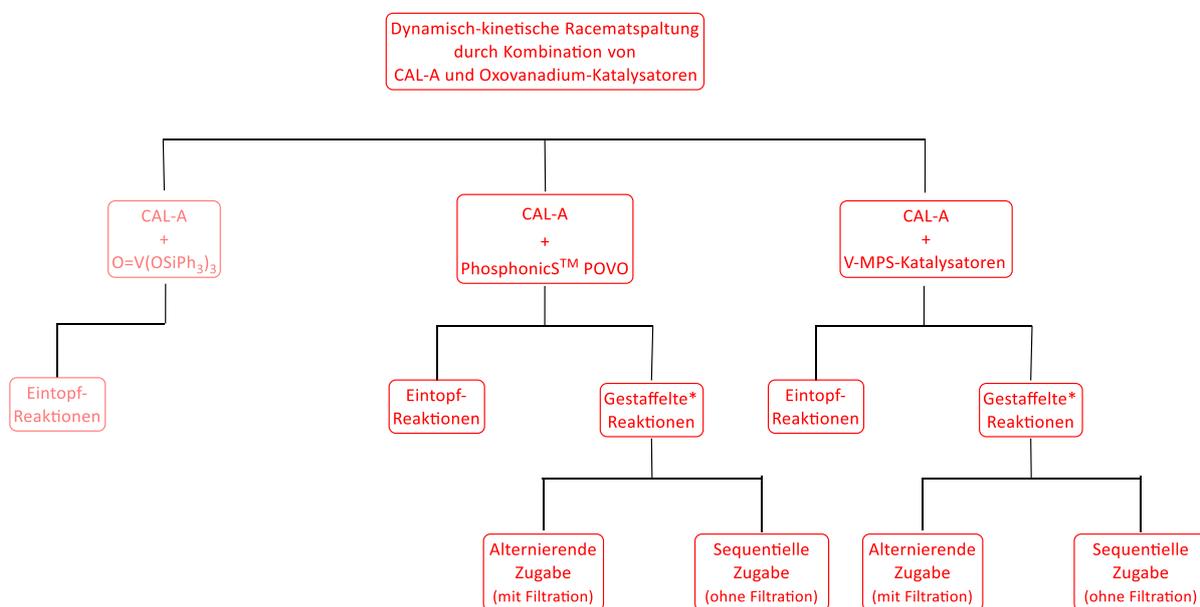


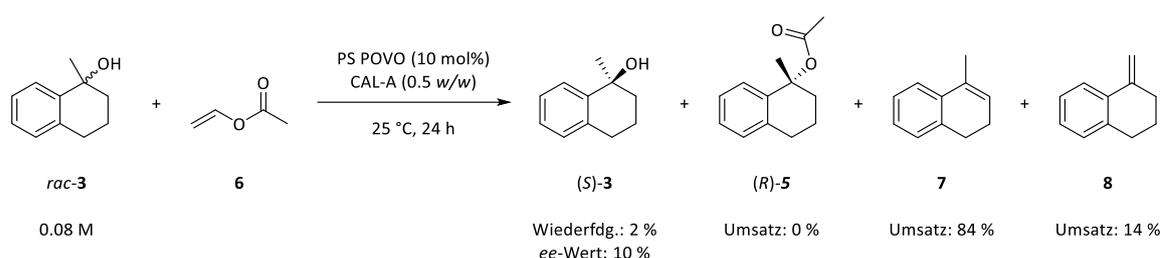
Abbildung 3-29: Konzept der Versuche zur dynamisch-kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-**3** durch Kombination der CAL-A mit Oxovanadium-Katalysatoren aus drei Generationen.

In den nachfolgenden Kapiteln werden die oben skizzierten Versuche im Detail vorgestellt und diskutiert.

3.2.10 Dynamisch-kinetische Racematspaltung von *rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-**3**) als Eintopf-Prozess mit PhosphonicTM POVO

 3.2.10.1 Standard-Reaktion zur dynamisch-kinetischen Racematspaltung von *rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-**3**) mit CAL-A und PS POVO

Für die Standard-Eintopf-DKR des tertiären Alkohols *rac*-**3** wurden zunächst der Alkohol *rac*-**3**, Vinylacetat (**6**), CAL-A und PS POVO zusammen in ein Reaktionsgefäß gegeben und bei 25 °C für 24 Stunden gerührt (Schema 3-34).



Schema 3-34: Reaktionsschema zur Standard-Eintopf-DKR des tertiären Alkohols *rac*-**3** mit einer Kombination aus CAL-A und PS-POVO-Katalysator.

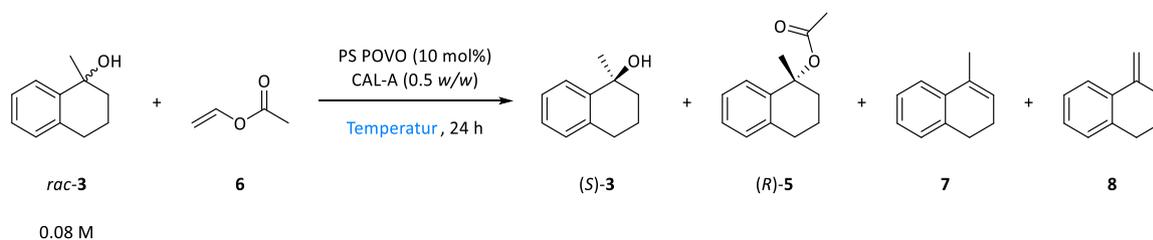
Sowohl das Substrat *rac*-**3** als auch evtl. gebildetes Produkt (*R*)-**5** zersetzen sich in kurzer Zeit zu den Nebenprodukten **7** und **8**. Nach 24-stündiger Reaktionsdauer sind nur 2 % des Alkohols (*S*)-**3** vorhanden und das erwartete Produkt (*R*)-**5** kann wiederum gar nicht in der Reaktionsmischung nachgewiesen werden. Das stabilere Nebenprodukt **7** liegt hingegen zu 84 % und das instabilere Nebenprodukt **8** zu 14 % vor (Schema 3-34), sodass die oben beschriebenen Bedingungen vorerst als nicht geeignet zu bezeichnen sind. Bereits in den Untersuchungen zur Racemisierung konnte bezüglich der Nebenproduktbildung sowohl eine Temperatur-, als auch eine Lösungsmittelabhängigkeit festgestellt werden. Auch die eingesetzte Katalysatormenge beeinflusst sowohl die Racemisierungsrate als auch die Bildung der Eliminierungsprodukte, sodass die DKR in den nachfolgenden Kapiteln auf diese Parameter hin untersucht werden soll.

 3.2.10.2 Untersuchung des Temperatureinflusses auf die DKR von Alkohol *rac*-**3** mit CAL-A und PS POVO

Wie in Kapitel 3.2.10.1 erwähnt, wurde untersucht, welchen Einfluss die Reaktionstemperatur auf die DKR von Alkohol *rac*-**3** mit CAL-A und PSP POVO hat. Hierzu wurden lediglich Reaktionstemperaturen von 15 °C und 25 °C gewählt, da sich höhere Temperaturen von beispielsweise 35 °C oder 50 °C bereits in den Racemisierungsreaktionen (Kapitel 3.2.6) und auch

Ergebnisse und Diskussion

in den Reaktionen zur kinetischen Racematspaltung (Kapitel 3.2.2) als nicht zielführend herausgestellt haben. Aufbauend auf der Standard-Reaktion (10 mol% PS POVO, 0.5 w/w CAL-A, 25 °C, 24 h) wurde nur ein Parameter verändert, um eine Änderung der Ergebnisse ausschließlich auf die Veränderung dieses Parameters zurückzuführen und Wechselwirkungen ausschließen zu können.



Schema 3-35: Untersuchung des Temperatureinflusses auf die kombinierte DKR mit CAL-A und PS POVO in Vinylacetat (6).

Für die Reaktion wurden somit 10 mol% des PS POVO-Katalysators und 0.5 Gewichtsäquivalente der CAL-A verwendet (Schema 3-35), was ebenfalls den Standard-Reaktionsbedingungen der Einzelreaktionen (KR und Racemisierung) entspricht.

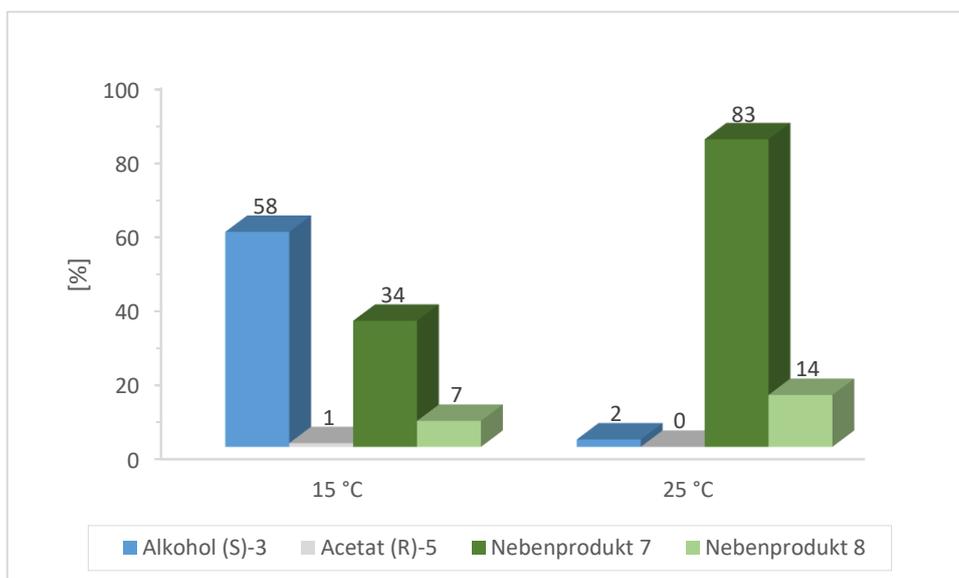


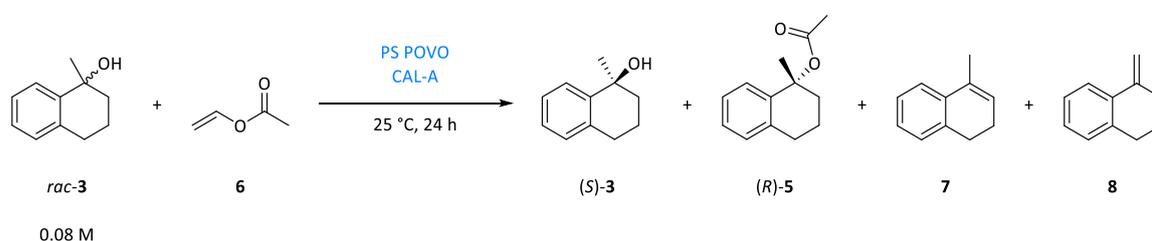
Abbildung 3-30: Zusammensetzung des Reaktionsgemisches nach der Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der DKR mit CAL-A und PS POVO.

Abbildung 3-30 lässt sich entnehmen, dass die Wahl der Temperatur einen entscheidenden Einfluss auf die Reaktion hat. Durch die Erniedrigung der Reaktionstemperatur von 25 °C auf 15 °C kann beispielsweise die Zersetzung zum Nebenprodukt 7 von 83 % auf 34 % und die Zersetzung zu Nebenprodukt 8 von 14 % auf 7 % verringert werden. Jedoch kann das gewünschte Acetat (R)-5 nur mit einem Umsatz von 1 % erhalten werden. Vermutlich ist die geringere Temperatur von

15 °C nicht ausreichend, damit die kinetische Racematspaltung mit ausreichender Geschwindigkeit ablaufen kann. Ein weiterer Punkt, der bei der Auswertung beachtet werden muss, ist die im Gegensatz zum Alkohol **3** deutlich höhere Zerfallsrate des Acetats **5** (die bei höheren Temperaturen stärker zum Tragen kommt als bei niedrigeren), was dazu führen könnte, dass gebildetes Acetat (*R*)-**5** direkt zu den Nebenprodukten **7** und **8** zersetzt wird, ohne dass die vorherige Entstehung mittels ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchungen nachgewiesen werden kann. Bei einer Temperatur von 25 °C wird ein *ee*-Wert des verbliebenen Alkohols (*S*)-**3** von 10 %*ee* beobachtet (siehe Kapitel 6.3.9.2). Dieser Wert unterstützt die Theorie, dass gebildetes Acetat (*R*)-**5** direkt zu den Eliminierungsprodukten zerfällt, da der für eine kinetische Racematspaltung berechnete produktbildungsbezogene Umsatz bei einem *ee*-Wert des Alkohols (*S*)-**3** von 10 %*ee* bei 9 % liegen müsste.

3.2.10.3 Untersuchungen des Einflusses der Katalysatorbeladung in der DKR von Alkohol *rac*-**3** mit CAL-A und PS POVO

Bei der Betrachtung der Einzelreaktionen konnte bereits festgestellt werden, dass ein Zusammenhang zwischen der eingesetzten Menge des Biokatalysators und dem produktbildungsbezogenen Umsatz besteht. Ebenso besteht eine Abhängigkeit zwischen der eingesetzten Menge des Chemokatalysators und der Racemisierungsrate, sowie der Nebenproduktbildung. In der DKR sollen nun verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten beider Katalysatortypen analysiert werden, um die optimalen Bedingungen zu ermitteln, damit der Umsatz zum gewünschten Acetat (*R*)-**5** erhöht und die Bildung der Nebenprodukte **7** und **8** unterdrückt werden kann. Zunächst wurde erneut, in Anlehnung an die Standard-Reaktion, eine Reaktionstemperatur von 25 °C betrachtet (Schema 3-36), um nicht zu viele Parameter zu verändern.



Schema 3-36: DKR von Alkohol *rac*-**3** mit unterschiedlichen Kombinationen der Katalysatorbeladungen von CAL-A und PS POVO.

Ergebnisse und Diskussion

Unter dem Einsatz von 10 mol% des Oxovanadium-Katalysators kann weder bei der Verwendung von 0.5 w/w CAL-A noch bei der Verwendung von 3.0 w/w CAL-A die Entstehung des gewünschten Produktes (*R*)-**5** beobachtet werden (Abbildung 3-31). Der Einsatz von größeren Mengen CAL-A führt lediglich dazu, dass die Menge an Nebenprodukten **7** und **8** geringer ausfällt und mehr Alkohol **3** im ¹H-NMR nachgewiesen werden kann. Dieses Phänomen kann damit begründet werden, dass, wie den Racemisierungsexperimenten entnommen werden kann, das bei der kinetischen Racematspaltung entstehende Acetat (*R*)-**5** zu einem gewissen Teil auch immer zum Alkohol **3** zersetzt wird. Durch den Einsatz größerer Mengen CAL-A wird die kinetische Racematspaltung begünstigt und somit entsteht mehr instabiles Acetat (*R*)-**5**, welches durch den Oxovanadium-Katalysator direkt wieder zersetzt wird. Die zunächst widersprüchlich erscheinenden höheren „Wiederfindungswerte“ des Alkohols können somit erklärt werden. Nichtsdestotrotz werden beim Einsatz großer Mengen des Oxovanadium-Katalysators (10 mol%) unabhängig von der eingesetzten CAL-A-Menge, hauptsächlich die beiden Nebenprodukte **7** und **8** erhalten, weshalb diese Reaktionsbedingungen als nicht geeignet bezeichnet werden können.

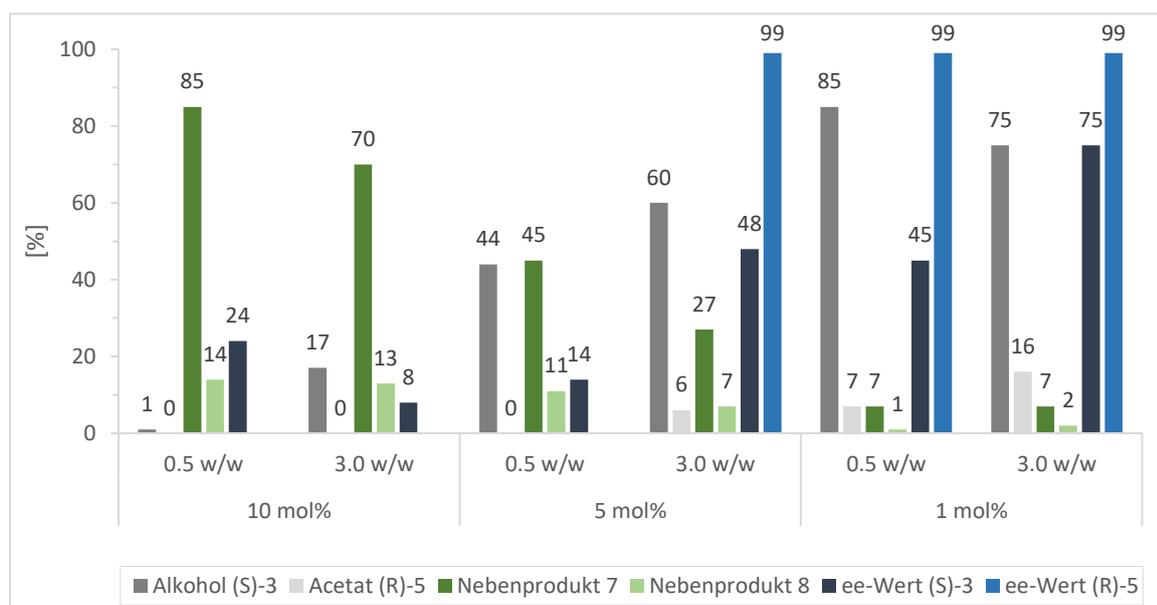


Abbildung 3-31: Darstellung des Einflusses der Katalysatorbeladungen auf die DKR mit PS POVO und CAL-A.

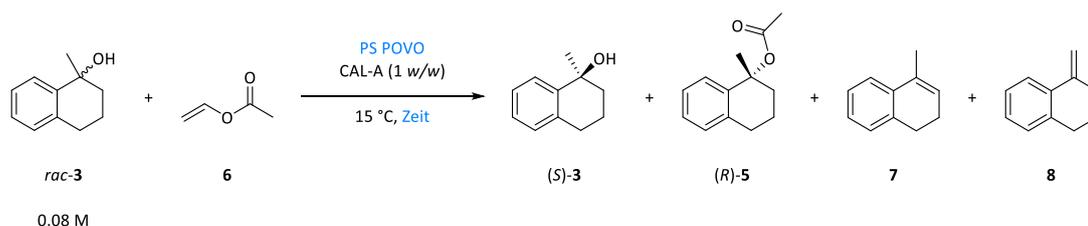
Beim Einsatz von 5 mol% Vanadium-Katalysator kann dieselbe Tendenz beobachtet werden. Beim Einsatz von 3.0 w/w CAL-A lässt sich jedoch ein geringer Umsatz zum gewünschten Produkt (*R*)-**5** von 6 % ausmachen. Demzufolge ist die eingesetzte Menge von 5 mol% Oxovanadium-Katalysator nicht mehr ausreichend um das gesamte, entstehende Acetat (*R*)-**5** in der angegebenen Reaktionszeit in die Nebenprodukte **7** und **8** und den Alkohol **3** zu zersetzen. Der *ee*-Wert des verbleibenden Alkohols (*S*)-**3** liegt mit 48 % deutlich unter dem Wert, der bei einer reinen

kinetischen Racematspaltung (66 %) erzielt werden müsste. Dieser Wert bestätigt, dass eine Racemisierung stattfindet. Andererseits unterstützt dieser niedrige *ee*-Wert ebenfalls die These, dass das gebildete Acetat (*R*)-**5** unter anderem in den Alkohol **3** zersetzt wird.

Eine weitere Erniedrigung der Chemokatalysatorbeladung auf 1 mol% führt zu einer Erhöhung des produktbildungsbezogenen Umsatzes auf 7 % bzw. 16 %. Die Bildung der beiden Nebenprodukte **7** und **8** kann deutlich verringert werden. Eine Menge von 1 mol% Oxovanadium-Katalysator ist dennoch ausreichend das entstehende Acetat (*R*)-**5** zumindest teilweise in die beiden Nebenprodukte **7** (7 %) und **8** (1 % bzw. 2 %) und den Alkohol **3** zu zersetzen. Jedoch kann der dadurch zurückgewonnene Alkohol **3** durch 1 mol% Chemokatalysator vermutlich nicht mehr in großen Mengen zu den beiden Hydrolyseprodukten zersetzt werden, da dieser deutlich stabiler als das Acetat **5** ist. Ein in dieser Versuchsreihe maximal erzielter Umsatz von 16 % zum genannten Produkt (*R*)-**5** ist trotzdem nicht ausreichend, um von einer erfolgreichen DKR tertiärer Alkohole sprechen zu können.

3.2.10.4 Untersuchungen des Einflusses der Oxovanadium-Katalysatorbeladung bei 15 °C Reaktionstemperatur in der DKR von Alkohol *rac*-**3** mit CAL-A und PS POVO

Im vorherigen Abschnitt wurden verschiedene Experimente zur DKR beschrieben, in denen diverse Kombinationen der Bio-bzw. Chemokatalysatorbeladungen getestet wurden. In diesem Kapitel soll lediglich ein Augenmerk auf die Menge des eingesetzten Oxovanadium-Katalysators gelegt werden. Die CAL-A Menge soll jedoch konstant bei einer mittleren Beladung von 1.0 w/w gehalten werden. Zusätzlich wird eine Reaktionstemperatur von 15 °C betrachtet, da bei niedrigeren Temperaturen in vorherigen Untersuchungen weniger Nebenprodukte nachgewiesen werden konnten. Da der Umsatz zum Produkt (*R*)-**5** jedoch aufgrund einer langsamer ablaufenden kinetischen Racematspaltung ebenfalls verlangsamt wird, sollen in diesem Abschnitt neben den üblichen 24 Stunden Reaktionsdauer auch längere Zeiten von 48 Stunden betrachtet werden (Schema 3-37).



Schema 3-37: Untersuchung des Einflusses der Oxovanadium-Katalysatorbeladung bei 15 °C und unterschiedlichen Reaktionszeiten in der DKR von Alkohol *rac*-**3**.

Ergebnisse und Diskussion

Durch die niedrigere Reaktionstemperatur kann die Bildung von **7** und **8** bei den Reaktionszeiten von 24 Stunden bei allen getesteten Katalysatorbeladungen nahezu komplett unterdrückt werden (Abbildung 3-32). Bei dem Einsatz von 1 mol% PS POVO kann nach 24 Stunden ein Umsatz von 24 % zum erwarteten Produkt (*R*)-**5** beobachtet werden. Der erhaltene *ee*-Wert des Alkohols (*S*)-**3** (36 %*ee*) spricht allerdings dafür, dass neben der kinetischen Racematspaltung keine Racemisierung stattgefunden hat. Durch eine Verlängerung der Reaktionszeit kann der produktbildungsbezogene Umsatz widererwartend nicht weiter erhöht werden. Im Gegenteil dazu sinkt der Wert auf 22 %, was darauf hindeutet, dass das entstehende Acetat (*R*)-**5** (Alkohol **3** sinkt von 74 % auf 70 %) zu den beiden Nebenprodukten **7** und **8** zersetzt wird. Die erhöhten Werte für das Produkt **7** (6 %) und für das Produkt **8** (2 %) festigen diese These.

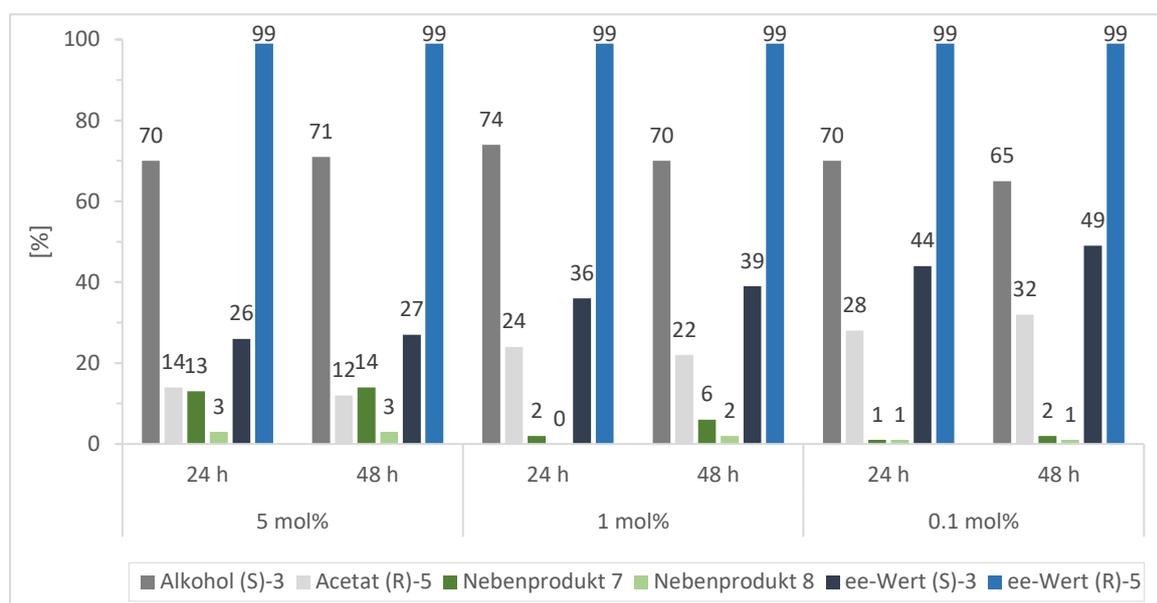


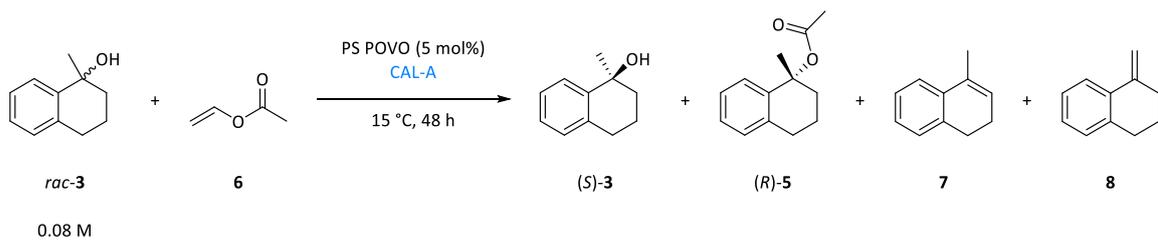
Abbildung 3-32: Darstellung der Ergebnisse zur Untersuchung des Einflusses der Katalysatorbeladung bei 15 °C und unterschiedlichen Reaktionszeiten.

Wird nur 0.1 mol% des Chemokatalysators verwendet, können die Umsätze zum Acetat (*R*)-**5** noch einmal gesteigert werden (28 % nach 24 Stunden bzw. 32 % nach 48 Stunde). Jedoch findet nur eine kaum merkliche Racemisierung statt, was an den *ee*-Werten des verbleibenden Alkohols (*S*)-**3** festgemacht werden kann. Diese liegen im Bereich einer einfachen kinetischen Racematspaltung. Eine geringe Zersetzung zu dem Nebenprodukt **7** kann auch in diesem Fall beobachtet werden. Jedoch fällt diese, aufgrund der geringen Menge an Chemokatalysator, deutlich geringer aus als in den zuvor beschriebenen Fällen. Insgesamt kann folglich noch kein Prozess entwickelt werden, bei dem der Umsatz zum gewünschten Produkt (*R*)-**5** über 50 % (99 %*ee*) liegt und somit eine DKR beweisen würde.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

3.2.10.5 Untersuchung des Einflusses der Biokatalysatorbeladung auf die DKR von Alkohol *rac*-3 mit CAL-A und PS POVO bei 15 °C Reaktionstemperatur

Obwohl bei dem Einsatz von 5 mol% Chemokatalysator nach 48-stündiger Reaktionszeit geringe Mengen an Nebenprodukt (insgesamt 17 %, siehe Kapitel 3.2.10.4) entstanden sind, sollte noch einmal eine Versuchsreihe unter den gleichen Reaktionsbedingungen durchgeführt werden, bei der jedoch die Menge der CAL-A erhöht werden sollten um gegebenenfalls den produktbildungsbezogenen Umsatz steigern zu können (Schema 3-38).



Schema 3-38: Reaktionsschema zur Untersuchung des Einflusses der Biokatalysatorbeladung bei 15 °C Reaktionstemperatur.

Beim Einsatz von 1.0 w/w CAL-A liegen die erhaltenen Werte in derselben Größenordnung, wie zuvor (Kapitel 3.2.10.4), sodass eine Validität der Ergebnisse gewährleistet ist.

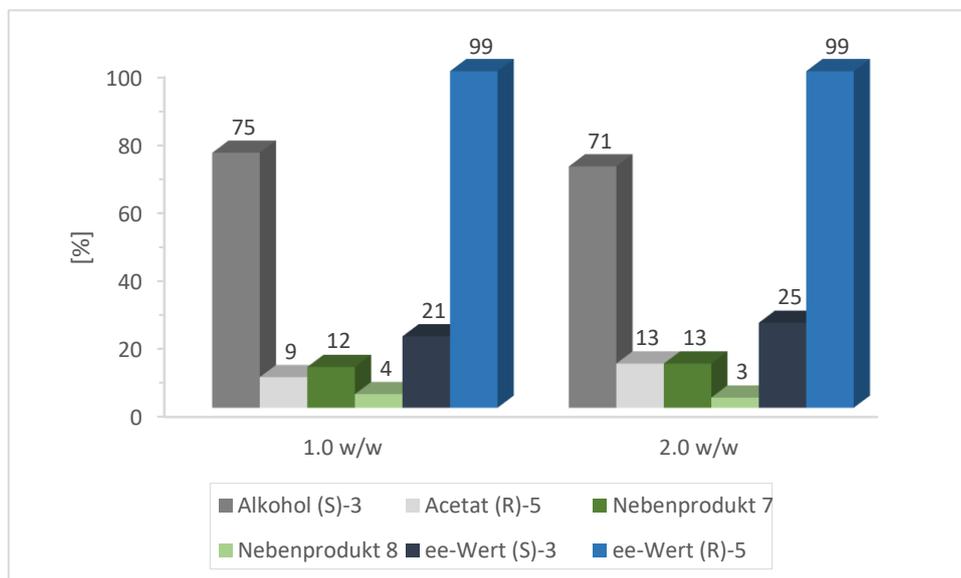


Abbildung 3-33: Darstellung des Einflusses der Biokatalysatormenge auf die DKR bei 15 °C mit 5 mol% PS POVO.

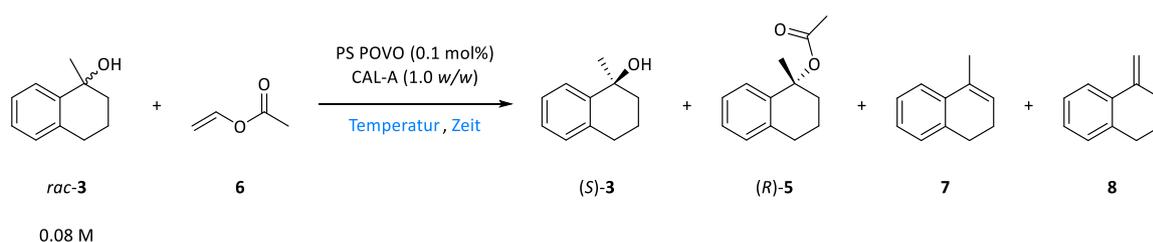
Die Erhöhung der Biokatalysatormenge auf 2.0 w/w führt, wie Abbildung 3-33 zu entnehmen ist, nur zu einer sehr geringen Erhöhung des produktbildungsbezogenen Umsatzes um 4 % auf 13 %. Die Menge gebildeter Nebenprodukte wird insgesamt nicht erhöht. Der erhaltene *ee*-Wert des

Ergebnisse und Diskussion

Alkohols (*S*)-**3** liegt bei 25 %*ee*. Dieser Wert verdeutlicht, dass rein rechnerisch bei einer rein kinetischen Racematspaltung ein Umsatz von 20 % zum Produkt (*R*)-**5** stattgefunden haben muss. Somit gibt der tatsächlich gemessene Umsatz von 13 % erneut einen Hinweis darauf, dass das entstehende Produkt (*R*)-**5** zu den Nebenprodukten **7** und **8** zersetzt wird.

3.2.10.6 Kinetische Untersuchung der DKR von Alkohol *rac*-**3** mit CAL-A und PS POVO bei unterschiedlichen Temperaturen

Obwohl der Einsatz von 0.1 mol% PS POVO zunächst keine Hinweise auf eine stattfindende Racemisierung in der Untersuchung zur DKR lieferte, sollten dennoch kinetische Untersuchungen mit dieser Menge Chemokatalysator durchgeführt werden, um feststellen zu können, zu welchem Zeitpunkt Produkt (*R*)-**5** gebildet und wieder zersetzt wird. Für die Untersuchung wurde zusätzlich 1.0 w/w CAL-A zur Suspension zugesetzt. Als Reaktionstemperaturen wurden 25 °C, 35 °C und 50 °C gewählt (Schema 3-39).



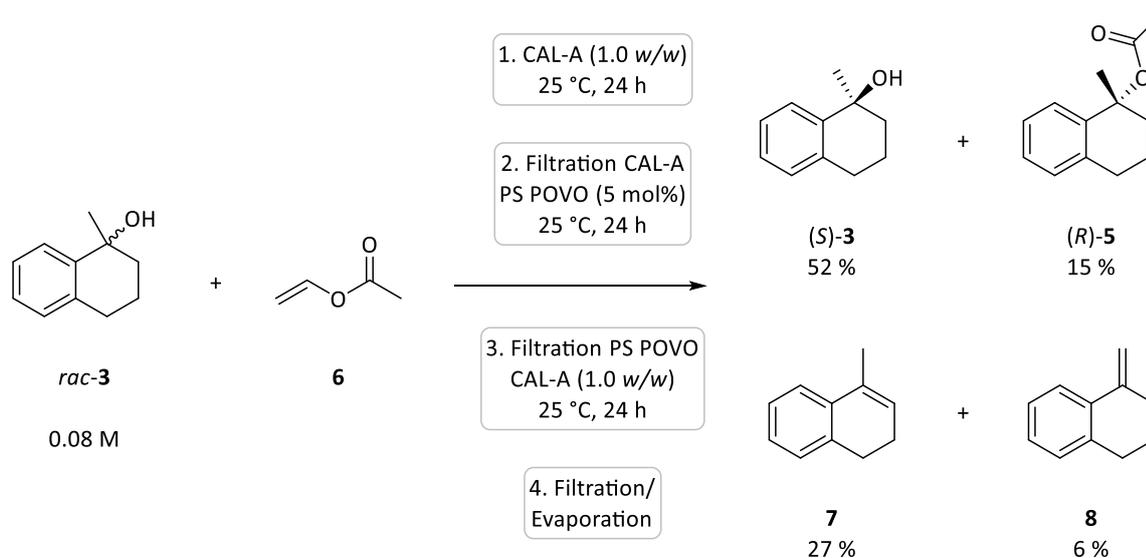
Schema 3-39: DKR von Alkohol *rac*-**3** mit Kombination aus PS POVO und CAL-A bei unterschiedlichen Temperaturen.

Bei einer Reaktionstemperatur von 25 °C kann die Nebenproduktbildung nahezu vollständig unterdrückt werden und es kann ein kontinuierlicher Anstieg bezüglich des produktbildungsbezogenen Umsatzes von 6 % (1 Stunde) auf 29 % (24 Stunden) beobachtet werden. Die erhaltenen *ee*-Werte des verbleibenden Alkohols sprechen allerdings dafür, dass keine ausreichende Racemisierung neben der kinetischen Racematspaltung stattfindet. Die Idee, die Racemisierungsrate, trotz geringer Menge an PS POVO, nur durch eine Steigerung der Reaktionstemperatur erhöhen zu können, wurde anhand des bei 35 °C durchgeführten Experimentes widerlegt. Hier konnte nach einer 24-stündigen Reaktionsdauer lediglich ein Umsatz von 21 % zum Produkt (*R*)-**5** erreicht werden. Eine weitere Erhöhung der Temperatur auf 50 °C führt nur zu einer stärkeren Bildung der Nebenprodukte **7** und **8** und somit zu einer Erniedrigung des produktbildungsbezogenen Umsatzes. Anhand dieser Messreihe lässt sich allerdings deutlicher erkennen, dass das Acetat (*R*)-**5** während des Versuchs zersetzt wird, da der

produktbildungsbezogene Umsatz nicht kontinuierlich steigt (siehe 6.3.9.6). Nach 8 Stunden liegt das Acetat (*R*)-**5** mit 13 % in der Reaktionsmischung vor. Nach insgesamt 24 Stunden jedoch erniedrigt sich dieser Wert auf 6 % wohingegen die Werte der Nebenprodukte von 3 % auf 17 % (Alken **7**) und von 2 % auf 5 % (Alken **8**) steigen. Somit konnte mithilfe dieser Versuchsreihe noch einmal gezeigt werden, dass die Zersetzung zu den Alkenen **7** und **8** sowohl eine Abhängigkeit zur PS POVO-Menge als auch zur Reaktionstemperatur zeigt.

3.2.11 Gestaffelte dynamisch-kinetische Racematspaltung von *rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-**3**) mit PhosponicS™ POVO

Aus den Ergebnissen des Kapitels 3.2.9 geht hervor, dass es sehr schwierig ist geeignete Konditionen für eine Eintopf-DKR zu finden, bei denen die kinetische Racematspaltung mit akzeptablen Umsätzen und die Racemisierung mit schnellen Racemisierungsraten abläuft, wobei zugleich die Nebenproduktbildung unterdrückt werden kann. Infolgedessen wurden verschiedene Experimente durchgeführt bei denen Bio- und Chemokatalysator abwechselnd oder nacheinander (gestaffelt) zur Reaktionslösung zugegeben wurden, um die oben genannten Anforderungen zu erfüllen. Dabei variierten die Zusammensetzungen von Bio- und Chemokatalysator in den Reaktionsmischungen. Nachfolgend werden die unterschiedlichen Reaktionsführungen, geordnet nach Menge des zugegebenen PS POVO-Katalysators, beschrieben und diskutiert.

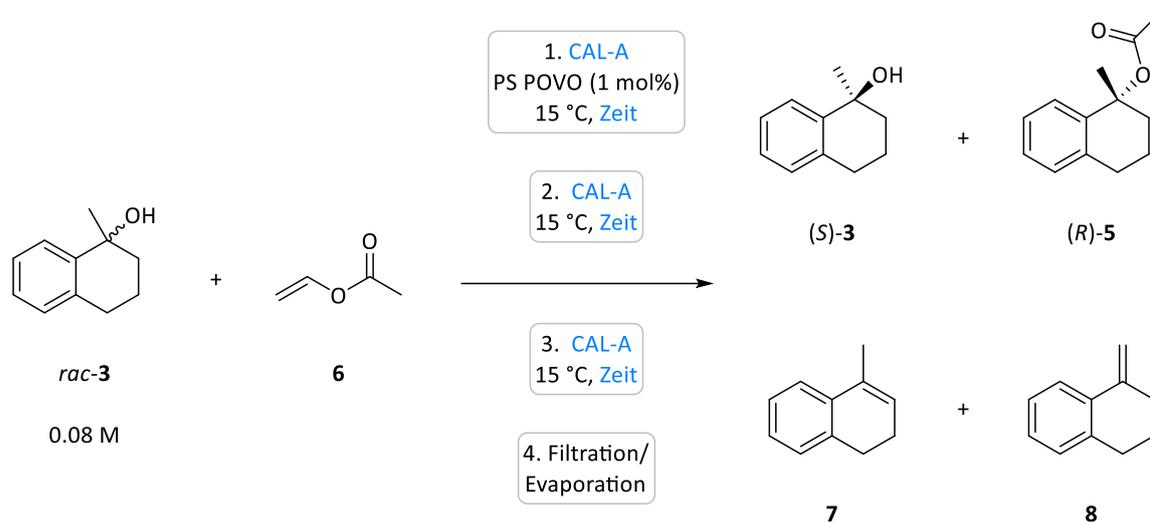
3.2.11.1 Gestaffelte DKR von Alkohol *rac*-**3** mit 5 mol% PS POVO und 2.0 w/w CAL-A

Schema 3-40: Gestaffelte DKR von *rac*-**3** mit 5 mol% PS POVO und 2.0 w/w CAL-A.

In der ersten Variante wurden Biokatalysator CAL-A und Chemokatalysator PS POVO abwechselnd zur Reaktionslösung zugegeben. Insgesamt wurden 2.0 w/w Cal-A und 5 mol% PS POVO für die Reaktion verwendet (Schema 3-40). Obwohl der Chemokatalysator nur 24 Stunden in der Mischung verbleibt, wird eine erhebliche Menge an Nebenprodukt (insgesamt 33 %) gebildet. Der produktbildungsbezogene Umsatz von 15 % fällt unter Berücksichtigung der erhöhten CAL-A Menge verhältnismäßig gering aus, sodass auch in diesem Fall wieder davon ausgegangen werden kann, dass vorwiegend das gebildete Acetat (*(R)*-**5** zu den Nebenprodukten **7** und **8** zersetzt wird.

Die abwechselnde Zugabe von CAL-A und PS POVO eignet sich aufgrund der hohen Rate an Zersetzungsprodukten, sowie der geringen Bildung von (*R*)-**5** nicht für eine kombinierte DKR.

3.2.11.2 Gestaffelte DKR von Alkohol *rac*-**3** mit 1 mol% PS POVO und 3.0 w/w CAL-A



Schema 3-41: Gestaffelte DKR von *rac*-**3** mit 1 mol% PS POVO und 3 w/w CAL-A.

Wie schon zuvor bekannt, führt eine hohe Chemokatalysator-Menge ebenfalls zu einer erhöhten Nebenproduktbildung. Aus diesem Grund sollte die PS POVO-Menge im nächsten Experiment verringert und die CAL-A -Menge erhöht werden. Insgesamt wurden vier Varianten untersucht, bei denen immer eine Gesamtreaktionsdauer von 72 Stunden eingehalten wurde (Schema 3-41). Die Variation bestand lediglich in der Portionierung der zugegebenen Menge an CAL-A und der Reaktionsdauer der Einzelschritte. Der Übersichtlichkeit halber wird im Folgenden nur die Variante beschrieben, mit deren Hilfe die besten Ergebnisse erzielt werden können. Alle weiteren Untersuchungen können in Kapitel 6.3.10.2 eingesehen werden.

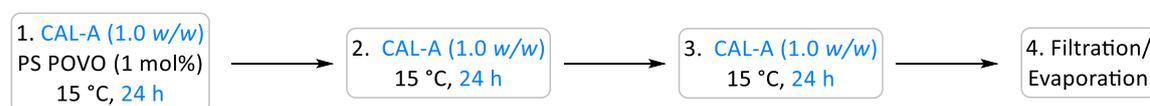


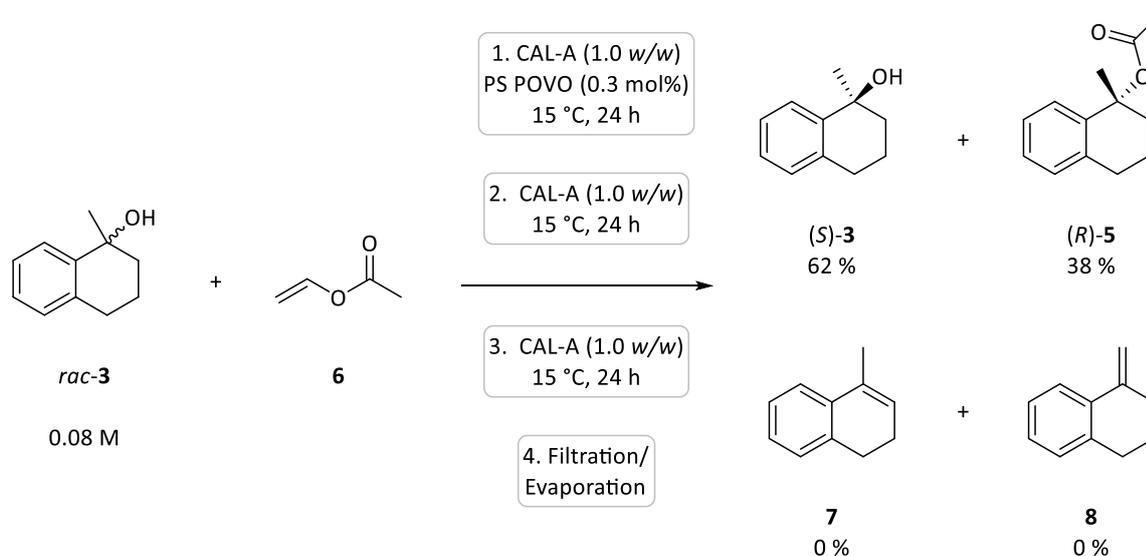
Abbildung 3-34: Abbildung zur Zugabesequenz der gestaffelten DKR.

Die besten Resultate können erzielt werden, indem die CAL-A in drei Portionen mit jeweils einem Gewichtsäquivalent zugegeben wird und entsprechend pro Zugabe für 24 Stunden gerührt wird (siehe Abbildung 3-34). Obwohl kontinuierlich frische CAL-A zur Suspension zugegeben wurde, liegt das Acetat (*R*)-**5** nur mit einem Umsatz von 17 % und einem exzellenten *ee*-Wert von 99 % vor. Dies kann nicht allein mit einem Aktivitätsverlust der CAL-A erklärt werden. Zusätzlich

wurden ebenso 9 % Nebenprodukt **7** und 2 % Nebenprodukt **8** erhalten. Die Entstehung der Nebenprodukte ist damit zu begründen, dass der Racemisierungskatalysator von Beginn an und somit für insgesamt 72 Stunden in der Reaktionsmischung enthalten ist. Nichtsdestotrotz fällt der Umsatz der Reaktion mit insgesamt 28 % immer noch relativ gering aus, was die Vermutung zulässt, dass sich Bio- und Chemokatalysator gegenseitig negativ beeinflussen, indem sie bspw. um das Substrat konkurrieren.

3.2.11.3 Gestaffelte DKR von Alkohol *rac*-**3** mit 0.3 mol% PS POVO und 2.0-3.0 w/w CAL-A

Wie in Kapitel 3.2.11.2 festgestellt werden konnte, führt die Reduzierung der PS POVO-Menge zu einer Verringerung der Nebenproduktbildung. Infolgedessen soll die Chemokatalysatorbeladung weiter reduziert und die CAL-A Menge mit 2.0 w/w bzw. 3.0 w/w zunächst beibehalten bzw. erhöht werden. Abgebildet in Schema 3-42 ist aufgrund der Übersichtlichkeit nur die Versuchsdurchführung, bei der insgesamt 3 Gewichtsäquivalenten CAL-A zur Suspension zugegeben werden.



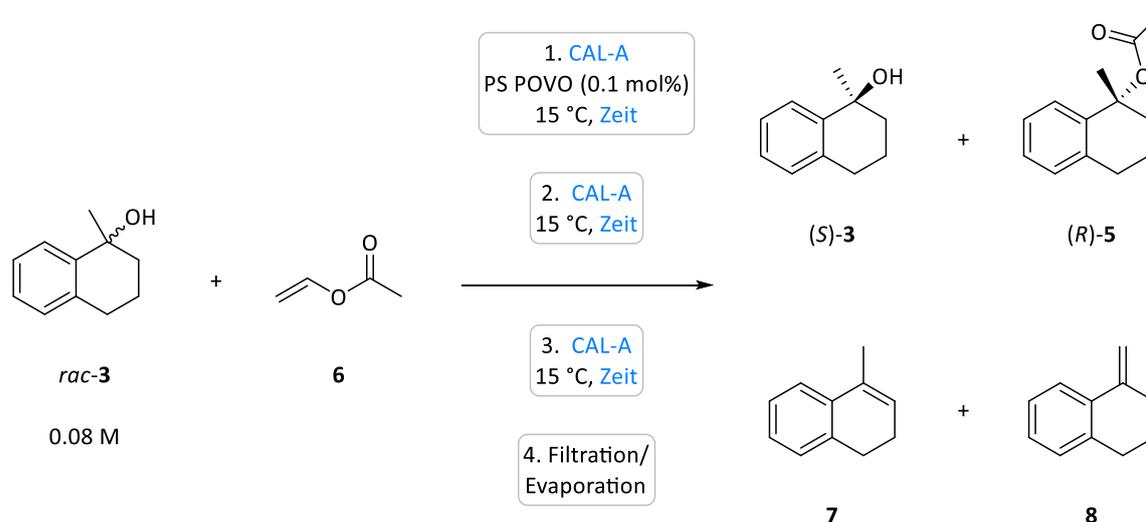
Schema 3-42: Gestaffelte DKR von *rac*-**3** mit 0.3 mol% PS POVO und 3.0 w/w CAL-A.

Eine höhere CAL-A-Menge führt auch in diesem Experiment einmal mehr zu einem höheren Umsatz zum Produkt (*R*)-**5**. Durch diese Reaktionsführung ist es möglich 38 % des Acetats (*R*)-**5** mit einem *ee*-Wert von 99 %*ee* zu erhalten (35 % (*R*)-**5** mit 2.0 w/w CAL-A (99 %*ee*)). Die Bildung der Alkene **7** und **8** kann durch die geringe Menge des eingesetzten Chemokatalysators (0.3 mol%) komplett unterdrückt werden. Nur der Alkohol (*S*)-**3** bleibt mit 62 %*ee* (3.0 w/w) bzw. 51 %*ee* (2.0 w/w) zurück. Berechnet man die bei einer reinen kinetischen Racematspaltung zu

erwartenden *ee*-Werte des eingesetzten Alkohols **3** erhält man bei einem Umsatz von 38 % einen errechneten *ee*-Wert des Alkohols (*S*)-**3** von 61 %. In diesem Fall wurde ein etwas darüber liegender Wert von 62 %*ee* erhalten, was im Bereich der Fehlertoleranz liegt, jedoch auch einen Hinweis darauf gibt, dass neben der kinetischen Racematspaltung keine Racemisierung stattgefunden hat. Bei einem Umsatz von 35 % wird ein dazugehöriger *ee*-Wert von 53 %*ee* errechnet. Dieser Wert ist etwas erhöht im Vergleich mit dem tatsächlich gemessenen Wert von 51 %*ee*. Allerdings liegt auch dieser im Bereich der Messungengenauigkeit, sodass hier kein Rückschluss auf eine erfolgreiche Racemisierung geschlossen werden kann.

3.2.11.4 Gestaffelte DKR von Alkohol *rac*-**3** mit 0.1 mol% PS POVO und 3.0 w/w CAL-A

Obwohl es bei dem Einsatz von 0.3 mol% PS POVO zunächst keine Hinweise auf eine erfolgreich ablaufende Racemisierung gab, wurde die Katalysator-Menge noch einmal auf 0.1 mol% reduziert und vier verschiedene Varianten der CAL-A Zugabe getestet (Schema 3-43, Details siehe Kapitel 6.3.10.5).



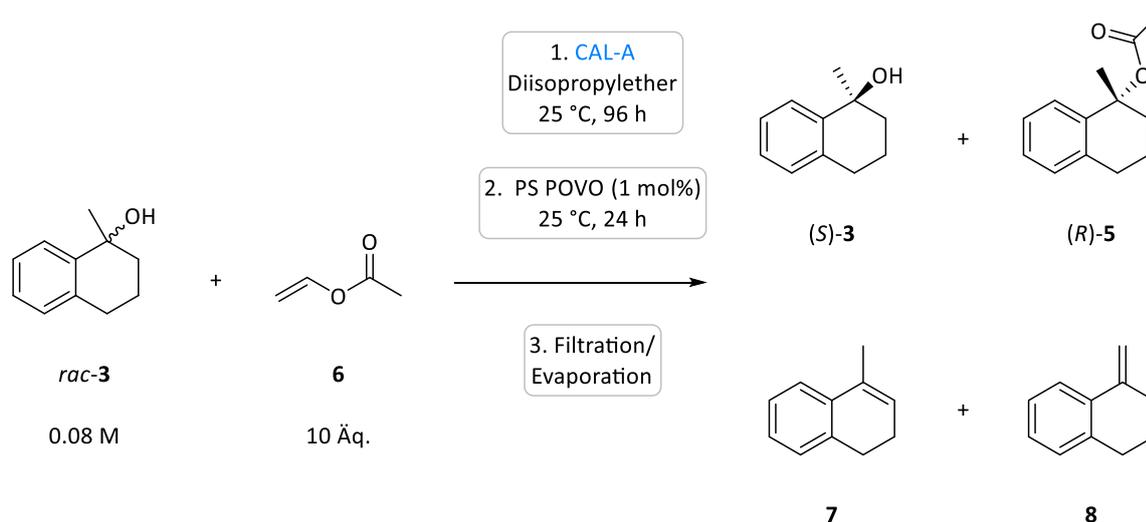
Schema 3-43: Allgemeines Schema zur gestaffelten DKR von *rac*-**3** mit 0.1 mol% PS POVO und 3.0 w/w CAL-A.

In diesem Fall liegen die Ergebnisse bezüglich des produktbildungsbezogenen Umsatzes, der Nebenproduktbildung und auch der erhaltenen *ee*-Werte bei allen vier Varianten in einem sehr ähnlichen Bereich, sodass keine genaue Aussage getroffen werden kann, welche Variante sich am besten für die gestaffelte Zugabe eignet. Feststellen lässt sich jedoch, dass die Nebenproduktbildung durch den reduzierten Einsatz des Chemokatalysators nahezu komplett vermieden und das Produkt in allen Fällen mit einem herausragenden *ee*-Wert von >99 % erhalten

werden kann. Die *ee*-Werte des verbleibenden Alkohols (*S*)-**3** wurden, wie zuvor, mit den für eine reine kinetische Racematspaltung berechneten *ee*-Werten verglichen. Dabei stellt sich heraus, dass mit 0.1 mol% PS POVO, wie zu erwarten, keine Racemisierung nachgewiesen werden kann, da die berechneten *ee*-Werte (nur für die kinetische Racematspaltung) mit den tatsächlich ermittelten Werten im Bereich der Messungenauigkeit übereinstimmen. Eine gestaffelte Zugabe der CAL-A in Kombination mit nur 0.1 mol% Chemokatalysator ist deshalb für eine DKR als nicht geeignet anzusehen.

3.2.11.5 Gestaffelte DKR von Alkohol *rac*-**3** mit 3 mol% PS POVO und 1.5 w/w-6.0 w/w CAL-A in drei Zyklen in Diisopropylether

Als Alternative wurden verschiedene Experimente durchgeführt, bei denen der Biokatalysator CAL-A und der Chemokatalysator PS POVO nacheinander zur Reaktionslösung zugegeben wurden und der gesamte Reaktionszyklus dreimal hintereinander durchgeführt wurde. Insgesamt wurden bei allen Testreaktionen lediglich insgesamt 3 mol% PS POVO zugeführt, um die Nebenproduktbildung möglichst gering zu halten. Die CAL-A Menge variiert von insgesamt 1.5 w/w (0.5 w/w pro Durchgang) bis hin zu 6.0 w/w (2.0 w/w pro Durchgang). Die Reaktion wurde gemäß der in Schema 3-44 dargestellten Route durchgeführt. Nach jedem Durchgang wurden die Immobilisate jeweils abfiltriert, um eine gut rührbare Suspension beizubehalten.



Schema 3-44: Gestaffelte DKR von *rac*-**3** mit insgesamt 3 mol% PS POVO und 1.5 w/w – 6.0 w/w CAL-A.

Die erhaltenen Ergebnisse sind in Abbildung 3-35 dargestellt. Nach 336 Stunden und 360 Stunden wurden jeweils eine ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung und eine HPLC-chromatographische Untersuchung durchgeführt, um die Entwicklung der Reaktion zu verfolgen. Je höher die

eingesetzte Menge CAL-A ist, desto höher sind auch die Umsätze zum gewünschten Produkt (*R*)-5. Im Falle von 2.0 w/w eingesetzter CAL-A pro Durchgang kann sogar ein Umsatz zum Produkt von > 50 % erzielt werden. Es kann jedoch auch beobachtet werden, dass das Acetat (*R*)-5 durch die letzte Zugabe des PS POVO Katalysators, wie in vorherigen Experimenten ebenfalls zu sehen, zum Alkohol **3** und zu den Nebenprodukten **7** und **8** zersetzt wird, sodass die Menge an erhaltenem Acetat wieder herabgesetzt wird (51 % auf 45 %). Dieses Phänomen kann auch bei geringeren CAL-A Mengen beobachtet werden. Bei dem Einsatz von 0.5 w/w sinkt der produktbildungsbezogene Umsatz von 44 % auf 38 % und bei dem Einsatz von 1.0 w/w von 49 % auf 47 %. Da bei dem entstehenden Acetat (*R*)-5 immer ein *ee*-Wert von 99 % ermittelt werden kann, wird dieser Wert der Übersichtlichkeit halber nicht in Abbildung 3-35 dargestellt.

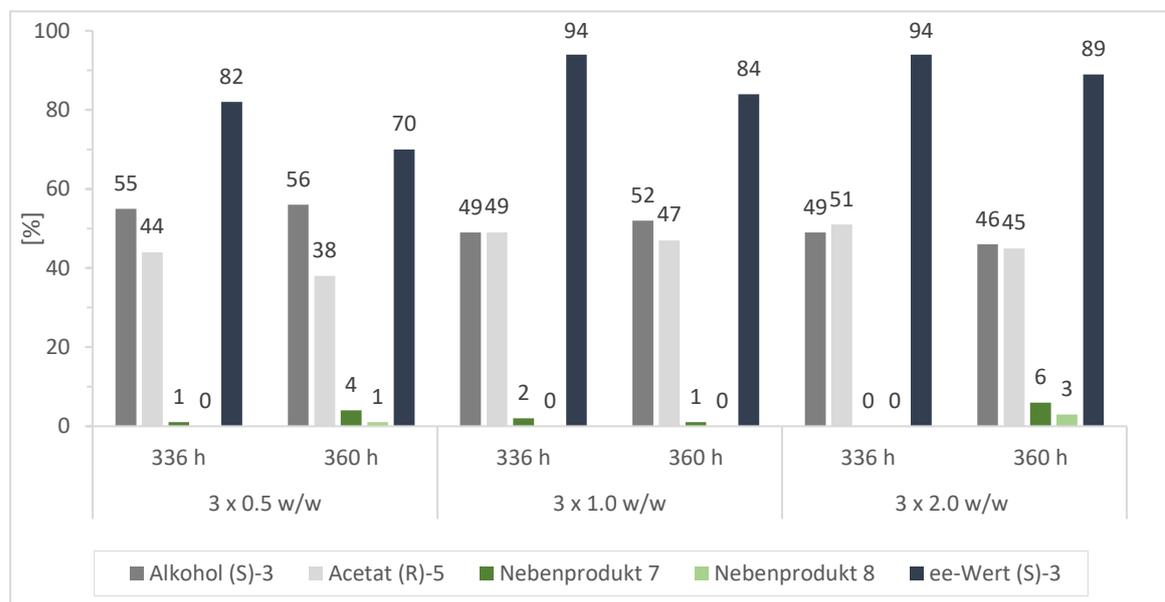


Abbildung 3-35: Abbildung zur gestaffelten dynamisch-kinetischen Racematspaltung in Diisopropylether mit insgesamt 3 mol% PS POVO und unterschiedlichen Mengen CAL-A.

Anhand der dargestellten *ee*-Werte kann aber durchaus gezeigt werden, dass neben der kinetischen Racematspaltung auch eine Racemisierung des verbleibenden Alkohols (*S*)-**3** stattfindet. Zeigen lässt sich dieses Phänomen besonders gut anhand des letzten Beispiels. Bei einem produktbildungsbezogenen Umsatz von 51 % und einem *ee*-Wert des Produktes, der bei 99 % *ee* liegt, müsste der *ee*-Wert des eingesetzten Substrates >99 % *ee* liegen, wenn lediglich die kinetische Racematspaltung stattfinden würde. Da dieser aber mit nur 94 % *ee* unter dem für die kinetische Racematspaltung berechneten Wert liegt, kann davon ausgegangen werden, dass neben der kinetischen Racematspaltung auch eine Racemisierung stattgefunden hat.

Ergebnisse und Diskussion

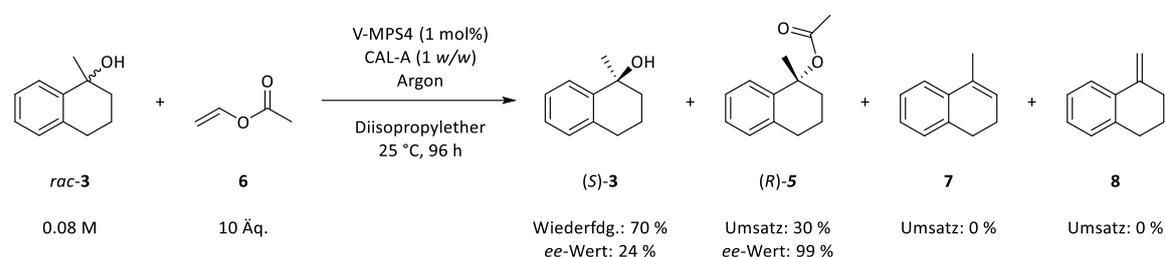
Obwohl mithilfe dieser Variante deutlich höhere Umsätze erzielt und die Bildung der Nebenprodukte **7** und **8** signifikant verringert werden konnte, kann nicht von einer gelungenen dynamisch-kinetischen Racematspaltung gesprochen werden, da die erzielten Umsätze nach wie vor nicht signifikant über dem Wert von 50 % liegen.

Bei der Betrachtung der Einzelreaktionen (Racemisierung) zeigte vor allem der V-MPS4 Katalysator (3. Generation) gute Eigenschaften für eine zügige Racemisierung, bei der durch eine geeignete Wahl der Reaktionsparameter auch die Bildung der Produkte **7** und **8** verhindert werden kann. Im nächsten Abschnitt soll deshalb auch die DKR mit einer Kombination aus CAL-A und V-MPS4 betrachtet werden.

3.2.12 Dynamisch-kinetische Racematspaltung von *rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-**3**) mit V-MPS4

 3.2.12.1 Standard-Reaktion zur dynamisch-kinetischen Racematspaltung von *rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-**3**) mit V-MPS4

Unter Verwendung von PS POVO konnten weder durch eine Eintopf-Reaktion noch durch eine gestaffelte Zugabe von Bio- und Chemokatalysator in unterschiedlichen Kombinationen zufriedenstellende Ergebnisse bzgl. des Umsatzes zum gewünschten Produkt (*R*)-**5** noch hinsichtlich einer geringen Nebenproduktbildung zu den Nebenprodukten **7** und **8** erzielt werden. In den vorhergegangenen Untersuchungen zur Racemisierung und der damit verbundenen Problematik der Nebenproduktbildung, konnten mit dem V-MPS4 Katalysator, welcher einen Oxovanadium-Katalysator der dritten Generation darstellt, vielversprechende Ergebnisse erzielt werden. Aufgrund dessen soll im Nachfolgenden auf die DKR mit einer Kombination aus CAL-A und V-MPS4 eingegangen werden. Zunächst wurde für die DKR eine Standard-Reaktion entwickelt, anhand derer weitere Optimierungen vorgenommen werden sollten. Der Alkohol *rac*-**3** wurde in Diisopropylether gelöst und mit zehn Äquivalenten Vinylacetat (**6**), 1 mol% V-MPS4 und 1.0 Gewichtsäquivalent der CAL-A versetzt und bei 25 °C für 96 Stunden gerührt (Schema 3-45).



Schema 3-45: Standard-Reaktion zur dynamisch-kinetischen Racematspaltung von *rac*-**3** mit V-MPS4 und CAL-A.

