

Inhaltsverzeichnis:

Kapitel	Seite
Inhaltsverzeichnis:	1
1 Einleitung und Aufgabenstellung	6
2 Theoretischer Teil	7
2.1 Stereochemie	7
2.1.1 Optische Aktivität	7
2.1.2 Enantiomere.....	7
2.1.3 Racemat.....	8
2.1.4 Prochiralität	8
2.1.5 Diastereomere.....	8
2.1.6 Meso-Verbindungen.....	8
2.1.7 Cahn-Ingold-Prelog-Regeln.....	9
2.1.8 Enantiomerenüberschuss (ee)	10
2.1.9 Herstellung enantiomerenreiner Substanzen.....	11
2.2 Enzyme	12
2.2.1 Funktionsweise des Enzyms	12
2.2.2 Nomenklatur der Enzyme	13
2.2.3 Der Enzym-Substrat-Komplex der Alkoholdehydrogenase	14
2.2.4 pH- und Temperaturabhängigkeit der Enzymaktivität.....	15
2.3 Enantiomerenreine Substanzen	16
2.3.1 Trennung von Racemate	17
2.3.2 Stereoisomere der Weinsäure.....	17
2.4 Der Katalysator Chiralidon®	18
2.5 Die Hammett-Gleichung	19
2.5.1 Mesomerer Effekt.....	21
2.5.2 Induktiver Effekt	21
3 Ergebnisse und Diskussion	23
3.1 Vorversuche: Reaktionen verschieden para-substituierter Acetophenone	23
3.1.1 Acetophenon	23
3.1.2 4-Chloracetophenon	23
3.1.3 4-Cyanoacetophenon.....	23
3.1.4 4-Nitroacetophenon.....	24
3.1.5 4-Methylacetophenon	24
3.1.6 4-Methoxyacetophenon.....	24
3.1.7 4-Aminoacetophenon.....	24

3.1.8	4-Acetoxyacetophenon	25
3.1.9	1,4-Diacetylbenzol	25
3.1.10	4-Acetylbenzaldehyd	25
3.1.11	Zusammenfassung der Ergebnisse	26
3.2	Großansätze der unterschiedlich para-Substituierten Acetophenon	27
3.2.1	Acetophenon	28
3.2.1.1	Chiralidon® S	29
3.2.1.	Chiralidon® R	31
3.2.2	4-Chloracetophenon	33
3.2.2.1	Chiralidon® S	33
3.2.2.2	Chiralidon® R	35
3.2.3	4-Nitroacetophenon	37
3.2.3.1	Chiralidon® S	37
3.2.3.2	Chiralidon® R	39
3.2.4	4-Cyanoacetophenon	41
3.2.4.1	Chiralidon® S	41
3.2.4.2	Chiralidon® R	43
3.2.5	4-Methylacetophenon	45
3.2.5.1	Chiralidon® S	45
3.2.5.2	Chiralidon® R	47
3.2.6	4-Acetoxyacetophenon	49
3.2.6.1	Chiralidon® S	49
3.2.6.2	Chiralidon® R	51
3.2.7	4-Aminoacetophenon	53
3.2.7.1	Chiralidon® S	53
3.2.7.2	Chiralidon® R	55
3.2.8	4-Methoxyacetophenon	57
3.2.8.1	Chiralidon® S	57
3.2.8.2	Chiralidon® R	59
3.2.9	1,4-Diacetylbenzol	61
3.2.9.1	Chiralidon® S	61
3.2.9.2	Chiralidon® R	63
3.2.10	4-Acetylbenzaldehyd	65
3.2.10.1	Chiralidon® S	65
3.2.10.2	Chiralidon® R	67
3.2.11	Zusammenfassung der Ergebnisse	69
3.3	Messung mit dem Polarimeter	72
3.4	Ermittlung der Reaktionsgeschwindigkeit nach der Hammett-Gleichung	73
3.4.1	Verwendete Formeln	73

3.4.2	Ergebnisse.....	73
3.4.2.1	Chiralidon® S.....	73
3.4.2.2	Chiralidon® R.....	74
3.5	Graphische Zusammenfassung der Reaktionsgeschwindigkeit berechnet mit der Hammett-Gleichung.....	75
3.5.1	Chiralidon® S.....	75
3.5.2	Chiralidon® R.....	76
3.6	Reaktionsgeschwindigkeit von Chiralidon® S berechnet mit der Hammett-Gleichung.....	77
3.7	Reaktionsgeschwindigkeit von Chiralidon® R berechnet mit der Hammett Gleichung.....	81
3.8	Graphische Zusammenfassung der Reaktionsgleichgewichte mit der Hammett-Gleichung.....	85
3.8.1	Chiralidon® S.....	85
3.8.2	Chiralidon® R.....	86
3.9	Chiralidon® S in Abhängigkeit der Hammett-Gleichung im Reaktionsgleichgewicht.....	87
3.11	Aktivitätsbestimmung.....	92
3.11.1	Aktivitätsbestimmung des Katalysators mit Acetophenon.....	92
3.12	Farbstoffversuch.....	94
3.13	Umsetzung von Hydroxylamin mit einem Keton.....	95
3.14	Farbstoffversuch für den Katalysator Chiralidon®.....	95
3.15	Wassergehalt des Katalysators.....	96
4	Experimenteller Teil.....	97
4.1.	Allgemeine Versuchsvorschriften.....	97
4.1.1	Katalysator Herstellung.....	97
4.1.1.1	Pufferlösung.....	97
4.1.1.2	Chiralidon® R.....	98
4.1.1.3	Chiralidon® S.....	99
4.1.1.4	Wassergehalt des Katalysators.....	101
4.1.1.5	Farbstoffversuch.....	103
4.2	Vorversuche.....	104
4.2.1	Dünnschichtchromatographie.....	104
4.2.2	Reaktion mit Chiralidon® R&S.....	105
4.2.3	Vorversuch 4-Acetylpyridin.....	106
4.2.4	Vorversuch Acetophenon.....	107
4.2.5	Vorversuch 4-Chloracetophenon.....	107

4.2.6	Vorversuch 4-Cyanoacetophenon.....	108
4.2.7	Vorversuch 4-Nitroacetophenon.....	108
4.2.8	Vorversuch 4-Methylacetophenon.....	108
4.2.9	Vorversuch 4-Methoxyacetophenon.....	109
4.2.10	Vorversuch 4-Aminoacetophenon.....	109
4.2.11	Vorversuch 4-Acetoxyacetophenon.....	109
4.2.12	Vorversuch 1,4-Diacetylbenzol.....	110
4.2.13	Vorversuch 4-Acetylbenzaldehyd.....	110
3.2.2	Dünnschichtchromatographie (DC).....	110
3.2.3	Aufarbeitung der Reaktionsgemische.....	110
4.3	Reaktion von Keton mit Hydroxylamin.....	111
4.4	Aktivitätsbestimmung.....	112
4.5	Großansätze.....	113
4.5.1	Aufarbeitung.....	113
4.5.2	Probenahme und Aufarbeitung.....	114
4.5.3	Reduktion der Ketone.....	115
4.5.4	Mengen der Großansätze.....	116
4.5.5	Acetophenon.....	116
4.5.6	4-Chloracetophenon.....	116
4.5.7	4-Nitroacetophenon.....	116
4.5.8	4-Cyanoacetophenon.....	117
4.5.9	4-Methylacetophenon.....	117
4.5.10	4-Acetoxyacetophenon.....	117
4.5.11	4-Aminoacetophenon.....	118
4.5.12	4-Methoxyacetophenon.....	118
4.5.13	1,4-Diacetylbenzol.....	118
4.5.14	4-Acetylbenzaldehyd.....	119
4.6	Herstellung der Racemate mit Natriumborhydrid.....	119
4.7	Aufarbeitung der Produktlösung für Macherey & Nagel.....	120
5.	Zusammenfassung.....	121
6.	Anhänge.....	122
6.1	Materialien.....	122
6.1.1	Geräte.....	122
6.1.2	Chemikalien.....	123
6.2	Verzeichnisse.....	124
6.2.1	Abbildungsverzeichnis.....	124
6.2.2	Tabellenverzeichnis.....	124

6.2.3	Diagrammverzeichnis	125
6.2.4	Reaktionsschemaverzeichnis.....	126
6.2.5	Literaturverzeichnis	127
6.2.6	Abkürzungsverzeichnis.....	128

1 Einleitung und Aufgabenstellung

In der organischen Chemie gibt es C-Atome, welche ein „Chiralitätszentrum“ bilden. Dieses Chiralitätszentrum entsteht, wenn an einem C-Atom vier unterschiedliche Liganden gebunden sind. Solche Moleküle haben eine große Bedeutung in der Industrie. Vor allem in der Pharmaindustrie werden häufig Wirkstoffe hergestellt, welche dieses Chiralitätszentrum aufweisen. Dabei gestaltet sich die Herstellung dieser Substanzen häufig sehr aufwendig und kostenintensiv. Dennoch gibt es Möglichkeiten diese Moleküle selektiv und günstig herzustellen, beispielsweise mit Biokatalysatoren.

Ziel dieser Arbeit ist es, mit dem Biokatalysator Chiralidon unterschiedlich para-substituierte Acetophenone zu den entsprechenden Alkoholen zu reduzieren und mit Hilfe der Hammett-Gleichung einen Zusammenhang der Reaktionsgeschwindigkeit bzw. dem Reaktionsgleichgewicht und den aktivierenden und desaktivierenden Effekten des Parasubstituenten zu finden.

2 Theoretischer Teil

2.1 Stereochemie

Die Stereochemie beschreibt den räumlichen Aufbau von Molekülen bei sonst gleicher Summenformel und gleicher Konstitution. Die Moleküle unterscheiden sich nur durch die räumliche Anordnung der Atome. [4]

2.1.1 Optische Aktivität

Die Eigenschaft, linear polarisiertes Licht in der Ebene zu drehen, nennt man optische Aktivität. Ein Enantiomer eines Moleküls dreht linear polarisiertes Licht um einen bestimmten Betrag in eine Richtung. Das andere Enantiomer dreht linear polarisiertes Licht um den gleichen Betrag in die entgegengesetzte Richtung. Der Drehwert wird mit Hilfe eines Polarimeters bestimmt. Der so bestimmte Drehwert ist für jedes Enantiomer charakteristisch.

2.1.2 Enantiomere

Ein Molekül, das mit seinem Spiegelbild nicht zur Deckung gebracht werden kann, wird als chiral bezeichnet. Ist das nicht der Fall, spricht man von einem achiralen Molekül. [5] Enantiomere können nur bei chiralen Molekülen auftreten. Ein asymmetrisches C-Atom, welches vier unterschiedliche Liganden hat, ist chiral. Im einfachsten Fall gibt es ein R- und ein S-Enantiomer.

Der Begriff „chiral“ kommt aus dem Griechischen und bedeutet „Händigkeit“.

Enantiomere lassen sich wie die linke Hand nicht mit der rechten Hand zur Deckung bringen.

Enantiomere unterscheiden sich nicht in ihren physikalischen Eigenschaften, bis auf ihre Eigenschaft linear polarisiertes Licht zu drehen.

2.1.3 Racemat

Eine Mischung aus den R- und S-Enantiomeren eines Moleküls im Verhältnis 1:1 wird Racemat genannt. Sollte eine Reaktion mit enantiomerenreinen Edukten zu einem racemischen Produkt führen, spricht man von Racemisierung. Bei einem Racemat heben sich die Drehwinkel der beiden Enantiomere auf und es entsteht eine optisch inaktive Mischung. [5]

2.1.4 Prochiralität

Ein Molekül, aus dem bei einer chemischen Reaktion ein chirales Molekül entstehen kann, ist prochiral. [4]

2.1.5 Diastereomere

Stereoisomere, die sich durch die geometrische Anordnung der Atome unterscheiden, ohne Enantiomer zu sein. Die Isomeren unterscheiden sich in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften. [4]

2.1.6 Meso-Verbindungen

Hat eine Verbindung mehr als ein Chiralitätszentrum und kann mit ihrem Spiegelbild zur Deckung gebracht werden, liegt eine meso-Verbindung vor. [5] Wie zum Beispiel die meso-Weinsäure.

2.1.7 Cahn-Ingold-Prelog-Regeln

Um Enantiomere zu benennen, benutzt man die Cahn-Ingold-Prelog-Regel.

Diese definiert die Priorität der gebundenen Atome, damit das asymmetrisch substituierte Kohlenstoff-Atom bezeichnet werden kann. Die Reihenfolge der vier Substituenten eines asymmetrischen Kohlenstoff-Atoms wird wie folgt festgelegt: $a > b > c > d$

Das substituierte Kohlenstoffatom wird so betrachtet, dass der Substituent mit der geringsten Priorität (d) vom Betrachter abgewandt ist. Sind die restlichen drei Substituenten in absteigender Priorität im Uhrzeigersinn angeordnet, liegt die R-Konfiguration vor. Ist die absteigende Priorität gegen den Uhrzeigersinn angeordnet, liegt die S-Konfiguration vor. R steht für lat.: rectus = rechts und S steht für lat.: sinister = links. [4]

Eine veraltete Möglichkeit, die zur Unterscheidung der Enantiomere dient, ist die Fischer-Projektion. Dabei wird den Enantiomeren eine D- oder L-Konfiguration zugesprochen.

D steht für lat.: dexter = rechts und L steht für lat.: laevus = links. [4]

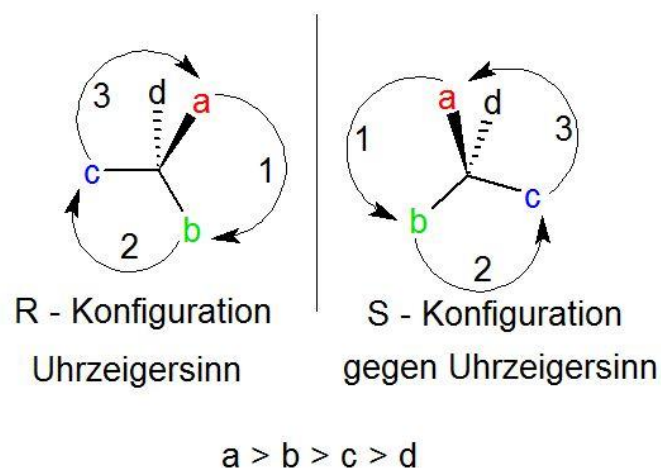


Abbildung 1 Schematische Darstellung der CIP-Regel

Die Priorität der Substituenten setzt sich wie folgt zusammen:

1. Es wird das erste Atom betrachtet, welches am asymmetrischen C-Atom gebunden ist. Sind verschiedene Substituenten gleichwertig, wird das nächste an diesem Atom gebundene Atom betrachtet, solange bis sie sich unterscheiden.
2. Das Atom mit der höheren Ordnungszahl hat die höhere Priorität.
3. Bei Isotopen hat dasjenige mit der höheren Masse Priorität.
4. Bei Alkenylgruppen geht Z vor E.
5. Bei chiralen Substituenten geht (R) vor (S). [4]

Z und E gilt ,wenn beide Atome einer Doppelbindung unterschiedliche Substituenten tragen. Liegen beide Substituenten auf der gleichen Seite spricht man von cis- oder Z-Isomer. Liegen die Substituenten auf entgegengesetzten Seiten spricht man von trans- bzw. E-Isomer. [5]

2.1.8 Enantiomerenüberschuss (ee)

Sollte ein Enantiomergemisch nicht racemisch sein, sondern ein Enantiomer im Überschuss vorliegen, so kann dieser Überschuss bestimmt werden. Die optische Reinheit wird mit folgender Formel berechnet: [5]

$$\text{optische Reinheit} = \frac{[\alpha]_{\text{Gemisch}}}{[\alpha]_{\text{Reinenantiomer}}} \cdot 100\%$$

α = Drehwinkel

Eine weitere Möglichkeit die Enantiomerenreinheit zu ermitteln, ist die Bestimmung der Peakflächen mit Hilfe eines Gaschromatographen und einer chiralen Säule.

$$\text{Enantiomerenüberschuss R (ee)} = \frac{A_{R\text{-Enantiomer}} - A_{S\text{-Enantiomer}}}{A_{S\text{-Enantiomer}} + A_{R\text{-Enantiomer}}}$$

$$\text{Enantiomerenüberschuss S (ee)} = \frac{A_{S\text{-Enantiomer}} - A_{R\text{-Enantiomer}}}{A_{S\text{-Enantiomer}} + A_{R\text{-Enantiomer}}}$$

$A_{R\text{-Enantiomer}}$ = Peakfläche R-Enantiomer

$A_{S\text{-Enantiomer}}$ = Peakfläche S-Enantiomer

2.1.9 Herstellung enantiomerenreiner Substanzen

Es gibt aus chemischer Sicht mehrere Möglichkeiten enantiomerenreine Substanzen herzustellen. Eine Möglichkeit ist die Nutzung chiraler Edukte, mit denen das gewünschte Produkt synthetisiert wird. Dabei darf es bei keinem der Reaktionsschritte zur Racemisierung des Produktes kommen.

Eine weitere Möglichkeit der enantioselektiven Synthese ist der Gebrauch von chiralen Katalysatoren, mit denen sich enantiomerenreine Produkte aus achiralen Edukten herstellen lassen. Ein Beispiel hierfür ist die Synthese von S-Dihydroxyphenylalanin (Medikament gegen Parkinson-Krankheit), durch die Hydrierung eines Alkens mit einem chiralen Rhodium-Komplex als Katalysator.

Eine weitere Möglichkeit enantiomerenreine Substanzen herzustellen ist die Racematspaltung. Das heißt eine Trennung der Enantiomere. Die Racematspaltung kann beispielsweise sehr bequem mit Hilfe einer chiralen Chromatographie gemacht werden. Hier wird das Enantiomer durch eine Säule geschickt, dabei halten die einzelnen Enantiomere unterschiedlich stark an der stationären Phase fest und es kommt zur Trennung. Eine andere Möglichkeit ist die Verwendung enantiomerenreiner Verbindungen, mit der sich die Moleküle des Racemats in einer reversiblen Reaktion verknüpfen und so trennen lassen. [5]

Mit Hilfe von Biokatalysatoren können ebenfalls enantioselektive Synthesen durchgeführt werden.

2.2 Enzyme

Enzyme sind natürlich vorkommende Biokatalysatoren. Verantwortlich für die katalytische Wirkung ist das aktive Zentrum, welches meist aus gefalteten Polypeptidketten besteht. [9] Nur wenige Enzyme bestehen aus katalytischen RNA-Molekülen. [10] Durch ihre Substratspezifität wirken Enzyme stereoselektiv. Diese Eigenschaft kann genutzt werden, um enantioselektive Synthesen durchzuführen und enantiomerenreine Substanzen herzustellen. [9]

2.2.1 Funktionsweise des Enzyms

Enzyme schaffen eine optimale Umgebung für Reaktionen, so dass diese bevorzugt ablaufen können. Dabei weisen sie eine passende Schnittstelle auf, das sogenannte aktive Zentrum. An dieser Schnittstelle kann ein bestimmtes Molekül gebunden werden (Schlüssel-Schloss-Prinzip). Dieses Molekül wird Substrat genannt. Durch die Bindung des Substrats am aktiven Zentrum entsteht der Enzym-Substrat-Komplex. [10] Bei der Alkoholdehydrogenase weist das aktive Zentrum drei Bindungsstellen auf, an der das Substrat mit der Carbonylfunktion, dem kleineren Rest und dem sterisch anspruchsvollen Rest gebunden wird. So wird das Substrat eindeutig im aktiven Zentrum gebunden und kann nur zum R- oder S-Alkohol reduziert werden. [11] Das Enzym ändert nicht das Reaktionsgleichgewicht, sondern die Reaktionsgeschwindigkeit. Entscheidend für die Geschwindigkeit der ablaufenden Reaktion ist die Aktivierungsenergie. Die wird durch Enzyme herabgesetzt, so kann eine Reaktion deutlich schneller ablaufen. [10]

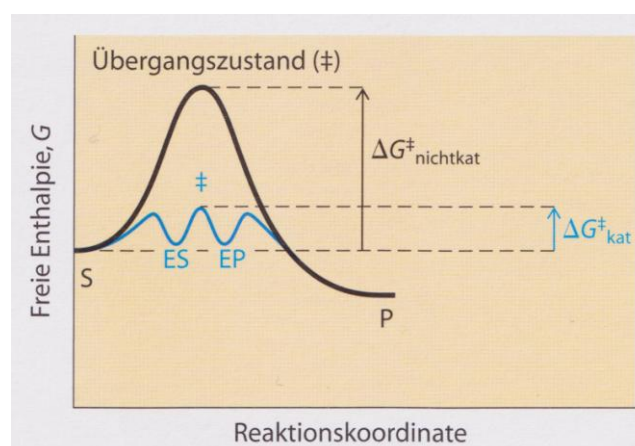


Abbildung 2 Aktivierungsenergie im Übergangszustand des Enzym-Substrat-Komplex im Vergleich ohne Katalysator, Quelle: Lehninger Biochemie, 4. Auflage

2.2.2 Nomenklatur der Enzyme

Enzyme werden mit der Endung -ase an das Enzymsubstrat oder durch die Beschreibung der katalysierten Reaktion benannt. Für die rationale Benennung von Enzymen führte die „International Union of Biochemistry and Molecular Biology“ kurz IUBMB ein Schema zur systematischen funktionellen Klassifizierung und Nomenklatur von Enzymen ein. [1]

Im Grunde lassen sich Enzyme in sechs Hauptklassen kategorisieren, welche in weitere Unterklassen unterteilt werden können. [1]

1. Oxidoreduktasen
2. Transferasen
3. Hydrolasen
4. Lyasen
5. Isomerasen
6. Ligasen

Zudem bekommt jedes Enzym eine vierstellige Klassifikationsnummer (EC-Enzyme Commission). [1] Die erste Zahl gibt einen von den sechs Reaktionstypen an. Die zweite Zahl definiert die chemischen Strukturen, die bei der enzymkatalysierten Reaktion verändert werden. Die dritte Zahl definiert die Enzymeigenschaften. Die vierte Zahl ist eine laufende Nummer.

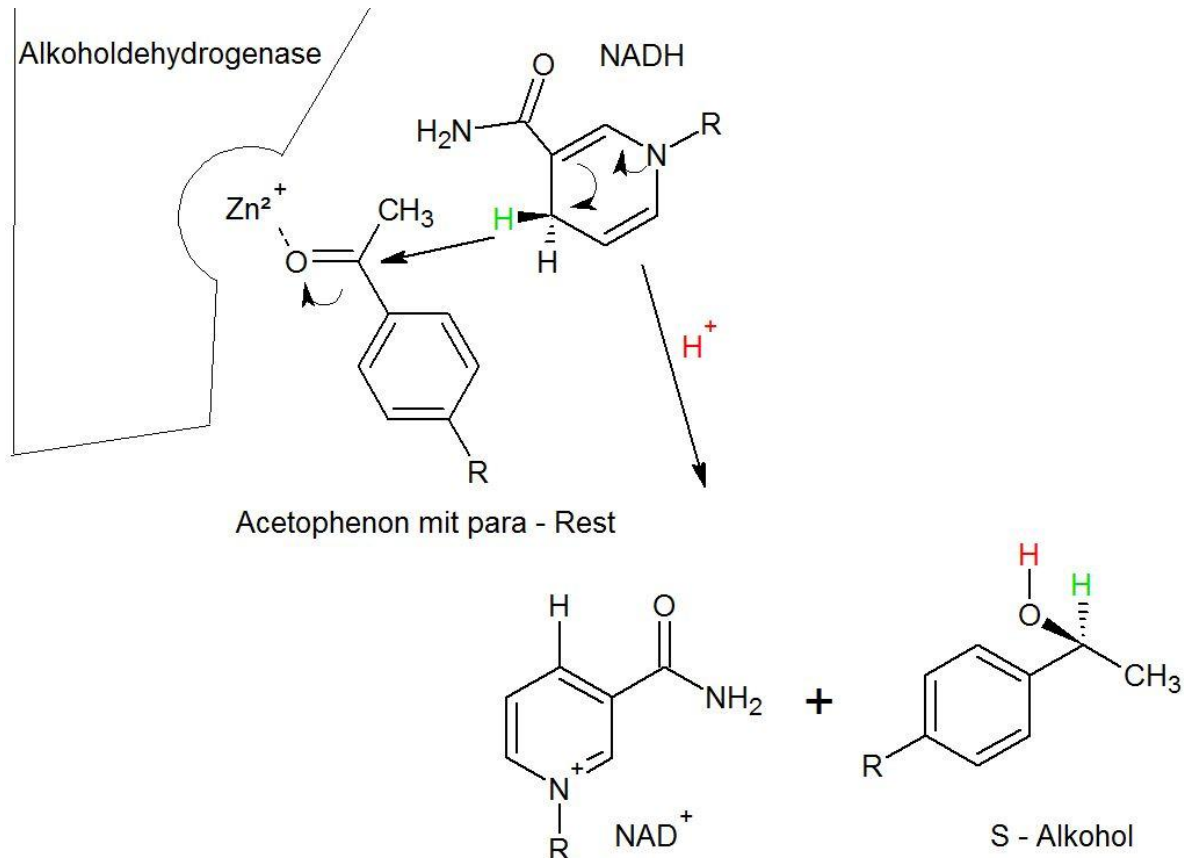
Am Beispiel wird die in der Bachelorarbeit verwendete Alkoholdehydrogenase gezeigt.

Beispiel:

1. Oxidoreduktasen
 - 1.1. CH-OH-Gruppe als Elektronen Donor
 - 1.1.1. NAD(P)⁺ als Akzeptor
 - 1.1.1.1. Alkoholdehydrogenase

2.2.3 Der Enzym-Substrat-Komplex der Alkoholdehydrogenase

Bei der Bindung des Substrats mit dem Enzym entsteht der Enzym-Substrat-Komplex. Dieser Komplex wird durch das Zink in der Alkoholdehydrogenase ermöglicht. Das Zn^{2+} polarisiert den Carbonylsauerstoff des Ketons, dies ermöglicht den Transfer eines Hydrid-Ions von Nicotinamidadenindinucleotid. Der Alkohol entsteht, wenn das reduzierte Zwischenprodukt ein Proton aus dem Medium erhält. [10]



Reaktionsschema 1 Der Enzym-Substrat-Komplex der S-selektiven Alkoholdehydrogenase

2.2.4 pH- und Temperaturabhängigkeit der Enzymaktivität

Die Aktivität von Enzymen hängt stark von der Temperatur und vom pH-Wert ab. Wenn die Aktivität gegen den pH-Wert in einem Diagramm aufgetragen wird, entsteht eine glockenförmige Kurve. Für die meisten tierischen Enzyme beispielsweise liegt der optimale Wert, d.h. die höchste Aktivität des Enzyms, bei pH 7. Ein Beispiel für die Abhängigkeit der Aktivität von dem pH-Wert ist unten abgebildet.

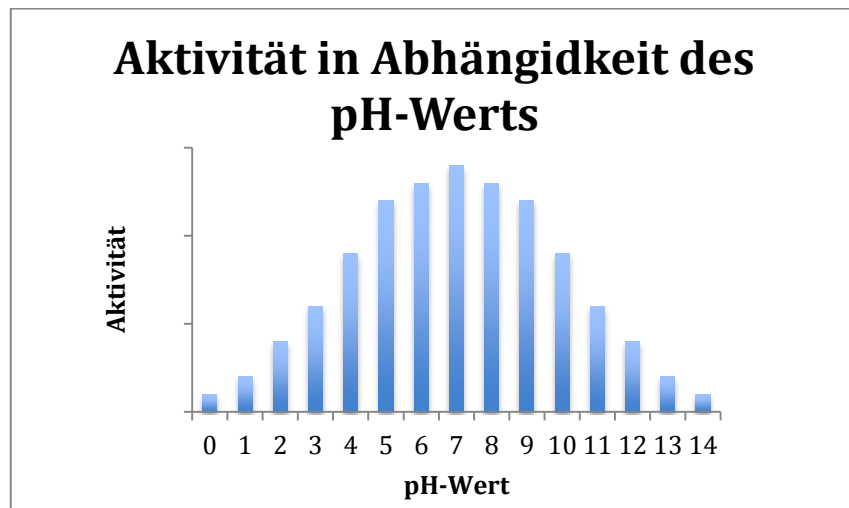


Diagramm 1 Die Enzymaktivität in Abhängigkeit des pH-Werts

Ähnliches gilt für die Temperatur. Wird diese gegen die Aktivität in einem Diagramm dargestellt, ist zunächst eine Steigerung der Aktivität zu beobachten, bis es zur Hitzedenaturierung des Enzyms kommt. Ein Beispiel für die Abhängigkeit der Aktivität von der Temperatur ist unten abgebildet. [3]

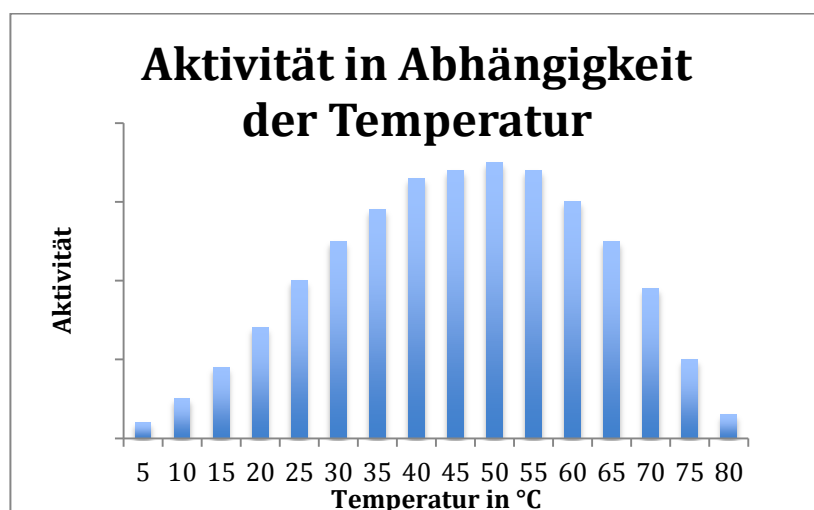


Diagramm 2 Die Enzymaktivität in Abhängigkeit der Temperatur

2.3 Enantiomerenreine Substanzen

Vor allem in der Pharmaindustrie ist es wichtig für Medikamente enantiomerenreine Substanzen herzustellen, da meist nur ein Enantiomer des Medikaments die gewünschte Wirkung aufweist. Das andere Enantiomer ist entweder nutzlos oder zeigt eine völlig andere Wirkung. Ein erschütterndes Beispiel hierfür ist das Schlafmittel Contergan der Firma Grünental. Der Wirkstoff R-Thalidomid war für die beruhigende Wirkung verantwortlich.