Wie Schema 3-45 zu entnehmen ist, kann durch diese Reaktionsführung die Nebenproduktbildung zumindest für einen Reaktionszeitraum von 96 Stunden komplett unterdrückt werden, was in Bezug zur DKR mit Oxovanadium-Katalysatoren der ersten und zweiten Generation bereits einen sehr guten Fortschritt darstellt. Der Umsatz zum Acetat (*R*)-**5** beträgt in diesem Eintopf-Prozess lediglich 30 %, woraufhin zunächst kein Hinweis auf eine dynamisch-kinetische Racematspaltung gegeben werden kann, da der Wert nicht über den signifikanten 50 % liegt. Jedoch wird das Acetat (*R*)-**5** mit einem exzellenten *ee*-Wert von 99%*ee* und der zurückbleibende Alkohol mit einem *ee*-Wert von 24 % erhalten. Bei genauerer Betrachtung beider *ee*-Werte in Kombination, wird klar,

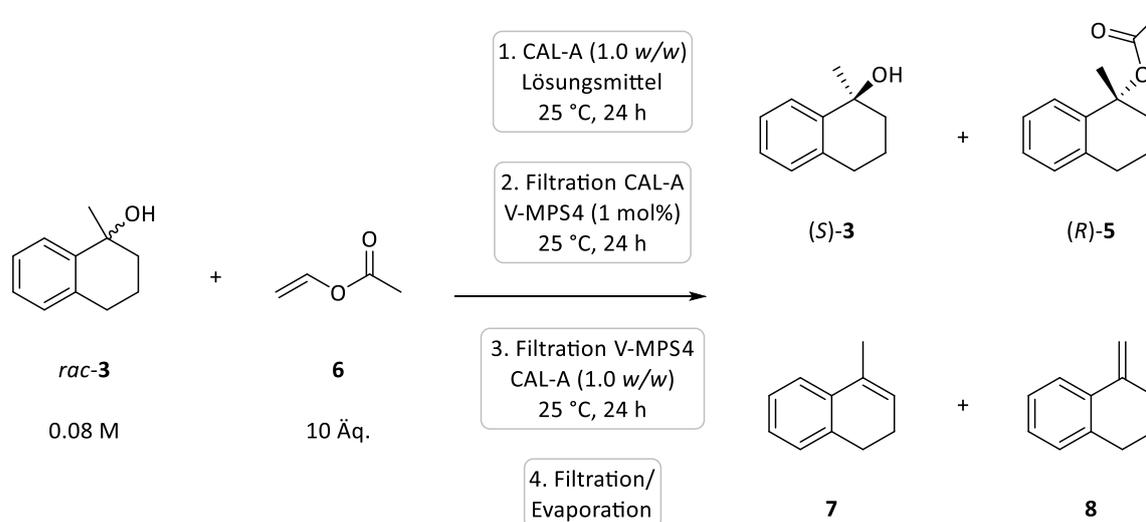
Ergebnisse und Diskussion

dass neben der kinetischen Racematspaltung auch eine Racemisierung stattgefunden haben muss. Bei einem produktbildungsbezogenen Umsatz von 30 %, müsste der *ee*-Wert des eingesetzten Substrates *rac-3* rechnerisch bei ca. 42 % liegen, wenn nur eine kinetische Racematspaltung stattgefunden hätte. Da dieser Wert mit 24 %*ee* aber deutlich darunter liegt, ist davon auszugehen, dass die Racemisierung mit einer akzeptablen Rate abläuft. Der dennoch geringe, unter 50 % liegende produktbildungsbezogene Umsatz, lässt sich vermutlich auf den Aktivitätsverlust der CAL-A über die Zeit, zurückführen. Aufgrund dieser Tatsache, scheint auch bei der Verwendung des V-MPS4 Katalysators eine gestaffelte Zugabe der Katalysatoren sinnvoll zu sein. Es kann so gewährleistet werden, dass immer aktive CAL-A in der Suspension vorhanden ist, sodass neben der Racemisierung auch immer eine kinetische Racematspaltung stattfinden kann. Zusätzlich befindet sich der Chemokatalysator bei einer gestaffelten Reaktionsführung nicht über die gesamte Reaktionsdauer in der Suspension. Die eventuell durch den Oxovanadium-Katalysator und der dadurch entstehenden Carbokationen, hervorgerufene Nebenproduktbildung könnte so minimiert werden.

3.2.13 Gestaffelte dynamisch-kinetische Racematspaltung von *rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-**3**) mit V-MPS4

 3.2.13.1 Gestaffelte DKR von *rac*-**3** mit 1 mol% V-MPS4 und 2.0 w/w CAL-A in unterschiedlichen Lösungsmitteln

Zunächst wurde untersucht, inwiefern eine abwechselnde Zugabe von Bio- und Chemokatalysator zu einer Erhöhung des Umsatzes zum erwarteten Produkt (*R*)-**5** führen kann. Der Versuch wurde sowohl in Diisopropylether als auch in Isooctan durchgeführt und erfolgte nach Schema 3-46. Für diese und alle nachfolgenden Untersuchungen wird in den Schemata die Verwendung von Inertgas-Atmosphäre nicht extra erwähnt.



Schema 3-46: Gestaffelte Zugabe von V-MPS4 und CAL-A zur DKR von *rac*-**3** in unterschiedlichen Lösungsmitteln.

In der nachfolgenden Abbildung 3-36 wird zur besseren Vergleichbarkeit neben den Ergebnissen dieser Testreihe auch das Ergebnis aus Kapitel 3.2.12.1 dargestellt. Durch die abwechselnde Zugabe von CAL-A und V-MPS4 kann der produktbildungsbezogene Umsatz in Diisopropylether um 2 % auf 32 % gesteigert werden. Bei diesem zunächst nur geringfügig erhöht scheinendem Wert muss allerdings bedacht werden, dass die Gesamtreaktionszeit im Eintopf-Prozess 96 Stunden beträgt und in der gestaffelten DKR ist die CAL-A zweimal für jeweils nur 24 Stunden in der Reaktionslösung. Eine verringerte Reaktionszeit führt dementsprechend trotzdem zu einer Erhöhung des Umsatzes, sodass von einer Verbesserung der Reaktion durch die gestaffelte Reaktionsführung gesprochen werden kann. Nichtsdestotrotz liegt auch bei dieser Reaktionsführung der Umsatz weiterhin unter den notwendigen 50 %. Die Bildung von

Nebenprodukt **7** und **8** kann bei der Verwendung beider Lösungsmittel komplett unterdrückt werden.

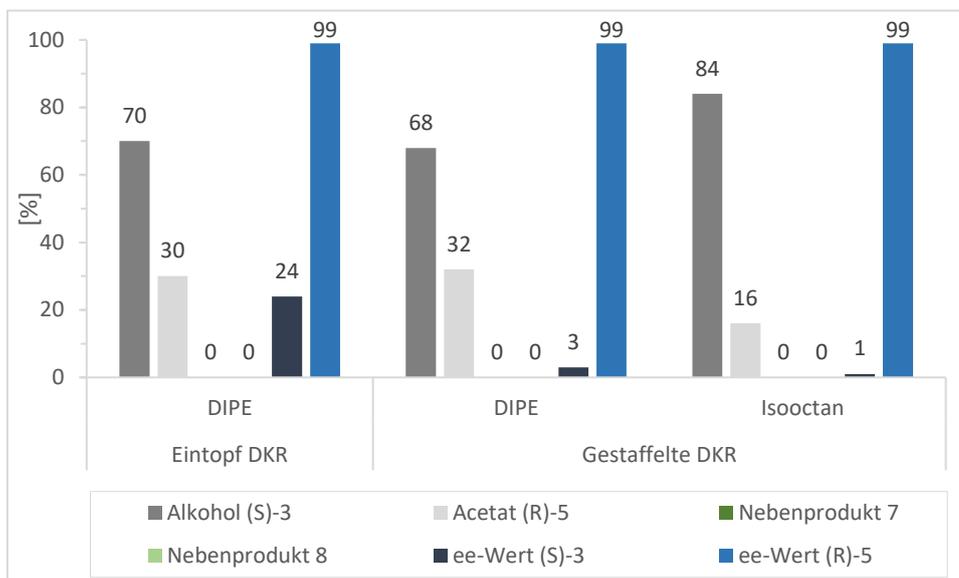


Abbildung 3-36: Eintopf-DKR in Diisopropylether und gestaffelte DKR mit 1 mol% V-MPS4 und 2.0 w/w CAL-A in Diisopropylether und Isooctan.

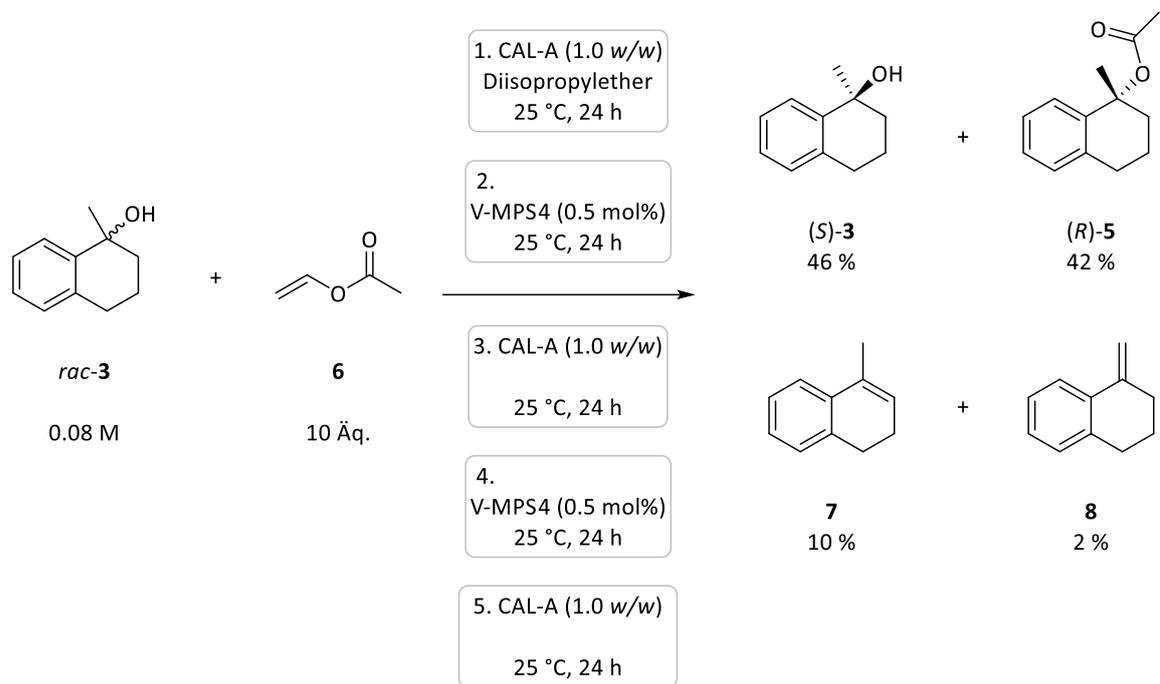
In Isooctan läuft diese Reaktion mit einem produktbildungsbezogenen Umsatz von 16 % deutlich schlechter ab als in Diisopropylether, sodass in Zukunft von einer Reaktion in Isooctan abgesehen wird und Diisopropylether als „Standard-Lösungsmittel“ für alle weiteren Experimente verwendet wird.

3.2.13.2 Gestaffelte DKR von Alkohol *rac*-**3** mit 1 mol% V-MPS4 und 3.0 w/w CAL-A durch abwechselnde Zugabe der Katalysatoren

Diese Variante der gestaffelten DKR wurde ebenfalls mit einer abwechselnden Zugabe von Bio- und Chemokatalysator durchgeführt, jedoch ohne nach den einzelnen Zugabeschritten zu filtrieren. In Schema 3-47 ist der Einfachheit halber nur die Zugabesequenz dargestellt, die die besten Resultate hinsichtlich des produktbildungsbezogenen Umsatzes liefert. Dieser beträgt 42 % und liegt somit unterhalb der kritischen 50 % - Hürde, weshalb eine dynamisch-kinetische Racematspaltung des tertiären Alkohols *rac*-**3** zunächst nicht bewiesen werden kann.

Nichtsdestotrotz konnte der Umsatz im Gegensatz zum vorherigen Experiment um 10 % gesteigert werden. Jedoch wurden in diesem Versuch zusätzlich die beiden Nebenprodukte **7** (10 %) und **8** (2 %) gebildet. Diese verhältnismäßig geringen Werte liegen noch in einem akzeptablen Rahmen, wobei jedoch beachtet werden muss, dass eine Erweiterung dieser Reaktionsführung durch

weitere Zugabeschritte oder verlängerte Reaktionszeiten sehr wahrscheinlich auch zu einer Erhöhung der Nebenproduktbildung führen würde.



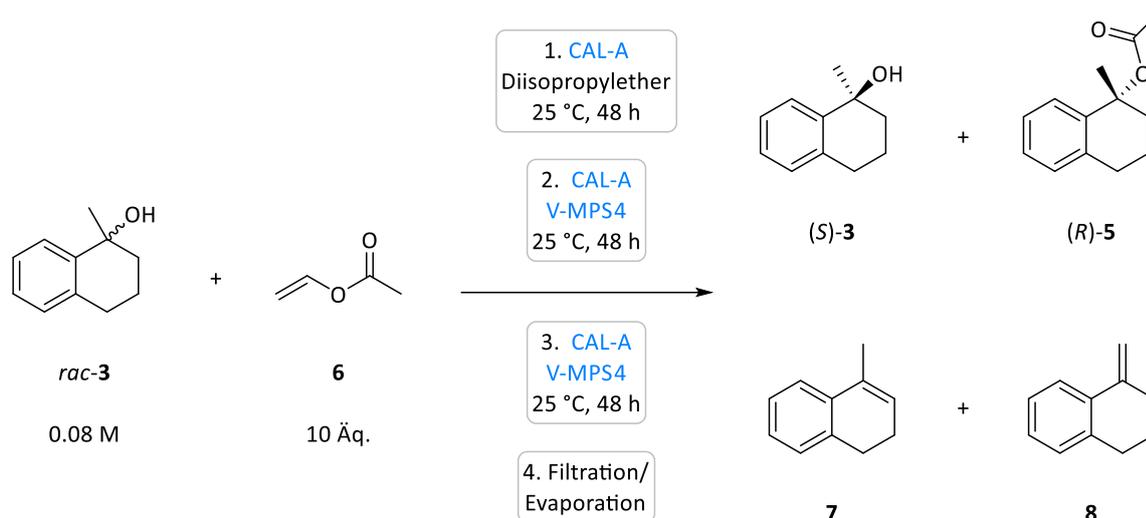
Schema 3-47: Abwechselnde Zugabe von Bio- und Chemokatalysator zur Untersuchung der DKR von *rac*-**3**.

Aufgrund der oben genannten Problematiken, wurde zukünftig von einer Reaktionsführung mit abwechselnder Zugabe von Bio- und Chemokatalysator abgesehen und andere Varianten der gestaffelten Zugabe getestet.

3.2.13.3 Gestaffelte DKR von Alkohol *rac*-**3** mit 2 mol% V-MPS4 und 4.0 w/w CAL-A in zwei Zyklen

Nachdem durch die abwechselnde Zugabe von CAL-A und V-MPS4 nur Ergebnisse erzielt werden konnten, die eine dynamisch-kinetische Racematspaltung nicht eindeutig belegen, wurden drei weitere Varianten zur gestaffelten Zugabe von Bio- und Chemokatalysator getestet, bei denen zwischen den einzelnen Zugabeschritten nicht filtriert wurde. Filtration und Evaporation erfolgten erst nach einer Gesamtreaktionszeit von 168 Stunden. Anschließend wurde das erhaltene Rohprodukt als Ausgangsreagenz für einen zweiten Durchgang (ebenfalls 168 Stunden) verwendet (Schema 3-48).

Ergebnisse und Diskussion



Schema 3-48: Reaktionsschema zur Darstellung der gestaffelten DKR mit 2 mol% V-MPS4 und 4 w/w CAL-A in zwei Zyklen.

Für diese Art der gestaffelten DKR wurden zunächst drei Varianten getestet, bei denen in allen Fällen nach zwei Durchläufen insgesamt 2 mol% des Chemokatalysators und 4 w/w der CAL-A in der Reaktionsmischung vorlagen. Der einzige Unterschied der Varianten ist die Portionsgröße von Bio- und Chemokatalysator bei den einzelnen Additionsschritten. Zur besseren Übersicht sind diese und die Reaktionsbedingungen noch einmal in Abbildung 3-37 dargestellt. Jeder Versuch wurde in Dreifachbestimmung durchgeführt.

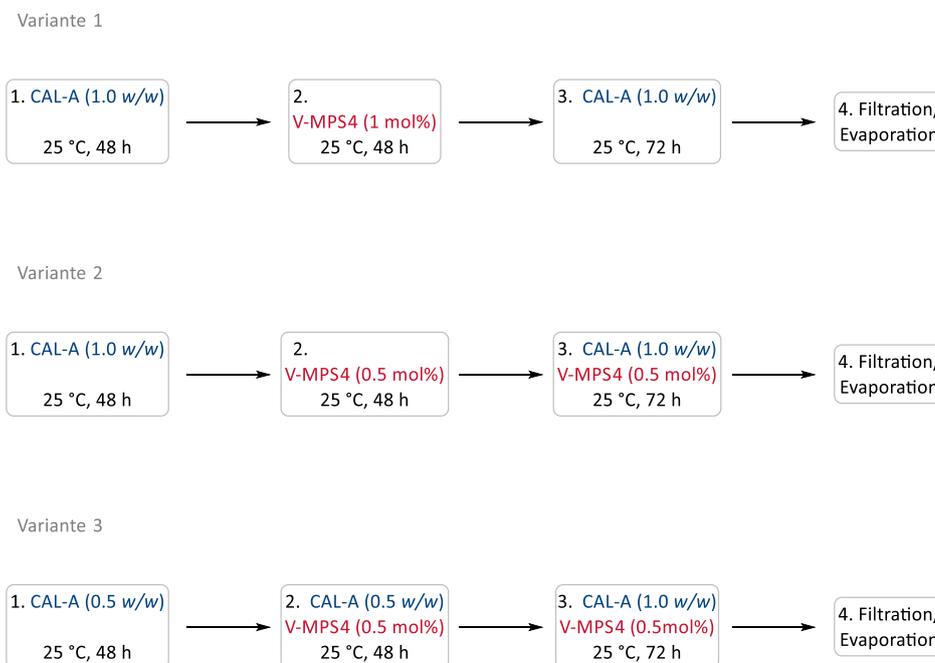


Abbildung 3-37: Unterschiedliche Varianten zur Zugabe von Bio- und Chemokatalysator mit insgesamt 2 mol% V-MPS4 und 4 w/w CAL-A in zwei Zyklen.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Wie der Abbildung 3-38 entnommen werden kann, liegen die Umsätze nach dem ersten Durchgang bei allen drei Varianten in einem ähnlichen Bereich. Der produktbildungsbezogene Umsatz beträgt 39 % bis 42 %. Bei einem Gesamtumsatz von 45-50 % liegen die errechneten *ee*-Werte des verbleibenden Alkohols (*S*)-**3** mit 63 % *ee* – 70 % *ee* deutlich unter den für diesen Umsatz (bei einem *ee*-Wert des Acetats (*R*)-**5** von 99 % *ee*) errechneten Werten von 81 % *ee* – 90 % *ee* für eine reine kinetische Racematspaltung. Dies bestätigt, dass neben der kinetischen Racematspaltung auch eine Racemisierung stattgefunden haben muss. Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Methoden entstehen bei diesen Varianten die Nebenprodukte **7** und **8**. Nach dem ersten Durchgang sind die gebildeten Mengen mit max. 6 % (NP **7**) und max. 3 % (NP **8**) jedoch verhältnismäßig gering, sodass ein zweiter Durchgang zunächst problemlos durchgeführt werden kann.

Auch nach dem zweiten Durchgang unterscheiden sich die erhaltenen Werte der einzelnen Varianten bezüglich des produktbildungsbezogenen Umsatzes (54 % bis 55 %) und der *ee*-Werte des Alkohols (*S*)-**3** (85 % *ee* – 88 % *ee*) kaum voneinander, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Portionsgröße der einzelnen Zugabeschritte des Bio- und Chemokatalysators im Gegensatz zu der zugegebenen Gesamtmenge nur eine untergeordnete Rolle spielt.

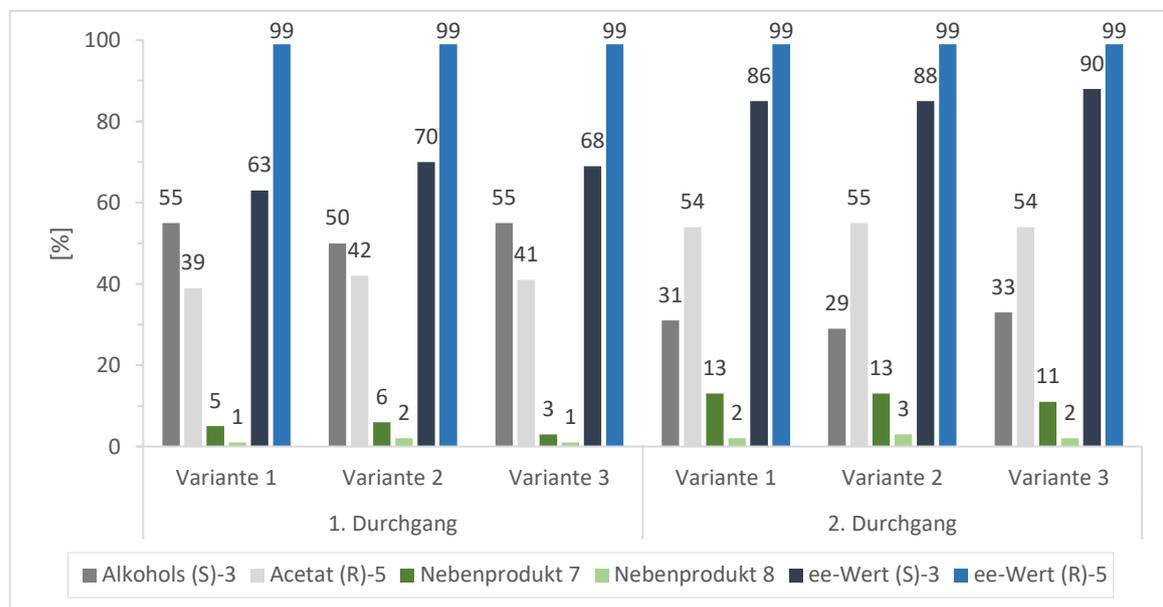


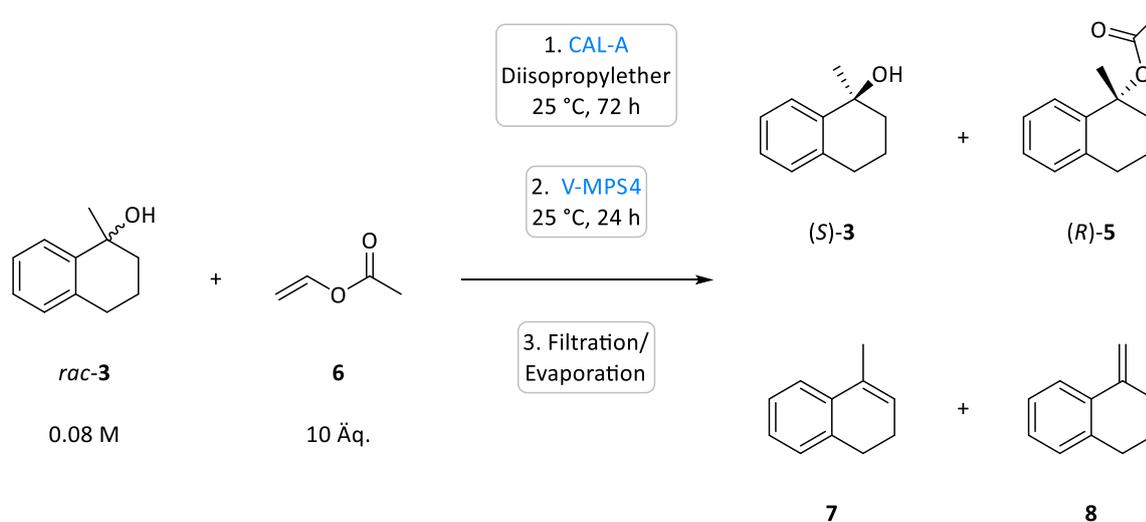
Abbildung 3-38: Ergebnisse der gestaffelten DKR von *rac*-**3** mit 2 mol% V-MPS4 und 4.0 w/w CAL-A in zwei Zyklen.

Der *ee*-Wert des gebildeten Produktes (*R*)-**5** bleibt über die gesamte Reaktionsdauer hinweg bei konstanten 99 % *ee*, was erneut die ausgezeichnete Stereoselektivität der CAL-A unterstreicht. Bemerkenswert ist, dass es mithilfe dieser Art von gestaffelter Reaktionsführung zum ersten Mal gelungen ist, produktbildungsbezogene Umsätze von über 50 % bei 99 % *ee* des Produktes (*R*)-**5** zu

erreichen, sodass zugleich der erste Beweis für eine dynamisch-kinetische Racematspaltung eines tertiären Alkohols geliefert werden kann. Die Bildung der Nebenprodukte konnte dabei auf einem geringen Niveau gehalten werden (max. 13 % NP **7** und max. 3 % NP **8**), wodurch belegt wird, dass eine gestaffelte Zugabe den richtigen Schritt in Richtung höherer produktbildungsbezogener Umsätze darstellt. Die erhöhte V-MPS4-Katalysator-Menge scheint ebenfalls ein Grund für die erhöhte Produktbildung zu sein. Über die Reaktionsdauer hinweg liegt, aufgrund des Umsatzes zum Produkt, immer weniger zu racemisierender Alkohol in der Reaktionsmischung vor, sodass die Zugabe von weiterem V-MPS4-Katalysator dazu führt, dass die Racemisierungsreaktion trotz niedrig werdender Konzentration an Alkohol **3** wieder beschleunigt werden kann. Dies hat zur Folge, dass wieder größere Mengen des Enantiomers des Alkohols **3** vorliegen, das auch von der CAL-A umgesetzt werden kann, was wiederum zu einer Erhöhung der Produktbildung führt. Trotz der ersten Erfolge auf dem Gebiet der DKR von tertiären Alkoholen liegen die erzielten produktbildungsbezogenen Umsätze nur knapp oberhalb der 50 %-Grenze, sodass eine Optimierung der Reaktionsbedingungen notwendig ist.

3.2.13.4 Gestaffelte DKR von Alkohol *rac*-**3** mit 2 mol% V-MPS4 und unterschiedlichen Mengen CAL-A in drei Zyklen

Um den produktbildungsbezogenen Umsatz zu Acetat (*R*)-**5** steigern zu können, wurden weitere Versuche zur gestaffelten DKR durchgeführt, bei der im Gegensatz zu den Versuchen, die in Kapitel 3.2.13.3 beschrieben wurden, drei Reaktionszyklen durchgeführt und ebenfalls insgesamt 2 mol% V-MPS4 verwendet wurden.



Schema 3-49: Gestaffelte DKR von *rac*-**3** mit 2 mol% V-MPS4 und unterschiedlichen Mengen CAL-A in drei Zyklen.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Die eingesetzte CAL-A-Menge variierten von insgesamt 1.5 w/w (3 x 0.5 w/w) bis hin zu 6.0 w/w (3 x 2.0 w/w). Zu beachten ist, dass im letzten Zyklus auf eine Zugabe von weiterem V-MPS4-Katalysator verzichtet wird, da nur noch die kinetische Racematspaltung vorangetrieben und die evtl. durch den Katalysator hervorgerufene Bildung der Nebenprodukte vermieden werden soll (Schema 3-49).

Zur besseren Übersicht wurden in Abbildung 3-39 nur der Wert des verbleibenden Alkohols (S)-3, der produktbildungsbezogene Umsatz zu Acetat (R)-5 und der *ee*-Wert des Alkohols (S)-3 dargestellt. Der *ee*-Wert des entstehenden Produktes (R)-5 beträgt in allen Fällen 99 % und die Bildung der Nebenprodukte ist in nahezu allen Fällen komplett unterdrückt worden (Details siehe Kapitel 6.3.12.4 - 6.3.12.6).

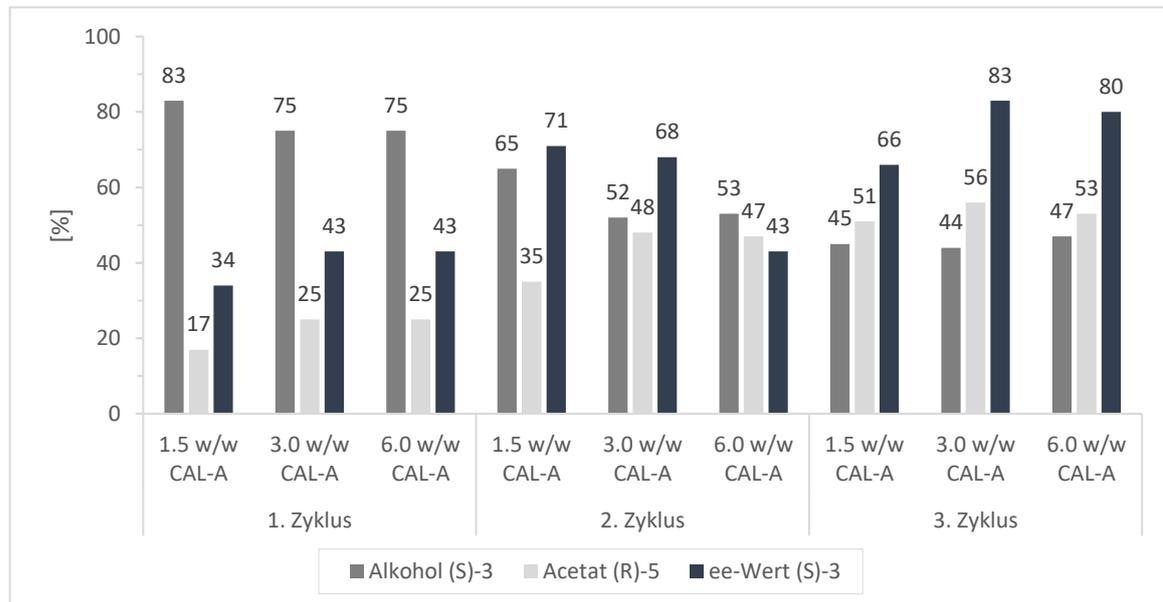


Abbildung 3-39: Ergebnisse zur DKR von *rac*-3 mit 2 mol% V-MPS4 und 1.5 – 6.0 w/w CAL-A in drei Zyklen.

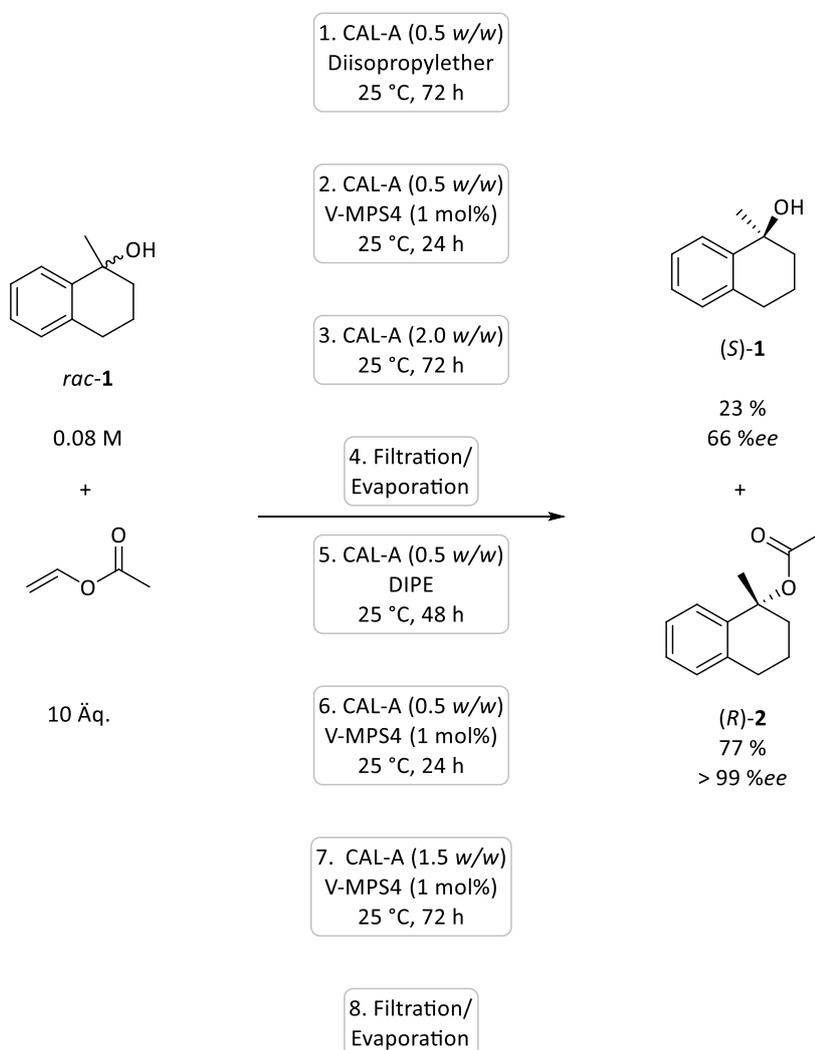
Der Umsatz zum gewünschten Produkt kann von Zyklus zu Zyklus gesteigert werden, wobei bei der Verwendung von insgesamt 3.0 w/w CAL-A die besten Ergebnisse mit 56 % (R)-5 nach drei Zyklen erzielt werden können. Die *ee*-Werte des verbleibenden Alkohols liegen auch bei diesen Versuchen wieder deutlich unter den für eine rein kinetische Racematspaltung berechneten Werten. Eine DKR findet folglich auch mithilfe dieser gestaffelten Zugabe von Bio- und Chemokatalysator statt. Der höchste produktbildungsbezogene Umsatz, der hier erzielt werden kann, wird durch den Einsatz von 2 mol% V-MPS4 und 3.0 w/w CAL-A erreicht und beträgt 56 % mit einem, wie bereits erwähnt, exzellenten *ee*-Wert des Acetats (R)-5 von 99 %*ee*. Eine weitere Erhöhung der CAL-A Menge auf insgesamt 6.0 w/w führt widererwartend nicht zu einer Erhöhung des produktbildungsbezogenen Umsatzes. Obwohl diese gestaffelte DKR in drei Zyklen

Ergebnisse und Diskussion

durchgeführt wurde, konnte im Vergleich zur gestaffelten DKR in zwei Zyklen keine signifikante Erhöhung der Bildung des Acetats (*R*)-5 ausgemacht werden und ein Umsatz von 50 % konnte nur leicht überschritten werden.

3.2.13.5 Gestaffelte DKR von Alkohol *rac*-3 mit 3 mol% V-MPS4 und 6.0 w/w CAL-A in zwei Zyklen

Aufgrund der in Kapitel 3.2.13.3 und Kapitel 3.2.13.4 gewonnenen Ergebnisse, wurde für die nachfolgend beschriebene gestaffelte DKR der V-MPS4-Anteil auf insgesamt 3 mol% erhöht. Die Reaktion wurde erneut in zwei Zyklen durchgeführt, da durch eine Erweiterung auf drei Zyklen nicht die gewünschten Ergebnisse erzielt werden konnten (Schema 3-50).



Schema 3-50: Gestaffelte DKR von *rac*-3 mit 3 mol% V-MPS4 und 6.0 w/w CAL-A.

Bei dieser gestaffelten DKR wurden drei verschiedene Varianten getestet, bei denen die Portionsgröße der zugegebenen CAL-A bei den einzelnen Schritten variierte (Details siehe Kapitel

6.3.12.7). Für eine bessere Übersichtlichkeit, wird in Schema 3-50 nur die Zugabesequenz dargestellt, die das beste Resultat lieferte. Das gewünschte Produkt Acetat (*R*)-**5** konnte unter diesen Umständen mit einem Umsatz (¹H-NMR) von 77 % und einem exzellenten *ee*-Wert von 99 % *ee* synthetisiert werden. Trotz der Zugabe von 3 mol% V-MPS4 kann die Bildung der Alkene **7** und **8** komplett unterdrückt werden, was zum einen auf die inerten Reaktionsbedingungen (siehe Kapitel 3.2.8) und zum anderen auf die Wahl der einzelnen Reaktionsparameter zurückzuführen ist. Der hohe Umsatz (77 %) zum Produkt (*R*)-**5** und der hervorragenden *ee*-Wert des Produktes (*R*)-**5** in Kombination beweisen, dass neben der kinetischen Racematspaltung eine Racemisierung stattgefunden haben muss, andernfalls sind derartig hohe Umsätze mit ausgezeichneter Enantioselektivität nicht möglich.^[81]

Eine Erweiterung dieses Experimentes auf einen präparativen Maßstab, das auch zur Bestimmung einer isolierten Ausbeute des Produktes (*R*)-**5** dienen sollte, lieferte nicht die gewünschten Ergebnisse. Widererwartend konnte eine hohe Nebenproduktbildung von insgesamt 29 % (Variante 1) und 30 % (Variante 2) beobachtet werden (siehe Kapitel 6.3.12.8). Eine Begründung hierfür lässt sich vermutlich in der Aufarbeitungsmethode finden. Im kleinen Maßstab wurden die Immobilisate stets über einen Spritzenfilter unter nicht-inerten Bedingungen abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Dabei handelt es sich um eine sehr schnelle Methode, weshalb die Luftfeuchtigkeit in Kombination mit dem V-MPS4-Katalysator vermutlich keinen Einfluss auf die Nebenproduktbildung nehmen kann. Im größeren Maßstab jedoch, müssen die großen Mengen Immobilisat über einen Glasfiltertigel abfiltriert werden, wobei die Reaktionslösung noch lange in Kontakt mit der Luftfeuchtigkeit, dem Chemokatalysator und dem verwendeten Lösungsmittel steht, was die Nebenproduktbildung begünstigen kann. Zukünftig müsste diese Filtration ebenfalls unter Inertgasatmosphäre durchgeführt werden, um eine Verringerung der Alkenbildung im präparativen Maßstab zu erreichen.

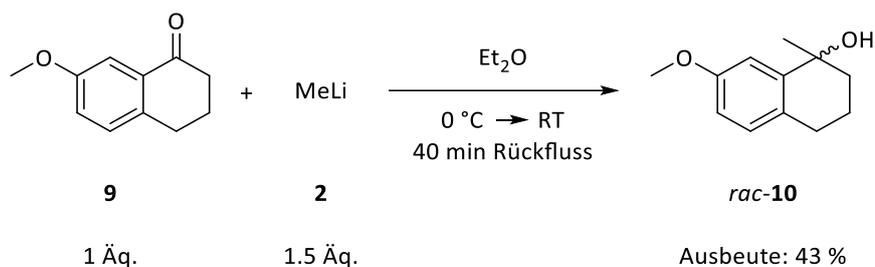
Dessen ungeachtet konnte ein erstes „*Proof of Concept*“ für eine dynamisch-kinetische Racematspaltung eines tertiären Alkohols mit gutem produktbildungsbezogenem Umsatz (77 %) entwickelt werden. Obwohl es sich bei dem tertiären Alkohol *rac*-**3** um ein sterisch anspruchsvolles Substrat handelt, wurden geeignete Reaktionsbedingungen für die kinetische Racematspaltung ermittelt. Die Problematik der Nebenproduktbildung während des Racemisierungsvorgangs konnte ebenfalls durch die Wahl passender Reaktionsparameter gelöst werden. Durch geschicktes Kombinieren beider Einzelreaktionen mittels gestaffelter Zugabe konnte das oben beschriebene Konzept zur DKR entwickelt werden. Dieses kann nun zukünftig auf weitere tertiäre Alkohole übertragen und für diese substratspezifisch optimiert werden.

Ergebnisse und Diskussion

3.2.14 Synthese, Analytik und initiale Versuche zur dynamisch-kinetischen Racematspaltung weiterer tertiärer Alkohole

3.2.14.1 Dynamisch-kinetische Racematspaltung von *rac*-7-Methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-**10**)

Synthese von *rac*-7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-**10**)



Schema 3-51: Synthese von Alkohol *rac*-**10** durch Umsetzung von **9** mit Methyllithium (**2**).

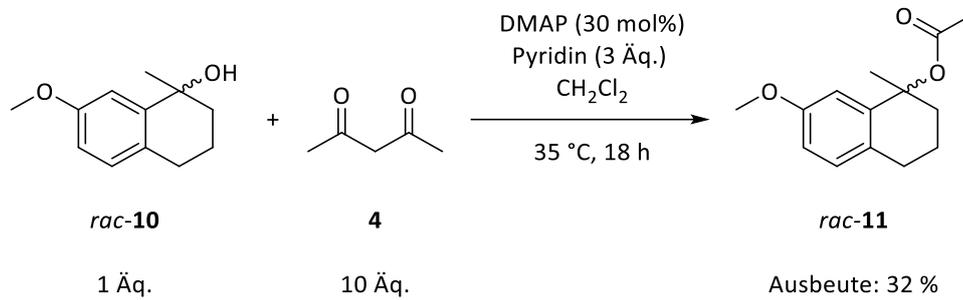
Der erhaltene farblose Feststoff (43 %) wurde zunächst mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie analysiert und charakterisiert. Die für diese Verbindung beiden charakteristischen Signale der Methylgruppen sind bei chemischen Verschiebungen von 3.80 ppm und bei 1.55 ppm mit jeweils einem relativen Integralverhältnis von drei deutlich zu erkennen. Zusätzlich spalten die Ringprotonen im Bereich von 2.80 ppm – 1.72 ppm in verschiedene Multipletts auf. Die aromatischen Protonen lassen sich im dafür typischen Bereich von 7.13 ppm – 6.75 ppm mit charakteristischem Aufspaltungsmuster erkennen. Zur weiteren Analyse der Verbindung *rac*-**10** wurden die *ee*-Werte mittels chiraler HPLC (Details siehe Kapitel 6.4.1.1) bestimmt, welche für die racemische Verbindung, wie zu erwarten, bei 0 %*ee* lagen.

Synthese von *rac*-7-Methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl-acetat (*rac*-**11**)

Aus dem Alkohol *rac*-**10** wurde nachfolgend das korrespondierende racemische Acetat *rac*-**11** durch eine Acetylierung in einer Ausbeute von 32 % synthetisiert. Dieses wurde ebenfalls mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie untersucht und analysiert. Die Singulets bei chemischen Verschiebungen von 3.79 ppm, 2.00 ppm und 1.72 ppm werden von den im Zielmolekül *rac*-**11** enthaltenen drei Methylgruppen erzeugt und sind charakteristisch für dieses Substrat. Die aromatischen Protonen lassen sich im Bereich von 7.00 ppm – 6.74 ppm, leicht verschoben im Vergleich zum Alkohol

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

rac-10, erkennen und die Ringprotonen spalten im dafür typischen Bereich von 2.80 ppm – 1.76 ppm in Multipletts auf.

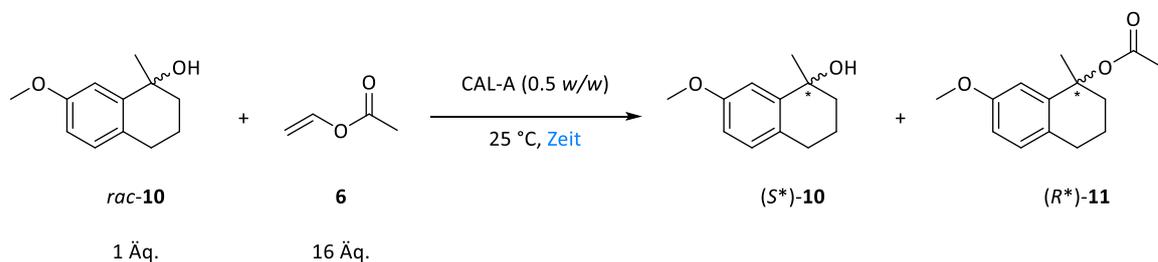


Schema 3-52: Synthese von Acetat *rac-11* durch Umsetzung von Alkohol *rac-10* mit Essigsäureanhydrid (**4**) in Pyridin.

Durch die nachfolgende Messung der *ee*-Werte mittels chiraler HPLC (Kapitel 6.4.1.2) konnte bestätigt werden, dass es sich bei dem hergestellten Acetat *rac-11* um eine racemische Verbindung (0 %*ee*) handelt.

Kinetische Untersuchung der enzymatisch-kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac-10*

Da die Synthese des Alkohols *rac-10* und des Acetats *rac-11* im Gegensatz zu anderen getesteten Substraten zunächst vielversprechend war und die Analyse mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und chiraler HPLC valide Ergebnisse lieferte, wurden initiale Experimente zur kinetischen Racematspaltung durchgeführt.



Schema 3-53: Reaktionsschema zur Kinetik der KR von Alkohol *rac-10*.

Für ein gutes Verständnis der kinetischen Racematspaltung des tertiären Alkohols *rac-10* wurde eine Reaktionskinetik (siehe Schema 3-53) durchgeführt. Dabei sollte der zeitliche Verlauf der Produktbildung, sowie die Entwicklung der *ee*-Werte von Substrat (*S*^{*})-**10**, sowie Produkt (*R*^{*})-**11**

betrachtet werden. Das * deutet darauf hin, dass die Konfiguration nicht eindeutig bestimmt werden konnte.

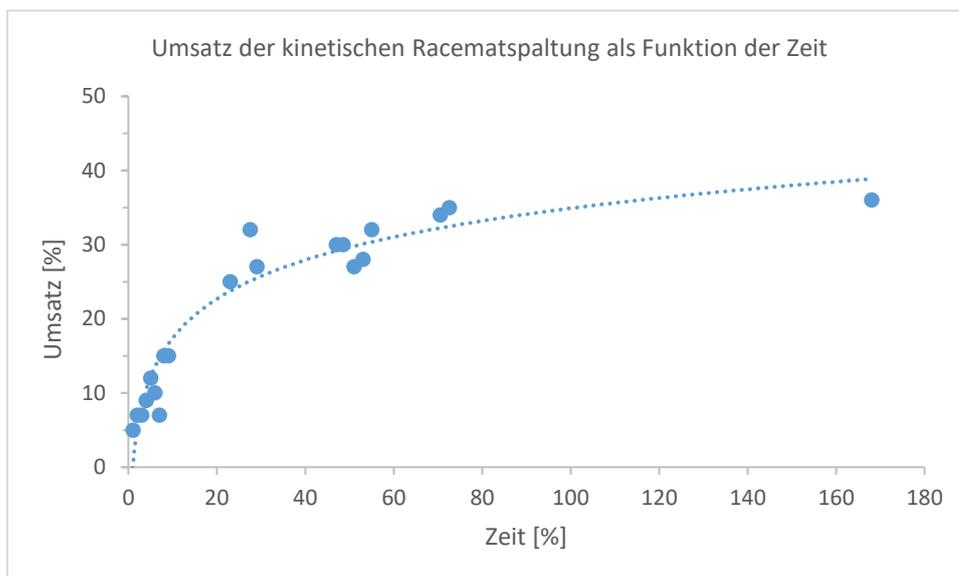


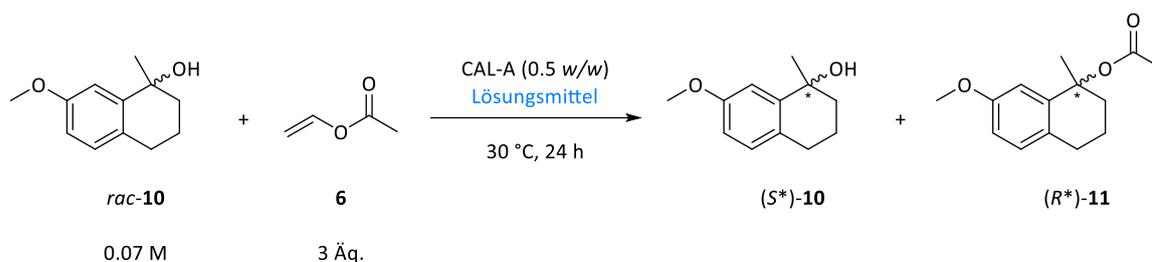
Abbildung 3-40: Darstellung einer Zeit-Umsatz-Kurve zur kinetischen Racematspaltung von *rac-10*.

Abbildung 3-40 kann entnommen werden, dass der Umsatz mit zunehmender Reaktionszeit ansteigt. Jedoch wird auch, anhand der eingezeichneten Trendlinie, deutlich, dass es innerhalb der Reaktion einige Schwankungen gibt und eine gute Validität der Reaktion, wie bei Alkohol *rac-3*, nicht gegeben ist. Auffallend ist, dass ein Umsatz von ca. 30 % nach 27.5 Stunden erreicht wird und der Umsatz anschließend bei einer Verlängerung der Zeit kontinuierlich weiter um diesen Wert schwankt. Nach 168-stündiger Reaktionszeit wird lediglich ein leicht erhöhter Umsatz von 36 % erreicht. Es ist dementsprechend auch in diesem Fall davon auszugehen (wie bei Alkohol *rac-3*), dass das Enzym über die Reaktionsdauer hinweg an Aktivität verliert. Die KR dieses Substrats *rac-10* läuft im Vergleich zum Modellsubstrat *rac-3* etwas langsamer ab und somit wird aufgrund des Aktivitätsverlustes nach 168-stündiger Reaktionsdauer ein geringerer Umsatz (36 %) erzielt. Der *ee*-Wert des Produktes (*R*^{*})-**11** liegt die gesamte Zeit über bei exzellenten 99 %*ee*, sodass die ausgezeichnete Stereoselektivität des Enzyms noch einmal verdeutlicht wird. Trotz einiger Schwankungen und dem Aktivitätsverlust der CAL-A findet eine kinetische Racematspaltung mit akzeptablen Umsätzen statt, sodass diese in nachfolgenden Versuchen weiter optimiert werden soll.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Untersuchung des Lösungsmiteleinflusses auf die kinetische Racematspaltung von Alkohol *rac*-10

In den nachfolgend beschriebenen Experimenten soll der Einfluss des Lösungsmittels auf die KR untersucht werden. Getestet wurden zunächst sechs verschiedene Lösungsmittel, wie Isooctan, Acetonitril, THF, Aceton, Ethylacetat und *n*-Heptan (Schema 3-54).



Schema 3-54: Untersuchung der Lösungsmittelabhängigkeit der KR von Alkohol *rac*-10.

Zur Untersuchung der Lösungsmittelabhängigkeit wurde der Alkohol *rac*-10 in einem Lösungsmittel gelöst, mit Vinylacetat (**6**) und CAL-A (0.5 *w/w*) versetzt und anschließend für 24 Stunden bei 30 °C gerührt. Wie man Abbildung 3-41 entnehmen kann, wird die KR dieses Substrats *rac*-10 ebenfalls vom eingesetzten Lösungsmittel stark beeinflusst. Die besten Ergebnisse können hierbei in Ethylacetat erzielt werden. Es wird ein Umsatz von 23 % zum gewünschten Produkt (*R**)-11 mit einem exzellenten *ee*-Wert des Produktes (*R**)-11 von 99 % *ee* erreicht.

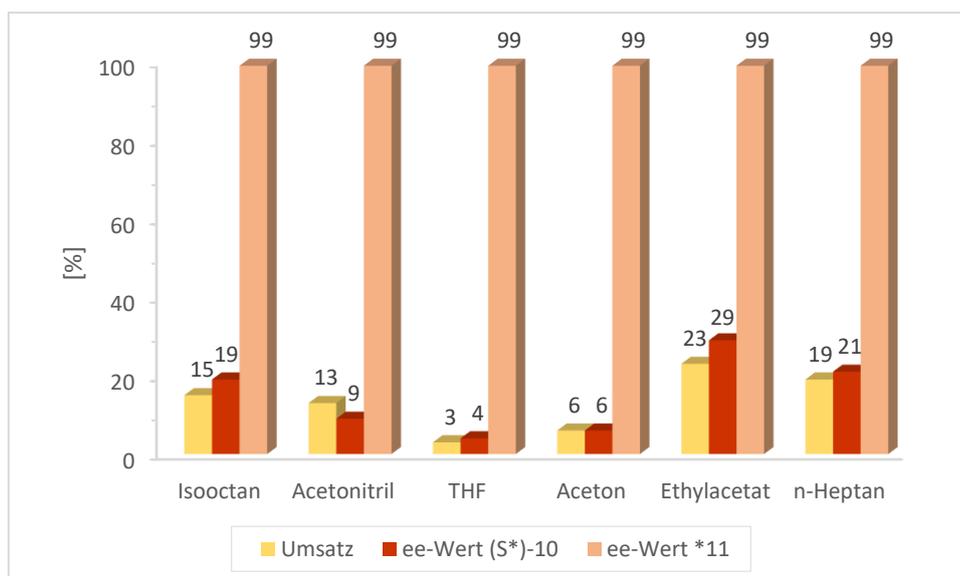


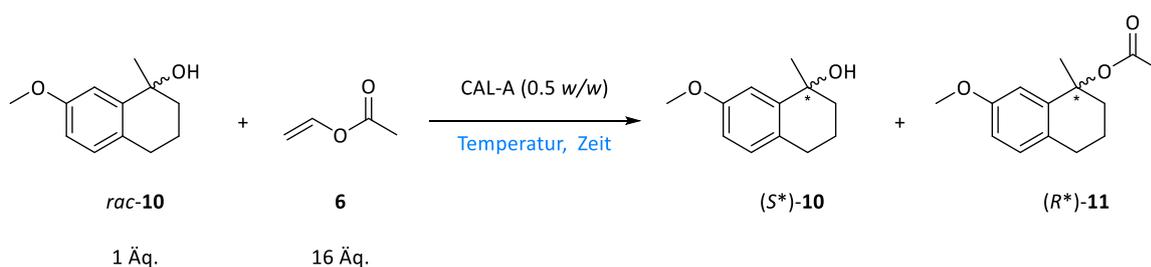
Abbildung 3-41: Ergebnisse der Untersuchung der Lösungsmittelabhängigkeit der KR von Alkohol *rac*-10.

Bei der Verwendung von Ethylacetat kann nicht ausgeschlossen werden, dass dieses, ebenso wie Vinylacetat (**6**), als Acyldonor für diese Reaktion agiert und deshalb die höheren Umsätze erreicht werden können. Hierbei entsteht allerdings Ethanol als Nebenprodukt, welches sich nicht so leicht aus der Reaktionsmischung entfernen lässt, wie Acetaldehyd, welches als Nebenprodukt bei der Verwendung von Vinylacetat (**6**) entsteht. Aus dieser Perspektive betrachtet eignet sich deshalb Vinylacetat (**6**) besser als Lösungsmittel für die KR.

In allen anderen eingesetzten Lösungsmitteln lassen sich bei weitem nicht so gute Ergebnisse hinsichtlich des produktbildungsbezogenen Umsatzes ausmachen. Polarere Lösungsmittel, wie Aceton und Acetonitril eignen sich dabei noch weniger als Unpolarere, wie Isooctan oder *n*-Heptan. Unabhängig vom verwendeten Lösungsmittel ist die Selektivität der beschriebenen Reaktion sehr hoch. In allen Fällen kann das gewünschte Produkt enantiomerenrein (99 %*ee*) erhalten werden. Da die erreichten Umsätze der KR in Vinylacetat (**6**) und in Ethylacetat in der gleichen Größenordnung liegen, werden die nachfolgenden Experimente aufgrund des besseren *Handlings* weiterhin in Vinylacetat durchgeführt.

Untersuchung des Temperatureinflusses auf die kinetische Racematspaltung von Alkohol *rac*-**10**

Neben der Untersuchung des Lösungsmiteleinflusses, sollte der Temperatureinfluss auf die KR des Alkohols *rac*-**10** betrachtet werden.



Schema 3-55: Untersuchung des Temperatureinflusses auf die KR des Alkohols *rac*-**11**.

Für diese Versuchsreihe wurden Reaktionstemperaturen von 15 °C, 25 °C und 30 °C getestet. Parallel dazu wurden jeweils Zeiten von 24 Stunden und 48 Stunden betrachtet. Der Alkohol *rac*-**10** wurde für die Reaktionen in Vinylacetat (**6**) gelöst, mit CAL-A (0.5 w/w) versetzt und bei den oben genannten Temperaturen gerührt. Anschließend wurden Umsatz, *ee*-Wert des Alkohols (*S**)-**10**, sowie der *ee*-Wert des Acetats (*R**)-**11** betrachtet. Die gewonnenen Ergebnisse sind in Abbildung 3-42 dargestellt.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

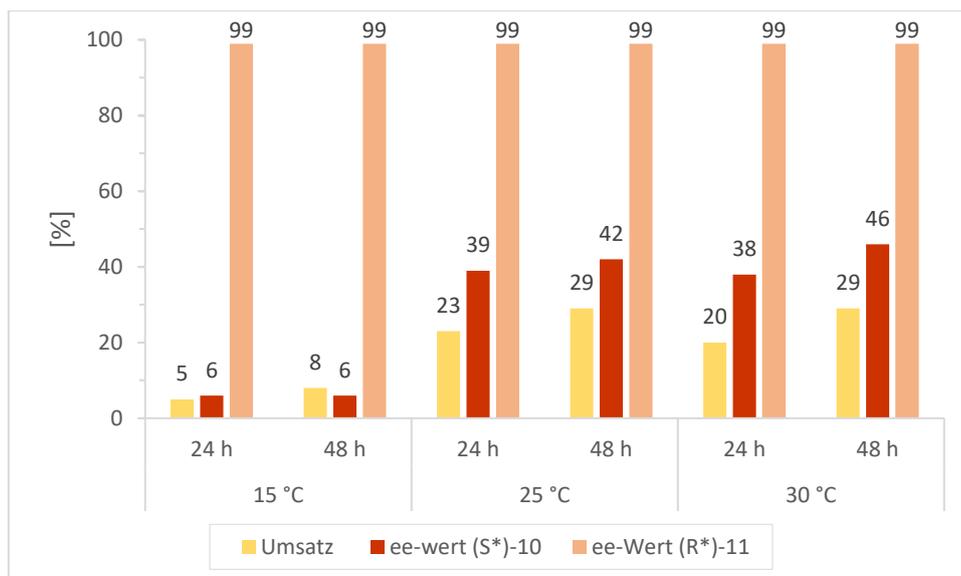


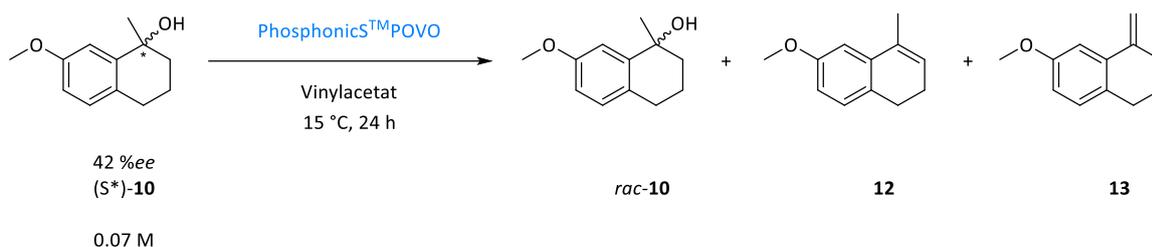
Abbildung 3-42: Untersuchung des Temperatureinflusses auf die KR von Alkohol *rac*-**10** in Abhängigkeit der Zeit.

Eine Reaktionstemperatur von 15 °C scheint für die KR zunächst nicht geeignet zu sein, da die Umsätze mit maximal 8 % nach 48-stündiger Reaktionszeit sehr gering ausfallen. Eine Erhöhung der Temperatur um 10 °C auf 25 °C bringt eine Umsatzsteigerung von 21 % mit sich, sodass insgesamt 29 % Produkt (*R*^{*})-**11** nach 48 Stunden erhalten werden können. Eine weitere Erhöhung der Temperatur um lediglich 5 °C führt hingegen nicht zu einer weiteren Umsatzsteigerung. Im Gegenteil dazu fallen die Umsätze teilweise (20 % nach 24 Stunden) sogar schlechter aus als bei einer mittleren Temperatur von 25 °C (23 % nach 24 Stunden). Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen der KR von Alkohol *rac*-**3**, bei dem ebenfalls ein Temperaturoptimum von 25 °C für die KR ermittelt werden konnte. Eine Verlängerung der Versuchsdauer von 24 Stunden auf 48 Stunden führt in allen Fällen, wie zu erwarten, zu einer Erhöhung des Umsatzes. In allen durchgeführten Versuchen wird ein exzellenter *ee*-Wert des Produktes (*R*^{*})-**11** von 99 %*ee* erzielt, sodass ausnahmslos von einer stereoselektiven KR gesprochen werden kann.

Untersuchungen zur Racemisierung des enantiomerenangereicherten Alkohols (*S*^{*})-**10** mit PS POVO

Neben der kinetischen Racematspaltung spielt für die kombinierte DKR auch die Racemisierungsreaktion eine große Rolle, weshalb diese für das Substrat (*S*^{*})-**10** im nachfolgenden Abschnitt betrachtet werden soll. Im ersten Schritt sollte untersucht werden, welchen Einfluss die Katalysatorbeladung auf die Racemisierung hat (Schema 3-56).

Ergebnisse und Diskussion



Schema 3-56: Untersuchung des Einflusses der Katalysatorbeladung auf die Racemisierung des tertiären Alkohols $(S^*)\text{-10}$ mit PS POVO.

Für die Racemisierungsreaktion wurde der enantiomerenangereicherte Alkohol $(S^*)\text{-10}$ mit einem ee -Wert von $42\%ee$ eingesetzt. Dieser wurde zunächst in Vinylacetat (**6**) mit PS POVO umgesetzt und bei 15 °C für 24 Stunden gerührt. In Abbildung 3-43 sind die erhaltenen Ergebnisse dargestellt.

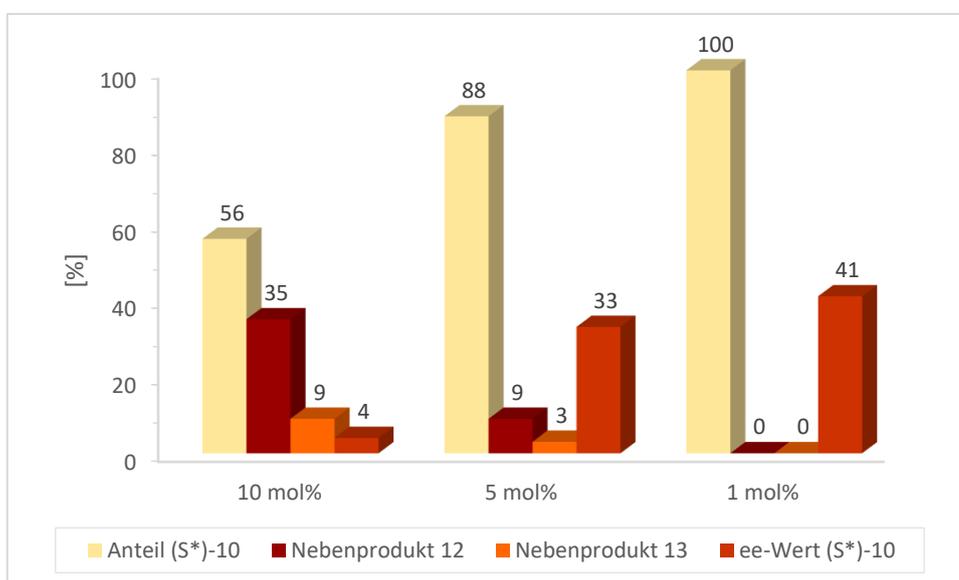


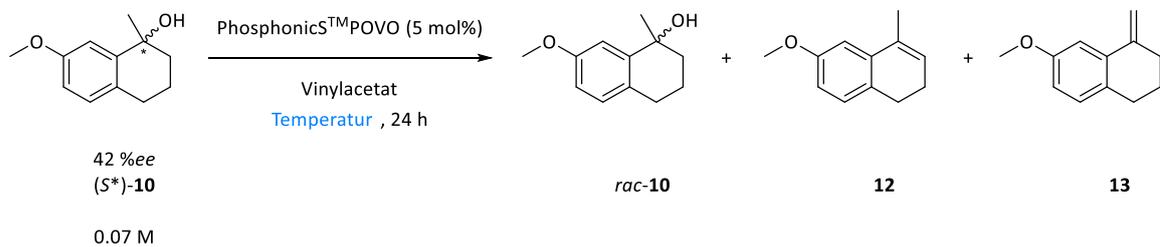
Abbildung 3-43: Ergebnisse zur Racemisierung von Alkohol $(S^*)\text{-10}$ in Abhängigkeit der eingesetzten Katalysatormenge.

Auch bei der Racemisierung von Substrat $(S^*)\text{-10}$ wird klar, dass die Nebenproduktbildung ein zentrales Problem darstellt. Sollen akzeptable Racemisierungsraten erzielt werden, müssen große Mengen an Oxovanadium-Katalysator eingesetzt werden. Mit $10\text{ mol}\%$ Katalysator kann so der ee -Wert von anfänglichen $42\%ee$ auf $4\%ee$ innerhalb von 24 Stunden reduziert werden. Jedoch sind auch insgesamt 42% Nebenprodukte in der Reaktionslösung vorhanden und nur 56% des eingesetzten Alkohols $(S^*)\text{-10}$ bleiben zurück. Sobald die Katalysatormenge reduziert wird, sinken sowohl die Nebenproduktbildung (12% bei $5\text{ mol}\%$ Katalysator und 0% bei $1\text{ mol}\%$ Katalysator) als auch die Racemisierungsraten. Im Falle von $1\text{ mol}\%$ eingesetztem Oxovanadium-Katalysator kann nahezu keine Racemisierung mehr beobachtet werden. Der Einsatz von $5\text{ mol}\%$ bietet einen Kompromiss bei dem sowohl die Nebenproduktbildung als auch die Racemisierungsrate in einem

akzeptablen Bereich liegen, sodass bei der nachfolgenden Untersuchung eine Katalysatorbeladung von 5 mol% gewählt wird.

Einfluss der Reaktionstemperatur auf die Racemisierung von (*S*^{*})-**10** mit PS POVO

Ein weiterer Parameter, der auch bei der Racemisierung eine Rolle spielen kann, ist die Reaktionstemperatur. Aufgrund dessen wurden zusätzlich zur Standard-Temperatur von 15 °C zwei weitere Temperaturen (25 °C und 35 °C) getestet.



Schema 3-57: Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der Racemisierung von (*S*^{*})-**10**.

Der Alkohol wurde erneut in Vinylacetat (**6**) gelöst und mit PS POVO versetzt. Anschließend wurde für 24 Stunden gerührt (Schema 3-57). Zur besseren Vergleichbarkeit werden die erhaltenen Ergebnisse für eine Racemisierung bei 15 °C in der nachfolgenden Abbildung 3-44 noch einmal mit aufgetragen.

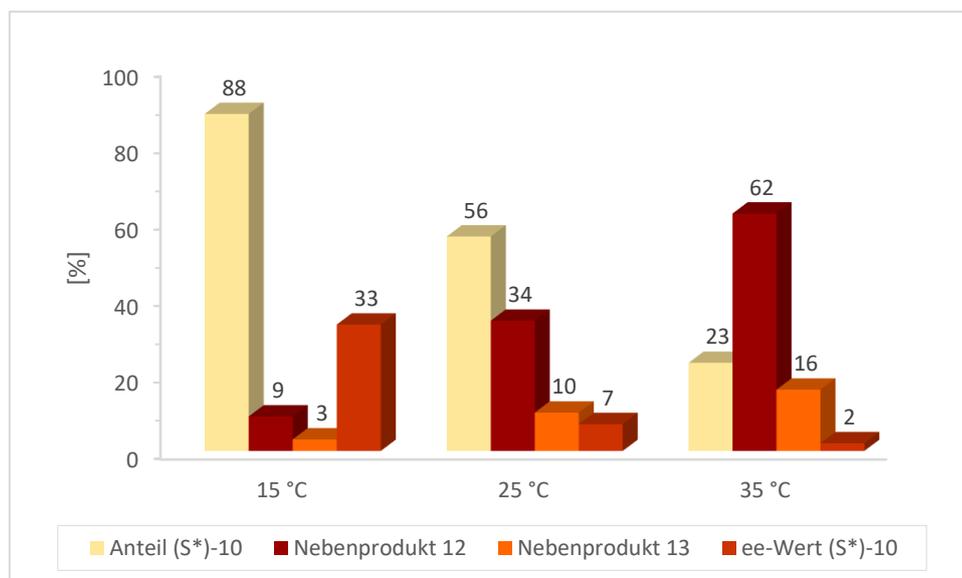


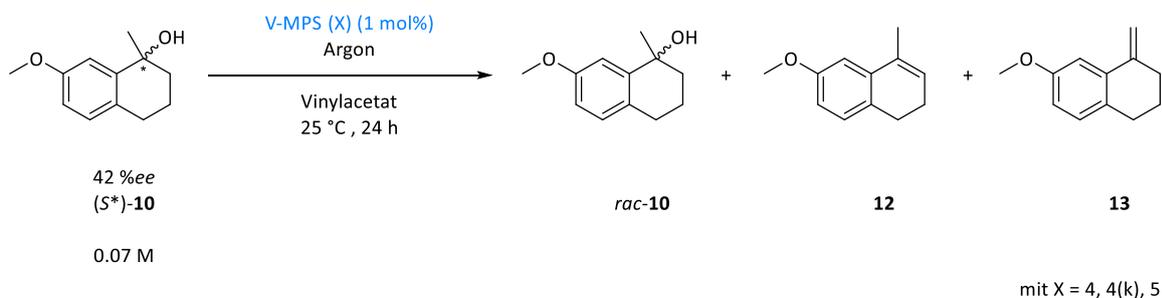
Abbildung 3-44: Einfluss der Reaktionstemperatur auf die Racemisierung von (*S*^{*})-**10** mit PS POVO.

Ergebnisse und Diskussion

Es wird deutlich, dass die Racemisierung mit zunehmender Reaktionstemperatur schneller abläuft. Während bei 15 °C nach 24-stündiger Dauer ein *ee*-Wert von gerade einmal 33 %*ee* erreicht werden kann, liegt der *ee*-Wert bei einer Temperatur von 35 °C bereits nur noch bei 2 %*ee*. Hinsichtlich der Racemisierungsrate sind höhere Temperaturen somit deutlich von Vorteil. Wird allerdings die Nebenproduktbildung betrachtet, eignen sich niedrigere Temperaturen für diesen Reaktionstypen am besten. Eine akzeptable Menge von 12 % bei 15 °C steht hier einer sehr hohen Menge von insgesamt 78 % Nebenprodukt bei 35 °C gegenüber. Auch bei einer mittleren Temperatur von 25 °C liegt die Nebenproduktbildung bei diesem Substrat (*S*^{*})-**10** bereits in einem relativ hohen Bereich (insgesamt 44 %), sodass es nahezu unmöglich sein wird die kinetische Racematspaltung mit der Racemisierung unter den bisher getesteten Bedingungen zu kombinieren.

Racemisierung des enantiomerenangereicherten Alkohols (*S*^{*})-**10** mit V-MPS-Katalysatoren

Da bei der Verwendung des PS POVO-Katalysators erneut das Problem der Nebenproduktbildung aufgetreten ist, sollten auch für den Alkohol (*S*^{*})-**10** verschiedene V-MPS-Katalysatoren getestet werden.



Schema 3-58: Verwendung von V-MPS-Katalysatoren für die Racemisierung von (*S*^{*})-**10**.

Der enantiomerenangereicherte Alkohol (*S*^{*})-**10** wurde in Vinylacetat (**6**) gelöst und unter Argonatmosphäre mit drei unterschiedlichen V-MPS-Katalysatoren (V-MPS4, V-MPS4(k) und V-MPS5) versetzt und für 24 Stunden bei 25 °C gerührt (Schema 3-58).

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

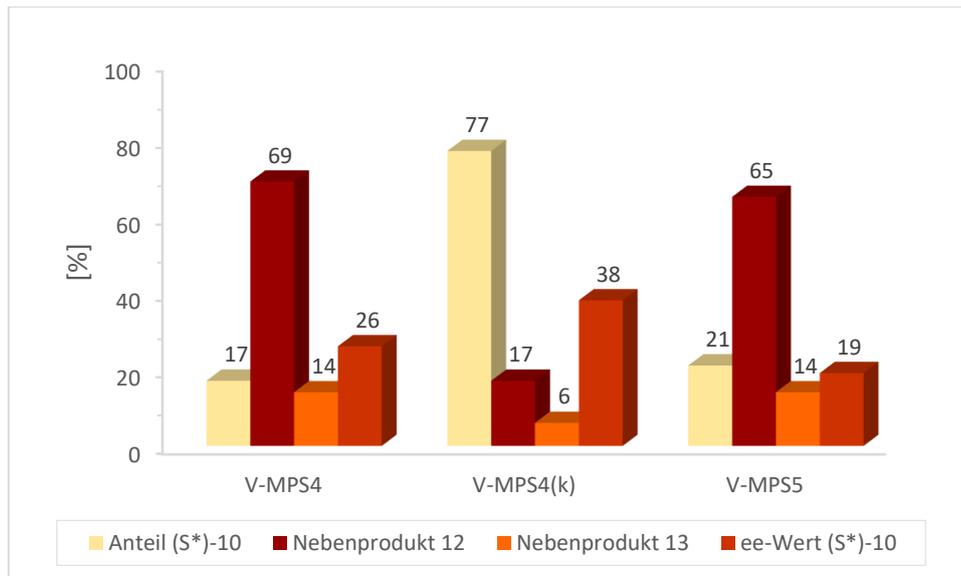


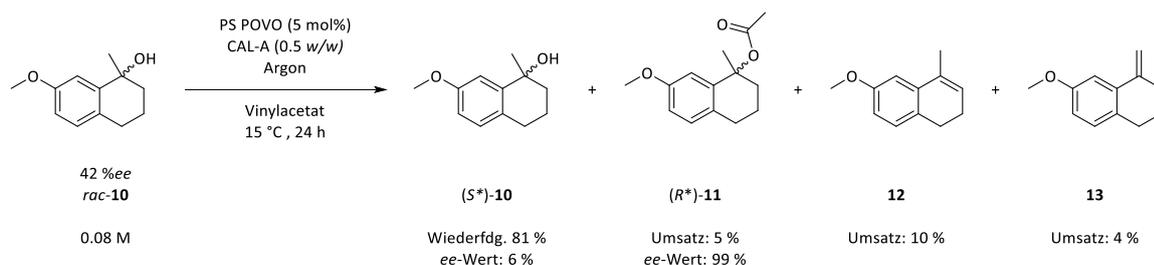
Abbildung 3-45: Einfluss des V-MPS-Katalysatortyps auf die Racemisierung von Alkohol (S*)-10.

Für die Racemisierung des Alkohols (S*)-10 eignet sich hinsichtlich der Racemisierungsrate der V-MPS5-Katalysator mit einer Porengröße von 5 nm am besten, da nach 24-stündiger Reaktionszeit ein ee-Wert von 19 %ee erzielt werden kann. Im Gegensatz dazu fallen die Werte mit dem V-MPS4-Katalysator (26 %ee) und dem V-MPS4(k)-Katalysator (38 %ee) deutlich höher aus (Abbildung 3-45). Für das Modellsubstrat (S)-3 hingegen eignete sich der V-MPS4-Katalysator am besten. Eine Erklärung für dieses Phänomen könnte die größere Porengröße des V-MPS5-Katalysators sein, welche für das sterisch anspruchsvollere Substrat (S*)-10 geeigneter ist, da dieses so vermutlich besser in die Poren des V-MPS5-Katalysators hineinpasst, sodass dadurch eine bessere Racemisierung erzielt werden kann. Die Nebenproduktbildung hingegen ist im V-MPS(k) mit insgesamt 23 % am geringsten. Werden beide Aspekte zusammen betrachtet, kann bislang noch kein geeigneter Katalysator für die Racemisierung von Substrat (S*)-10 ermittelt werden. Jedoch können auch für die Racemisierung noch weitere Parameter untersucht und variiert werden, da es sich, wie bereits erwähnt, bei den dargestellten Experimenten zunächst um initiale Versuche handelt.

Testansatz zur DKR von Alkohol *rac*-10 unter Verwendung von PS POVO und CAL-A

Zuletzt sollte ein Testansatz zur kombinierten DKR des Substrates *rac*-10 mit dem PS POVO-Katalysator durchgeführt werden.

Ergebnisse und Diskussion

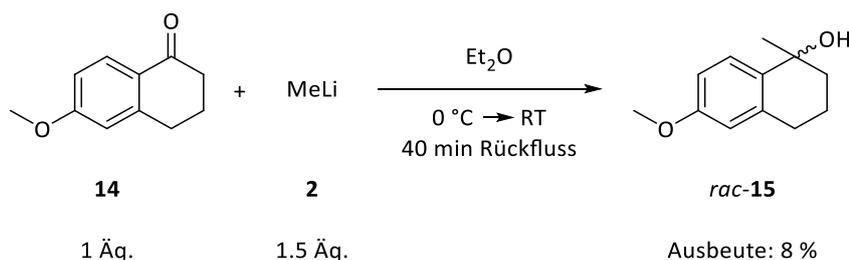


Schema 3-59: Kombinierte DKR des Alkohols *rac-10* mit PS POVO und CAL-A.

Für die kombinierte DKR wurden 5 mol% PS POVO und 0.5 Gewichtsäquivalente der CAL-A eingesetzt und die Suspension bei 15 °C für 24 Stunden gerührt (Schema 3-59). Dabei konnte lediglich ein produktbildungsbezogener Umsatz von 5 % (99 %*ee*) festgestellt werden. Der niedrige produktbildungsbezogene Umsatz kann zum einen durch die geringe Reaktionstemperatur erklärt werden. Da bei höheren Temperaturen jedoch aufgrund des Einsatzes von PS POVO zu große Mengen an Nebenprodukt entstehen würden, konnte der Versuch zunächst nicht bei einer höheren Temperatur durchgeführt werden. Da ein produktbildungsbezogener Umsatz von 5 % erzielt wurde und der *ee*-Wert des verbliebenen Alkohols (S*)-10 6 %*ee* beträgt, kann (rein rechnerisch) davon ausgegangen werden, dass neben der KR keine Racemisierung stattgefunden hat. Für eine kombinierte DKR für das Substrat *rac-10* sollten aufgrund der hier erhaltenen Ergebnisse weitere Experimente sowohl zu den Teilreaktionen als auch zu der DKR durchgeführt werden, bei denen unterschiedliche Oxovanadium-Katalysatoren zum Einsatz kommen. Zudem wäre es vermutlich ebenfalls sinnvoll eine gestaffelte Zugabe von CAL-A und Chemokatalysator zu testen.

3.2.14.2 Dynamisch-kinetische Racematspaltung von *rac*-6-Methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac-15*)

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse zur DKR von Substrat *rac-10* sollte ebenso das in 6-Position substituierte Analogon synthetisiert, analysiert und für die DKR getestet werden (Schema 3-60).



Schema 3-60: Synthese von Alkohol *rac-15* ausgehend von **14**.

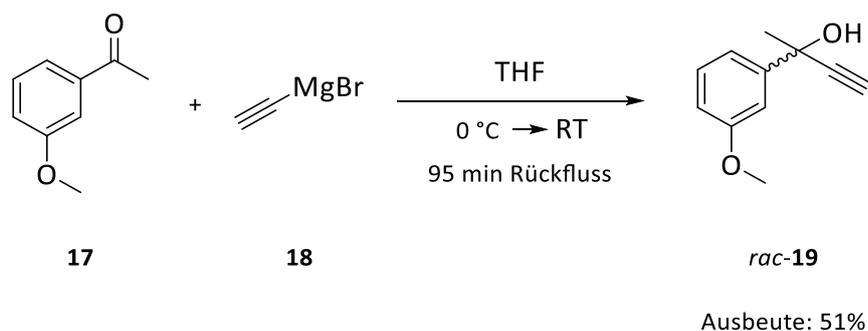
Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Hierbei ist es zunächst nur gelungen, den Alkohol *rac-15* zu synthetisieren und mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie zu untersuchen.

Das Acetat ließ sich bislang, mithilfe der zuvor angewandten Methoden, nicht synthetisieren (siehe Kapitel 6.4.2.2). Aufgrund der so fehlenden Referenzsubstanz wurden noch keine initialen Experimente zur DKR dieses Substrates durchgeführt.

3.2.14.3 Dynamisch-kinetische Racematspaltung von *rac-2*-(3-Methoxyphenyl)-3-butin-2-ol (*rac-19*)

Zusätzlich wurde der Propargylalkohol *rac-19* synthetisiert und analysiert. Sowohl die Synthese von Alkohol *rac-19* (siehe Schema 3-61) als auch von Acetat *rac-20* ist in diesem Fall mit zufriedenstellenden Ausbeuten gelungen.



Schema 3-61: Reaktionsschema zur Synthese von Propargylalkohol *rac-19*.

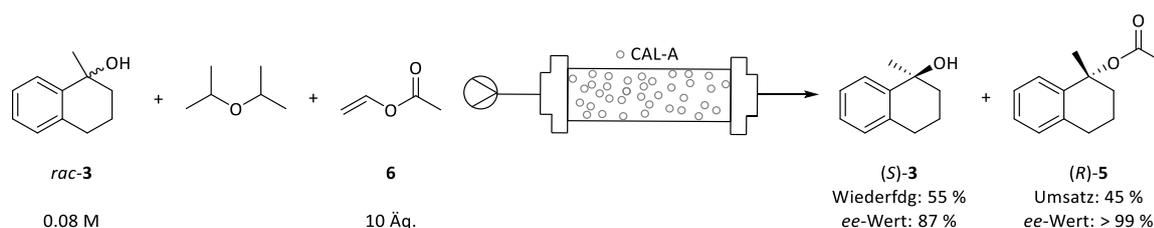
Zur Untersuchung der kinetischen Racematspaltung wurden kleine Testansätze mit unterschiedlichen Lösungsmitteln durchgeführt. Jedoch kann nahezu kein Umsatz zum Produkt erzielt werden, sodass von einer weiteren Untersuchung dieses Substrates abgesehen wurde (Details siehe Kapitel 6.4.3.).

3.3 Dynamisch-kinetische Racematspaltung von *rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol als *Flow*-Prozess (*rac*-3)

Der Fokus dieses Kapitels liegt auf der Realisierung einer dynamisch-kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-3 im *Flow*-Prozess. Hierfür sollten zunächst die beiden Einzelreaktionen, kinetische Racematspaltung und Racemisierung, getrennt voneinander betrachtet werden.

3.3.1 Kinetische Racematspaltung von Alkohol *rac*-3 als *Flow*-Prozess

Zur Untersuchung der kinetischen Racematspaltung im *Flow*-Prozess wurde ein Festbettreaktor aus Glas verwendet, der mit CAL-A befüllt wurde. Für diesen Prozess wurde, bezogen auf die Menge des eingesetzten Alkohols *rac*-3, eine deutlich größere Menge CAL-A (8.0 w/w) verwendet als im *Batch*-Prozess, bei dem üblicherweise 0.5 w/w – 6.0 w/w eingesetzt worden sind. Da es sich bei *Flow*-Reaktionen allerdings um Versuche mit einem anderen Versuchsaufbau handelt und diese Reaktionen über die Zeit und nicht über den Raum führen, ^[82] können diese Werte nicht direkt miteinander verglichen werden. Um dennoch die erhaltenen Umsätze, mit denen aus den *Batch*-Reaktionen vergleichen zu können, wurden ansonsten gleiche Bedingungen gewählt. Der Alkohol *rac*-3 wurde in Diisopropylether (0.08 M) gelöst und mit Vinylacetat (**6**, 10 Äquivalente) versetzt. Die so hergestellte Substratlösung wurde mit Verweildauern von 90 oder von 180 Minuten über das Festbett gepumpt und die Reaktionslösung aufgefangen. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Schema 3-62 dargestellt.



Schema 3-62: Kinetische Racematspaltung des Alkohols *rac*-3 im *Flow*-Prozess.

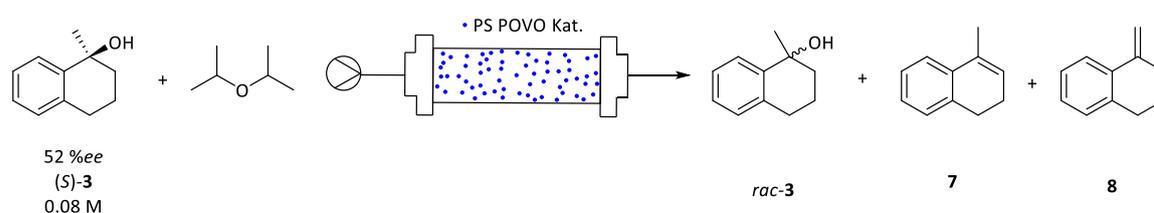
Mithilfe dieser Reaktionsführung ist es möglich das Produkt (*R*)-5 mit einem Umsatz von 45 % und einem exzellenten *ee*-Wert von > 99 %*ee* zu synthetisieren. Somit können innerhalb kurzer Zeit (3 Stunden), ähnliche Umsätze erzielt werden, die im *Batch* Prozess erst nach ca. 120 Stunden beobachtet werden können. Zwar können im *Flow*-Prozess kontinuierlich diese Umsätze erzielt werden, jedoch sind die umgesetzten Mengen deutlich geringer. Zudem muss in zukünftigen

Experimenten untersucht werden, wie lange die eingesetzte CAL-A stabil ist. Wie auch in den durchgeführten *Batch*-Experimenten kann keinerlei Nebenproduktbildung beobachtet werden.

3.3.2 Racemisierung von Alkohol (S)-**3** als *Flow*-Prozess

3.3.2.1 Racemisierung von Alkohol (S)-**3** mit dem PS POVO-Katalysator

Der zweite Teil einer DKR besteht aus der Racemisierungsreaktion. Diese sollte im Folgenden untersucht werden. Dazu wurde zunächst der PS POVO-Katalysator betrachtet. Für die Untersuchung wurde der bereits bei der kinetischen Racematspaltung zum Einsatz gekommene Festbettreaktor mit PS POVO (2.5 Äq.) befüllt und eine Lösung aus Alkohol (S)-**3** mit einem *ee*-Wert von 52 %*ee* in Diisopropylether (0.08 M) mit einer Verweildauer von 15 Minuten bei 25 °C über das Festbett gepumpt (Schema 3-63).



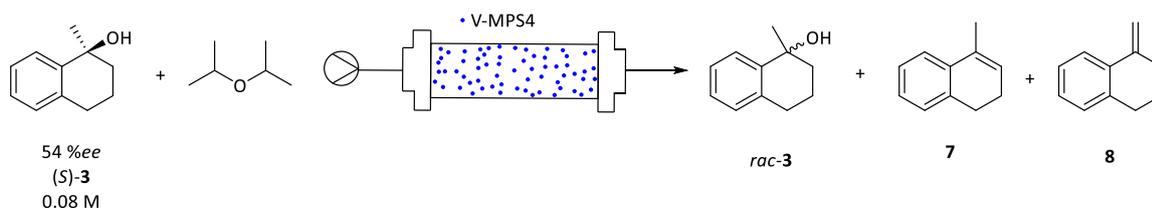
Schema 3-63: Racemisierung des Alkohols (S)-**3** mit PS POVO im *Flow*-Prozess.

Nach jeweils 1, 2, und 3 Stunden wurde eine Probe der erhaltenen Lösung mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und HPLC-Chromatographie untersucht. Für den PS POVO-Katalysator ergibt sich eine Reduzierung des *ee*-Wertes des Alkohols (S)-**3** auf 10–11 %. Die Bildung der Eliminierungsprodukte liegt bei insgesamt 13–16 %. Diese Werte bewegen sich sowohl hinsichtlich der Racemisierungsgeschwindigkeit als auch hinsichtlich der Nebenproduktbildung in einem für eine kombinierte dynamisch-kinetische Racematspaltung vielversprechenden Bereich.

3.3.2.2 Racemisierung des Alkohols (S)-**3** mit dem V-MPS4 Katalysator

Neben der Racemisierung des Alkohols (S)-**3** mit dem PS POVO-Katalysator wurde ebenso die Racemisierung mit dem V-MPS4 Katalysator getestet, da dieser in den *Batch*-Versuchen die besten Ergebnisse bzgl. Racemisierungsrate und verringerter Nebenproduktbildung lieferte. Für diesen Versuch wurde ebenfalls ein Glasreaktor verwendet und eine Verweildauer von 15 Minuten gewählt (Schema 3-64). Die Reaktionstemperatur wurde auf 15 °C herabgesetzt, da niedrigere Temperaturen in den *Batch*-Prozessen zu geringerer Nebenproduktbildung geführt haben.

Ergebnisse und Diskussion



Schema 3-64: Racemisierung des Alkohols (*S*)-**3** mit dem V-MPS4 Katalysator im *Flow*-Prozess.

Für die Racemisierung mit dem V-MPS4 Katalysator kann ein *ee*-Wert des verbleibenden Alkohols von 18 – 20 %*ee* ermittelt werden. Die Nebenproduktbildung bleibt mit insgesamt 17 – 18 % in einem verhältnismäßig geringen Bereich, sodass der V-MPS4 Katalysator grundsätzlich für eine kombinierte DKR geeignet zu sein scheint. Die im Vergleich zum PS POVO etwas erhöhte Nebenproduktbildung kann vermutlich damit begründet werden, das beim Packen des Reaktors nicht komplett unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit gearbeitet werden kann, was die Zersetzung des Alkohols (*S*)-**3** begünstigt.

3.3.3 Dynamisch-kinetische Racematspaltung von Alkohol *rac*-**3** mit PS POVO und CAL-A im *Flow*-Prozess

Für die dynamisch-kinetische Racematspaltung im *Flow*-Prozess wurde zunächst eine Kombination aus PS POVO-Katalysator und CAL-A gewählt, da in den oben beschriebenen Einzelreaktionen vielversprechende Ergebnisse erzielt werden konnte.

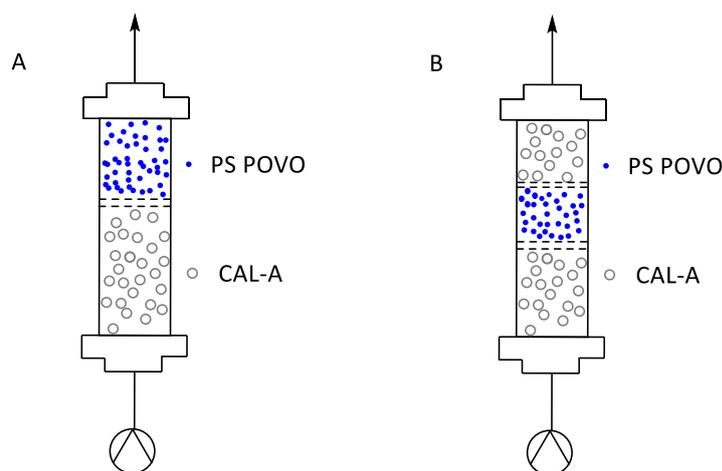


Abbildung 3-46: Unterschiedliche Möglichkeiten zur Befüllung des Festbettreaktors für die DKR von Alkohol *rac*-**3**.

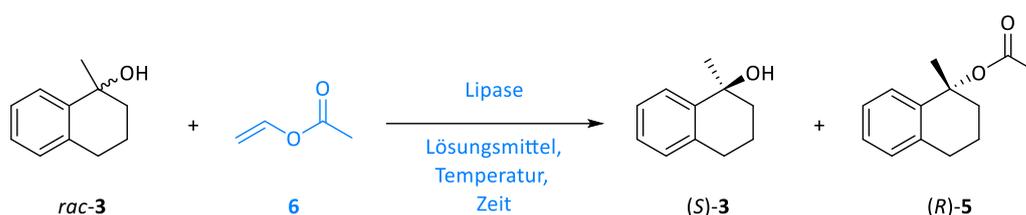
Für die DKR wurden die Katalysatoren zunächst gemäß des in Abbildung 3-46 (A) dargestellten Versuchsaufbaus in den Festbettreaktor gegeben.

Damit die Lösung nicht nur ein einziges Mal mit einer langen Verweildauer über das Festbett gepumpt wird, wurde der Festbettreaktor mit einer peristaltischen Pumpe kombiniert, sodass ein kontinuierlicher Prozess gewährleistet wurde. Es wurden fünf Gewichtsäquivalente CAL-A und 4 mol% PS POVO verwendet. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt und die Lösung mit einer Durchflussrate von 0.1 mL/min über das Festbett gepumpt. Bei der Verwendung von PS POVO kann nach 20 Stunden Reaktorlaufzeit ein Umsatz von 27 % zum Produkt (*R*)-**5** erzielt werden. Die Nebenproduktbildung bleibt mit 1 % insgesamt sehr gering. Ein Problem, welches in diesem Fall hervortritt, ist der verhältnismäßig hohe *ee*-Wert des verbleibenden Alkohols von 32 %*ee*. Dieser liegt im Bereich der reinen Racematspaltung, was auf eine nur sehr geringe Racemisierung hindeutet. Bei einer Verlängerung der Reaktionszeit auf 90 Stunden kann der Umsatz auf 31 % gesteigert werden. Jedoch steigt auch die Nebenproduktbildung sehr stark auf 22 % an. Für die Entwicklung eines besseren Prozesses müssten dementsprechend Proben im Zeitraum von 20–90 Stunden Reaktorlaufzeit entnommen werden, um einen genauen Anhaltspunkt zu bekommen, wann die verstärkte Zersetzung beginnt.

Die gleiche Reaktion wurde im Folgenden noch einmal mit der doppelten Menge an CAL-A (10 Gewichtsäquivalente) durchgeführt (Abbildung 3-46, (B)). Die erhaltenen Ergebnisse liegen trotz der erhöhten Menge an Biokatalysator dennoch im selben Bereich wie zuvor. Es konnte ein produktbildungsbezogener Umsatz von bis zu 28 % erzielt werden und der *ee*-Wert des erhaltenen Alkohols (*S*)-**3** liegt bei ca. 35 %*ee*. Dies lässt erneut die Vermutung zu, dass die Racemisierung bei der dynamisch-kinetischen Racematspaltung im *Flow*-Prozess der limitierende Faktor ist.

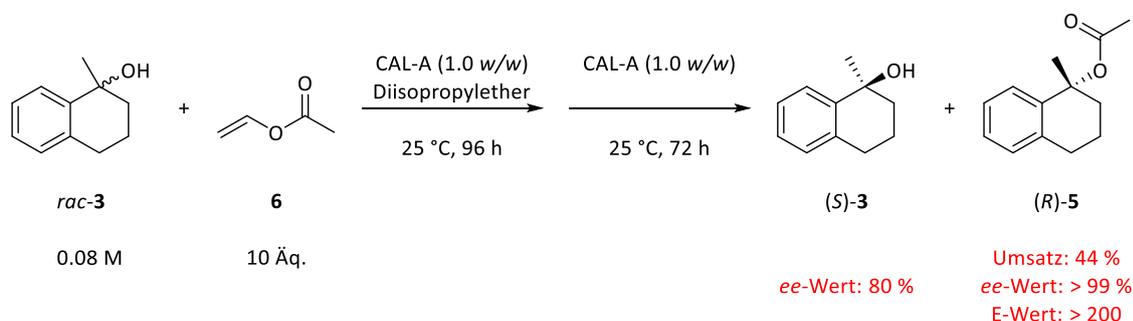
4 Zusammenfassung und Ausblick

Der Fokus dieser Arbeit lag auf der Entwicklung eines „*Proof of Concept*“ für die dynamisch-kinetische Racematspaltung eines tertiären Alkohols. Als Modellsubstrat wurde das im Vergleich zu anderen getesteten tertiären Alkoholen, stabile *rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-**3**) verwendet.^[75] Um ein geeignetes Konzept entwickeln zu können, wurden zunächst die beiden Einzelreaktion der DKR, kinetische Racematspaltung und Racemisierung, getrennt voneinander betrachtet. Der erste Teil dieser Arbeit beschäftigt sich aufgrund dessen mit der kinetischen Racematspaltung (siehe Kapitel 3.2.2).



Schema 4-1: Allgemeines Reaktionsschema zur kinetischen Racematspaltung mit den variablen Parametern Lipase, Lösungsmittel, Temperatur, Zeit und Acyldonormenge.

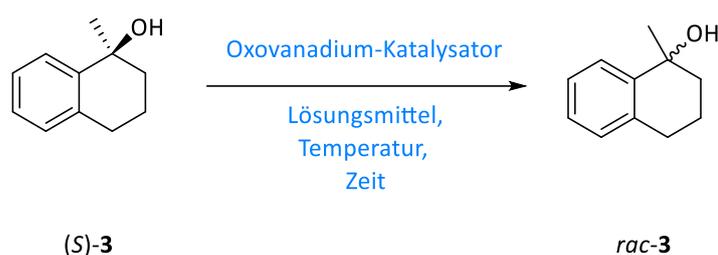
Um optimale Bedingungen für die DKR zu schaffen, wurde die kinetische Racematspaltung hinsichtlich der optimalen Biokatalysatorbeladung, eines geeigneten Lösungsmittels, einer geeigneten Temperatur, sowie einer Reaktionszeit untersucht. Ebenso wurde der Einfluss der eingesetzten Acyldonormenge betrachtet (Schema 4-1). Für die kinetische Racematspaltung kristallisierte sich heraus, dass eine gestaffelte KR mit einem Einsatz von 2.0 w/w CAL-A in Kombination mit zehn Äquivalenten Vinylacetat (**6**) in Diisopropylether, bei 25 °C die Bedingungen lieferte, bei denen die höchsten produktbildungsbezogenen Umsätze von bis zu 44 % erzielt werden konnten (siehe Schema 4-2). Eine ausgezeichnete Selektivität konnte unabhängig von den gewählten Parametern zu jeder Zeit beobachtet werden.



Schema 4-2: Kinetische Racematspaltung von Alkohol *rac*-**3** durch die gestaffelte Zugabe von CAL-A mit einem produktbildungsbezogenen Umsatz von 44 %.

Da die CAL-A nur eine verhältnismäßig geringe Aktivität gegenüber dem tertiären Alkohol *rac-3* zeigt und der Prozess der kinetischen Racematspaltung nur sehr langsam abläuft, sollte zukünftig über die Mutagenese der CAL-A nachgedacht werden. Evtl. ist es durch gezielte Mutationen möglich eine höhere Aktivität sowie eine bessere Stabilität der CAL-A zu erzielen, wodurch schneller höhere Umsätze erzielt werden könnten.

Der zweite große Abschnitt dieser Arbeit beschäftigte sich mit der Racemisierung des enantiomerenangereicherten Alkohols (*S*)-**3**.

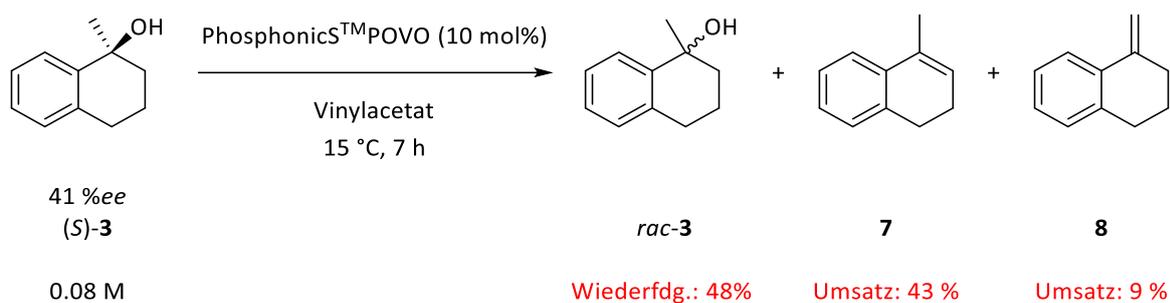


Schema 4-3: Allgemeines Reaktionsschema zur Racemisierung von Alkohol (*S*)-**3**.

Ebenso, wie für die kinetische Racematspaltung, mussten auch für eine gut verlaufende Racemisierungsreaktion verschiedene Parameter untersucht werden. Zum einen wurden verschiedene Oxovanadium-Katalysatoren unterschiedlicher Generationen getestet. Tris(triphenylsiloxo)-oxovanadium (V), ein Katalysator der ersten Generation, stellte sich bei den Untersuchungen als ungeeignet heraus, da er sich teilweise im verwendeten Lösungsmittel löst und eine aussagekräftige, valide Analyse der erhaltenen Ergebnisse nicht möglich war. PS POVO stellte einen Vertreter der Oxovanadium-Katalysatoren der zweiten Generation dar. Hierbei war es möglich valide Ergebnisse zu erzielen, da der Chemokatalysator, aufgrund seiner Immobilisierung, komplett durch Filtration aus der Reaktionsmischung entfernt werden konnte.

Ähnlich, wie zuvor bei der Untersuchung der kinetischen Racematspaltung wurden verschiedene Parameter, wie das verwendete Lösungsmittel oder die Reaktionstemperatur untersucht (Schema 4-3). Auch wurde die Abhängigkeit der Racemisierung zur eingesetzten Katalysatormenge getestet, sowie der zeitliche Verlauf der Reaktion untersucht. Beim Einsatz des PS POVO-Katalysators wurde zum ersten Mal das Problem der Eliminierungsproduktbildung sehr deutlich. Signifikante Mengen der Nebenprodukte **7** (43 %) und **8** (9 %) wurden innerhalb einer siebenstündigen Reaktionszeit gebildet (Schema 4-4).

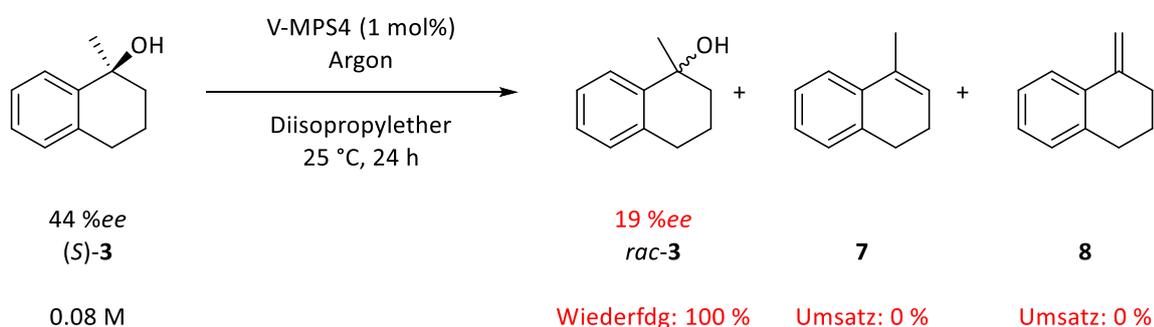
Zusammenfassung und Ausblick



Schema 4-4: Racemisierung von Alkohol (*S*)-**3** mit PS POVO.

Durch die Erniedrigung der Reaktionstemperatur und die Verringerung der eingesetzten PS POVO-Mengen, konnte die Nebenproduktbildung deutlich reduziert werden. Beim Einsatz von 1 mol% PS POVO und 15 °C Reaktionstemperatur wurden nur noch insgesamt 14 % der Eliminierungsprodukte gebildet. Jedoch wurde so auch die Racemisierungsrate deutlich verlangsamt (26 %*ee* nach 24 Stunden). Aufgrund der oben genannten Problematiken wurde davon abgesehen weitere Versuchsreihen zur Optimierung der Racemisierungsreaktion mit dem PS POVO-Katalysator durchzuführen.

Stattdessen wurden Oxovanadium-Katalysatoren der dritten Generation getestet. Bei den sogenannten V-MPS-Katalysatoren standen unterschiedliche Varianten zur Verfügung. Der V-MPS4-Katalysator hat sich dabei als am besten geeignet herausgestellt. Das Problem der Nebenproduktbildung konnte auch in diesem Fall beobachtet werden. Durch die Wahl eines geeigneten Lösungsmittels, sowie die Wahl anderer optimierter Reaktionsbedingungen (Temperatur und Katalysatorbeladung) konnte die Bildung von **7** und **8** komplett unterdrückt werden und die Racemisierungsrate (19 %*ee* nach 24 Stunden) blieb in einem akzeptablen Bereich (Schema 4-5).



Schema 4-5: Racemisierung des tertiären Alkohols (*S*)-**3** mit V-MPS4.

Zuletzt wurden kombinierte Prozesse (kinetische Racematspaltung und Racemisierung) in einer dynamisch-kinetischen Racematspaltung untersucht. Unterschiedliche Kombinationsmöglichkeiten der eingesetzten Bio- und Chemokatalysatoren wurden dazu betrachtet und

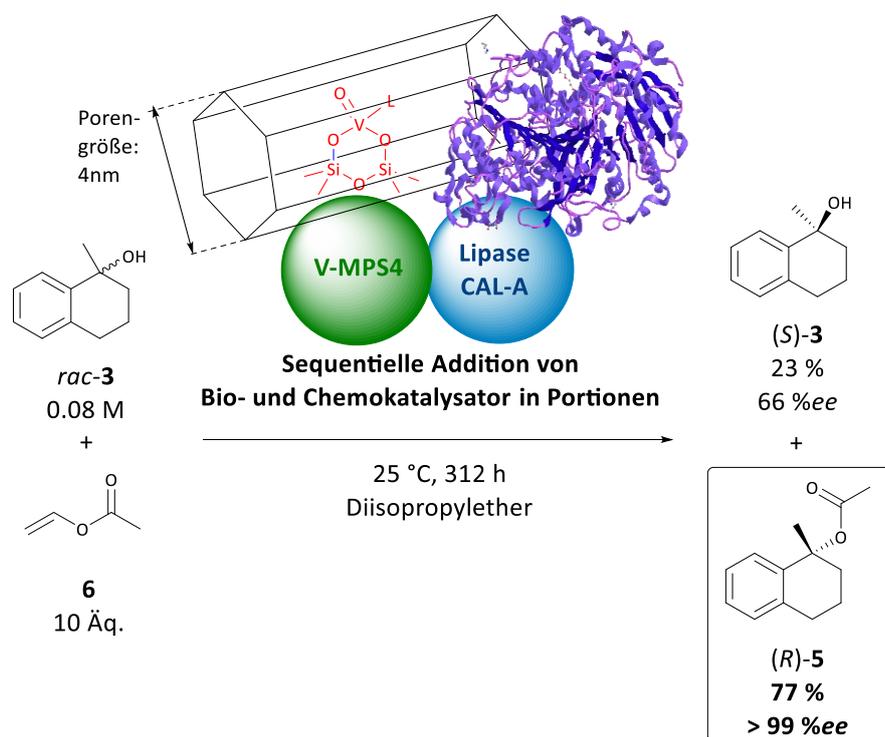
Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

hinsichtlich mehrerer Faktoren (Temperatureinfluss, Lösungsmiteleinfluss, Einfluss der Katalysatorbeladung, Einfluss der Reaktionsdauer) untersucht (Schema 4-6).



Schema 4-6: Allgemeines Reaktionsschema zur kombinierten DKR des Alkohols *rac-3*.

Da in einem klassischen Eintopf-Prozess weder durch die Kombination von PS POVO/CAL-A noch durch die Kombination von V-MPS4/CAL-A zufriedenstellende Ergebnisse erzielt werden konnten, wurden verschiedene Varianten zur gestaffelten Zugabe der Katalysatoren untersucht. Durch die besondere Reaktionsführung ist es durch die Verknüpfung von V-MPS4 mit der CAL-A gelungen in einem zweistufigen Prozess eine dynamisch-kinetische Racematspaltung zu erreichen (siehe Schema 4-7).^[64]



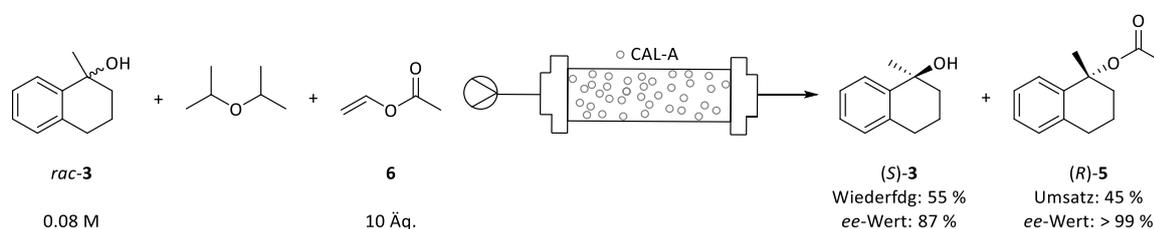
Schema 4-7: „Proof of Concept“ für die dynamisch-kinetische Racematspaltung von Alkohol *rac-3*.

Unter Anwendung des sequenziellen Zugabeprozesses konnte ein produktbildungsbezogener Umsatz von 77 % zum Acetat (*R*)-5 mit exzellenter Enantiomerenreinheit (> 99 %ee) erzielt werden. Der Alkohol (*S*)-3 wurde dabei mit einem ee-Wert von 66 %ee erhalten und die Bildung

der Nebenprodukte **7** und **8** konnte auf diese Weise komplett unterdrückt werden. Somit konnte ein erstes Beispiel für die DKR der tertiären Alkohole gezeigt werden.

Zudem wurden in dieser Arbeit einige initiale Experimente zur dynamisch-kinetischen Racematspaltung weiterer tertiärer Alkohole vorgestellt, die zukünftig substratspezifisch optimiert werden sollen. Vor allem, das dem Modellsubstrat *rac-3* nah verwandte *rac-7*-Methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac-10*) lieferte vielversprechende Ergebnisse.

Im letzten Abschnitt dieser Arbeit wurde die DKR des Modellsubstrates *rac-3* als *Flow*-Prozess untersucht. Hier wurden ebenfalls zunächst initiale Experimente zu den Einzelreaktionen durchgeführt, die aussichtsreiche Ergebnisse lieferten.



Schema 4-8: Kinetische Racematspaltung von Alkohol *rac-3* im *Flow*-Prozess.

Für die kinetische Racematspaltung konnten bspw. Umsätze von bis zu 45 % nach 180-minütiger Verweildauer erzielt werden (siehe Schema 4-8). Die Selektivität der CAL-A blieb dabei auch im *Flow*-Prozess unverändert hoch (99 %*ee* des Produktes (*R*)-5). Zukünftig soll auch diese Art der Reaktionsführung näher betrachtet und für verschiedene Substrate optimiert werden.

the future. Eventually it is possible to achieve a higher activity as well as a better stability of CAL-A by specific mutations, which could lead faster to higher sales.

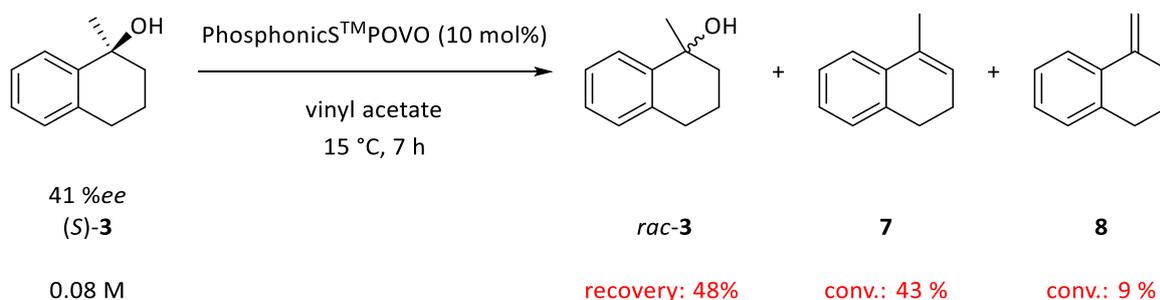
The second major part of this work dealt with the racemization of the enantiomerically enriched alcohol (*S*)-**3**.



Scheme 5-3: General reaction scheme for the racemization of alcohol (*S*)-**3**.

Exactly like for kinetic resolution, various parameters had to be investigated for a well-working racemization reaction. On the one hand, different oxovanadium-catalysts of different generations were tested. Tris(triphenylsiloxy)-oxovanadium (V), a catalyst of the first generation, turned out to be unsuitable in the investigations, as it partially dissolves in the solvent used and a meaningful, valid analysis of the results obtained was not possible. PS POVO represented an agent of the second generation oxovanadium-catalysts. Here it was possible to obtain valid results because the chemocatalyst, due to its immobilization, could be completely removed from the reaction mixture by filtration.

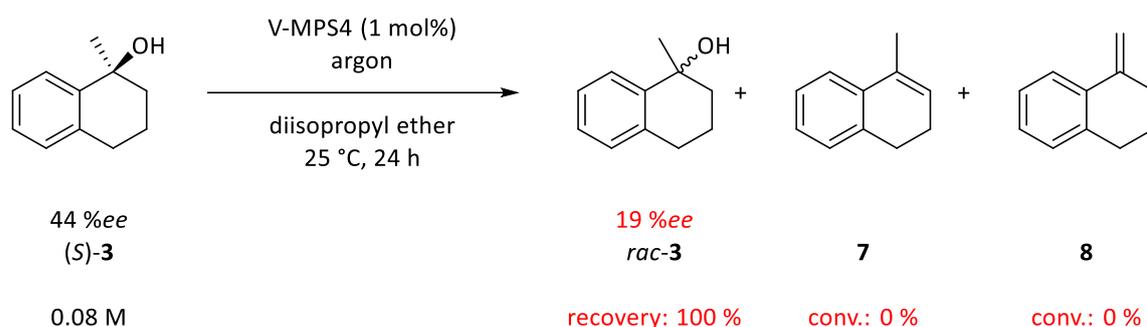
Similar to the investigation of kinetic resolution, different parameters such as the solvent used, or the reaction temperature were investigated (Scheme 5-3). The dependence of the racemization on the amount of catalyst used was also tested, as well as the time course of the reaction. When using the PS POVO catalyst, the problem of elimination product formation became very clear for the first time. Significant amounts of by-products **7** (43 %) and **8** (9 %) were formed within a seven-hour reaction time (Scheme 5-4).



Scheme 5-4: Racemization of alcohol (*S*)-**3** with PS POVO.

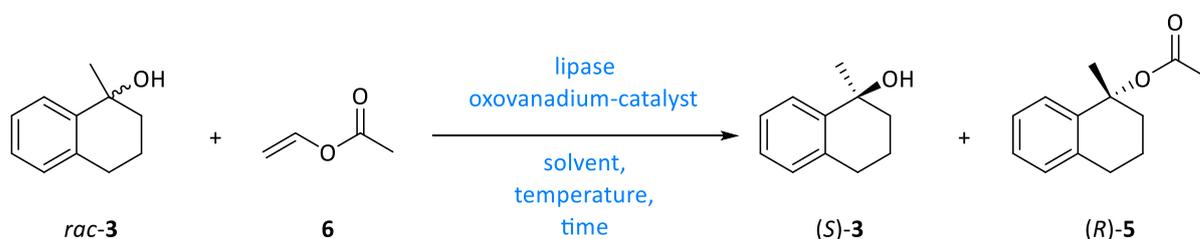
By lowering the reaction temperature and reducing the amount of PS POVO used, the formation of by-products was significantly reduced. When using 1 mol% PS POVO and a reaction temperature of 15 °C, only a total of 14 % of the elimination products were formed. However, this also significantly slowed the racemization rate (26 %*ee* after 24 hours). Due to the problems mentioned above, further tests were not carried out to optimize the racemization reaction with the PS POVO-catalyst.

Instead, third generation oxovanadium catalysts were tested. Different variants of the so-called V-MPS-catalysts were available. The V-MPS4 catalyst proved to be the most suitable ones. The problem of elimination product formation was also observed in this case. By choosing a suitable solvent and other optimized reaction conditions (temperature and catalyst loading) the formation of **7** and **8** could be completely suppressed and the racemization rate (19 %*ee* after 24 hours) remained within an acceptable range (Scheme 5-5).



Scheme 5-5: Racemization of the tertiary alcohol (*S*)-**3** with V-MPS4.

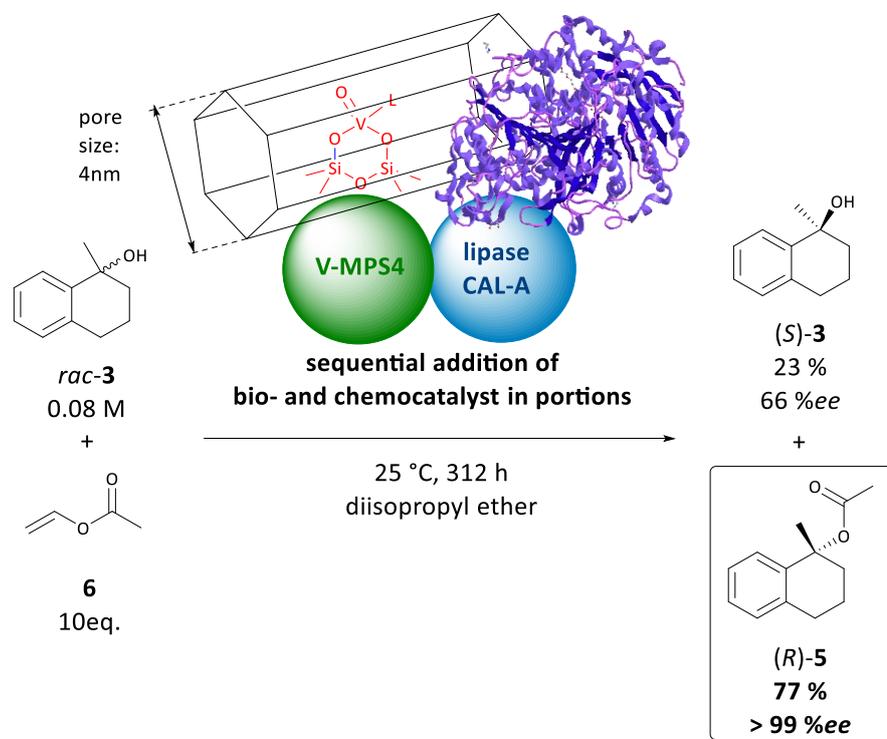
Finally, combined processes (kinetic resolution and racemization) in a dynamic-kinetic resolution were investigated. Different possible combinations of the bio- and chemocatalysts used were considered and examined regarding several factors (temperature influence, solvent influence, influence of catalyst loading, influence of reaction duration) (Scheme 5-6).



Scheme 5-6: General reaction scheme for the combined DKR of *rac*-**3**.

Since neither the combination of PS POVO/CAL-A nor the combination of V-MPS4/CAL-A could achieve satisfactory results in a classical one-pot process, different variants for the staggered

addition of the catalysts were investigated. Due to the special reaction control, it was possible to achieve dynamic-kinetic resolution by combining V-MPS4 with CAL-A in a two-step process (see Scheme 5-7).



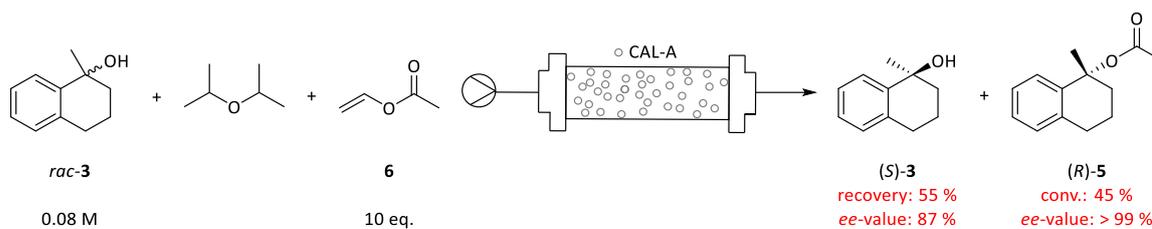
Scheme 5-7: „Proof of Concept“ for the dynamic kinetic resolution of alcohol *rac*-**3**.

Using the sequential addition process, a product-related conversion of 77 % to acetate (*R*)-**5** with excellent enantiomeric purity (> 99 %*ee*) was achieved. The alcohol (*S*)-**3** was obtained with an *ee*-value of 66 %*ee* and the formation of by-products **7** and **8** was completely suppressed. Thus, a first example of the DKR of tertiary alcohols could be shown.

In addition, some initial experiments on the dynamic-kinetic resolution of further tertiary alcohols were presented in this thesis, which will be further optimized for specific substrates in the future. In particular, the *rac*-7-methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-**10**), which is closely related to the model substrate *rac*-**3**, yielded promising results.

In the last section of this work the DKR of the model substrate *rac*-**3** was investigated as a *flow*-process. Initial experiments on the individual reactions were also carried out here at first, which yielded promising results.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen



Scheme 5-8: Kinetic resolution of alcohol *rac*-3 in *flow*-process.

For kinetic resolution, for example (Scheme 5-8), conversions of up to 45 % could be achieved after a 180-minute residence time. The selectivity of CAL-A remains unchanged in the flow process (99 %*ee* of product (*R*)-5). In the future, this type of reaction control will also be examined in more detail and optimized for different substrates.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine chemische Methoden und Geräte

Allgemeines

Alle Arbeiten mit hydrolyse-und/oder sauerstoffempfindlichen Reagenzien wurden unter Inertgasatmosphäre mithilfe der Schlenk-Technik durchgeführt. Als Inertgas wurde Argon verwendet. Die eingesetzten Glasapparaturen sind vor Gebrauch im Vakuum ausgeheizt und im Anschluss mit Argon belüftet worden. Zum Transfer von Chemikalien wurden Spritzen und Kanülen verwendet, die vor dem Gebrauch dreimal mit Argon gespült worden sind. Die verwendeten Lösungsmittel für die luft- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen sind getrocknet und ggf. frisch destilliert eingesetzt worden.

Chemikalien

Falls nicht anders erwähnt, wurden alle verwendeten Chemikalien in höchster Reinheit von Sigma Aldrich, Alfa Aesar, Acros Organics, Merck oder TCI bezogen und ohne weitere Aufreinigung verwendet. Cyclohexan und Ethylacetat wurden in technischer Qualität erworben und vor Gebrauch destilliert. Wasser wurde als deionisiertes Wasser oder MilliQ® Wasser verwendet. MilliQ®-Wasser wurde mithilfe einer Reinstwasseranlage von Merck aus deionisiertem Wasser erhalten.

Dünnschichtchromatographie

Die Dünnschichtchromatographie wurde mit Aluminiumfolien Alugram® SIL G/UV₂₅₄ (0.2 mm Kieselgel 60 mit Fluoreszenz Indikator) der Firma Macherey-Nagel durchgeführt. Die Analyse der DC-Folien erfolgte mit UV-Licht bei 254 und 360 nm.

Säulenchromatographie

Die Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel von Macherey-Nagel (0.40-0.63 µm) durchgeführt. Für die automatische Säulenchromatographie wurde eine „Isolera One“ von

Biotage® verwendet. Dazu sind Kieselgelkartuschen „Snap Ultra“ mit 10 g, 25 g, 50 g oder 100 g Kieselgel (HP-Sphere 25 µm) verwendet worden. Die aufzureinigenden Substanzen wurden entweder direkt als Öl aufgetragen oder Feststoffe sind im Laufmittelgemisch gelöst und auf Kieselgel *Samplets* „Snap Ultra“ mit 1 g, 3 g oder 10 g Kieselgel (HP-Sphere 25 µm) aufgetragen worden. Es wurden Laufmittelgemische aus Cyclohexan und Ethylacetat verwendet. Die verwendeten Laufmittel sind als Volumenverhältnis (v/v) angegeben.

Kernspinresonanzspektroskopie (NMR)

Die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren wurden bei Raumtemperatur mit den FT-NMR-Spektrometern „Avance III 500“ und „Avance III 500 HD“ (¹H: 500 MHz und ¹³C: 125 MHz) von *Bruker* aufgenommen. Die Proben wurden als Lösung in CDCl₃ oder in C₆D₆ vermessen. Die chemische Verschiebung wird in *parts per million* [ppm] angegeben. Als Referenz für die Spektren dienen die Restprotonen der Lösungsmittel CDCl₃ (¹H: 7.26 ppm, ¹³C: 77.16 ppm) und C₆D₆ (¹H: 7.16 ppm, ¹³C: 128.06 ppm). Die Kopplungskonstante *J* wird in Hz angegeben und die Spinmultiplizitäten sind als s (Singulett), bs (breites Singulett), d (Dublett), dd (Dublett von Dublett), t (Triplet), q (Quartett) und m (Multipllett) angegeben. Die erhaltenen Daten wurden mit *Mestrenova* von *Mestrelab* analysiert und bearbeitet.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Die HPLC-Messungen wurden mit Anlagen (Pumpen PU-2080Plus, automatischer Rückdruckregler BP2080Plus, Multiwellenlängendetektor MD-2010Plus, Autosampler SFC AS-2059-SF-Plus, Säulenthermostat CO-2060Plus, Netzteil LC-Net II ADC und 3-Wege-Entgaser DG-2080-53) der Firma *Jasco* durchgeführt. Für die *reversed phase* HPLC wurde eine Nucleodur C₁₈ H-Tec (5 µm) von Macherey-Nagel mit Laufmittelgemischen aus Wasser und Methanol in verschiedenen Volumenverhältnissen (v/v) verwendet. Die Fließgeschwindigkeit betrug 1 mL/min. Es wurde bei einer Säulentemperatur von 25 °C gemessen. Die Detektion der Substanzen erfolgte bei 210, 215 und 220 nm. Für die Messungen an der chiralen HPLC wurden die Säulen OD-H (4.6 mmØ x 250 mm) und AD-H (4.6 mmØ x 250 mm) der Firma *Daicel Chemical Industries* mit Laufmittelgemischen aus *n*-Hexan und Isopropanol in verschiedenen Volumenverhältnissen (v/v) verwendet. Die Fließgeschwindigkeit betrug 1 mL/min und es wurde bei einer Säulentemperatur

Experimenteller Teil

von 20 oder 25 °C gemessen. Zur Auswertung der Daten wurde die Software *Galaxy* der Firma *Agilent Technologies* verwendet.

Rotationsverdampfer

Für das Entfernen von Lösungsmitteln wurde ein Rotationsverdampfer der Firma *Büchi* mit einer Membranpumpe von *Vakuumbrand* verwendet. Die Lösungsmittel wurden bei vermindertem Druck und einer Wasserbadtemperatur von 40 °C entfernt.

ChemiStation

Für Reaktionen im kleinen Maßstab (< 75 mg) wurde eine ChemiStation™ PPM-5512 von *Eyela* mit Temperatur- und Rührgeschwindigkeitskontrolle verwendet.

Flow-Set-Up

Für die *Flow*-Reaktionen wurden Spritzenpumpen von *Chemyx Inc.* (Fusion 200) und von *KD Scientific* verwendet. Für die Reaktion wurden lösungsmittelstabile Schläuche von *Ismatec* (F – 5500 – A, ID: 1.02 mm, AD: 0.91 mm) benutzt. Als Festbett-Reaktoren wurden E/Z-Säulen von *Omnifit* verwendet.

6.2 Analytik

6.2.1 Bestimmung des Umsatzes mittels NMR

Der Umsatz U einer Reaktion wurde mittels ^1H -NMR-Spektroskopie bestimmt. Es wurden die Integralverhältnisse von Edukt, Produkt und ggf. Nebenprodukten, bezogen auf jeweils ein Proton, zur Berechnung herangezogen. Dabei wurden ausschließlich basisliniengetrennte Signale verwendet. Der Umsatz wird mittels folgender Gleichung berechnet:

$$U = \frac{F_E}{F_E + F_P + F_{NP} + \dots} \cdot 100 \%$$

Gleichung 6-1: Berechnung des Umsatzes einer Reaktion aus den Integralen eines Signals von Edukt (F_E), Produkt (F_P) und Nebenprodukten (F_{NP}).

6.2.2 HPLC-Analytik

Die HPLC-Analytik ist eine Methode, die in der vorliegenden Arbeit zur Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse einer chiralen Verbindung genutzt wird. Die Trennung der einzelnen Enantiomere voneinander erfolgt über eine chirale Säule. Aus den daraus resultierenden Integralverhältnissen der basisliniengetrennten Signale lassen sich die Enantiomerenüberschüsse der Verbindung berechnen. Dazu wird die folgende Gleichung herangezogen:

$$ee = \frac{m_1 - m_2}{m_1 + m_2} \cdot 100 \%$$

Gleichung 6-2: Berechnung des Enantiomerenüberschusses mit m_1 = Integral des Enantiomers 1 (Überschuss), m_2 = Integral des Enantiomers 2.

6.2.3 Bestimmung des E-Wertes

Durch die berechneten Umsätze und die ermittelten Enantiomerenüberschüsse einer Reaktion kann der E-Wert bestimmt werden. Dieser ist ein Maß für die Enantioselektivität einer Reaktion und lässt sich mithilfe folgender Gleichung berechnen.^[83]

$$E = \frac{\ln [1 - U \cdot (1 + ee_S)]}{\ln [1 - U \cdot (1 - ee_S)]}$$

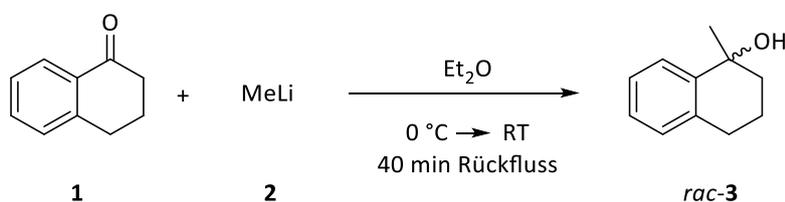
Gleichung 6-3: Berechnung des E-Wertes einer Reaktion, mit U = Umsatz und ee_S = Enantiomerenüberschuss des Substrates.

Die Berechnung der E-Werte wurde mit dem Computerprogramm *Selectivity* der Universität Graz durchgeführt.^[57]

6.3 Dynamisch-kinetische Racematspaltung von *rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-**3**)

6.3.1 Synthese der Referenzsubstanzen

6.3.1.1 Synthese von *rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-**3**)



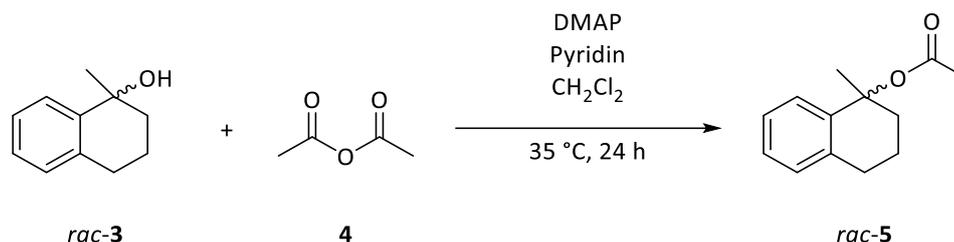
Die Darstellung von *rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-**3**) erfolgte nach Sönmez *et al.*^[13] Diethylether (68 ml) wurde vorgelegt und mit α -Tetralon (**1**) (0.91 mL, 6.8 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Nach dem Abkühlen auf 0 °C wurde Methyllithium (**2**) (6.40 mL, 10.2 mmol, 1.60 M in Et₂O, 1.50 Äq.) tropfenweise zugegeben. Es wurde auf Raumtemperatur erwärmt, für 3 Stunden gerührt und anschließend für 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Nach dem erneuten Abkühlen auf 0 °C wurde das Reaktionsgemisch mit ges. wässr. Ammoniumchlorid-Lösung (NH₄Cl-Lösung) (10 mL) gequenchet und der ausgefallene Feststoff in Wasser (10 mL) gelöst. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat (Na₂SO₄) getrocknet. Das Gemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Gradient von 5 % - 40 % Ethylacetat in Cyclohexan, 75 mL/min, Biotage SNAP Ultra 25 g, Silica) aufgereinigt. *Rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-**3**) wurde als farbloser Feststoff (772 mg, 4.76 mmol, 70 %) erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.61-7.58 (m, 1H, H^{Ar}), 7.24-7.20 (m, 1H, H^{Ar}), 7.19-7.15 (m, 1H, H^{Ar}), 7.09-7.06 (m, 1H, H^{Ar}), 2.88-2.72 (m, 2H, CH₂), 2.01-1.89 (m, 3H, CH₂), 1.88-1.78 (m, 1H, CH₂), 1.75 (s, 1H, OH), 1.57 (s, 3H, CH₃).

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 7.59-7.53 (m, 1H, H^{Ar}), 7.13-7.07 (m, 1H, H^{Ar}), 7.07-7.01 (m, 1H, H^{Ar}), 6.92-6.85 (m, 1H, H^{Ar}), 2.57-2.41 (m, 2H, CH₂), 1.69-1.58 (m, 3H, CH₂), 1.55-1.44 (m, 1H, CH₂), 1.41 (s, 3H, CH₃), 1.19 (s, 1H, OH).

HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, 210 nm, t_{R1} = 12.1 min, t_{R2} = 13.9 min.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[13]

6.3.1.2 Synthese von *rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl-acetat (*rac*-5)


Die Darstellung von *rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl-acetat (*rac*-5) erfolgte nach Sönmez *et al.*^[13] *Rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-3, 184 mg, 1.13 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Dichlormethan (11.3 mL) gelöst. Anschließend wurden Pyridin (274 μ L, 3.39 mmol, 3.00 Äq.), DMAP (42.2 mg, 0.34 mmol, 30 mol%) und Essigsäureanhydrid (**4**) (1.07 mL, 11.3 mmol, 10.0 Äq.) zugegeben und das Gemisch für 24 Stunden auf 35 °C erhitzt. Es wurde mit ges. wässr. NH₄Cl-Lösung (2 mL) gequenchet und Wasser (5 mL) zum Lösen des ausgefallenen Feststoffes zugegeben. Nach der Extraktion mit Dichlormethan (3 x 10 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat (MgSO₄) getrocknet und das Gemisch unter vermindertem Druck eingeeengt. Eine automatische Säulenchromatographie (Gradient von 2 % - 18 % Ethylacetat in Cyclohexan, 25 mL/min, Biotage SNAP Ultra 10 g, Silica) lieferte das Produkt *rac*-5 als farbloses Öl (103 mg, 0.50 mmol, 45 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.41-7.37 (m, 1H, H^{Ar}), 7.21-7.13 (m, 2H, H^{Ar}), 7.10-7.06 (m, 1H, H^{Ar}), 2.94-2.84 (m, 1H, CH₂), 2.79-2.70 (m, 1H, CH₂), 2.61-2.51 (m, 1H, CH₂), 2.17-2.08 (m, 1H, CH₂), 2.00 (d, J = 1.2 Hz, 3H, COOCH₃), 1.99-1.93 (m, 1H, CH₂), 1.84-1.76 (m, 1H, CH₂), 1.74 (d, J = 1.4 Hz, 3H, CH₃).

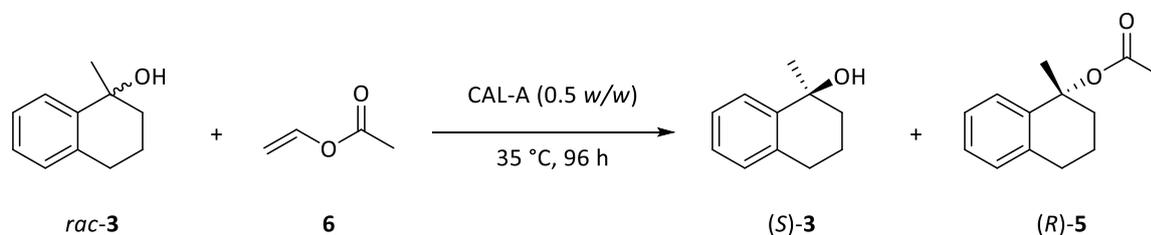
¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 7.46-7.40 (m, 1H, H^{Ar}), 7.13-7.06 (m, 1H, H^{Ar}), 7.06-7.00 (m, 1H, H^{Ar}), 6.93-6.88 (m, 1H, H^{Ar}), 2.74-2.65 (m, 1H, CH₂), 2.64-2.59 (m, 1H, CH₂), 2.48-2.38 (m, 1H, CH₂), 2.01-1.91 (m, 1H, CH₂), 1.73-1.68 (m, 1H, CH₂), 1.67 (s, 3H, COOCH₃), 1.66 (s, 3H, CH₃), 1.55-1.43 (m, 1H, CH₂).

HPLC: Chiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5). 1.0 mL/min, 20 °C, 210 nm, t_{R1} = 8.0 min, t_{R2} = 10.4 min.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[13]

6.3.2 Kinetische Racematspaltung von *rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-**3**)

6.3.2.1 AVV1: Kinetische Racematspaltung von *rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-**3**) bei 35 °C Reaktionstemperatur



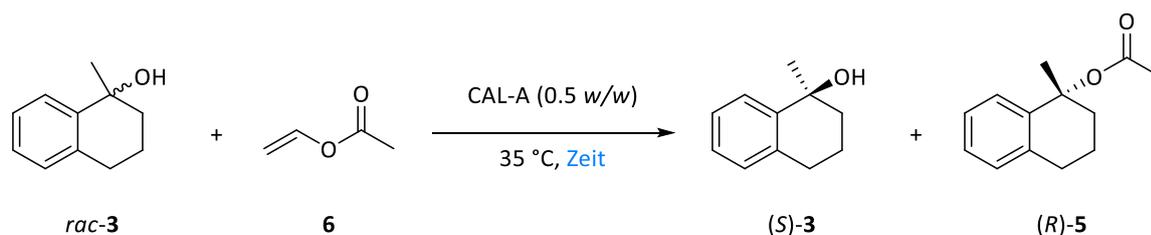
In einem GC-Vial wurde Alkohol *rac*-**3** (1.0 Äq.) eingewogen und in Vinylacetat (**6**) (16 Äq.) gelöst. CAL-A (0.5 w/w, > 500 U/g) wurde zugegeben und die Suspension für 96 Stunden bei 35 °C gerührt. Nach Beenden der Reaktion wurde das Immobilisat über einen Spritzenfilter (0.45 µm) abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Umsatz wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt und die Enantiomerenüberschüsse wurden per HPLC ermittelt.

Tabelle 6-1: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Standard Reaktion der kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-**3** bei 35 °C und 96-stündiger Reaktionszeit.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> - 3 [mg/µmol]	Einwaage 6 [µL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> -Wert ^b (S)- 3 [%]	<i>ee</i> -Wert ^c (R)- 5 [%]	E-Wert ^d [%]
1	18.3/113	155/1.80	8.96	33	49	> 99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bberechnet aus dem *ee*-Wert von (R)-**5** und dem Umsatz, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

6.3.2.2 AAV2: Kinetische Racematspaltung von *rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-**3**) bei unterschiedlichen Reaktionszeiten



Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

In einem Mikroreaktionsgefäß wurde der Alkohol *rac*-**3** (1.0 Äq.) vorgelegt und in Vinylacetat (**6**, 16 Äq.) gelöst. CAL-A (0.5 w/w, > 500 U/g) wurde zugegeben und die Suspension bei 35 °C geschüttelt. Nach Beenden der Reaktion wurde das Immobilisat abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Umsatz wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt und die Enantiomerenüberschüsse wurden per HPLC bestimmt.

Kinetische Racematspaltung mit 24-stündiger Reaktionszeit

Die Reaktion erfolgte nach AVV2. Es wurde für 24 Stunden geschüttelt.

Tabelle 6-2: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-**3** bei 35 °C und 24-stündiger Reaktionszeit.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> - 3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> -Wert ^b (<i>S</i>)- 3 [%]	<i>ee</i> -Wert ^c (<i>R</i>)- 5 [%]	E-Wert ^d [%]
1	14.4/88.7	131/1.42	8.21	35	53	> 99	> 200
2	10.8/66.5	99.0/1.07	5.79	35	54	> 99	> 200
3	13.2/81.4	120/1.30	7.29	29	38	> 99	> 200
4	9.45/58.3	86.0/0.93	6.07	38	59	> 99	> 200
5	13.2/81.4	120/1.30	6.44	34	45	> 99	> 200
6	10.7/65.9	97.0/1.05	5.78	36	58	> 99	> 200
7	11.7/72.1	107/1.16	5.84	34	56	> 99	> 200
8	11.3/69.7	103/1.11	5.84	35	58	> 99	> 200
9	11.7/72.1	107/1.15	5.84	35	57	> 99	> 200
10	11.6/71.5	106/1.14	5.79	35	55	> 99	> 200
∅	11.8/72.8	108/1.16	6.29	35	53	> 99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

Experimenteller Teil

Kinetische Racematspaltung mit 48-stündiger Reaktionszeit

Die Reaktion erfolgte nach AVV2. Es wurde für 48 Stunden geschüttelt.

Tabelle 6-3: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-3 bei 35 °C und 48-stündiger Reaktionszeit.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	ee-Wert ^b (<i>S</i>)-3 [%]	ee-Wert ^c (<i>R</i>)-5 [%]	E-Wert ^d [%]
1	14.1/86.9	129/1.39	7.14	39	61	> 99	> 200
2	15.2/93.6	139/1.50	8.39	39	62	> 99	> 200
3	10.9/67.1	99.0/1.07	6.33	n.b.	60	> 99	> 200
4	13.7/84.4	125/1.36	7.43	40	65	> 99	> 200
5	13.6/83.8	124/1.34	8.13	40	66	> 99	> 200
∅	13.5/83.2	123/1.33	7.48	40	63	> 99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

Kinetische Racematspaltung mit 72-stündiger Reaktionszeit

Die Reaktion erfolgte nach AVV2. Es wurde für 72 Stunden geschüttelt.

Tabelle 6-4: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-3 bei 35 °C und 72-stündiger Reaktionszeit.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	ee-Wert ^b (<i>S</i>)-3 [%]	ee-Wert ^c (<i>R</i>)-5 [%]	E-Wert ^d [%]
1	15.1/93.1	138/1.49	9.14	37	57	> 99	> 200
2	15.8/97.4	144/1.55	8.25	42	71	> 99	> 200
3	15.8/97.4	144/1.55	8.18	41	69	> 99	> 200
4	15.1/93.1	138/1.49	7.60	41	68	> 99	> 200
5	15.4/94.9	140/1.51	8.15	41	69	> 99	> 200
∅	15.4/95.0	141/1.52	8.26	40	67	> 99	> 200

^aberechnet aus den *ee*-Werten von Alkohol und Acetat, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Kinetische Racematspaltung mit 120-stündiger Reaktionszeit

Die Reaktion erfolgte nach AVV2. Es wurde für 120 Stunden geschüttelt.

Tabelle 6-5: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac-3* bei 35 °C und 120-stündiger Reaktionszeit.

Eintrag	Einwaage <i>rac-3</i> [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	ee-Wert ^b (S)-3 [%]	ee-Wert ^c (R)-5 [%]	E-Wert ^d [%]
1	11.3/69.7	103/1.11	7.05	45	80	> 99	> 200
2	13.3/81.9	122/1.32	6.76	45	80	> 99	> 200
3	12.3/75.8	112/1.21	8.54	44	77	> 99	> 200
∅	12.3/75.8	112/1.21	7.45	45	79	> 99	> 200

^aberechnet aus den ee-Werten von Alkohol und Acetat, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den ee-Werten und dem Umsatz.

6.3.2.3 Untersuchung der Reaktionskinetik der kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac-3*

Die Reaktionskinetik wurde gemäß AVV2 durchgeführt. Die Schüttelgeschwindigkeit betrug 800 rpm und die Proben wurden bei Reaktionszeiten von 1 Stunde bis 48 Stunden aufgearbeitet und analysiert.

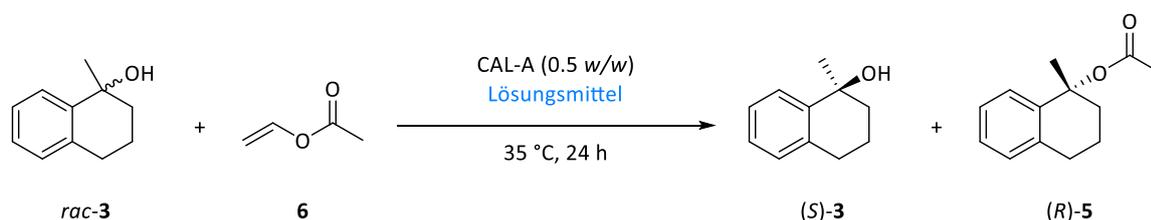
Tabelle 6-6: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Untersuchung.

Eintrag	Einwaage <i>rac-3</i> [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Zeit [h]	Umsatz ^a [%]	ee-Wert ^b (S)-3 [%]	ee-Wert ^c (R)-5 [%]	E-Wert ^d [%]
1	15.4/94.9	141/1.52	8.05	1	10	10	> 99	> 200
2	15.8/97.3	144/1.56	8.68	2.45	18	19	> 99	> 200
3	15.9/98.0	152/1.64	8.20	3	17	21	> 99	> 200
4	15.3/94.3	140/1.51	8.60	4	21	25	> 99	> 200
5	15.6/96.2	142/1.53	7.85	5	22	28	> 99	> 200
6	15.0/92.5	137/1.48	8.39	6	23	30	> 99	> 200
7	15.1/93.1	138/1.49	8.25	7	24	34	> 99	> 200
8	17.0/105	155/1.67	9.07	8	25	21	> 99	> 200
9	15.2/93.7	139/1.50	7.79	24	32	48	> 99	> 200
10	16.3/100	149/1.61	8.38	48	38	61	> 99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^c Chiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den ee-Werten und dem Umsatz.

Experimenteller Teil

6.3.2.4 AVV3: Untersuchung der Lösungsmittelabhängigkeit der enzymatischen Acetylierung von Alkohol *rac*-3



In einem Mikroreaktionsgefäß wurde Alkohol *rac*-3 (1.0 Äq.) vorgelegt und in einem Lösungsmittel (**6**, 16 Äq.) gelöst. Anschließend wurden Vinylacetat (**6**, 3 Äq.) und CAL-A (0.5 w/w, > 500 U/g) zugegeben. Die Suspension wurde bei 35 °C und 800 rpm für 24 Stunden geschüttelt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde das Immobilisat abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Umsatz wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und die Enantiomerenüberschüsse mittels HPLC bestimmt.

Verwendung von Vinylacetat (**6**) als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV3 durchgeführt und es wurde Vinylacetat als Lösungsmittel verwendet.

Tabelle 6-7: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-3 mit Vinylacetat (**6**) als Lösungsmittel.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> -Wert ^b (S)-3 [%]	<i>ee</i> -Wert ^c (R)-5 [%]	E-Wert ^d [%]
1	15.7/96.7	143/1.54	8.55	32	46	> 99	> 200
2	15.8/97.3	144/1.55	7.96	17	54	> 99	> 200
3	16.3/100	148/1.60	9.47	33	48	> 99	> 200
4	16.5/102	151/1.63	8.49	30	42	> 99	> 200
5	15.3/94.3	139/1.50	7.97	33	42	> 99	> 200
∅	15.9/98.0	145/1.57	8.49	29	46	> 99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Verwendung von Isooctan als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV3 durchgeführt und es wurde Isooctan als Lösungsmittel verwendet.

Tabelle 6-8: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-3 mit Isooctan als Lösungsmittel.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage Isooctan [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> - Wert ^b (<i>S</i>)-3 [%]	<i>ee</i> - Wert ^c (<i>R</i>)-5 [%]	E-Wert ^d [%]
1	15.2/93.6	26.0/0.28	248/1.49	8.15	6	15	> 99	> 200
2	16.7/103	29.0/0.31	272/1.64	8.44	9	14	> 99	> 200
3	15.3/94.3	26.0/0.28	250/1.51	8.09	6	14	> 99	> 200
4	15.7/96.7	27.0/0.29	257/1.55	8.65	12	21	> 99	> 200
5	16.0/98.6	27.0/0.29	260/1.57	9.66	11	19	> 99	> 200
∅	15.8/97.3	27.0/0.29	257/1.55	8.60	9	17	> 99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV3 durchgeführt und es wurde Acetonitril (MeCN) als Lösungsmittel verwendet.

Tabelle 6-9: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-3 mit Acetonitril als Lösungsmittel.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage MeCN [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> - Wert ^b (<i>S</i>)-3 [%]	<i>ee</i> - Wert ^c (<i>R</i>)-5 [%]	E-Wert ^d [%]
1	15.8/97.3	27.0/0.29	82.0/1.57	8.28	3	3	> 99	> 200
2	15.5/95.6	26.0/0.28	80.0/1.54	7.82	3	3	> 99	> 200
3	15.0/92.5	26.0/0.28	79.0/1.52	7.54	4	4	> 99	> 200
4	15.6/96.1	27.0/0.29	81.0/1.56	8.55	4	4	> 99	> 200
5	15.5/95.6	26.0/0.28	80.0/1.54	10.2	4	4	> 99	> 200
∅	15.5/95.6	26.0/0.28	80.0/1.54	8.47	4	4	> 99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

Experimenteller Teil

Verwendung von Tetrahydrofuran als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV3 durchgeführt und es wurde Tetrahydrofuran (THF) als Lösungsmittel verwendet.

Tabelle 6-10: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-3 mit THF als Lösungsmittel.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage THF [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> - Wert ^b (<i>S</i>)-3 [%]	<i>ee</i> - Wert ^c (<i>R</i>)-5 [%]	E-Wert ^d [%]
1	10.3/63.5	14.0/0.15	82.0/1.01	5.66	3	4	> 99	> 200
2	10.2/62.9	18.0/0.19	82.0/1.01	5.25	3	3	> 99	> 200
3	11.3/69.7	19.0/0.21	91.0/1.12	6.18	3	3	> 99	> 200
4	10.4/64.1	18.0/0.19	83.0/1.02	5.69	3	2	> 99	> 200
5	11.4/70.2	20.0/0.22	91.0/1.12	8.04	4	3	> 99	> 200
∅	10.7/66.0	18.0/0.19	86.0/1.06	6.16	3	3	> 99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

Verwendung von Aceton als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV3 durchgeführt und es wurde Aceton als Lösungsmittel verwendet.

Tabelle 6-11: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-3 mit Aceton als Lösungsmittel.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage Aceton [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> - Wert ^b (<i>S</i>)-3 [%]	<i>ee</i> - Wert ^c (<i>R</i>)-5 [%]	E-Wert ^d [%]
1	10.9/67.2	19.0/0.21	80.0/1.09	5.52	6	5	> 99	> 200
2	11.4/70.3	19.0/0.21	83.0/1.13	5.91	6	5	> 99	> 200
3	11.0/67.8	19.0/0.21	80.0/1.09	5.85	4	6	> 99	> 200
4	11.2/69.0	19.9/0.21	81.0/1.10	6.13	7	9	> 99	> 200
5	12.7/78.2	22.0/0.24	92.0/1.25	7.43	5	6	> 99	> 200
∅	11.4/70.3	20.0/0.22	83.0/1.13	6.17	6	6	> 99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Verwendung von Ethylacetat als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV3 durchgeführt und es wurde Ethylacetat (EtOAc) als Lösungsmittel verwendet.

Tabelle 6-12: Einwaagen, Messdaten und Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-3 mit Ethylacetat als Lösungsmittel.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -3	Einwaage 6	Einwaage EtOAc	Einwaage CAL-A	Umsatz ^a	<i>ee</i> - Wert ^b (<i>S</i>)-3	<i>ee</i> - Wert ^c (<i>R</i>)-5	E-Wert ^d
	[mg/μmol]	[μL/mmol]	[μL/mmol]	[mg]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	10.8/66.5	18.0/0.19	105/1.07	5.67	24	27	> 99	> 200
2	12.2/75.2	21.0/0.23	119/1.22	6.58	27	39	> 99	> 200
3	10.3/63.5	18.0/0.19	101/1.03	5.59	24	35	> 99	> 200
4	12.7/78.3	22.0/0.24	124/1.27	6.80	22	32	> 99	> 200
5	11.4/70.2	19.0/0.21	111/1.13	6.16	24	35	> 99	> 200
∅	11.5/70.9	20.0/0.22	112/1.14	6.16	24	34	> 99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

Verwendung von Cyrene als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV3 durchgeführt und es wurde Cyrene als Lösungsmittel verwendet.

Tabelle 6-13: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-3 mit Cyrene als Lösungsmittel.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -3	Einwaage 6	Einwaage Cyrene	Einwaage CAL-A	Umsatz ^a	<i>ee</i> - Wert ^b (<i>S</i>)-3	<i>ee</i> - Wert ^c (<i>R</i>)-5	E-Wert ^d
	[mg/μmol]	[μL/mmol]	[μL/mmol]	[mg]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	13.0/80.1	22.0/0.24	131/1.28	6.80	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2	10.1/62.3	17.0/0.18	103/1.00	6.71	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
3	10.0/61.6	17.0/0.18	101/0.99	5.44	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4	12.5/77.1	21.0/0.23	126/1.23	6.78	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
5	14.0/86.3	24.0/0.26	142/1.38	7.17	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
∅	11.9/73.4	20.0/0.22	121/1.18	6.58	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

Verwendung von Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel

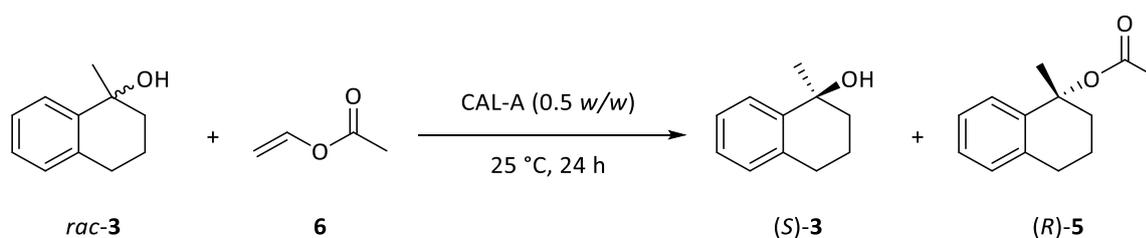
Der Versuch wurde gemäß AVV3 durchgeführt und es wurde Dimethylsulfoxid (DMSO) als Lösungsmittel verwendet.

Tabelle 6-14: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-**3** mit DMSO als Lösungsmittel.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> - 3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage DMSO [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> - Wert ^b (<i>S</i>)- 3 [%]	<i>ee</i> - Wert ^c (<i>R</i>)- 5 [%]	E-Wert ^d [%]
1	10.7/66.0	18.0/0.19	75.0/1.06	6.43	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2	10.2/62.9	18.0/0.19	72.0/1.01	6.32	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
3	10.9/67.2	19.0/0.21	76.0/1.07	5.85	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4	10.5/64.7	18.0/0.19	74.0/1.04	5.97	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
5	12.1/74.6	21.0/0.23	84.0/1.18	6.98	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
∅	10.9/67.2	19.0/0.21	76.0/1.07	6.31	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

6.3.2.5 AVV4: Kinetische Racematspaltung von 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol *rac*-**3** bei 25 °C Reaktionstemperatur



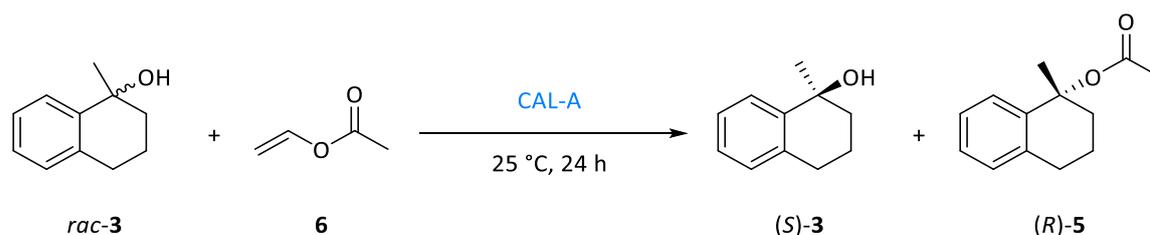
In einem Mikroreaktionsgefäß wurde Alkohol *rac*-**3** (1 Äq.) vorgelegt und in Vinylacetat (**6**, 16 Äq.) gelöst. Anschließend wurde die CAL-A (0.5 w/w, > 500 U/g) zugegeben. Die Suspension wurde bei 25 °C und 800 rpm für 24 Stunden geschüttelt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde das Immobilisat abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Umsatz wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und die Enantiomerenüberschüsse mittels HPLC-Chromatographie bestimmt.

Tabelle 6-15: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-3 bei 25 °C Reaktionstemperatur.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> -Wert ^b (<i>S</i>)-3 [%]	<i>ee</i> -Wert ^c (<i>R</i>)-5 [%]	E-Wert ^d [%]
1	16.8/104	153/1.65	8.97	34	54	> 99	> 200
2	16.3/100	148/1.60	8.52	33	52	> 99	> 200
3	16.7/103	152/1.64	8.94	33	52	> 99	> 200
4	15.5/95.5	142/1.53	9.14	34	54	> 99	> 200
5	15.2/93.7	139/1.50	8.21	35	47	> 99	> 200
∅	16.1/99.2	147/1.59	8.76	34	52	> 99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

6.3.2.6 AVV5: Untersuchung des Einflusses der CAL-A-Menge auf die kinetische Racematspaltung von Alkohol *rac*-3



In einem Mikroreaktionsgefäß wurde der Alkohol *rac*-3 (0.08 M) vorgelegt und in Vinylacetat (6) gelöst. Anschließend wurde die CAL-A (> 500 U/g) zugegeben. Die entstandene Suspension wurde bei 25 °C und 800 rpm für 24 Stunden geschüttelt. Das Immobilisat wurde abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Umsatz wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und die Enantiomerenüberschüsse mittels HPLC-Chromatographie bestimmt.

Experimenteller Teil

Verwendung eines Massenanteils von 0.5 w/w CAL-A

Der Versuch wurde gemäß AVV5 durchgeführt und es wurde ein Massenanteil von 0.5 w/w CAL-A verwendet.

Tabelle 6-16: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-3 mit einem Massenanteil von 0.5 w/w CAL-A.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> -Wert ^b (<i>S</i>)-3 [%]	<i>ee</i> -Wert ^c (<i>R</i>)-5 [%]	E-Wert ^d [%]
1	13.4/82.4	1.03	6.60	10	13	> 99	> 200
2	13.3/81.8	1.02	6.51	10	9	> 99	> 200
3	13.0/80.0	1.00	6.54	12	12	> 99	> 200
∅	13.2/81.4	1.02	6.55	11	11	> 99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

Verwendung eines Massenanteils von 1.0 w/w CAL-A

Der Versuch wurde gemäß AVV5 durchgeführt und es wurde ein Massenanteil von 1.0 w/w CAL-A verwendet.

Tabelle 6-17: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-3 mit einem Massenanteil von 1.0 w/w CAL-A.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> -Wert ^b (<i>S</i>)-3 [%]	<i>ee</i> -Wert ^c (<i>R</i>)-5 [%]	E-Wert ^d [%]
1	13.2/81.4	1.02	13.3	41	69	> 99	> 200
2	12.6/77.5	0.97	12.5	40	66	> 99	> 200
3	12.8/78.7	0.98	12.8	39	64	> 99	> 200
∅	12.9/79.2	0.99	12.9	40	66	> 99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bberechnet aus dem Umsatz und dem *ee*-Wert von (*R*)-5, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Verwendung eines Massenanteils von 3.0 w/w CAL-A

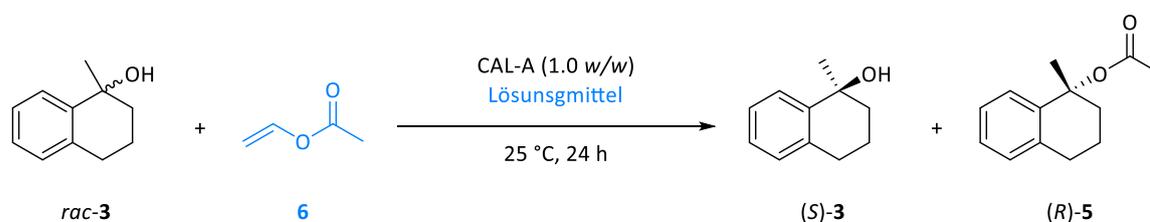
Der Versuch wurde gemäß AVV5 durchgeführt und es wurde ein Massenanteil von 3.0 w/w CAL-A verwendet.

Tabelle 6-18: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-3 mit einem Massenanteil von 3.0 w/w CAL-A.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -3 [mg/ μ mol]	Einwaage 6 [μ L/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> -Wert ^b (<i>S</i>)-3 [%]	<i>ee</i> -Wert ^c (<i>R</i>)-5 [%]	E-Wert ^d [%]
1	11.5/70.8	1.14	34.4	33	57	> 99	> 200
2	11.7/72.1	1.16	35.6	32	57	> 99	> 200
3	12.7/78.2	1.25	37.9	33	55	> 99	> 200
\emptyset	12.0/73.7	1.18	36.0	33	56	> 99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

6.3.2.7 AVV6: Untersuchung der Lösungsmittelabhängigkeit der enzymatisch kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-3 bei optimierter Reaktionstemperatur und optimierter CAL-A Menge



In einem Mikroreaktionsgefäß wurde der Alkohol *rac*-3 (0.08 M) vorgelegt und in einem Lösungsmittel gelöst. Anschließend wurden Vinylacetat (6, 3, 5 oder 10 Äq.) und CAL-A (1.0 w/w, > 500 U/g) zugegeben und die Suspension für 48 Stunden bei 800 rpm und 25 °C geschüttelt. Das Immobilisat wurde abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Umsatz wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und die Enantiomerenüberschüsse mittels HPLC-Chromatographie bestimmt.

Experimenteller Teil

Verwendung von Isooctan als Lösungsmittel

Die Versuche wurden gemäß AVV6 durchgeführt und es wurde Isooctan als Lösungsmittel verwendet. Vinylacetat (**6**) wurde in unterschiedlichen Mengen zugegeben (3 Äq. (Eintrag 1-3), 5 Äq. (Eintrag 4-6) und 10 Äq. (Eintrag 7-9)).

Tabelle 6-19: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung in Isooctan.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage Isooctan [μL]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> - Wert ^b (<i>S</i>)-3 [%]	<i>ee</i> - Wert ^c (<i>R</i>)-5 [%]	E-Wert ^d [%]
1	12.5/77.1	21.4/231	964	12.4	7	15	> 99	> 200
2	10.9/67.1	18.6/201	839	11.0	5	13	> 99	> 200
3	11.2/68.5	19.0/206	856	11.3	11	14	> 99	> 200
∅	11.5/70.9	19.7/213	886	11.6	8	14	> 99	> 200
4	10.4/64.4	29.8/322	805	10.8	22	17	> 99	> 200
5	13.0/79.8	37.0/399	998	12.8+11.9 ^e	25	16	> 99	> 200
6	11.5/70.7	32.7/354	884	11.6	22	14	> 99	> 200
∅	11.6/71.6	33.1/358	630	--	23	16	> 99	> 200
7	11.0/67.5	62.5/675	844	11.1	20	24	> 99	> 200
8	12.5/76.9	71.2/769	961	12.4	24	22	> 99	> 200
9	10.0/61.7	57.1/617	771	10.2	25	32	> 99	> 200
∅	11.1/68.7	63.6/687	859	11.2	23	26	> 99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz, ^eWägefehler.

Verwendung von Methylcyclohexan als Lösungsmittel

Die Versuche wurden gemäß AVV6 durchgeführt und es wurde Methylcyclohexan als Lösungsmittel verwendet. Vinylacetat (**6**) wurde in unterschiedlichen Mengen zugegeben (3 Äq. (Eintrag 1-3), 5 Äq. (Eintrag 4-6) und 10 Äq. (Eintrag 7-9)).

Tabelle 6-20: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung in Methylcyclohexan.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage MeCH [μL]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> - Wert ^b (<i>S</i>)-3 [%]	<i>ee</i> - Wert ^c (<i>R</i>)-5 [%]	E-Wert ^d [%]
1	15.1/92.8	21.4/231	954	12.4	14	15	> 99	> 200

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage MeCH [μL]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> - Wert ^b (<i>S</i>)-3 [%]	<i>ee</i> - Wert ^c (<i>R</i>)-5 [%]	E-Wert ^d [%]
2	16.0/98.4	18.6/201	839	11.0	15	13	> 99	> 200
3	13.6/83.8	19.0/206	856	11.3	13	14	> 99	> 200
∅	14.9/91.7	19.7/213	883	11.6	14	14	> 99	> 200
4	11.5/70.6	32.7/553	883	12.1	17	21	> 99	> 200
5	12.4/76.5	35.4/383	956	12.3	17	22	> 99	> 200
6	13.2/81.1	37.5/406	1014	12.7	17	24	> 99	> 200
∅	12.4/76.1	35.2/447	951	12.4	17	22	> 99	> 200
7	7.61/46.9	43.4/469	586	7.14	24	30	> 99	> 200
8	10.1/62.4	57.7/624	780	10.1	22	27	> 99	> 200
9	10.9/67.2	62.3/672	840	11.4	23	25	> 99	> 200
∅	9.53/58.8	54.5/588	735	9.55	23	27	> 99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

 Verwendung von Methyl-*tert*-butylether als Lösungsmittel

Die Versuche wurden gemäß AVV6 durchgeführt und es wurde MTBE als Lösungsmittel verwendet. Vinylacetat (**6**) wurde in unterschiedlichen Mengen zugegeben (3 Äq. (Eintrag 1-3), 5 Äq. (Eintrag 4-6) und 10 Äq. (Eintrag 7-9)).

Tabelle 6-21: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung in MTBE.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage MTBE [μL]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> - Wert ^b (<i>S</i>)-3 [%]	<i>ee</i> - Wert ^c (<i>R</i>)-5 [%]	E-Wert ^d [%]
1	11.9/73.2	20.3/220	915	12.0	9	12	> 99	> 200
2	14.8/91.2	25.3/274	1140	14.3	8	12	> 99	> 200
3	14.0/86.0	23.9/258	1075	14.3	8	11	> 99	> 200
∅	13.5/83.5	23.2/251	1043	13.5	8	12	> 99	> 200
4	10.8/66.6	30.9/333	833	11.3	7	14	> 99	> 200
5	11.9/73.5	34.0/367	919	11.8	7	14	> 99	> 200
6	11.8/72.6	33.7/363	908	12.3	7	14	> 99	> 200
∅	11.5/70.9	32.9/354	887	11.8	7	14	> 99	> 200
7	9.74/60.0	55.6/600	750	10.2	8	14	> 99	> 200
8	10.5/64.9	60.1/649	811	11.4	11	14	> 99	> 200
9	12.1/74.7	69.1/747	934	13.0	8	15	> 99	> 200
∅	10.8/66.5	61.6/665	832	11.5	9	14	> 99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

Experimenteller Teil

Verwendung von Diisopropylether als Lösungsmittel

Die Versuche wurden gemäß AVV6 durchgeführt und es wurde Diisopropylether als Lösungsmittel verwendet. Vinylacetat (**6**) wurde in unterschiedlichen Mengen zugegeben (3 Äq. (Eintrag 1-3), 5 Äq. (Eintrag 4-6) und 10 Äq. (Eintrag 7-9)).

Tabelle 6-22: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung in Diisopropylether.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage DIPE [μL]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> - Wert ^b (<i>S</i>)-3 [%]	<i>ee</i> - Wert ^c (<i>R</i>)-5 [%]	E-Wert ^d [%]
1	10.4/64.1	17.8/192	801	10.9	28	38	> 99	> 200
2	11.4/70.1	19.5/210	876	11.5	29	39	> 99	> 200
3	10.3/63.7	17.7/191	796	11.1	31	36	> 99	> 200
∅	10.7/66.0	18.3/198	824	11.1	29	38	> 99	> 200
4	11.2/69.2	32.0/346	865	10.7	22	29	> 99	> 200
5	10.6/65.3	30.2/326	816	10.8	28	46	> 99	> 200
6	11.2/69.1	31.9/346	864	11.3	26	34	> 99	> 200
∅	11.0/67.9	31.4/339	848	10.9	25	36	> 99	> 200
7	12.6/77.9	72.2/779	974	12.0	28	49	> 99	> 200
8	11.9/73.5	68.1/735	919	11.0	33	49	> 99	> 200
9	11.1/68.4	63.3/684	855	11.2	35	54	> 99	> 200
∅	11.8/73.3	67.9/733	916	11.4	32	51	> 99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

Verwendung von Cyclopentylmethylether als Lösungsmittel

Die Versuche wurden gemäß AVV6 durchgeführt und es wurde Cyclopentylmethylether (CPME) als Lösungsmittel verwendet. Vinylacetat (**6**) wurde in unterschiedlichen Mengen zugegeben (3 Äq. (Eintrag 1-3), 5 Äq. (Eintrag 4-6) und 10 Äq. (Eintrag 7-9)).

Tabelle 6-23: Einwaagen, Messdaten und Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung in CPME.

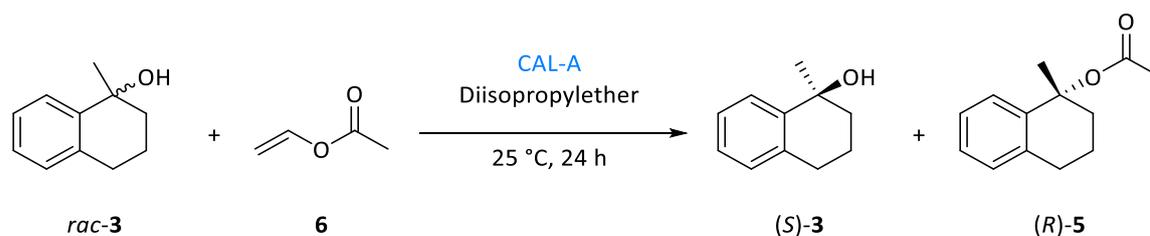
Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CPME [μL]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> - Wert ^b (<i>S</i>)-3 [%]	<i>ee</i> - Wert ^c (<i>R</i>)-5 [%]	E-Wert ^d [%]
1	12.3/82.1	22.8/246	1026	12.3	6	6	> 99	> 200
2	11.8/72.6	20.2/218	907	11.9	5	5	> 99	> 200
3	12.8/79.1	22.0/237	889	13.0	5	5	> 99	> 200
∅	12.3/77.9	21.7/234	941	12.4	5	5	> 99	> 200

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> - 3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CPME [μL]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> - Wert ^b (<i>S</i>)- 3 [%]	<i>ee</i> - Wert ^c (<i>R</i>)- 5 [%]	E-Wert ^d [%]
4	13.2/81.3	37.6/407	1016	13.4	6	6	> 99	> 200
5	10.8/66.4	30.7/332	831	11.0	6	6	> 99	> 200
6	11.3/69.8	32.3/349	872	11.3	7	7	> 99	> 200
∅	11.8/72.5	33.5/363	906	11.9	6	6	> 99	> 200
7	11.1/68.5	63.4/685	857	11.1	8	8	> 99	> 200
8	12.5/77.0	71.3/770	962	12.8	8	8	> 99	> 200
9	10.5/64.9	60.1/649	811	10.2	7	7	> 99	> 200
∅	11.4/70.1	64.9/701	877	11.4	8	8	> 99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bberechnet aus dem Umsatz und dem *ee*-Wert von (*R*)-**5**, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

6.3.2.8 AVV7: Untersuchung des Einflusses der CAL-A-Menge auf die kinetische Racematspaltung in Diisopropylether als Lösungsmittel.



In einem Mikroreaktionsgefäß wurde der Alkohol *rac*-**3** (0.08 M) vorgelegt und mit Diisopropylether versetzt. Anschließend wurden Vinylacetat (**6**, 10 Äq.) und CAL-A (> 500 U/g) zugegeben und bei 800 rpm und 25 °C für 48 Stunden gerührt. Das Immobilisat wurde abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Umsatz wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und die Enantiomerenüberschüsse mittels HPLC-Chromatographie bestimmt.

Experimenteller Teil

Verwendung eines Massenanteils von 1.0 w/w CAL-A

Der Versuch wurde gemäß AVV7 durchgeführt und es wurde ein Massenanteil von 1.0 w/w CAL-A verwendet.

Tabelle 6-24: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung des Alkohols *rac-3* mit 1.0 w/w CAL-A.

Eintrag	Einwaage <i>rac-3</i> [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage DIPE [μL]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> - Wert ^b (<i>S</i>)-3 [%]	<i>ee</i> - Wert ^c (<i>R</i>)-5 [%]	E-Wert ^d [%]
1	12.6/77.9	72.2/779	974	12.0	28	49	> 99	> 200
2	11.9/73.5	68.1/735	919	11.0	33	49	> 99	> 200
3	11.1/68.4	63.3/684	855	11.2	35	54	> 99	> 200
∅	11.8/73.3	67.9/733	916	11.4	32	51	> 99	> 200
4 ^e	49.9/310	285/3.08	3600	50.5	35	54	> 99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz, ^efünffacher Maßstab.

Verwendung eines Massenanteils von 5.0 w/w CAL-A

Der Versuch wurde gemäß AVV7 durchgeführt und es wurde ein Massenanteil von 5.0 w/w CAL-A verwendet.

Tabelle 6-25: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung des Alkohols *rac-3* mit 5.0 w/w CAL-A.

Eintrag	Einwaage <i>rac-3</i> [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage DIPE [μL]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> - Wert ^b (<i>S</i>)-3 [%]	<i>ee</i> - Wert ^c (<i>R</i>)-5 [%]	E-Wert ^d [%]
1	54.4/335	310/335	3.85	266	42	72	99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cberechnet aus dem *ee*-Wert des Produktes und dem Umsatz, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Verwendung eines Massenanteils von 10.0 w/w CAL-A

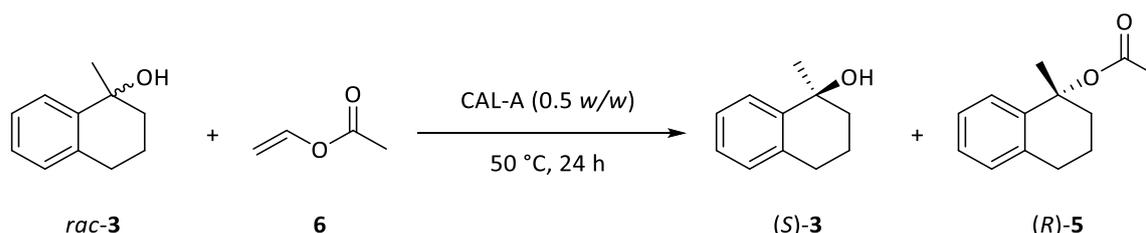
Der Versuch wurde gemäß AVV7 durchgeführt und es wurde ein Massenanteil von 10.0 w/w CAL-A verwendet.

Tabelle 6-26: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung des Alkohols *rac-3* mit 10.0 w/w CAL-A.

Eintrag	Einwaage <i>rac-3</i>	Einwaage 6	Einwaage DIPE	Einwaage CAL-A	Umsatz ^a	<i>ee</i> -Wert ^b (<i>S</i>)-3	<i>ee</i> -Wert ^c (<i>R</i>)-5	E-Wert ^d
	[mg/μmol]	[μL/mmol]	[μL]	[mg]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	55.0/33.9	314/3.39	3.92	552	42	72	99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cberechnet aus dem *ee*-Wert des Produktes und dem Umsatz, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

6.3.2.9 Kinetische Racematspaltung von *rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac-3*) bei 50 °C Reaktionstemperatur



Der Versuch wurde gemäß AVV4 durchgeführt und es wurde eine Reaktionstemperatur von 50 °C gewählt.

Tabelle 6-27: Einwaagen, Messdaten und Ergebnisse für die kinetische Racematspaltung von Alkohol *rac-3* bei einer Reaktionstemperatur von 50 °C.

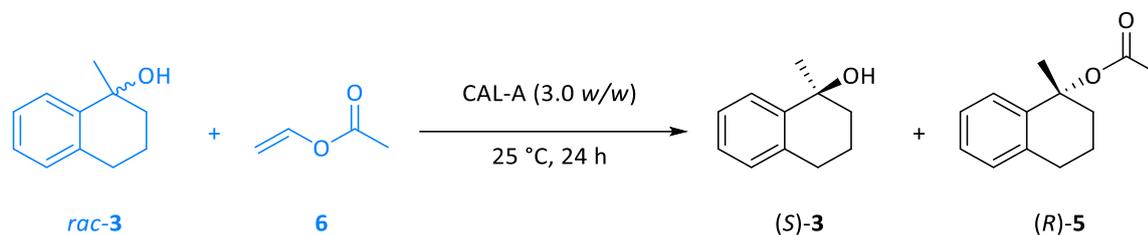
Eintrag	Einwaage <i>rac-3</i>	Einwaage 6	Einwaage CAL-A	Umsatz ^a	<i>ee</i> -Wert ^b (<i>S</i>)-3	<i>ee</i> -Wert ^c (<i>R</i>)-5	E-Wert ^d
	[mg/μmol]	[μL/mmol]	[mg]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	15.8/97.3	144/1.56	9.21	28	28	> 99	> 200
2	15.4/94.9	141/1.52	8.21	25	32	> 99	> 200
3	15.3/94.3	140/1.51	9.82	28	34	> 99	> 200
4	16.1/99.2	147/1.59	9.33	27	36	> 99	> 200
5	15.9/98.0	145/1.57	8.17	22	42	> 99	> 200
∅	15.7/96.8	143/1.54	8.95	26	34	> 99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

Experimenteller Teil

6.3.2.10 Untersuchung zur Deaktivierung der CAL-A

Variante 1: Zugabe von frischer Substrat-Lösung zu bereits verwendeter CAL-A



In einem Mikroreaktionsgefäß wurde der Alkohol *rac*-**3** (0.08 M) vorgelegt und in Vinylacetat (**6**,) gelöst. Anschließend wurde CAL-A (3.0 w/w) zugegeben (Eintrag 1-3, Zyklus 1) und die Suspension bei 25 °C und 800 rpm für 24 Stunden geschüttelt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht. Außerdem erfolgte die Bestimmung der *ee*-Werte von Alkohol (*S*)-**3** und Acetat (*R*)-**5** mittels chiraler HPLC. Die abfiltrierte CAL-A wurde mit Vinylacetat (**6**) gewaschen und zu einer frischen Reaktionslösung aus Alkohol *rac*-**3** (1 Äq.) in Vinylacetat (**6**, 0.08 M) gegeben (Eintrag 4-6, Zyklus 2). Es wurde erneut für 24 Stunden bei 25 °C und 800 rpm geschüttelt. Das verwendete Enzym wurde ein weiteres Mal abfiltriert und mit Vinylacetat (**6**) gewaschen. Das Filtrat wurde vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt erneut ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und die *ee*-Werte von Substrat (*S*)-**3** und Produkt (*R*)-**5** mittels chiraler HPLC bestimmt. Eine frische Suspension aus Alkohol *rac*-**3** (1 Äq.) in Vinylacetat (**6**, 0.08 M) (Eintrag 7-9, Zyklus 3) wurde zu der in bereits zwei Durchgängen verwendeten CAL-A zugegeben und die Suspension für 24 Stunden bei 25 °C und 800 rpm geschüttelt. Abschließend wurde die CAL-A abfiltriert und das Lösungsmittel vom Filtrat entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und die Enantiomerenüberschüsse von Substrat (*S*)-**3** und Produkt (*R*)-**5** mittels chiraler HPLC bestimmt.

Tabelle 6-28: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Untersuchung der Deaktivierung der CAL-A nach Variante 1.

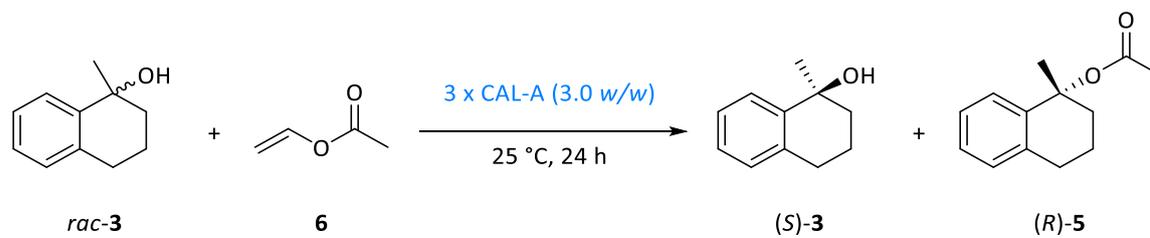
Eintrag	Zyklus	Einwaage <i>rac</i> - 3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [mL]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> -Wert ^b (<i>S</i>)- 3 [%]	<i>ee</i> -Wert ^c (<i>R</i>)- 5 [%]	E-Wert ^d [%]
1		8.60/53.0	0.66	25.8	37	56	> 99	>200
2	1	7.92/48.8	0.61	24.2	35	72	> 99	n.d.
3		8.90/54.9	0.69	27.0	36	66	> 99	n.d.
∅		8.47/52.2	0.65	25.7	36	65	> 99	> 200

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Eintrag	Zyklus	Einwaage <i>rac</i> -3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [mL]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> -Wert ^b (<i>S</i>)-3 [%]	<i>ee</i> -Wert ^c (<i>R</i>)-5 [%]	E-Wert ^d [%]
4		10.3/63.5	0.79	-/-	22	30	> 99	> 200
5	2	7.98/49.2	0.62	-/-	25	35	> 99	n.d.
6		13.0/80.1	1.00	-/-	19	22	> 99	n.d.
∅		10.4/64.2	0.80	-/-	22	29	> 99	> 200
7		-/-	-/-	-/-	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
8	3	8.15/49.9	0.63	-/-	22	26	> 99	> 200
9		13.2/81.3	1.02	-/-	16	19	> 99	> 200
∅		10.7/65.8	0.83	-/-	19	23	> 99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

Variante 2: Zugabe von „frischer CAL-A“ zu bereits verwendeter Substrat-Lösung



In einem Mikroreaktionsgefäß wurde der Alkohol *rac*-3 (0.08 M) vorgelegt und in Vinylacetat (6) gelöst. CAL-A (3.0 w/w) wurde zugegeben und die Suspension bei 25 °C und 800 rpm für 24 Stunden geschüttelt. Die Lipase wurde abfiltriert und frische CAL-A (3.0 w/w) (Eintrag 4-6) wurde zur Reaktionslösung zugegeben. Es wurde bei gleichbleibenden Bedingungen erneut für 24 Stunden weitergeschüttelt. Erneut wurde die Lipase abfiltriert und durch frische CAL-A (3.0 w/w) (Eintrag 7-9) ersetzt. Ein dritter Zyklus bei gleichen Reaktionsbedingungen und 24-stündiger Reaktionszeit wurde durchgeführt. Abschließend wurde das Enzym abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC bestimmt.

Tabelle 6-29: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Untersuchung der Deaktivierung der CAL-A nach Variante 2.

Eintrag	Zyklus	Einwaage <i>rac</i> -3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> -Wert ^b (<i>S</i>)-3 [%]	<i>ee</i> -Wert ^c (<i>R</i>)-5 [%]	E-Wert ^d [%]
1		9.74/60.0	750	29.2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2	1	9.21/56.8	710	27.3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

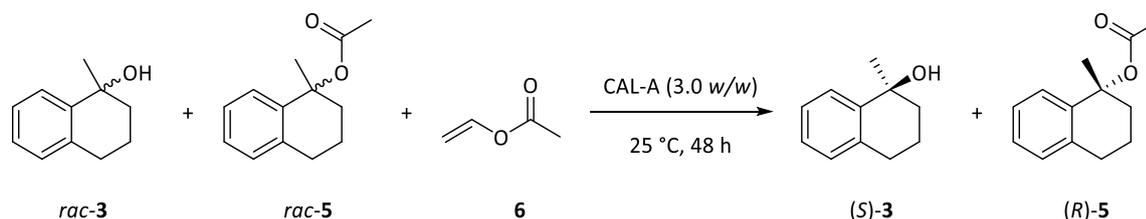
Experimenteller Teil

Eintrag	Zyklus	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Umsatz ^a	<i>ee</i> -Wert ^b	<i>ee</i> -Wert ^c	E-Wert ^d
		<i>rac</i> -3 [mg/μmol]	6 [μL]	CAL-A [mg]		(<i>S</i>)-3 [%]	(<i>R</i>)-5 [%]	
3		7.47/46.0	576	22.4	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
∅		8.81/54.3	679	26.3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4	2	-/-	-/-	27.0	44	81	> 99	> 200
5		-/-	-/-	29.4	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6		-/-	-/-	27.4	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
∅		-/-	-/-	27.9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7	3	-/-	-/-	-/-	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
8		-/-	-/-	30.2	47	89	> 99	> 200
9		-/-	-/-	27.6	49	94	> 99	> 200
∅		-/-	-/-	28.8	48	92	> 99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

6.3.2.11 Untersuchungen zur Produktinhibierung der kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-3

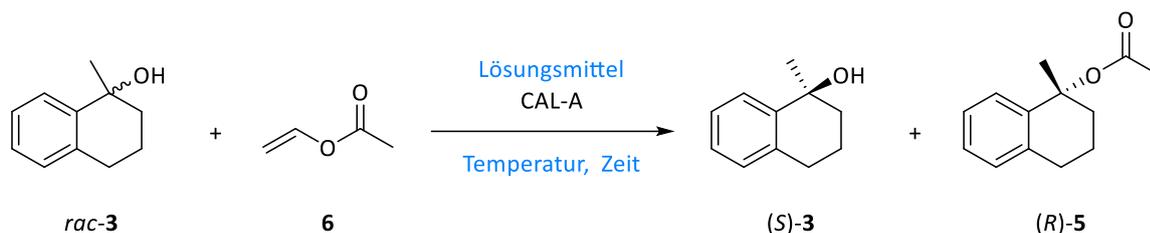
Variante 1 zur Untersuchung der Produktinhibierung



In einem Mikroreaktionsgefäß wurde eine Mischung aus Alkohol *rac*-3 (13.1 mg, 80.7 μmol, 0.08 M) und Acetat *rac*-5 (19.8 mg, 96.9 μmol, 1.20 Äq.) in Vinylacetat (**6**, 1.00 mL) gelöst. CAL-A (39.2 mg, 3.0 w/w) wurde zugegeben und die Suspension für 48 Stunden bei 25 °C und 800 rpm geschüttelt. Das Immobilisat wurde abfiltriert, das Lösungsmittel entfernt und der Umsatz mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt. Alkohol (*S*)-3 (28 %) und Acetat (*R*)-5 (72 %) konnten erhalten werden.

Experimenteller Teil

6.3.2.13 Präparativer Maßstab der enzymatisch-kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-**3**



Verwendung von Vinylacetat (**6**)

In einem Erlenmeyerkolben wurde der Alkohol *rac*-**3** (509 mg, 3.14 mmol, 1.00 Äq.) vorgelegt und in Vinylacetat (**6**, 4.65 mL, 50.2 mmol, 16.0 Äq.) gelöst. CAL-A (254 mg, 0.5 w/w, > 500 U/g) wurde zugegeben und die Suspension wurde bei 35 °C für 24 Stunden bei 120 rpm geschüttelt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde das Immobilisat abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Gradient von 5 % - 40 % Ethylacetat in Cyclohexan, 75 mL/min, Biotage SNAP Ultra 25 g, Silica) aufgereinigt. (S)-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol ((S)-**3**, 330 mg, 2.03 mmol, 65 %, 41 % *ee*) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, 210 nm, t_{R1} = 13.3 min, t_{R2} = 15.3 min.

Verwendung von Vinylacetat (**6**) und einem SpinChem® Reaktor

CAL-A (1.05 g, 1.02 w/w, > 500 U/g) wurde eingewogen und gleichmäßig in die vier Kammern des SpinChem® Reaktors verteilt. Der Alkohol *rac*-**3** (1.07 g, 6.60 mmol, 0.08 M) wurde in Vinylacetat (**6**, 80.0 mL) gelöst und ebenfalls in den Reaktor gegeben. Bei 744 U/min und 25 °C wurde für sechs Stunden gerührt. Anschließend wurde die Lösung abgelassen und das Lösungsmittel entfernt. Es konnte ein Umsatz zum Acetat (15 %, >99 % *ee*) erzielt werden. Das Produkt konnte jedoch nicht isoliert werden.

Verwendung von Diisopropylether)

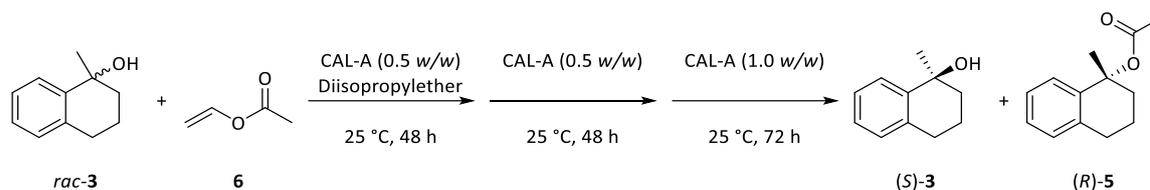
In einem Erlenmeyerkolben wurde der Alkohol *rac*-**3** (500 mg, 3.08 mmol, 0.08 M) vorgelegt, mit Vinylacetat (**6**, 2.85 mL, 30.8 mmol, 10 Äq.) versetzt und in Diisopropylether (35.6 mL) gelöst.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Anschließend wurde CAL-A (500 mg, 1.00 w/w, > 500 U/g) zugegeben und die Suspension für 120 Stunden bei 25 °C und 150 rpm geschüttelt. Das Immobilisat wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (9 % Ethylacetat in Cyclohexan) aufgereinigt. (S)-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol ((S)-**3**) (293 mg, 1.81 mmol, 59 %, 54 % *ee*) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, 210 nm, t_{R1} = 12.6 min, t_{R2} = 14.5 min.

Variante 2 der kinetischen Racematspaltung mittels gestaffelter Zugabe der CAL-A



In einem Mikroreaktionsgefäß wurde der Alkohol *rac-3* (54.3mg, 0.33 mmol, 0.08 M) vorgelegt und in Diisopropylether (3.82 mL) gelöst. Anschließend wurden Vinylacetat (**6**, 310 μL , 3.35 mmol, 10 Äq.) und CAL-A (27.3 mg, > 500 U/g, 0.50 w/w) zugegeben und die Suspension bei 25 °C für 48 Stunden gerührt. Es wurde ein Aliquot entnommen und weitere CAL-A (28.5 mg, > 500 U/g, 0.50 w/w) zugegeben und für weitere 48 Stunden gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde ein Aliquot entnommen und frische CAL-A (55.1mg, > 500 U/g, 1.00 w/w) zugegeben und für 72 Stunden weitergerührt. Das Immobilisat wurde abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Umsatz wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und der Enantiomerenüberschuss mittels HPLC-Chromatographie bestimmt.

Tabelle 6-32: Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac-3* mit gestaffelter Zugabe von CAL-A nach Variante 2.

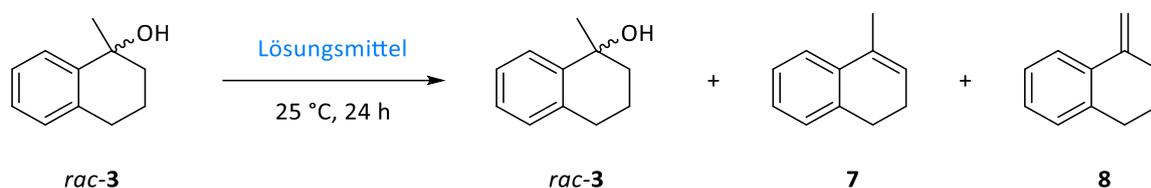
Eintrag	Umsatz ^a	<i>ee</i> -Wert ^b	<i>ee</i> -Wert ^c	E-Wert ^d
	[%]	(<i>S</i>)- 3 [%]	(<i>R</i>)- 5 [%]	[%]
1	46	88	> 99	> 200

^abestimmt per $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

Experimenteller Teil

6.3.3 Stabilität von Substrat *rac-3* und Produkt *rac-5* in unterschiedlichen Lösungsmitteln

6.3.3.1 Stabilität des Alkohols *rac-3*



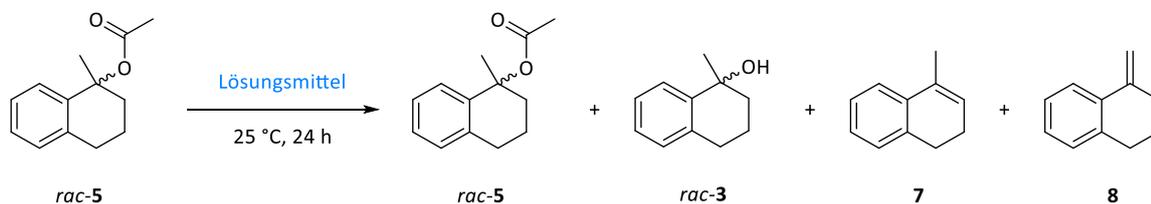
In einem NMR-Röhrchen wurde der tertiäre Alkohol *rac-3* (1 Äq.) vorgelegt und in zur Analytik der Substanzen verwendeten Lösungsmitteln gelöst. Direkt nach der Abfüllung wurde ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen. Anschließend wurde das NMR für 24 Stunden bei Raumtemperatur gelagert. Nach Ablauf der Zeit wurde ein weiteres $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen.

Tabelle 6-33: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse des Stabilitätstests des Alkohols *rac-3* in diversen Lösungsmitteln.

Eintrag	Lösungsmittel	Einwaage	Einwaage	Zeit	<i>rac-3</i> ^a	<i>rac-5</i> ^a	Nebenprodukte ^a	
		<i>rac-3</i> [mg/μmol]	Lösungsmittel [μL]				7 [%]	8 [%]
1	CDCl ₃	15.0/92.5	750	0	100	0	0	0
2				24	100	0	0	0
3	C ₆ D ₆	15.0/92.5	750	0	100	0	0	0
4				24	100	0	0	0
5	Isopropanol	9.90/61.0	762	24	100	0	0	0

^abestimmt per $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie.

6.3.3.2 Stabilität des Acetats *rac-5*



In einem NMR-Röhrchen wurde das Acetat *rac-5* (1 Äq.) vorgelegt und in zur Analytik verwendeten Lösungsmitteln gelöst. Direkt nach der Abfüllung wurde ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen. Anschließend wurde das NMR für 24 Stunden bei Raumtemperatur gelagert. Nach Ablauf der Zeit wurde ein weiteres $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Tabelle 6-34: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse des Stabilitätstests des Acetats *rac-5* in diversen Lösungsmitteln.

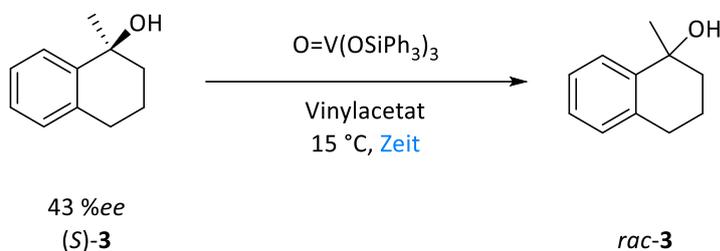
Eintrag	Lösungsmittel	Einwaage	Einwaage	Zeit	<i>rac-3</i> ^a	<i>rac-5</i> ^a	Nebenprodukte ^a	
		<i>rac-3</i> [mg/μmol]	Lösungsmittel [μL]				7 [%]	8 [%]
1	CDCl ₃	15.0/92.5	750	0	0	100	0	0
2				24	88	0	9	3
3	C ₆ D ₆	15.0/92.5	750	0	0	100	0	0
4				24	0	100	0	0
5	Isopropanol	9.84/48.2	603	24	0	100	0	0

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie.

Experimenteller Teil

6.3.4 Racemisierung von (*S*)-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol ((*S*)-**3**) mit Tris(triphenylsiloxo)-oxovanadium (V)

6.3.4.1 AVV8: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Racemisierung von (*S*)-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol ((*S*)-**3**) mit Tris(triphenylsiloxo)-oxovanadium (V)



In einem Mikroreaktionsgefäß wurde der enantiomerenangereicherte Alkohol (*S*)-**3** (1 Äq.) vorgelegt und in Vinylacetat (**6**, 16 Äq.) gelöst. Tris(triphenylsiloxo)-oxovanadium (V) (10 mol%) wurde als Katalysator hinzugegeben. Gegebenenfalls wurde destilliertes Wasser (2 µL) zugesetzt. Die Suspension wurde in einem Thermoschüttler bei 15 °C und 800 rpm für 24 Stunden geschüttelt. Nach beendeter Reaktionszeit wurden das Immobilisat abfiltriert, der Rückstand mit Lösungsmittel gewaschen und das Lösungsmittel anschließend entfernt. Falls ein Wasserzusatz verwendet wurde, wurde der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC-Chromatographie bestimmt. Der *ee*-Wert des Alkohols (*S*)-**3** lag zu Beginn der Reaktion bei 43 %*ee*.

6.3.4.2 Kinetische Untersuchung der Racemisierung des Alkohols (*S*)-**3**

Der Versuch wurde gemäß AVV8 durchgeführt. Abweichend von AVV8 wurde eine Substratkonzentration von 0.08 M in Vinylacetat (**6**) gewählt. Nach 1 Stunde, 2 Stunden, 4 Stunden, 5 Stunden und 7 Stunden wurde jeweils das Immobilisat einer Reaktion abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt.

Tabelle 6-35: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Reaktionskinetik der Racemisierung von (*S*)-**3**.

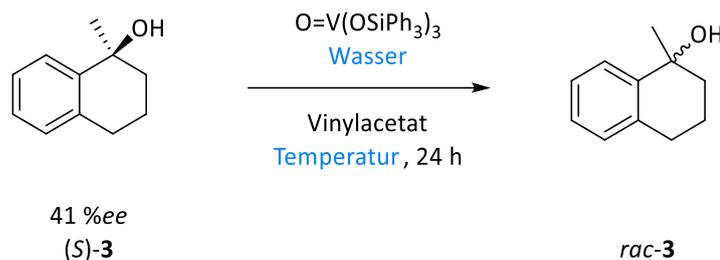
Eintrag	Einwaage (<i>S</i>)- 3 [mg/µmol]	Einwaage 6 [µL]	Einwaage VO(OSiPh ₃) ₃ [mg/µmol]	Zeit [h]	Anteil ^a 3 [%]	<i>ee</i> -Wert ^b (<i>S</i>)- 3 [%]
1	6.26/38.6	488	3.45/3.86	1	n.d.	n.d.
2	6.24/38.5	476	3.51/3.93	2	n.d.	n.d.
3	6.60/40.7	513	4.01/4.49	4	n.d.	n.d.
4	7.32/45.1	563	4.23/4.74	5	n.d.	n.d.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Eintrag	Einwaage (S)-3 [mg/ μ mol]	Einwaage 6 [μ L]	Einwaage VO(OSiPh ₃) ₃ [mg/ μ mol]	Zeit [h]	Anteil ^a 3 [%]	ee-Wert ^b (S)-3 [%]
5	9.75/60.1	751	5.56/6.23	7	n.d.	n.d.