Das S-Thalidomid hingegen hat eine fruchtschädigende Wirkung bei schwangeren Frauen und war für die Missbildung der Kinder verantwortlich. Im Bild unten sind beide Enantiomere zu sehen.

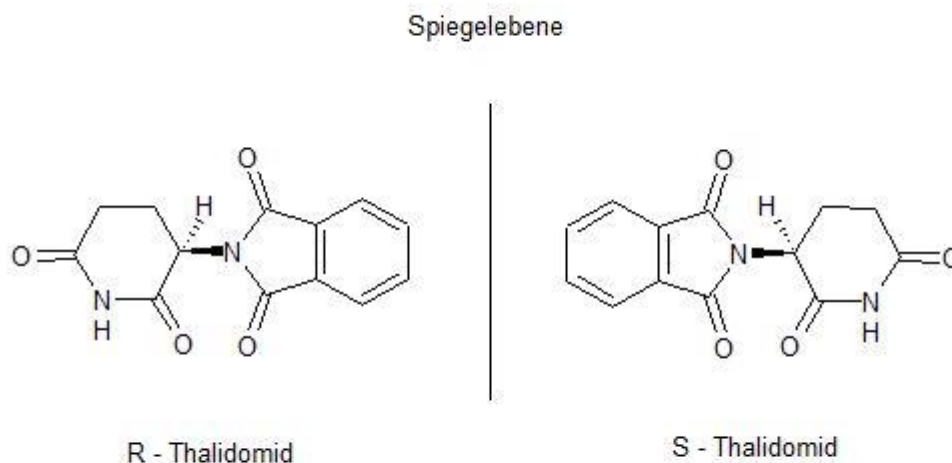


Abbildung 3 Struktur von R- und S-Thalidomid mit Spiegelebene

Mit Hilfe von Enzymen lassen sich enantiomerenreine Substanzen herstellen, ohne dabei aufwendige und kostenintensive Aufarbeitungsschritte durchführen zu müssen.

2.3.1 Trennung von Racemate

Racemate lassen sich leicht herstellen, aufwendig ist die Trennung des Racemats in die einzelnen Enantiomere, da alle richtungsabhängigen Eigenschaften identisch sind. [13] Zum Beispiel: Siedepunkt, Dichte und chemisches Reaktionsverhalten. Racemate lassen sich mit Hilfe von chiralen Hilfssubstanzen trennen. Dabei verbinden sich die Moleküle der Hilfssubstanzen mit den einzelnen Enantiomeren. Es entstehen Diastereomere, welche durch ihre unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften getrennt werden können. Anschließend wird die Hilfssubstanz wieder vom Enantiomere getrennt. Racemate lassen sich auch ohne Umwege über Diastereomere herstellen, indem das Racemat über eine chromatographische Säule mit chiraler stationärer Phase, oftmals Cyclodextrine, getrennt wird.

2.3.2 Stereoisomere der Weinsäure

Eine natürlich vorkommende chirale Substanz ist die Weinsäure (2,3-Dihydroxybutandisäure). Sie ist die erste chirale Verbindung, die in ihre Enantiomere zerlegt werden konnte. Louis Pasteure erhielt eine Probe des gemischten Natrium-Ammonium-Salzes der Weinsäure und hat erkannt, dass zwei Typen von Kristallen vorlagen. Der eine Typ war das Spiegelbild des anderen. Er trennte die Kristalle voneinander und löste diese einzeln in Wasser auf, um ihre optische Drehung zu bestimmen. Dabei fand er heraus, dass ein Kristalltyp das reine Salz der (+)-Weinsäure und der andere Kristalltyp das reine Salz der (-)-Weinsäure war. Durch diese Erkenntnis postulierte er, dass die Bindungen am gesättigten Kohlenstoffatom tetraedisch sind.

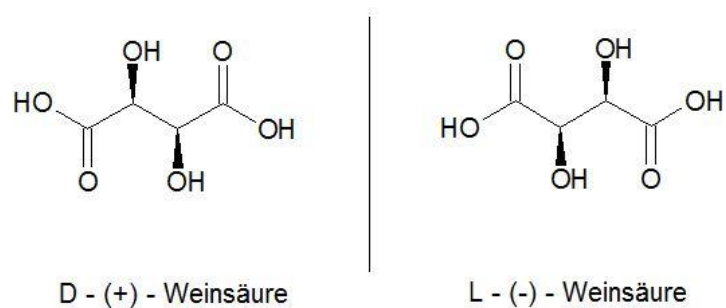


Abbildung 4 Struktur der D- und L-Weinsäure mit Spiegelebene

2.4 Der Katalysator Chiralidon®

In vorangegangenen Bachelorarbeiten, die von Herrn Prof. Dr. G. E. Jeromin betreut wurden, wurde ein „all-inclusiv Katalysator“ namens Chiralidon® R und Chiralidon® S entwickelt. Dieser Katalysator reduziert prochirale Carbonylverbindungen zu chiralen Hydroxyverbindungen. Das besondere an diesem Katalysator ist, dass alle Bestandteile im Katalysator enthalten sind. Der Katalysator besteht aus dem Enzym einer Alkoholdehydrogenase, dem Cofactor Nicotinamidadeninucleotidphosphat und Kaliumdihydrogenphosphat-/Dikaliumhydrogenphosphat-Puffer. Diese Mischung wird mit einem Superabsorber der Firma Evonik immobilisiert und getrocknet. Um die enantioselektive Reduktion zu starten, muss der entsprechende Katalysator Chiralidon® R oder S mit dem Substrat und dem passenden Lösemittel zusammengegeben werden. [12]

Mit diesem Katalysator sollen unterschiedlich para-substituierte Acetophenone umgesetzt werden. Die Substituenten der Acetophenone besitzen unterschiedliche σ -Konstanten entsprechend der Hammett-Gleichung.

2.5 Die Hammett-Gleichung

Einen Zusammenhang zwischen dem meta- oder para-Substituenten eines Benzolderivates und seiner Seitenketten-Reaktivität beschreibt die Hammett-Gleichung. Dieser Zusammenhang wurde 1937 durch die Arbeiten von Hammett und Burkhardt entdeckt. Zwei Formen der Hammett-Gleichung werden verwendet, zum einen für die Reaktionsgeschwindigkeit und zum anderen für das Reaktionsgleichgewicht. [6]

Für die Geschwindigkeiten:

$$\lg k = \lg k^0 + \rho \cdot \sigma$$

Für die Gleichgewichte:

$$\lg K = \lg K^0 + \rho \cdot \sigma$$

σ = Maß für den polaren Effekt relativ zu H

ρ = Maß für die Empfindlichkeit der Reaktion gegenüber polaren Einflüssen

k = Geschwindigkeitskonstante

K = Gleichgewichtskonstante

k^0 = Bezugswert der Geschwindigkeitskonstante

K^0 = Bezugswert der Gleichgewichtskonstante

Dabei beschreiben die k^0 - und K^0 -Werte die k - bzw. K -Werte für die unsubstituierte oder Bezugs-Verbindung, in unserem Fall Acetophenon. Das heißt, der Parasubstituent am Benzol ist ein Wasserstoff-Atom. Die Substituentenkonstante σ ist ein Maß für den polaren Effekt, relativ zum Wasserstoff-Atom des Substituenten R in einer bestimmten Position. Diese ist unabhängig von der Art der Reaktion. Die Reaktionskonstante ρ ist abhängig von der Art der Reaktion und von den Reaktionsbedingungen wie beispielsweise des Lösemittels und der Temperatur. ρ ist ein Maß für die Empfindlichkeit der Reaktion gegenüber polaren Einflüssen der Substituenten R. Die Hammett-Gleichung wird dazu verwendet, eine einfache lineare Regression zwischen $\lg k$ oder $\lg K$ und σ zu beschreiben. [7]

Die para-Substituenten haben neben den unterschiedlichen σ -Werten auch unterschiedliche Effekte. Unter anderem können die Substituenten auf den Benzolring mesomere und induktive Effekte der para-Substituenten wirken.

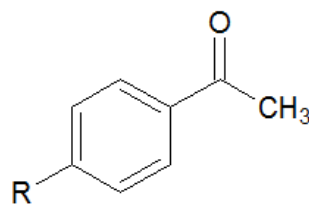


Abbildung 5 Acetophenon mit einem Rest auf Paraposition

In der untenstehenden Tabelle sind die σ -Werte angegeben, welche in dieser Arbeit eingesetzt worden sind: [8]

Substituent	σ -Wert des para-Substituenten
NH ₂	-0,66
OCH ₃	-0,27
CH ₃	-0,17
H	0,00
CL	0,23
OCOCH ₃	0,31
CHO	0,42
COCH ₃	0,50
CN	0,66
NO ₂	0,78

Tabelle 1 σ -Werte von unterschiedlichen para-Substituenten

2.5.1 Mesomerer Effekt

Der mesomere-Effekt wirkt über das π -Elektronensystem, indem π -Elektronen oder nichtbindende Elektronenpaare des Substituenten mit den π -Elektronen des Benzolrings in Wechselwirkung treten. Wenn der Substituent π -Elektronen zur Verfügung stellt, spricht man von einem +M-Effekt und wenn der Substituent π -Elektronen zu sich hinzieht, spricht man von einem -M-Effekt. [4]

2.5.2 Induktiver Effekt

Der induktive Effekt wird von der Elektronegativität des Substituenten gesteuert. Durch elektronegative Substituenten wird die σ -Bindung zum Ring-Kohlenstoff-Atom polarisiert, weil das Bindungselektronenpaar zum Substituenten gezogen wird. Daraus folgt eine Erniedrigung der Elektronendichte am Kohlenstoff-Atom und man spricht von einem -I-Effekt. Im gegenteiligen Fall, wenn der Substituent elektropositiv ist, wirkt dieser Elektronen schiebend und man spricht vom +I-Effekt. [4]

In folgender Tabelle sind die mesomeren und induktiven Effekte der in dieser Arbeit eingesetzten para-Substituenten aufgeführt:

Substituent	Mesomerer Effekt	Induktiver Effekt
NH ₂	+	-
OCH ₃	+	-
CH ₃	0	+
H	0	0
CL	+	-
OCOCH ₃	+	-
CHO	-	-
COCH ₃	-	-
CN	-	-
NO ₂	-	-

Tabelle 2 Induktive und mesomere Effekte von unterschiedlichen para-Substituenten [4, 5]

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Vorversuche: Reaktionen verschieden para-substituierter Acetophenone

Die Durchführung der Vorversuche dienen zur schnellen Beurteilung der Reaktionsfähigkeit der unterschiedlich para-substituierten Acetophenone. Es soll eine grobe Abschätzung gemacht werden, ob und wie schnell diese Ketone von den Katalysatoren Chiralidon® R & S reduziert werden.

3.1.1 Acetophenon

Als Bezugssubstrat für alle verwendeten Substrate wird Acetophenon verwendet. Acetophenon besitzt als para-Substituent ein Wasserstoffatom, welches den Null Wert darstellt. Wasserstoff besitzt weder einen mesomeren, noch einen induktiven Effekt und eignet sich durch diese Eigenschaft am Besten als Bezugssubstrat.

3.1.2 4-Chloracetophenon

Bei 4-Chloracetophenon hat der para-Substituent ein +M- und ein -I-Effekt. Chlor ist ein deaktivierender Substituent. Der Vorversuch zeigt, dass das Keton von den Katalysatoren Chiralidon® R & S wahrscheinlich enantiomerenrein reduziert wird. Weitere Details zum Reduktionsverhalten von 4-Chloracetophenon wird im Kapitel 3.2.2 besprochen.

3.1.3 4-Cyanoacetophenon

Der Parasubstituent von 4-Cyanoacetophenon besitzt einen -M- und -I-Effekt. Die Cyano-Gruppe ist ein deaktivierender Substituent. Der Vorversuch zeigt das 4-Chloracetophenon von den Katalysatoren Chiralidon® R & S reduziert wird. Weitere Details zum Reduktionsverhalten von 4-Chloracetophenon werden im Kapitel 3.2.4 besprochen.

3.1.4 4-Nitroacetophenon

Die Nitro-Gruppe hat ein –M- und –I-Effekt und zählt zu den deaktivierenden Substituenten. Im Vorversuch stellt sich heraus, dass dieses Keton wird von den Katalysatoren Chiralidon® R & S reduziert. Weitere Details zum Reduktionsverhalten werden im Kapitel 3.2.3 besprochen.

3.1.5 4-Methylacetophenon

Der Methyl-Substituent hat einen +I-Effekt und keinen mesomeren Effekt und zählt zu den aktivierenden para-Substituenten. Aus dem Vorversuch lässt sich schließen, dass 4-Methylacetophenon von den Katalysatoren Chiralidon® R & S reduziert wird. Weitere Details zum Reduktionsverhalten von 4-Methylacetophenon werden im Kapitel 3.2.5 besprochen.

3.1.6 4-Methoxyacetophenon

Die Methoxy-Gruppe als para-Substituent zeigt einen +M- und –I-Effekt. Die Methoxy-Gruppe ist ein aktivierender Substituent. Der Vorversuch zeigt, dass 4-Methoxyacetophenon von den Katalysatoren Chiralidon® R & S reduziert wird. Weitere Details zum Reduktionsverhalten von 4-Methoxyacetophenon werden im Kapitel 3.2.8 besprochen.

3.1.7 4-Aminoacetophenon

Die Amino-Gruppe als para-Substituent zeigt einen +M- und –I-Effekt. Dieser Substituent gehört zu den aktivierenden Substituenten. Der Vorversuch zeigt, dass 4-Aminoacetophenon von den Katalysatoren Chiralidon® R & S reduziert wird. Weitere Details zum Reduktionsverhalten von 4-Aminoacetophenon werden im Kapitel 3.2.7 besprochen.

3.1.8 4-Acetoxyacetophenon

Die Acetoxy-Gruppe hat einen +M- und –I-Effekt. Dieser Substituent hat einen desaktivierenden Effekt beim Reduktionsverhalten. 4-Acetoxyacetophenon wird von den Katalysatoren Chiralidon® R & S zum Alkohol reduziert. Weitere Details zum Reduktionsverhalten von 4-Acetoxyacetophenon werden im Kapitel 3.2.6 besprochen.

3.1.9 1,4-Diacetylbenzol

Bei der Reduktion von 1,4-Diacetylbenzol sind zwei Keto-Gruppen vorhanden die reduziert werden können. Wie in Abb. 9 zu sehen ist, werden wahrscheinlich beide Keton-Gruppen zum Alkohol reduziert, da nur ein Fleck des Alkohols bei der DC zu sehen ist. Wenn eine Keto-Gruppe reduziert werden würde, wären zwei Alkohol-Flecken sichtbar. Eine weitere Möglichkeit ist, dass nie beide Keto-Gruppen reduziert worden sind, sondern immer nur eine. Sollte das der Fall sein, haben wir einen sehr selektiven Katalysator für die Reduktion prochiraler Keto-Verbindungen gefunden. Um diese Theory zu stützen müssten weitere Versuche in diesem Bereich gemacht werden.

Das 1,4-Diacetylbenzol hat einen –M- und –I-Effekt. Dieser Substituent gehört zu den desaktivierenden para-Substituenten. Der Vorversuch zeigt, dass 1,4-Diacetylbenzol von den Katalysatoren Chiralidon® R & S reduziert wird. Weitere Details zum Reduktionsverhalten werden im Kapitel 3.2.9 besprochen.

3.1.10 4-Acetylbenzaldehyd

Von diesem Keton konnte kein Vorversuch durchgeführt werden, da zum diesem Zeitpunkt nicht feststand ob dieses Keton Bestandteil dieser Untersuchung sein wird.

3.1.11 Zusammenfassung der Ergebnisse

Nachdem alle Vorversuche beendet sind, kann eine grobe Vorhersage über die Reaktionsfähigkeit und Reaktionsgeschwindigkeit der einzelnen Ketone gemacht werden. In der unten stehenden Tabelle sind die Ergebnisse dargestellt.

Keton	Bewertung
Acetophenon	0
4-Chloracetophenon	+
4-Cyanoacetophenon	++
4-Nitroacetophenon	++
4-Methylacetophenon	--
4-Methoxyacetophenon	--
4-Aminoacetophenon	-
4-Acetoxyacetophenon	--
1,4-Diacetylbenzol	+

Tabelle 3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Vorversuchen

- 0 → Nullwert/Bezugswert
- + → reagiert schneller als Nullwert
- ++ → reagiert deutlich schneller als Nullwert
- → reagiert langsamer als Nullwert
- → reagiert deutlich langsamer als Nullwert

3.2 Großansätze der unterschiedlich para-Substituierten Acetophenon

Diese Arbeit befasst sich mit dem Reduktionsverhalten unterschiedlich para-substituierter Acetophenone. Zur genauen Untersuchung des Reduktionsverhaltens werden mit Hilfe großer Ansätze 10 unterschiedliche para-substituierte Acetophenone mit den Katalysatoren Chiralidon® R & S enantioselektiv reduziert. Die Reaktionsgeschwindigkeit der mit dem Katalysator Chiralidon® R & S reduzierten Ketone wird mit Hilfe eines Gaschromatographen untersucht. Die aus der gaschromatographischen Untersuchung erhaltenen Messwerten dienen zur Berechnung der Reaktionsgeschwindigkeit und des Reaktionsgleichgewichtes. Die Reaktionsgeschwindigkeit muss im linearen Bereich berechnet werden, damit die Anfangsgeschwindigkeit möglichst genau berechnet wird. Das Reaktionsgleichgewicht wird mit dem letzten Messwert berechnet, damit keine Geschwindigkeit der Reaktion die Werte fälschen. Mit folgenden Formeln werden die Reaktionsgeschwindigkeit, die logarithmische Reaktionsgeschwindigkeit, das Reaktionsgleichgewicht und das logarithmische Reaktionsgleichgewicht berechnet:

Für die Reaktionsgeschwindigkeiten:

$$k = \frac{\text{Umsatz in \%}}{\text{Reaktionszeit in Minuten}}$$

Für das Reaktionsgleichgewicht

$$K = \frac{\text{Peakfläche Keton}}{\text{Peakfläche Alkohol}}$$

Für die logarithmischen Geschwindigkeiten für die Hammett-Gleichung:

$$\lg k = \lg k^0 + \rho \cdot \sigma$$

Für die logarithmischen Gleichgewichte für die Hammett-Gleichung

$$\lg K = \lg K^0 + \rho \cdot \sigma$$

σ = Maß für den polaren Effekt relativ zu H

ρ = Maß für die Empfindlichkeit der Reaktion gegenüber polaren Einflüssen

k = Geschwindigkeitskonstante

K = Gleichgewichtskonstante

k^0 = Bezugswert der Geschwindigkeitskonstante

K^0 = Bezugswert der Gleichgewichtskonstante

3.2.1 Acetophenon

Als Null Wert oder Bezugssubstanz wird Acetophenon verwendet, da der para-Substituent Wasserstoff weder mesomere noch induktive Effekte aufweist. Acetophenon ist die verwendete Bezugssubstanz bei der Darstellung der Reaktionsgeschwindigkeiten gegen die σ -Werte. Dabei ist hier die σ -Konstante von Wasserstoff zu nehmen, da Wasserstoff der para-Substituent von Acetophenon ist. Die Reaktionsgeschwindigkeit wird von den ersten 120 Minuten der Reaktion ermittelt. Dieser Bereich ist linear und eignet sich am besten für die Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeit und für die Ermittlung der Reaktionsgeschwindigkeit nach der Hammett-Gleichung. Die so ermittelte Reaktionsgeschwindigkeit wird gegen die σ -Konstante aufgetragen, um einen möglichen Zusammenhang zu finden.

3.2.1.1 Chiralidon® S

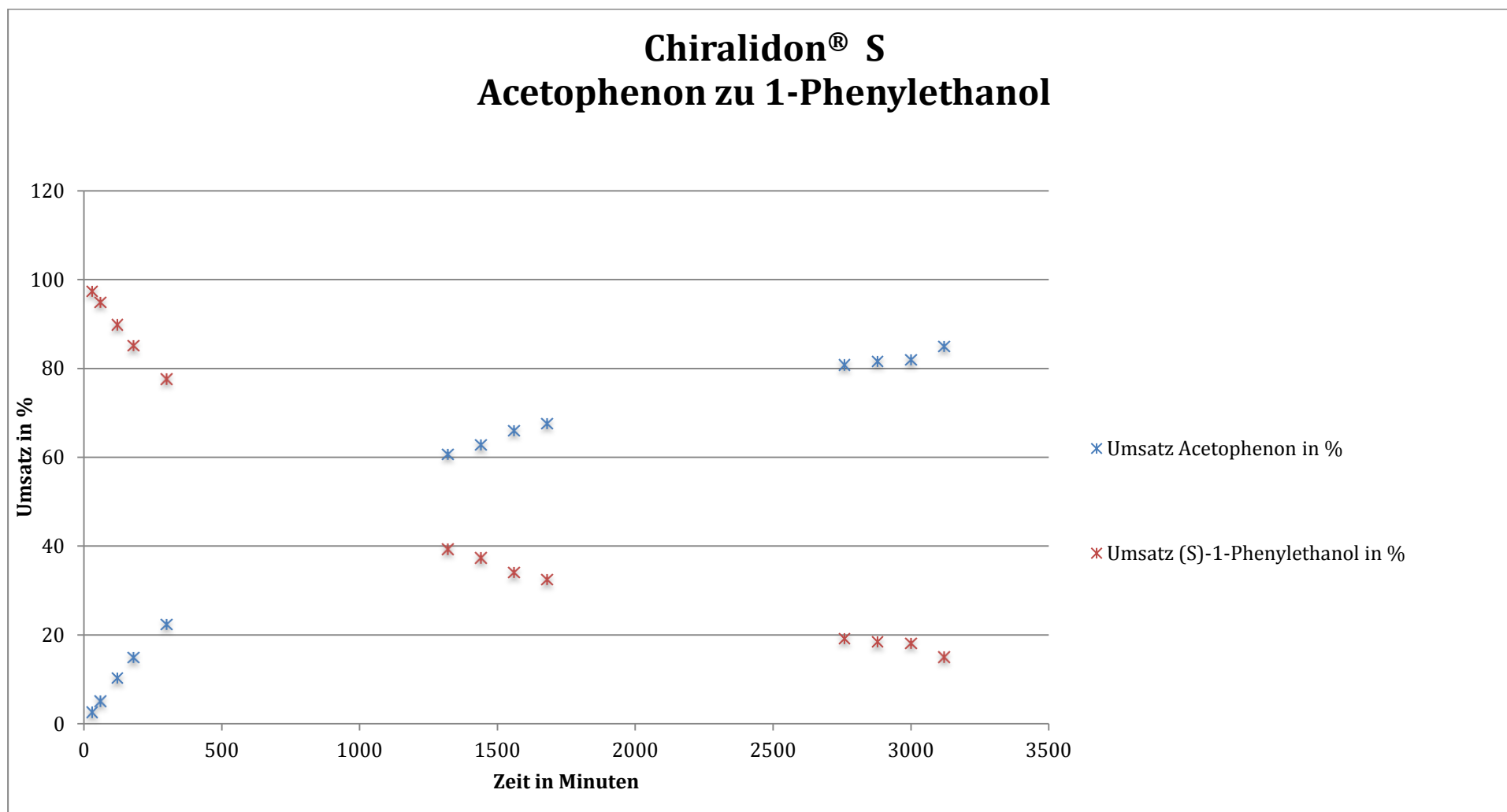
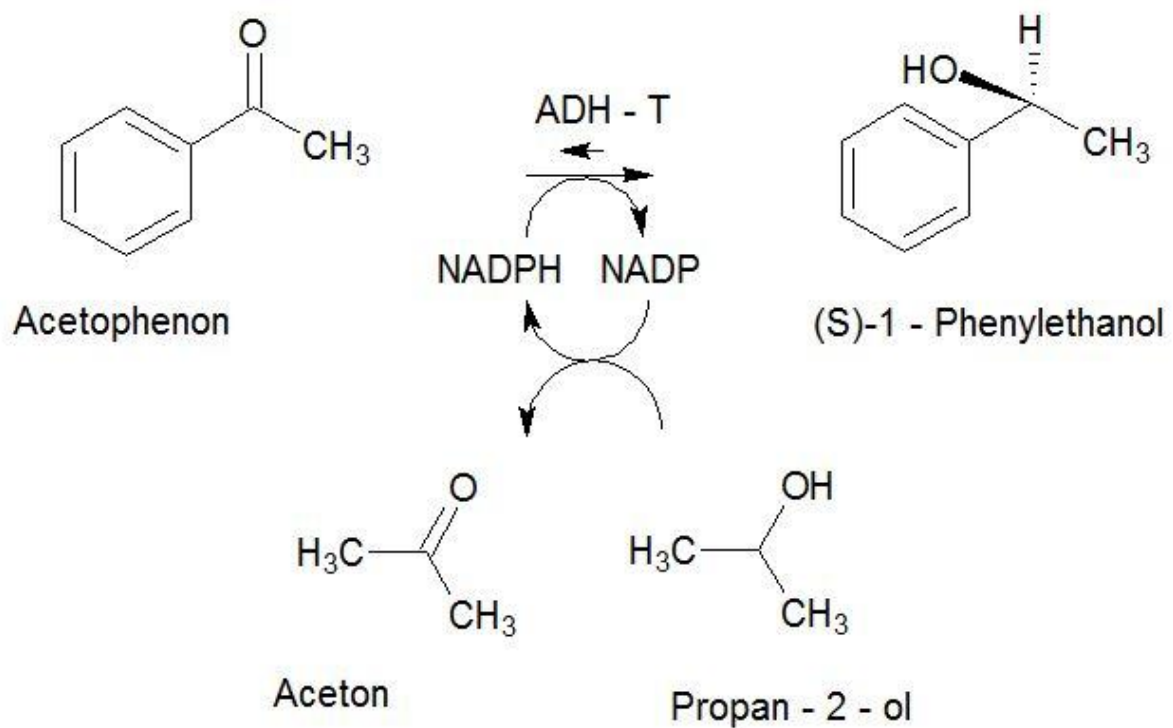


Diagramm 3 Reaktionsverlauf von Acetophenon zu 1-Phenylethanol mit Chiralidon® S als Katalysator

Reaktionsmechanismus:



Reaktionsschema 2 Reaktion von Acetophenon zu (S)-1-Phenylethanol

Ergebnis:

Die durch den Katalysator Chiralidon® S unterstützte Reduktion von Acetophenon zu (S)-1-Phenylethanol bildet den Bezugswert der folgenden Reduktionen für den Katalysator Chiralidon® S. Dabei wird die Reaktionsgeschwindigkeit bis 120 Minuten Reaktionszeit berechnet, weil dies der lineare Bereich der Reaktionsgeschwindigkeit ist. Das Reaktionsgleichgewicht wird aus den letzten gemessenen Werten berechnet, weil dort das Reaktionsgleichgewicht am wahrscheinlichsten vorliegt.