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

6.3.4.3 Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der Racemisierung des Alkohols (S)-3



Racemisierung bei 15 °C Reaktionstemperatur

Der Versuch wurde gemäß AVV8 durchgeführt.

Tabelle 6-36: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse für die Racemisierung des tertiären Alkohols (S)-3 bei 15 °C Reaktionstemperatur.

Eintrag	Einwaage (S)-3 [mg/ μ mol]	Einwaage 6 [μ L/mmol]	Einwaage VO(OSiPh ₃) ₃ [mg/ μ mol]	Wasserzusatz [μ L/mmol]	Anteil ^a 3 [%]	ee-Wert ^b (S)-3 [%]
1	7.8/48	71/0.8	4.3/4.8	-/-	n.d.	28
2	7.4/45	67/0.7	4.2/4.7	-/-	n.d.	28
3	8.8/54	80/0.9	5.4/6.0	-/-	n.d.	35
∅	8.0/49	73/0.8	4.6/5.2	-/-	n.d.	30
4	9.5/58	86/0.9	5.8/6.5	2.0/0.1	n.d.	33
5	7.5/46	68/0.7	4.7/5.3	2.0/0.1	n.d.	29
∅	8.5/52	77/0.8	5.3/5.9	2.0/0.1	n.d.	31

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Racemisierung bei 25 °C Reaktionstemperatur

Der Versuch wurde gemäß AVV8 durchgeführt. Abweichend von AVV8 wurde eine Reaktionstemperatur von 25 °C gewählt.

Experimenteller Teil

Tabelle 6-37: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Racemisierung des tertiären Alkohols (S)-**3** bei 25 °C Reaktionstemperatur.

Eintrag	Einwaage (S)- 3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage VO(OSiPh ₃) ₃ [mg/μmol]	Wasserzusatz [μL/mmol]	Anteil ^a 3 [%]	ee-Wert ^b (S)- 3 [%]
1	5.7/35	52/0.6	3.8/4.2	-/-	n.d.	21
2	6.7/41	61/0.7	3.9/4.3	-/-	n.d.	21
3	5.6/34	51/0.6	5.0/5.5	-/-	n.d.	16
∅	6.0/37	55/0.6	4.2/4.7	-/-	n.d.	19

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Racemisierung bei einer Reaktionstemperatur von 50 °C

Der Versuch wurde gemäß AVV8 durchgeführt. Abweichend von AVV8 wurde eine Reaktionstemperatur von 50 °C gewählt.

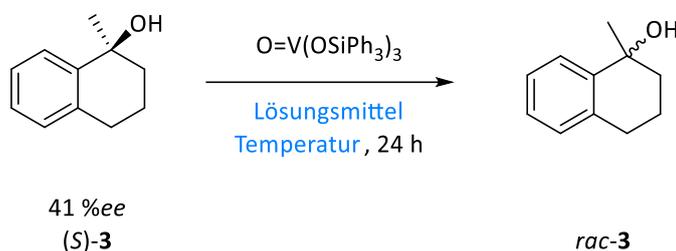
Tabelle 6-38: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Racemisierung des tertiären Alkohols (S)-**3** bei 50 °C Reaktionstemperatur.

Eintrag	Einwaage (S)- 3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage VO(OSiPh ₃) ₃ [mg/μmol]	Wasserzusatz [μL/mmol]	Anteil ^a 3 [%]	ee-Wert ^b (S)- 3 [%]
1	8.4/52	77/0.8	5.0/5.5	-/-	n.d.	1
2	11/67	99/1.1	6.6/7.4	-/-	n.d.	5
3	7.4/45	67/0.7	4.1/4.6	-/-	n.d.	16
∅	8.9/55	81/0.9	5.2/5.8	-/-	n.d.	7
4	8.2/51	75/0.8	5.0/5.5	2.0/0.1	n.d.	20
5	7.6/47	69/0.7	4.4/4.9	2.0/0.1	n.d.	21
∅	7.9/49	72/0.8	4.7/5.2	2.0/0.1	n.d.	21

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

6.3.4.4 AVV9: Untersuchung der Lösungsmittelabhängigkeit der Racemisierung des Alkohols *rac*-3



In einem Mikroreaktionsgefäß wurde der enantiomerenangereicherte Alkohol (S)-3 (0.08 M) vorgelegt und in einem Lösungsmittel gelöst. Tris(triphenylsiloxy)-oxovanadium(V) (10 mol%) wurde als Katalysator hinzugegeben. Gegebenenfalls wurde Wasser (3 Äq.) zugesetzt. Die Suspension wurde in einem Thermoschüttler bei 35 °C und 800 rpm für 24 Stunden geschüttelt. Nach beendeter Reaktionszeit wurden das Immobilisat abfiltriert, der Rückstand mit Lösungsmittel gewaschen und das Lösungsmittel anschließend entfernt. Bei einem Zusatz von Wasser zum Reaktionsgemisch wurde der Rückstand zusätzlich im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC-Chromatographie bestimmt. Der *ee*-Wert lag zu Beginn der Reaktion bei 41 %*ee*.

Racemisierung unter Verwendung von Vinylacetat (6) als Lösungsmittel

Verwendung einer Reaktionstemperatur von 25 °C

Der Versuch wurde gemäß AVV9 in Vinylacetat (6) durchgeführt. Abweichend von AVV9 wurde eine Reaktionstemperatur von 25 °C gewählt.

Tabelle 6-39: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Vinylacetat (6) bei 25 °C.

Eintrag	Einwaage (S)-3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL]	Einwaage VO(OSiPh ₃) ₃ [mg/μmol]	Wasserzusatz [μL/mmol]	Anteil ^a 3 [%]	<i>ee</i> -Wert ^b (S)-3 [%]
1	9.02/55.6	695	4.93/5.52	-/-	n.d.	41
2	9.38/57.8	773	5.80/6.49	-/-	n.d.	37
∅	9.20/56.7	734	5.37/6.00	-/-	n.d.	39

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Experimenteller Teil

Verwendung einer Reaktionstemperatur von 35 °C

Der Versuch wurde gemäß AVV9 in Vinylacetat (**6**) durchgeführt.

Tabelle 6-40: Einwaagen, Messdaten und Ergebnisse der Racemisierung von (*S*)-**3** in Vinylacetat (**6**) bei 35 °C.

Eintrag	Einwaage (<i>S</i>)- 3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL]	Einwaage VO(OSiPh ₃) ₃ [mg/μmol]	Wasserzusatz [μL/mmol]	Anteil ^a 3 [%]	ee-Wert ^b (<i>S</i>)- 3 [%]
1	9.53/58.7	734	5.4/6.0	-/-	n.d.	37
2	10.1/62.3	778	8.1/9.1	-/-	n.d.	1
∅	9.82/60.5	756	6.7/7.6	-/-	n.d.	19
3	11.2/69.0	859	6.4/7.1	3.7/0.21	n.d.	23
4	11.0/67.8	851	6.2/6.9	3.7/0.21	n.d.	7
5	10.1/62.3	781	5.6/6.2	3.4/0.19	n.d.	10
∅	10.8/66.6	830	6.1/6.7	3.6/0.20	n.d.	13

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Verwendung einer Reaktionstemperatur von 50 °C

Der Versuch wurde gemäß AVV9 in Vinylacetat (**6**) durchgeführt. Abweichend von AVV9 wurde eine Reaktionstemperatur von 50 °C gewählt.

Tabelle 6-41: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (*S*)-**3** in Vinylacetat (**6**) bei 50 °C.

Eintrag	Einwaage (<i>S</i>)- 3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL]	Einwaage VO(OSiPh ₃) ₃ [mg/μmol]	Wasserzusatz [μL/mmol]	Verbleibender ^a 3 [%]	ee-Wert ^b (<i>S</i>)- 3 [%]
1	12.9/79.6	996	7.20/8.06	-/-	n.d.	25
2	7.69/47.4	593	4.50/5.04	-/-	n.d.	31
∅	10.3/63.5	795	5.85/6.55	-/-	n.d.	28

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Racemisierung unter Verwendung von Isooctan als Lösungsmittel

Verwendung einer Reaktionstemperatur von 25 °C

Der Versuch wurde gemäß AVV9 in Isooctan durchgeführt. Abweichend von AVV9 wurde eine Temperatur von 25 °C gewählt.

Tabelle 6-42: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Isooctan bei 25 °C.

Eintrag	Einwaage (S)-3 [mg/μmol]	Einwaage Isooctan [μL]	Einwaage VO(OSiPh ₃) ₃ [mg/μmol]	Wasserzusatz [μL/mmol]	Anteil ^a 3 [%]	ee-Wert ^b (S)-3 [%]
1	9.21/56.8	750	5.60/34.5	-/-	n.d.	40

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Verwendung einer Reaktionstemperatur von 35 °C

Der Versuch wurde gemäß AVV9 in Isooctan durchgeführt.

Tabelle 6-43: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Isooctan bei 35 °C.

Eintrag	Einwaage (S)-3 [mg/μmol]	Einwaage Isooctan [μL]	Einwaage VO(OSiPh ₃) ₃ [mg/μmol]	Wasserzusatz [μL/mmol]	Anteil ^a 3 [%]	ee-Wert ^b (S)-3 [%]
1	10.6/65.3	814	6.4/7.1	-/-	n.d.	6
2	10.9/67.2	836	6.0/6.8	-/-	n.d.	15
∅	10.8/66.6	825	6.2/7.0	-/-	n.d.	11
3	10.0/61.6	769	7.6/8.6	3.3/0.18	n.d.	39
4	10.3/63.4	791	5.7/6.4	3.4/0.19	n.d.	36
5	11.7/72.1	899	6.9/7.8	3.9/0.22	n.d.	37
∅	10.7/66.0	820	6.7/7.6	3.5/0.19	n.d.	37

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Experimenteller Teil

Verwendung einer Reaktionstemperatur von 50 °C

Der Versuch wurde gemäß AVV9 in Isooctan durchgeführt. Abweichend von AVV9 wurde eine Reaktionstemperatur von 50 °C gewählt.

Tabelle 6-44: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-**3** in Isooctan bei 50 °C.

Eintrag	Einwaage (S)- 3 [mg/μmol]	Einwaage Isooctan [μL]	Einwaage VO(OSiPh ₃) ₃ [mg/μmol]	Wasserzusatz [μL/mmol]	Anteil ^a 3 [%]	ee-Wert ^b (S)- 3 [%]
1	9.21/56.8	750	5.60/6.27	-/-	n.d.	34

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Racemisierung unter Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel

Verwendung einer Reaktionstemperatur von 25 °C

Der Versuch wurde gemäß AVV9 in Acetonitril durchgeführt. Abweichend von AVV9 wurde eine Reaktionstemperatur von 25 °C gewählt.

Tabelle 6-45: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-**3** in Acetonitril bei 25 °C.

Eintrag	Einwaage (S)- 3 [mg/μmol]	Einwaage MeCN [μL]	Einwaage VO(OSiPh ₃) ₃ [mg/μmol]	Wasserzusatz [μL/mmol]	Anteil ^a 3 [%]	ee-Wert ^b (S)- 3 [%]
1	9.32/57.4	718	5.4/6.0	3.1/0.17	n.d.	60
2	10.3/63.5	791	6.4/7.2	3.4/0.19	n.d.	99
3	10.4/64.1	798	6.2/7.0	3.4/0.19	n.d.	99
∅	10.0/61.7	769	6.0/6.7	3.3/0.18	n.d.	86

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Verwendung einer Reaktionstemperatur von 35 °C

Der Versuch wurde gemäß AVV9 in Acetonitril durchgeführt.

Tabelle 6-46: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-**3** in Acetonitril bei 35 °C.

Eintrag	Einwaage (S)- 3 [mg/μmol]	Einwaage MeCN [μL]	Einwaage VO(OSiPh ₃) ₃ [mg/μmol]	Wasserzusatz [μL/mmol]	Anteil ^a 3 [%]	ee-Wert ^b (S)- 3 [%]
1	10.9/67.2	835	6.1/6.83	-/-	n.d.	65

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Verwendung einer Reaktionstemperatur von 50 °C

Der Versuch wurde gemäß AVV9 in Acetonitril durchgeführt. Abweichend von AVV9 wurde eine Reaktionstemperatur von 50 °C gewählt.

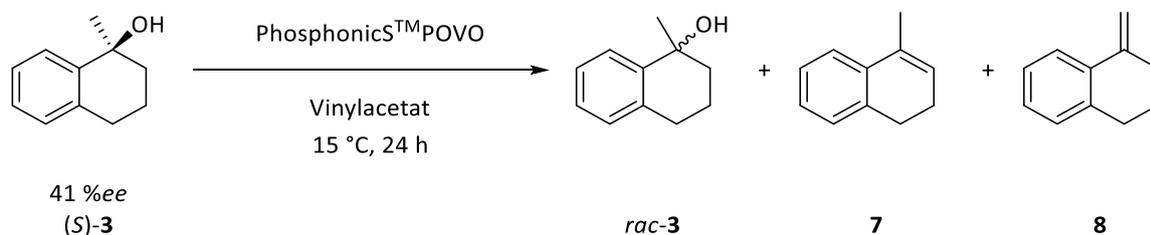
Tabelle 6-47: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-**3** in Acetonitril bei 50 °C.

Eintrag	Einwaage (S)- 3 [mg/μmol]	Einwaage MeCN [μL]	Einwaage VO(OSiPh ₃) ₃ [mg/μmol]	Wasserzusatz [μL/mmol]	Anteil ^a 3 [%]	ee-Wert ^b (S)- 3 [%]
1	8.80/54.2	678	4.90/5.49	-/-	n.d.	n. d.

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

6.3.5 Racemisierung von (*S*)-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol ((*S*)-**3**) mit PhosphonicS™ POVO

6.3.5.1 AVV10: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Racemisierung von (*S*)-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol ((*S*)-**3**) mit PhosphonicS™ POVO



In einem Mikroreaktionsgefäß wurde der enantiomerenangereicherte Alkohol (*S*)-**3** (0.08 M) vorgelegt und in Vinylacetat (**6**) gelöst. PhosphonicS™ POVO (PS POVO) wurde als Katalysator (10 mol%, 0.35 mmol/g) zugegeben. Die Suspension wurde für 24 Stunden bei 15 °C und 800 rpm geschüttelt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde das Immobilisat abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC-Chromatographie bestimmt. Der *ee*-Wert des Alkohols (*S*)-**3** lag zu Beginn der Reaktion bei 41 %*ee*.

6.3.5.2 Kinetische Untersuchung der Racemisierung des Alkohols (*S*)-**3**

Der Versuch wurde gemäß AVV10 durchgeführt. Nach der, in Tabelle 6-48 angegebenen Reaktionszeit wurde das Immobilisat von jeweils einem Reaktionsansatz abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt.

Tabelle 6-48: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Untersuchung der Racemisierung von Alkohol (*S*)-**3**.

Eintrag	Einwaage (<i>S</i>)- 3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [mL]	Einwaage PS POVO [mg/μmol]	Zeit [h]	Anteil ^a 3 [%]	Nebenprodukte 7 [%]	8 [%]	<i>ee</i> -Wert ^b (<i>S</i>)- 3 [%]
1	9.08/56.0	0.70	16.2/5.67	1	83	14	3	22
2	8.14/50.2	0.63	15.4/5.39	2	80	16	4	18
3	7.80/48.1	0.60	13.7/4.80	3	75	20	5	13
4	13.9/85.7	1.06	24.2/8.47	4	63	31	6	10
5	11.8/72.7	0.91	24.0/8.40	5	53	39	8	4
6	20.3/125	1.50	34.1/11.9	6	52	41	7	7
7	11.6/71.5	0.89	20.8/7.28	7	48	43	9	5

Experimenteller Teil

Racemisierung bei 25 °C Reaktionstemperatur

Der Versuch wurde gemäß AVV10 durchgeführt. Abweichend von AVV10 wurde eine Reaktionstemperatur von 25 °C gewählt.

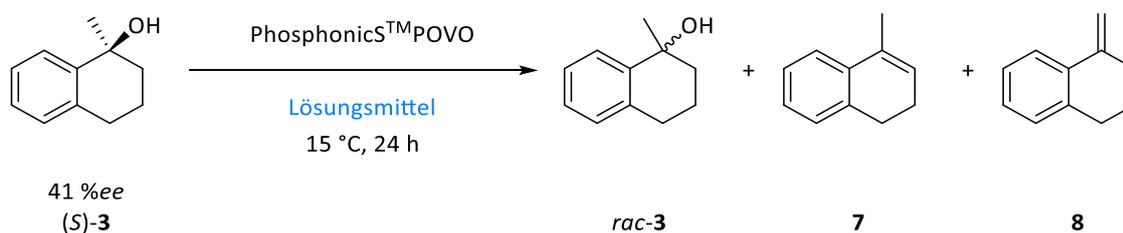
Tabelle 6-50: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-**3** bei 25 °C.

Eintrag	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Anteil ^a	Nebenprodukte		<i>ee</i> -Wert ^b
	(S)- 3 [mg/μmol]	6 [mL]	PS POVO [mg/μmol]		3 [%]	7 [%]	
1	11.0/67.8	846	20.2/7.07	6	81	13	0
2	9.28/57.2	715	16.6/5.81	6	82	12	0
3	9.79/60.3	754	18.0/6.30	5	83	12	0
∅	10.0/61.8	772	18.3/6.39	6	82	12	0

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

6.3.5.4 AVV11: Untersuchung der Lösungsmittelabhängigkeit der Racemisierung des Alkohols

(S)-**3**



In einem Mikroreaktionsgefäß wurde der Alkohol (S)-**3** (0.08 M) vorgelegt und in einem Lösungsmittel gelöst. Anschließend wurde PS POVO als Katalysator (10 mol%) zugegeben und die Suspension für 24 Stunden bei 15 °C geschüttelt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde das Immobilisat abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC-Chromatographie bestimmt. Der *ee*-Wert des Alkohols (S)-**3** lag zu Beginn der Reaktion bei 41 %*ee*.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Verwendung von Vinylacetat (6) als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV11 in Vinylacetat (6) durchgeführt.

Tabelle 6-51: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Racemisierung von (S)-3 in Vinylacetat (6).

Eintrag	Einwaage (S)-3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [mL]	Einwaage PS POVO [mg/μmol]	Anteil ^a 3 [%]	Nebenprodukte 7 8 [%]		ee-Wert ^b (S)-3 [%]
1	12.3./75.8	950	21.8/7.63	n.d.	n.d.	n.d.	0

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV11 durchgeführt und es wurde Acetonitril als Lösungsmittel verwendet.

Tabelle 6-52: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Acetonitril.

Eintrag	Einwaage (S)-3 [mg/μmol]	Einwaage MeCN [mL]	Einwaage PS POVO [mg/μmol]	Anteil ^a 3 [%]	Nebenprodukte 7 8 [%]		ee-Wert ^b (S)-3 [%]
1	12.0/74.0	925	20.8/7.28	9	79	12	n.d.

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Verwendung von Isooctan als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV11 durchgeführt und es wurde Isooctan als Lösungsmittel verwendet.

Tabelle 6-53: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Isooctan.

Eintrag	Einwaage (S)-3 [mg/μmol]	Einwaage Isooctan [mL]	Einwaage PS POVO [mg/μmol]	Anteil ^a 3 [%]	Nebenprodukte 7 8 [%]		ee-Wert ^b (S)-3 [%]
1	10.1/62.3	775	18.5/6.48	3	93	4	n.d.

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Verwendung von Ethylacetat als Lösungsmittel

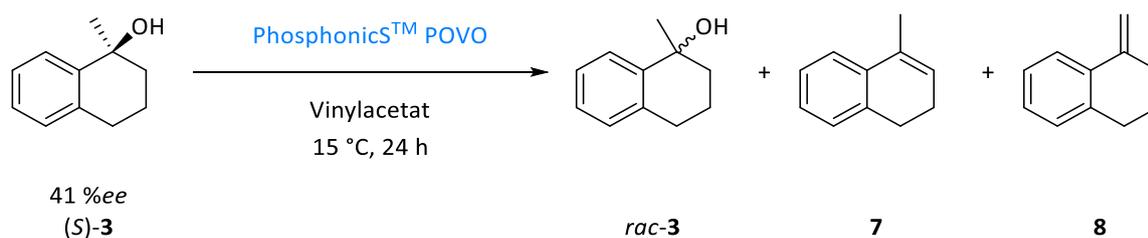
Der Versuch wurde gemäß AVV11 durchgeführt und es wurde Ethylacetat als Lösungsmittel verwendet.

Tabelle 6-54: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Ethylacetat.

Eintrag	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Anteil ^a	Nebenprodukte		ee-Wert ^b
	(S)-3	EtOAc	PS POVO		3	7	
	[mg/μmol]	[mL]	[mg/μmol]	[%]	[%]	[%]	(S)-3
							[%]
1	9.80/60.4	750	17.0/5.95	56	37	7	12

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

6.3.5.5 AVV12: Untersuchung des Einflusses der Katalysatormenge auf die Racemisierung von (S)-3



In einem Mikroreaktionsgefäß wurde der Alkohol (S)-3 (0.08 M) vorgelegt und in Vinylacetat (6) gelöst. Anschließend wurde PS POVO (0.35 mmol/g) als Katalysator hinzugegeben. Die Suspension wurde für 24 Stunden bei 15 °C geschüttelt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde das Immobilisat abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und der Enantiomerenüberschuss mittels HPLC bestimmt.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Einsatz von 10 mol% PS POVO

Der Versuch wurde gemäß AVV12 durchgeführt und es wurden 10 mol% PS POVO eingesetzt.

Tabelle 6-55: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-**3** mit 10 mol% PS POVO.

Eintrag	Einwaage (S)- 3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [mL]	Einwaage PS POVO [mg/μmol]	Anteil ^a 3 [%]	Nebenprodukte 7 8 [%] [%]		ee-Wert ^b (S)- 3 [%]
1	10.9/67.2	838	19.2/6.72	25	64	11	0

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Einsatz von 5 mol% PS POVO

Der Versuch wurde gemäß AVV12 durchgeführt und es wurden 5 mol% PS POVO eingesetzt.

Tabelle 6-56: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Racemisierung von (S)-**3** mit 5 mol% PS POVO.

Eintrag	Einwaage (S)- 3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [mL]	Einwaage PS POVO [mg/μmol]	Anteil ^a 3 [%]	Nebenprodukte 7 8 [%] [%]		ee-Wert ^b (S)- 3 [%]
1	11.8/72.7	900	10.1/3.54	65	30	5	11

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Einsatz von 1 mol% PS POVO

Der Versuch wurde gemäß AVV12 durchgeführt und es wurde 1 mol% PS POVO eingesetzt.

Tabelle 6-57: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-**3** mit 1 mol% PS POVO.

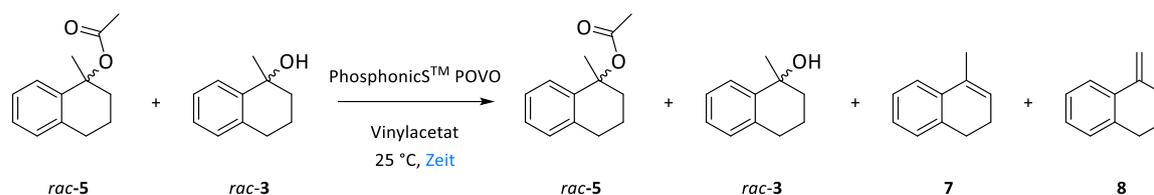
Eintrag	Einwaage (S)- 3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [mL]	Einwaage PS POVO [mg/μmol]	Anteil ^a 3 [%]	Nebenprodukte 7 8 [%] [%]		ee-Wert ^b (S)- 3 [%]
1	15.5/95.5	1.20	2.95/1.03	86	11	3	26

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Eintrag	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Zeit	<i>rac</i> -3 ^a	<i>rac</i> -5 ^a	Nebenprodukte ^a	
	<i>rac</i> -5	6	PS POVO				7	8
	[mg/μmol]	[μL]	[mg]	[h]	[%]	[%]	[%]	[%]
10	7.42/36.3	454	10.2	24	0	0	83	17
11	7.17/35.1	439	14.6	48	0	0	83	17

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie.

 6.3.5.7 Zersetzung einer Mischung aus Alkohol *rac*-3 und Acetat *rac*-5 in Vinylacetat (6) mit PS POVO


Reaktion im Schlenkrohr

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde eine 1:1 Mischung aus Alkohol *rac*-3 (13.0 mg, 80.1 mmol, 1 Äq.) und Acetat *rac*-5 (17.0 mg, 83.2 mmol, 1 Äq.) vorgelegt und in Vinylacetat (6) (1.00 mL, 10.8 mmol) gelöst. Anschließend wurde PS POVO (22.9 mg, 8.02 μmol, 10 mol%) zugegeben und die Suspension wurde bei 15 °C gerührt. Nach 0 h, 5 h, 10 h und 24 h wurde jeweils eine Probe entnommen und mittels ¹H-NMR-Spektroskopie vermessen und ausgewertet.

Tabelle 6-60: Ergebnisse der Zersetzung einer Mischung aus Alkohol *rac*-3 und Acetat *rac*-5 in Vinylacetat (6) mit PS POVO unter Schlenk-Bedingungen.

Eintrag	Zeit	<i>rac</i> -3 ^a	<i>rac</i> -5 ^a	Nebenprodukte ^a	
	[h]	[%]	[%]	7	8
				[%]	[%]
1	0	55	43	2	<1
2	5	53	3	36	8
3	10	38	1	50	11
4	24	24	0	63	13

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie.

Experimenteller Teil

Reaktion im Mikroreaktionsgefäß

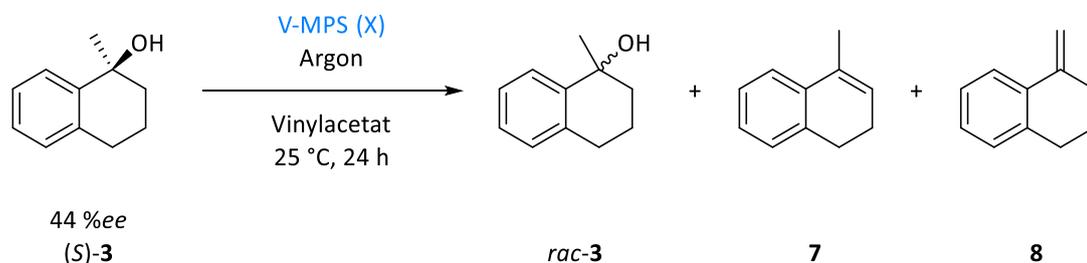
In einem Mikroreaktionsgefäß wurde eine 1:1 Mischung aus Alkohol *rac-3* (13.0 mg, 80.1 mmol, 1 Äq.) und Acetat *rac-5* (17.0 mg, 83.2 mmol, 1 Äq.) vorgelegt und in Vinylacetat (**6**) (1.00 mL 10.8 mmol) gelöst. Anschließend wurde PS POVO (22.9 mg, 8.02 µmol, 10 mol%) zugegeben und die Suspension wurde bei 15 °C gerührt. Nach 0 h, 5 h, 10 h und 24 h wurde jeweils eine Probe entnommen und mittels ¹H-NMR-Spektroskopie vermessen und ausgewertet.

Tabelle 6-61: Ergebnisse der Zersetzung einer Mischung aus Alkohol *rac-3* und Acetat *rac-5* in Vinylacetat (**6**) mit PS POVO im Mikroreaktionsgefäß.

Eintrag	Zeit [h]	<i>rac-3</i> ^a [%]	<i>rac-5</i> ^a [%]	Nebenprodukte ^a	
				7 [%]	8 [%]
1	0	60	39	< 1	< 1
2	5	43	2	45	10
3	10	29	0	60	11
4	24	19	0	67	13

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie.

6.3.6 Racemisierung von (*S*)-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol ((*S*)-**3**) mit V-MPS Katalysatoren

 6.3.6.1 AVV13: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Racemisierung von (*S*)-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol ((*S*)-**3**) mit diversen V-MPS Katalysatoren


mit X = 4, 4(k), 5

In einem mit Argon überschichteten Mikroreaktionsgefäß wurde der Alkohol (*S*)-**3** (1 Äq., 0.08 M, 44 %*ee*) vorgelegt und in Vinylacetat (**6**) gelöst. V-MPS (X) (1 mol%) wurde zugegeben und die Suspension wurde nach erneutem Fluten mit Argon für 24 Stunden bei 25 °C gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde das Immobilisat über einen Spritzenfilter (0.20 µm) abfiltriert, der Filter mit Lösungsmittel gewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und der Enantiomerenüberschuss mittels HPLC bestimmt.

Einsatz von V-MPS4

Der Versuch wurde gemäß AVV13 mit einem V-MPS4 Katalysator (0.25 mmol/g) durchgeführt.

Tabelle 6-62: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (*S*)-**3** mit V-MPS4.

Eintrag	Einwaage (<i>S</i>)- 3 [mg/µmol]	Einwaage 6 [mL]	Einwaage V-MPS4 [mg/µmol]	Anteil ^a 3 [%]	Nebenprodukte 7 8 [%] [%]		<i>ee</i> -Wert ^b (<i>S</i>)- 3 [%]
1	15.0/92.5	1.20	3.70/0.93	66	29	5	16

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Experimenteller Teil

Einsatz von V-MPS4(k)

Der Versuch wurde gemäß AVV13 durchgeführt und es wurde ein V-MPS4(k) Katalysator (0.25 mmol/g) verwendet.

Tabelle 6-63: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 mit V-MPS4(k).

Eintrag	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Anteil ^a	Nebenprodukte		ee-Wert ^b
	(S)-3 [mg/μmol]	6 [mL]	V-MPS4(k) [mg/μmol]	3 [%]	7 [%]	8 [%]	(S)-3 [%]
1	15.0/92.5	1.20	3.70/0.93	95	4	1	30

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Einsatz von V-MPS5

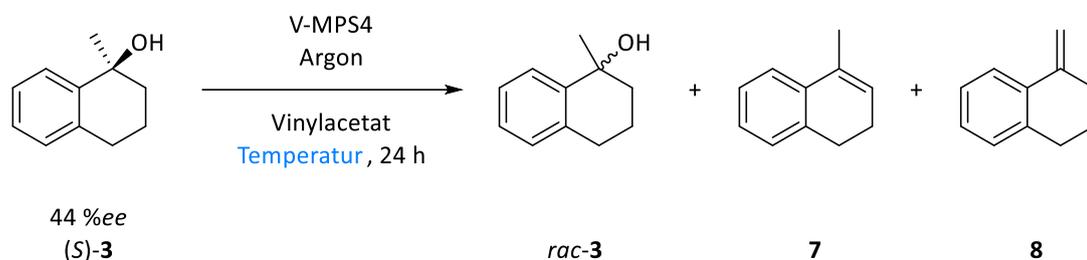
Der Versuch wurde gemäß AVV13 durchgeführt und es wurde der V-MPS5-Katalysator (0.19 mmol/g) verwendet.

Tabelle 6-64: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 mit V-MPS5.

Eintrag	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Anteil ^a	Nebenprodukte		ee-Wert ^b
	(S)-3 [mg/μmol]	6 [mL]	V-MPS5 [mg/μmol]	3 [%]	7 [%]	8 [%]	(S)-3 [%]
1	15.0/92.5	1.20	4.9/0.93	88	9	3	39

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

6.3.7 Racemisierung von (*S*)-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol ((*S*)-**3**) mit dem V-MPS4 Katalysator

 6.3.7.1 AVV14: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Untersuchung des Temperatureinflusses auf die Racemisierung des Alkohols (*S*)-**3**


In einem mit Argon überschichteten Mikroreaktionsgefäß wurde der Alkohol (*S*)-**3** (1 Äq., 0.08 M, 44 %*ee*) vorgelegt und in Vinylacetat (**6**) gelöst. V-MPS4 (1 mol%, 0.25 mmol/g) wurde zugegeben und die Suspension wurde nach erneutem Fluten mit Argon für 24 Stunden bei einer bestimmten Temperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde das Immobilisat über einen Spritzenfilter (0.20 µm) abfiltriert, der Filter mit Lösungsmittel gewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und der Enantiomerenüberschuss mittels HPLC bestimmt.

Racemisierung bei 15 °C Reaktionstemperatur

Der Versuch wurde gemäß AVV14 bei 15 °C durchgeführt.

Tabelle 6-65: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (*S*)-**3** bei 15 °C.

Eintrag	Einwaage (<i>S</i>)- 3 [mg/µmol]	Einwaage 6 [mL]	Einwaage V-MPS4 [mg/µmol]	Anteil ^a 3 [%]	Nebenprodukte ^a		<i>ee</i> -Wert ^b (<i>S</i>)- 3 [%]
					7 [%]	8 [%]	
1	15.0/92.5	1.20	4.9/0.93	73	23	4	34

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Experimenteller Teil

Racemisierung bei 25 °C Reaktionstemperatur

Der Versuch wurde gemäß AVV14 bei 25 °C durchgeführt.

Tabelle 6-66: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-**3** bei 25 °C.

Eintrag	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Anteil ^a	Nebenprodukte ^a		ee-Wert ^b
	(S)- 3 [mg/μmol]	6 [mL]	V-MPS4 [mg/μmol]	3 [%]	7 [%]	8 [%]	(S)- 3 [%]
1	15.0/92.5	1.20	3.70/0.93	66	29	5	16

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Racemisierung bei 50 °C Reaktionstemperatur

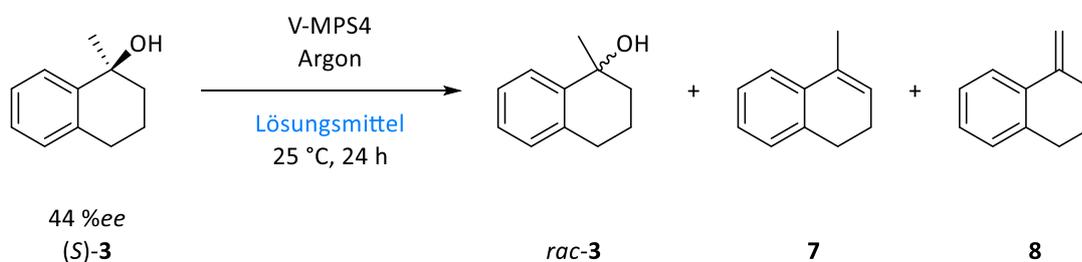
Der Versuch wurde gemäß AVV14 bei 50 °C durchgeführt.

Tabelle 6-67: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-**3** bei 50 °C.

Eintrag	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Anteil ^a	Nebenprodukte ^a		ee-Wert ^b
	(S)- 3 [mg/μmol]	6 [mL]	V-MPS4 [mg/μmol]	3 [%]	7 [%]	8 [%]	(S)- 3 [%]
1	15.0/92.5	1.20	3.70/0.93	1	91	8	0

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

6.3.7.2 AVV15: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Untersuchung des Lösungsmiteleinflusses der Racemisierung von Alkohol (S)-**3**



In einem mit Argon überschichteten Mikroreaktionsgefäß wurde der Alkohol (S)-**3** (1 Äq., 0.08 M, 44 %ee) vorgelegt und in einem Lösungsmittel gelöst. V-MPS4 wurde zugegeben (1 mol%,

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

0.25 mmol/g) und die Suspension wurde nach erneutem Fluten mit Argon für 24 Stunden bei 25 °C gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde das Immobilisat über einen Spritzenfilter (0.20 µm) abfiltriert, der Filter mit Lösungsmittel gewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und der Enantiomerenüberschuss mittels HPLC bestimmt.

Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV15 durchgeführt und es wurde Acetonitril als Lösungsmittel verwendet.

Tabelle 6-68: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Acetonitril.

Eintrag	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Anteil ^a	Nebenprodukte ^a		ee-Wert ^b
	(S)-3 [mg/µmol]	MeCN [mL]	V-MPS4 [mg/µmol]	3 [%]	7 [%]	8 [%]	(S)-3 [%]
1	15.0/92.5	1.16	3.70/0.93	1	89	10	4

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Verwendung von Ethylacetat als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV15 durchgeführt und es wurde Ethylacetat als Lösungsmittel verwendet.

Tabelle 6-69: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Ethylacetat.

Eintrag	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Anteil ^a	Nebenprodukte ^a		ee-Wert ^b
	(S)-3 [mg/µmol]	EtOAc [mL]	V-MPS4 [mg/µmol]	3 [%]	7 [%]	8 [%]	(S)-3 [%]
1	15.0/92.5	1.16	3.70/0.93	34	56	10	19

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Experimenteller Teil

Verwendung von Aceton als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV15 durchgeführt und es wurde Aceton als Lösungsmittel verwendet.

Tabelle 6-70: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Aceton.

Eintrag	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Anteil ^a	Nebenprodukte ^a		ee-Wert ^b
	(S)-3	Aceton	V-MPS4		7	8	
	[mg/μmol]	[mL]	[mg/μmol]	3	[%]	[%]	(S)-3
				[%]			[%]
1	15.0/92.5	1.16	3.70/0.93	5	86	9	1

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Verwendung von Vinylacetat (6) als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV15 durchgeführt. Abweichend von AVV15 wurde ein ausgeheiztes Schlenkrohr und getrocknetes Lösungsmittel für die Reaktion verwendet. Als Lösungsmittel wurde Vinylacetat (6) gewählt.

Tabelle 6-71: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Vinylacetat.

Eintrag	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Anteil ^a	Nebenprodukte ^a		ee-Wert ^b
	(S)-3	6	V-MPS4		7	8	
	[mg/μmol]	[mL]	[mg/μmol]	3	[%]	[%]	(S)-3
				[%]			[%]
1	17.8/122	1.52	4.40/1.10	67	28	2	4

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Verwendung von Isooctan als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV15 durchgeführt. Abweichend von AVV15 wurde ein ausgeheiztes Schlenkrohr und getrocknetes Lösungsmittel für die Reaktion verwendet. Als Lösungsmittel wurde Isooctan gewählt.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Tabelle 6-72: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-**3** in Isooctan.

Eintrag	Einwaage (S)- 3 [mg/ μ mol]	Einwaage Isooctan [mL]	Einwaage V-MPS4 [mg/ μ mol]	Anteil ^a 3 [%]	Nebenprodukte ^a 7 [%]		<i>ee</i> -Wert ^b (S)- 3 [%]
1	13.3/81.7	1.02	3.39/0.85	100	0	0	15

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Verwendung von Cyclohexan als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV15 durchgeführt. Abweichend von AVV15 wurde ein ausgeheiztes Schlenkrohr und getrocknetes Lösungsmittel für die Reaktion verwendet. Als Lösungsmittel wurde Cyclohexan gewählt.

Tabelle 6-73: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-**3** in Cyclohexan.

Eintrag	Einwaage (S)- 3 [mg/ μ mol]	Einwaage Cyclohexan [mL]	Einwaage V-MPS4 [mg/ μ mol]	Anteil ^a 3 [%]	Nebenprodukte ^a 7 [%]		<i>ee</i> -Wert ^b (S)- 3 [%]
1	12.2/75.1	0.94	3.15/0.79	90	8	2	16
2	22.5/139	1.80	5.55/1.39	88	10	2	22
\emptyset	17.4/107	1.01	4.35/1.09	89	9	2	19

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Verwendung von MTBE als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV15 durchgeführt. Abweichend von AVV15 wurde ein ausgeheiztes Schlenkrohr und getrocknetes Lösungsmittel für die Reaktion verwendet. Als Lösungsmittel wurde MTBE gewählt.

Tabelle 6-74: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-**3** in MTBE.

Eintrag	Einwaage (S)- 3 [mg/ μ mol]	Einwaage MTBE [mL]	Einwaage V-MPS4 [mg/ μ mol]	Anteil ^a 3 [%]	Nebenprodukte ^a 7 [%]		<i>ee</i> -Wert ^b (S)- 3 [%]
1	13.2/83.4	1.02	3.82/0.96	94	6	<1	26
2	22.5/139	1.80	5.55/1.39	100	0	0	32

Experimenteller Teil

Eintrag	Einwaage (S)-3 [mg/ μ mol]	Einwaage MTBE [mL]	Einwaage V-MPS4 [mg/ μ mol]	Anteil ^a 3 [%]	Nebenprodukte ^a 7 8 [%]		ee-Wert ^b (S)-3 [%]
∅	17.9/111	1.441	4.69/1.18	97	3	<1	29

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Verwendung von Diisopropylether als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV15 durchgeführt. Abweichend von AVV15 wurde ein ausgeheiztes Schlenkrohr und getrocknetes Lösungsmittel für die Reaktion verwendet. Als Lösungsmittel wurde Diisopropylether gewählt.

Tabelle 6-75: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Diisopropylether.

Eintrag	Einwaage (S)-3 [mg/ μ mol]	Einwaage DIPE [mL]	Einwaage V-MPS4 [mg/ μ mol]	Anteil ^a 3 [%]	Nebenprodukte ^a 7 8 [%]		ee-Wert ^b (S)-3 [%]
1	11.6/71.7	896	2.87/0.72	98	2	<1	21
2	22.5/139	1.80	5.55/1.39	100	0	0	32
∅	17.1/105	1.35	4.21/1.06	99	1	<1	27

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Verwendung von Methylcyclohexan als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV15 durchgeführt. Abweichend von AVV15 wurde ein ausgeheiztes Schlenkrohr und getrocknetes Lösungsmittel für die Reaktion verwendet. Als Lösungsmittel wurde Methylcyclohexan gewählt.

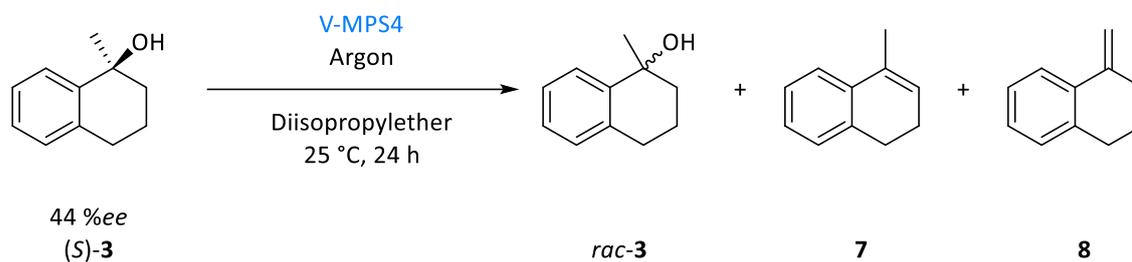
Tabelle 6-76: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Methylcyclohexan.

Eintrag	Einwaage (S)-3 [mg/ μ mol]	Einwaage MeCH [mL]	Einwaage V-MPS4 [mg/ μ mol]	Anteil ^a 3 [%]	Nebenprodukte ^a 7 8 [%]		ee-Wert ^b (S)-3 [%]
1	22.5/139	1.80	5.55/1.39	66	28	6	27

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

6.3.7.3 AVV16: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Untersuchung des Einflusses der Katalysatorbeladung auf die Racemisierung von (*S*)-**3**



In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde der Alkohol (*S*)-**3** (0.08 M) vorgelegt und in trockenem Diisopropylether gelöst. Anschließend wurde der V-MPS4 Katalysator (0.25 mmol/g) zugegeben und die Suspension bei 25 °C für 24 Stunden gerührt. Das Immobilisat wurde über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und der Enantiomerenüberschuss mittels HPLC bestimmt.

Verwendung von 1 mol% V-MPS4 Katalysator

Der Versuch wurde gemäß AVV16 durchgeführt und es wurde 1 mol% V-MPS4 Katalysator verwendet.

Tabelle 6-77: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (*S*)-**3** mit 1 mol% V-MPS4.

Eintrag	Einwaage (<i>S</i>)- 3 [mg/μmol]	Einwaage DIPE [mL]	Einwaage V-MPS4 [mg/μmol]	Anteil ^a 3 [%]	Nebenprodukte ^a 7 8 [%] [%]		<i>ee</i> -Wert ^b (<i>S</i>)- 3 [%]
1	21.6/133	1.66	5.38/1.33	100	0	0	19

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Experimenteller Teil

Verwendung von 5 mol% V-MPS4-Katalysator

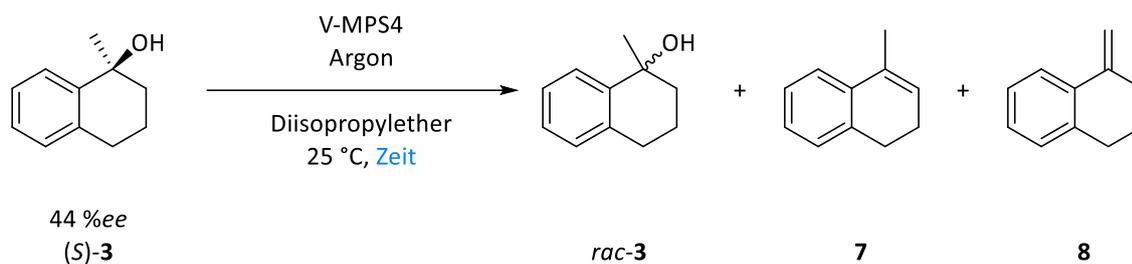
Der Versuch wurde gemäß AVV16 durchgeführt und es wurden 5 mol% V-MPS4 Katalysator verwendet.

Tabelle 6-78: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (*S*)-**3** mit 5 mol% V-MPS4.

Eintrag	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Anteil ^a	Nebenprodukte ^a		<i>ee</i> -Wert ^b
	(<i>S</i>)- 3 [mg/μmol]	DIPE [mL]	V-MPS4 [mg/μmol]		3 [%]	7 [%]	
1	21.6/133	1.66	5.38/1.33	31	59	10	2

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

6.3.7.4 AVV17: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Untersuchung des Einflusses der Reaktionsdauer auf die Racemisierung von Alkohol (*S*)-**3**



In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde der Alkohol (*S*)-**3** (0.08 M) vorgelegt und in trockenem Diisopropylether gelöst. Anschließend wurde der V-MPS4 Katalysator (1mol%, 0.25 mmol/g) zugegeben und die Suspension bei 25 °C für eine bestimmte Zeit gerührt. Das Immobilisat wurde über einen Spritzenfilter (0.20 μm) abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und der Enantiomerenüberschuss mittels HPLC bestimmt.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Racemisierung bei einer Reaktionszeit von 24 Stunden

Der Versuch wurde gemäß AVV17 durchgeführt und es wurde eine Reaktionszeit von 24 Stunden gewählt.

Tabelle 6-79: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-**3** bei einer Reaktionszeit von 24 Stunden.

Eintrag	Einwaage (S)- 3 [mg/μmol]	Einwaage DIPE [mL]	Einwaage V-MPS4 [mg/μmol]	Anteil ^a 3 [%]	Nebenprodukte ^a 7 [%]		<i>ee</i> -Wert ^b (S)- 3 [%]
1	49.1/31.6	3.75	12.5/3.13	100	0	0	20
2	47.6/29.3	3.63	11.8/2.95	100	0	0	19
∅	48.4/30.5	3.69	12.2/3.04	100	0	0	20

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Racemisierung bei einer Reaktionszeit von 48 Stunden

Der Versuch wurde gemäß AVV17 durchgeführt und es wurde eine Reaktionszeit von 48 Stunden gewählt.

Tabelle 6-80: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-**3** bei einer Reaktionszeit von 48 Stunden.

Eintrag	Einwaage (S)- 3 [mg/μmol]	Einwaage DIPE [mL]	Einwaage V-MPS4 [mg/μmol]	Anteil ^a 3 [%]	Nebenprodukte ^a 7 [%]		<i>ee</i> -Wert ^b (S)- 3 [%]
1	49.1/31.6	3.75	12.5/3.13	93	6	1	n.d.
2	47.6/29.3	3.63	11.8/2.95	65	29	6	n.d.
c	48.4/30.5	3.69	12.2/3.04	79	18	4	n.d.

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Experimenteller Teil

Racemisierung bei einer Reaktionszeit von 168 Stunden

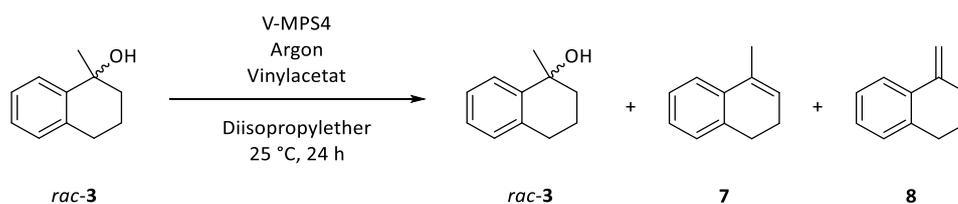
Der Versuch wurde gemäß AVV17 durchgeführt und es wurde eine Reaktionszeit von 168 Stunden gewählt.

Tabelle 6-81: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (*S*)-**3** bei einer Reaktionszeit von 168 Stunden.

Eintrag	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Anteil ^a 3 [%]	Nebenprodukte ^a		<i>ee</i> -Wert ^b (<i>S</i>)- 3 [%]
	(<i>S</i>)- 3 [mg/μmol]	DIPE [mL]	V-MPS4 [mg/μmol]		7 [%]	8 [%]	
1	52.3/32.2	4.00	12.8/3.22	75	21	4	0

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

6.3.7.5 Zersetzung des Alkohols *rac*-**3** in Diisopropylether in Kombination mit V-MPS4



In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde der Alkohol *rac*-**3** (52.8 mg, 325 μmol, 0.08 M) vorgelegt und in Diisopropylether (3.82 mL) gelöst. Anschließend wurden Vinylacetat (**6**) (305 μL, 325 μmol, 10 Äq.) und V-MPS4 (14.5 mg, 3.63 μmol, 1 mol%, 0.25 mmol/g) zugegeben und die Suspension wurde für 120 Stunden bei 25 °C und 1200 rpm gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde das Immobilisat abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie untersucht.

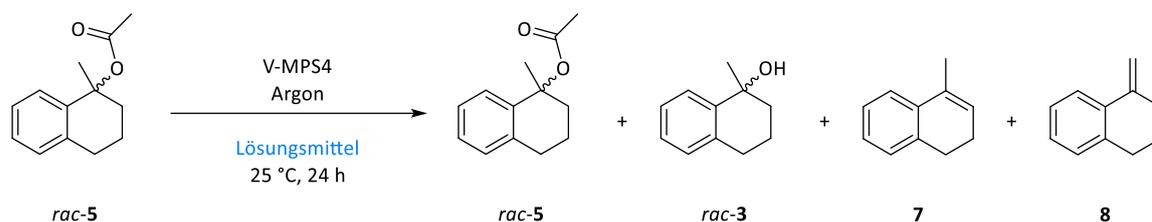
Tabelle 6-82: Ergebnisse zur Zersetzung des Alkohols *rac*-**3** in Diisopropylether mit Vinylacetat (**6**).

Eintrag	<i>rac</i> - 3 ^a	<i>rac</i> - 5 ^a	Nebenprodukte ^a	
	[%]	[%]	7 [%]	8 [%]
1	75	0	21	4

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

6.3.7.6 AVV18: Zersetzung des Acetats *rac-5* in diversen Lösungsmitteln in Kombination mit V-MPS4



In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde das Acetat *rac-5* (0.08 M) vorgelegt und in einem Lösungsmittel gelöst. V-MPS4 (1 mol%, 0.25 mmol/g) wurde zugegeben. Die entstandene Suspension wurde für 24 Stunden bei 25 °C und 1200 rpm gerührt. Das Immobilisat wurde abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht.

Vinylacetat (6) als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV18 durchgeführt und es wurde Vinylacetat (6) als Lösungsmittel verwendet.

Tabelle 6-83: Einwaagen, Messdaten und Ergebnisse zur Zersetzung des Acetats *rac-5* in Vinylacetat (6).

Eintrag	Einwaage	Einwaage	Einwaage	<i>rac-3</i> ^a	<i>rac-5</i> ^a	Nebenprodukte ^a	
	<i>rac-5</i>	6	V-MPS4			7	8
	[mg/μmol]	[μL]	[mg/μmol]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	15.0/73.3	916	2.93/0.74	5	52	36	7
2	12.6/61.5	769	2.33/0.58	7	57	29	7
∅	13.8/67.6	843	2.63/0.66	6	54	33	7

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie.

Experimenteller Teil

Isooctan als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV18 durchgeführt und es wurde Isooctan als Lösungsmittel verwendet.

Tabelle 6-84: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Zersetzung des Acetats *rac*-5 in Isooctan.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -5 [mg/μmol]	Einwaage Isooctan [mL]	Einwaage V-MPS4 [mg/μmol]	<i>rac</i> -3 ^a [%]	<i>rac</i> -5 ^a [%]	Nebenprodukte ^a	
						7 [%]	8 [%]
1	14.9/72.8	0.91	2.95/0.73	0	0	80	20
2	32.7/160	2.00	6.40/1.60	0	0	81	19
∅	23.8/116	1.46	4.68/1.17	0	0	81	19

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie.

MTBE als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV18 durchgeführt und es wurde MTBE als Lösungsmittel verwendet.

Tabelle 6-85: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Zersetzung des Acetats *rac*-5 in MTBE.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -5 [mg/μmol]	Einwaage MTBE [mL]	Einwaage V-MPS4 [mg/μmol]	<i>rac</i> -3 ^a [%]	<i>rac</i> -5 ^a [%]	Nebenprodukte ^a	
						7 [%]	8 [%]
1	16.4/80.1	1.00	3.40/0.85	11	62	22	5

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie.

Methylcyclohexan als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV18 durchgeführt und es wurde Methylcyclohexan als Lösungsmittel verwendet.

Tabelle 6-86: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Zersetzung des Acetats *rac*-5 in Methylcyclohexan.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -5 [mg/μmol]	Einwaage MeCH [mL]	Einwaage V-MPS4 [mg/μmol]	<i>rac</i> -3 ^a [%]	<i>rac</i> -5 ^a [%]	Nebenprodukte ^a	
						7 [%]	8 [%]
1	15.1/74.0	925	4.85/1.21	0	0	85	15

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie.

Diisopropylether als Lösungsmittel

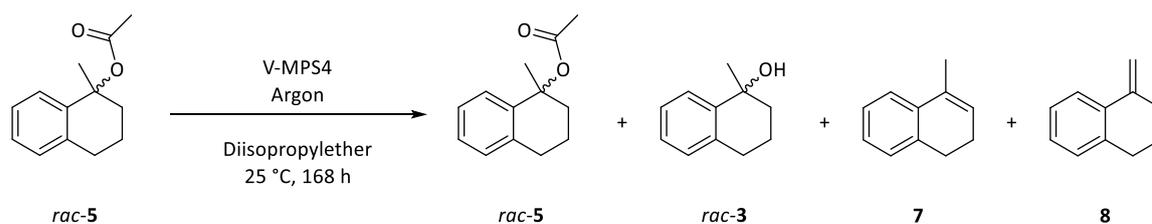
Der Versuch wurde gemäß AVV18 durchgeführt und es wurde Diisopropylether als Lösungsmittel verwendet.

Tabelle 6-87: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Zersetzung des Acetats *rac-5* in Diisopropylether.

Eintrag	Einwaage	Einwaage	Einwaage	<i>rac-3</i> ^a	<i>rac-5</i> ^a	Nebenprodukte ^a	
	<i>rac-5</i>	DIPE	V-MPS4			7	8
	[mg/μmol]	[mL]	[mg/μmol]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	14.3/70.2	878	3.43/0.86	11	41	39	9

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie.

6.3.7.7 Zersetzung des Acetats *rac-5* in Diisopropylether bei verlängerter Reaktionsdauer in Kombination mit V-MPS4



In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde das Acetat *rac-5* (45.6 mg, 223 μmol, 0.07 M) vorgelegt und in Diisopropylether (3.50 ml), gelöst. Anschließend wurde V-MPS4 (8.93 mg, 2.23 μmol, 1 mol%) zugegeben. Die Suspension wurde für 120 Stunden bei 25 °C und 1200 rpm gerührt. Das Immobilisat wurde abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht.

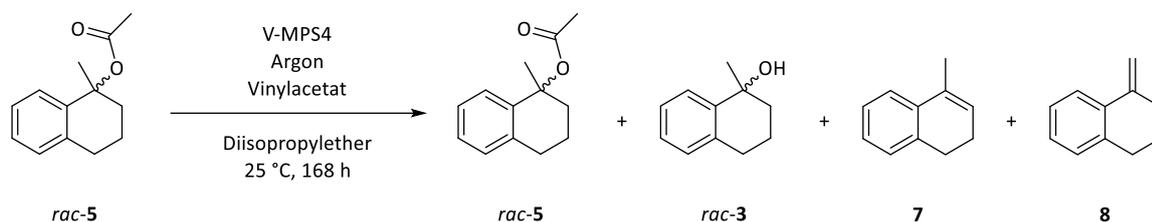
Tabelle 6-88: Ergebnisse der Zersetzung des Acetats *rac-5* in Diisopropylether.

Eintrag	<i>rac-3</i> ^a	<i>rac-5</i> ^a	Nebenprodukte ^a	
	[%]	[%]	7	8
			[%]	[%]
1	4	13	70	13

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie.

Experimenteller Teil

6.3.7.8 Zersetzung des Acetats *rac-5* in Diisopropylether bei verlängerter Reaktionsdauer in Kombination mit V-MPS4 und Vinylacetat (**6**)



In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde das Acetat *rac-5* (52.1 mg, 255 μmol , 0.07 M) vorgelegt und in Diisopropylether (3.70 mL) gelöst. Anschließend wurden V-MPS4 (12.4 mg, 3.1 μmol , 1 mol%) und Vinylacetat (**6**) (297 μL) zugegeben. Die Suspension wurde für 120 Stunden bei 25°C und 1200 rpm gerührt. Das Immobilisat wurde abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht.

Tabelle 6-89: Ergebnisse zur Zersetzung des Acetats *rac-5* in Diisopropylether mit Vinylacetat (**6**).

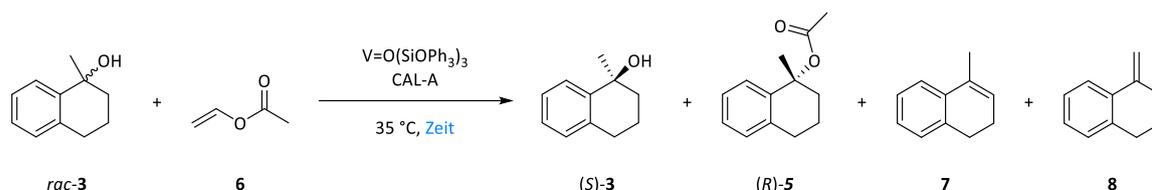
Eintrag	<i>rac-3</i> ^a	<i>rac-5</i> ^a	Nebenprodukte ^a	
	[%]	[%]	7 [%]	8 [%]
1	5	26	55	14

^abestimmt per $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

6.3.8 Dynamisch-kinetische Racematspaltung von *rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-**3**) als Eintopf-Prozess mit Tris(triphenylsiloxy)-oxovanadium(V)

6.3.8.1 AVV19: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Untersuchung des Einflusses der Reaktionszeit zur DKR von Alkohol *rac*-**3** unter Verwendung von CAL-A und Tris(triphenylsiloxy)-oxovanadium (V)



In einer GC-Gewindeflasche wurde der Alkohol *rac*-**3** (1 Äq.) vorgelegt und in Vinylacetat (**6**, 16 Äq.) gelöst. CAL-A (0.5 w/w, > 500 U/g) und der Vanadium-Katalysator (10 mol%) wurden zugegeben und die Suspension wurde bei 35 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurden die Immobilisate abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und der Enantiomerenüberschuss mittels HPLC bestimmt.

DKR bei einer Reaktionszeit von 96 Stunden

Der Versuch wurde gemäß AVV19 durchgeführt und es wurde eine Reaktionsdauer von 96 Stunden gewählt.

Tabelle 6-90: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der DKR von Alkohol *rac*-**3** bei einer Reaktionszeit von 96 Stunden.

Eintrag	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
	<i>rac</i> - 3	6	CAL-A	VO(SiOPh ₃) ₃	(S)- 3	(R)- 5	7	8	(S)- 3	(R)- 5
	[mg/μmol]	[μL/mmol]	[mg]	[mg/μmol]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	18.1/11.2	177/1.93	9.18	10.5/11.8	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2	20.6/12.7	188/2.03	10.9	11.3/12.7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
3	10.4/64.1	95.0/1.02	5.48	6.40/7.17	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
∅	16.4/29.3	153/1.66	8.52	9.40/10.6	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Experimenteller Teil

DKR bei einer Reaktionszeit von 48 Stunden

Der Versuch wurde gemäß AVV19 durchgeführt und es wurde eine Reaktionsdauer von 48 Stunden gewählt.

Tabelle 6-91: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der DKR von Alkohol *rac*-3 bei einer Reaktionszeit von 48 Stunden.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Einwaage VO(SiOPh ₃) ₃ [mg/μmol]	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
					(S)-3	(R)-5	7	8	(S)-3	(R)-5
					[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	16.7/10.3	153/1.65	11.2	9.40/10.5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2	14.6/9.00	133/1.44	7.12	8.00/8.96	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
∅	15.7/9.65	143/1.55	9.16	8.70/9.73	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

DKR bei einer Reaktionszeit von 24 Stunden

Der Versuch wurde gemäß AVV19 durchgeführt und es wurde eine Reaktionsdauer von 24 Stunden gewählt.

Tabelle 6-92: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der DKR von Alkohol *rac*-3 bei einer Reaktionszeit von 24 Stunden.

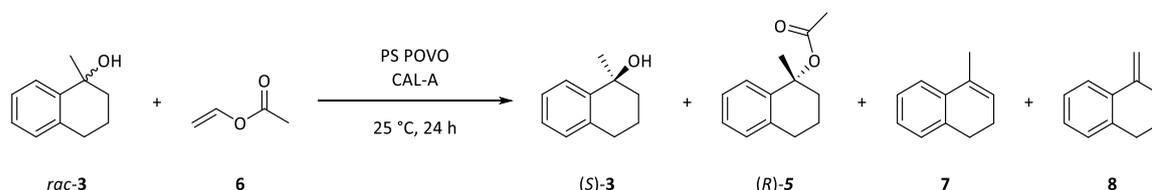
Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Einwaage VO(SiOPh ₃) ₃ [mg/μmol]	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
					(S)-3	(R)-5	7	8	(S)-3	(R)-5
					[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	13.9/85.7	126/1.36	7.59	7.55/8.45	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

6.3.9 Dynamisch-kinetische Racematspaltung von *rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-**3**) mit PhosponicS™ POVO

6.3.9.1 AVV20: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Standard-Reaktion zur DKR von Alkohol *rac*-**3** mit CAL-A und PS POVO



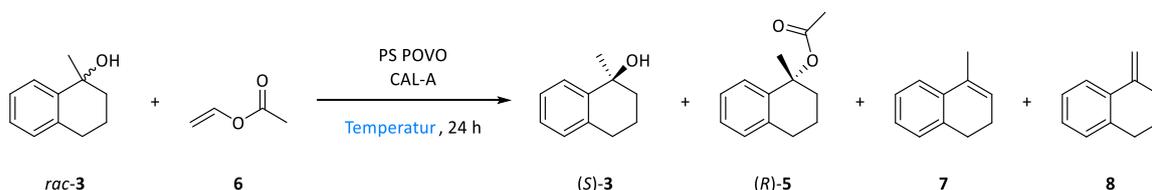
In einer GC-Gewindeflasche wurde der Alkohol *rac*-**3** (0.08 M) vorgelegt und in Vinylacetat (**6**) gelöst. Anschließend wurden CAL-A (0.5 w/w, > 500 U/g) und PS POVO (0.35 mmol/g, 10.0 mol%) zugegeben. Die Suspension wurde für 24 Stunden bei 25 °C gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurden die Immobilisate über einen Spritzenfilter abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und der Enantiomerenüberschuss mittels HPLC bestimmt.

Tabelle 6-93: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Eintopf-DKR mit PS POVO bei 25 °C.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> - 3	Einwaage 6	Einwaage CAL-A	Einwaage PS POVO	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
					(<i>S</i>)- 3	(<i>R</i>)- 5	7	8	(<i>S</i>)- 3	(<i>R</i>)- 5
					[mg/μmol]	[μL/mmol]	[mg]	[mg/μmol]	[%]	[%]
1	10.9/67.2	0.84	5.24	19.8/6.93	1	0	84	15	8	n.d.
2	13.8/85.1	1.06	6.92	26.4/9.24	2	0	83	15	14	n.d.
3	13.9/85.7	1.07	7.17	27.3/9.56	1	0	84	15	7	n.d.
∅	12.9/79.3	0.99	6.44	24.5/8.58	2	0	84	15	10	n.d.