$$k = 0,08$$

$$K = 5,67$$

$$\log k = -1,09$$

$$\log K = 0,75$$

3.2.1. Chiralidon® R

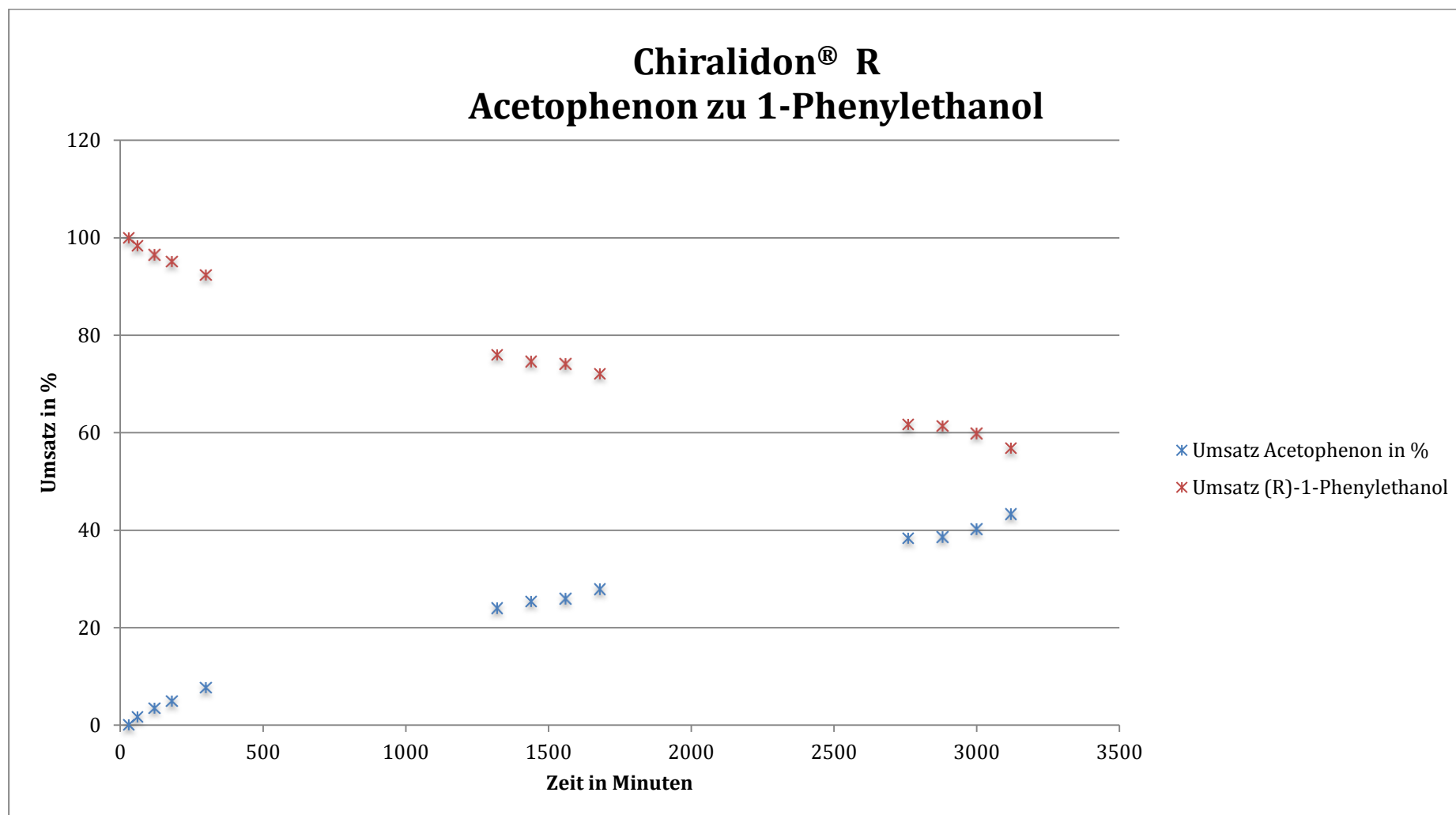
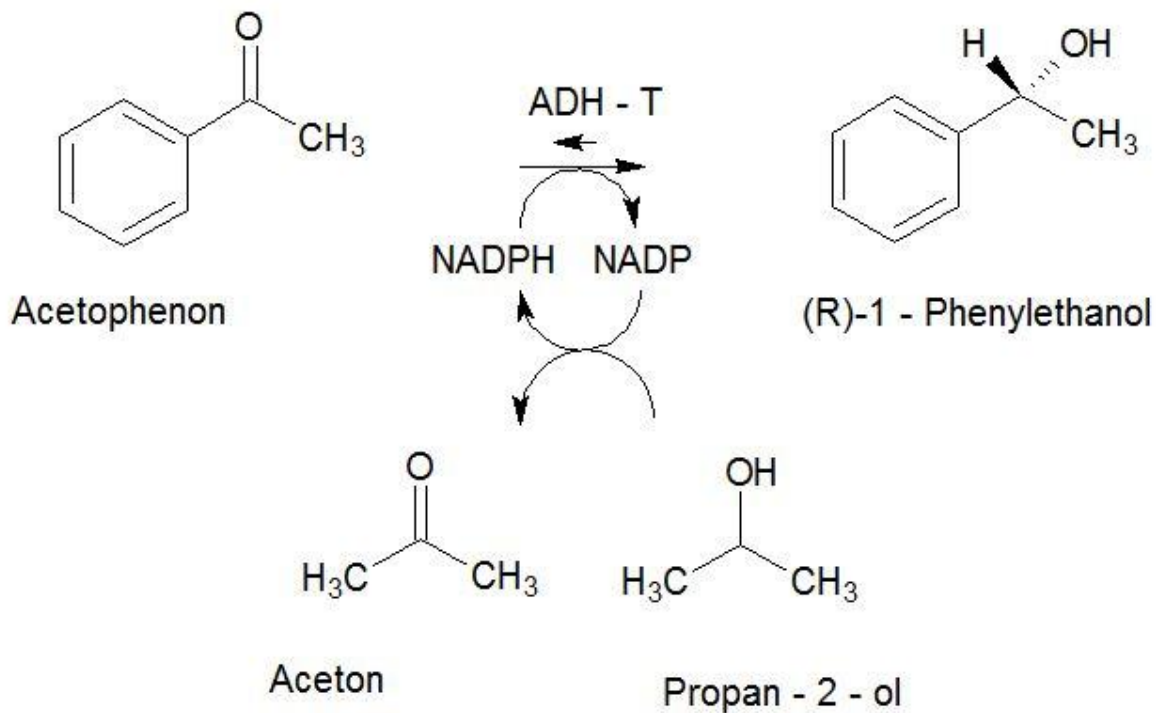


Diagramm 4 Reaktionsverlauf von Acetophenon zu 1-Phenylethanol mit Chiralidon® R als Katalysator

Reaktionsgleichung:



Reaktionsschema 3 Reaktion von Acetophenon zu (R)-1-Phenylethanol

Ergebnis:

Die mit dem Katalysator Chiralidon® R unterstützte Reduktion von Acetophenon dient ebenfalls als Bezugswert für die folgenden Chiralidon® R unterstützten Reduktionen. Auch hier wird die Reaktionsgeschwindigkeit aus den bei 120 Minuten gemessenen Werten berechnet, da dort die lineare Reaktionsgeschwindigkeit vorhanden ist. Das Reaktionsgleichgewicht wird aus den letzten gemessenen Werten berechnet. Hier ist das Gleichgewicht der Reaktion am wahrscheinlichsten vorzufinden.

$$k = 0,04$$

$$K = 0,67$$

$$\log k = -1,40$$

$$\log K = -0,17$$

3.2.2 4-Chloracetophenon

3.2.2.1 Chiralidon® S

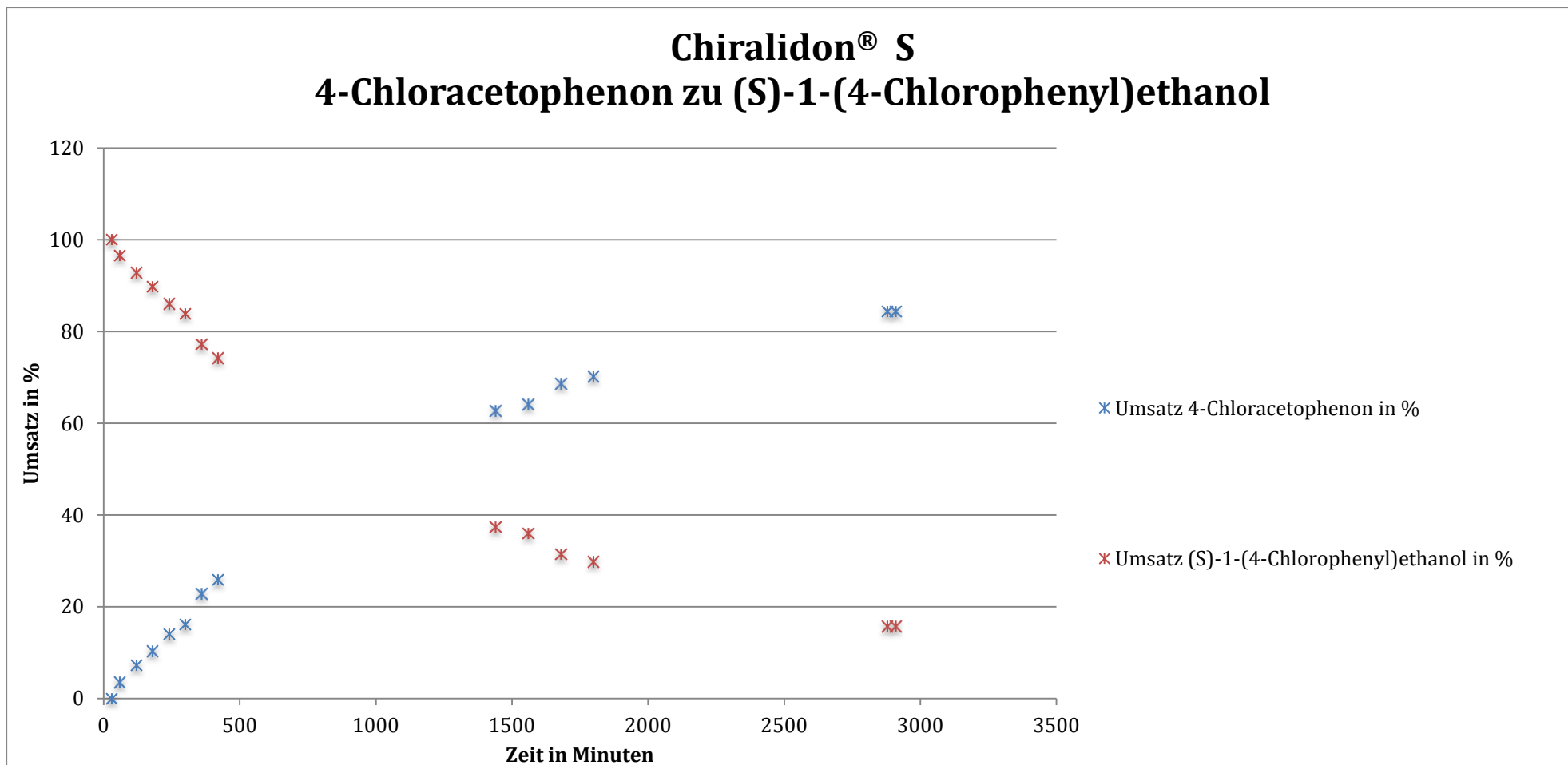
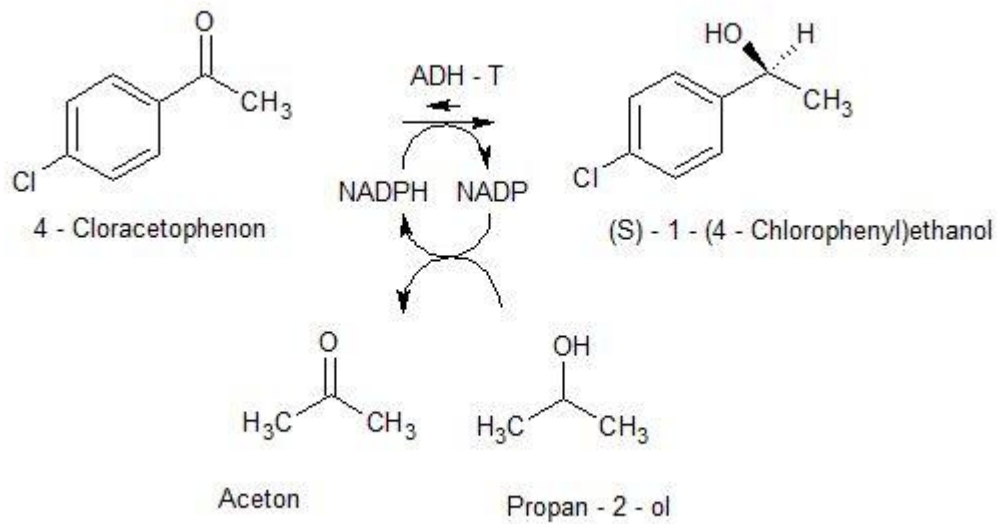


Diagramm 5 Reaktionsverlauf von 4-Chloracetophenon zu 1-Phenylethanol mit Chiralidon® R als Katalysator

Reaktionsmechanismus:



Reaktionsschema 4 Reaktion von 4-Chloracetophenon zu (S)-1-(4-Chlorphenyl)ethanol

Ergebnis:

4-Chloracetophenon ist ein Acetophenon mit einem aktivierenden para-Substituent. Im Diagramm ist zu sehen, dass die Reduktion zum Alkohol ähnlich schnell ist wie beim Acetophenon. Es wird nur eine kleine Abweichung vom Null Wert Acetophenon zu sehen sein. Der Zusammenhang der Reaktionsgeschwindigkeiten wird im Diagramm 28 und die des Reaktionsgleichgewichts im Diagramm 34 dargestellt.

$$k = 0,06$$

$$K = 5,37$$

$$\log k = -1,22$$

$$\log K = 0,73$$

3.2.2.2 Chiralidon® R

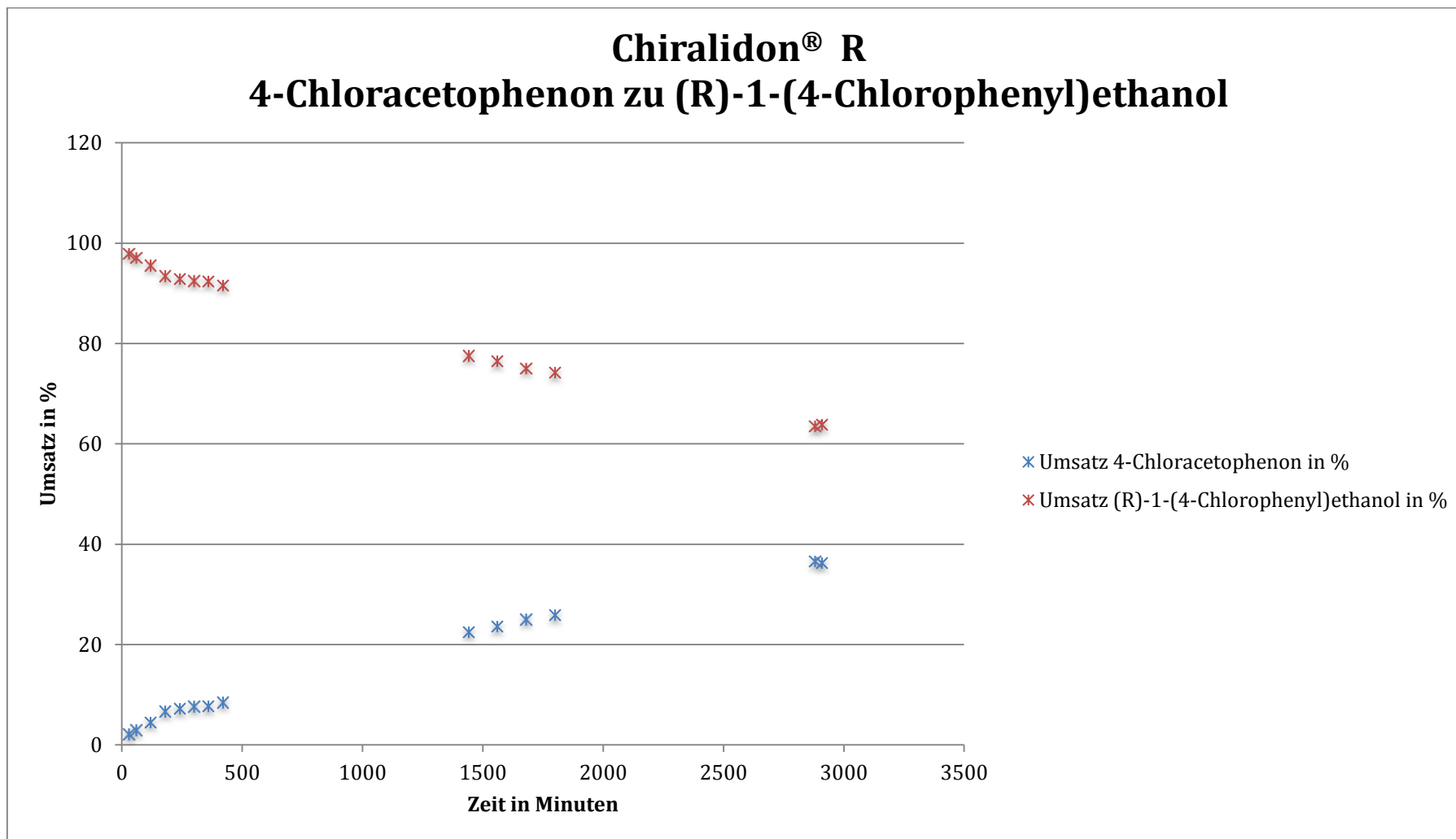
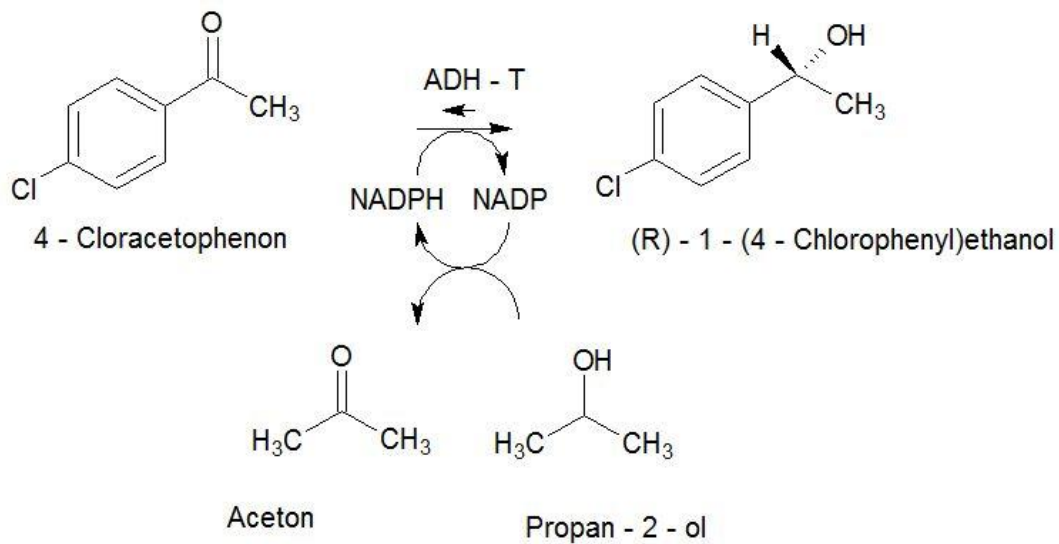


Diagramm 6 Reaktionsverlauf von 4-Chloracetophenon zu (R)-1-(4-Chlorphenyl)ethanol

Reaktionsmechanismus:



Reaktionsschema 5 Reaktion von 4-Chloracetophenon zu (R)-1-(4-Chlorphenyl)ethanol

Ergebnis:

Die Reduktion von 4-Chloracetophenon mit Hilfe des Katalysators Chiralidon® R zeigt einen ähnlichen Verlauf wie die des Acetophenons. Die Reaktionsgeschwindigkeiten unterscheiden sich nur minimal. Im Reaktionsgleichgewicht ist ebenfalls nur ein kleiner Unterschied festzustellen. Der Zusammenhang der Reaktionsgeschwindigkeiten wird im Diagramm 29 und die des Reaktionsgleichgewichts im Diagramm 35 dargestellt.

$$k = 0,04$$

$$K = 0,57$$

$$\log k = -1,40$$

$$\log K = -0,24$$

3.2.3 4-Nitroacetophenon

3.2.3.1 Chiralidon® S

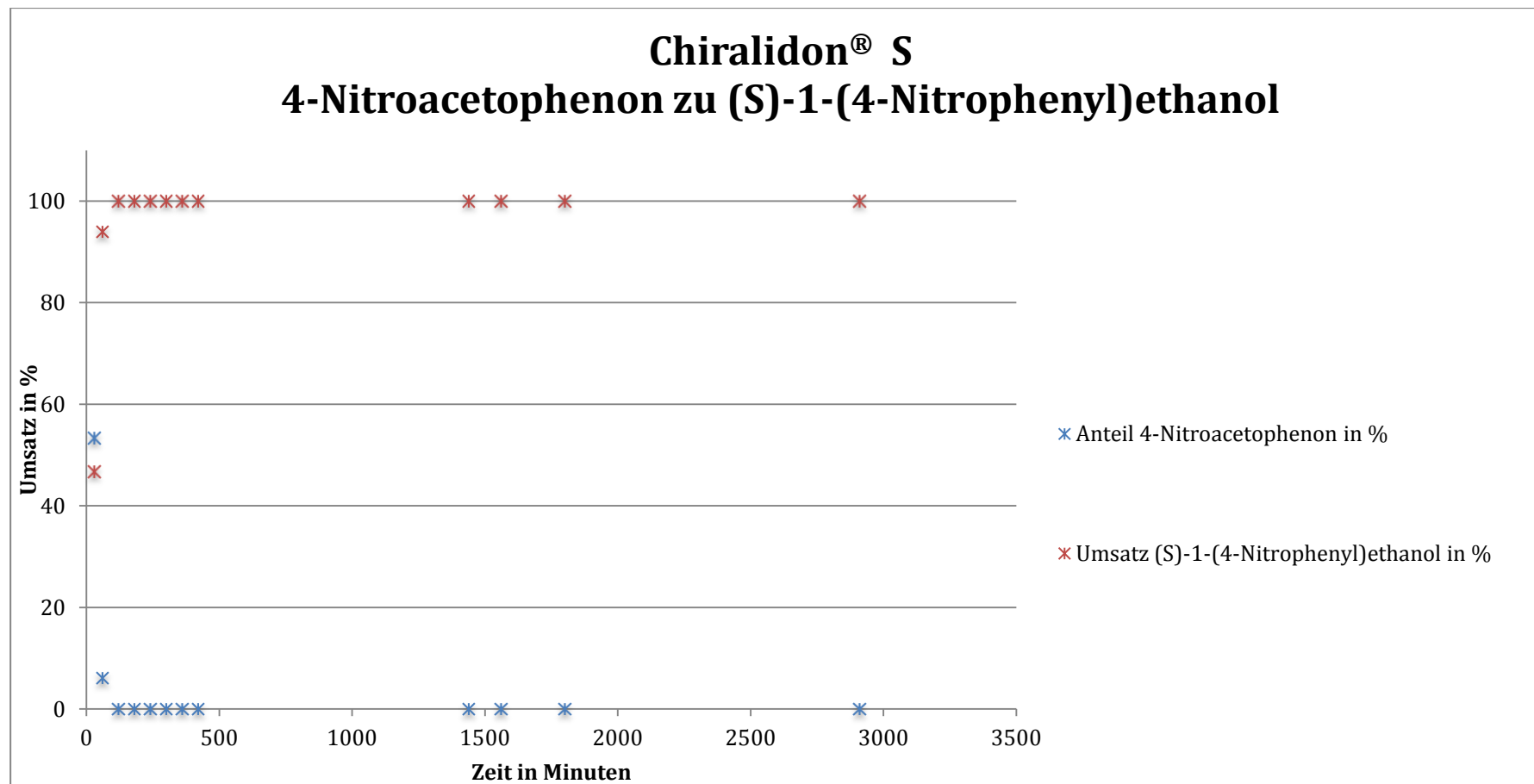
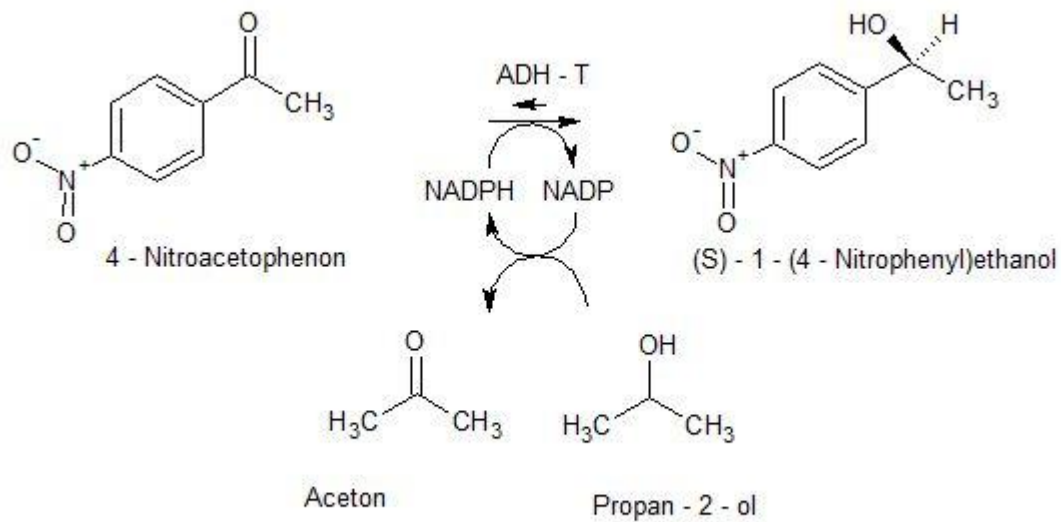


Diagramm 7 Reaktionsverlauf von 4-Nitroacetophenon zu (S)-1-(4Nitrophenyl)ethanol

Reaktionsmechanismus:



Reaktionsschema 6 Reaktion von 4-Nitroacetophenon zu (S)-1-(4Nitrophenyl)ethanol

Ergebnis:

Die Nitro-Gruppe im 4-Nitroacetophenon gehört zu den desaktivierenden Substituenten des Acetophenons. Im Vergleich zum Bezugssubstanz wurde 4-Nitroacetophenon mit Hilfe des Katalysators Chiralidon® S deutlich schneller und vollständiger umgesetzt als das Acetophenon. Diese Erkenntnis zeigt einen Zusammenhang des para-Substituenten und der Reaktionsgeschwindigkeit. Zudem ist eine fast Vollständige Umsetzung zum Alkohol zu beobachten. Auch hier ist ein Zusammenhang zwischen dem Reaktionsgleichgewicht und dem para-Substituenten festzustellen.

$$k = 0,83$$

$$K = 999,00$$

$$\log k = -0,81$$

$$\log K = 3,00$$

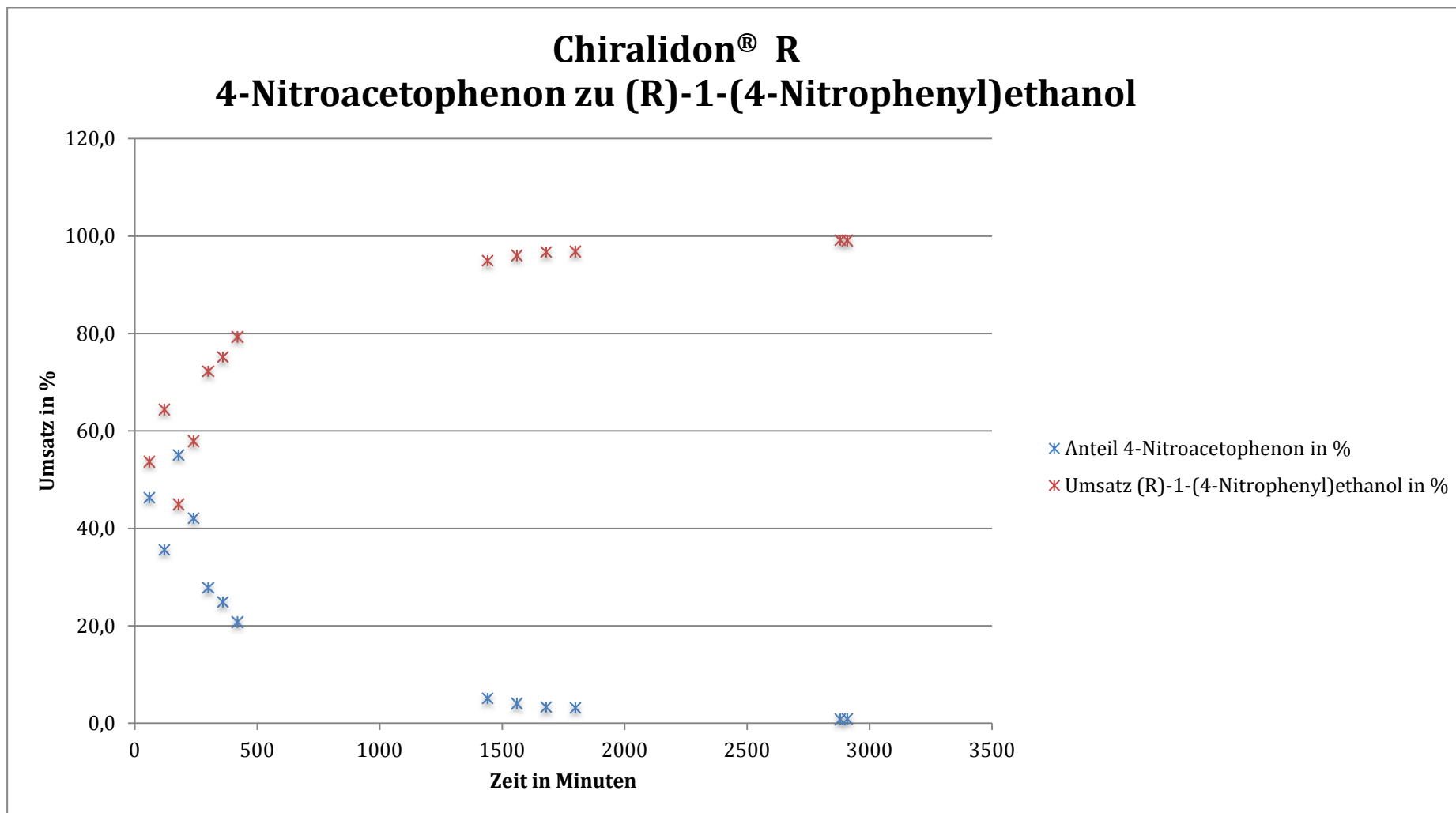
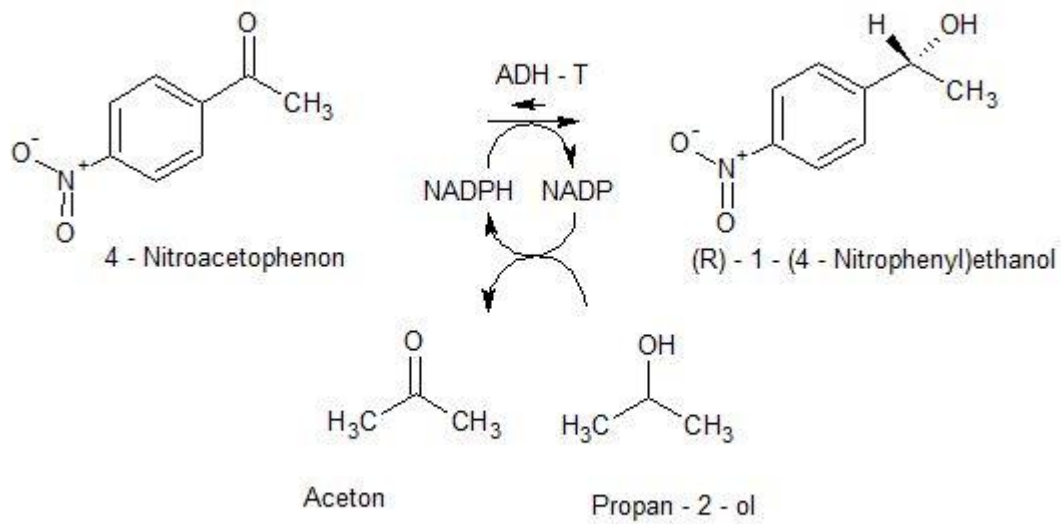


Diagramm 8 Reaktionsverlauf von 4-Nitroacetophenon zu (R)-1-(4Nitrophenyl)ethanol

Reaktionmechanismus:



Reaktionsschema 7 Reaktion von 4-Nitroacetophenon zu (R)-1-(4Nitrophenyl)ethanol

Ergebnis:

Im Vergleich zur Bezugssubstanz, zeigt die Reduktion von 4-Nitroacetophenon mit Hilfe des Katalysators Chiralidon® R eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit. Der desaktivierende para-Substituent begünstigt die Reduktion des Ketons katalysiert durch Chiralidon® R. Der Zusammenhang der Reaktionsgeschwindigkeiten wird im Diagramm 30 und die des Reaktionsgleichgewichts im Diagramm 36 dargestellt.

$$k = 0,54$$

$$K = 110,11$$

$$\log k = -0,27$$

$$\log K = 2,04$$

3.2.4 4-Cyanoacetophenon

3.2.4.1 Chiralidon® S

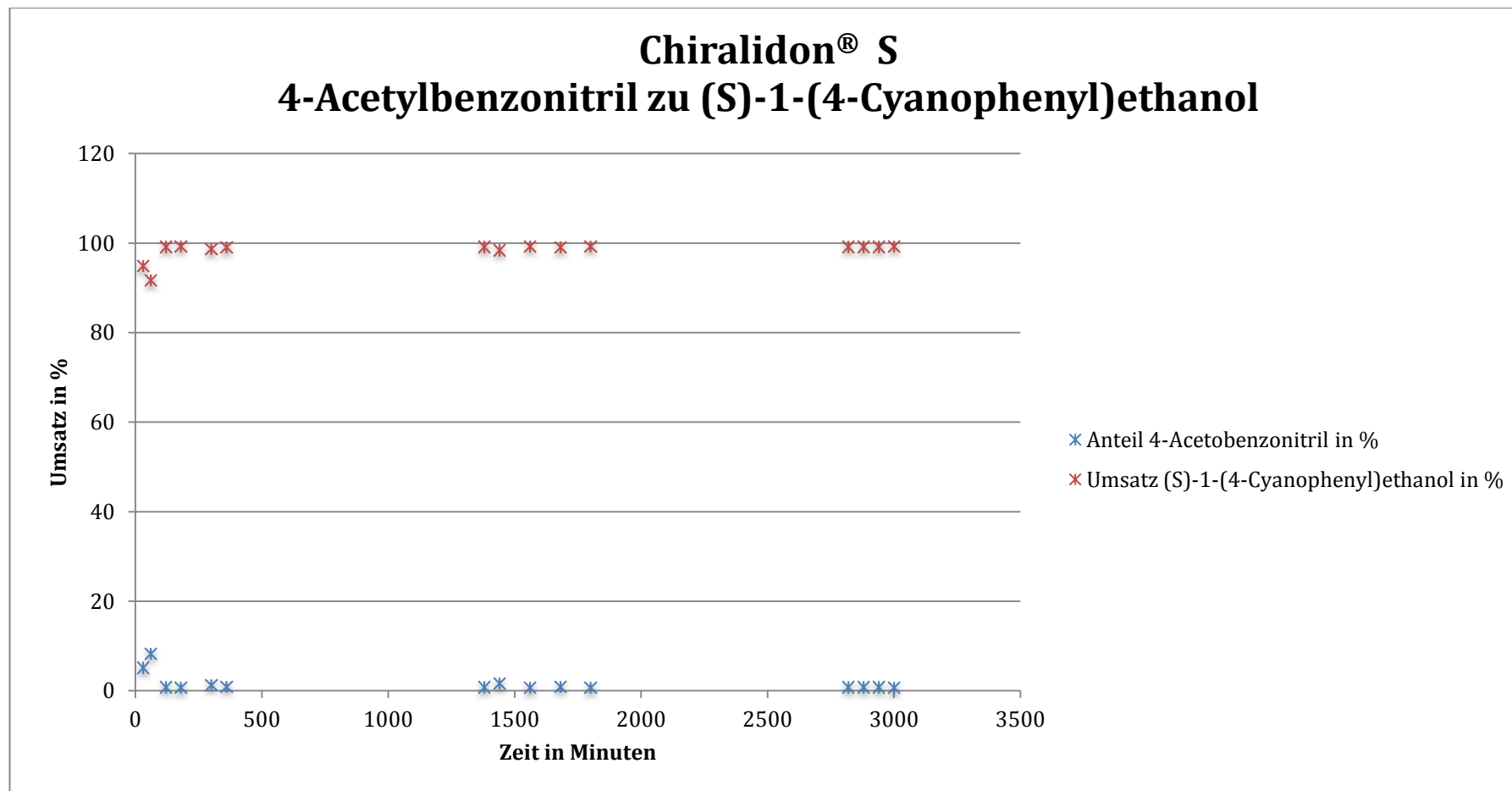
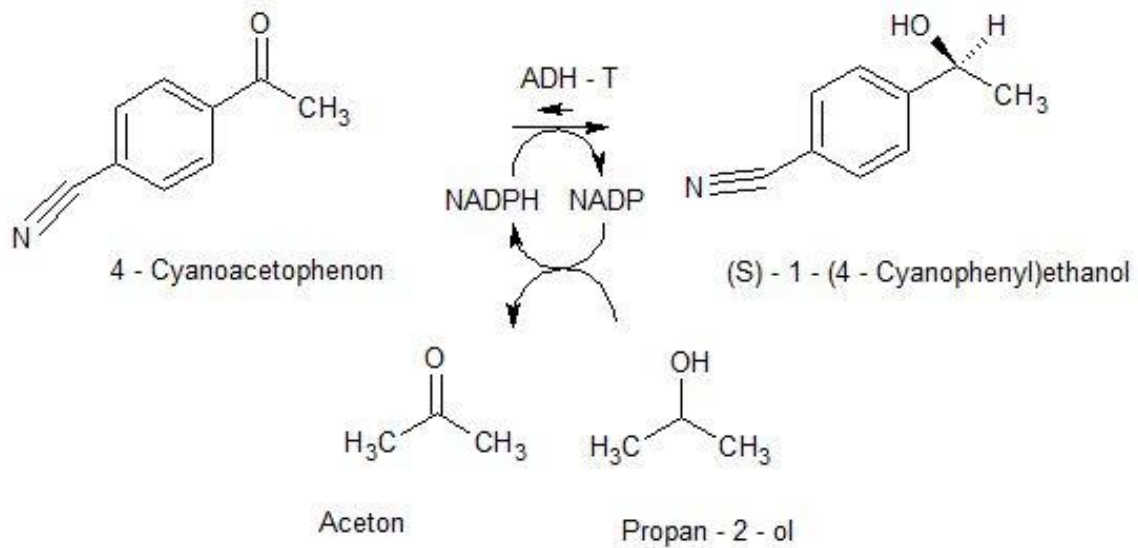


Diagramm 9 Reaktionsverlauf von 4-Cyanoacetophenon zu (S)-1-(4-Cyanophenyl)ethanol

Reaktionsmechanismus:



Reaktionsschema 8 Reaktion von 4-Cyanoacetophenon zu (S)-1-(4-Cyanophenyl)ethanol

Ergebnis:

Die Chiralidon S unterstützte Reduktion von 4-Cyanoacetophenon wird durch die desaktivierende Cyano-Gruppe begünstigt. Im Vergleich zur Bezugssubstanz Acetophenon ist eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit festzustellen. Auch das Reaktionsgleichgewicht ist deutlich größer als bei der Bezugssubstanz. Alle gemessenen Werte lassen auf einen Zusammenhang des para-Substituenten und der Reaktionsgeschwindigkeit und des Reaktionsgleichgewichts schließen.

$$k = 0,83$$

$$K = 141,86$$

$$\log k = -0,08$$

$$\log K = 2,15$$

3.2.4.2 Chiralidon® R

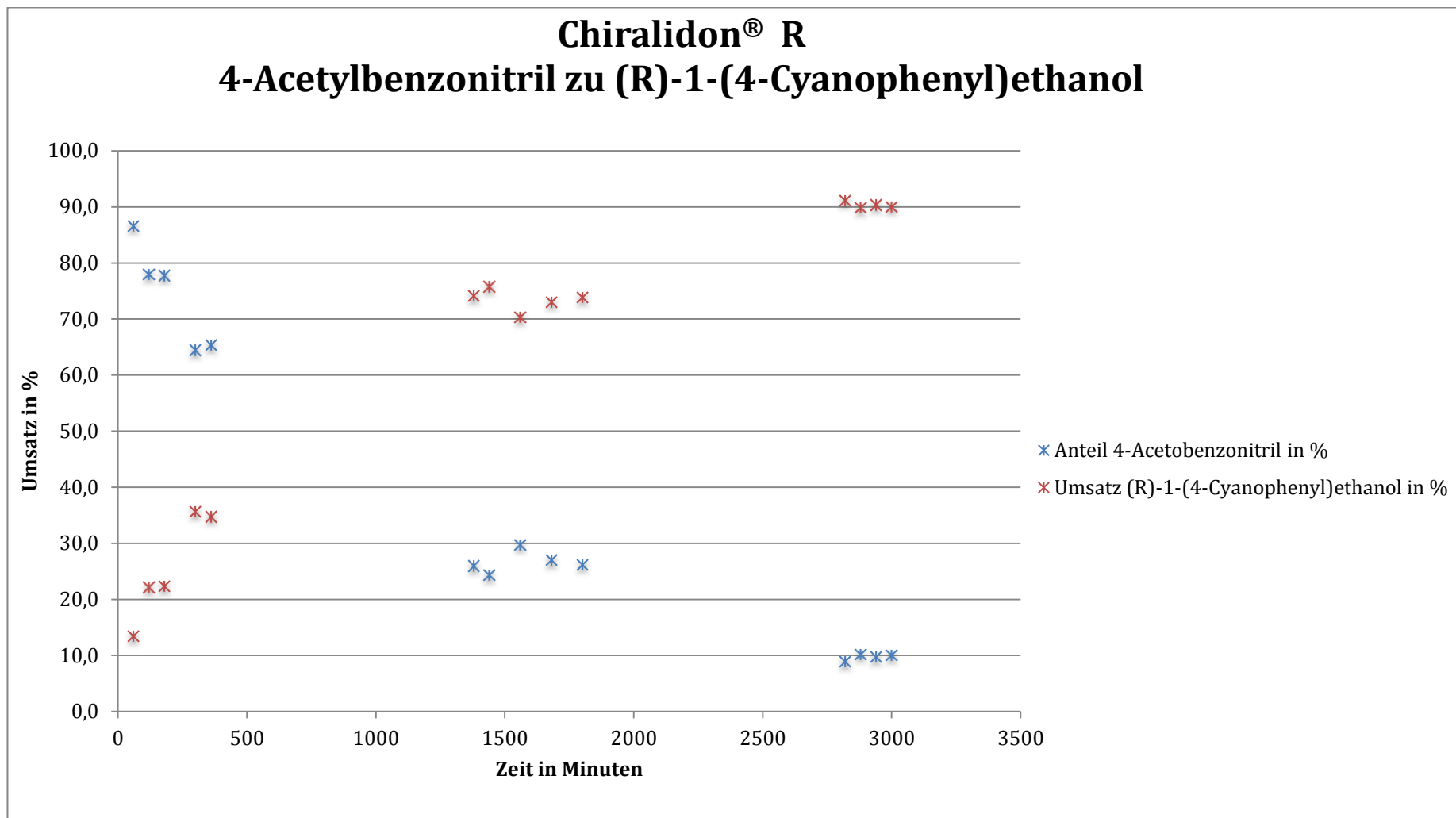
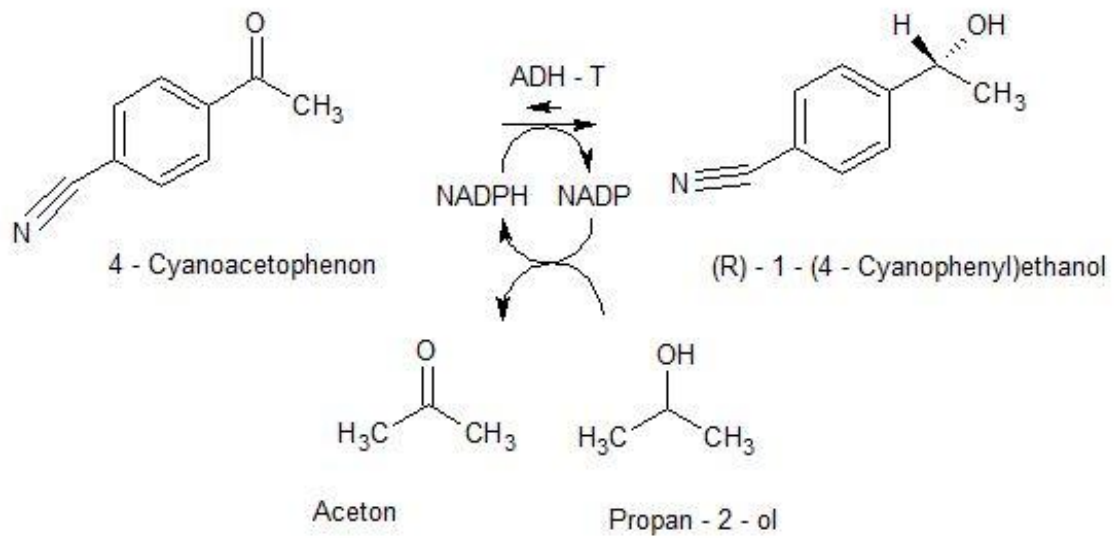


Diagramm 10 Reaktionsverlauf von 4-Cyanoacetophenon zu (R)-1-(4-Cyanophenyl)ethanol

Reaktionsmechanismus:



Reaktionsschema 9 Reaktion von 4-Cyanoacetophenon zu (R)-1-(4-Cyanophenyl)ethanol

Ergebnis:

Die Chiralidon® R unterstützte Katalyse von 4-Cyanoacetophenon zeigt eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit als die Bezugssubstanz. Auch das Reaktionsgleichgewicht ist höher als bei der Bezugssubstanz. Der Zusammenhang der Reaktionsgeschwindigkeiten wird im Diagramm 30 und die des Reaktionsgleichgewichts im Diagramm 36 dargestellt.

$$k = 0,54$$

$$K = 9,00$$

$$\log k = -0,27$$

$$\log K = 0,95$$

3.2.5 4-Methylacetophenon

3.2.5.1 Chiralidon® S

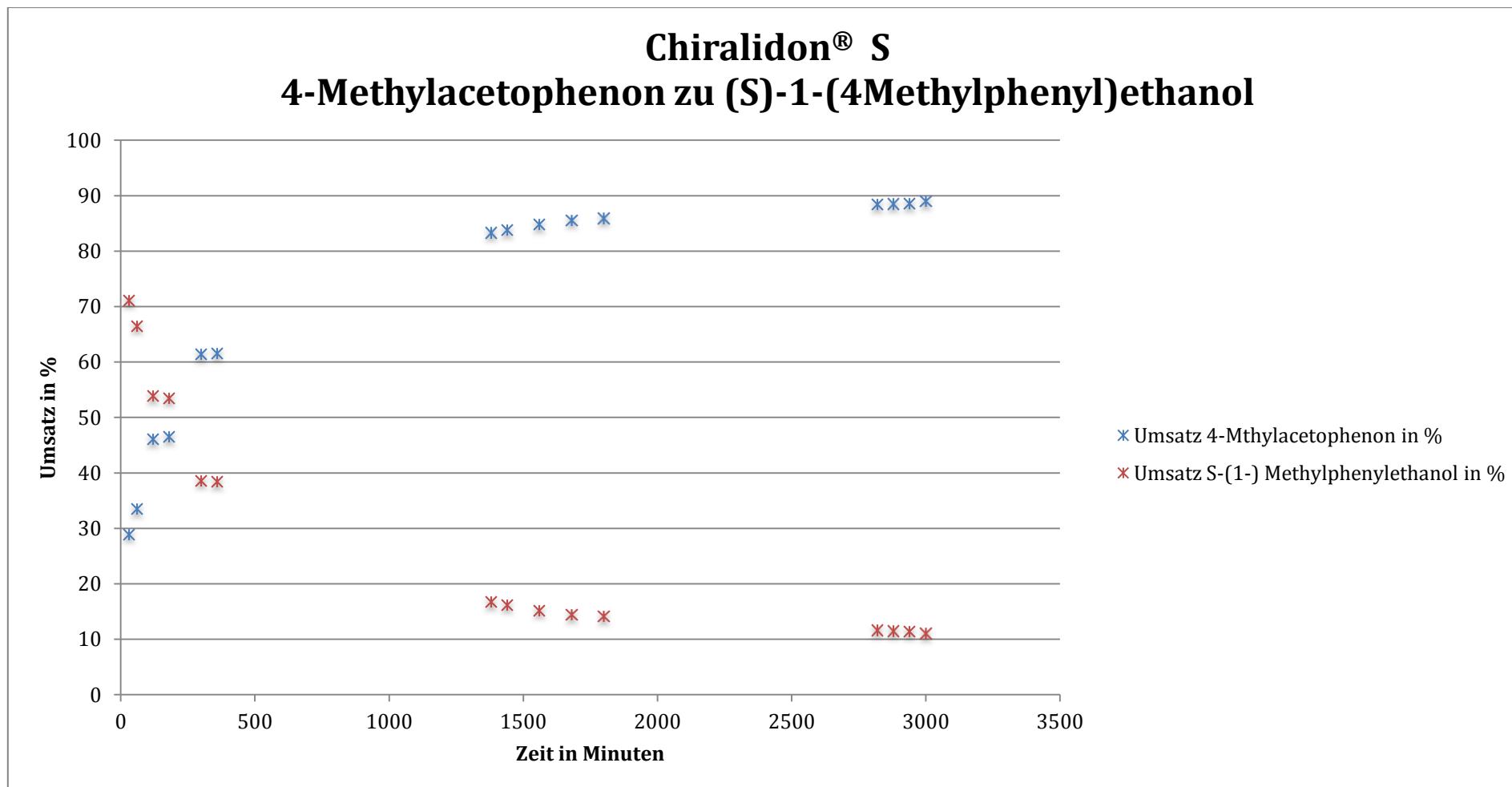
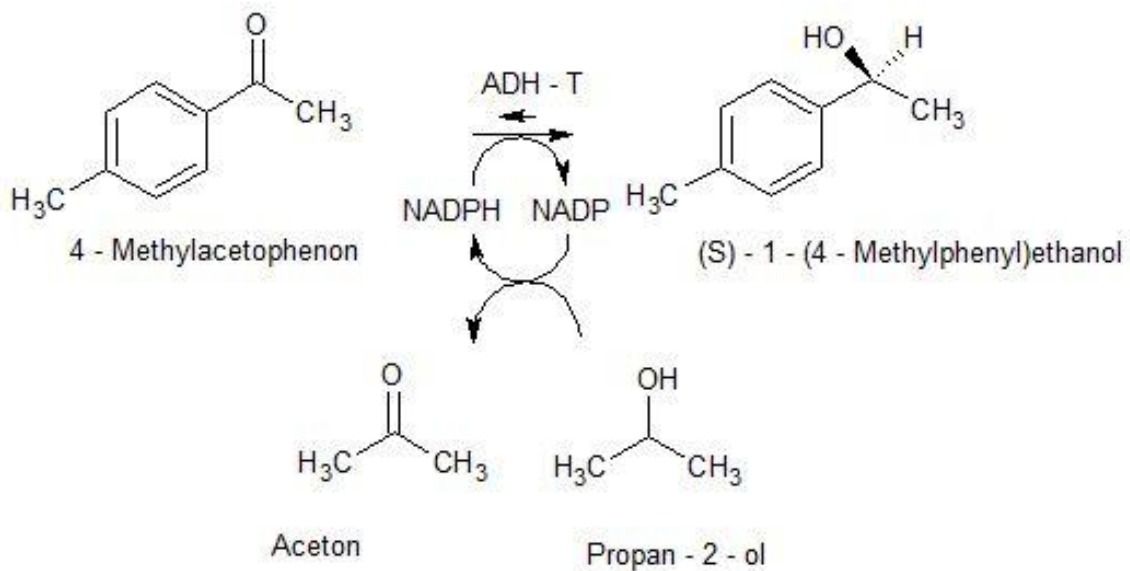


Diagramm 11 Reaktionsverlauf von 4-Methylacetophenon zu (S)-1-(4-Methylphenyl)ethanol

Reaktionsmechanismus:



Reaktionsschema 10 Reaktion von 4-Methylacetophenon zu (S)-1-(4-Methylphenyl)ethanol

Ergebnis:

Die Methyl-Gruppe ist ein aktivierender para-Substituent. Die Chiralidon® S unterstützte Reduktion des 4-Methylacetophenons wird durch den para-Substituenten begünstigt. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist deutlich höher als bei der Bezugssubstanz. Das Reaktionsgleichgewicht wird schneller als bei der Bezugssubstanz erreicht und hat einen größeren Produktanteil. Der Zusammenhang der Reaktionsgeschwindigkeiten wird im Diagramm 28 und die des Reaktionsgleichgewichts im Diagramm 34 dargestellt.

$$k = 0,38$$

$$K = 8,09$$

$$\log k = -0,42$$

$$\log K = 0,91$$

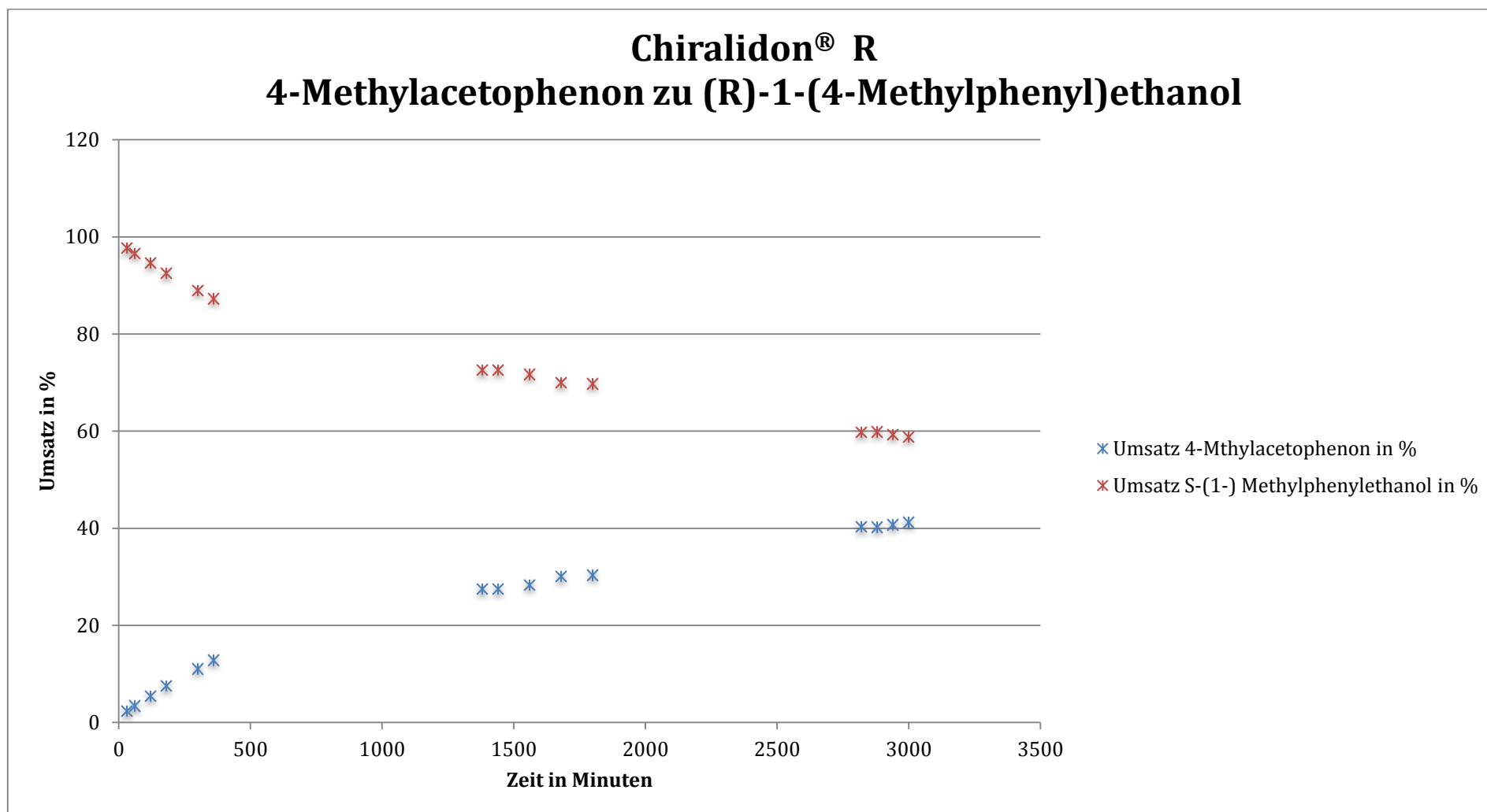
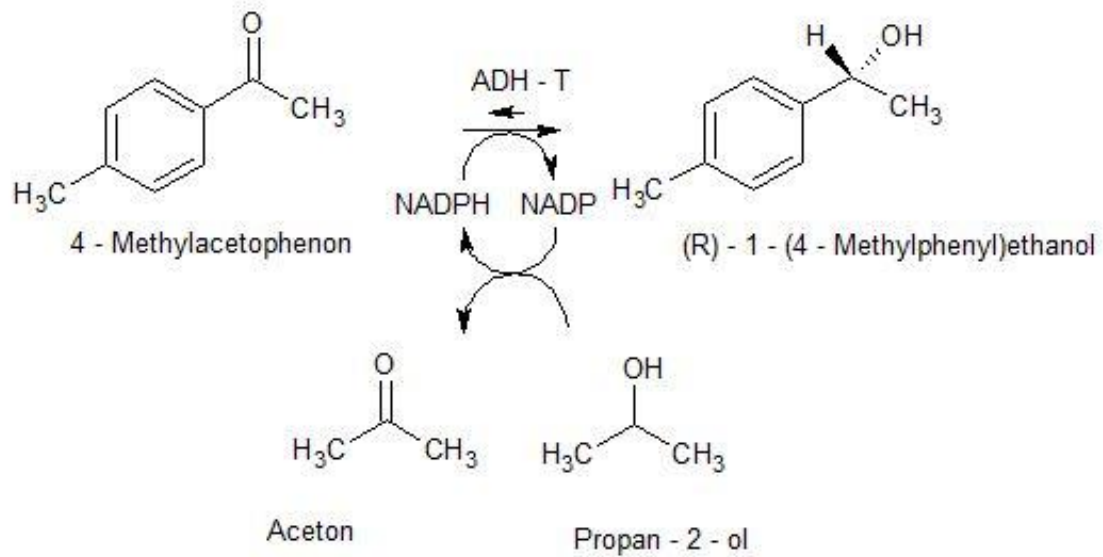


Diagramm 12 Reaktionsverlauf von 4-Methylacetophenon zu (R)-1-(4-Methylphenyl)ethanol

Reaktionsmechanismus:



Reaktionsschema 11 Reaktion von 4-Methylacetophenon zu (R)-1-(4-Methylphenyl)ethanol

Ergebnis:

Im Gegensatz zu der Chiralidon® S unterstützten Reduktion von 4-Methylacetophenon, ist die Chiralidon® R unterstützte Reduktion von 4-Methylacetophenon den Werten der Bezugssubstanz sehr ähnlich. Die Werte der Reaktionsgeschwindigkeit und das Reaktionsgleichgewichts sind den Werten der Bezugssubstanz sehr ähnlich. Der Zusammenhang der Reaktionsgeschwindigkeiten wird im Diagramm 29 und die des Reaktionsgleichgewichts im Diagramm 35 dargestellt.