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

6.3.9.2 AVV21: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Untersuchung des Temperatureinflusses auf die DKR mit CAL-A und PS POVO



Experimenteller Teil

In einer GC-Gewindeflasche wurde der Alkohol *rac*-**3** (0.08 M) vorgelegt und in Vinylacetat (**6**) gelöst. Anschließend wurden CAL-A (0.5 w/w, > 500 U/g) und PS POVO (0.35 mmol/g, 10.0 mol%) zugegeben. Die Suspension wurde für 24 Stunden bei einer bestimmten Temperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurden die Immobilisate über einen Spritzenfilter (0.20 µm) abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und der Enantiomerenüberschuss mittels HPLC bestimmt.

Eintopf DKR bei 25 °C

Der Versuch wurde gemäß AVV21 durchgeführt und es wurde eine Reaktionstemperatur von 25 °C gewählt.

Tabelle 6-94: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Eintopf-DKR bei 25 °C.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> - 3 [mg/µmol]	Einwaage 6 [µL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Einwaage PS POVO [mg/µmol]	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
					(<i>S</i>)- 3 [%]	(<i>R</i>)- 5 [%]	7 [%]	8 [%]	(<i>S</i>)- 3 [%]	(<i>R</i>)- 5 [%]
1	19.8/122	1.53	9.51	34.5/12.1	3	0	82	15	n.d.	n.d.
2	20.1/124	1.55	10.1	35.8/12.5	4	0	81	15	n.d.	n.d.
3	17.7/109	1.36	8.68	41.9/14.7	0	0	87	13	n.d.	n.d.
∅	19.2/118	1.48	9.43	37.4/13.1	2	0	83	14	n.d.	n.d.

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Eintopf DKR bei 15 °C

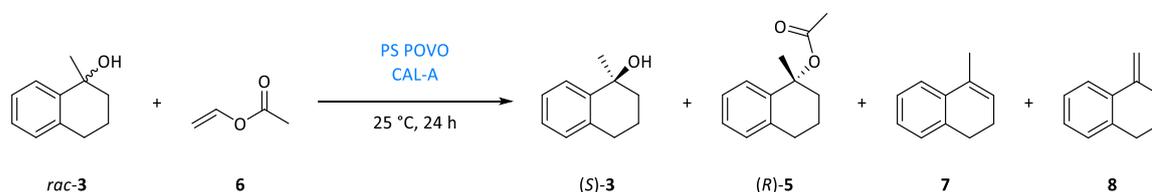
Der Versuch wurde gemäß AVV21 durchgeführt und es wurde eine Reaktionstemperatur von 15 °C gewählt.

Tabelle 6-95: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Eintopf-DKR bei 15 °C.

Eintrag	Einwaage <i>rac-3</i> [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Einwaage PS POVO [mg/μmol]	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
					(S)-3	(R)-5	7	8	(S)-3	(R)-5
					[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	12.1/74.6	0.94	6.08	21.4/7.49	61	1	31	7	3	n.d.
2	13.7/84.4	1.05	6.83	23.9/8.37	63	1	30	6	6	n.d.
3	16.4/101	1.26	8.48	29.8/10.4	50	1	41	8	n.d.	n.d.
∅	14.1/86.7	1.08	7.13	25.0/8.75	58	1	34	7	5	n.d.

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

6.3.9.3 AVV22: Untersuchung des Einflusses der Katalysatorbeladung in der DKR des Alkohols *rac-3* mit CAL-A und PS POVO



In einer GC-Gewindeflasche wurde der Alkohol *rac-3* (0.08 M) vorgelegt und in Vinylacetat (**6**) gelöst. Anschließend wurden CAL-A (> 500 U/g) und PS POVO (0.35 mmol/g) zugegeben. Die Suspension wurde für 24 Stunden bei 25 °C gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurden die Immobilisate über einen Spritzenfilter abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und der Enantiomerenüberschuss mittels HPLC bestimmt.

Experimenteller Teil

Verwendung von 10 mol% Vanadium-Katalysator

Einsatz von 0.5 w/w CAL-A

Der Versuch wurde gemäß AVV22 durchgeführt und es wurden 10 mol% PS POVO und 0.5 w/w CAL-A eingesetzt.

Tabelle 6-96: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Eintopf-DKR mit 10 mol% PS POVO und 0.5 w/w CAL-A.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Einwaage PS POVO [mg/μmol]	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
					(S)-3	(R)-5	7	8	(S)-3	(R)-5
					[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	9.02/55.6	700	4.39	17.2/6.02	1	0	85	14	24	n.d.

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Einsatz von 3.0 w/w CAL-A

Der Versuch wurde gemäß AVV22 durchgeführt und es wurden 10 mol% PS POVO und 3.0 w/w CAL-A eingesetzt.

Tabelle 6-97: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Eintopf-DKR mit 10 mol% Vanadium-Katalysator und 3.0 w/w CAL-A.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Einwaage PS POVO [mg/μmol]	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
					(S)-3	(R)-5	7	8	(S)-3	(R)-5
					[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	8.01/49.4	613	23.7	14.9/5.22	17	0	70	13	8	n.d.

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Verwendung von 5 mol% Vanadium-Katalysator

Einsatz von 0.5 w/w CAL-A

Der Versuch wurde gemäß AVV22 durchgeführt und es wurden 5 mol% PS POVO und 0.5 w/w CAL-A eingesetzt.

Tabelle 6-98: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Eintopf-DKR mit 5 mol% Vanadium-Katalysator und 0.5 w/w CAL-A.

Eintrag	Einwaage <i>rac-3</i>	Einwaage 6	Einwaage CAL-A	Einwaage PS POVO	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
					(S)-3	(R)-5	7	8	(S)-3	(R)-5
	[mg/μmol]	[μL/mmol]	[mg]	[mg/μmol]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	9.21/56.8	713	4.55	8.49/2.97	44	0	45	11	14	n.d.

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Einsatz von 3.0 w/w CAL-A

Der Versuch wurde gemäß AVV22 durchgeführt und es wurden 5 mol% PS POVO und 3 w/w CAL-A eingesetzt.

Tabelle 6-99: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Eintopf-DKR mit 5 mol% Vanadium-Katalysator und 3.0 w/w CAL-A.

Eintrag	Einwaage <i>rac-3</i>	Einwaage 6	Einwaage CAL-A	Einwaage PS POVO	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
					(S)-3	(R)-5	7	8	(S)-3	(R)-5
	[mg/μmol]	[μL/mmol]	[mg]	[mg/μmol]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	8.42/51.9	650	25.3	7.44/2.60	60	6	27	7	48	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Experimenteller Teil

Verwendung von 1 mol% Vanadium Katalysator

Einsatz von 0.5 w/w CAL-A

Der Versuch wurde gemäß AVV22 durchgeführt und es wurden 1 mol% PS POVO und 0.5 w/w CAL-A eingesetzt.

Tabelle 6-100: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Eintopf-DKR mit 1 mol% Vanadium-Katalysator und 0.5 w/w CAL-A.

Eintrag	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Anteil Produkte ^a				ee-Wert ^{b,c}	
	<i>rac-3</i>	6	CAL-A	PS POVO	(S)-3	(R)-5	7	8	(S)-3	(R)-5
	[mg/μmol]	[μL/mmol]	[mg]	[mg/μmol]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	16.1/99.2	1.24	8.17	3.20/1.12	85	7	7	1	45	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Einsatz von 3.0 w/w CAL-A

Der Versuch wurde gemäß AVV22 durchgeführt und es wurden 1 mol% PS POVO und 3.0 w/w CAL-A eingesetzt.

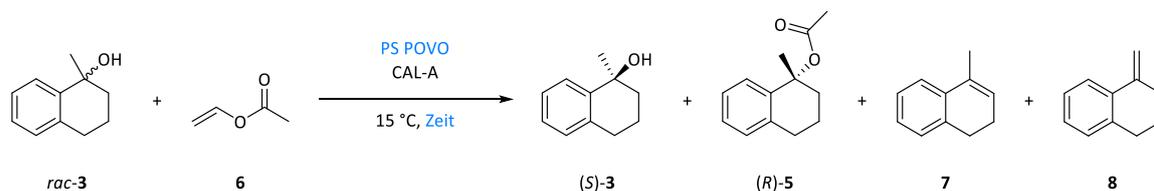
Tabelle 6-101: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Eintopf-DKR mit 1 mol% Vanadium-Katalysator und 3 w/w CAL-A.

Eintrag	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Anteil Produkte ^a				ee-Wert ^{b,c}	
	<i>rac-3</i>	6	CAL-A	PS POVO	(S)-3	(R)-5	7	8	(S)-3	(R)-5
	[mg/μmol]	[μL/mmol]	[mg]	[mg/μmol]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	8.26/50.9	638	25.1	1.46/0.51	75	16	7	2	75	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

6.3.9.4 AVV23: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Untersuchung des Einflusses der Katalysatorbeladung bei 15 °C in der DKR von Alkohol *rac*-**3** mit CAL-A und PS POVO



In einer GC-Gewindeflasche wurde der Alkohol *rac*-**3** (0.08 M) vorgelegt und in Vinylacetat (**6**) gelöst. Anschließend wurden CAL-A (1.0 w/w, > 500 U/g) und PS POVO (0.35 mmol/g) zugegeben. Die Suspension wurde bei 15 °C gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurden die Immobilisate über einen Spritzenfilter (0.20 µm) abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und der Enantiomerenüberschuss mittels HPLC bestimmt.

Verwendung von 5 mol% Vanadium-Katalysator

DKR bei einer Reaktionszeit von 24 Stunden

Der Versuch wurde gemäß AVV23 durchgeführt und es wurden eine Reaktionszeit von 24 Stunden und eine PS POVO Beladung von 5 mol% gewählt.

Tabelle 6-102: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur DKR mit 5 mol% Vanadium-Katalysator und 24-stündiger Reaktionszeit.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> - 3	Einwaage 6	Einwaage CAL-A	Einwaage PS POVO	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
					(<i>S</i>)- 3	(<i>R</i>)- 5	7	8	(<i>S</i>)- 3	(<i>R</i>)- 5
					[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
	[mg/µmol]	[µL/mmol]	[mg]	[mg/µmol]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	12.7/78.2	0.98	13.1	12.8/4.48	69	13	15	3	23	99
2	13.7/84.4	1.05	13.3	13.0/4.55	71	15	11	3	29	99
3	13.3/82.0	1.03	13.3	12.8/4.48	70	14	13	3	27	99
∅	13.2/81.6	1.02	13.2	12.9/4.50	70	14	13	3	26	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Experimenteller Teil

DKR bei einer Reaktionszeit von 48 Stunden

Der Versuch wurde gemäß AVV23 durchgeführt und es wurden eine Reaktionszeit von 48 Stunden und eine PS POVO Beladung von 5 mol% gewählt.

Tabelle 6-103: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur DKR mit 5 mol% Vanadium-Katalysator und 48-stündiger Reaktionszeit.

Eintrag	Einwaage <i>rac-3</i> [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Einwaage PS POVO [mg/μmol]	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
					(S)-3	(R)-5	7	8	(S)-3	(R)-5
					[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	12.0/74.0	0.93	12.8	10.6/3.71	77	13	8	2	26	99
2	15.8/97.4	1.22	15.8	13.6/4.76	71	13	13	3	27	99
3	10.6/65.3	0.81	11.5	9.20/3.22	64	11	20	5	28	99
∅	12.8/78.9	0.99	13.4	11.1/3.89	71	12	14	3	27	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Verwendung von 1 mol% Vanadium-Katalysator

DKR bei einer Reaktionszeit von 24 Stunden

Der Versuch wurde gemäß AVV23 durchgeführt und es wurden eine Reaktionszeit von 24 Stunden und eine PS POVO Beladung von 1 mol% gewählt.

Tabelle 6-104: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur DKR mit 1 mol% Vanadium-Katalysator und 24-stündiger Reaktionszeit.

Eintrag	Einwaage <i>rac-3</i> [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Einwaage PS POVO [mg/μmol]	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
					(S)-3	(R)-5	7	8	(S)-3	(R)-5
					[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	12.9/79.5	0.99	12.9	2.41/0.84	74	24	2	<1	35	99
2	15.9/98.0	1.23	16.0	2.86/1.00	74	23	2	<1	36	99
3	12.5/77.1	0.96	12.5	2.28/0.80	74	24	2	<1	36	99
∅	13.8/84.9	1.06	13.8	2.52/0.88	74	24	2	<1	36	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

DKR bei einer Reaktionszeit von 48 Stunden

Der Versuch wurde gemäß AVV23 durchgeführt und es wurden eine Reaktionszeit von 48 Stunden und eine PS POVO Beladung von 1 mol% gewählt.

Tabelle 6-105: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur DKR mit 1 mol% Vanadium-Katalysator und 48-stündiger Reaktionszeit.

Eintrag	Einwaage <i>rac-3</i> [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Einwaage PS POVO [mg/μmol]	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
					(S)-3	(R)-5	7	8	(S)-3	(R)-5
					[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	11.2/69.0	0.87	11.2	2.10/0.74	70	22	6	2	38	99
2	13.2/81.4	1.02	13.2	2.41/0.84	69	23	6	2	40	99
3	8.75/53.9	0.67	8.54	1.67/0.58	70	21	7	2	40	99
∅	11.1/68.1	0.85	11.0	2.06/0.72	70	22	6	2	39	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Verwendung von 0.1 mol% Vanadium-Katalysator

DKR bei einer Reaktionszeit von 24 Stunden

Der Versuch wurde gemäß AVV23 durchgeführt und es wurden eine Reaktionszeit von 24 Stunden und eine PS POVO Beladung von 0.1 mol% gewählt.

Tabelle 6-106: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur DKR mit 0.1 mol% Vanadium-Katalysator und 24-stündiger Reaktionszeit.

Eintrag	Einwaage <i>rac-3</i> [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Einwaage PS POVO [mg/μmol]	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
					(S)-3	(R)-5	7	8	(S)-3	(R)-5
					[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	14.3/88.1	1.10	14.4	0.45/0.16	70	28	1	1	43	99
2	13.6/83.8	1.05	13.8	0.27/0.09	69	29	1	1	46	99
3	13.7/84.4	1.07	14.0	0.41/0.14	71	27	1	1	42	99
∅	13.9/85.5	1.07	14.1	0.38/0.13	70	28	1	1	44	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Experimenteller Teil

DKR bei einer Reaktionszeit von 48 Stunden

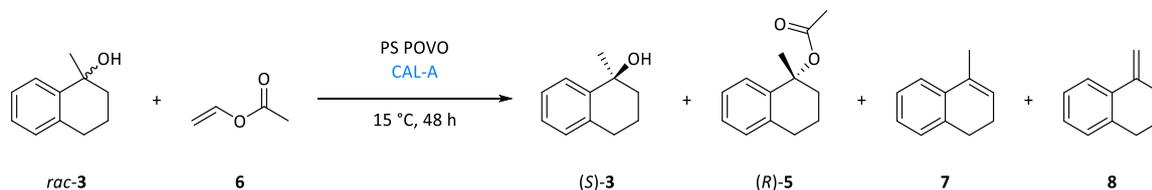
Der Versuch wurde gemäß AVV23 durchgeführt und es wurden eine Reaktionszeit von 48 Stunden und eine PS POVO Beladung von 0.1 mol% gewählt.

Tabelle 6-107: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur DKR mit 0.1 mol% Vanadium-Katalysator und 48-stündiger Reaktionszeit.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Einwaage PS POVO [mg/μmol]	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
					(<i>S</i>)-3 [%]	(<i>R</i>)-5 [%]	7 [%]	8 [%]	(<i>S</i>)-3 [%]	(<i>R</i>)-5 [%]
1	11.2/69.0	864	11.5	0.29/0.10	65	31	3	1	44	99
2	12.2/75.2	937	12.6	0.44/0.15	67	31	1	1	53	99
3	10.1/62.3	780	10.6	0.30/0.11	63	33	3	1	49	99
∅	11.2/68.9	860	11.6	0.34/0.12	65	32	2	1	49	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

6.3.9.5 AVV24: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Untersuchung des Einflusses der Biokatalysatorbeladung auf die DKR von Alkohol *rac*-3 mit CAL-A und PS POVO



In einer GC-Gewindeflasche wurde der Alkohol *rac*-3 (0.08 M) vorgelegt und in Vinylacetat (6) gelöst. Anschließend wurden CAL-A (> 500 U/g) und PS POVO (0.35 mmol/g, 5.00 mol%) zugegeben. Die Suspension wurde für 48 Stunden bei 15 °C gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurden die Immobilisate über einen Spritzenfilter abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und der Enantiomerenüberschuss mittels HPLC bestimmt.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Verwendung von 1.0 w/w CAL-A

Der Versuch wurde gemäß AVV24 durchgeführt und es wurde 1.0 w/w CAL-A verwendet.

Tabelle 6-108: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur DKR mit 1.0 w/w CAL-A.

Eintrag	Einwaage <i>rac-3</i> [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Einwaage PS POVO [mg/μmol]	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
					(S)-3	(R)-5	7	8	(S)-3	(R)-5
					[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	13.0/80.1	999	13.1	11.4/3.99	74	9	13	4	18	99
2	11.1/68.4	855	11.0	9.57/3.35	70	9	17	4	23	99
3	12.0/74.0	922	11.8	10.7/3.75	80	10	6	4	21	99
∅	12.0/74.2	925	12.0	10.6/3.69	75	9	12	4	21	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Verwendung von 2.0 w/w CAL-A

Der Versuch wurde gemäß AVV24 durchgeführt und es wurde 2.0 w/w CAL-A verwendet.

Tabelle 6-109: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur DKR mit 2.0 w/w CAL-A.

Eintrag	Einwaage <i>rac-3</i> [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Einwaage PS POVO [mg/μmol]	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
					(S)-3	(R)-5	7	8	(S)-3	(R)-5
					[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	12.4/76.4	956	24.4	11.1/3.89	78	15	5	3	23	99
2	12.4/76.4	959	24.8	11.5/4.03	68	12	16	3	25	99
3	12.2/75.2	936	24.4	10.8/3.78	67	12	17	3	27	99
∅	12.3/76.0	950	24.5	11.1/3.90	71	13	13	3	25	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Experimenteller Teil

6.3.9.6 AVV25: Allgemeine Versuchsvorschrift zur kinetischen Untersuchung der DKR von Alkohol *rac*-3 mit CAL-A und PS POVO bei unterschiedlichen Temperaturen

In einer GC-Gewindeflasche wurde der Alkohol *rac*-3 (0.08 M) vorgelegt und in Vinylacetat (**6**) gelöst. Anschließend wurden CAL-A (1.0 w/w, > 500 U/g) und PS POVO (0.35 mmol/g, 0.1 mol%) zugegeben. Die Suspension wurde für insgesamt 24 Stunden gerührt. Nach 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 23 und 24 Stunden wurden jeweils die Immobilisate von einer Probe über einen Spritzenfilter (0.2 µm) abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Die Rohprodukte wurden ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und der Enantiomerenüberschuss mittels HPLC bestimmt.

Kinetik der Eintopf-DKR bei 25 °C

Der Versuch wurde gemäß AVV25 durchgeführt und es wurde eine Reaktionstemperatur von 25 °C gewählt.

Tabelle 6-110: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Untersuchung bei 25 °C.

Zeit	Einwaage <i>rac</i> -3	Einwaage 6	Einwaage CAL-A	Einwaage PS POVO	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
					(<i>S</i>)-3	(<i>R</i>)-5	7	8	(<i>S</i>)-3	(<i>R</i>)-5
[h]	[mg/µmol]	[µL/mmol]	[mg]	[mg/µmol]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	8.26/50.9	636	8.09	0.49/0.17	94	6	0	0	n.d.	99
2	9.37/57.8	722	9.24	0.46/0.16	90	10	0	0	9	99
3	9.63/59.4	742	9.51	0.38/0.13	87	13	0	0	18	99
4	8.87/54.7	683	8.57	0.19/0.07	83	17	0	0	19	99
5	9.06/55.8	698	9.56	0.17/0.06	81	19	0	0	21	99
6	9.62/59.3	741	9.11	0.33/0.12	81	19	0	0	18	99
7	9.07/55.9	699	9.34	0.68/0.24	79	21	0	0	26	99
8	8.95/55.2	690	8.73	0.46/0.16	79	20	1	0	28	99
23	8.99/55.4	693	8.99	0.38/0.13	74	25	1	0	34	99
24	7.78/48.0	600	8.03	0.21/0.07	70	29	1	0	30	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Kinetik der Eintopf-DKR bei 35 °C

Der Versuch wurde gemäß AVV25 durchgeführt und es wurde eine Reaktionstemperatur von 35 °C gewählt.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Tabelle 6-111: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Untersuchung bei 35 °C.

Zeit	Einwaage <i>rac-3</i>	Einwaage 6	Einwaage CAL-A	Einwaage PS POVO	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
					(S)-3	(R)-5	7	8	(S)-3	(R)-5
[h]	[mg/μmol]	[μL/mmol]	[mg]	[mg/μmol]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	8.69/55.2	670	8.46	0.56/0.20	92	6	2	<1	8	99
2	6.71/41.4	517	6.37	0.32/0.11	88	9	2	1	13	99
3	9.15/56.4	705	9.08	0.40/0.14	84	13	3	0	17	99
4	7.91/48.8	609	7.77	0.42/0.15	84	13	2	1	17	99
5	7.79/48.0	600	7.79	0.49/0.17	83	14	2	1	18	99
6	9.01/55.5	694	8.94	0.42/0.14	82	15	2	1	20	99
7	7.95/49.0	613	7.93	0.59/0.21	85	15	0	0	21	99
8	8.03/49.5	619	8.09	0.66/0.23	83	17	0	0	21	99
23	8.07/49.7	622	8.24	0.35/0.13	79	19	1	1	25	99
24	7.34/45.2	566	7.45	0.32/0.11	79	21	0	0	27	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Kinetik der Eintopf-DKR bei 50 °C

Der Versuch wurde gemäß AVV25 durchgeführt und es wurde eine Reaktionstemperatur von 50 °C gewählt.

Tabelle 6-112: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Untersuchung bei 50 °C.

Zeit	Einwaage <i>rac-3</i>	Einwaage 6	Einwaage CAL-A	Einwaage PS POVO	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
					(S)-3	(R)-5	7	8	(S)-3	(R)-5
[h]	[mg/μmol]	[μL/mmol]	[mg]	[mg/μmol]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	7.78/45.0	599	7.52	0.65/	93	5	2	-/-	5	97
2	10.2/62.8	784	10.3	0.53/	89	7	3	1	10	99
3	8.98/55.4	692	8.62	0.90/	85	8	6	1	11	96
4	8.10/49.9	624	8.35	0.59/	85	9	5	1	14	96
5	8.14/50.2	627	8.18	0.70/	85	7	7	1	11	95
6	7.96/49.1	613	7.84	0.58/	81	8	9	2	14	90
7	8.17/50.4	630	8.43	0.38/	85	7	6	2	24	92
8	11.2/69.0	862	11.2	0.31/	82	13	3	2	18	94
23	9.57/59.0	737	9.91	0.50/	76	8	12	4	16	71
24	7.81/48.1	602	7.89	0.56	72	6	17	5	23	72

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

6.3.10 Gestaffelte dynamisch-kinetische Racematspaltung von 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-ol mit PhosphonicS™ POVO

6.3.10.1 Gestaffelte DKR von Alkohol *rac*-**3** mit 5 mol% PS POVO und 2.0 w/w CAL-A

In einem Mikroreaktionsgefäß wurde der Alkohol *rac*-**3** (20.0 mg, 0.12 mmol, 0.08 M) vorgelegt und in Vinylacetat (**6**, 1.54 mL) gelöst. CAL-A (20.0 mg, 1.00 w/w, > 500 U/g) wurde zugegeben und die Suspension für 24 Stunden bei 25 °C und 800 rpm geschüttelt. Anschließend wurde die CAL-A entfernt und die Reaktionslösung in ein mit PS POVO (18.1 mg, 6.24 µmol, 0.35 mmol/g, 5 mol%) gefülltes Mikroreaktionsgefäß überführt. Es wurde für weitere 24 Stunden geschüttelt. PS POVO wurde abfiltriert und die Lösung in ein mit CAL-A (20.4 mg, 1.00 w/w, > 500 U/g) gefülltes Mikroreaktionsgefäß gegeben. Nach 24-stündiger Reaktionszeit wurde das Immobilisat abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt.

Tabelle 6-113: Ergebnisse der gestaffelten DKR mit 5 mol% PS POVO und 2.0 w/w CAL-A.

Eintrag	Anteil Produkte ^a				ee-Wert ^{b,c}	
	(S)- 3 [%]	(R)- 5 [%]	7 [%]	8 [%]	(S)- 3 [%]	(R)- 5 [%]
1	52	15	27	6	32	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

6.3.10.2 Gestaffelte DKR mit 1 mol% PS POVO und 3.0 w/w CAL-A

Variante 1

In einem Mikroreaktionsgefäß wurde der Alkohol *rac*-**3** (8.25 mg, 50.9 µmol, 0.08 M) vorgelegt und in Vinylacetat (**6**, 636 µL) gelöst. CAL-A (8.32 mg, 1.0 w/w, > 500 U/g) und PS POVO (7.13 mg, 2.46 µmol, 1.00 mol%) wurden zugegeben und die Suspension wurde für 24 Stunden bei 800 rpm und 15 °C geschüttelt. Anschließend wurde frische CAL-A (8.84 mg, 1.0 w/w, >500 U/g) zugegeben und für weitere 24 Stunden geschüttelt. Erneut wurde CAL-A (8.72 mg, 1.0 w/w, >500 U/g) zugegeben und für 24 Stunden geschüttelt. Die Immobilisate wurden abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC bestimmt.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Tabelle 6-114: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR mit 3.0 w/w CAL-A
(Variante 1).

Eintrag	Anteil Produkte ^a				ee-Wert ^{b,c}	
	(S)-3 [%]	(R)-5 [%]	7 [%]	8 [%]	(S)-3 [%]	(R)-5 [%]
1	72	17	9	2	25	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, °Chiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Variante 2

In einem Mikroreaktionsgefäß wurde der Alkohol *rac*-**3** (12.2 mg, 75.3 µmol, 0.08 M) vorgelegt und in Vinylacetat (**6**, 941 µL) gelöst. CAL-A (18.4 mg, 1.50 w/w, > 500 U/g) und PS POVO (10.9 mg, 0.21 µmol, 0.35 mmol/g, 1.00 mol%) wurden zugegeben und die Suspension wurde für 24 Stunden bei 800 rpm und 15 °C geschüttelt. Anschließend wurde frische CAL-A (18.9 mg, 1.50 w/w, > 500 U/g) zugegeben und für weitere 48 Stunden geschüttelt. Die Immobilisate wurden abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC bestimmt.

Tabelle 6-115: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR mit 3.0 w/w CAL-A
(Variante 2).

Eintrag	Anteil Produkte ^a				ee-Wert ^{b,c}	
	(S)-3 [%]	(R)-5 [%]	7 [%]	8 [%]	(S)-3 [%]	(R)-5 [%]
1	70	14	12	4	25	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, °Chiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Variante 3

In einem Mikroreaktionsgefäß wurde der Alkohol *rac*-**3** (7.63 mg, 47.0 µmol, 0.08 M) vorgelegt und in Vinylacetat (**6**, 588 µL) gelöst. CAL-A (11.0 mg, 1.50 w/w, > 500 U/g) und PS POVO (7.18 mg, 2.51 µmol, 0.35 mmol/g, 1.00 mol%) wurden zugegeben und die Suspension wurde für

Experimenteller Teil

48 Stunden bei 800 rpm und 15 °C geschüttelt. Anschließend wurde frische CAL-A (10.9 mg, 1.50 w/w, > 500 U/g) zugegeben und für weitere 48 Stunden geschüttelt. Die Immobilisate wurden abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC bestimmt.

Tabelle 6-116: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR mit 3.0 w/w CAL.A (Variante 3).

Eintrag	Anteil Produkte ^a				ee-Wert ^{b,c}	
	(S)-3 [%]	(R)-5 [%]	7 [%]	8 [%]	(S)-3 [%]	(R)-5 [%]
1	72	13	12	3	21	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Variante 4

In einem Mikroreaktionsgefäß wurde der Alkohol *rac*-3 (9.08 mg, 55.9 μmol, 0.08 M) vorgelegt und in Vinylacetat (6, 700 μL) gelöst. CAL-A (27.2 mg, 3.00 w/w, > 500 U/g) und PS POVO (8.17 mg, 0.20 μmol, 0.35 mmol/g, 0.10 mol%) wurden zugegeben und die Suspension wurde für 72 Stunden bei 800 rpm und 15 °C geschüttelt. Die Immobilisate wurden abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC bestimmt.

Tabelle 6-117: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR mit 3 w/w CAL-A (Variante 4).

Eintrag	Anteil Produkte ^a				ee-Wert ^{b,c}	
	(S)-3 [%]	(R)-5 [%]	7 [%]	8 [%]	(S)-3 [%]	(R)-5 [%]
1	68	14	14	4	20	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

6.3.10.3 Gestaffelte DKR von Alkohol *rac-3* mit 0.3 mol% PS POVO und 2.0 w/w CAL-A

In einem Mikroreaktionsgefäß wurde Alkohol *rac-3* (6.84 mg, 42.2 mg, 0.08 M) vorgelegt und in Vinylacetat (**6**, 527 µL) gelöst. CAL-A (6.75 mg, 1.00 w/w, > 500 U/g) und PS POVO (0.35 mg, 0.12 µmol, 0.35 mmol/g, 0.30 mol%) wurden zugegeben und die Suspension wurde für 48 Stunden bei 800 rpm und 15 °C geschüttelt. Anschließend wurde CAL-A (6.90 mg, 1.00 w/w, > 500 U/g) zugegeben und für weitere 24 Stunden geschüttelt. Die Immobilisate wurden abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC bestimmt.

Tabelle 6-118: Ergebnisse und Messwerte zur gestaffelten DKR mit 0.3 mol% PS POVO und 2.0 w/w CAL-A.

Eintrag	Anteil Produkte ^a				ee-Wert ^{b,c}	
	(S)- 3 [%]	(R)- 5 [%]	7 [%]	8 [%]	(S)- 3 [%]	(R)- 5 [%]
1	65	35	0	0	51	n.d.

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

6.3.10.4 Gestaffelte DKR von Alkohol *rac-3* mit 0.3 mol% PS POVO und 3.0 w/w CAL-A

In einem Mikroreaktionsgefäß wurde Alkohol *rac-3* (6.64 mg, 40.9 mmol, 0.08 M) vorgelegt und in Vinylacetat (**6**, 512 µL) gelöst. Anschließend wurden CAL-A (6.50 mg, 1.00 w/w, > 500 U/g) und PS POVO (0.30 mg, 0.11 µmol, 0.35 mmol/g, 0.30 mol%) zugegeben. Die Suspension wurde für 24 Stunden bei 800 rpm und 15 °C geschüttelt. Weitere CAL-A (6.65 mg, 1.00 w/w, > 500 U/g) wurde zugegeben und erneut für 24 Stunden bei gleichbleibenden Bedingungen geschüttelt. Zuletzt wurde CAL-A (6.40 mg, 1.00 w/w, > 500 U/g) zugegeben und für 24 Stunden weitergerührt. Die Immobilisate wurde abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC bestimmt.

Experimenteller Teil

Tabelle 6-119: Ergebnisse und Messwerte zur gestaffelten DKR mit 0.3 mol% PS POVO und 3.0 w/w CAL-A.

Eintrag	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
	(S)- 3 [%]	(R)- 5 [%]	7 [%]	8 [%]	(S)- 3 [%]	(R)- 5 [%]
1	62	38	0	0	62	n.d.

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

6.3.10.5 Gestaffelte DKR von Alkohol *rac*-**3** mit 0.1 mol% PS POVO und 3 w/w CAL-A

Variante 1 der gestaffelten DKR

In einem Mikroreaktionsgefäß wurde der Alkohol *rac*-**3** (8.26 mg, 50.9 µmol, 0.08 M) vorgelegt und in Vinylacetat (**6**, 636 µL) gelöst. CAL-A (8.45 mg, 1.00 w/w, > 500 U/g) und PS POVO (0.50 mg, 0.18 µmol, 0.35 mmol/g, 0.1 mol%) wurden zugegeben und die Suspension wurde für 24 Stunden bei 800 rpm und 15 °C geschüttelt. Anschließend wurde frische CAL-A (8.71 mg, 1.00 w/w, > 500 U/g) zugegeben und für weitere 24 Stunden geschüttelt. Erneut wurde CAL-A (8.79 mg, 1.00 w/w, > 500 U/g) zugegeben und für 24 Stunden geschüttelt. Die Immobilisate wurden abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC bestimmt.

Tabelle 6-120: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR mit 3.0 w/w CAL-A (Variante 1).

Eintrag	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
	(S)- 3 [%]	(R)- 5 [%]	7 [%]	8 [%]	(S)- 3 [%]	(R)- 5 [%]
1	65	34	1	<1	53	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Variante 2 der gestaffelten DKR

In einem Mikroreaktionsgefäß wurde der Alkohol *rac*-**3** (8.01 mg, 49.4 µmol, 0.08 M) vorgelegt und in Vinylacetat (**6**, 618 µL) gelöst. CAL-A (12.2 mg, 1.50 w/w, > 500 U/g) und PS POVO (0.60 mg,

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

0.21 μmol , 0.35 mmol/g, 0.1 mol%) wurden zugegeben und die Suspension wurde für 24 Stunden bei 800 rpm und 15 °C geschüttelt. Anschließend wurde frische CAL-A (12.6 mg, 1.50 w/w, > 500 U/g) zugegeben und für weitere 48 Stunden geschüttelt. Die Immobilisate wurden abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC bestimmt.

Tabelle 6-121: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR mit 3.0 w/w CAL-A (Variante 2).

Eintrag	Anteil Produkte ^a				ee-Wert ^{b,c}	
	(S)-3 [%]	(R)-5 [%]	7 [%]	8 [%]	(S)-3 [%]	(R)-5 [%]
1	66	33	0	1	49	99

^abestimmt per $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Variante 3 der gestaffelten DKR

In einem Mikroreaktionsgefäß wurde der Alkohol *rac*-3 (9.25 mg, 57.0 μmol , 0.08 M) vorgelegt und in Vinylacetat (6, 713 μL) gelöst. CAL-A (14.0 mg, 1.50 w/w, > 500 U/g) und PS POVO (0.73 mg, 0.26 μmol , 0.35 mmol/g, 0.10 mol%) wurden zugegeben und die Suspension wurde für 48 Stunden bei 800 rpm und 15 °C geschüttelt. Anschließend wurde frische CAL-A (14.0 mg, 1.50 w/w, > 500 U/g) zugegeben und für weitere 24 Stunden geschüttelt. Die Immobilisate wurden abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC bestimmt.

Tabelle 6-122: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR mit 3.0 w/w CAL-A (Variante 3).

Eintrag	Anteil Produkte ^a				ee-Wert ^{b,c}	
	(S)-3 [%]	(R)-5 [%]	7 [%]	8 [%]	(S)-3 [%]	(R)-5 [%]
1	67	30	2	1	45	99

^abestimmt per $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Experimenteller Teil

Variante 4 der gestaffelten DKR

In einem Mikroreaktionsgefäß wurde der Alkohol *rac*-**3** (10.7 mg, 66.0 µmol, 0.08 M) vorgelegt und in Vinylacetat (**6**, 825 µL) gelöst. CAL-A (32.4 mg, 3.00 w/w, > 500 U/g) und PS POVO (0.56 mg, 0.20 µmol, 0.35 mmol/g, 0.10 mol%) wurden zugegeben und die Suspension wurde für 72 Stunden bei 800 rpm und 15 °C geschüttelt. Die Immobilisate wurden abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC bestimmt.

Tabelle 6-123: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur gestaffelten DKR mit 3.0 w/w CAL-A (Variante 4).

Eintrag	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
	(<i>S</i>)- 3 [%]	(<i>R</i>)- 5 [%]	7 [%]	8 [%]	(<i>S</i>)- 3 [%]	(<i>R</i>)- 5 [%]
1	64	35	1	0	53	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

6.3.10.6 Gestaffelte DKR von Alkohol *rac*-**3** mit 1 mol% PS POVO und 0.5 w/w CAL-A in drei Zyklen

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde der Alkohol *rac*-**3** (0.08 M) vorgelegt und in Diisopropylether (3.91 mL) gelöst. CAL-A (0.50 w/w, > 500 U/g) und Vinylacetat (**6**, 10.0 Äq.) wurden zugegeben und die Suspension wurde für 96 Stunden bei 25 °C und 1200 rpm gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde PS POVO (0.35 mmol/g, 1.00 mol%) zugegeben und es wurde für 24 Stunden weitergerührt. Die Immobilisate wurden abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Es erfolgte ein zweiter und dritter Durchgang jeweils mit dem Rohprodukt als Substrat. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und der Enantiomerenüberschuss mittels HPLC bestimmt.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Tabelle 6-124: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur gestaffelten DKR mit 0.5 w/w CAL-A und 1 mol% PS POVO.

Zyklus	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Anteil Produkte ^a				ee-Wert ^{b,c}	
	<i>rac-3</i>	6	CAL-A	PS POVO	(S)-3	(R)-5	7	8	(S)-3	(R)-5
	[mg/μmol]	[μL/mmol]	[mg]	[mg/μmol]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	54.8/33.8	313/3.38	24.7	9.67/3.38	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2	-/-	313/3.38	26.1	11.6/4.06	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
3	-/-	313/3.38	20.1	10.4/3.64	55 ^d 56 ^e	44 ^d 38 ^e	1 ^d 4 ^e	0 ^d 1 ^e	82 ^d 70 ^e	99 ^d 99 ^e

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C. ^dMessungen nach 336 h Reaktionszeit, ^eMessungen nach 360 h Reaktionszeit.

 6.3.10.7 Gestaffelte DKR von Alkohol *rac-3* mit 1 mol% PS POVO und 1.0 w/w CAL-A in drei Zyklen

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde der Alkohol *rac-3* (0.08 M) vorgelegt und in Diisopropylether (3.40 ml) gelöst. CAL-A (1.00 w/w, > 500 U/g) und Vinylacetat (**6**, 10 Äq.) wurden zugegeben und die Suspension wurde für 96 Stunden bei 25 °C und 1200 rpm gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde PS POVO (0.35 mmol/g, 1.00 mol%) zugegeben und es wurde für 24 Stunden weitergerührt. Die Immobilisate wurden abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Es erfolgte ein zweiter und dritter Durchgang jeweils mit dem Rohprodukt als Substrat. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und der Enantiomerenüberschuss mittels HPLC bestimmt.

Tabelle 6-125: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR mit 1.0 w/w CAL-A.

Zyklus	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Anteil Produkte ^a				ee-Wert ^{b,c}	
	<i>rac-3</i>	6	CAL-A	PS POVO	(S)-3	(R)-5	7	8	(S)-3	(R)-5
	[mg/μmol]	[μL/mmol]	[mg]	[mg/μmol]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	47.7/294	272/2.94	53.2	9.98/3.49	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2	-/-	272/2.94	52.1	10.4/3.64	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
3	-/-	272/2.94	51.4	9.00/3.15	49 ^d 52 ^e	49 ^d 47 ^e	2 ^d 1 ^e	0 ^d 0 ^e	94 ^d 84 ^e	99 ^d 99 ^e

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dMessungen nach 336 h Reaktionszeit, ^eMessungen nach 360 h Reaktionszeit.

Experimenteller Teil

6.3.10.8 Gestaffelte DKR von Alkohol *rac*-**3** mit 1 mol% PS POVO und 2.0 w/w CAL-A in drei Zyklen

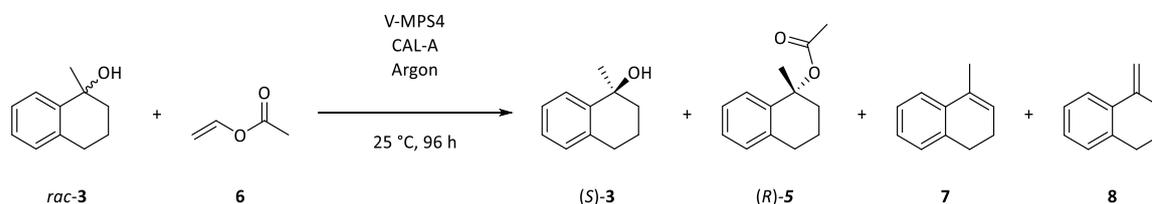
In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde der Alkohol *rac*-**3** (0.08 M) vorgelegt und in Diisopropylether (3.54 ml) gelöst. CAL-A (2.00 w/w, > 500 U/g) und Vinylacetat (**6**, 10 Äq.) wurden zugegeben und die Suspension wurde für 96 Stunden bei 25 °C und 1200 rpm gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde PS POVO (0.35 mmol/g, 1.00 mol%) zugegeben und es wurde für 24 Stunden weitergerührt. Die Immobilisate wurden abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Es erfolgte ein zweiter und dritter Durchgang jeweils mit dem Rohprodukt als Substrat. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und der Enantiomerenüberschuss mittels HPLC bestimmt.

Tabelle 6-126: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR mit 2.0 w/w CAL-A.

Zyklus	Einwaage <i>rac</i> - 3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Einwaage PS POVO [mg/μmol]	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
					(<i>S</i>)- 3	(<i>R</i>)- 5	7	8	(<i>S</i>)- 3	(<i>R</i>)- 5
					[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	49.6/306	283/3.06	100	8.45/2.94	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2	-/-	283/3.06	104	8.60/3.01	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
3	-/-	283/3.06	101	9.30/3.26	49 ^d 46 ^e	51 ^d 45 ^e	0 ^d 6 ^e	0 ^d 3 ^e	94 ^d 89 ^e	99 ^d 99 ^e

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dMessungen nach 336 h Reaktionszeit, ^eMessungen nach 360 h Reaktionszeit.

6.3.11 Dynamisch-kinetische Racematspaltung von *rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol mit V-MPS4 (*rac*-**3**)

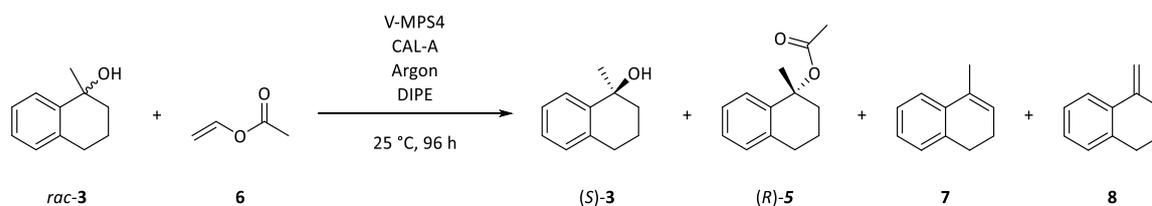
 6.3.11.1 Standard-Versuch zur Eintopf-DKR von Alkohol *rac*-**3** in Vinylacetat


In einem mit Argon überschichteten Mikroreaktionsgefäß wurde der Alkohol *rac*-**3** (15.0 mg, 92.5 µmol, 0.08 M) vorgelegt und CAL-A (17.6 mg, 1.00 w/w, > 500 U/g) zugegeben. Das Gefäß wurde mit Argon geflutet und mit V-MPS4 (3.70 mg, 0.93 µmol, 0.25 mmol/g, 1.00 mol%) versetzt. Nach erneutem Fluten mit Argon wurde Vinylacetat (**6**, 1.16 mL) zugegeben und die Suspension für 24 Stunden bei 30 °C geschüttelt. Die Immobilisate wurden abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC bestimmt.

Tabelle 6-127: Messwerte und Ergebnisse der Standard DKR mit V-MPS4.

Eintrag	Anteil Produkte ^a				ee-Wert ^{b,c}	
	(S)- 3 [%]	(R)- 5 [%]	7 [%]	8 [%]	(S)- 3 [%]	(R)- 5 [%]
1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, °Chiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

 6.3.11.2 Standard-Versuch zur Eintopf-DKR von Alkohol *rac*-**3** in Diisopropylether


In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde der Alkohol *rac*-**3** (31.2 mg, 192 µmol, 0.08 M) vorgelegt und in trockenem Diisopropylether (2.36 mL) gelöst. Vinylacetat (**6**, 176 µL, 1.94 mmol,

Experimenteller Teil

10.0 Äq.), CAL-A (31.9 mg, 1.00 w/w, > 500 U/g) und V-MPS4 (10.2 mg, 2.55 μ mol, 0.25 mmol/g, 1 mol%) wurden zugegeben und die Suspension wurde bei 25 °C und 1200 rpm für 96 Stunden gerührt. Die Immobilisate wurden abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht und die Enantiomerenüberschüsse mittel chiraler HPLC bestimmt.

Tabelle 6-128: Messwerte und Ergebnisse der Standard-Eintopf-DKR mit V-MPS4 in DIPE.

Eintrag	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
	(S)- 3 [%]	(R)- 5 [%]	7 [%]	8 [%]	(S)- 3 [%]	(R)- 5 [%]
1	70	30	0	0	24	99

^abestimmt per $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, °Chiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

6.3.12 Gestaffelte dynamisch-kinetische Racematspaltung von *rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol *rac*-**3** mit V-MPS4

 6.3.12.1 Gestaffelte DKR von *rac*-**3** mit 1 mol% V-MPS4 und 2.0 w/w CAL-A in unterschiedlichen Lösungsmitteln

Verwendung von Diisopropylether als Lösungsmittel

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde der Alkohol *rac*-**3** (32.9 mg, 203 μ mol, 0.08 M) vorgelegt und in Diisopropylether (2.53 mL) gelöst. Anschließend wurden CAL-A (32.7 mg, 1.00 w/w, > 500 U/g) und Vinylacetat (**6**, 188 μ L, 2.03 mmol, 10.0 Äq.) zugegeben und die Suspension wurde für 24 Stunden bei 25 °C und 1200 rpm gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die CAL-A abfiltriert und V-MPS4 (9.40 mg, 2.35 mol, 0.25 mmol/g, 1.00 mol%) zugegeben und erneut für 24 Stunden bei 25 °C und 1200 rpm gerührt. Der Vanadium-Katalysator wurde abfiltriert und frische CAL-A (32.9 mg, 1.00 w/w, > 500 U/g) zugegeben. Nach weiteren 24 Stunden Rühren bei 25 °C und 1200 rpm wurde das Immobilisat abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC bestimmt.

Tabelle 6-129: Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR von Alkohol *rac*-**3** in DIPE.

Eintrag	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
	(<i>S</i>)- 3 [%]	(<i>R</i>)- 5 [%]	7 [%]	8 [%]	(<i>S</i>)- 3 [%]	(<i>R</i>)- 5 [%]
1	68	32	0	0	3	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, °Chiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Verwendung von Isooctan als Lösungsmittel

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde der Alkohol *rac*-**3** (30.5 mg, 188 μ mol, 0.08 M) vorgelegt und in Isooctan (2.35 mL) gelöst. Anschließend wurden CAL-A (31.1 mg, 1.0 w/w, > 500 U/g) und Vinylacetat (**6**, 174 μ L, 2.03 mmol, 10.0 Äq.) zugegeben und die Suspension wurde für 24 Stunden bei 25 °C und 1200 rpm gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die CAL-A abfiltriert und V-MPS4 (8.45 mg, 2.11 mol, 0.25 mmol/g, 1.00 mol%) zugegeben und erneut für 24 Stunden bei 25 °C und 1200 rpm gerührt. Der Vanadium-Katalysator wurde abfiltriert und

Experimenteller Teil

frische CAL-A (31.3 mg, 1.0 w/w, > 500 U/g) zugegeben. Nach weiteren 24 Stunden Rühren bei 25 °C und 1200 rpm wurde das Immobilisat abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC bestimmt.

Tabelle 6-130: Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR von Alkohol *rac-3* in Isooctan.

Eintrag	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
	(<i>S</i>)- 3 [%]	(<i>R</i>)- 5 [%]	7 [%]	8 [%]	(<i>S</i>)- 3 [%]	(<i>R</i>)- 5 [%]
1	84	16	0	0	1	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

6.3.12.2 Gestaffelte DKR von Alkohol *rac-3* mit 1 mol% V-MPS4 und 3.0 w/w CAL-A durch abwechselnde Zugabe der Katalysatoren

Variante 1

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde der Alkohol *rac-3* (48.4 mg, 298 µmol, 0.08 M) vorgelegt und in Diisopropylether (3.60 mL) gelöst. Anschließend wurden CAL-A (105 mg, 2.0 w/w, > 500 U/g) und Vinylacetat (**6**, 285 µL, 2.98 mmol, 10.0 Äq.) zugegeben und die Suspension für 24 Stunden bei 25 °C und 1200 rpm gerührt. V-MPS4 (6.23 mg, 1.56 µmol, 0.25 mmol/g, 0.50 mol%) wurde zugegeben und es wurde für 48 Stunden bei gleichbleibenden Bedingungen gerührt. Es erfolgte eine erneute Zugabe des V-MPS4 Katalysators (6.30 mg, 1.58 µmol, 0.25 mmol/g, 0.50 mol%). Nach 24-stündiger Reaktionszeit wurde CAL-A (52.1 mg, 1.0 w/w, > 500 U/g) zugegeben und wiederum für 24 Stunden gerührt. Die Immobilisate wurden abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Umsatz wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC bestimmt.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Tabelle 6-131: Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR mit abwechselnder Zugabe von CAL-A und V-MPS4 nach Variante 1.

Eintrag	Anteil Produkte ^a				ee-Wert ^{b,c}	
	(S)-3 [%]	(R)-5 [%]	7 [%]	8 [%]	(S)-3 [%]	(R)-5 [%]
1	52	39	8	1	39	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Variante 2

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde der Alkohol *rac*-**3** (52.5 mg, 324 µmol, 0.08 M) vorgelegt und in Diisopropylether (3.60 mL) gelöst. Anschließend wurden CAL-A (52.5 mg, 1.0 w/w, > 500 U/g) und Vinylacetat (**6**, 285 µL, 2.98 mmol, 10.0 Äq.) zugegeben und die Suspension für 24 Stunden bei 25 °C und 1200 rpm gerührt. V-MPS4 (6.34 mg, 1.59 µmol, 0.25 mmol/g, 0.5 mol%) wurde zugegeben und es wurde für 24 Stunden bei gleichbleibenden Bedingungen gerührt. Es erfolgte eine erneute Zugabe von CAL-A (50.3 mg, 1.0 w/w, > 500 U/g). Es wurde für 24 Stunden gerührt und V-MPS4 (6.80 mg, 1.70 µmol, 0.25 mmol/g, 0.5 mol%) wurde zugegeben. Nach 24-stündiger Reaktionszeit wurde CAL-A (50.8 mg, 1.0 w/w, > 500 U/g) zugegeben und wiederum für 24 Stunden gerührt. Die Immobilisate wurden abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Umsatz wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC bestimmt.

Tabelle 6-132: Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR mit abwechselnder Zugabe von CAL-A und V-MPS4 nach Variante 2.

Eintrag	Anteil Produkte ^a				ee-Wert ^{b,c}	
	(S)-3 [%]	(R)-5 [%]	7 [%]	8 [%]	(S)-3 [%]	(R)-5 [%]
1	46	42	10	2	32	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Experimenteller Teil

Variante 3

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde der Alkohol *rac*-**3** (52.8 mg, 325 μ mol, 0.08 M) vorgelegt und in Diisopropylether (3.60 mL) gelöst. Anschließend wurden CAL-A (25.5 mg, 0.50 w/w, > 500 U/g) und Vinylacetat (**6**, 285 μ L, 2.98 mmol, 10 Äq.) zugegeben und die Suspension für 24 Stunden bei 25 °C und 1200 rpm gerührt. V-MPS4 (6.81 mg, 1.70 μ mol, 0.25 mmol/g, 0.50 mol%) wurde zugegeben und es wurde für 24 Stunden bei gleichbleibenden Bedingungen gerührt. Es erfolgte eine erneute Zugabe von CAL-A (28.3 mg, 0.50 w/w, > 500 U/g). Es wurde für 24 Stunden gerührt und V-MPS4 (7.30 mg, 1.83 μ mol, 0.25 mmol/g, 0.5 mol%) wurde zugegeben. Nach 24-stündiger Reaktionszeit wurde CAL-A (105 mg, 2.0 w/w, > 500 U/g) zugegeben und wiederum für 24 Stunden gerührt. Die Immobilisate wurden abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Umsatz wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC bestimmt.

Tabelle 6-133: Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR mit abwechselnder Zugabe von CAL-A und V-MPS4 nach Variante 3.

Eintrag	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
	(<i>S</i>)- 3 [%]	(<i>R</i>)- 5 [%]	7 [%]	8 [%]	(<i>S</i>)- 3 [%]	(<i>R</i>)- 5 [%]
1	43	39	15	3	37	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

6.3.12.3 Gestaffelte DKR von Alkohol *rac*-**3** mit 2 mol% V-MPS4 und 4.0 w/w CAL-A in zwei Zyklen

Variante 1

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde der Alkohol *rac*-**3** (0.08 M) vorgelegt und in Diisopropylether gelöst. CAL-A (1.0 w/w, > 500 U/g) und Vinylacetat (**6**, 10 Äq.) wurden zugegeben und die Suspension für 48 Stunden bei 25 °C und 1200 rpm gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von V-MPS4 (1 mol%, 0.25 mmol/g) und es wurde für 48 Stunden weitergerührt. Zuletzt wurde frische CAL-A (1.0 w/w, > 500 U/g) zugegeben und für weitere 72 Stunden bei gleichbleibenden Bedingungen gerührt. Die Immobilisate wurden abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der gesamte Zyklus wurde mit dem erhaltenen Rohprodukt als Edukt ein

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

weiteres Mal durchgeführt. Der Umsatz wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC bestimmt.

Tabelle 6-134: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR nach Variante 1.

Zyklus	Einwaage <i>rac-3</i> [mg/ μmol]	Einwaage 6 [$\mu\text{L}/\text{mmol}$]	Einwaage CAL-A [mg]	Einwaage V-MPS4 [mg/ μmol]	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
					(S)-3	(R)-5	7	8	(S)-3	(R)-5
					[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	51.2/316	292/3.15	51.9 50.8	12.6/3.15	53	40	6	1	63	99
2	-/-	292/3.15	50.6 51.3	13.0/3.25	25	53	18	4	85	99
1	49.0/302	280/3.02	51.4 49.8	11.6/2.90	60	35	4	1	59	99
2	-/-	280/3.02	49.5 46.6	11.6/2.90	32	53	13	2	87	99
1	49.6/306	283/3.06	48.8 50.6	12.3/3.08	52	42	5	1	67	99
2	-/-	283/3.06	49.3 47.9	11.9/2.98	37	56	6	1	n.d.	99
\emptyset 1	49.9/307	285/3.08	50.7 50.4	12.2/3.04	55	39	5	1	63	99
\emptyset 2	-/-	285/3.08	49.8 48.3	12.2/3.04	31	54	13	2	86	99

^abestimmt per $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Variante 2

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde der Alkohol *rac-3* (0.08 M) vorgelegt und in Diisopropylether gelöst. CAL-A (1.0 w/w, > 500 U/g) und Vinylacetat (10 Äq.) wurden zugegeben und die Suspension wurde für 48 Stunden bei 25 °C und 1200 rpm gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von V-MPS4 (0.35 mmol/g, 0.50 mol%) und es wurde erneut für 48 Stunden weitergerührt. Zuletzt wurden frische CAL-A (1.0 w/w, > 500 U/g) und frischer Vanadium-Katalysator (0.25 mmol/g, 0.50 mol%) zugegeben und für weitere 72 Stunden bei gleichbleibenden Bedingungen gerührt. Die Immobilisate wurden abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der gesamte Zyklus wurde mit dem erhaltenen Rohprodukt als Edukt ein weiteres Mal durchgeführt. Die Rohprodukte wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC bestimmt.

Experimenteller Teil

Tabelle 6-135: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR nach Variante 2.

Zyklus	Einwaage <i>rac-3</i>	Einwaage 6	Einwaage CAL-A	Einwaage V-MPS4	Anteil Produkte ^a				ee-Wert ^{b,c}	
					(S)-3	(R)-5	7	8	(S)-3	(R)-5
					[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	51.7/319	295/3.19	51.9 53.2	6.40/1.60 7.30/1.83	49	42	7	2	70	99
2	-/-	295/3.19	51.3 50.7	6.68/1.67 7.40/1.85	24	56	16	4	85	99
1	61.4/378	350/3.78	61.5 62.8	7.89/1.97 8.21/2.05	50	42	6	2	68	99
2	-/-	350/3.78	64.0 64.4	8.20/2.05 8.10/2.03	31	55	11	3	88	99
1	49.7/306	283/3.06	48.4 50.6	7.27/1.82 8.20/2.05	52	42	5	1	70	99
2	-/-	283/3.06	54.0 54.6	6.84/1.71 6.84/1.71	34	54	10	2	91	99
Ø 1	54.2/334	309/3.34	53.9 55.5	7.19/1.79 7.90/1.97	50	42	6	2	70	99
Ø 2	-/-	309/3.34	54.6 56.6	7.24/1.81 7.45/1.86	29	55	13	3	88	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Variante 3

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde der Alkohol *rac-3* (0.08 M) vorgelegt und in Diisopropylether gelöst. CAL-A (0.50 w/w, > 500 U/g) und Vinylacetat (**6**, 10 Äq.) wurden zugegeben und die Suspension wurde für 48 Stunden bei 25 °C und 1200 rpm gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von V-MPS4 (0.25 mmol/g, 0.50 mol%) und CAL-A (0.50 w/w, > 500 U/g) und es wurde erneut für 48 Stunden weitergerührt. Zuletzt wurden frische CAL-A (1.0 w/w, > 500 U/g) und frischer Vanadium-Katalysator (0.25 mmol/g, 0.50 mol%) zugegeben und für weitere 72 Stunden bei gleichbleibenden Bedingungen gerührt. Die Immobilisate wurden abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der gesamte Zyklus wurde mit dem erhaltenen Rohprodukt als Edukt ein weiteres Mal durchgeführt. Die Rohprodukte wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC bestimmt.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Tabelle 6-136: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR nach Variante 3.

Zyklus	Einwaage <i>rac-3</i> [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Einwaage V-MPS4 [mg/μmol]	Anteil Produkte ^a				ee-Wert ^{b,c}	
					(S)-3	(R)-5	7	8	(S)-3	(R)-5
					[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	56.0/345	319/3.45	28.5	-/-	55	41	3	1	69	99
			27.5	7.20/1.80						
			58.5	6.50/1.63						
2	-/-	319/3.45	29.9	-/-	27	54	16	3	88	99
			29.1	8.50/2.13						
			55.9	8.50/2.13						
1	48.6/300	277/3.00	31.5	-/-	56	41	2	1	67	99
			24.3	7.32/1.83						
			48.6	5.65/1.41						
2	-/-	277/3.00	22.0	-/-	36	56	7	1	89	99
			27.7	7.20/1.80						
			49.4	7.23/1.81						
1	50.9/314	290/3.14	25.0	-/-	55	40	4	1	67	99
			28.4	6.31/1.58						
			52.0	6.90/1.73						
2	-/-	290/3.14	26.1	-/-	36	53	9	2	93	99
			29.2	6.87/1.72						
			58.6	7.69/1.93						
Ø 1	51.8/319	886/9.57	28.3	-/-	55	41	3	1	68	99
			26.7	6.94/1.74						
			53.0	6.35/1.59						
Ø 2	-/-	886/9.57	26.0	-/-	33	54	11	2	90	99
			28.7	7.52/1.88						
			54.6	7.81/1.95						

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

 6.3.12.4 Gestaffelte DKR von Alkohol *rac-3* mit 2 mol% V-MPS4 und 1.5 w/w CAL-A in drei Zyklen

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde der Alkohol *rac-3* (0.08 M) vorgelegt und in Diisopropylether gelöst. Anschließend wurden CAL-A (0.50 w/w, > 500 U/g) und Vinylacetat (**6**, 10 Äq.) hinzugegeben und es wurde für 72 Stunden bei 25 °C und 1200 rpm gerührt. Anschließend wurde V-MPS4 (0.25 mmol/g, 1.00 mol%) zugegeben und für weitere 24 Stunden gerührt. Die Immobilisate wurden abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt (0.08 M) wurde erneut in Diisopropylether gelöst und mit CAL-A (0.50 w/w, > 500 U/g) und Vinylacetat (**6**, 10 Äq.) versetzt. Wiederrum wurde für 72 Stunden bei 25 °C und 1200 rpm gerührt. V-MPS4 (0.25 mmol/g, 1.00 mol%) wurde zugegeben und für weitere 24 Stunden gerührt. Nachdem die Immobilisate abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt wurden, wurde das Rohprodukt (0.08 M)

Experimenteller Teil

erneut in Diisopropylether gelöst und CAL-A (0.5 w/w, > 500 U/g) zugegeben und weiter gerührt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC bestimmt.

Tabelle 6-137: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR in drei Zyklen.

Zyklus	Einwaage <i>rac-3</i>	Einwaage 6	Einwaage CAL-A	Einwaage V-MPS4	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
					(S)- 3	(R)- 5	7	8	(S)- 3	(R)- 5
	[mg/μmol]	[μL/mmol]	[mg]	[mg/μmol]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	50.3/310	287/	24.6	13.5/3.38	83	17	0	0	34	99
2	-/-	287/	25.6	10.6/2.65	65	35	0	0	71	99
3	-/-	287	26.2	-/-	45	51	3	1	66	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

6.3.12.5 Gestaffelte DKR von Alkohol *rac-3* mit 2 mol% V-MPS4 und 3.0 w/w CAL-A in drei Zyklen

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde der Alkohol *rac-3* (0.08 M) vorgelegt und in Diisopropylether gelöst. Anschließend wurden CAL-A (1.0 w/w, > 500 U/g) und Vinylacetat (**6**, 10 Äq.) hinzugegeben und es wurde für 72 Stunden bei 25 °C und 1200 rpm gerührt. Anschließend wurde V-MPS4 (0.25 mmol/g, 1.00 mol%) zugegeben und für weitere 24 Stunden gerührt. Die Immobilisate wurden abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt (0.08 M) wurde erneut in Diisopropylether gelöst und mit CAL-A (1.0 w/w, > 500 U/g) und Vinylacetat (**6**, 10 Äq.) versetzt. Wiederrum wurde für 72 Stunden bei 25 °C und 1200 rpm gerührt. V-MPS4 (0.25 mmol/g, 1.00 mol%) wurde zugegeben und für weitere 24 Stunden gerührt. Nachdem die Immobilisate abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt wurde, wurde das Rohprodukt (0.08 M) erneut in Diisopropylether gelöst und CAL-A (1.0 w/w, > 500 U/g) zugegeben und weiter gerührt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC bestimmt.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Tabelle 6-138: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR in drei Zyklen.

Zyklus	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Anteil Produkte ^a				ee-Wert ^{b,c}	
	<i>rac-3</i>	6	CAL-A	V-MPS4	(S)-3	(R)-5	7	8	(S)-3	(R)-5
	[mg/μmol]	[μL/mmol]	[mg]	[mg/μmol]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	49.8/307	287	49.5	12.6/3.15	75	25	0	0	43	99
2	-/-	287	57.8	10.2/2.55	52	48	0	0	68	99
3	-/-	287	51.6	-/-	44	56	0	0	83	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

 6.3.12.6 Gestaffelte DKR von Alkohol *rac-3* mit 2 mol% V-MPS4 und 6.0 w/w CAL-A in drei Zyklen

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde der Alkohol *rac-3* (0.08 M) vorgelegt und in Diisopropylether gelöst. Anschließend wurden CAL-A (2.0 w/w, > 500 U/g) und Vinylacetat (**6**, 10 Äq.) hinzugegeben und es wurde für 72 Stunden bei 25 °C und 1200 rpm gerührt. Anschließend wurde V-MPS4 (0.25 mmol/g, 1.00 mol%) zugegeben und für weitere 24 Stunden gerührt. Die Immobilisate wurden abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt (0.08 M) wurde erneut in Diisopropylether gelöst und mit CAL-A (2.0 w/w, > 500 U/g) und Vinylacetat (**6**, 10 Äq.) versetzt. Wiederrum wurde für 72 Stunden bei 25 °C und 1200 rpm gerührt. V-MPS4 (0.25 mmol/g, 1.00 mol%) wurde zugegeben und für weitere 24 Stunden gerührt. Nachdem die Immobilisate abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt wurde, wurde das Rohprodukt (0.08 M) erneut in Diisopropylether gelöst und CAL-A (2.0 w/w, > 500 U/g) zugegeben und weiter gerührt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC bestimmt.

Tabelle 6-139: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR in drei Zyklen.