$$k = 0,05$$

$$K = 0,70$$

$$\log k = -1,30$$

$$\log K = -0,16$$

3.2.6 4-Acetoxyacetophenon

3.2.6.1 Chiralidon® S

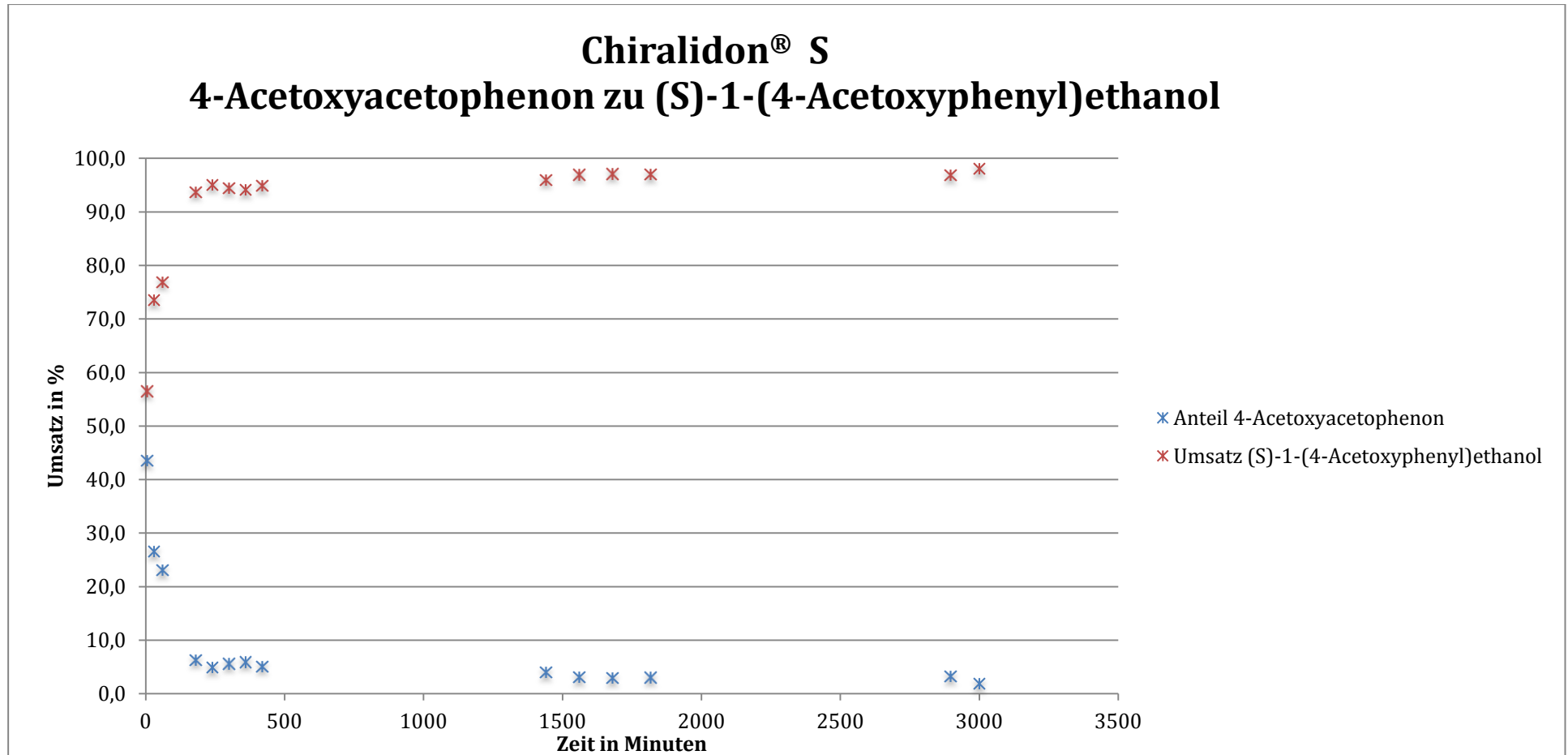
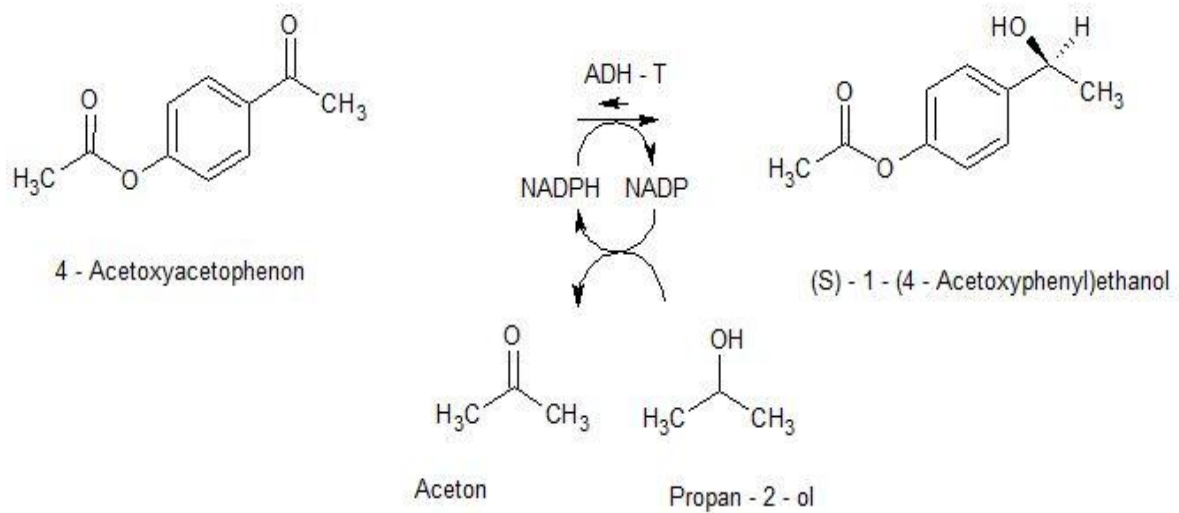


Diagramm 13 Reaktionsverlauf von 4-Acetoxyacetophenon zu (S)-1-(4-Acetoxyphenyl)ethanol

Reaktionsmechanismus:



Reaktionsschema 12 Reaktion von 4-Acetoxyacetophenon zu (S)-1-(4-Acetoxyphenyl)ethanol

Ergebnis:

Die Acetoxy-Gruppe des Acetophenons ist ein desaktivierender Substituent. Die Chiralidon® S unterstützte Reduktion des Ketons hat eine deutlich höherer Reaktionsgeschwindigkeit als die der Bezugssubstanz. Auch das Reaktionsgleichgewicht wird schneller als bei der Bezugssubstanz erreicht. Der Zusammenhang der Reaktionsgeschwindigkeiten wird im Diagramm 27 und die des Reaktionsgleichgewichts im Diagramm 33 dargestellt.

$$k = 0,68$$

$$K = 4,00$$

$$\log k = -0,17$$

$$\log K = 0,60$$

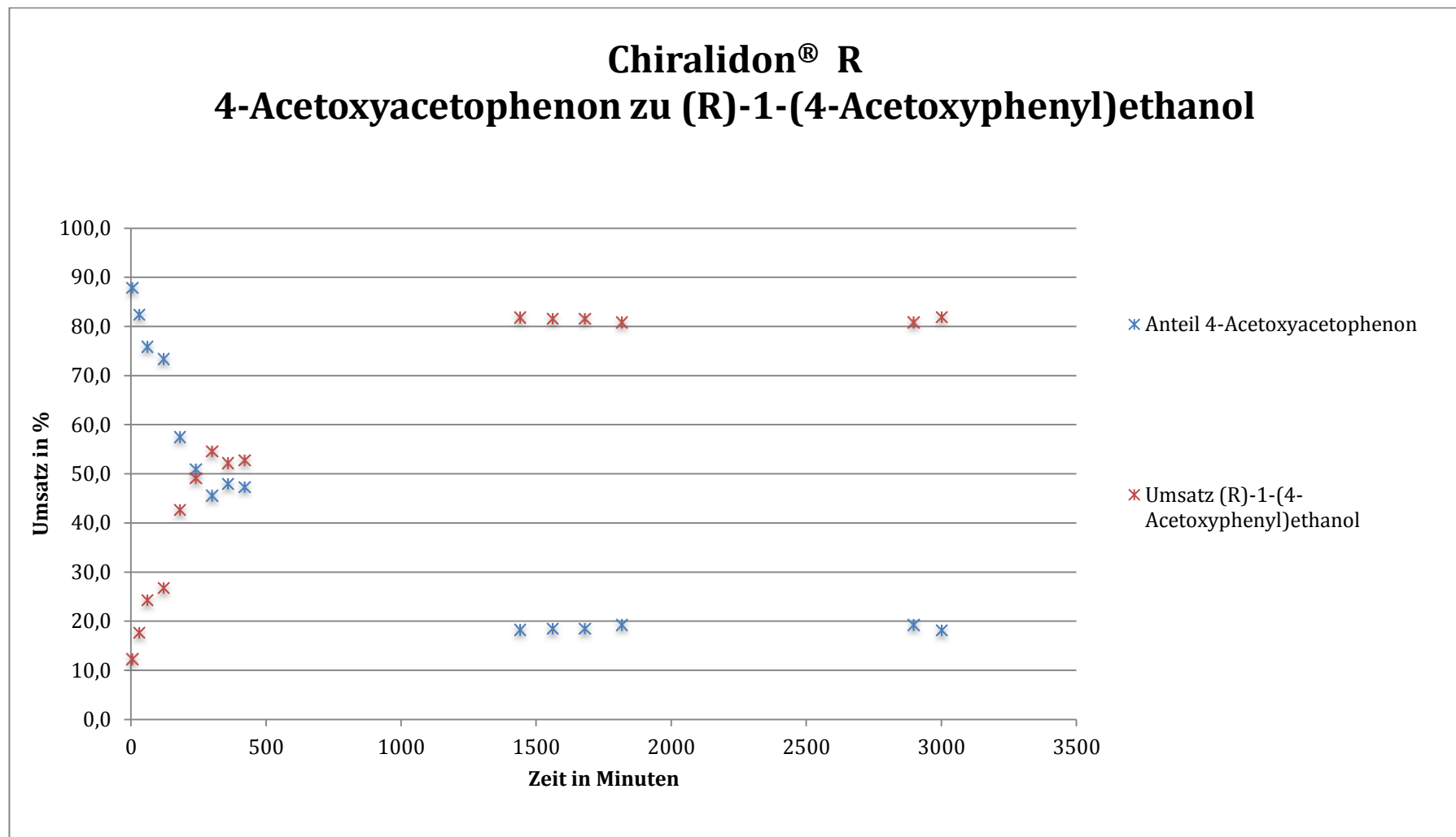
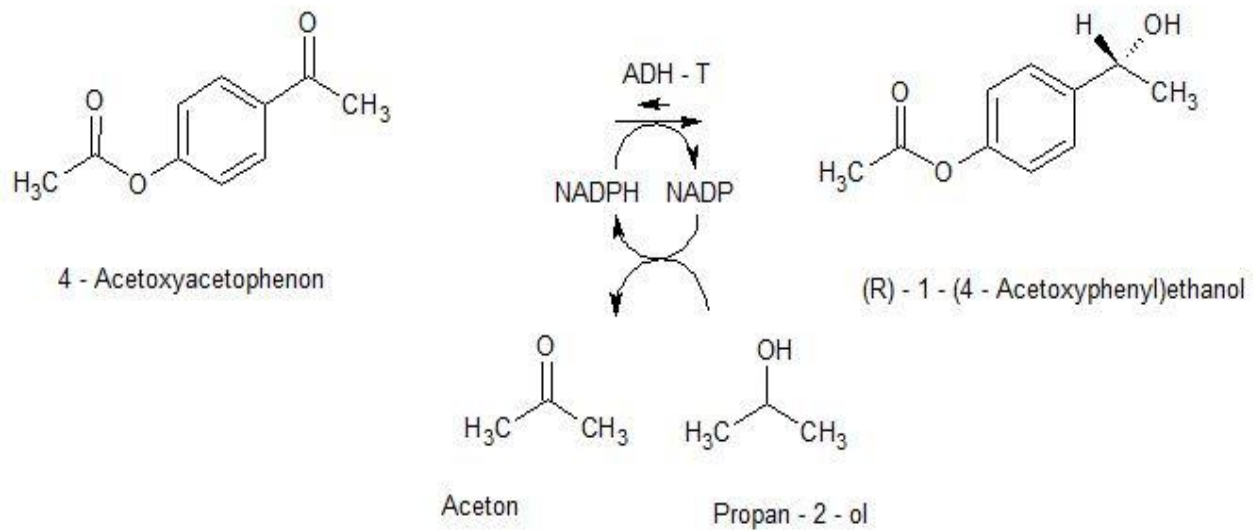


Diagramm 14 Reaktionsverlauf von 4-Acetoxyacetophenon zu (R)-1-(4-Acetoxyphenyl)ethanol

Reaktionsmechanismus:



Reaktionsschema 13 Reaktion von 4-Acetoxyacetophenon zu (R)-1-(4-Acetoxyphenyl)ethanol

Ergebnis:

Die Chiralidon® R unterstützte Reduktion von 4-Acetoxyacetophenon hat eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit als die der Bezugssubstanz. Auch das Reaktionsgleichgewicht ist schneller erreicht. Alle gemessenen und berechneten Werte weisen auf einen Zusammenhang des para-Substituenten und der Reaktionsgeschwindigkeit und des Reaktionsgleichgewichts hin. Der Zusammenhang der Reaktionsgeschwindigkeiten wird im Diagramm 30 und die des Reaktionsgleichgewichts im Diagramm 36 dargestellt.

$$k = 0,22$$

$$K = 999,00$$

$$\log k = -0,66$$

$$\log K = 3,00$$

3.2.7 4-Aminoacetophenon

3.2.7.1 Chiralidon® S

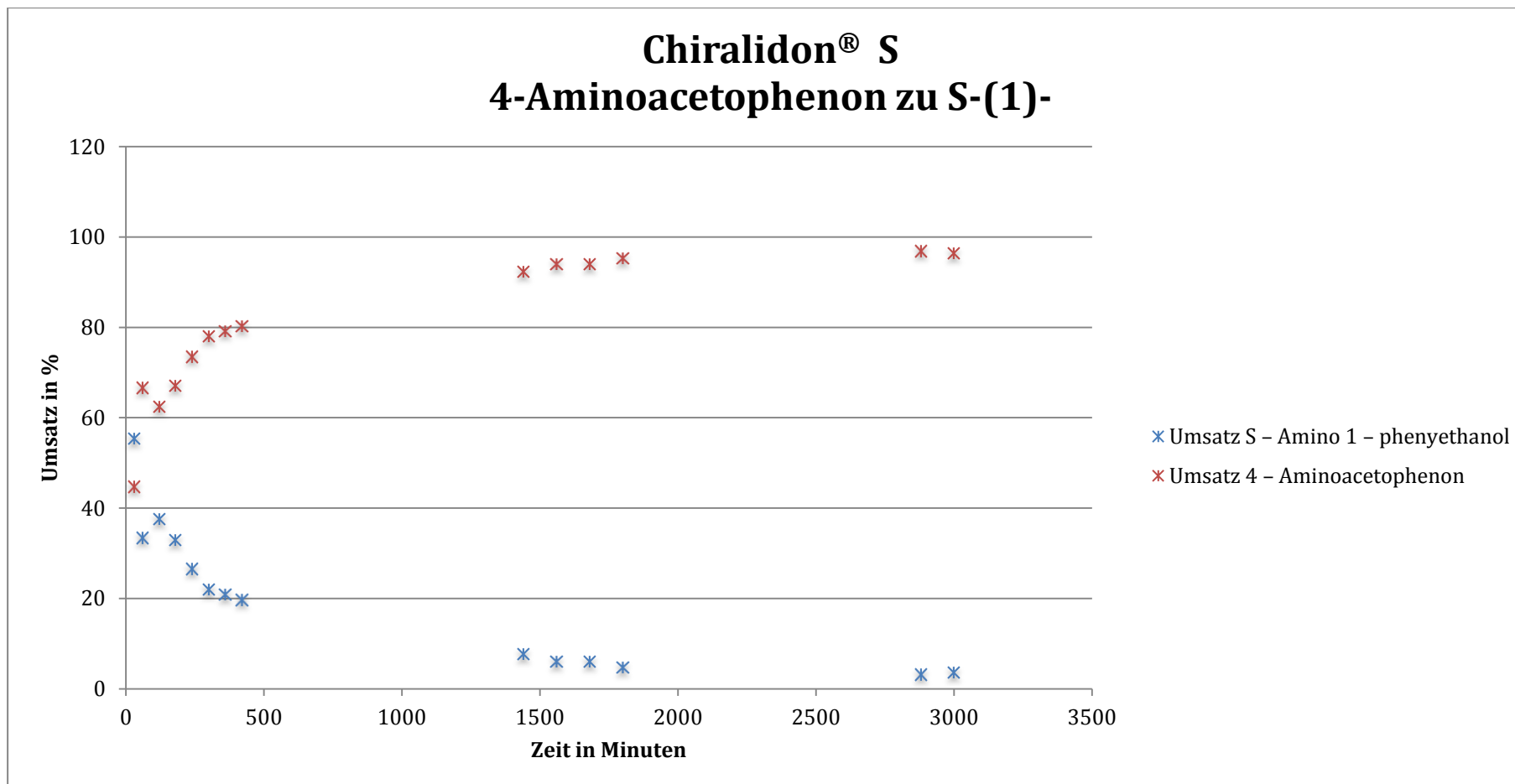
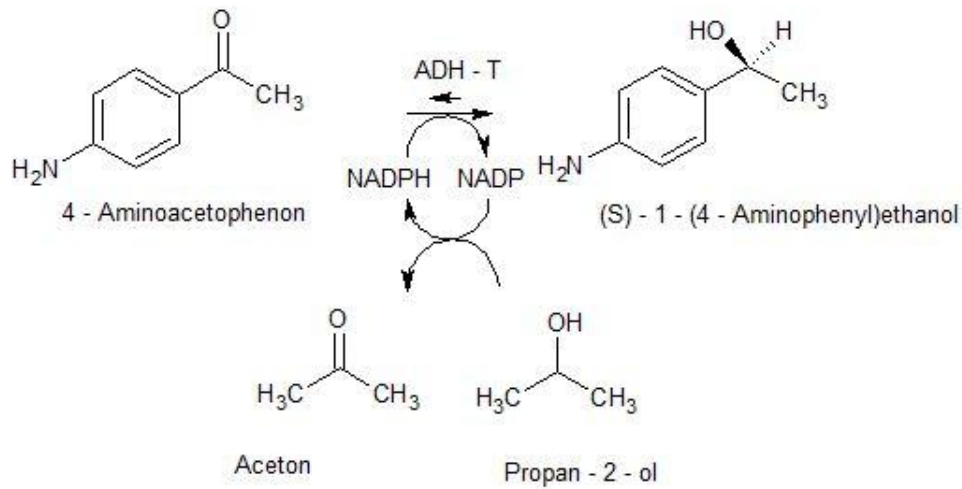


Diagramm 15 Reaktionsverlauf von 4-Aminoacetophenon zu (S)-1-(4-Aminophenyl)ethanol

Reaktionsmechanismus:



Reaktionsschema 14 Reaktion von 4-Aminoacetophenon zu (S)-1-(4-Aminophenyl)ethanol

Ergebnis:

Die Amino-Gruppe als para-Substituent des Acetophenons ist ein aktivierender Substituent. Die Chiralidon® S unterstützte Reduktion von 4-Aminoacetophenon zeigt eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit als die der Bezugssubstanz. Auch das Reaktionsgleichgewicht ist deutlich schneller erreicht als bei der Bezugssubstanz und der Produktanteil ist höher. Der Zusammenhang der Reaktionsgeschwindigkeiten wird im Diagramm 29 und die des Reaktionsgleichgewichts im Diagramm 34 dargestellt.

$$k = 0,52$$

$$K = 26,78$$

$$\log k = -0,28$$

$$\log K = 1,43$$

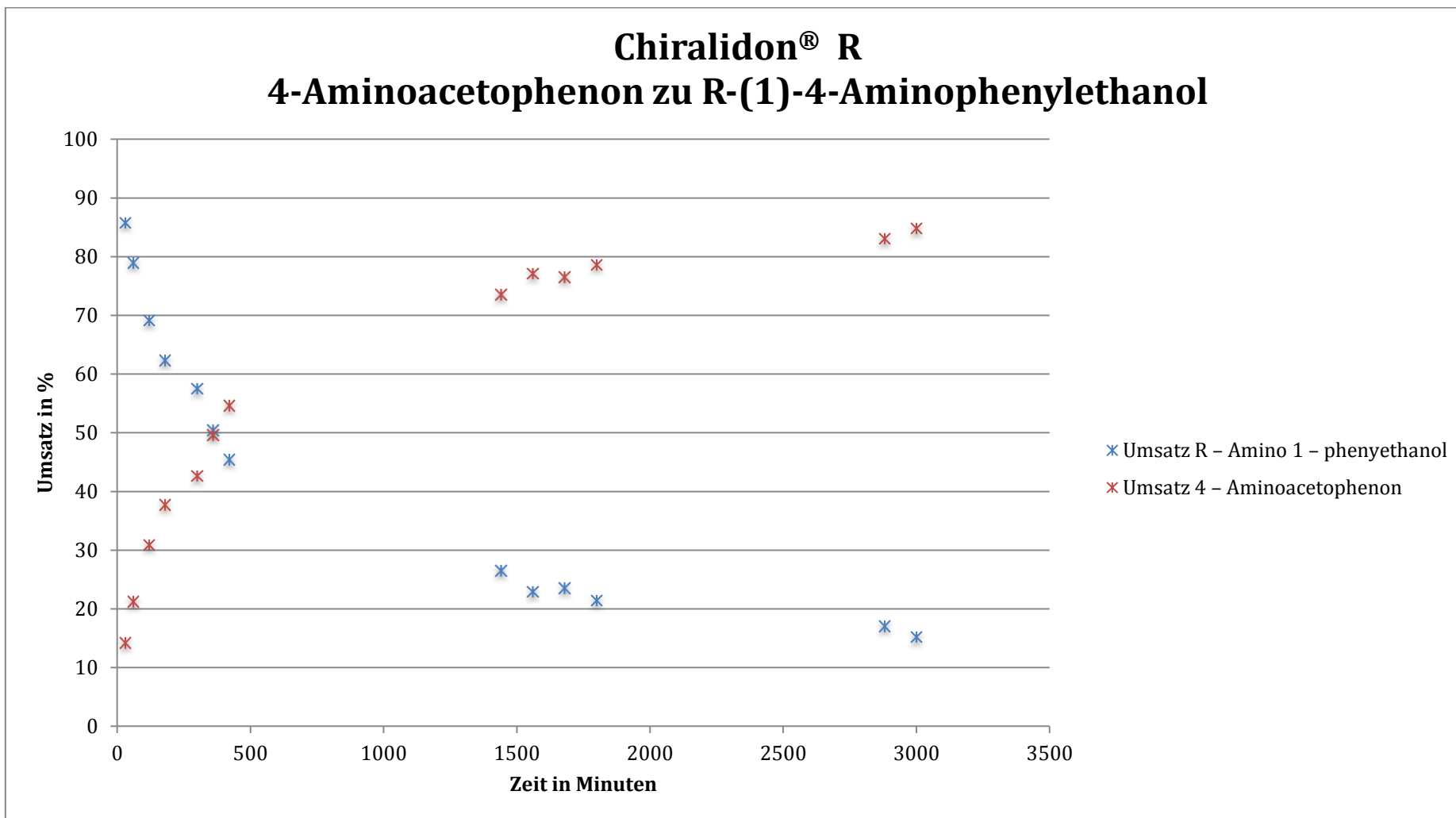
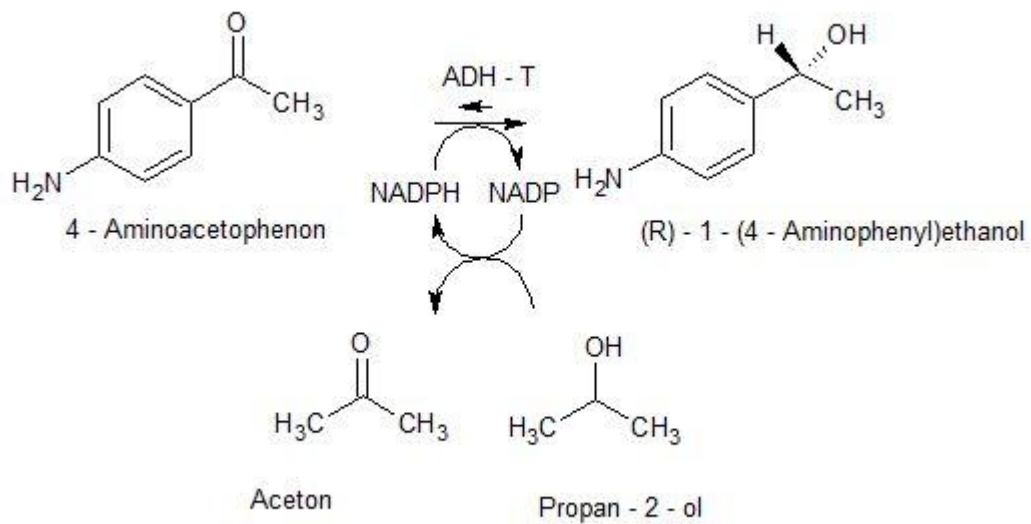


Diagramm 16 Reaktionsverlauf von 4-Aminoacetophenon zu (R)-1-(4-Aminophenyl)ethanol

Reaktionsmechanismus:



Reaktionsschema 15 Reaktion von 4-Aminoacetophenon zu (R)-1-(4-Aminophenyl)ethanol

Ergebnis:

Die Chiralidon® R unterstützte Reduktion von 4-Aminoacetophenon ist deutlich schneller als die der Bezugssubstanz. Das heißt, es liegt eine größere Reaktionsgeschwindigkeit vor. Das Reaktionsgleichgewicht ist schneller erreicht und der Produktanteil ist größer als bei der Bezugssubstanz. Der Zusammenhang der Reaktionsgeschwindigkeiten wird im Diagramm 29 und die des Reaktionsgleichgewichts im Diagramm 35 dargestellt.

$$k = 0,26$$

$$K = 5,58$$

$$\log k = -0,59$$

$$\log K = 0,75$$

3.2.8 4-Methoxyacetophenon

3.2.8.1 Chiralidon® S

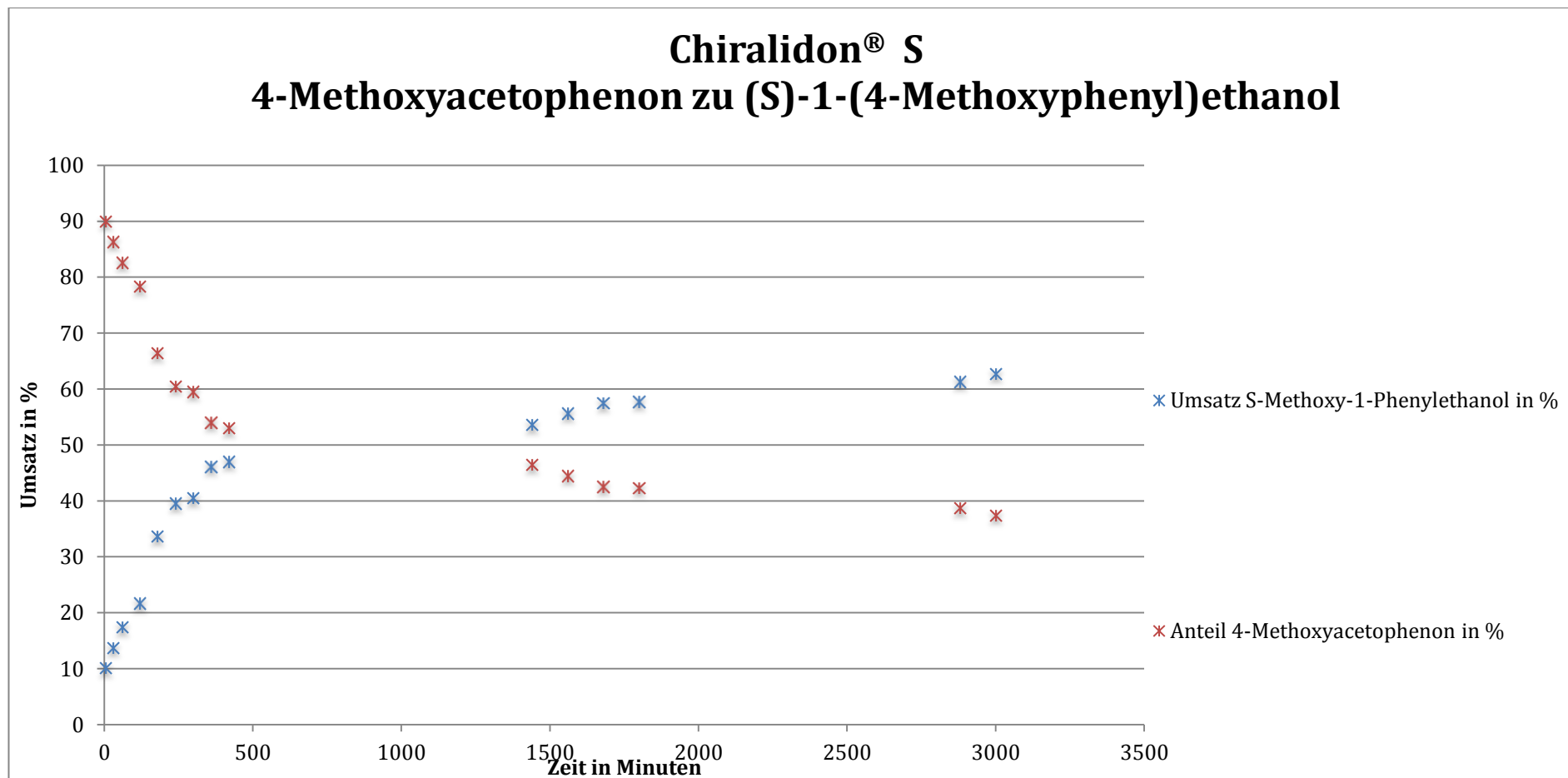
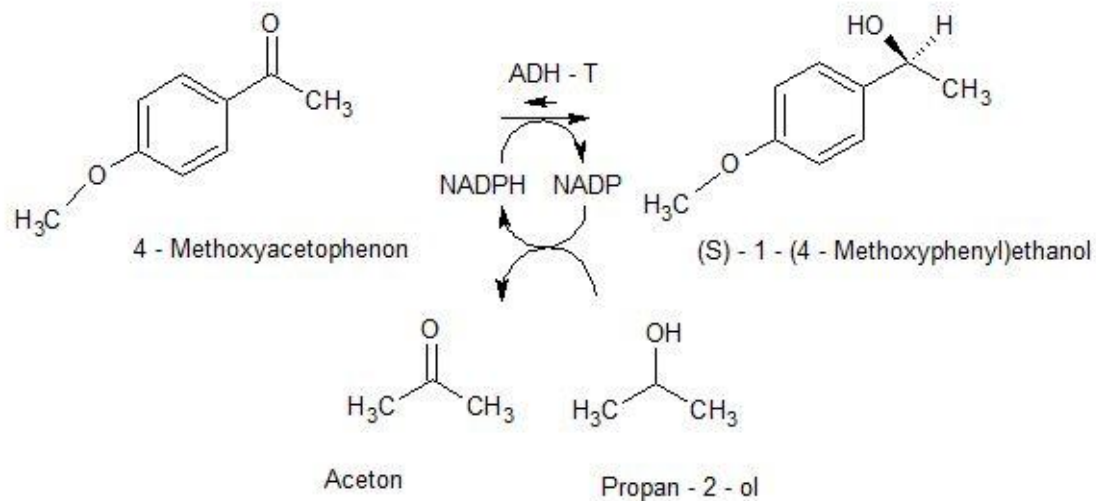


Diagramm 17 Reaktionsverlauf von 4-Methoxyacetophenon zu (S)-1-(4-Methoxyphenyl)ethanol

Reaktionsmechanismus:



Reaktionsschema 16 Reaktion von 4-Methoxyacetophenon zu (S)-1-(4-Methoxyphenyl)ethanol

Ergebnis:

Die Chiralidon® S unterstützte Reduktion von 4-Methoxyacetophenon hat eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit als die Bezugssubstanz. Die Methoxy-Gruppe ist ein aktivierender para-Substituent. Das Reaktionsgleichgewicht ist schneller erreicht als bei der Bezugssubstanz. Der gemessene Produktanteil im Reaktionsgleichgewicht ist jedoch geringer als erwartet und deutlich niedriger als bei der Bezugssubstanz. Der Zusammenhang der Reaktionsgeschwindigkeiten wird im Diagramm 28 und die des Reaktionsgleichgewichts im Diagramm 34 dargestellt.

$$k = 0,18$$

$$K = 1,68$$

$$\log k = -0,75$$

$$\log K = 0,23$$

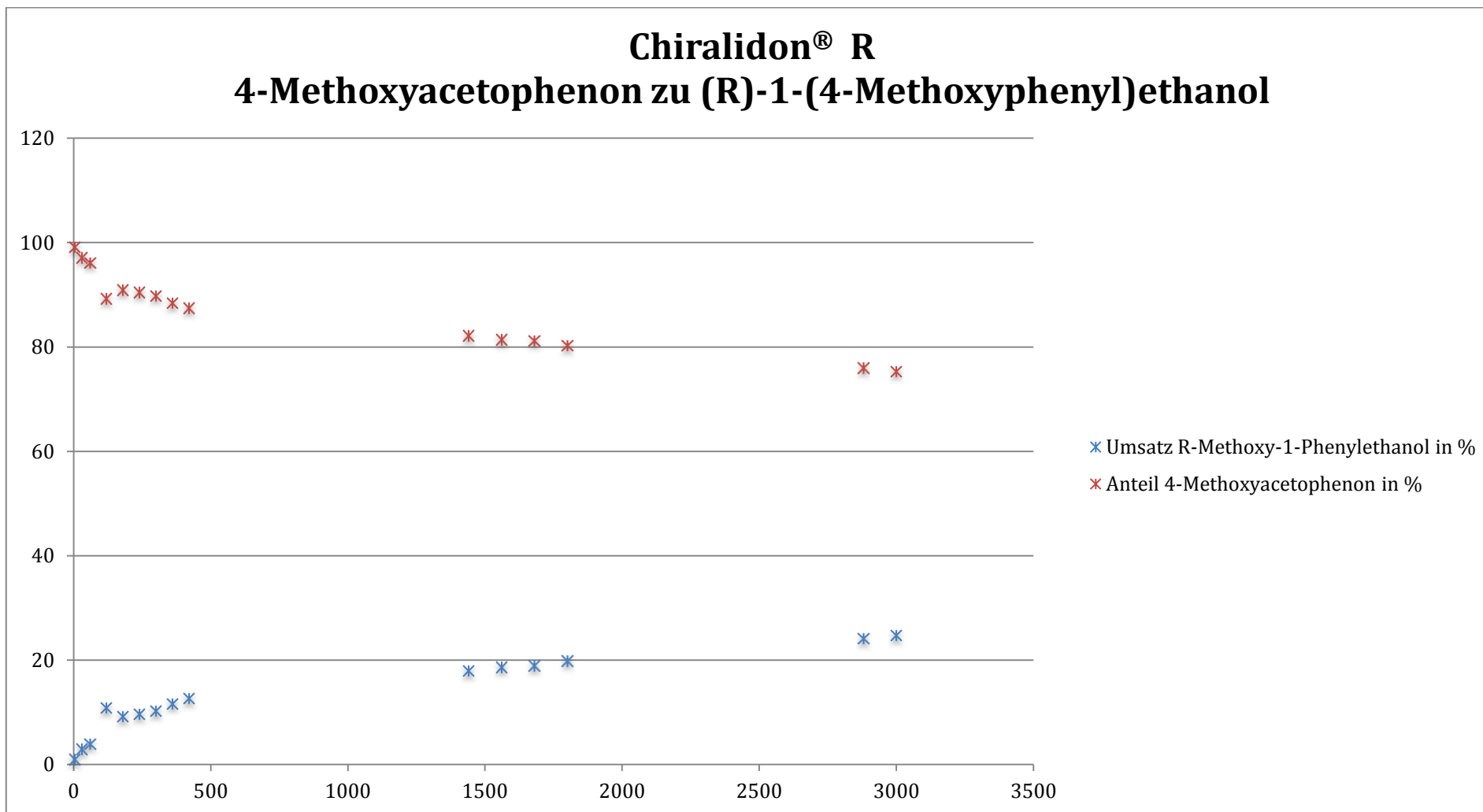
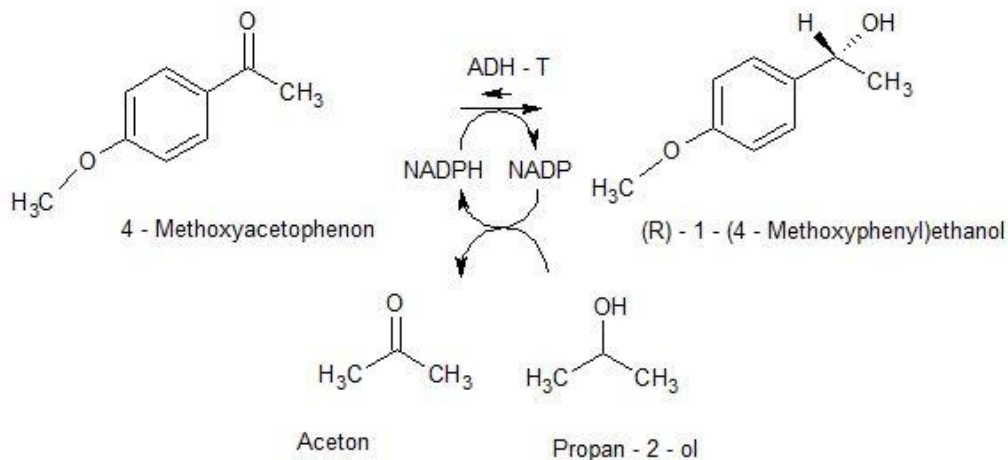


Diagramm 18 Reaktionsverlauf von 4-Methoxyacetophenon zu (R)-1-(4-Methoxyphenyl)ethanol

Reaktionsmechanismus:



Reaktionsschema 17 Reaktion von 4-Methoxyacetophenon zu (R)-1-(4-Methoxyphenyl)ethanol

Ergebnis:

Die Chiralidon® R unterstützte Reduktion von 4-Methoxyacetophenon zeigt einen kleineren Wert im Reaktionsgleichgewicht als die Bezugssubstanz. Dennoch zeigt die Reaktionsgeschwindigkeit einen etwas höheren Wert als die Bezugssubstanz. Ein Zusammenhang zwischen dem para-Substituenten und der Reaktionsgeschwindigkeit und dem Reaktionsgleichgewicht ist bei 4-Methoxyacetophenon deutlich zu erkennen. Der Zusammenhang der Reaktionsgeschwindigkeiten wird im Diagramm 29 und die des Reaktionsgleichgewichts im Diagramm 35 dargestellt.

$$k = 0,09$$

$$K = 0,33$$

$$\log k = -1,05$$

$$\log K = -0,48$$

3.2.9 1,4-Diacetylbenzol

3.2.9.1 Chiralidon® S

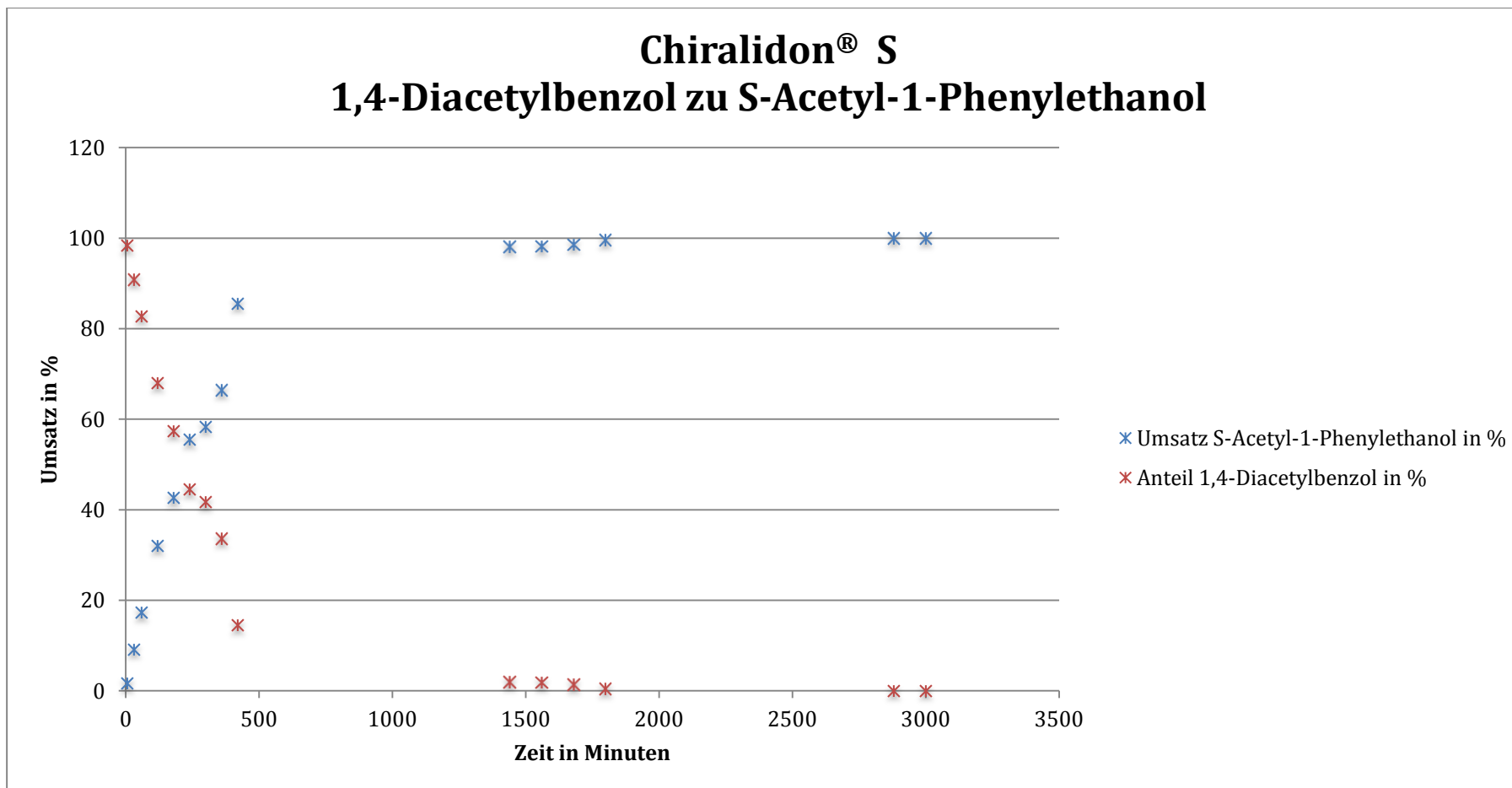
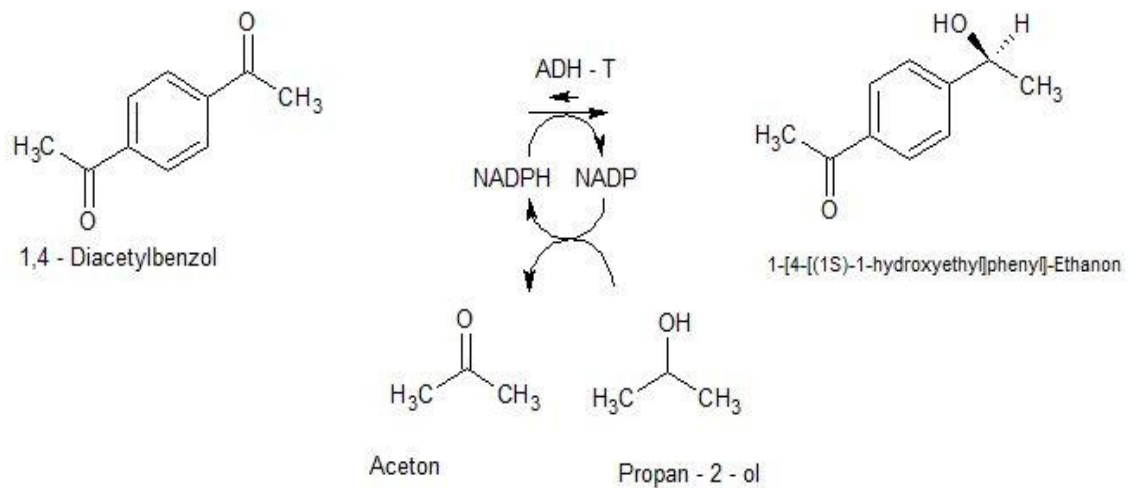


Diagramm 19 Reaktionsverlauf von 1,4-Diacetylbenzol zu 1-[4-[1S]-1-hydroxyethyl]phenyl]-Ethanon

Reaktionsmechanismus:



Reaktionsschema 18 Reaktion von 1,4-Diacetylbenzol zu 1-[4-[1S]-1-hydroxyethyl]phenyl]-Ethanon

Ergebnis:

Das 1,4-Diacetylbenzol hat zwei Acetyl-Gruppen die reduziert werden können. Die Dünnschichtchromatographie des Vorversuchs von 1,4-Diacetylbenzol zeigt nur einen Fleck eines möglichen Produkts. Es lässt sich nicht sagen, ob eine oder beide Acetyl-Gruppen reduziert worden sind. Klar ist, dass eines der beiden Möglichkeiten der Fall ist. Wie selektiv der Katalysator ist, muss untersucht werden. Die Acetyl-Gruppe ist ein desaktivierender Substituent. 1,4-Diacetylbenzol zeigt bei der Chiralidon® S unterstützten Reduktion sowohl eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit, als auch ein größeres Reaktionsgleichgewicht. Der Zusammenhang der Reaktionsgeschwindigkeiten wird im Diagramm 27 und die des Reaktionsgleichgewichts im Diagramm 33 dargestellt.

$$k = 0,27$$

$$K = 999,00$$

$$\log k = -0,57$$

$$\log K = 3,00$$

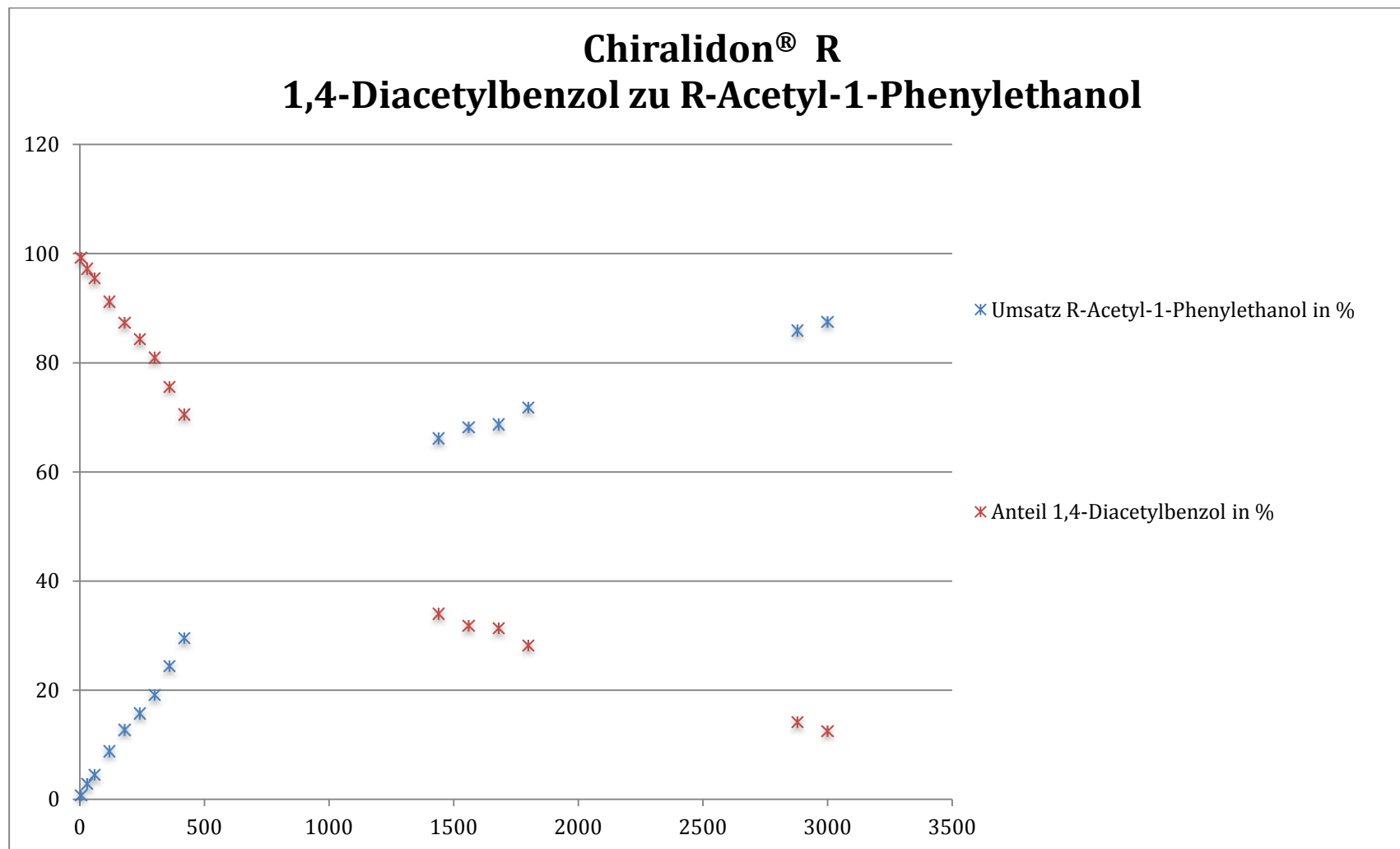
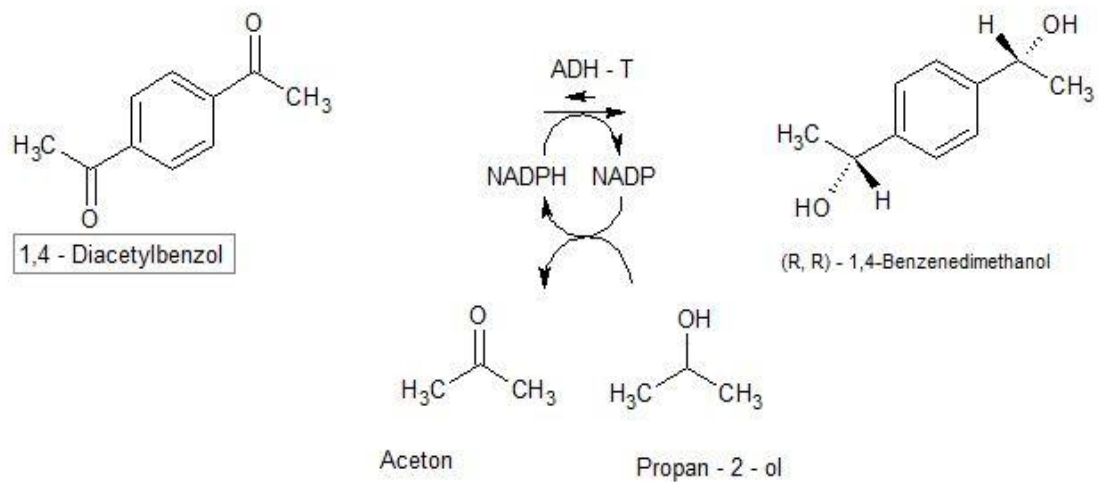


Diagramm 20 Reaktionsverlauf von 1,4-Diacetylbenzol zu 1-[4-[1R]-1-hydroxyethyl]phenyl]-Ethanon

Reaktionsmechanismus:



Reaktionsschema 19 Reaktionsverlauf von 1,4-Diacetylbenzol zu (R, R)-1,4-Benzoldimethanol

Ergebnis:

Die Chiralidon® R unterstützte Reduktion von 1,4-Diacetylbenzol zeigt eine minimal höhere Reaktionsgeschwindigkeit als Acetophenon. Das Reaktionsgleichgewicht ist deutlich schneller eingestellt und die Produktmenge im Gleichgewicht ist ebenfalls größer als beim Acetophenon. Der Zusammenhang der Reaktionsgeschwindigkeiten wird im Diagramm 30 und die des Reaktionsgleichgewichts im Diagramm 36 dargestellt. Bei 1,4-Diacetylbenzol ist eine Reduktion an zwei Acetyl-Gruppen möglich. Die Dünnschichtchromatographie von 1,4-Diacetylbenzol (Abb. 9) der Vorversuche zeigt, dass es sich um eine Monoreduktion handelt, da nur ein Produktfleck zu sehen ist. Eine oder beide Acetyl-Gruppen werden reduziert. Genauere Untersuchungen müssen noch durchgeführt werden.

$$k = 0,07$$

$$K = 7,00$$

$$\log k = -1,16$$

$$\log K = 0,85$$

3.2.10 4-Acetylbenzaldehyd

3.2.10.1 Chiralidon® S

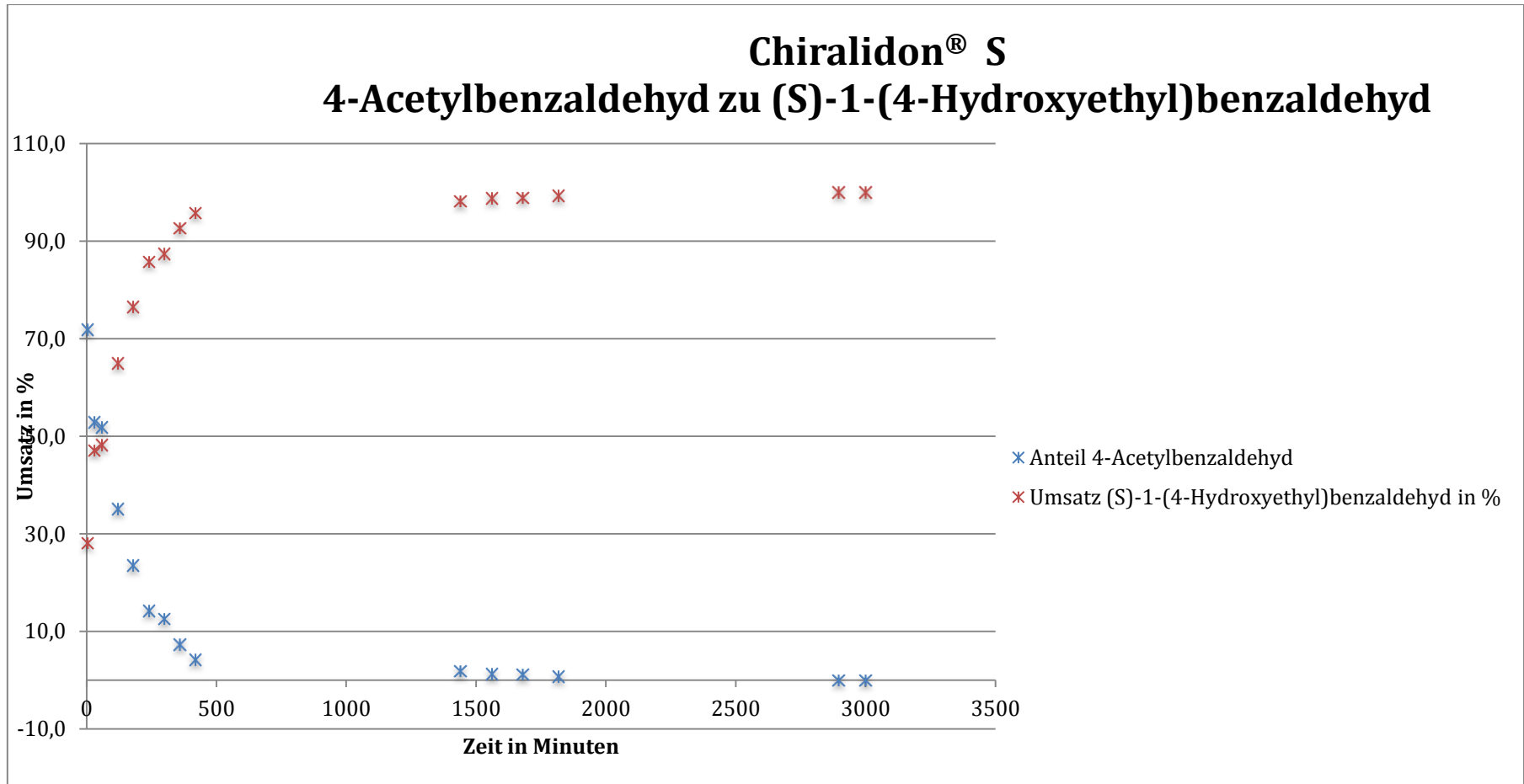
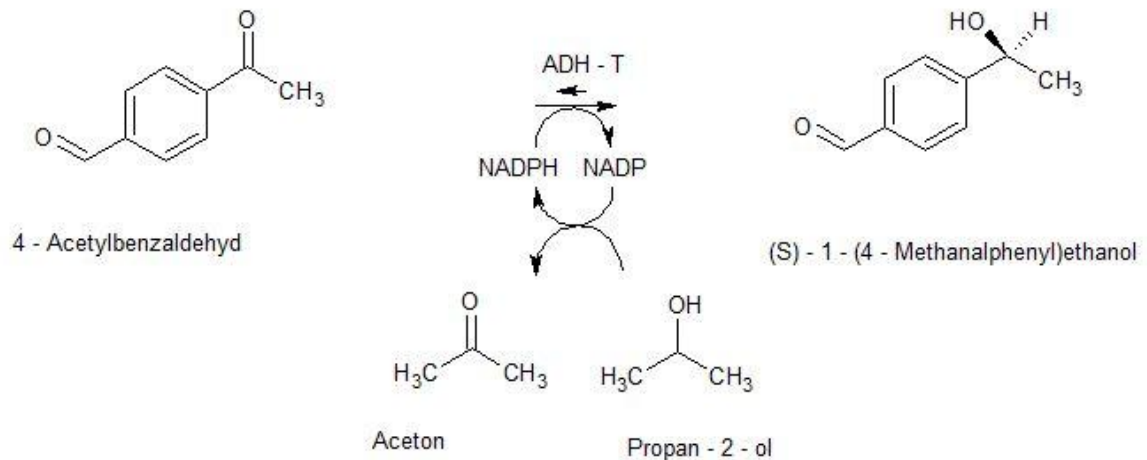


Diagramm 21 Reaktionsverlauf von 4-Acetylbenzaldehyd zu (S)-1-(4-Hydroxyethyl)benzaldehyd

Reaktionsmechanismus:



Reaktionsschema 20 Reaktion von 4-Acetylbenzaldehyd zu (S)-1-(4-Hydroxyethyl)benzaldehyd

Ergebnis:

4-Acetylbenzaldehyd hat neben der Acetyl-Gruppe auch eine Aldehyd-Gruppe die reduziert werden kann. Ohne eine genaue Analyse, welche Gruppe reduziert wurde, kann keine genaue Aussage über die Art der Reduktion gemacht werden. Wenn die Acetyl-Gruppe bevorzugt reduziert wird, handelt es sich bei Chiralidon® R & S um einen hoch selektiven Katalysator. Ob das der Fall ist, muss genauer untersucht werden. Die Reaktionsgeschwindigkeit der Chiralidon® S unterstützten Reduktion von 4-Acetylbenzaldehyd ist deutlich höher als die von Acetophenon. Zudem ist das Reaktionsgleichgewicht schneller eingestellt und der Produktanteil größer als bei Acetophenon. Der Zusammenhang der Reaktionsgeschwindigkeiten wird im Diagramm 27 und die des Reaktionsgleichgewichts im Diagramm 33 dargestellt.

$$k = 0,29$$

$$K = 999,00$$

$$\log k = -0,54$$

$$\log K = 3,00$$

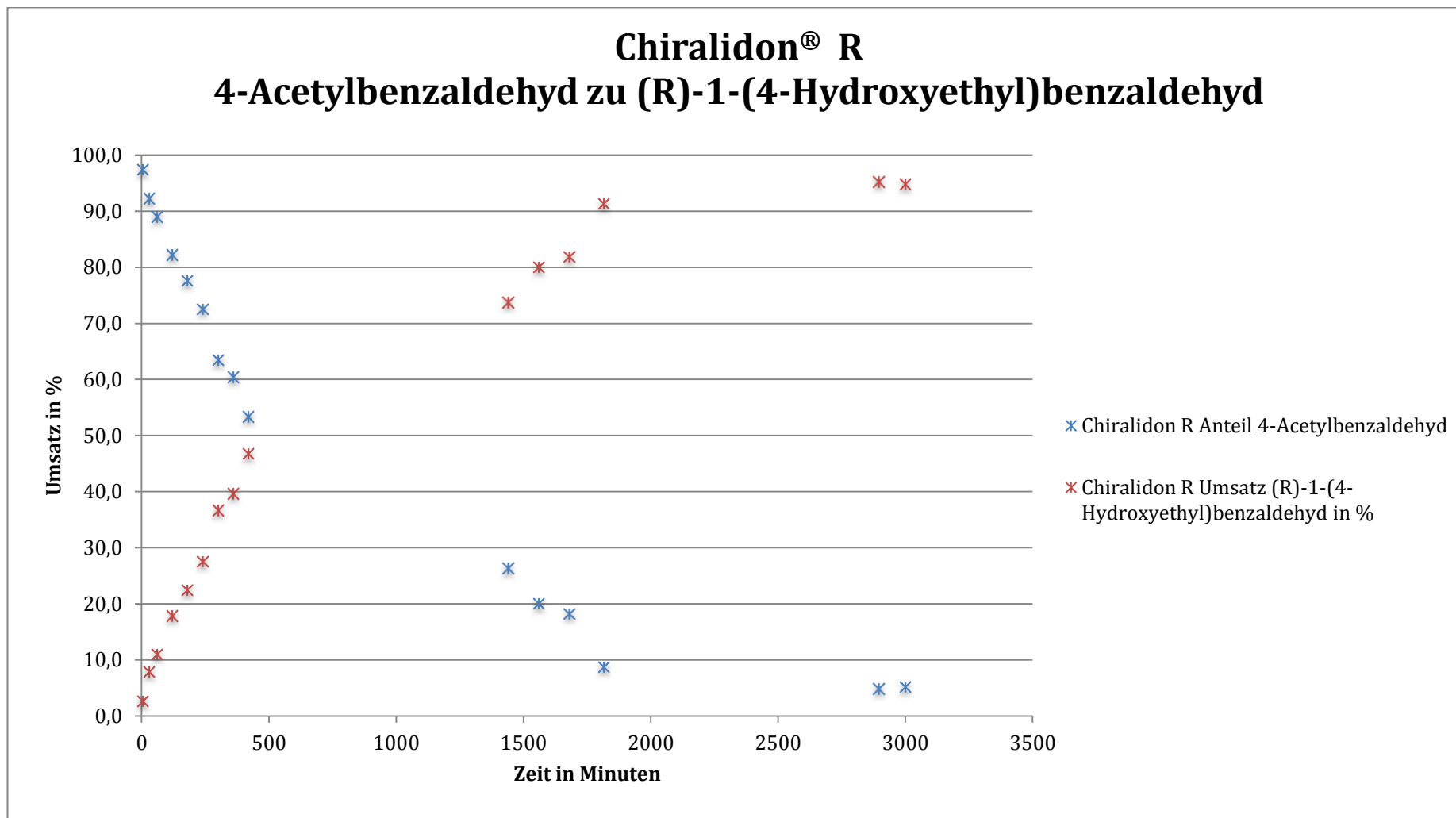
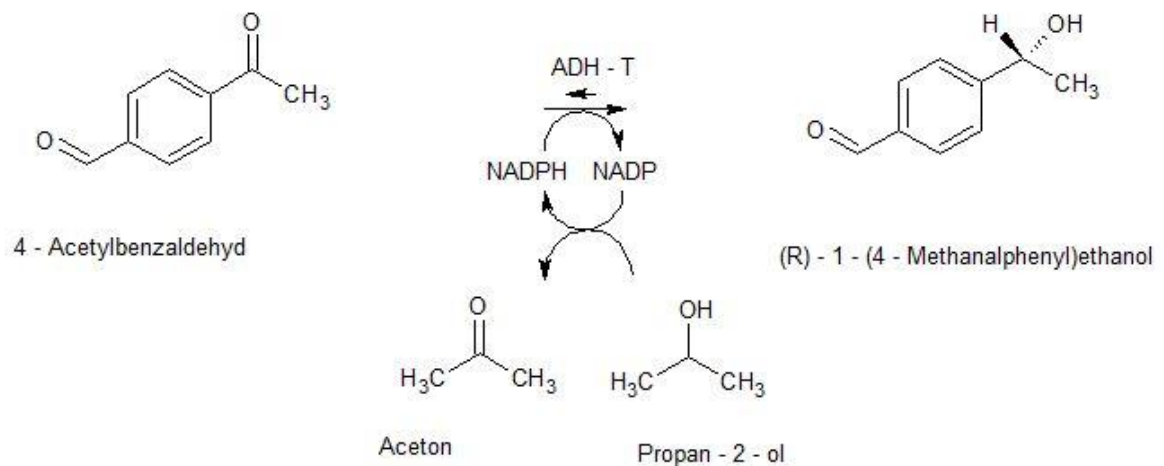