Zyklus	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Anteil Produkte ^a				ee-Wert ^{b,c}	
	<i>rac-3</i>	6	CAL-A	V-MPS4	(S)-3	(R)-5	7	8	(S)-3	(R)-5
	[mg/μmol]	[μL/mmol]	[mg]	[mg/μmol]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	48.0/296	274	100	10.4/2.60	75	25	0	0	43	99
2	-/-	274	101	10.7/2.7	53	47	0	0	53	99
3	-/-	274	102	-/-	47	53	0	0	80	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Experimenteller Teil

6.3.12.7 AVV26: Allgemeine Versuchsvorschrift zur gestaffelten DKR von Alkohol *rac*-**3** mit 3 mol% V-MPS4 und 6.0 w/w CAL-A in zwei Zyklen

Der tertiäre Alkohol *rac*-**3** (0.08 M) wurde in einem ausgeheizten Schlenk Kolben vorgelegt und in trockenem Diisopropylether gelöst. Vinylacetat (**6**, 10 Äq.) und CAL-A (0.5 w/w – 2.0 w/w, > 500 U/g) wurden zugegeben. Anschließend wurde die Suspension bei 25 °C und 1200 rpm für 72 Stunden in der *ChemiStation* gerührt. Weitere CAL-A (0.0 w/w – 1.0 w/w) und der Vanadium-Katalysator V-MPS4 (0.25 mmol/g, 1.00 mol%) wurden zugegeben und die Suspension wurde für weitere 24 Stunden gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde erneut CAL-A (1.0 w/w-2.0 w/w) zugegeben und für 72 Stunden bei gleichbleibenden Bedingungen gerührt. Die Immobilisate wurden abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Die daraus resultierende Reaktionslösung (0.08 M) wurde erneut mit Vinylacetat (**6**, 10 Äq.) und CAL-A (0.5 w/w – 2.0 w/w) in Diisopropylether versetzt und bei 25 °C und 1200 rpm für 48 Stunden gerührt. Weitere CAL-A (0.0 w/w – 1.0 w/w) und V-MPS4 (0.25 mmol/g, 1.00 mol%) wurden addiert und die Suspension wurde für 24 Stunden bei gleichen Bedingungen weiter gerührt. Die daraus resultierende Suspension wurde erneut mit CAL-A (1.0 w/w – 1.5 w/w) und V-MPS4 (0.25 mmol/g, 1.00 mol%) versetzt und für 72 Stunden gerührt. Die Immobilisate wurden wiederrum abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC bestimmt.

Tabelle 6-140: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur DKR von Alkohol *rac*-**3** mit 3 mol% V-MPS4 und 6 w/w CAL-A.

Zyklus	Einwaage <i>rac</i> - 3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Einwaage V-MPS4 [mg/μmol]	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
					(<i>S</i>)- 3 [%]	(<i>R</i>)- 5 [%]	7 [%]	8 [%]	(<i>S</i>)- 3 [%]	(<i>R</i>)- 5 [%]
1	50.0/308	285	100	-/-	31	69	-/-	-/-	n.d.	n.d.
			-/-	12.0/						
			51.3	-/-						
			104	-/-						
			285	-/-						
2	50.5/311	285	50.3	-/-	35	65	-/-	-/-	77	99
			51.2	12.4/						
			52.0	-/-						
			51.7	-/-						
			285	55.4						
		51.5	7.92/							

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Zyklus	Einwaage <i>rac-3</i>	Einwaage 6	Einwaage CAL-A	Einwaage V-MPS4	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
	[mg/μmol]	[μL/mmol]	[mg]	[mg/μmol]	(S)- 3	(R)- 5	7	8	(S)- 3	(R)- 5
					[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
3	49.8/307	285	25.8	-/-	23	77	-/-	-/-	66	99
			28.4	12.0/						
			102	-/-						
			24.3	-/-						
			24.4	12.5						
76.2	12.4									

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

6.3.12.8 Präparativer Maßstab der gestaffelten DKR

Variante 1

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurde der Alkohol *rac-3* (325 mg, 2.00 mmol, 0.08 M) vorgelegt und in Diisopropylether (23.2 mL) gelöst. Anschließend wurden CAL-A (163 mg, 0.50 w/w, > 500 U/g) und Vinylacetat (**6**, 1.85 mL, 20.0 mmol, 10.0 Äq.) zugegeben und die Suspension für 72 Stunden bei 25 °C und 800 rpm gerührt. Es erfolgte die Zugabe von CAL-A (163 mg, 0.50 w/w, > 500 U/g) und V-MPS4 (80.0 mg, 20.0 μmol, 0.25 mmol/g, 1.00 mol%) und es wurde für 24 Stunden bei gleichbleibenden Bedingungen gerührt. Weitere CAL-A (656 mg, 2.0 w/w, > 500 U/g) wurde zugegeben und 72 Stunden weitergerührt. Die Immobilisate wurde über einen Glasfildertigel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand (0.08 M) wurde zunächst in Diisopropylether (3.15 mL) gelöst und in einen ausgeheizten Schlenkkolben mit Diisopropylether (20.0 mL) überführt. Vinylacetat (**6**, 1.85 mL, 20.0 mmol, 10.0 Äq.) und CAL-A (164 mg, 0.50 w/w, > 500 U/g) wurden zugeführt und für 48 Stunden gerührt. CAL-A (162 mg, 0.50 w/w, > 500 U/g) wurde zugegeben und bei gleichbleibenden Bedingungen für 24 Stunden weitergerührt. Zuletzt erfolgte die Zugabe von CAL-A (247 mg, 2.0 w/w, > 500 U/g) und V-MPS4 (80.6 mg, 24.8 μmol, 0.25 mmol/g, 1.00 mol%). Nach 72-stündiger Reaktionszeit wurden die Immobilisate abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Umsatz wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC bestimmt.

Experimenteller Teil

Tabelle 6-141: Messwerte und Ergebnisse des präparativen Maßstabes der DKR nach Variante 1.

Eintrag	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
	(<i>S</i>)- 3 [%]	(<i>R</i>)- 5 [%]	7 [%]	8 [%]	(<i>S</i>)- 3 [%]	(<i>R</i>)- 5 [%]
1	27	43	25	5	n.d.	n.d.

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Variante 2

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurde der Alkohol *rac*-**3** (324 mg, 2.00 mmol, 0.08 M) vorgelegt und in Diisopropylether (23.2 mL) gelöst. Anschließend wurden CAL-A (165 mg, 0.50 w/w, > 500 U/g) und Vinylacetat (**6**, 1.85 mL, 20.0 mmol, 10.0 Äq.) zugegeben und die Suspension für 72 Stunden bei 25 °C und 800 rpm gerührt. Es erfolgte die Zugabe von CAL-A (162 mg, 0.50 w/w, > 500 U/g) und V-MPS4 (79.6 mg, 19.9 µmol, 0.25 mmol/g, 1.00 mol%) und es wurde für 24 Stunden bei gleichbleibenden Bedingungen gerührt. Weitere CAL-A (649 mg, 2.0 w/w, > 500 U/g) wurde zugegeben und 72 Stunden weitergerührt. Die Immobilisate wurde über einen Glasfildertigel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand (0.08 M) wurde zunächst in Diisopropylether (3.15 mL) gelöst und in einen ausgeheizten Schlenkkolben mit Diisopropylether (20.0 mL) überführt. Vinylacetat (**6**, 1.85 mL, 20.0 mmol, 10.0 Äq.) und CAL-A (163 mg, 0.50 w/w, > 500 U/g) wurden zugeführt und für 48 Stunden gerührt. CAL-A (165 mg, 0.50 w/w, > 500 U/g) und V-MPS4 (79.3, 19.8 µmol, 0.25 mmol/g, 1.00 mol%) wurden zugegeben und bei gleichbleibenden Bedingungen für 24 Stunden weitergerührt. Zuletzt erfolgte die Zugabe von CAL-A (246 mg, 2.00 w/w, > 500 U/g) und V-MPS4 (80.1 mg, 20.0 µmol, 0.25 mmol/g, 1.00 mol%). Nach 72-stündiger Reaktionszeit wurden die Immobilisate abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Umsatz wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

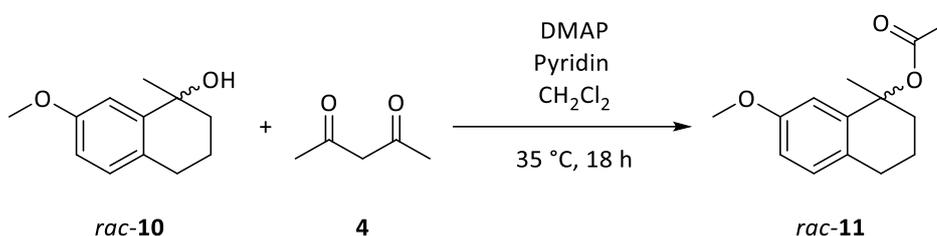
Tabelle 6-142: Ergebnisse und Messwerte des präparativen Maßstabes der DKR nach Variante 2.

Eintrag	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
	(<i>S</i>)- 3 [%]	(<i>R</i>)- 5 [%]	7 [%]	8 [%]	(<i>S</i>)- 3 [%]	(<i>R</i>)- 5 [%]
1	27	43	25	5	n.d.	n.d.

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Experimenteller Teil

6.4.1.2 Synthese von *rac*-7-Methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl-acetat (*rac*-11)



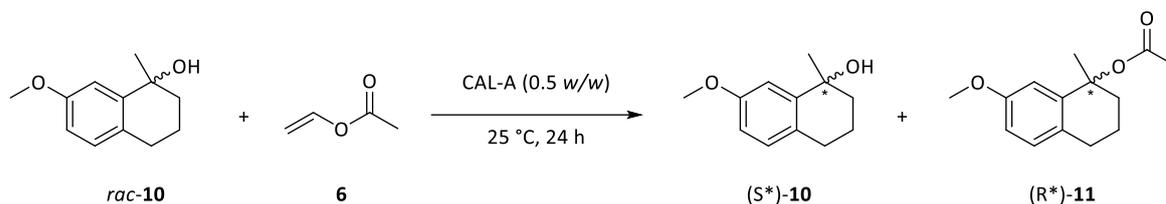
Die Darstellung von 7-Methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl-acetat (*rac*-11) erfolgte nach einer Vorschrift von Sönmez *et al.*^[13] *rac*-7-Methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-10, 331 mg, 1.73 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Dichlormethan (17.9 mL) gelöst. Anschließend wurden Pyridin (432 μ L, 5.35 mmol, 3.00 Äq.), DMAP (66.1 mg, 540 μ mol, 30 mol%) und Essigsäureanhydrid (**4**, 1.70 mL, 17.3 mmol, 10.0 Äq.) zugegeben und das Gemisch für 18 Stunden auf 35 °C erhitzt. Es wurde mit ges. wässr. NH₄Cl-Lösung (3 mL) gequenchet und Wasser (10 mL) zum Lösen des ausgefallenen Feststoffes hinzugegeben. Nach der Extraktion mit Dichlormethan (3 x 10 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Gemisch unter vermindertem Druck eingeeengt. Eine automatische Säulenchromatographie (Gradient von 2 % - 18 % Ethylacetat in Cyclohexan, 30 mL/min, Biotage SNAP Ultra 10 g, Silica) lieferte das Produkt (128 mg, 0.55 mmol, 32 %) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.00 (dd, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, ²J_{H,H} = 1.0 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.91 (d, ²J_{H,H} = 2.7 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.74 (dd, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, ²J_{H,H} = 2.7 Hz, 1H, H^{Ar}), 3.79 (s, 3H, COOCH₃), 2.80 (m, 1H, CH₂), 2.68 (m, 1H, CH₂), 2.52 (m, 1H, CH₂), 2.11 (m, 1H, CH₂), 2.00 (s, 3H, O-CH₃), 1.95 (m, 1H, CH₂), 1.76 (m, 1H, CH₂), 1.72 (s, 3H, CH₃).

HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, 210 nm, t_{R1} = 7.2 min, t_{R2} = 11.4 min.

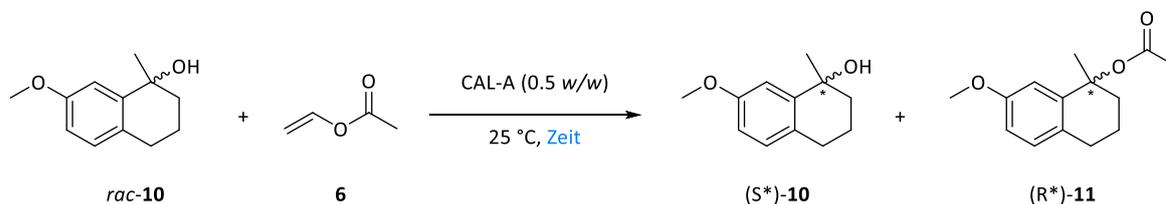
Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

6.4.1.3 AVV27: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Standard-Reaktion der kinetischen Racematspaltung von *rac*-7-Methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-**10**)



In einem Mikroreaktionsgefäß wurde der Alkohol *rac*-**10** (1 Äq.) vorgelegt und in Vinylacetat (**6**, 16 Äq.) gelöst. CAL-A (0.5 w/w, > 500 U/g) wurde zugegeben und die Suspension für 24 Stunden bei 25 °C durchmischt. Nach Beenden der Reaktion wurde das Immobilisat über einen Spritzenfilter abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Umsatz wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC ermittelt.

6.4.1.4 Reaktionskinetik der kinetischen Racematspaltung von *rac*-7-Methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen -1-ol (*rac*-**10**)



Der Versuch wurde gemäß AVV27 durchgeführt. Die Proben wurden bei Reaktionszeiten von 1 Stunde bis 168 Stunden aufgearbeitet und analysiert.

Tabelle 6-143: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Kinetik der KR von Alkohol *rac*-**10**.

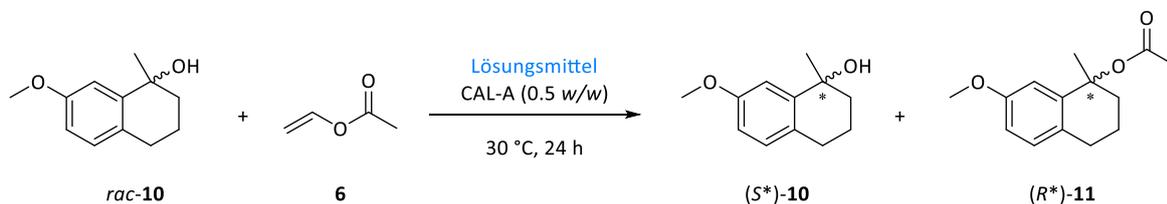
Eintrag	Zeit [h]	Einwaage <i>rac</i> - 10 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> -Wert ^b (<i>S</i> *)- 10 [%]	<i>ee</i> -Wert ^c (<i>R</i> *)- 11 [%]	<i>E</i> -Wert ^d [%]
1	1	10.2/53.1	78.0/0.84	4.90	5	6	99	> 200
2	2	10.1/52.5	78.0/0.84	4.90	7	8	99	> 200
3	3	10.7/55.7	83.0/0.90	5.20	7	10	99	> 200
4	4	15.0/78.0	116/1.25	8.10	9	14	99	> 200
5	5	11.0/57.2	84.0/0.91	5.20	12	14	99	> 200
6	6	10.4/54.1	80.0/0.86	5.20	10	16	99	> 200

Experimenteller Teil

Eintrag	Zeit [h]	Einwaage <i>rac</i> -10 [mg/ μ mol]	Einwaage 6 [μ L/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> - Wert ^b (<i>S</i> [*])-10 [%]	<i>ee</i> - Wert ^c (<i>R</i> [*])-11 [%]	E- Wert ^d [%]
7	7	10.1/52.5	78.0/0.84	5.10	7	14	99	> 200
8	8	10.4/54.1	80.0/0.86	5.20	15	20	99	> 200
9	9	11.2/58.3	86.0/0.93	5.70	15	22	99	> 200
10	23	10.6/55.1	82.0/0.89	5.30	25	30	99	> 200
11	27.5	14.8/77.0	114/1.23	7.40	32	40	99	> 200
12	29	10.6/55.1	81.0/0.88	5.40	27	44	99	> 200
13	47	12.7/66.1	98.0/1.06	6.60	30	46	99	> 200
14	48.5	11.1/57.7	85.0/0.92	6.40	30	46	99	> 200
15	51	10.4/54.1	80.0/0.86	5.50	27	36	99	> 200
16	53	13.8/71.8	106/1.15	6.90	28	36	99	> 200
17	55	13.6/70.7	105/1.13	6.60	32	54	99	> 200
18	70.5	12.0/62.4	92.0/0.99	6.10	34	54	99	> 200
19	72.5	11.4/59.3	88.0/0.95	6.10	35	54	99	> 200
20	168	10.9/56.7	84.0/0.91	5.30	36	60	99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^c Chiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

6.4.1.5 AVV28: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Untersuchung der Lösungsmittelabhängigkeit der kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-10



In einem Mikroreaktionsgefäß wurde der Alkohols *rac*-10 (0.07 M) vorgelegt und in einem Lösungsmittel gelöst. Anschließend wurde Vinylacetat (**6**, 3 Äq.) zugegeben und die Lösung mit CAL-A (0.5 w/w, > 500 U/g) versetzt. Es wurde für 24 Stunden bei 30 °C und 800 rpm geschüttelt. Nach Beenden der Reaktion wurde das Immobilisat über einen Spritzenfilter abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Umsatz wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC ermittelt.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Verwendung von Isooctan als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV28 in Isooctan durchgeführt.

Tabelle 6-144: Kinetische Racematspaltung von Alkohol *rac*-10 in Isooctan.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -10 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Isooctan [μL]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> - Wert ^b (<i>S</i> [*])-10 [%]	<i>ee</i> - Wert ^c (<i>R</i> [*])-11 [%]	E- Wert ^d [%]
1	9.80/51.0	14.0/0.15	62	4.90	12	18	99	> 200
2	9.90/51.5	14.0/0.15	62	5.10	14	20	99	> 200
3	11.6/60.3	17.0/0.18	73	5.90	19	20	99	> 200
∅	10.4/54.3	15.0/0.16	65	5.30	15	19	99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^c Chiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV28 in Acetonitril durchgeführt.

Tabelle 6-145: Kinetische Racematspaltung von Alkohol *rac*-10 in Acetonitril.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -10 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	MeCN [μL]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> - Wert ^b (<i>S</i> [*])-10 [%]	<i>ee</i> - Wert ^c (<i>R</i> [*])-11 [%]	E- Wert ^d [%]
1	11.0/57.2	16.0/0.17	69	5.40	15	8	99	> 200
2	12.0/62.4	17.0/0.18	76	6.40	11	8	99	> 200
3	10.4/54.1	15.0/0.16	65	5.10	12	10	99	> 200
∅	11.1/57.7	16.0/0.17	70	5.63	13	9	99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^c Chiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

Experimenteller Teil

Verwendung von THF als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV28 in THF durchgeführt.

Tabelle 6-146: Kinetische Racematspaltung von Alkohol *rac*-10 in THF.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -10 [mg/ μ mol]	Einwaage 6 [μ L/mmol]	THF [μ L]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> - Wert ^b (<i>S</i> [*])-10 [%]	<i>ee</i> - Wert ^c (<i>R</i> [*])-11 [%]	E- Wert ^d [%]
1	10.2/53.1	15.0/0.16	65	6.00	3	4	99	> 200
2	10.4/54.1	15.0/0.16	65	4.90	3	4	99	> 200
3	10.2/53.1	15.0/0.16	65	5.40	3	4	99	> 200
∅	10.3/53.4	15.0/0.16	65	5.43	3	4	99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^c Chiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

Verwendung von Aceton als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV28 in Aceton durchgeführt.

Tabelle 6-147: Kinetische Racematspaltung von Alkohol *rac*-10 in Aceton.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -10 [mg/ μ mol]	Einwaage 6 [μ L/mmol]	Aceton [μ L]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> - Wert ^b (<i>S</i> [*])-10 [%]	<i>ee</i> - Wert ^c (<i>R</i> [*])-11 [%]	E- Wert ^d [%]
1	10.1/52.5	15.0/0.16	74	5.60	5	6	99	> 200
2	11.2/58.3	16.0/0.17	71	6.80	6	6	99	> 200
3	14.4/74.9	21.0/0.23	91	7.30	6	6	99	> 200
∅	11.9/61.9	17.3/0.19	79	6.57	6	6	99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^c Chiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Verwendung von Ethylacetat als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV28 in Ethylacetat durchgeführt.

Tabelle 6-148: Kinetische Racematspaltung von Alkohol *rac*-10 in Ethylacetat.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -10	Einwaage 6	EtOAc	Einwaage CAL-A	Umsatz ^a	<i>ee</i> - Wert ^b (<i>S</i> [*])-10	<i>ee</i> - Wert ^c (<i>R</i> [*])-11	E- Wert ^d
	[mg/μmol]	[μL/mmol]	[μL]	[mg]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	10.4/54.1	15.0/0.16	66	5.30	24	30	99	> 200
2	12.6/65.5	18.0/0.19	80	7.10	24	30	99	> 200
3	11.0/57.2	16.0/0.17	69	5.50	22	28	99	> 200
∅	11.3/58.8	16.3/0.18	72	5.97	23	29	99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak[®] AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^c Chiralpak[®] OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

Verwendung von *n*-Heptan als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV28 in *n*-Heptan durchgeführt.

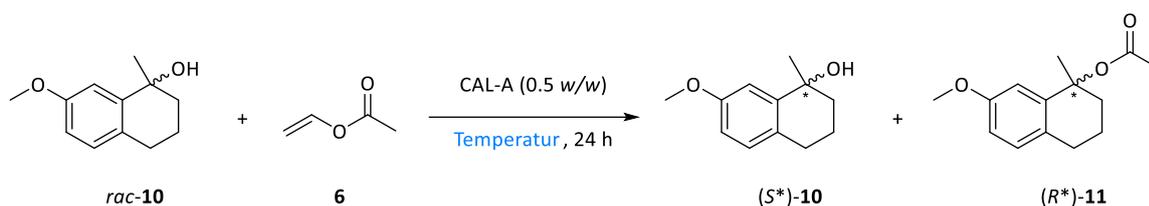
Tabelle 6-149: Kinetische Racematspaltung von Alkohol *rac*-10 in *n*-Heptan.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -10	Einwaage 6	<i>n</i> -Heptan	Einwaage CAL-A	Umsatz ^a	<i>ee</i> - Wert ^b (<i>S</i> [*])-10	<i>ee</i> - Wert ^c (<i>R</i> [*])-11	E- Wert ^d
	[mg/μmol]	[μL/mmol]	[μL]	[mg]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	10.7/55.7	15.0/0.16	68	5.20	17	20	99	> 200
2	11.0/57.2	16.0/0.17	70	5.40	21	22	99	> 200
3	10.4/54.1	15.0/0.16	66	5.20	20	20	99	> 200
∅	10.7/55.7	15.3/0.17	68	5.27	19	21	99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak[®] AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^c Chiralpak[®] OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

Experimenteller Teil

6.4.1.6 Untersuchung des Temperatureinflusses auf die kinetische Racematspaltung von *rac*-7-Methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-10)



Kinetische Racematspaltung bei 15 °C Reaktionstemperatur

24-stündige Reaktionszeit

Der Versuch wurde gemäß AVV27 durchgeführt. Abweichend von AVV27 wurde eine Reaktionstemperatur von 15 °C gewählt.

Tabelle 6-150: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur KR von *rac*-10 bei 15 °C Reaktionstemperatur.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -10 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> -Wert ^b (<i>S</i> *)-10 [%]	<i>ee</i> -Wert ^c (<i>R</i> *)-11 [%]	E-Wert ^d [%]
1	10.5/54.6	81.0/0.88	5.10	6	6	99	> 200
2	11.1/57.7	85.0/0.92	5.80	5	6	99	> 200
3	10.6/55.1	82.0/0.89	6.00	4	6	99	> 200
∅	10.7/55.8	83/0.89	5.63	5	6	99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^c Chiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

48-stündige Reaktionszeit

Der Versuch wurde gemäß AVV27 durchgeführt. Abweichend von AVV27 wurde eine Reaktionstemperatur von 15 °C und eine Reaktionszeit von 48 Stunden gewählt.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Tabelle 6-151: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur KR von *rac*-**10** bei 15 °C Reaktionstemperatur und 48-stündiger Reaktionszeit.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> - 10 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> -Wert ^b (<i>S</i> [*])- 10 [%]	<i>ee</i> -Wert ^c (<i>R</i> [*])- 11 [%]	E-Wert ^d [%]
1	10.4/54.1	80.0/0.86	5.40	7	10	99	> 200
2	13.7/71.2	106/1.15	7.00	9	10	99	> 200
3	12.5/65.0	93.0/1.00	6.30	7	8	99	> 200
∅	12.2/63.5	93.0/1.00	6.23	8	6	99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^c Chiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

Kinetische Racematspaltung bei 25 °C Reaktionstemperatur

24-stündige Reaktionszeit

Der Versuch wurde gemäß AVV27 durchgeführt.

Tabelle 6-152: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur KR von *rac*-**10** bei 25 °C Reaktionstemperatur.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> - 10 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> -Wert ^b (<i>S</i> [*])- 10 [%]	<i>ee</i> -Wert ^c (<i>R</i> [*])- 11 [%]	E-Wert ^d [%]
1	14.8/77.0	114/1.23	7.50	25	41	99	> 200
2	14.6/75.9	113/1.22	7.30	24	38	99	> 200
3	10.4/54.1	80.0/0.86	5.30	21	37	99	> 200
∅	13.3/69.0	102/1.11	6.70	23	39	99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^c Chiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

48-stündige Reaktionszeit

Der Versuch wurde gemäß AVV27 durchgeführt. Abweichend von AVV27 wurde eine Reaktionszeit von 48 Stunden gewählt.

Experimenteller Teil

Tabelle 6-153: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur KR von *rac*-**10** bei 25 °C Reaktionstemperatur und 48-stündiger Reaktionszeit.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> - 10 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> -Wert ^b (<i>S</i> [*])- 10 [%]	<i>ee</i> -Wert ^c (<i>R</i> [*])- 11 [%]	E-Wert ^d [%]
1	10.4/54.1	80.0/0.86	5.50	28	42	99	> 200
2	12.9/67.1	100/1.08	6.50	29	42	99	> 200
3	10.2/53.1	79.0/0.85	5.50	30	42	99	> 200
∅	11.2/58.1	86.3/93.3	5.83	29	42	99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^c Chiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

Kinetische Racematspaltung bei 30 °C Reaktionstemperatur

24-stündige Reaktionszeit

Der Versuch wurde gemäß AVV27 durchgeführt. Abweichend von AVV27 wurde eine Reaktionstemperatur von 30 °C gewählt.

Tabelle 6-154: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur KR von *rac*-**10** bei 30 °C Reaktionstemperatur.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> - 10 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> -Wert ^b (<i>S</i> [*])- 10 [%]	<i>ee</i> -Wert ^c (<i>R</i> [*])- 11 [%]	E-Wert ^d [%]
1	10.4/54.1	80.0/0.86	5.70	19	38	99	> 200
2	10.2/53.1	79.0/0.85	5.40	21	36	99	> 200
3	10.4/54.1	80.0/0.86	5.30	19	40	99	> 200
∅	10.3/53.7	79.7/86.1	5.47	20	38	99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^c Chiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

48-stündige Reaktionszeit

Der Versuch wurde gemäß AVV27 durchgeführt. Abweichend von AVV27 wurde eine Reaktionstemperatur von 30 °C und eine Reaktionszeit von 48 Stunden gewählt.

Experimenteller Teil

Verwendung von 10 mol% PS POVO

Der Versuch wurde gemäß AVV29 durchgeführt und es wurden 10 mol% PS POVO verwendet.

Tabelle 6-156: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Racemisierung von (*S*^{*})-**10** mit 10 mol% PS POVO.

Eintrag	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Anteil ^a	Nebenprodukte ^a		<i>ee</i> -Wert ^b
	(<i>S</i> [*])- 10 [mg/μmol]	6 [μL]	PS POVO [mg/μmol]		10 [%]	12 [%]	
1	9.90/51.5	640	15.5/5.43	59	32	9	4
2	10.2/53.1	660	15.7/5.50	54	37	9	4
3	10.4/54.1	675	16.3/5.71	55	36	9	4
∅	10.2/52.9	658	15.8/5.54	56	35	9	4

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Verwendung von 5 mol% PS POVO

Der Versuch wurde gemäß AVV29 durchgeführt und es wurden 5 mol% PS POVO verwendet.

Tabelle 6-157: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Racemisierung von (*S*^{*})-**10** mit 5 mol% PS POVO.

Eintrag	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Anteil ^a	Nebenprodukte ^a		<i>ee</i> -Wert ^b
	(<i>S</i> [*])- 10 [mg/μmol]	6 [μL]	PS POVO [mg/μmol]		10 [%]	12 [%]	
1	9.90/51.5	645	7.10/2.49	88	9	3	34
2	9.80/51.0	635	7.20/2.52	89	9	2	34
3	10.0/52.0	650	8.40/2.94	88	9	3	30
∅	9.90/51.5	643	7.57/2.65	88	9	3	33

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Verwendung von 1 mol% PS POVO

Der Versuch wurde gemäß AVV29 durchgeführt und es wurde 1 mol% PS POVO verwendet.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Tabelle 6-161: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Racemisierung von (*S*^{*})-**10** mit V-MPS4.

Eintrag	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Anteil ^a	Nebenprodukte ^a		<i>ee</i> -Wert ^b
	(<i>S</i> [*])- 10 [mg/μmol]	6 [μL]	V-MPS4 [mg/μmol]		10 [%]	12 [%]	
1	15.0/78.1	980	3.10/0.78	17	69	14	26

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Verwendung des V-MPS4(k) Katalysators

Der Versuch wurde gemäß AVV31 mit dem V-MPS4(k) Katalysator (0.25 mmol/g) durchgeführt.

Tabelle 6-162: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Racemisierung von (*S*^{*})-**10** mit V-MPS4(k).

Eintrag	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Anteil ^a	Nebenprodukte ^a		<i>ee</i> -Wert ^b
	(<i>S</i> [*])- 10 [mg/μmol]	6 [μL]	V-MPS4(k) [mg/μmol]		10 [%]	12 [%]	
1	15.0/78.1	980	3.10/0.78	77	17	6	38

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Verwendung des V-MPS5 Katalysators

Der Versuch wurde gemäß AVV31 mit dem V-MPS5 Katalysator durchgeführt. Abweichend von AVV31 wurde der V-MPS5-Katalysator (0.19 mmol/g) verwendet.

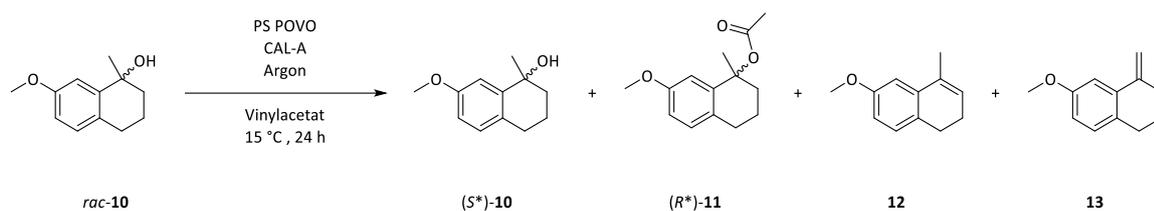
Tabelle 6-163: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Racemisierung von (*S*^{*})-**10** mit V-MPS5.

Eintrag	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Anteil ^a	Nebenprodukte ^a		<i>ee</i> -Wert ^b
	(<i>S</i> [*])- 10 [mg/μmol]	6 [μL]	V-MPS5 [mg/μmol]		10 [%]	12 [%]	
1	15.0/78.1	980	4.10/0.78	21	65	14	19

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C.

Experimenteller Teil

6.4.1.10 Testansatz zur dynamisch-kinetischen Racematspaltung von *rac*-**10** mit PS POVO



In einem Mikroreaktionsgefäß wurde der Alkohol *rac*-**10** (0.08 M) vorgelegt und in Vinylacetat (**6**) gelöst. Anschließend wurden die CAL-A (0.50 w/w, > 500 U/g) und PS POVO (0.35 mmol/g, 5 mol%) zugegeben und es wurde für 24 Stunden bei 15 °C und 800 rpm geschüttelt. Nach beendeter Reaktionszeit wurden die Immobilisate abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Umsatz wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt und die Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC ermittelt.

Tabelle 6-164: Dynamisch-kinetische Racematspaltung von *rac*-**10** mit PS POVO und CAL-A.

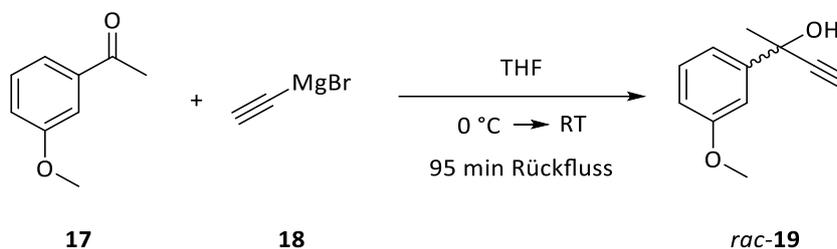
Eintrag	Einwaage <i>rac</i> - 10 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL]	Einwaage CAL-A [mg]	Einwaage V-Kat [mg/μmol]	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^{b,c}	
					(<i>S</i> *)- 10 [%]	(<i>R</i> *)- 11 [%]	12 [%]	13 [%]	(<i>S</i> *)- 10 [%]	(<i>R</i> *)- 11 [%]
					1	10.3/53.6	670	5.10	7.20/2.52	81

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bbestimmt per HPLC: Chiralpak® AD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (97.5:2.5). 1.0 mL/min, 20 °C, ^c Chiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Experimenteller Teil

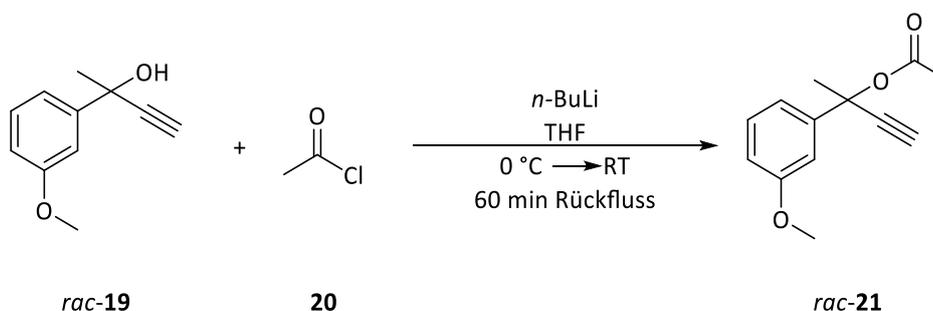
Dichlormethan (4.5 mL) gelöst. Anschließend wurden Essigsäureanhydrid (**4**, 421 μL , 4.45 mmol, 10 Äq.), DMAP (22.1 mg, 0.13 mmol, 30.0 mol%) und Pyridin (108 μL , 1.34 mmol, 3.00 Äq.) zugegeben und die Lösung für 24 Stunden auf 35 °C erwärmt. Es wurde mit ges. wässr. NH_4Cl -Lösung (2 mL) gequenchet und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (9 % Ethylacetat in Cyclohexan) aufgereinigt. Das gewünschte Produkt konnte nicht isoliert werden.

6.4.3 Dynamisch-kinetische Racematspaltung von *rac*-2-(3-Methoxyphenyl)3-butin-2-ol (*rac*-**19**)

 6.4.3.1 Synthese von *rac*-2-(3-Methoxyphenyl)3-butin-2-ol (*rac*-**19**)


1-(3-Methoxyphenyl)ethan-1-on (**17**, 1.00 g, 6.66 mmol, 1.00 Äq.) wurde zusammen mit Tetrahydrofuran (50 mL) in einen Tropftrichter gegeben. Ethynylmagnesiumbromid (20 mL, 10 mmol, 1.5 Äq.) wurde in THF vorgelegt. Nach dem Abkühlen auf 0 °C wurde das Gemisch aus **17** und THF tropfenweise aus dem Tropftrichter zugegeben und die entstehende Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Im Anschluss wurde für 95 Minuten zum Rückfluss erhitzt und das Reaktionsgemisch wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. Es wurde mit Diethylether (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Gradient von 5 % - 40 % Ethylacetat in Cyclohexan, 36 mL/min, Biotage SNAP Ultra 10 g, Silica) aufgereinigt. Das gewünschte Produkt (*rac*-**19**, 604 mg, 3.43 mmol, 51 %) konnte erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.30-7.20 (m, 3H, H^{Ar}), 6.86-6.81 (m, 1H, H^{Ar}), 3.81 (s, 3H, CH₃), 2.66 (s, 1H, CH), 2.41 (bs, 1H, OH), 1.77 (s, 3H, CH₃).

 6.4.3.2 Synthese von *rac*-2-(3-Methoxyphenyl)3-butin-2-yl-acetat (*rac*-**21**)


Experimenteller Teil

2-(3-Methoxyphenyl)3-butin-2-ol (*rac*-**19**, 41.1 mg, 0.23 mmol, 1.00 Äq.) wurde mit THF (7 mL) versetzt und die Lösung in einen Kolben überführt. *n*-BuLi (0.15 mL, 0.25 mmol, 1.60 M in Hexan, 1.50 Äq.) wurde langsam unter Eisbadkühlung zugetropft, sodass eine leichte Gelbfärbung auftrat. Anschließend wurde Acetylchlorid (**20**, 0.05 mL, 0.70 mmol, 3 Äq.), ebenfalls unter Eisbadkühlung, zugetropft. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wurde eine Stunde zum Rückfluss erhitzt und die wieder auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionslösung mit Wasser (15 mL) versetzt. Nach dem Extrahieren mit Diethylether (3 x 15 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine darauffolgende Säulenchromatographie (Gradient von 5 % - 40 % Ethylacetat in Cyclohexan, 36 mL/min, Biotage SNAP Ultra 10 g, Silica) lieferte das saubere (¹H-NMR) Produkt (*rac*-**21**, 15.5 mg, 0.07 mmol, 30 %) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.30-7.27 (m, 1H, H^{Ar}), 7.17-7.13 (m, 1H, H^{Ar}), 7.13-7.11 (m, 1H, H^{Ar}), 6.85-6.81 (m, 1H, H^{Ar}), 3.82 (s, 3H, O-CH₃), 2.80 (s, 1H, CH), 2.08 (s, 3H, COOCH₃), 1.88 (s, 3H, CH₃).

6.4.3.3 AVV32: Allgemeine Versuchsvorschrift zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-**19**

In einem Rundkolben wurde Alkohol *rac*-**19** (0.05 M) vorgelegt und in Isooctan gelöst. Anschließend wurden Vinylacetat (**6**, 40 Äq.) und CAL-A (1.00 w/w, > 500 U/g) zugegeben und die Suspension bei 35 °C für 48 Stunden gerührt. Das Immobilisat wurde abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Umsatz wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

6.4.3.4 Untersuchung des Lösungsmiteleinflusses auf die kinetische Racematspaltung von *rac*-**19**

Verwendung von Isooctan als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV32 durchgeführt.

Dynamisch-kinetische Racematspaltung von tertiären Alkoholen

Tabelle 6-165: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der KR von *rac*-19 in Isooctan.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -19 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> -Wert ^b *19 [%]	<i>ee</i> -Wert ^b *21 [%]	E- Wert ^b [%]
1	20.7/118	475/5.14	22.7	< 1	n.d.	n.d.	n.d.

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^baufgrund des geringen Umsatzes nicht bestimmt.

Verwendung von *n*-Hexan als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV32 durchgeführt. Abweichend von AVV32 wurde *n*-Hexan als Lösungsmittel verwendet.

Tabelle 6-166: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der KR von *rac*-19 in *n*-Hexan.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -19 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> -Wert ^b *19 [%]	<i>ee</i> -Wert ^b *21 [%]	E- Wert ^b [%]
1	22.6/128	475/5.14	22.9	< 1	n.d.	n.d.	n.d.

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^baufgrund des geringen Umsatzes nicht bestimmt.

Verwendung von *n*-Heptan als Lösungsmittel

Der Versuch wurde gemäß AVV32 durchgeführt. Abweichend von AVV32 wurde *n*-Heptan als Lösungsmittel verwendet.

Tabelle 6-167: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der KR von *rac*-19 in *n*-Heptan.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -19 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> -Wert ^b *19 [%]	<i>ee</i> -Wert ^b *21 [%]	E- Wert ^b [%]
1	22.8/129	475/5.14	24.3	< 1	n.d.	n.d.	n.d.

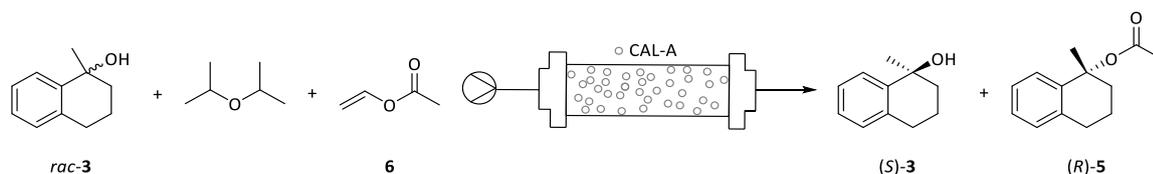
^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^baufgrund des geringen Umsatzes nicht bestimmt.

Experimenteller Teil

6.4.4 Dynamisch-kinetische Racematspaltung von *rac*-1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (*rac*-3) als *Flow*-Prozess

6.4.4.1 AVV33: Allgemeine Versuchsvorschrift zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol *rac*-3 als *Flow*-Prozess

In einem Festbettreaktor wurde CAL-A (> 500 U/g) vorgelegt. Nach dem Aufquellen in Diisopropylether, wurde das Reaktorvolumen bestimmt. Eine Lösung aus Alkohol *rac*-3 (0.08 M) in Diisopropylether wurde mit Vinylacetat (6, 10 Äq.) über das Festbett gepumpt.



Verweildauer von 90 Minuten

Der Versuch wurde gemäß AVV33 durchgeführt und es wurde eine Verweildauer von 90 Minuten eingestellt.

Tabelle 6-168: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung von (*S*)-3 im *Flow*-Prozess bei 90-minütiger Verweildauer.

Eintrag	Einwaage <i>rac</i> -3 [mg/μmol]	Einwaage 6 [μL/mmol]	Einwaage CAL-A [mg]	Umsatz ^a [%]	<i>ee</i> -Wert ^b (<i>S</i>)-3 [%]	<i>ee</i> -Wert ^c (<i>R</i>)-5 [%]	E-Wert ^d [%]
1	65.1/401	366/3.95	750	45	87	99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bberechnet aus dem *ee*-Wert von (*R*)-5 und dem Umsatz, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

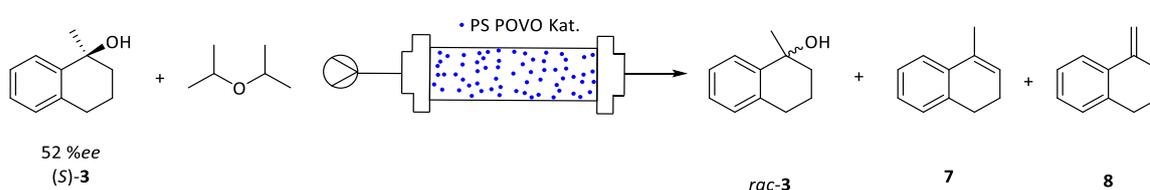
Verweildauer von 180 Minuten

Der Versuch wurde gemäß AVV33 durchgeführt und es wurde eine Verweildauer von 180 Minuten eingestellt.

Tabelle 6-169: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung von (*S*)-**3** im *Flow*-Prozess bei 180-minütiger Verweildauer.

Eintrag	Einwaage	Einwaage	Einwaage	Umsatz ^a	<i>ee</i> -Wert ^b	<i>ee</i> -Wert ^c	E-Wert ^d
	<i>rac</i> - 3	6	CAL-A		(<i>S</i>)- 3	(<i>R</i>)- 5	
	[mg/μmol]	[μL/mmol]	[mg]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	65.9/406	366/3.95	500	44	85	99	> 200

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bberechnet aus dem *ee*-Wert von (*R*)-**5** und dem Umsatz, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

 6.4.4.2 Racemisierung von Alkohol (*S*)-**3** mit dem PS POVO-Katalysator


In einem Festbettreaktor wurde PS POVO (250 mg, 87.5 mmol, 0.35 mmol/g, 2.00 mol%) vorgelegt. Alkohol *rac*-**3** (65.6 mg, 0.40 mmol, 0.08 M, 52%*ee*) wurde in Diisopropylether gelöst und die Lösung nach dem Bestimmen des Reaktorvolumens mittels Spritzenpumpe mit einer Verweildauer von 15 Minuten bei 25 °C über das Festbett gepumpt.

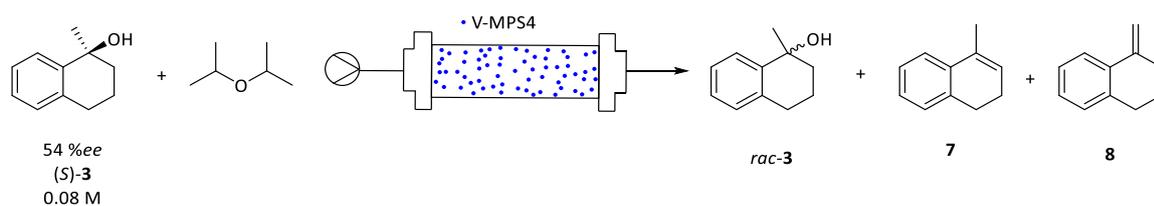
Tabelle 6-170: Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von Alkohol (*S*)-**3** mit PS POVO im *Flow*-Prozess.

Eintrag	Reaktorlaufzeit [min]	Anteil ^a (<i>S</i>)- 3 [%]	Anteil Nebenprodukte ^a		<i>ee</i> -Wert ^b (<i>S</i>)- 3 [%]
			7 [%]	8 [%]	
1	60	86	11	3	11
2	120	84	13	3	10
3	180	87	10	3	11

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bberechnet aus dem *ee*-Wert von (*R*)-**5** und dem Umsatz, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

Experimenteller Teil

6.4.4.3 Racemisierung des Alkohols (S)-**3** mit dem V-MPS4 Katalysator



In einem Festbettreaktor wurde der V-MPS4-Katalysator (30.0 mg, 0.01 mmol, 0.25 mmol/g, 2.00 mol%) zusammen mit Kieselgel (30 mg) vorgelegt. Alkohol *rac*-**3** (64.9 mg, 0.40 mmol, 0.08 M, 54 %*ee*) wurde in Diisopropylether gelöst und die Lösung nach dem Bestimmen des Reaktorvolumens mittels Spritzenpumpe mit einer Verweildauer von 15 Minuten bei 15 °C über das Festbett gepumpt.

Tabelle 6-171: Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von Alkohol (S)-**3** mit V-MPS4 im *Flow*-Prozess.

Eintrag	Reaktorlaufzeit [min]	Anteil ^a (S)- 3 [%]	Anteil Nebenprodukte ^a		<i>ee</i> -Wert ^b (S)- 3 [%]
			7 [%]	8 [%]	
1	40	95	3	2	28
2	80	83	14	3	20
3	120	81	15	3	18

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bberechnet aus dem *ee*-Wert von (R)-**5** und dem Umsatz, ^cChiralpak[®] OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C.

6.4.4.4 Dynamisch-kinetische Racematspaltung von Alkohol *rac*-**3** mit PS POVO und CAL-A im *Flow*-Prozess (Variante 1)

In einem Festbettreaktor wurden abwechselnd CAL-A (750 mg, > 500 U/g) und PS POVO (100 mg, 0.35 mmol/g/35 mmol) geschichtet. Die Feststoffe wurden durch eine dünne Baumwollschicht voneinander getrennt. Im Anschluss wurde der Reaktor mit Diisopropylether gespült und das Reaktorvolumen bestimmt. Eine Lösung aus Alkohol *rac*-**3** (131 mg, 807 mmol, 0.08 M) und Vinylacetat (**6**, 741 µL, 8.00 mmol, 10.0 Äq.) in Diisopropylether wurde in einem kontinuierlichen Strom mittels peristaltischer Pumpe (0.1 mL/min) über das Festbett gepumpt.

Tabelle 6-172: Messwerte und Ergebnisse zur DKR von Alkohol *rac-3* nach Variante 1.

Eintrag	Reaktorlaufzeit [h]	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^b (<i>S</i>)-3	<i>ee</i> -Wert (<i>R</i>)-5
		(<i>S</i>)-3 [%]	(<i>R</i>)-5 [%]	7 [%]	8 [%]	[%]	[%]
1	2	96	4	0	0	4	99
2	20	72	27	1	0	32	99
3	90	48	30	18	4	54	99

^abestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, ^bberechnet aus dem *ee*-Wert von (*R*)-5 und dem Umsatz, ^cChiralpak® OD-3, *n*-Hexan:2-Propanol (99.5:0.5), 1.0 mL/min, 20 °C, ^dberechnet aus den *ee*-Werten und dem Umsatz.

6.4.4.5 Dynamisch-kinetische Racematspaltung von Alkohol *rac-3* mit PS POVO und CAL-A im *Flow*-Prozess (Variante 2)

In einem Festbettreaktor wurden abwechselnd CAL-A (750 mg, > 500 U/g), PS POVO (100 mg, 0.35 mmol/g/35 mmol) und CAL-A (750 mg, > 500 U/g) geschichtet. Die Feststoffe wurden durch eine dünne Baumwollschicht voneinander getrennt. Im Anschluss wurde der Reaktor mit Diisopropylether gespült und das Reaktorvolumen bestimmt. Eine Lösung aus Alkohol *rac-3* (13 mg, 801 mmol, 0.08 M) und Vinylacetat (**6**, 741 µL, 8.00 mmol, 10.0 Äq.) in Diisopropylether wurde in einem kontinuierlichen Strom mittels peristaltischer Pumpe (0.1 mL/min) über das Festbett gepumpt.

Tabelle 6-173: Messwerte und Ergebnisse zur DKR von Alkohol *rac-3* nach Variante 2.

Eintrag	Reaktorlaufzeit [h]	Anteil Produkte ^a				<i>ee</i> -Wert ^b (<i>S</i>)-3	<i>ee</i> -Wert (<i>R</i>)-5
		(<i>S</i>)-3 [%]	(<i>R</i>)-5 [%]	7 [%]	8 [%]	[%]	[%]
1	18	74	25	1	0	13	99
2	22	71	28	1	0	35	99
3	24	69	28	1	1	35	99
4	41	64	25	9	2	19	99

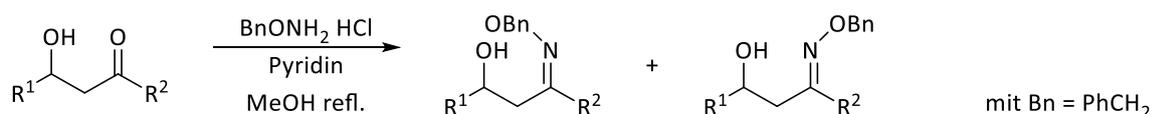
7 Anhang - Synthese von 1,3-Aminoalkoholen

7.1 Einleitung

Die Substanzklasse der 1,3-Aminoalkohole ist sowohl in der Naturstoffsynthese als auch in der pharmazeutischen Industrie von zentraler Bedeutung.^[84,85] Zudem werden sie ebenfalls in der organischen Chemie verwendet, indem sie als Auxiliare eingesetzt werden.^[86] Trotz der großen Breite an Anwendungsmöglichkeiten ist die Synthese bis heute sehr schwierig und es werden häufig *Muti-Step-Synthesen* zur Darstellung solcher Verbindungen benötigt.

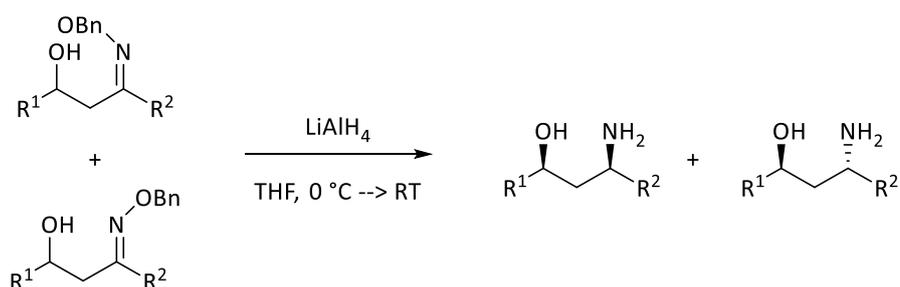
Infolgedessen ist es notwendig alternative Zugangsmöglichkeiten zu dieser Substanzklasse zu entwickeln.^[84,87]

Eine chemische Methode zur Synthese von 1,3-Aminoalkoholen geht von den entsprechenden β -Hydroxyketonen aus, die zunächst in ihre korrespondierenden *O*-Benzyl-Oxime überführt werden müssen. Yamazaki *et al.* entwickelten bereits im Jahr 1985 ein Konzept hierzu.^[88]



Schema 7-1: Allgemeines Schema zur Synthese von *O*-Benzyl-Oximen ausgehend von β -Hydroxyketonen.

Durch eine Reduktion der erhaltenen *O*-Benzyl-Oxime mit bspw. LiAlH₄ in THF ist es so möglich die entsprechenden 1,3-Aminoalkohole zu synthetisieren.^[88]

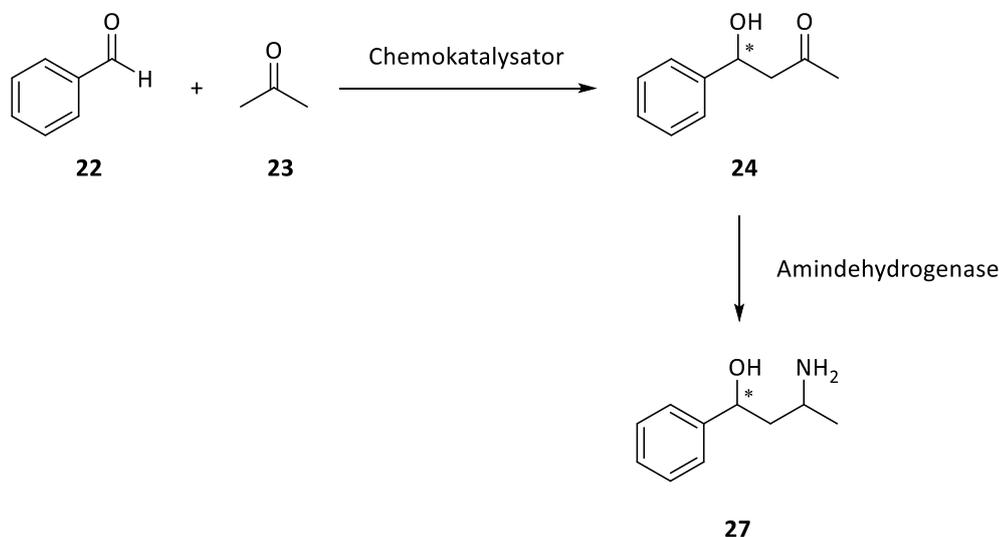


Schema 7-2: Reaktionsschema zur Reduktion der *O*-Benzyl-Oxime mit Lithiumaluminiumhydrid.

Weitere Möglichkeiten bestehen in der asymmetrischen Synthese ausgehend von β -Aminoketonen oder von β -Hydroxy-Iminen mit anschließender stereoselektiver Reduktion der Ketone oder Imine.^[84,87,89–91] Ebenfalls denkbar sind Methoden bei denen Übergangsmetalle ihre Anwendung finden.^[84,92,93]

Wie zuvor erwähnt erfreut sich aber auch die Biokatalyse zunehmender Beliebtheit. Aufgrund dessen besteht ein großes Interesse daran, einen Zugang zu 1,3-Aminoalkoholen auf biokatalytischem Weg zu finden. Initiale Arbeiten dazu wurden bereits von Höhne *et al.* durchgeführt.

Die Autorin dieser Arbeit beschäftigte sich mit der Synthese eines 1,3-Aminoalkohols ((*E*)- und (*Z*)-3-Amino-1-phenyl-1-butanol (*E*)-/(*Z*)-**27**). Dieser sollte durch die Kombination von Chemo- und Biokatalyse dargestellt werden, indem zunächst in einer chemokatalysierten Reaktion ein β -Hydroxyketon (**24**) ausgehend von Benzaldehyd (**22**) und Aceton (**23**) synthetisiert werden soll und dieses im Folgeschritt mithilfe einer Amindehydrogenase zum entsprechenden 1,3-Aminoalkohol umgesetzt werden soll.

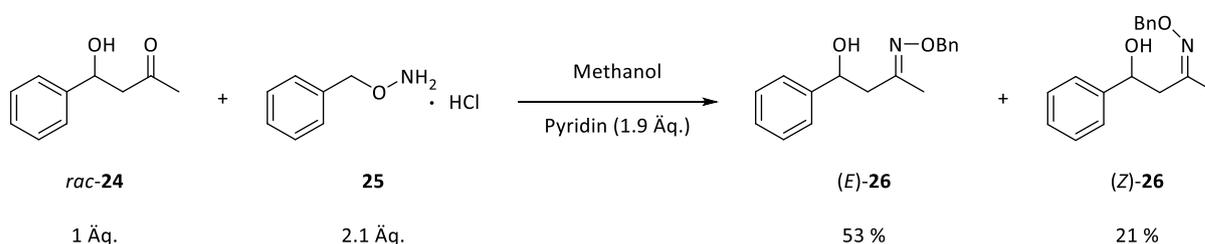


Schema 7-3: Allgemeines Reaktionsschema zur Darstellung des 1,3-Aminoalkohols (**27**) aus Benzaldehyd (**22**) und Aceton (**23**) durch die Kombination von Chemo- und Biokatalyse.

7.2 Ergebnisse und Diskussion

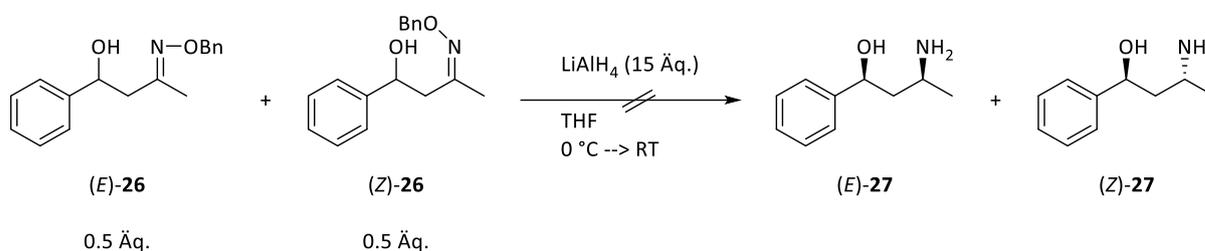
Zur Synthese des 1,3-Aminoalkohols (**27**) musste zunächst das entsprechende β -Hydroxyketon (**24**) unter Verwendung eines Chemokatalysators (Singh's Katalysator) synthetisiert werden. Für die Etablierung der Analytik wurde zunächst das Racemat dieser Verbindung (*rac*-**24**) aus Benzaldehyd (**22**) und Aceton (**23**) mit Ammoniak in Methanol hergestellt. Das Produkt *rac*-**24** konnte mit einer Ausbeute von 46 % sauber ($^1\text{H-NMR}$) erhalten werden.

säulenchromatographischen Aufreinigung konnten die (*E*)- und (*Z*)-Enantiomere voneinander getrennt werden.



Schema 7-6: Reaktionsschema zur Synthese von (*E*)- und (*Z*)-**26**.

Die Reduktion der Oxime (*E*)- und (*Z*)-**26** mit Lithiumaluminiumhydrid zum Aminoalkohol (**27**) konnte bisher nicht erfolgreich durchgeführt werden.

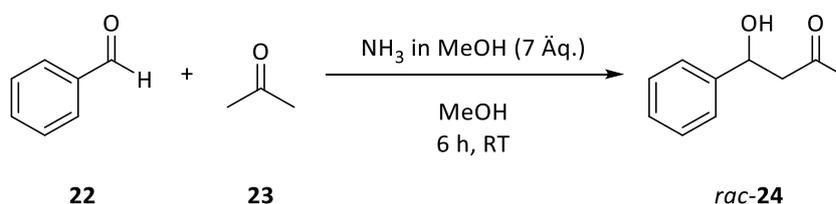


Schema 7-7: Reaktionsschema zur Reduktion der Oxime (*E*)- und (*Z*)-**26** zu den Aminoalkoholen (*E*)- und (*Z*)-**27**.

Eine biokatalytische Umsetzung des Aldolproduktes *rac*-**7** mit einer Amindehydrogenase zum Aminoalkohol (**27**) konnte bislang ebenfalls nicht erfolgreich durchgeführt werden.

7.3 Experimenteller Teil

7.3.1 Synthese von 4-Hydroxy-4-phenyl-2-butanon (*rac*-**24**)

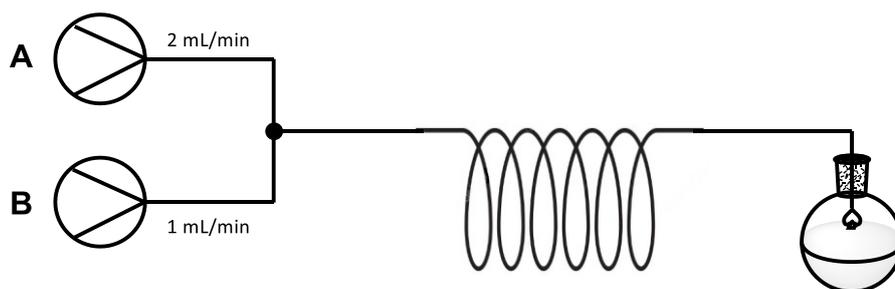
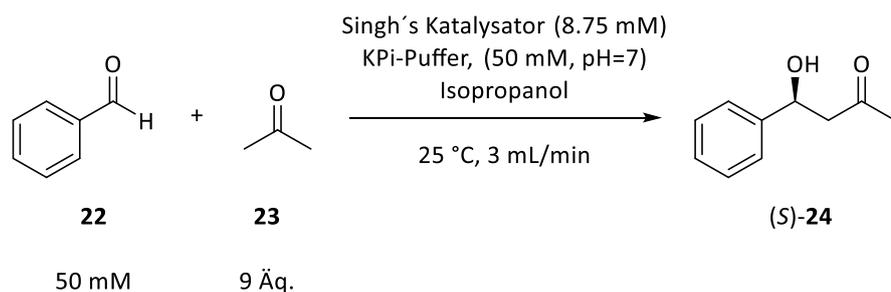


In einem ausgeheizten Schlenk-Kolben wurde trockenes Methanol (50 mL) vorgelegt. Frisch destillierter Benzaldehyd (**22**, 2.53 mL, 25.0 mmol, 1.00 Äq.) und Aceton (**23**, 18.4 mL, 250 mmol, 10.0 Äq.) wurden zugegeben. Im Anschluss wurde NH₃ in MeOH (7 N, 25 mL, 175 mmol, 7.00 Äq.) zugetropft. Die Lösung wurde für sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Essigsäure wurde

bis zum Erreichen eines pH-Wertes von pH = 5 zugegeben. Es wurde mit MTBE (3 x 30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (15 mL) und wässriger Natriumchloridlösung (15 mL) versetzt und einmal gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung (Gradient von 6 % - 50 % Ethylacetat in Cyclohexan, 100 mL/min, Biotage SNAP Ultra 50 g, Silica) lieferte das gewünschte Produkt (1.90 g, 11.5 mmol, 46 %) als farbloses Öl.

¹H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ [ppm] = 7.35-7.28 (m, 5H), 5.16 (dd, $J = 9.2, 3.2$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 17.5, 9.2$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 17.6, 3.3$ Hz, 1H), 2.20 (s, 3H).

7.3.2 Synthese von (*S*)-4-Hydroxy-4-phenyl-2-butanon ((*S*)-**24**) im Flow Prozess



Für die Synthese von 4-Hydroxy-4-phenyl-2-butanon (*S*)-**24** wurde eine Lösung (A) aus Benzaldehyd (**22**, 379 μ L, 3.75 mmol) in KPi-Puffer (5.82 mL, 50 mM, pH=7) und Isopropanol (4.18 mL) hergestellt. Weiterhin wurde eine Lösung (B) aus Singh's Katalysator (48.1 mg, 0.13 mmol) in Aceton (**23**, 5 mL) hergestellt. Die beiden Lösungen wurden, wie in Schema 7-5 beschrieben, mit einer Spritzenpumpe und einer Gesamtfließgeschwindigkeit von 3 mL/min in eine Mischung aus Dichlormethan (0.5 mL) und HCl (0.2 M, 0.5 mL) gepumpt, die auf 4 °C gekühlt

wurde. Nach 1.5-stündiger Equilibrierung wurden alle 15 Minuten über einen Zeitraum von 60 Minuten Proben genommen.

Die erhaltenen Mischungen wurden jeweils dreimal mit Dichlormethan (3 x 1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und der Feststoff über Watte abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde bei 600 mbar und 40 °C Badtemperatur 15 Minuten lang entfernt.

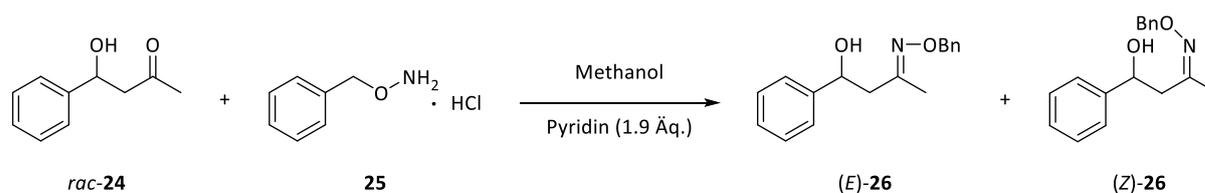
Für die *ee*-Wert Bestimmung wurde eine präparative DC durchgeführt (Silica, Cyclohexan/Ethylacetat 2:1). Das Kieselgel wurde mit Isopropanol (0.5 mL) gewaschen und über Watte in ein HPLC-Vial filtriert.

Tabelle 7-1: Tabelle zur Darstellung der *ee*-Werte der Aldol-Reaktion im *Flow*-Prozess.