Diagramm 22 Reaktionsverlauf von 4-Acetylbenzaldehyd zu (R)-1-(4-Hydroxyethyl)benzaldehyd

Reaktionsmechanismus:



Reaktionsschema 21 Reaktion von 4-Acetylbenzaldehyd zu (R)-1-(4-Hydroxyethyl)benzaldehyd

Ergebnis:

Wie oben schon beschrieben ist es möglich, dass die Reduktion von 4-Acetylbenzaldehyd hoch selektiv ist. Die Aldehyd-Gruppe des Ketons ist ein desaktivierender para-Substituent. Die Reaktionsgeschwindigkeit der Chiralidon® R unterstützten Reduktion von 4-Acetylbenzaldehyd ist höher als die des Acetophenons. Zudem stellt sich das Reaktionsgleichgewicht schneller ein und der Produktanteil ist größer. Der Zusammenhang der Reaktionsgeschwindigkeiten wird im Diagramm 30 und die des Reaktionsgleichgewichts im Diagramm 36 dargestellt.

$$k = 0,15$$

$$K = 18,23$$

$$\log k = -0,82$$

$$\log K = 1,26$$

3.2.11 Zusammenfassung der Ergebnisse

In allen durchgeführten Versuchen wurde festgestellt, dass der para-Substituent einen reaktionsgeschwindigkeitshemmenden Effekt oder einen reaktionsgeschwindigkeitsbeschleunigenden Effekt aufweist. Beim Reaktionsgleichgewicht ist ebenfalls ein Zusammenhang zu dem para-Substituenten festzustellen. Die Zusammenhänge der Reaktionsgeschwindigkeiten und der Reaktionsgleichgewichte zur Hammett-Gleichung werden in Diagrammen im Kapitel 3.4-3.9 dargestellt. Alle durchgeführten Reaktionen wiesen einen Aktivitätsunterschied von Chiralidon R und Chiralidon S auf. Es ist deutlich zu erkennen, dass Chiralidon S eine höhere Aktivität aufweist als Chiralidon[®] R. Um einen Überblick über alle reduzierten Ketone zu bekommen, werden diese in zwei Diagrammen zusammengeführt. Beide Katalysatoren reduzieren die gewünschten para-substituierten Acetophenone zu den entsprechenden Alkoholen. Diese unterscheiden sich in ihrer Reaktionsgeschwindigkeit, was ein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dem para-Substituenten des Acetophenons und der Reaktionsgeschwindigkeit sein kann. Zu sehen ist, dass beispielsweise 4-Nitroacetophenon, 4-Cyanoacetophenon und 4-Acetoxyacetophenon eine schnellere Reaktionsgeschwindigkeit aufweisen als beispielsweise Acetophenon, 4-Chloracetophenon und 4-Methoxyacetophenon.

Zusammenfassung der mit Chiralidon® S reduzierten Ketone

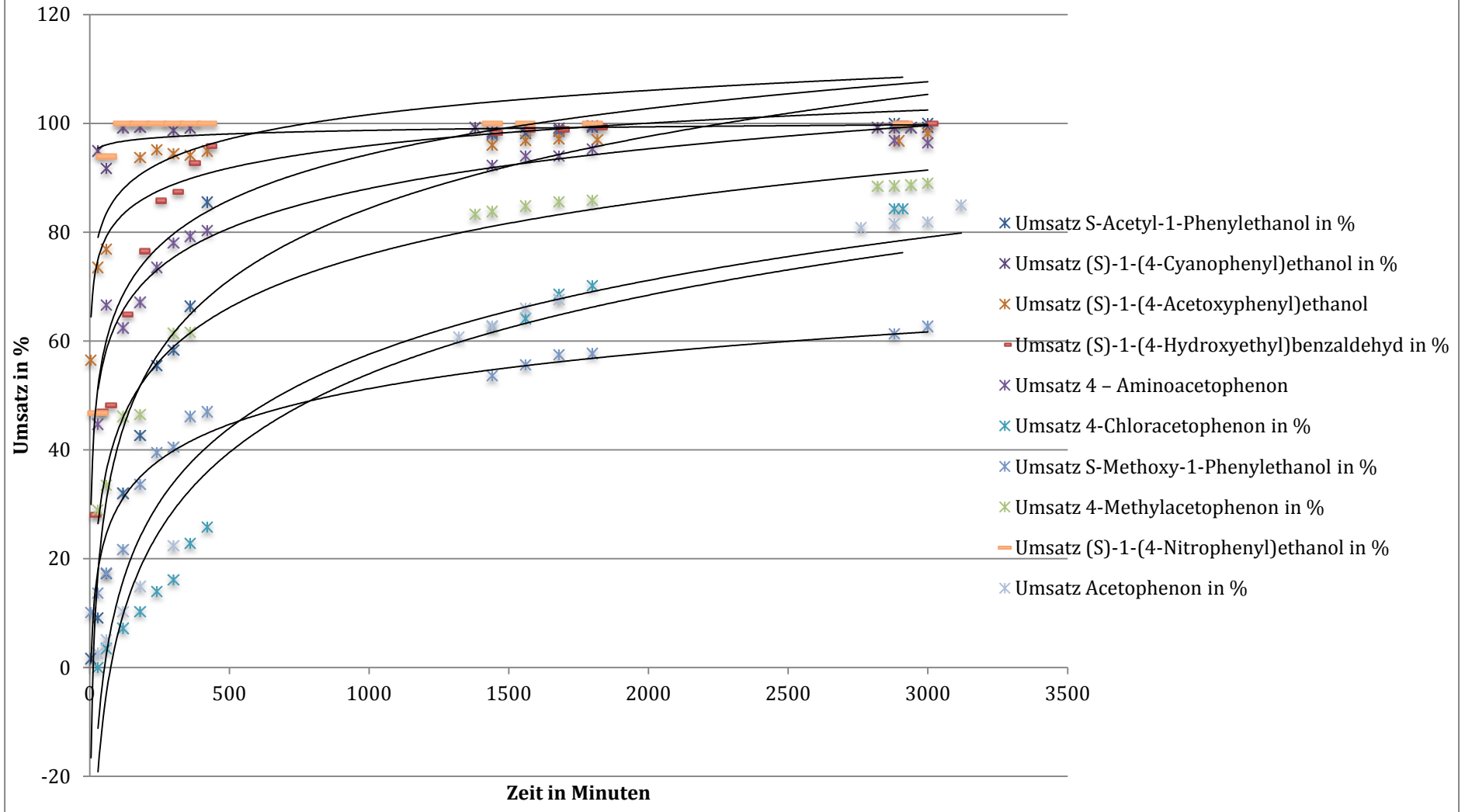


Diagramm 23 Graphische Zusammenfassung der Chiralidon® S reduzierten Ketone

Zusammenfassung der mit Chiralidon® R reduzierten Ketone

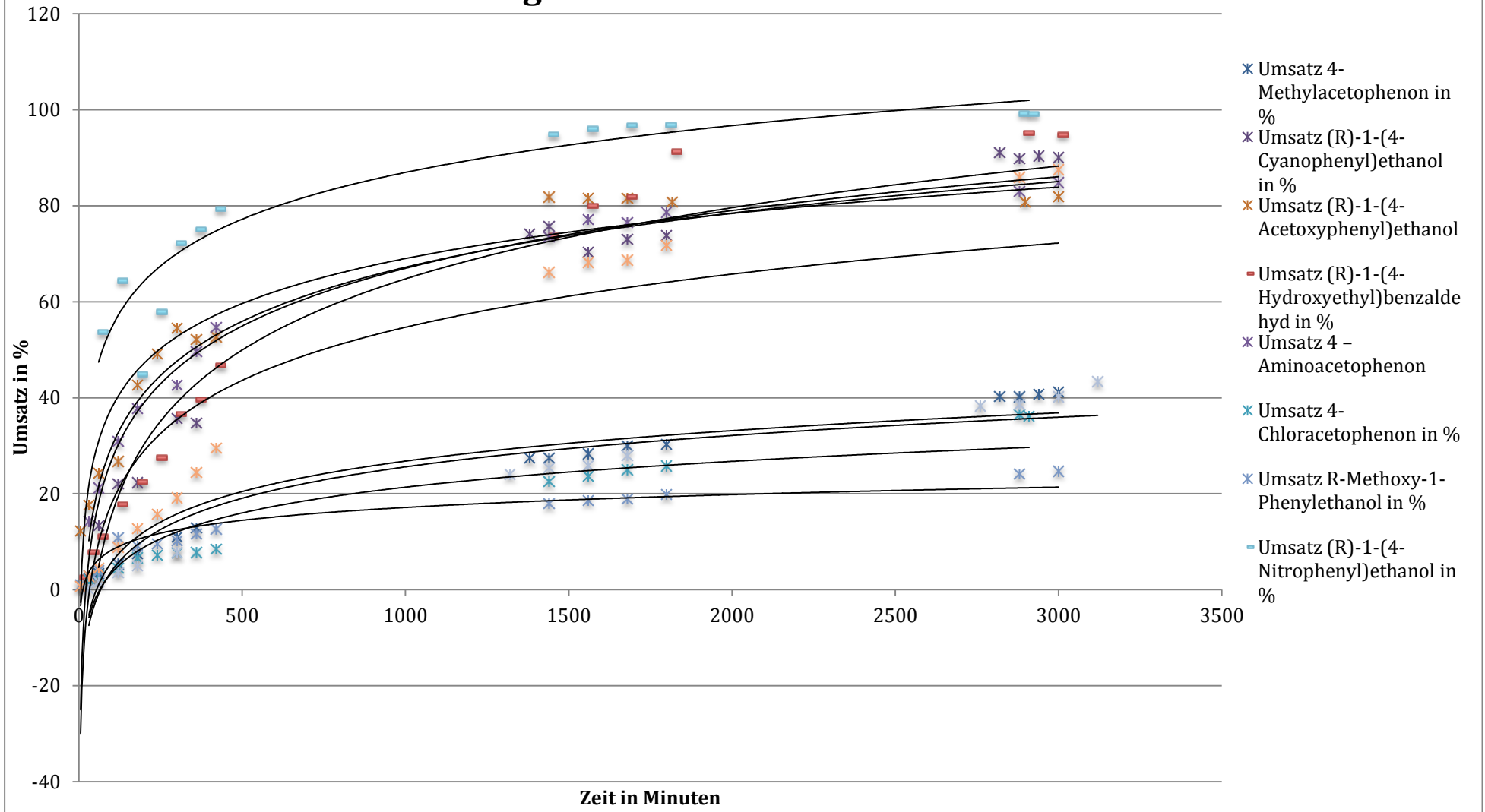


Diagramm 24 Graphische Zusammenfassung der Chiralidon® R reduzierten Ketone

3.3 Messung mit dem Polarimeter

Die aus 4.5.1 aufgearbeiteten Proben werden direkt in eine 10 ml-Küvette gegeben und mit Hilfe des Polarimeters gemessen. Die Ergebnisse sind in der unten stehenden Tabelle zusammengefasst.

Substanz	S-Alkohol	R-Alkohol
1-(4-Methylphenyl)ethanol	-0,751	0,194
1-(4-Chlorophenyl)ethanol	-0,891	0,555
1-(4-Acetoxyphenyl)ethanol	-0,037	0,044
1-(4-Methoxyphenyl)ethanol	-0,641	0,439
1-(4-Aminophenyl)ethanol	-1,322	0,897
1-(4-Acetylphenyl)ethanol	-0,870	1,172
1-Phenylethanol	-0,914	0,825
1-(4-Nitrophenyl)ethanol	-0,538	0,683
1-(4-Cyanophenyl)ethanol	-0,661	0,789
1-(4-Hydroxyethyl)benzaldehyd	-0,367	0,264

Tabelle 4 Gemessene Drehwerte der hergestellten Substanzen

Aus den gemessenen Drehwerten lässt sich schließen, dass beide Katalysatoren (Chiralidon® R & S) alle Ketone im enantioselektiv reduzieren.

3.4 Ermittlung der Reaktionsgeschwindigkeit nach der Hammett-Gleichung

3.4.1 Verwendete Formeln

$$k_H = \frac{\log k_{\text{Keton}}}{\log k_{\text{Acetophenon}}}$$

k_H = Reaktionsgeschwindigkeit nach der Hammett-Gleichung

$\log k_{\text{Keton}}$ = logarithmische Reaktionsgeschwindigkeit des zu untersuchenden Ketons

$\log k_{\text{Acetophenon}}$ = Reaktionsgeschwindigkeit der Bezugssubstanz hier Acetophenon

$$K_H = \frac{\log K_{\text{Keton}}}{\log K_{\text{Acetophenon}}}$$

K_H = Reaktionsgeschwindigkeit nach der Hammett-Gleichung

$\log K_{\text{Keton}}$ = logarithmisches Reaktionsgleichgewicht des zu untersuchenden Ketons

$\log K_{\text{Acetophenon}}$ = Reaktionsgleichgewicht der Bezugssubstanz hier Acetophenon

3.4.2 Ergebnisse

3.4.2.1 *Chiralidon*® S

Substanz	k_H	K_H
1-(4-Methylphenyl)ethanol	0,68	0,15
1-(4-Chlorophenyl)ethanol	-0,13	-0,02
1-(4-Acetoxyphenyl)ethanol	0,92	-0,15
1-(4-Methoxyphenyl)ethanol	0,34	-0,53
1-(4-Aminophenyl)ethanol	0,81	0,67
1-(4-Acetylphenyl)ethanol	0,52	2,25
1-Phenylethanol	0,00	0,00
1-(4-Nitrophenyl)ethanol	1,01	2,25
1-(4-Cyanophenyl)ethanol	1,01	1,40
1-(4-Hydroxyethyl)benzaldehyd	0,56	2,25

3.4.2.2 *Chiralidon*® R

Substanz	k_H	K_H
1-(4-Methylphenyl)ethanol	0,04	0,02
1-(4-Chlorophenyl)ethanol	-0,04	-0,07
1-(4-Acetoxyphenyl)ethanol	0,74	3,17
1-(4-Methoxyphenyl)ethanol	0,34	-0,31
1-(4-Aminophenyl)ethanol	0,80	0,92
1-(4-Acetylphenyl)ethanol	0,25	1,02
1-Phenylethanol	0,00	0,00
1-(4-Nitrophenyl)ethanol	1,12	2,21
1-(4-Cyanophenyl)ethanol	0,65	1,13
1-(4-Hydroxyethyl)benzaldehyd	0,56	1,43

3.5 Graphische Zusammenfassung der Reaktionsgeschwindigkeit berechnet mit der Hammett-Gleichung

3.5.1 Chiralidon® S

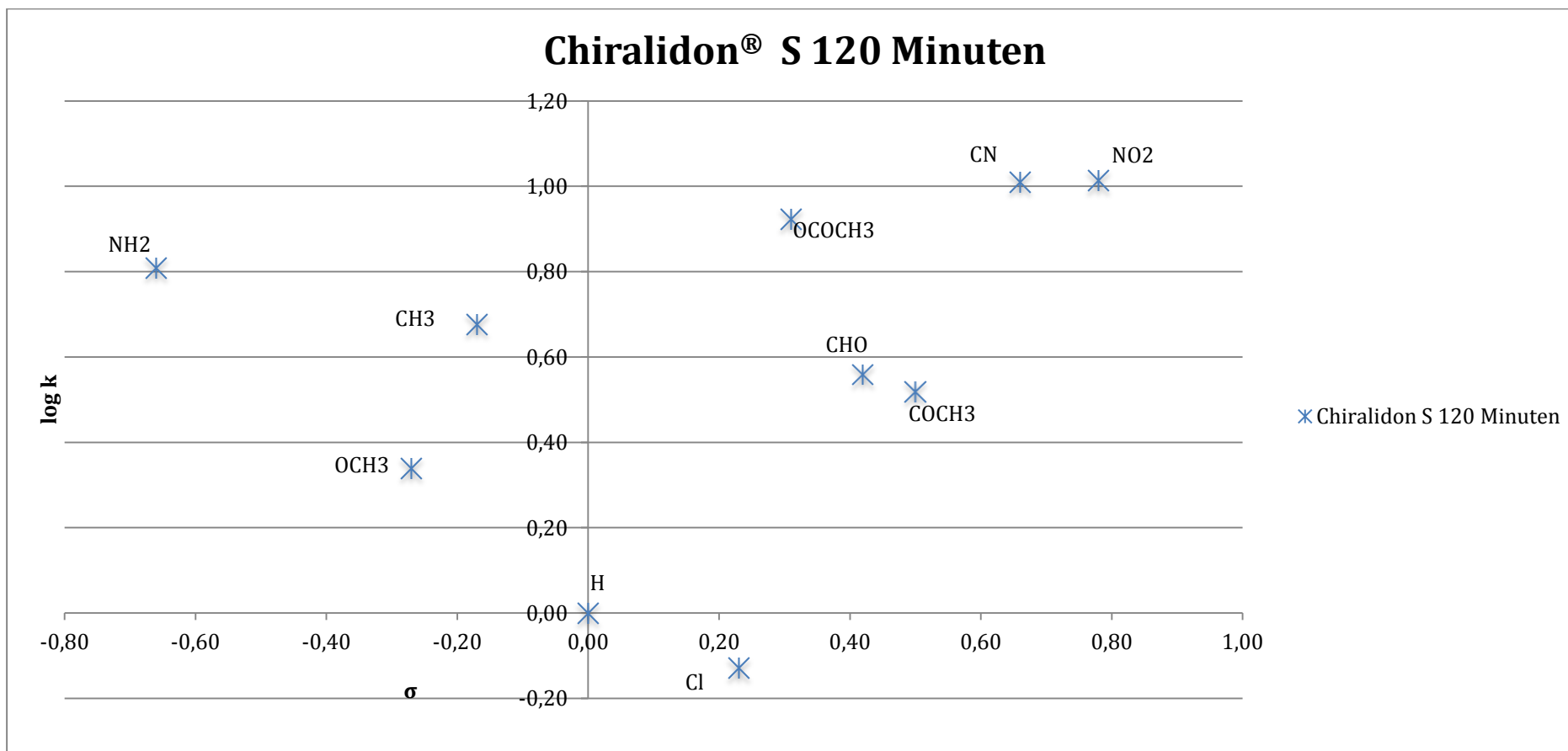


Diagramm 25 Graphische Zusammenfassung der Reaktionsgeschwindigkeiten nach Hammett der Chiralidon® S unterstützten Reduktion der Ketone gegen die substratspezifischen σ -Wert

3.5.2 Chiralidon® R

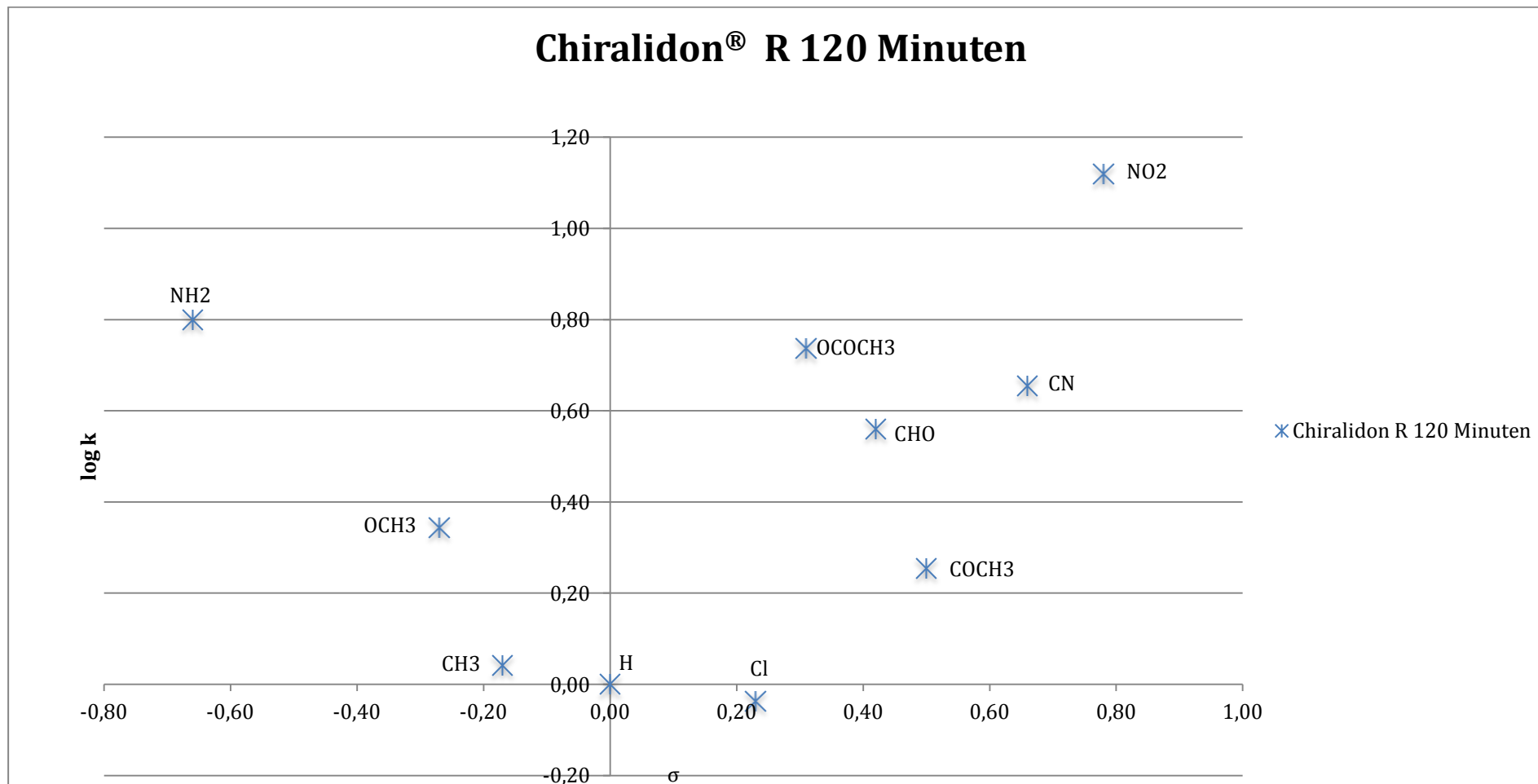


Diagramm 26 Graphische Zusammenfassung der Reaktionsgeschwindigkeiten nach Hammett der Chiralidon® S unterstützten Reduktion der Ketone gegen die substratspezifischen σ -Wert

3.6 Reaktionsgeschwindigkeit von Chiralidon® S berechnet mit der Hammett-Gleichung

Die Reaktionsgeschwindigkeit der Katalysator unterstützten Reduktion wurde mit Hilfe der Hammett-Gleichung berechnet und in Abhängigkeit der σ -Werte des jeweiligen para-Substituenten graphisch dargestellt.

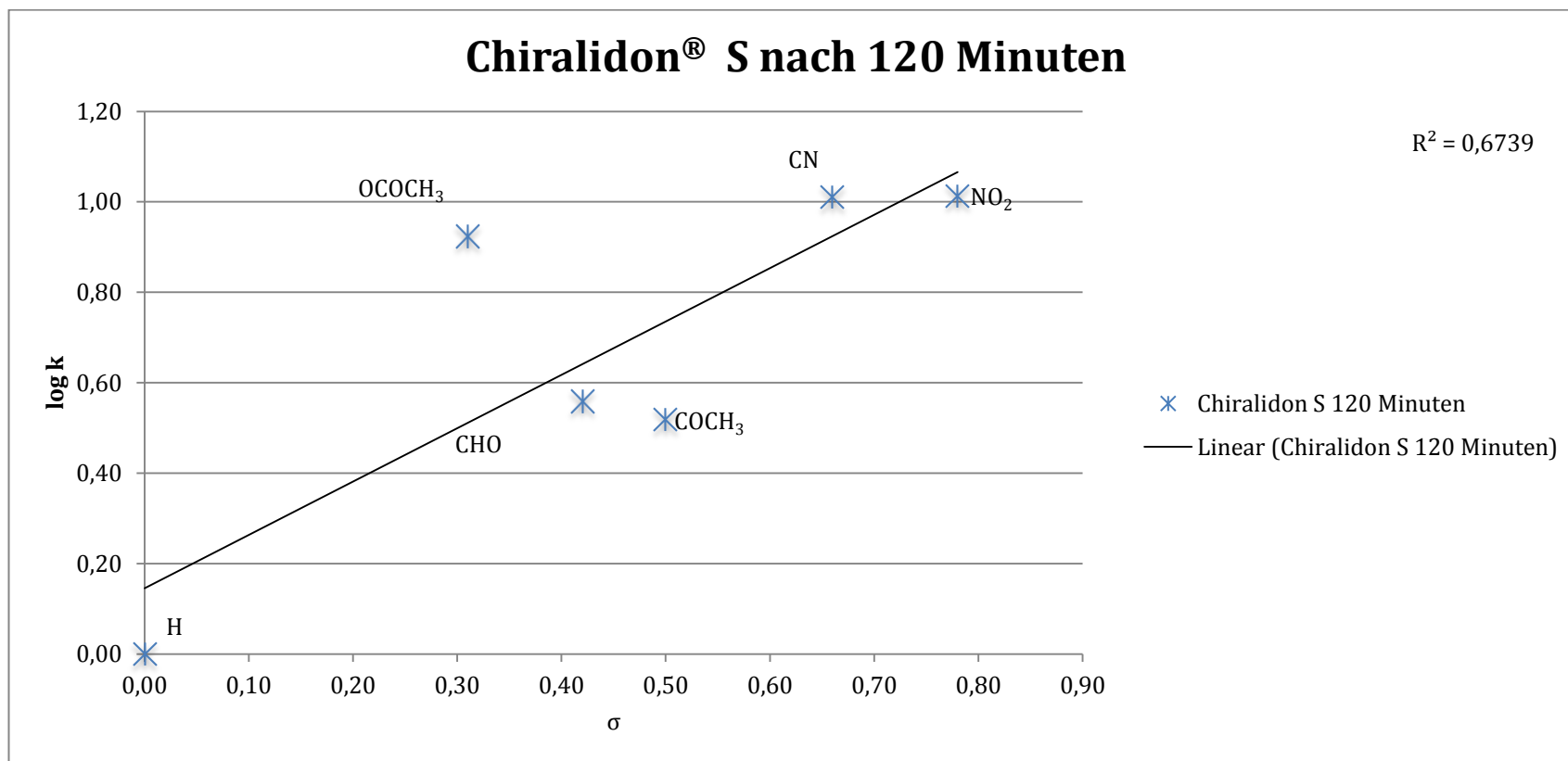


Diagramm 27 Die Reaktionsgeschwindigkeit der Acetophenone mit den desaktivierenden Substituenten in Abhängigkeit von deren σ -Werten reduziert mit dem Katalysator Chiralidon® S

Ergebnis:

Wie im Diagramm zu sehen ist, gibt es einen Zusammenhang zwischen der Reaktionsgeschwindigkeit und den σ -Werten dieser Substituenten. Dabei stellt Wasserstoff als Substituent den Bezugspunkt dar. Die +M-Effekte der para-Substituenten wirken stabilisierend auf den Übergangszustand bei der Komplexbildung des Ketons mit Zink. Bei der Komplexbildung wird die Ladung des Carbonyl-Sauerstoff-Atoms des Ketons durch den para-Substituenten stabilisiert. Die -M-Effekte der Cyano- und Nitro-Gruppe passen nicht zu der Theorie. Hier entzieht der -I-Effekt des para-Substituenten dem Carbonylsauerstoff die Elektronendichte, was dem Zink ermöglicht leichter an die Carbonyl-Gruppe zu greifen.