Eintrag	Reaktorlaufzeit [min] ^a	<i>ee</i> -Wert [%] (<i>S</i>)- 24
1	15	> 99
2	30	> 99
3	45	> 99
4	60	84

^a nach 1,5-stündiger Equilibrierung

7.3.3 Synthese von (*E*)- und (*Z*)-4-Hydroxy-4-phenyl-2-butanol-*O*-benzyloxim ((*E*)-/(*Z*)-**26**)



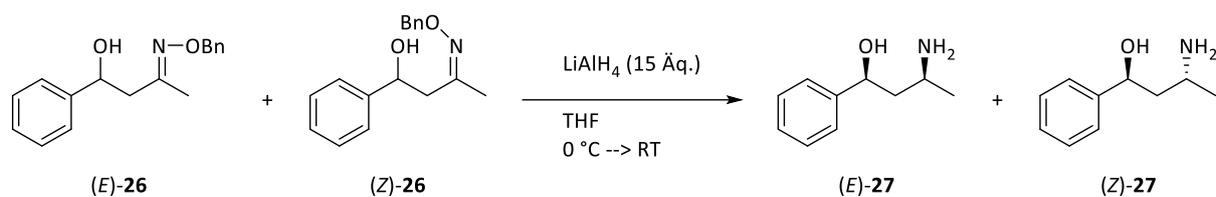
In einem Rundkolben wurde das Substrat *rac*-**24** (525 mg, 3.20 mmol, 1.00 Äq.) vorgelegt und in Methanol (8 mL) gelöst. Es wurden Pyridin (0.5 mL, 6.19 mmol, 1.9 Äq.) und *O*-Benzylhydroxylaminhydrochlorid (**25**, 1.05 g, 6.60 mmol, 2.10 Äq.) zugegeben und die Lösung für 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde in Wasser (15 mL) aufgenommen und mit Dichlormethan (4 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Mg₂SO₄ getrocknet, der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Gradient von 1 % - 12 % Ethylacetat in Cyclohexan, 100 mL/min, Biotage SNAP Ultra 50 g, Silica) und die gewünschten Produkte konnten

als farblose Öle (*syn*: 184 mg, 0.68 mmol, 21 %; *anti*: 460 mg, 1.71 mmol, 53 %) erhalten werden.^[88]

(Z)-4-Hydroxy-4-phenyl-2-butanol-O-benzyloxim (Z)-26:¹H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ [ppm] = 7.41- 7.26 (m, 10H), 5.10 (s, 2H), 5.04 (dt, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 13.2, 8.5 Hz, 1H), 2.74- 2.67 (m, 2H), 1.77 (s, 3H).

(E)-4-Hydroxy-4-phenyl-2-butanol-O-benzyloxim (E)-26:¹H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ [ppm] = 7.40- 7.26 (m, 10H), 5.11 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 5.03 (dt, *J* = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 16.4, 9.2 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J* = 16.5, 3.3 Hz, 1H), 1.89 (s, 3H).

7.3.4 Synthese von (*E*)- und (*Z*)- 3-Amino-1-phenyl-1-butanol ((*E*)-/(*Z*)-27)



In einem ausgeheizten ummantelten 100 mL-Kolben wurden trockenes THF (64.5 mL), Lithiumaluminiumhydrid (568 mg, 15.0 mmol, 15.0 Äq.) und Natriummethanolat (548 mg, 10 mmol, 10 Äq.) vorgelegt. Eine Mischung aus den Edukten (*E*)-9 und (*Z*)-9 (269.14 mg, 1 mmol) wurde in wenig THF (3 mL) gelöst und bei -78°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für sechs Stunden bei -78°C und anschließend eine weitere Stunde bei -20°C gerührt. Zuletzt wurde für 18 Stunden bei 0°C weitergerührt. Es wurde mit wässriger gesättigter Natriumsulfatlösung (6 mL) gequench und der farblose Feststoff über Celite abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das gewünschte Produkt konnte im NMR nicht nachgewiesen werden.

7.3.5 Biokatalytische Synthese des 1,3-Aminoalkohols 3-Amino-1-phenyl-1-butanol (27) mit EsLeuDh DM

In einem Eppendorfgefäß wurde NH_4Cl -Puffer (2 M, pH = 9, 680 μL) vorgelegt und NAD^+ (50 mM, 10 μL), Glucose (400 mM, 50 μL), EsLeuDh DM (250 μL), GDH (10 μL) und das Substrat (1.94 mg, 0.01 mmol) wurden zugegeben. Die Lösung wurde für 96 Stunden bei 30 °C und 800 rpm geschüttelt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Lösung mit Ethylacetat (3x1 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Mg_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt.

Das gewünschte Produkt konnte mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und DC-Analytik nicht nachgewiesen werden.

7.3.6 Biokatalytische Synthese des 1,3-Aminoalkohols 3-Amino-1-phenyl-1-butanol (27) mit YK-EsLeuDh DM

In einem Eppendorfgefäß wurde NH_4Cl -Puffer (2 M, pH=9, 680 μL) vorgelegt und NAD^+ (50 mM, 10 μL), Glucose (400 mM, 50 μL), YK-EsLeuDh DM (250 μL), GDH (10 μL) und das Substrat (2.03 mg, 0.01 mmol) wurden zugegeben. Die Lösung wurde für 96 Stunden bei 30 °C und 800 rpm geschüttelt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde die Lösung mit Ethylacetat (3x1 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Mg_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt.

Das gewünschte Produkt konnte mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und DC-Analytik nicht nachgewiesen werden.

8 Darstellungsverzeichnis

8.1 Abbildungen

Abbildung 1-1: Beispiele für tertiäre Alkohole in der Naturstoffsynthese und der pharmazeutischen Chemie.	1
Abbildung 1-2: Vereinfachte Strukturformel von Thalidomid als Racemat.	2
Abbildung 2-1: Darstellung eines primären (A), sekundären (B) und tertiären (C) Alkohols.	4
Abbildung 2-2: Beispiele für natürlich und nicht-natürlich vorkommende Substanzen, die einen tertiären Alkohol als Strukturmerkmal enthalten.	7
Abbildung 2-3: Übersicht über die Synthesestrategien zur Darstellung von chiralen tertiären Alkoholen. ^[7]	9
Abbildung 2-4: Darstellung des Shvo-Katalysators.	22
Abbildung 2-5: Dynamisch-kinetische Racematspaltung im Festbettreaktor von <i>rac</i> -1-Phenylethanol mit CAL-B und VOSO ₄ . ^[66]	25
Abbildung 2-6: Darstellung von Oxovanadium-Katalysatoren unterschiedlicher Generationen. .	29
Abbildung 3-1: Gliederung der vorliegenden Arbeit, unterteilt nach Reaktionstypen.	32
Abbildung 3-2: Ausschnitt aus dem ¹ H-NMR-Spektrum des aufgereinigten Modellsubstrates <i>rac</i> -3.	36
Abbildung 3-3: Ausschnitt aus dem ¹ H-NMR-Spektrum des aufgereinigten Acetats <i>rac</i> -5.	37
Abbildung 3-4: Darstellung einer Zeit-Umsatz-Kurve der kinetischen Racematspaltung von <i>rac</i> -3. Die hellblauen Punkte stellen die aus den <i>ee</i> -Werten von Edukt und Produkt berechnete Umsätze dar. Die dunkelblauen Punkte stellen die mittels ¹ H-NMR-spektroskopisch bestimmten Umsätze dar.	39
Abbildung 3-5: Auftragung der <i>ee</i> -Werte von Alkohol (<i>S</i>)-3 und Acetat (<i>R</i>)-5 als Funktion des Umsatzes und der Selektivität der Acetylierung von Alkohol <i>rac</i> -3. Die hell- und dunkelgrauen Punkte stellen die aus den <i>ee</i> -Werten von Produkt und Edukt berechneten Umsätze dar.	40

Darstellungsverzeichnis

Abbildung 3-6: Darstellung der Lösungsmittelabhängigkeit der enzymatisch-kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3.....	42
Abbildung 3-7: Darstellung der Temperaturabhängigkeit der enzymatisch-kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3.....	43
Abbildung 3-8: Darstellung des Einflusses der CAL-A-Menge auf die enzymatisch-kinetische Racematspaltung. * Der <i>ee</i> -Wert des Alkohols wurde aus dem Umsatz und dem <i>ee</i> -Wert des Acetats (<i>R</i>)-5 berechnet.....	44
Abbildung 3-9: Darstellung der Einflüsse von Lösungsmitteln und Vinylacetat-Menge auf die enzymatisch-kinetische Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 (Schema 3-11). Als Vergleich ist der Umsatz in purem Vinylacetat (6) aufgetragen.	46
Abbildung 3-10: Abbildung zur Untersuchung des Einflusses der CAL-A-Menge in Diisopropylether.	48
Abbildung 3-11: Abbildung zur Darstellung des Deaktivierungstests der CAL-A. Dargestellt sind, die aus dem arithmetischen Mittel berechneten, Durchschnittswerte einer jeweiligen Dreifachbestimmung.....	49
Abbildung 3-12: Vergleich der kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 im analytischen Maßstab (ca. 12 mg) und im präparativen Maßstab (509 mg) in Vinylacetat (6).....	53
Abbildung 3-13: Vergleich der kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 in analytischen Maßstab (ca. 12 mg) und im präparativen Maßstab (500 mg) in Diisopropylether.	54
Abbildung 3-14: Stabilität des Alkohols <i>rac</i> -3 in den zur Analytik verwendeten Lösungsmitteln nach 24 Stunden.	57
Abbildung 3-15: Stabilität des Acetats <i>rac</i> -5 in den zur Analytik verwendeten Lösungsmitteln nach 24 Stunden.	58
Abbildung 3-16: Kinetische Untersuchung zur Racemisierung von Alkohol (<i>S</i>)-3 mit PS POVO. ...	62
Abbildung 3-17: Visualisierung der Racemisierung von Alkohol (<i>S</i>)-3 als Funktion der Zeit.....	63

Darstellungsverzeichnis

Abbildung 3-18: Veranschaulichung der Nebenproduktbildung bei der Racemisierung des Alkohols (S)-3 mit PS POVO. Zusätzlich dargestellt ist der <i>ee</i> -Wert des Alkohols (S)-3 nach 24-stündiger Racemisierung.....	64
Abbildung 3-19: Darstellung der Lösungsmittelabhängigkeit der Racemisierung von Alkohol (S)-3 mit PS POVO. Die mit *- gekennzeichneten Werte in Bezug auf die Verwendung von Vinylacetat (6) als Lösungsmittel wurden dem Kapitel 3.2.6.2 entnommen.....	66
Abbildung 3-20: Einfluss der Katalysatorbeladung auf die Nebenproduktbildung, sowie die Racemisierung des Alkohols (S)-3.	67
Abbildung 3-21: Balkendiagramm zur Darstellung der Zusammensetzung der Reaktionsmischung eines Stabilitätstest des Acetats <i>rac</i> -5.	69
Abbildung 3-22: Säulendiagramm zur Darstellung der Nebenproduktbildung und der Racemisierungsrate des Alkohols (S)-3 unter Verwendung von V-MPS Katalysatoren.....	71
Abbildung 3-23: Racemisierung von (S)-3 mit dem V-MPS4-Katalysator bei unterschiedlichen Temperaturen.	73
Abbildung 3-24: Zusammensetzung der Rohprodukte nach 24-stündiger Racemisierungsreaktion in verschiedenen Lösungsmitteln. Bei den mit *- gekennzeichneten Lösungsmitteln wurde die Reaktion in einem ausgeheizten Schlenkröhrchen durchgeführt. Bei allen anderen Lösungsmitteln wurde ein mit Argon überschichtetes Mikroreaktionsgefäß verwendet.	75
Abbildung 3-25: Darstellung der <i>ee</i> -Werte und der Wiederfindung des Alkohols (S)-3 nach der Racemisierungsreaktion in unterschiedlichen Lösungsmitteln. Bei den mit *- gekennzeichneten Lösungsmitteln wurde die Reaktion in einem ausgeheizten Schlenkröhrchen durchgeführt. Bei allen anderen Lösungsmitteln wurde ein mit Argon überschichtetes Mikroreaktionsgefäß verwendet.	76
Abbildung 3-26: Darstellung des Einflusses der Katalysatormenge auf die Racemisierung von Alkohol (S)-3.....	78
Abbildung 3-27: Darstellung des Einflusses der Reaktionsdauer auf die Racemisierung des Alkohols (S)-3 in Bezug auf die Wiederfindung und die Racemisierungsrate.	79
Abbildung 3-28: Darstellung der Zersetzung des Acetats <i>rac</i> -5 in diversen Lösungsmitteln in Kombination mit V-MPS4.....	82

Darstellungsverzeichnis

Abbildung 3-29: Konzept der Versuche zur dynamisch-kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac-3</i> durch Kombination der CAL-A mit Oxovanadium-Katalysatoren aus drei Generationen...	84
Abbildung 3-30: Zusammensetzung des Reaktionsgemisches nach der Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der DKR mit CAL-A und PS POVO.	86
Abbildung 3-31: Darstellung des Einflusses der Katalysatorbeladungen auf die DKR mit PS POVO und CAL-A.	88
Abbildung 3-32: Darstellung der Ergebnisse zur Untersuchung des Einflusses der Katalysatorbeladung bei 15 °C und unterschiedlichen Reaktionszeiten.....	90
Abbildung 3-33: Darstellung des Einflusses der Biokatalysatormenge auf die DKR bei 15 °C mit 5 mol% PS POVO.....	91
Abbildung 3-34: Abbildung zur Zugabesequenz der gestaffelten DKR.	95
Abbildung 3-35: Abbildung zur gestaffelten dynamisch-kinetischen Racematspaltung in Diisopropylether mit insgesamt 3 mol% PS POVO und unterschiedlichen Mengen CAL-A.	99
Abbildung 3-36: Eintopf-DKR in Diisopropylether und gestaffelte DKR mit 1 mol% V-MPS4 und 2.0 w/w CAL-A in Diisopropylether und Isooctan.	104
Abbildung 3-37: Unterschiedliche Varianten zur Zugabe von Bio- und Chemokatalysator mit insgesamt 2 mol% V-MPS4 und 4 w/w CAL-A in zwei Zyklen.....	106
Abbildung 3-38: Ergebnisse der gestaffelten DKR von <i>rac-3</i> mit 2 mol% V-MPS4 und 4.0 w/w CAL-A in zwei Zyklen.	107
Abbildung 3-39: Ergebnisse zur DKR von <i>rac-3</i> mit 2 mol% V-MPS4 und 1.5 – 6.0 w/w CAL-A in drei Zyklen.	109
Abbildung 3-40: Darstellung einer Zeit-Umsatz-Kurve zur kinetischen Racematspaltung von <i>rac-10</i>	114
Abbildung 3-41: Ergebnisse der Untersuchung der Lösungsmittelabhängigkeit der KR von Alkohol <i>rac-10</i>	115
Abbildung 3-42: Untersuchung des Temperatureinflusses auf die KR von Alkohol <i>rac-10</i> in Abhängigkeit der Zeit.	117

Darstellungsverzeichnis

Abbildung 3-43: Ergebnisse zur Racemisierung von Alkohol (S^*)-10 in Abhängigkeit der eingesetzten Katalysatormenge.	118
Abbildung 3-44: Einfluss der Reaktionstemperatur auf die Racemisierung von (S^*)-10 mit PS POVO.	119
Abbildung 3-45: Einfluss des V-MPS-Katalysatortyps auf die Racemisierung von Alkohol (S^*)-10.	121
Abbildung 3-46: Unterschiedliche Möglichkeiten zur Befüllung des Festbettreaktors für die DKR von Alkohol <i>rac</i> -3.	126

8.2 Gleichung

Gleichung 2-1: Berechnung des <i>ee</i> -Wertes einer Reaktion über das Verhältnis beider Enantiomere einer Verbindung zueinander.	20
Gleichung 2-2: Berechnung des E-Wertes einer Reaktion mit k_{cat} = Geschwindigkeitskonstante oder katalytische Produktivität und k_M = Michaelis-Menten Konstante.	20
Gleichung 2-3: Berechnung des E-Wertes einer Reaktion mit U = Umsatz und ee_S = Enantiomerenüberschuss des Substrates.	20
Gleichung 6-1: Berechnung des Umsatzes einer Reaktion aus den Integralen eines Signals von Edukt (F_E), Produkt (F_P) und Nebenprodukten(F_{NP}).	141
Gleichung 6-2: Berechnung des Enantiomerenüberschusses mit m_1 = Integral des Enantiomers 1 (Überschuss), m_2 = Integral des Enantiomers 2.	141
Gleichung 6-3: Berechnung des E-Wertes einer Reaktion, mit U = Umsatz und ee_S = Enantiomerenüberschuss des Substrates.	141

8.3 Schemata

Schema 2-1: Reaktionsschema zur großtechnischen Herstellung von Methanol bzw. 1,2-Ethylenglycol. ^[25]	5
--	---

Darstellungsverzeichnis

Schema 2-2: Reaktionsschema zur Synthese eines sekundären Alkohols ausgehend von einem Halogenalkan. ^[25]	5
Schema 2-3: Reaktionsschema zur Synthese von primären (A) und sekundären (B) Alkoholen ausgehend von Aldehyden bzw. Ketonen. ^[25,27]	6
Schema 2-4: Reaktionsschema zur Synthese von primären (C), sekundären (D) und tertiären (E) Alkoholen ausgehend von Grignard-Reagenzien und Aldehyden bzw. Ketonen.....	6
Schema 2-5: Reaktionsschema zur 1,2-Wittig-Umlagerung (F) und zur 2,3-Wittig-Umlagerung (G). ^[29]	7
Schema 2-6: Eine Möglichkeit zur Darstellung von Efavirenz [®] , bei der ein chiraler tertiärer Alkohol (rot umrandet) als Zwischenstufe entsteht. ^[32]	8
Schema 2-7: Addition metallorganischer Reagenzien an prochirale Ketone zur Synthese von tertiären Alkoholen. ^[35]	10
Schema 2-8: Reaktionsschema zur Synthese von enantiomerenreinen tertiären Alkoholen mit Organozinkreagenzien und (+) - DAIB als Promoter.....	11
Schema 2-9: Reaktionsschema zur Synthese von tertiären Alkoholen mit Acetylderivaten und einem Salen-Derivat als Promotorreagenz.	12
Schema 2-10: Schema zur Darstellung von Propargylalkoholen mittels Organozinkreagenzien und einem chiralen Aminoalkohol-basiertem Liganden. ^[40]	12
Schema 2-11: Säure-katalysierte Fischer-Veresterung mit einer Carbonsäure und einem Alkohol als Ausgangsreagenzien.	13
Schema 2-12: Veresterung von sterisch gehinderten und säurelabilen Edukten mithilfe der Steglich-Veresterung. ^[29]	13
Schema 2-13: Mitsunobu-Reaktion zur Synthese von Estern aus sekundären Alkoholen und Carbonsäuren. ^[41]	14
Schema 2-14: Schotten-Baumann-Methode zur Acetylierung von Alkoholen mit Carbonsäurechloriden.....	14

Darstellungsverzeichnis

Schema 2-15: Reaktionsschema zur Synthese eines Acetats aus einem racemischen Alkohol und einem Anhydrid durch Einsatz von planar-chiralem DMAP. ^[44]	15
Schema 2-16: Allgemeines Reaktionsschema zur stereoselektiven Synthese mit k_R = Geschwindigkeitskonstante des (<i>R</i>)-Enantiomers, k_S = Geschwindigkeitskonstante des (<i>S</i>)-Enantiomers, A = Substrat und B = Produkt.	18
Schema 2-17: Allgemeines Reaktionsschema zur Racematspaltung (A) oder zur katalysierten kinetischen Racematspaltung (B) mit k_R = Geschwindigkeitskonstante des (<i>R</i>)-Enantiomers, k_S = Geschwindigkeitskonstante des (<i>S</i>)-Enantiomers und B, P und Q = Produkt.	18
Schema 2-18: Reaktionsschema zur kinetischen Racematspaltung von 1-Phenylethanol mit Subtilisin. ^[54]	19
Schema 2-19: Darstellung der allgemeinen Reaktionsschemata für die kinetische Racematspaltung (C) (max. 50 % Ausbeute) und für die dynamisch-kinetischen Racematspaltung (D) (max. 100 % Ausbeute) mit k_R = Geschwindigkeitskonstante des (<i>R</i>)-Enantiomers und k_S = Geschwindigkeitskonstante des (<i>S</i>)-Enantiomers.	21
Schema 2-20: Reaktionsschema zur dynamisch-kinetischen Racematspaltung eines sekundären Alkohols mittels Rhodium-Katalysator und PFL.	22
Schema 2-21: Reaktionsschema zur DKR von sekundären Alkoholen.	23
Schema 2-22: Allgemeines Konzept zur DKR sekundärer allylischer Alkohole mittels Kombination von Enzym-Katalyse (CAL-B) und Oxovanadium-Katalyse.	24
Schema 2-23: Reaktionsschema zur enzy-Katalysierten Racematspaltung von 2-Phenyl-3-butin-2-ol. ^[5]	26
Schema 2-24: Reaktionsschema zur kinetischen Racematspaltung von 1-Methyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -1-indenol mit CAL-A-CLEA (<i>cross linked</i>). ^[13]	27
Schema 2-25: Reaktionsschema zur kinetischen Racematspaltung von 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol mit CAL-A.	27
Schema 2-26: Reaktionsschema zur Racemisierung von 2-Phenyl-3-butin-2-ol mit einem quervernetzten Harz als Racemisierungskatalysator.	29

Darstellungsverzeichnis

Schema 2-27: Reaktionsschema zum initialen Versuch der Racemisierung eines tertiären Alkohols mithilfe eines Oxovanadium-Katalysators. ^[75]	30
Schema 2-28: Reaktionsschema zur Darstellung der Eliminierungsreaktion von <i>rac</i> -1-Methylindanol. ^[75]	31
Schema 2-29: Reaktionsschema zur KR von <i>rac</i> -2-Phenyl-3-butin-2-ol mithilfe der CAL-A. ^[75]	31
Schema 3-1: Synthese des Modellsubstrats <i>rac</i> -3 durch Umsetzung von α -Tetralon (1) mit Methyllithium (2) und des Produktes <i>rac</i> -5 durch Umsetzung von Alkohol <i>rac</i> -3 mit Essigsäureanhydrid (4), DMAP und Pyridin.	33
Schema 3-2: Kinetische Racematspaltung des Modellsubstrates <i>rac</i> -3.	33
Schema 3-3: Allgemeines Schema zur Untersuchung des Racemierungsprozesses von Alkohol (<i>S</i>)-3.	34
Schema 3-4: Dynamisch-kinetische Racematspaltung des Modellsubstrates <i>rac</i> -3.	34
Schema 3-5: Reaktionsschema zur Synthese des tertiären Alkohols 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (<i>rac</i> -3).	35
Schema 3-6: Reaktionsschema zur Darstellung von Acetat <i>rac</i> -5.	36
Schema 3-7: Reaktionsschema zur „Standard-Reaktion“ der kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3. Der <i>ee</i> -Wert von (<i>S</i>)-3 wurde aus dem <i>ee</i> -Wert von (<i>R</i>)-5 und dem Umsatz ermittelt.	38
Schema 3-8: Reaktionsschema zur kinetischen Racematspaltung von <i>rac</i> -3 in unterschiedlichen Lösungsmitteln.	41
Schema 3-9: Reaktionsschema zur enzymatisch-kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 bei unterschiedlichen Temperaturen.	43
Schema 3-10: Reaktionsschema zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 bei variierender CAL-A-Menge.	44
Schema 3-11: Reaktionsschema zur Untersuchung des Lösungsmiteleinflusses und des Einflusses der Acyldonormenge der kinetischen Racematspaltung bei optimierten Reaktionsbedingungen.	45

Darstellungsverzeichnis

Schema 3-12: Reaktionsschema zur Untersuchung des Einflusses der CAL-A-Menge auf die kinetische Racematspaltung des Alkohols <i>rac</i> -3 in Diisopropylether.....	47
Schema 3-13: Reaktionsschema zur Untersuchung der Deaktivierung der CAL-A.....	48
Schema 3-14: Reaktionsschema zur Validierung des Deaktivierungstests der CAL-A.....	50
Schema 3-15: Reaktionsschema zur Untersuchung der Produktinhibierung nach Variante 1.....	51
Schema 3-16: Reaktionsschema zur Untersuchung der Produktinhibierung nach Variante 2.....	52
Schema 3-17: Reaktionsschema zur gestaffelten kinetischen Racematspaltung mit 2.0 w/w CAL-A nach Variante 1.	55
Schema 3-18: Reaktionsschema zur gestaffelten kinetischen Racematspaltung mit 2 w/w CAL-A nach Variante 2.	55
Schema 3-19: Reaktionsschema zur kinetischen Untersuchung des enantiomerenangereicherten Alkohols (<i>S</i>)-3 mit Tris(triphenylsiloxy)-oxovanadium (V).	59
Schema 3-20: Reaktionsschema zur Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der Racemisierung von Alkohol (<i>S</i>)-3 mit Tris(triphenylsiloxy)-oxovanadium (V) in Vinylacetat.	60
Schema 3-21: Reaktionsschema zur kinetischen Untersuchung der Racemisierung von Alkohol (<i>S</i>)-3 mit PS POVO.....	61
Schema 3-22: Reaktionsschema zur Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der Racemisierung von Alkohol (<i>S</i>)-3.	64
Schema 3-23: Reaktionsschema zur Racemisierung von Alkohol (<i>S</i>)-3 in unterschiedlichen Lösungsmitteln.....	65
Schema 3-24: Reaktionsschema zum Stabilitätstest des Acetats <i>rac</i> -5 in Kombination mit PS POVO.	68
Schema 3-25: Reaktionsschema zur Racemisierung von Alkohol (<i>S</i>)-3 mit V-MPS Katalysatoren.	70
Schema 3-26: Reaktionsschema zur Racemisierung von Alkohol (<i>S</i>)-3 mit einem V-MPS4 Katalysator bei unterschiedlichen Reaktionstemperaturen.....	73

Darstellungsverzeichnis

Schema 3-27: Reaktionsschema zur Untersuchung des Lösungsmiteleinflusses auf die Racemisierung von Alkohol (S)-3 mit V-MPS4.....	74
Schema 3-28: Schema zur Untersuchung des Einflusses der Katalysatorbeladung auf die Racemisierung von (S)-3.....	77
Schema 3-29: Reaktionsschema zur Untersuchung des Einflusses der Reaktionsdauer auf die Racemisierung von (S)-3 mit V-MPS4.....	79
Schema 3-30: Reaktionsschema zur Untersuchung der Zersetzung des Alkohols <i>rac</i> -3 in Diisopropylether in Kombination mit Vinylacetat 6 und V-MPS4.....	80
Schema 3-31: Reaktionsschema zum Stabilitätstest des Acetats <i>rac</i> -5 in unterschiedlichen Lösungsmitteln.....	81
Schema 3-32: Reaktionsschema zur Zersetzung des Acetats <i>rac</i> -5 in Diisopropylether in Kombination mit V-MPS4 bei verlängerter Reaktionszeit von 168 Stunden.....	82
Schema 3-33: Reaktionsschema zur Zersetzung des Acetats <i>rac</i> -5 in Kombination mit V-MPS4 und Vinylacetat (6) in Diisopropylether.....	83
Schema 3-34: Reaktionsschema zur Standard-Eintopf-DKR des tertiären Alkohols <i>rac</i> -3 mit einer Kombination aus CAL-A und PS-POVO-Katalysator.....	85
Schema 3-35: Untersuchung des Temperatureinflusses auf die kombinierte DKR mit CAL-A und PS POVO in Vinylacetat (6).....	86
Schema 3-36: DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 mit unterschiedlichen Kombinationen der Katalysatorbeladungen von CAL-A und PS POVO.....	87
Schema 3-37: Untersuchung des Einflusses der Oxovanadium-Katalysatorbeladung bei 15 °C und unterschiedlichen Reaktionszeiten in der DKR von Alkohol <i>rac</i> -3.....	89
Schema 3-38: Reaktionsschema zur Untersuchung des Einflusses der Biokatalysatorbeladung bei 15 °C Reaktionstemperatur.....	91
Schema 3-39: DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 mit Kombination aus PS POVO und CAL-A bei unterschiedlichen Temperaturen.....	92
Schema 3-40: Gestaffelte DKR von <i>rac</i> -3 mit 5 mol% PS POVO und 2.0 w/w CAL-A.....	94

Darstellungsverzeichnis

Schema 3-41: Gestaffelte DKR von <i>rac</i> -3 mit 1 mol% PS POVO und 3 w/w CAL-A.....	95
Schema 3-42: Gestaffelte DKR von <i>rac</i> -3 mit 0.3 mol% PS POVO und 3.0 w/w CAL-A.....	96
Schema 3-43: Allgemeines Schema zur gestaffelten DKR von <i>rac</i> -3 mit 0.1 mol% PS POVO und 3.0 w/w CAL-A.....	97
Schema 3-44: Gestaffelte DKR von <i>rac</i> -3 mit insgesamt 3 mol% PS POVO und 1.5 w/w – 6.0 w/w CAL-A.....	98
Schema 3-45: Standard-Reaktion zur dynamisch-kinetischen Racematspaltung von <i>rac</i> -3 mit V-MPS4 und CAL-A.	101
Schema 3-46: Gestaffelte Zugabe von V-MPS4 und CAL-A zur DKR von <i>rac</i> -3 in unterschiedlichen Lösungsmitteln.....	103
Schema 3-47: Abwechselnde Zugabe von Bio- und Chemokatalysator zur Untersuchung der DKR von <i>rac</i> -3.	105
Schema 3-48: Reaktionsschema zur Darstellung der gestaffelten DKR mit 2 mol% V-MPS4 und 4 w/w CAL-A in zwei Zyklen.	106
Schema 3-49: Gestaffelte DKR von <i>rac</i> -3 mit 2 mol% V-MPS4 und unterschiedlichen Mengen CAL-A in drei Zyklen.....	108
Schema 3-50: Gestaffelte DKR von <i>rac</i> -3 mit 3 mol% V-MPS4 und 6.0 w/w CAL-A.	110
Schema 3-51: Synthese von Alkohol <i>rac</i> -10 durch Umsetzung von 9 mit Methyllithium (2).....	112
Schema 3-52: Synthese von Acetat <i>rac</i> -11 durch Umsetzung von Alkohol <i>rac</i> -10 mit Essigsäureanhydrid (4) in Pyridin.....	113
Schema 3-53: Reaktionsschema zur Kinetik der KR von Alkohol <i>rac</i> -10.....	113
Schema 3-54: Untersuchung der Lösungsmittelabhängigkeit der KR von Alkohol <i>rac</i> -10.	115
Schema 3-55: Untersuchung des Temperatureinflusses auf die KR des Alkohols <i>rac</i> -11.....	116
Schema 3-56: Untersuchung des Einflusses der Katalysatorbeladung auf die Racemisierung des tertiären Alkohols (<i>S</i> [*])-10 mit PS POVO.	118

Darstellungsverzeichnis

Schema 3-57: Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der Racemisierung von (<i>S</i> [*])-10.....	119
Schema 3-58: Verwendung von V-MPS-Katalysatoren für die Racemisierung von (<i>S</i> [*])-10.....	120
Schema 3-59: Kombinierte DKR des Alkohols <i>rac</i> -10 mit PS POVO und CAL-A.....	122
Schema 3-60: Synthese von Alkohol <i>rac</i> -15 ausgehend von 14.....	122
Schema 3-61: Reaktionsschema zur Synthese von Propargylalkohol <i>rac</i> -19.....	123
Schema 3-62: Kinetische Racematspaltung des Alkohols <i>rac</i> -3 im <i>Flow</i> -Prozess.....	124
Schema 3-63: Racemisierung des Alkohols (<i>S</i>)-3 mit PS POVO im <i>Flow</i> -Prozess.....	125
Schema 3-64: Racemisierung des Alkohols (<i>S</i>)-3 mit dem V-MPS4 Katalysator im <i>Flow</i> -Prozess.	126
Schema 4-1: Allgemeines Reaktionsschema zur kinetischen Racematspaltung mit den variablen Parametern Lipase, Lösungsmittel, Temperatur, Zeit und Acyldonormenge.....	128
Schema 4-2: Kinetische Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 durch die gestaffelte Zugabe von CAL- A mit einem produktbildungsbezogenen Umsatz von 44 %.	128
Schema 4-3: Allgemeines Reaktionsschema zur Racemisierung von Alkohol (<i>S</i>)-3.....	129
Schema 4-4: Racemisierung von Alkohol (<i>S</i>)-3 mit PS POVO.....	130
Schema 4-5: Racemisierung des tertiären Alkohols (<i>S</i>)-3 mit V-MPS4.....	130
Schema 4-6: Allgemeines Reaktionsschema zur kombinierten DKR des Alkohols <i>rac</i> -3.....	131
Schema 4-7: „ <i>Proof of Concept</i> “ für die dynamisch-kinetische Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3.	131
Schema 4-8: Kinetische Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 im <i>Flow</i> -Prozess.....	132
Schema 7-1: Allgemeines Schema zur Synthese von <i>O</i> -Benzyl-Oximen ausgehend von β - Hydroxyketonen.....	268
Schema 7-2: Reaktionsschema zur Reduktion der <i>O</i> -Benzyl-Oxime mit Lithiumaluminiumhydrid.	268

Darstellungsverzeichnis

Schema 7-3: Allgemeines Reaktionsschema zur Darstellung des 1,3-Aminoalkohols (27) aus Benzaldehyd (22) und Aceton (23) durch die Kombination von Chemo- und Biokatalyse.....	269
Schema 7-4: Reaktionsschema zur Synthese des Aldol-Produktes <i>rac</i> -24 aus Benzaldehyd (22) und Aceton (23).....	270
Schema 7-5: Synthese von 4-Hydroxy-4-phenyl-2-butanon (<i>S</i>)-24 im Flow-Prozess. Spritze A: Benzaldehyd, KPi-Puffer, Isopropanol. Spritze B: Singh's Katalysator, Aceton (23).....	270
Schema 7-6: Reaktionsschema zur Synthese von (<i>E</i>)- und (<i>Z</i>)-26.....	271
Schema 7-7: Reaktionsschema zur Reduktion der Oxime (<i>E</i>)- und (<i>Z</i>)-26 zu den Aminoalkoholen (<i>E</i>)- und (<i>Z</i>)-27.....	271

8.4 Scheme

Scheme 5-1: General reaction scheme for the kinetic resolution of alcohol <i>rac</i> -3.....	133
Scheme 5-2: Kinetic resolution of alcohol <i>rac</i> -3 by the staggered addition of CAL-A with a product-related conversion of 44 %.	133
Scheme 5-3: General reaction scheme for the racemization of alcohol (<i>S</i>)-3.....	134
Scheme 5-4: Racemization of alcohol (<i>S</i>)-3 with PS POVO.....	134
Scheme 5-5: Racemization of the tertiary alcohol (<i>S</i>)-3 with V-MPS4.....	135
Scheme 5-6: General reaction scheme for the combined DKR of <i>rac</i> -3.....	135
Scheme 5-7: „Proof of Concept“ for the dynamic kinetic resolution of alcohol <i>rac</i> -3.....	136
Scheme 5-8: Kinetic resolution of alcohol <i>rac</i> -3 in <i>flow</i> -process.....	137

8.5 Tabellen

Tabelle 6-1: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Standard Reaktion der kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 bei 35 °C und 96-stündiger Reaktionszeit.....	144
--	-----

Darstellungsverzeichnis

Tabelle 6-2: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 bei 35 °C und 24-stündiger Reaktionszeit.	145
Tabelle 6-3: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 bei 35 °C und 48-stündiger Reaktionszeit.	146
Tabelle 6-4: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 bei 35 °C und 72-stündiger Reaktionszeit.	146
Tabelle 6-5: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 bei 35 °C und 120-stündiger Reaktionszeit.	147
Tabelle 6-6: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Untersuchung.....	147
Tabelle 6-7: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 mit Vinylacetat (6) als Lösungsmittel.	148
Tabelle 6-8: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 mit Isooctan als Lösungsmittel.....	149
Tabelle 6-9: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 mit Acetonitril als Lösungsmittel.....	149
Tabelle 6-10: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 mit THF als Lösungsmittel.	150
Tabelle 6-11: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 mit Aceton als Lösungsmittel.	150
Tabelle 6-12: Einwaagen, Messdaten und Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 mit Ethylacetat als Lösungsmittel.	151
Tabelle 6-13: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 mit Cyrene als Lösungsmittel.	151
Tabelle 6-14: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 mit DMSO als Lösungsmittel.	152
Tabelle 6-15: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 bei 25 °C Reaktionstemperatur.....	153

Darstellungsverzeichnis

Tabelle 6-16: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 mit einem Massenanteil von 0.5 w/w CAL-A.....	154
Tabelle 6-17: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 mit einem Massenanteil von 1.0 w/w CAL-A.	154
Tabelle 6-18: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 mit einem Massenanteil von 3.0 w/w CAL-A.	155
Tabelle 6-19: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung in Isooctan.	156
Tabelle 6-20: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung in Methylcyclohexan.....	156
Tabelle 6-21: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung in MTBE.	157
Tabelle 6-22: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung in Diisopropylether.	158
Tabelle 6-23: Einwaagen, Messdaten und Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung in CPME.	158
Tabelle 6-24: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung des Alkohols <i>rac</i> -3 mit 1.0 w/w CAL-A.	160
Tabelle 6-25: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung des Alkohols <i>rac</i> -3 mit 5.0 w/w CAL-A.	160
Tabelle 6-26: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung des Alkohols <i>rac</i> -3 mit 10.0 w/w CAL-A.....	161
Tabelle 6-27: Einwaagen, Messdaten und Ergebnisse für die kinetische Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 bei einer Reaktionstemperatur von 50 °C.	161
Tabelle 6-28: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Untersuchung der Deaktivierung der CAL-A nach Variante 1.....	162

Darstellungsverzeichnis

Tabelle 6-29: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Untersuchung der Deaktivierung der CAL-A nach Variante 2.	163
Tabelle 6-30: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur KR mit <i>Candida antarctica</i> acrylic resin.	165
Tabelle 6-31: Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 mit gestaffelter Zugabe von CAL-A nach Variante 1.	168
Tabelle 6-32: Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -3 mit gestaffelter Zugabe von CAL-A nach Variante 2.	169
Tabelle 6-33: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse des Stabilitätstests des Alkohols <i>rac</i> -3 in diversen Lösungsmitteln.	170
Tabelle 6-34: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse des Stabilitätstests des Acetats <i>rac</i> -5 in diversen Lösungsmitteln.	171
Tabelle 6-35: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Reaktionskinetik der Racemisierung von (<i>S</i>)-3.	172
Tabelle 6-36: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse für die Racemisierung des tertiären Alkohols (<i>S</i>)-3 bei 15 °C Reaktionstemperatur.	173
Tabelle 6-37: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Racemisierung des tertiären Alkohols (<i>S</i>)-3 bei 25 °C Reaktionstemperatur.	174
Tabelle 6-38: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Racemisierung des tertiären Alkohols (<i>S</i>)-3 bei 50 °C Reaktionstemperatur.	174
Tabelle 6-39: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (<i>S</i>)-3 in Vinylacetat (6) bei 25 °C.	175
Tabelle 6-40: Einwaagen, Messdaten und Ergebnisse der Racemisierung von (<i>S</i>)-3 in Vinylacetat (6) bei 35 °C.	176
Tabelle 6-41: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (<i>S</i>)-3 in Vinylacetat (6) bei 50 °C.	176

Darstellungsverzeichnis

Tabelle 6-42: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Isooctan bei 25 °C.....	177
Tabelle 6-43: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Isooctan bei 35 °C.....	177
Tabelle 6-44: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Isooctan bei 50 °C.....	178
Tabelle 6-45: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Acetonitril bei 25 °C.....	178
Tabelle 6-46: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Acetonitril bei 35 °C.....	179
Tabelle 6-47: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Acetonitril bei 50 °C.....	179
Tabelle 6-48: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Untersuchung der Racemisierung von Alkohol (S)-3.	180
Tabelle 6-49: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 bei 15 °C. .	181
Tabelle 6-50: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 bei 25 °C. .	182
Tabelle 6-51: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Racemisierung von (S)-3 in Vinylacetat (6).....	183
Tabelle 6-52: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Acetonitril.	183
Tabelle 6-53: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Isooctan.	183
Tabelle 6-54: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Ethylacetat.	184
Tabelle 6-55: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 mit 10 mol% PS POVO.....	185

Darstellungsverzeichnis

Tabelle 6-56: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Racemisierung von (S)-3 mit 5 mol% PS POVO.	185
Tabelle 6-57: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 mit 1 mol% PS POVO.	185
Tabelle 6-58: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Racemisierung von (S)-3 mit 0.2 mol% PS POVO.	186
Tabelle 6-59: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Zersetzungskinetik des Acetats <i>rac</i> -5 in Vinylacetat (6) mit PS POVO.	186
Tabelle 6-60: Ergebnisse der Zersetzung einer Mischung aus Alkohol <i>rac</i> -3 und Acetat <i>rac</i> -5 in Vinylacetat (6) mit PS POVO unter Schlenk-Bedingungen.	187
Tabelle 6-61: Ergebnisse der Zersetzung einer Mischung aus Alkohol <i>rac</i> -3 und Acetat <i>rac</i> -5 in Vinylacetat (6) mit PS POVO im Mikroreaktionsgefäß.	188
Tabelle 6-62: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 mit V-MPS4.	189
Tabelle 6-63: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 mit V-MPS4(k).	190
Tabelle 6-64: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 mit V-MPS5.	190
Tabelle 6-65: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 bei 15 °C... 191	
Tabelle 6-66: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 bei 25 °C... 192	
Tabelle 6-67: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 bei 50 °C... 192	
Tabelle 6-68: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Acetonitril.	193
Tabelle 6-69: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Ethylacetat.	193
Tabelle 6-70: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Aceton. . 194	

Darstellungsverzeichnis

Tabelle 6-71: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Vinylacetat.	194
Tabelle 6-72: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Isooctan.	195
Tabelle 6-73: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Cyclohexan.	195
Tabelle 6-74: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in MTBE. ...	195
Tabelle 6-75: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Diisopropylether.	196
Tabelle 6-76: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 in Methylcyclohexan.	196
Tabelle 6-77: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 mit 1 mol% V-MPS4.	197
Tabelle 6-78: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 mit 5 mol% V-MPS4.	198
Tabelle 6-79: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 bei einer Reaktionszeit von 24 Stunden.	199
Tabelle 6-80: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 bei einer Reaktionszeit von 48 Stunden.	199
Tabelle 6-81: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von (S)-3 bei einer Reaktionszeit von 168 Stunden.	200
Tabelle 6-82: Ergebnisse zur Zersetzung des Alkohols <i>rac</i> -3 in Diisopropylether mit Vinylacetat (6).	200
Tabelle 6-83: Einwaagen, Messdaten und Ergebnisse zur Zersetzung des Acetats <i>rac</i> -5 in Vinylacetat (6).	201
Tabelle 6-84: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Zersetzung des Acetats <i>rac</i> -5 in Isooctan.	202

Darstellungsverzeichnis

Tabelle 6-85: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Zersetzung des Acetats <i>rac</i> -5 in MTBE.	202
Tabelle 6-86: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Zersetzung des Acetats <i>rac</i> -5 in Methylcylohexan.	202
Tabelle 6-87: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Zersetzung des Acetats <i>rac</i> -5 in Diisopropylether.....	203
Tabelle 6-88: Ergebnisse der Zersetzung des Acetats <i>rac</i> -5 in Diisopropylether.	203
Tabelle 6-89: Ergebnisse zur Zersetzung des Acetats <i>rac</i> -5 in Diisopropylether mit Vinylacetat (6).	204
Tabelle 6-90: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 bei einer Reaktionszeit von 96 Stunden.	205
Tabelle 6-91: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 bei einer Reaktionszeit von 48 Stunden.	206
Tabelle 6-92: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 bei einer Reaktionszeit von 24 Stunden.	206
Tabelle 6-93: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Eintopf-DKR mit PS POVO bei 25 °C.	207
Tabelle 6-94: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Eintopf-DKR bei 25 °C.	208
Tabelle 6-95: Einwaagen. Messwerte und Ergebnisse der Eintopf-DKR bei 15 °C.	209
Tabelle 6-96: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Eintopf-DKR mit 10 mol% PS POVO und 0.5 w/w CAL-A.	210
Tabelle 6-97: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Eintopf-DKR mit 10 mol% Vanadium-Katalysator und 3.0 w/w CAL-A.	210
Tabelle 6-98: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Eintopf-DKR mit 5 mol% Vanadium-Katalysator und 0.5 w/w CAL-A.	211
Tabelle 6-99: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Eintopf-DKR mit 5 mol% Vanadium-Katalysator und 3.0 w/w CAL-A.	211

Darstellungsverzeichnis

Tabelle 6-100: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Eintopf-DKR mit 1 mol% Vanadium-Katalysator und 0.5 w/w CAL-A.	212
Tabelle 6-101: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der Eintopf-DKR mit 1 mol% Vanadium-Katalysator und 3 w/w CAL-A.	212
Tabelle 6-102: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur DKR mit 5 mol% Vanadium-Katalysator und 24-stündiger Reaktionszeit.	213
Tabelle 6-103: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur DKR mit 5 mol% Vanadium-Katalysator und 48-stündiger Reaktionszeit.	214
Tabelle 6-104: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur DKR mit 1 mol% Vanadium-Katalysator und 24-stündiger Reaktionszeit.	214
Tabelle 6-105: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur DKR mit 1 mol% Vanadium-Katalysator und 48-stündiger Reaktionszeit.	215
Tabelle 6-106: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur DKR mit 0.1 mol% Vanadium-Katalysator und 24-stündiger Reaktionszeit.	215
Tabelle 6-107: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur DKR mit 0.1 mol% Vanadium-Katalysator und 48-stündiger Reaktionszeit.	216
Tabelle 6-108: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur DKR mit 1.0 w/w CAL-A.	217
Tabelle 6-109: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur DKR mit 2.0 w/w CAL-A.	217
Tabelle 6-110: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Untersuchung bei 25 °C.	218
Tabelle 6-111: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Untersuchung bei 35 °C.	219
Tabelle 6-112: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Untersuchung bei 50 °C.	219
Tabelle 6-113: Ergebnisse der gestaffelten DKR mit 5 mol% PS POVO und 2.0 w/w CAL-A.	220

Darstellungsverzeichnis

Tabelle 6-114: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR mit 3.0 w/w CAL-A (Variante 1).....	221
Tabelle 6-115: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR mit 3.0 w/w CAL-A (Variante 2).....	221
Tabelle 6-116: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR mit 3.0 w/w CAL-A (Variante 3).....	222
Tabelle 6-117: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR mit 3 w/w CAL-A (Variante 4).....	222
Tabelle 6-118: Ergebnisse und Messwerte zur gestaffelten DKR mit 0.3 mol% PS POVO und 2.0 w/w CAL-A.	223
Tabelle 6-119: Ergebnisse und Messwerte zur gestaffelten DKR mit 0.3 mol% PS POVO und 3.0 w/w CAL-A.	224
Tabelle 6-120: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR mit 3.0 w/w CAL-A (Variante 1).....	224
Tabelle 6-121: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR mit 3.0 w/w CAL-A (Variante 2).....	225
Tabelle 6-122: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR mit 3.0 w/w CAL-A (Variante 3).....	225
Tabelle 6-123: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur gestaffelten DKR mit 3.0 w/w CAL-A (Variante 4).....	226
Tabelle 6-124: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur gestaffelten DKR mit 0.5 w/w CAL-A und 1 mol% PS POVO.....	227
Tabelle 6-125: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR mit 1.0 w/w CAL-A.	227
Tabelle 6-126: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR mit 2.0 w/w CAL-A.	228
Tabelle 6-127: Messwerte und Ergebnisse der Standard DKR mit V-MPS4.....	229

Darstellungsverzeichnis

Tabelle 6-128: Messwerte und Ergebnisse der Standard-Eintopf-DKR mit V-MPS4 in DIPE.	230
Tabelle 6-129: Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 in DIPE.	231
Tabelle 6-130: Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 in Isooctan.	232
Tabelle 6-131: Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR mit abwechselnder Zugabe von CAL-A und V-MPS4 nach Variante 1.....	233
Tabelle 6-132: Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR mit abwechselnder Zugabe von CAL-A und V-MPS4 nach Variante 2.....	233
Tabelle 6-133: Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR mit abwechselnder Zugabe von CAL-A und V-MPS4 nach Variante 3.....	234
Tabelle 6-134: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR nach Variante 1..	235
Tabelle 6-135: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR nach Variante 2..	236
Tabelle 6-136: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR nach Variante 3..	237
Tabelle 6-137: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR in drei Zyklen.....	238
Tabelle 6-138: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR in drei Zyklen.....	239
Tabelle 6-139: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der gestaffelten DKR in drei Zyklen.....	239
Tabelle 6-140: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 mit 3 mol% V-MPS4 und 6 w/w CAL-A.	240
Tabelle 6-141: Messwerte und Ergebnisse des präparativen Maßstabes der DKR nach Variante 1.	242
Tabelle 6-142: Ergebnisse und Messwerte des präparativen Maßstabes der DKR nach Variante 2.	242
Tabelle 6-143: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Kinetik der KR von Alkohol <i>rac</i> -10..	245
Tabelle 6-144: Kinetische Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -10 in Isooctan.	247
Tabelle 6-145: Kinetische Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -10 in Acetonitril.	247

Darstellungsverzeichnis

Tabelle 6-146: Kinetische Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -10 in THF.	248
Tabelle 6-147: Kinetische Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -10 in Aceton.....	248
Tabelle 6-148: Kinetische Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -10 in Ethylacetat.	249
Tabelle 6-149: Kinetische Racematspaltung von Alkohol <i>rac</i> -10 in <i>n</i> -Heptan.	249
Tabelle 6-150: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur KR von <i>rac</i> -10 bei 15 °C Reaktionstemperatur.	250
Tabelle 6-151: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur KR von <i>rac</i> -10 bei 15 °C Reaktionstemperatur und 48-stündiger Reaktionszeit.	251
Tabelle 6-152: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur KR von <i>rac</i> -10 bei 25 °C Reaktionstemperatur.	251
Tabelle 6-153: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur KR von <i>rac</i> -10 bei 25 °C Reaktionstemperatur und 48-stündiger Reaktionszeit.	252
Tabelle 6-154: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur KR von <i>rac</i> -10 bei 30 °C Reaktionstemperatur.	252
Tabelle 6-155: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur KR von <i>rac</i> -10 bei 30 °C Reaktionstemperatur und 48-stündiger Reaktionszeit.	253
Tabelle 6-156: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Racemisierung von (<i>S</i> [*])-10 mit 10 mol% PS POVO.....	254
Tabelle 6-157: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Racemisierung von (<i>S</i> [*])-10 mit 5 mol% PS POVO.....	254
Tabelle 6-158: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Racemisierung von (<i>S</i> [*])-10 mit 1 mol% PS POVO.....	255
Tabelle 6-159: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Racemisierung von (<i>S</i> [*])-10 bei 25 °C.	255
Tabelle 6-160: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Racemisierung von (<i>S</i> [*])-10 bei 35 °C.	256

Darstellungsverzeichnis

Tabelle 6-161: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Racemisierung von (<i>S</i> [*])-10 mit V-MPS4.	257
Tabelle 6-162: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Racemisierung von (<i>S</i> [*])-10 mit V-MPS4(k).	257
Tabelle 6-163: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse zur Racemisierung von (<i>S</i> [*])-10 mit V-MPS5.	257
Tabelle 6-164: Dynamisch-kinetische Racematspaltung von <i>rac</i> -10 mit PS POVO und CAL-A....	258
Tabelle 6-165: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der KR von <i>rac</i> -19 in Isooctan.	263
Tabelle 6-166: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der KR von <i>rac</i> -19 in <i>n</i> -Hexan.....	263
Tabelle 6-167: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der KR von <i>rac</i> -19 in <i>n</i> -Heptan.	263
Tabelle 6-168: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung von (<i>S</i>)-3 im <i>Flow</i> -Prozess bei 90-minütiger Verweildauer.....	264
Tabelle 6-169: Einwaagen, Messwerte und Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung von (<i>S</i>)-3 im <i>Flow</i> -Prozess bei 180-minütiger Verweildauer.....	265
Tabelle 6-170: Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von Alkohol (<i>S</i>)-3 mit PS POVO im <i>Flow</i> -Prozess.	265
Tabelle 6-171: Messwerte und Ergebnisse der Racemisierung von Alkohol (<i>S</i>)-3 mit V-MPS4 im <i>Flow</i> -Prozess.	266
Tabelle 6-172: Messwerte und Ergebnisse zur DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 nach Variante 1.....	267
Tabelle 6-173: Messwerte und Ergebnisse zur DKR von Alkohol <i>rac</i> -3 nach Variante 2.....	267
Tabelle 7-1: Tabelle zur Darstellung der <i>ee</i> -Werte der Aldol-Reaktion im <i>Flow</i> -Prozess.....	273

9 Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
Äq.	Äquivalente
AVV	Allgemeine Versuchsvorschrift
CAL-A	Lipase A (<i>Candida antarctica</i> , immobilisiert auf <i>Immobeads 150</i> , ≥ 500 U/g)
CAL-B	Lipase B (<i>Candida antarctica</i>)
d	Dublett
dd	Dublett von Dubletts
δ	Chemische Verschiebung [ppm]
DC	Dünnschichtchromatographie
DIPE	Diisopropylether
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i> (Enantiomerenüberschuss)
E-Wert	Wert der Enantioselektivität
EtOAc	Ethylacetat
g	Gramm
ges.	Gesättigt
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
M	Molar
m	Multipllett
MeCH	Methylcyclohexan
min	Minute
mg	Milligramm
mmol	Millimol

Abkürzungsverzeichnis

μmol	Mikromol
mL	Milliliter
μL	Mikroliter
MgSO_4	Magnesiumsulfat
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
Na_2SO_4	Natriumsulfat
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie
NH_4Cl	Ammoniumchlorid
PS POVO	PhosphonicS TM POVO
<i>rac</i>	Racemisch
rpm	„ <i>rounds per minute</i> “
R_t	Retentionszeit
RT	Raumtemperatur (25 °C)
s	Singulett
t	Triplett
THF	Tetrahydrofuran
U	Umsatz
V-MPS4	An mesoporösem Silica gebundener Oxovanadium-Katalysator mit einer Porengröße von 4 nm (0.25 mmol/g)
V-MPS4(k)	An mesoporösem Silica gebundener Oxovanadium-Katalysator mit einer Porengröße von 4 nm, der kommerziell erhältlich ist (0.25 mmol/g)
V-MPS5	An mesoporösem Silica gebundener Oxovanadium-Katalysator mit einer Porengröße von 5 nm (0.19 mmol/g)
<i>v/v</i>	Volumenanteil
wässr.	Wässrig
<i>w/w</i>	Gewichtsanteil

10 Literaturverzeichnis

- [1] A. Lapczynski, C. S. Letizia, A. M. Api, *Food Chem. Toxicol.* **2008**, *46*, 193–194.
- [2] S. P. Bhatia, C. S. Letizia, A. M. Api, *Food Chem. Toxicol.* **2008**, *46*, 280–285.
- [3] J. Liu, J. Wu, Z. Li, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9729–9732.
- [4] S. M. E. Vrouenraets, F. W. N. M. Wit, J. van Tongeren, J. M. A. Lange, *Expert Opin. Pharmacother.* **2007**, *8*, 851–871.
- [5] S. Hari Krishna, M. Persson, U. T. Bornscheuer, *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 2693–2696.
- [6] B. Heinze, R. Kourist, L. Fransson, K. Hult, U. T. Bornscheuer, *Protein Eng. Des. Sel.* **2007**, *20*, 125–131.
- [7] Y. L. Liu, X. T. Lin, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 876–918.
- [8] T. Eriksson, S. Björkman, B. Roth, P. Höglund, *J. Pharm. Pharmacol.* **2000**, *52*, 807–817.
- [9] D. I. Stirling, *Semin. Hematol.* **2000**, *37*, 5–14.
- [10] A. Ghanem, H. Y. Aboul-Enein, *Chirality* **2005**, *17*, 1–15.
- [11] J. Löfgren, T. Görbe, M. Oschmann, M. Svedendahl Humble, J. E. Bäckvall, *ChemBioChem* **2019**, *20*, 1438–1443.
- [12] S. Kim, Y. K. Choi, J. Hong, J. Park, M. J. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1185–1188.
- [13] D. Özdemirhan, S. Sezer, Y. Sönmez, *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 2717–2720.
- [14] K. Drauz, H. Gröger, O. May, *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2012**.
- [15] R. A. Sheldon, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437–1451.
- [16] P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686–694.
- [17] K. Betts, *Am. Chem. Soc.* **2015**, *32*.

- [18] "Die Grüne Chemie," zu finden unter <http://grüne-chemie.ch/de/prinzipien>, **2020**.
- [19] D. J. Pollard, J. M. Woodley, *Trends Biotechnol.* **2007**, *25*, 66–73.
- [20] B. Martín-Matute, M. Edin, K. Bogár, F. B. Kaynak, J. E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8817–8825.
- [21] K. Sugiyama, Y. Oki, S. Kawanishi, K. Kato, T. Ikawa, M. Egi, S. Akai, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 5023–5030.
- [22] S. Akai, R. Hanada, N. Fujiwara, Y. Kita, M. Egi, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4900–4903.
- [23] O. Verho, J. E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3996–4009.
- [24] M. Egi, K. Sugiyama, M. Saneto, R. Hanada, K. Kato, S. Akai, *Angew. Chemie* **2013**, *125*, 3742–3746.
- [25] K. Peter, C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2005**.
- [26] H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, **1981**.
- [27] P. Sykes, *Reaktionsmechanismen in der Organischen Chemie*, Longman Group Limited, London, **1982**.
- [28] H. Krauch, W. Kunz, *Namensreaktionen der Organischen Chemie*, Dr. Alfred Hüting Verlag GmbH Heidelberg, Heidelberg, **1961**.
- [29] L. Kürti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Inc., **2005**.
- [30] N. Ríos-Lombardía, J. García-Álvarez, J. González-Sabín, *Catalysts* **2018**, *8*, DOI 10.3390/catal8020075.
- [31] S. Akai, *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 746–754.
- [32] N. Yasuda, L. Tan, *The Art of Process Chemistry*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2011**.
- [33] C. García, V. S. Martín, *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1849–1889.
- [34] E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chemie* **1998**, *110*, 402–415.

- [35] J. L. von dem Bussche-Hünnefeld, D. Seebach, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5719–5730.
- [36] D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chemie* **2004**, *116*, 286–289.
- [37] V. J. Forrat, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 3341–3344.
- [38] P. I. Dosa, G. C. Fu, *J. Am. Chem. So.* **1998**, *7863*, 445–446.
- [39] P. G. Cozzi, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2003**, *42*, 2895–2898.
- [40] B. Jiang, Z. Chen, X. Tang, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3451–3453.
- [41] Z. Wang, *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, John Wiley & Sons, Hoboken, **2010**.
- [42] W. Uhl, A. Kyriatsoulis, *Namen- und Schlagwortreaktionen in der Organischen Chemie*, Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH, Wiesbaden, **1984**.
- [43] J. Zheng, X. Fu, X. Ying, Y. Zhang, Z. Wang, *Anal. Biochem.* **2014**, *452*, 13–15.
- [44] G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 542–547.
- [45] A. Liese, K. Seelbach, C. Wandrey, *Industrial Biotransformation*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2006**.
- [46] “International Union of Biochemistry and Molecular Biology,” zu finden unter <https://www.qmul.ac.uk/sbcs/iubmb/>, **2020**.
- [47] S. W. May, *Curr. Opin. Biotechnol.* **1999**, *10*, 370–375.
- [48] “Transferasen,” zu finden unter <https://www.qmul.ac.uk/sbcs/iubmb/enzyme/EC2/intro.html>, **2020**.
- [49] W. Aehle, *Enzymes in Industry*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2007**.
- [50] A. M. P. Koskinen, A. M. Klibanov, *Enzymatic Reactions in Organic Media*, Springer-Science+Business Media, B.V., **1996**.
- [51] N. N. Gandhi, *JAOCs, J. Am. Oil Chem. Soc.* **1997**, *74*, 621–634.

- [52] J. H. Choi, Y. H. Kim, S. H. Nam, S. T. Shin, M. J. Kim, J. Park, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2002**, *41*, 2373–2376.
- [53] “Stereoselektive Synthese,” zu finden unter <https://www.spektrum.de/lexikon/chemie/stereoselektive-synthese/8712>, **2020**.
- [54] L. Borøn, B. Martín-matute, Y. Xu, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 225–232.
- [55] K. Zhang, Z. Pan, Z. Diao, S. Liang, S. Han, S. Zheng, Y. Lin, *Enzyme Microb. Technol.* **2018**, *110*, 8–13.
- [56] H. G. Schmalz, *Organic Synthesis Highlights IV*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2008**.
- [57] K. Faber, W. Kroutil, *Selectivity* **2012**, 5–7.
- [58] B. A. Persson, A. L. E. Larsson, M. Le Ray, J. E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1645–1650.
- [59] P. M. Dinh, J. A. Howarth, A. R. Hudnott, J. M. J. Williams, W. Harris, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7623–7626.
- [60] P. Kvintovics, B. R. Jarnes, B. Heila, *J. Chem. Soc.* **1986**, 1810–1811.
- [61] T. Langer, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1381–1384.
- [62] G. Zassinovich, G. Mestroni, *J. Mol. Catal.* **1987**, *42*, 81–90.
- [63] A. L. E. Larsson, B. A. Persson, J. E. Bäckvall, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1997**, *36*, 1211–1212.
- [64] F. Kühn, S. Katsuragi, Y. Oki, C. Scholz, S. Akai, H. Gröger, *Chem. Commun.* **2020**, 2885–2888.
- [65] M. O’Brien, P. Koos, D. L. Browne, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7031–7036.
- [66] A. S. De Miranda, M. V. M. De Silva, F. C. Dias, S. P. De Souza, R. A. C. Leão, R. O. M. A. De Souza, *React. Chem. Eng.* **2017**, *2*, 375–381.
- [67] R. Kourist, P. D. de Maria, U. T. Bornscheuer, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 491–498.
- [68] E. Henke, U. T. Bornscheuer, R. D. Schmid, J. Pleiss, *ChemBioChem* **2003**, *4*, 485–493.

- [69] E. Henke, J. Pleiss, U. T. Bornscheuer, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2002**, *41*, 3211–3213.
- [70] R. Kourist, U. T. Bornscheuer, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2011**, *91*, 505–517.
- [71] S. Kawanishi, S. Oki, D. Kundu, S. Akai, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2978–2982.
- [72] T. Görbe, R. Lihammar, J. E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 77–80.
- [73] F. Preuss, *Oxo- Und Thiovanadium(V)-Thiolate*, **1987**.
- [74] “Vanadyl(II) ethyl/butyl phosphonate Silica,” zu finden unter <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/743682?lang=de®ion=DE>, **2020**.
- [75] F. Kühn, Enantioselektive Synthese Tertiärer Alkohole durch Kombination von Bio- und Chemokatalyse, Universität Bielefeld, Bielefeld, **2016**.
- [76] K. P. J. Gustafson, A. Guðmundsson, K. Lewis, J. E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 1048–1051.
- [77] S. Akai, K. Tanimoto, Y. Kanao, M. Egi, T. Yamamoto, Y. Kita, *Angew. Chemie* **2006**, *118*, 2654–2657.
- [78] “Kompetitive Hemmung,” zu finden unter http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/8/bc/vlu/biokatalyse_enzyme/enzymhemmung.vlu/Page/vsc/de/ch/8/bc/enzymregulation/komp_hemmung.vscml.html, **2020**.
- [79] “Hyperkonjugation,” zu finden unter <https://www.chemie.de/lexikon/Hyperkonjugation.html>, **2020**.
- [80] “Saytzeff-Regel,” zu finden unter <https://www.organische-chemie.ch/OC/Namen/saytzeff.htm>, **2020**.
- [81] C. Scholz, Dynamisch Kinetische Racematpaltung Tertiärer Alkohole im Batch und Flow, Universität Bielefeld, Bielefeld, **2018**.
- [82] M. O’Brien, P. Koos, D. L. Browne, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7031–7036.
- [83] K. Faber, W. Kroutil, “Selectivity,” zu finden unter <http://biocatalysis.uni-graz.at/enantio/DataFiles/Selectivity-Help.pdf>, **2012**.

Literaturverzeichnis

- [84] H. Kohls, M. Anderson, J. Dickerhoff, K. Weisz, A. Córdova, P. Berglund, H. Brundiek, U. T. Bornscheuer, M. Höhne, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1808–1814.
- [85] F. Benedetti, S. Norbedo, *Chem. Commun.* **2001**, *538*, 203–204.
- [86] S. M. Lait, D. A. Ranric, B. A. Keay, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 767–796.
- [87] R. Millet, A. M. Träff, M. L. Petrus, J. E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15182–15184.
- [88] K. Narasaka, Y. Ukaji, S. Yamazaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 525–533.
- [89] F. Huguenot, T. Brigaud, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7075–7078.
- [90] V. A. Sukach, N. M. Golovach, V. V. Pirozhenko, E. B. Rusanov, M. V. Vovk, *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 761–764.
- [91] T. Kochi, T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6518–6519.
- [92] G. T. Rice, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11707–11711.
- [93] C. G. Espino, P. M. Wehn, J. Chow, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935–6936.