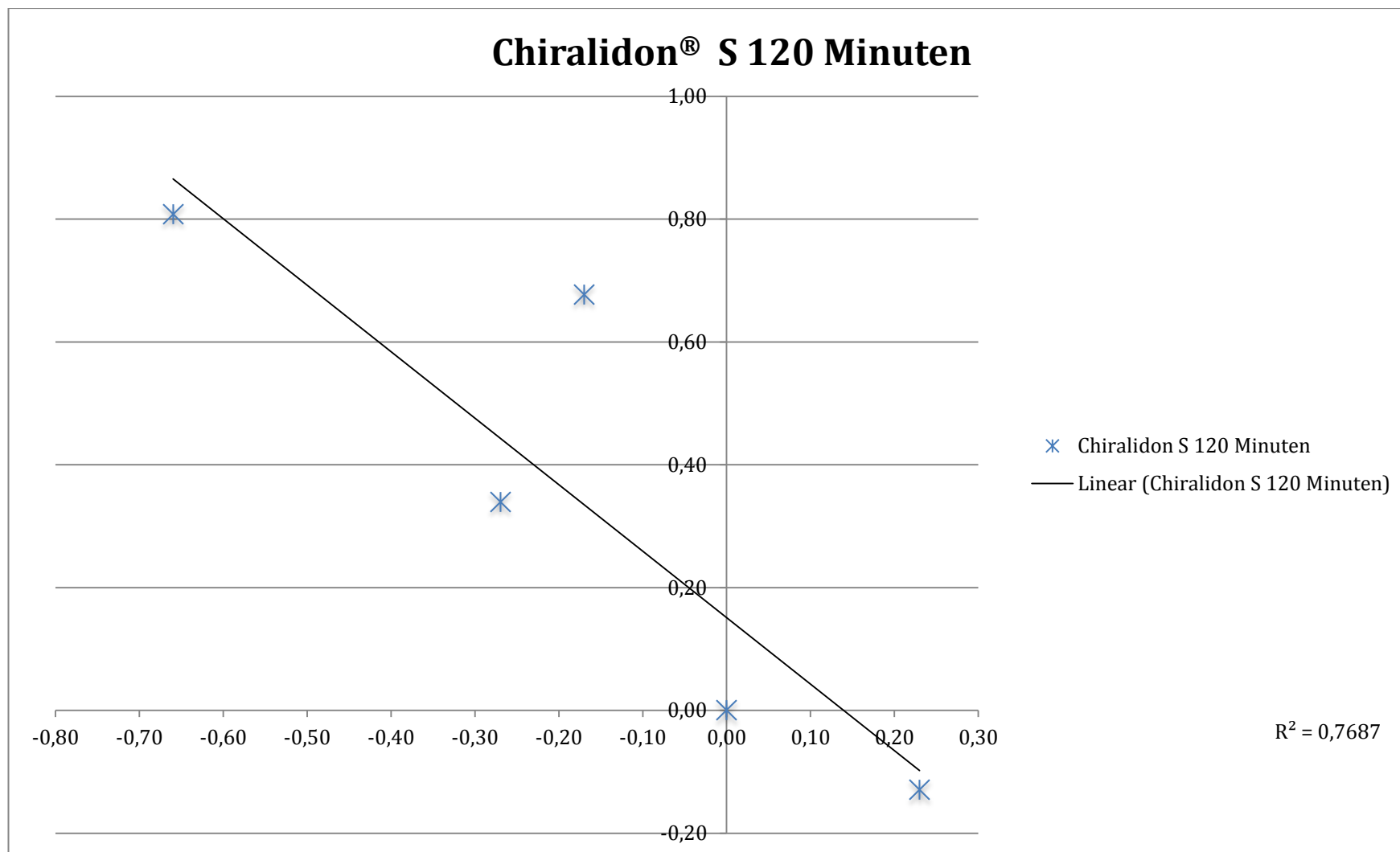


Diagramm 28 Die Reaktionsgeschwindigkeit der Acetophenone mit den aktivierenden Substituenten in Abhängigkeit von deren σ -Werten reduziert mit dem Katalysator® S

Ergebnis:

Durch den -I-Effekt der desaktivierenden para-Substituenten wird dem Sauerstoff-Atom der Carbonyl-Gruppe die Elektronendichte entzogen, was sich positiv auf die Komplexbildung auswirkt. Durch den Entzug der Elektronendichte wird dem Zink ermöglicht leichter an die Carbonyl-Gruppe zu greifen, dadurch wird die Komplexbildung vereinfacht.

Es ist zu sehen, dass der Katalysator Chiralidon® S keinen idealen Zusammenhang zwischen den aktivierenden und desaktivierenden Effekten darstellt. Durch die Alterung der Alkoholdehydrogenasen kann die Wirkung der Katalysatoren abnehmen, dadurch wird der Zusammenhang zwischen den aktivierenden und desaktivierenden Effekten der para-Substituenten und der Reaktionsgeschwindigkeit verschlechtert.

3.7 Reaktionsgeschwindigkeit von Chiralidon® R berechnet mit der Hammett Gleichung

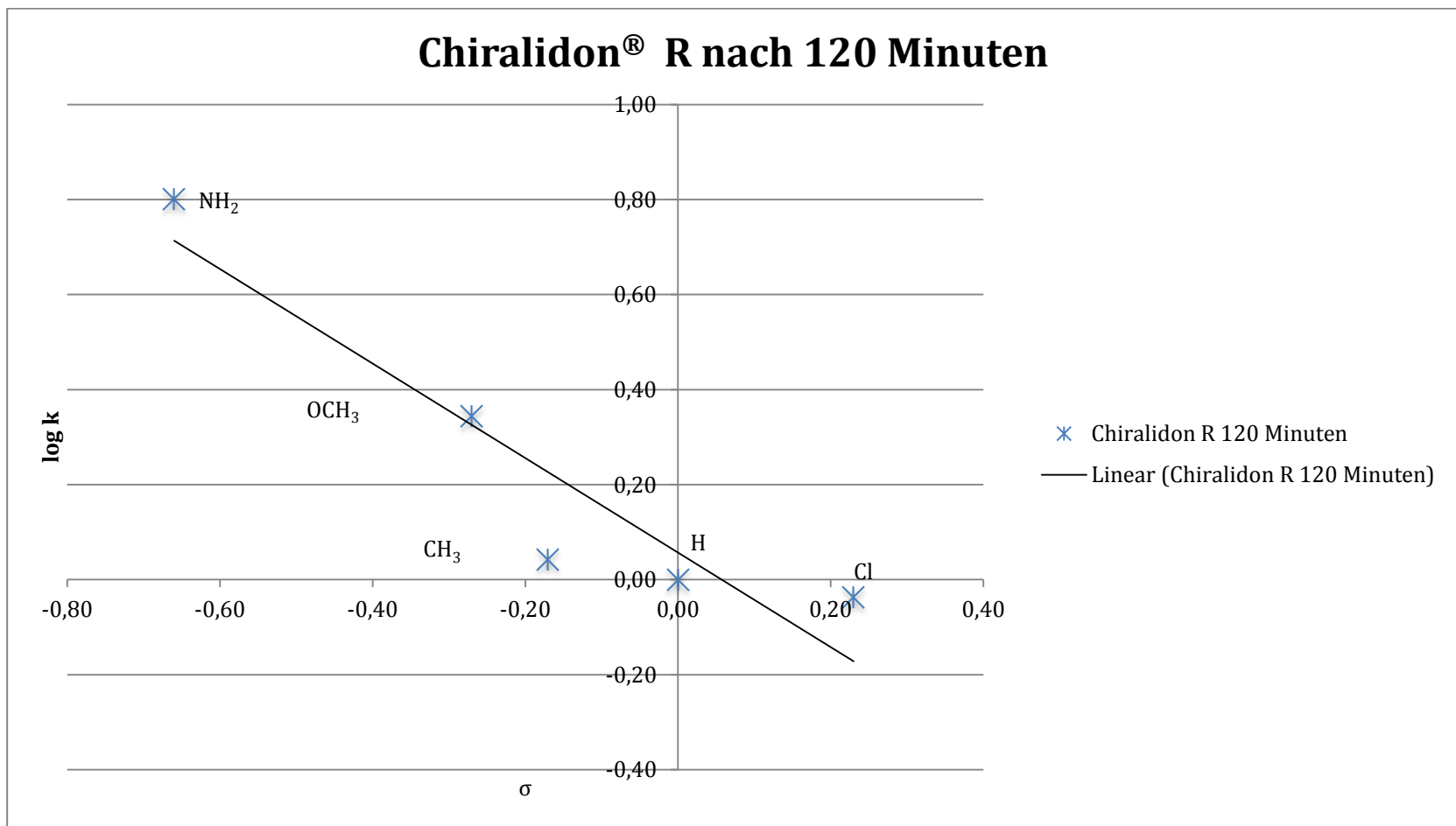


Diagramm 29 Die Reaktionsgeschwindigkeit der Acetophenone mit den aktivierenden Substituenten in Abhängigkeit von deren σ -Werten reduziert mit dem Katalysator Chiralidon® R

Ergebnis.

Der Katalysator Chiralidon® R zeigt einen ähnlichen Zusammenhang zwischen den deaktivierenden para-Substituenten und der Reaktionsgeschwindigkeit. Auch hier wird die Ladung des positivierten Sauerstoff-Atoms bei der Komplexbildung stabilisiert. Durch den -I-Effekt der Substituenten wird dem Sauerstoff-Atom der Ketogruppe die Elektronendichte entzogen. Durch diesen Effekt wird die Komplexbildung vereinfacht. Es ist ein klarer Zusammenhang zwischen den deaktivierenden para-Substituenten und der Reaktionsgeschwindigkeit zu sehen.

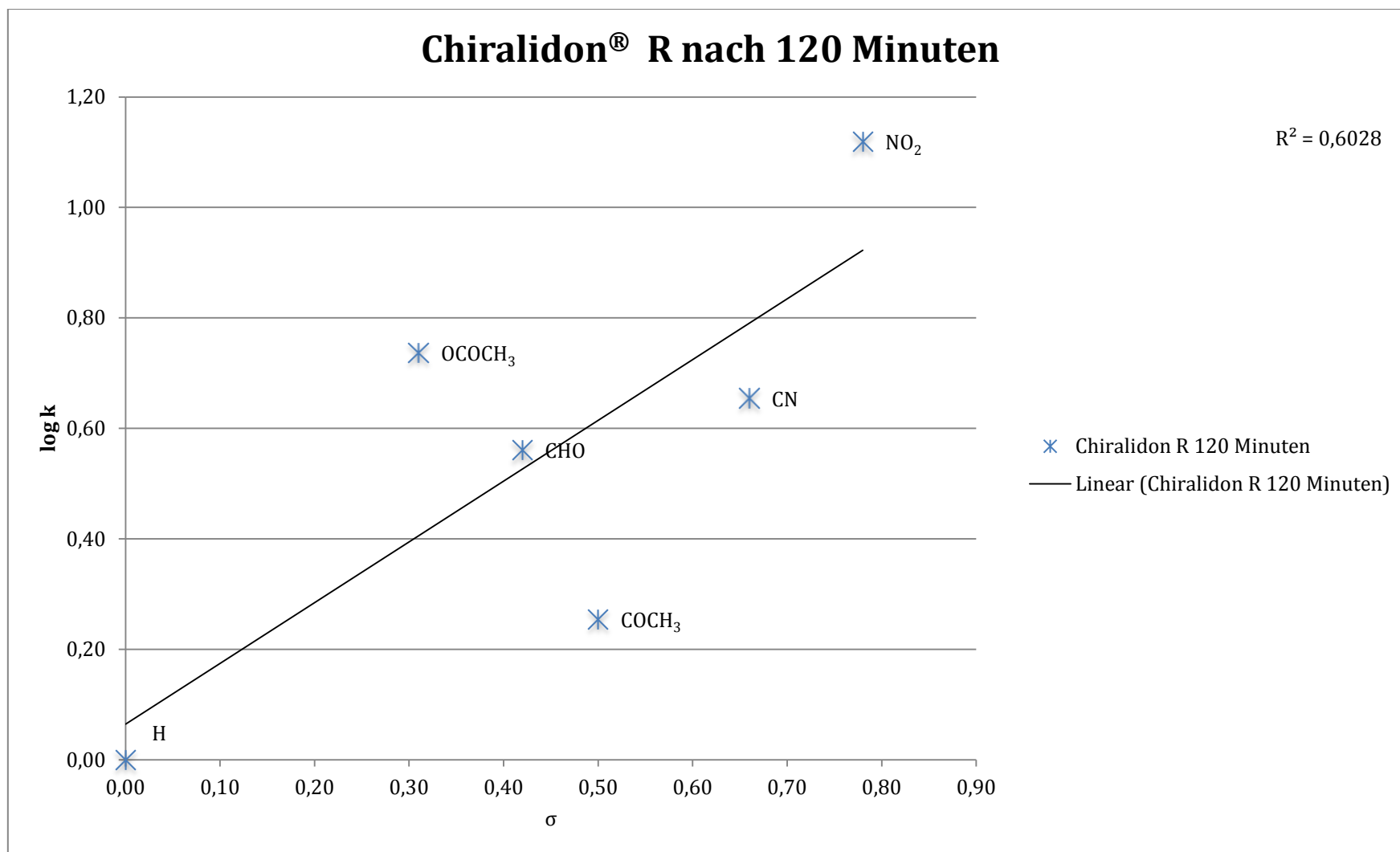


Diagramm 30 Die Reaktionsgeschwindigkeit der Acetophenone mit den desaktivierenden Substituenten in Abhängigkeit von deren σ -Werten reduziert mit dem Katalysator Chiralidon® R

Ergebnis:

Der Katalysator Chiralidon® R zeigt bei den aktivierenden para-Substituenten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen den +M-Effekten der aktivierenden para-Substituenten und der Reaktionsgeschwindigkeit. Der Zusammenhang wird nicht so deutlich gezeigt wie bei dem anderen Katalysator Chiralidon® S. Grund dafür kann eine geringere Aktivität der Alkoholdehydrogenase in diesem Katalysator sein.

3.8 Graphische Zusammenfassung der Reaktionsgleichgewichte mit der Hammett-Gleichung

3.8.1 Chiralidon® S

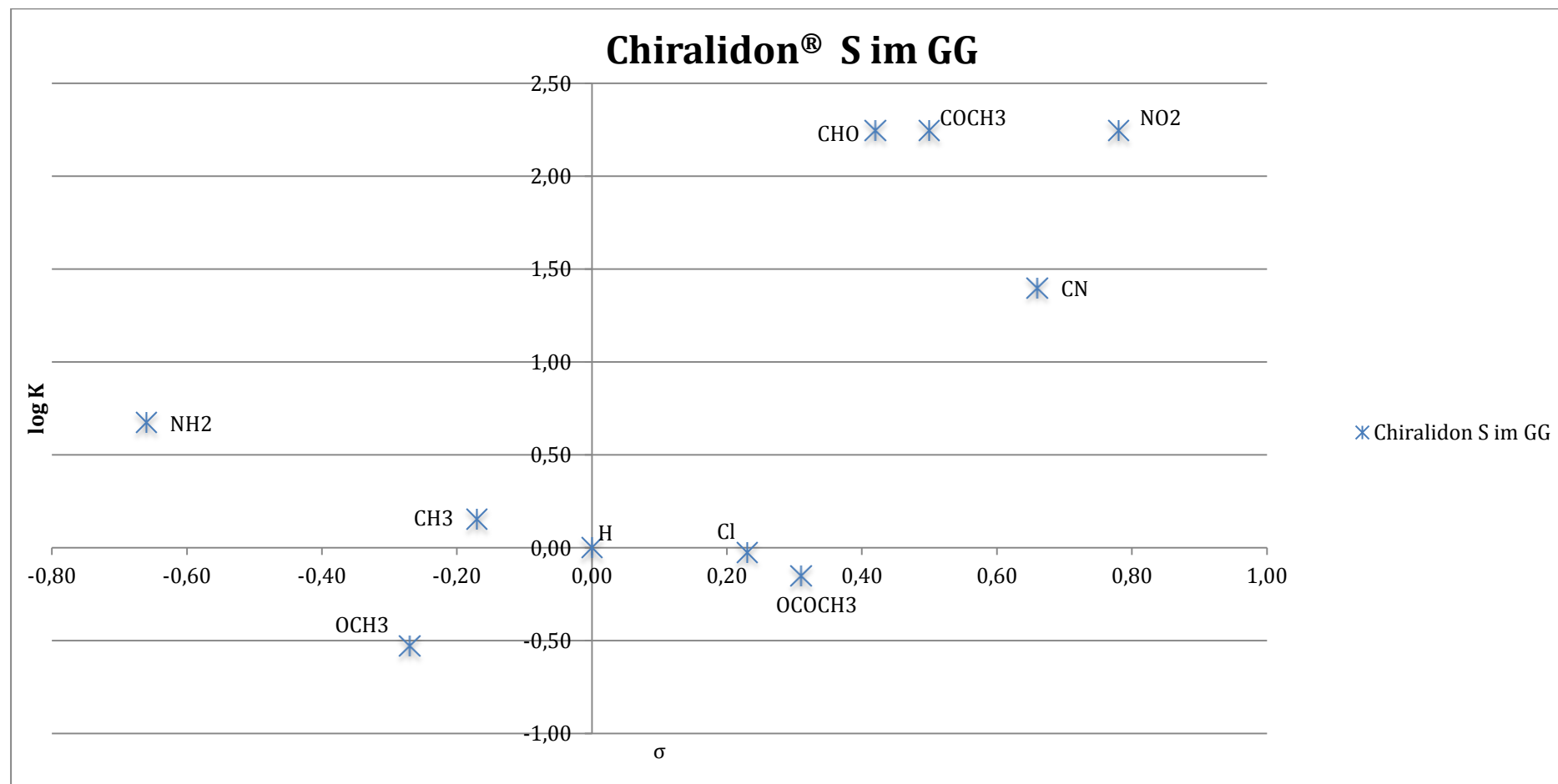


Diagramm 31 Zusammenfassung der Ergebnisse im Reaktionsgleichgewicht gegen den substratspezifischen σ -Wert von der Chiralidon® S unterstützten Reduktion

3.8.2 Chiralidon® R

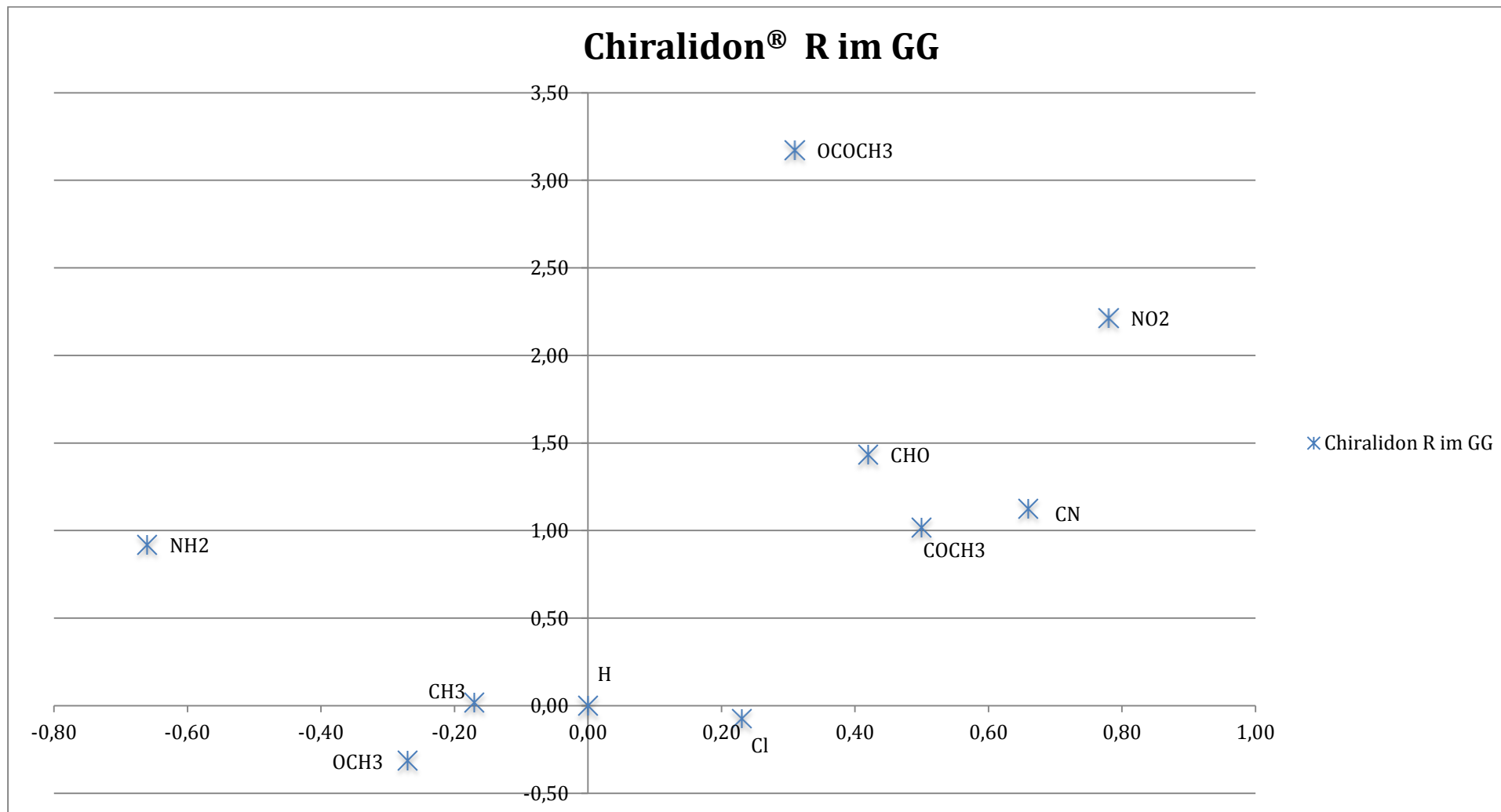


Diagramm 32 Zusammenfassung der Ergebnisse im Reaktionsgleichgewicht gegen den substratspezifischen σ -Wert von der Chiralidon® R unterstützten Reduktion

3.9 Chiralidon® S in Abhängigkeit der Hammett-Gleichung im Reaktionsgleichgewicht

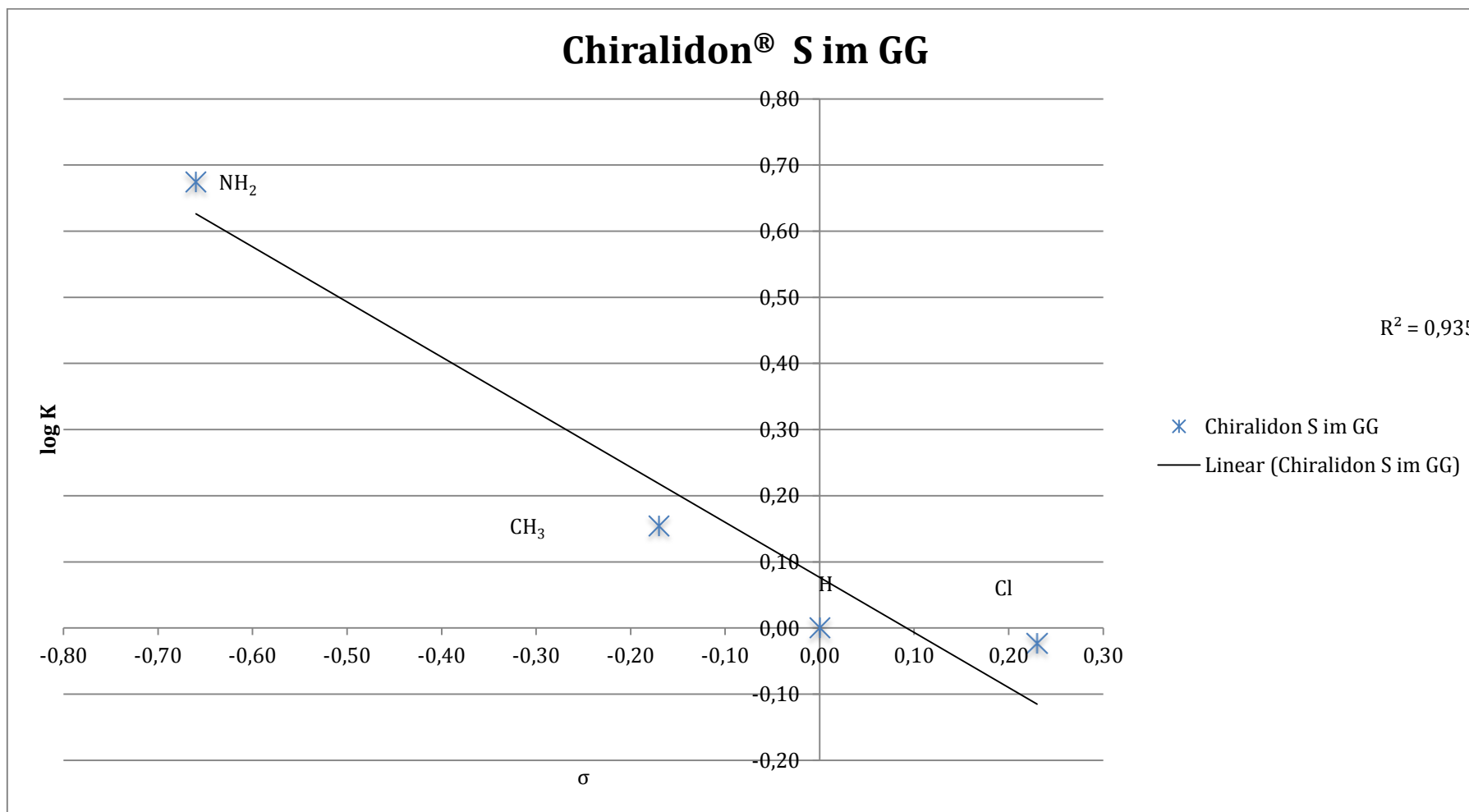


Diagramm 33 Das Reaktionsgleichgewicht der Acetophenone mit den aktivierenden Substituenten in Abhängigkeit von deren σ -Werten reduziert mit dem Katalysator Chiralidon® S

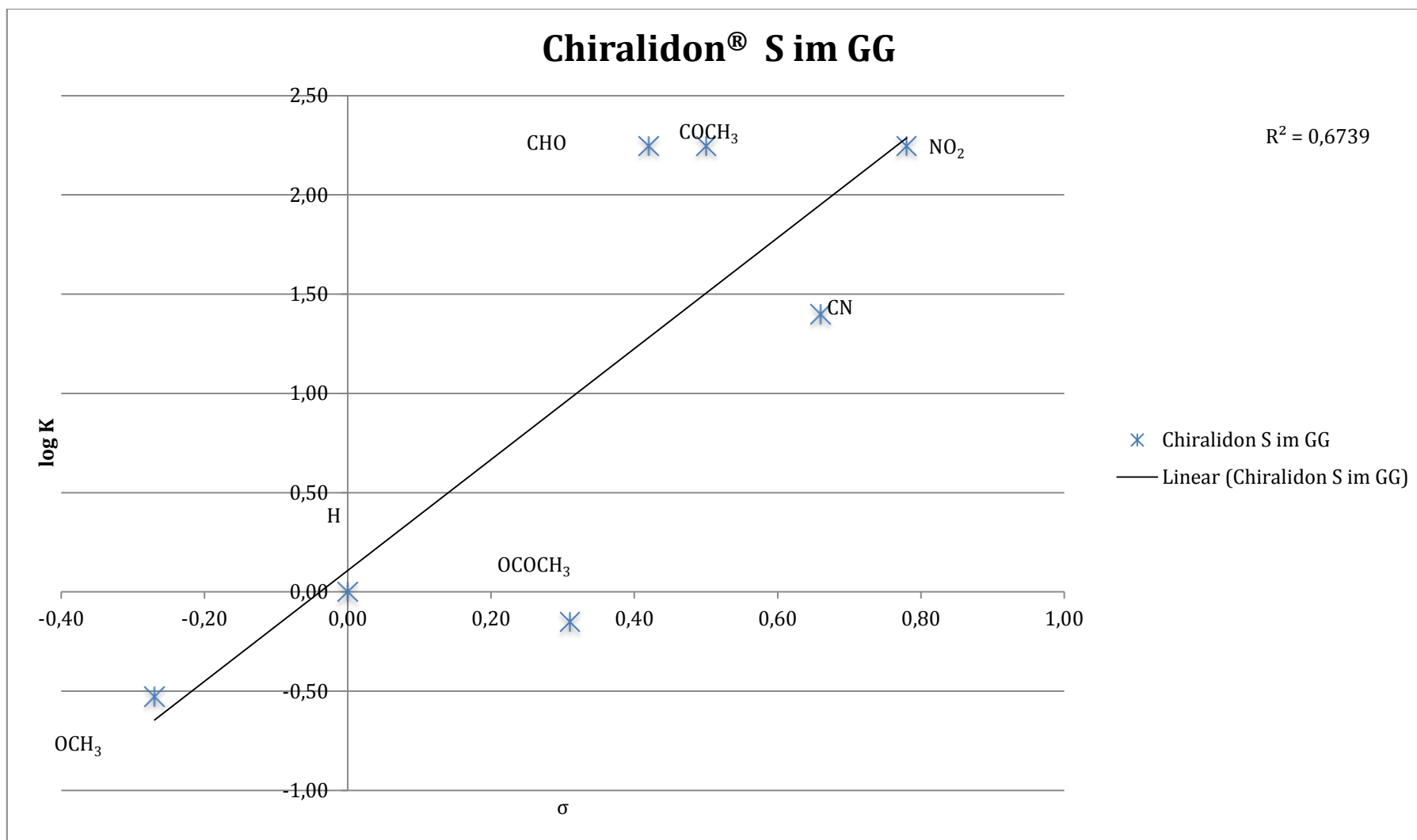


Diagramm 34 Das Reaktionsgleichgewicht der Acetophenone mit den desaktivierenden Substituenten in Abhängigkeit von deren σ -Werten reduziert mit dem Katalysator Chiralidon[®]S

Ergebnis:

Im Reaktionsgleichgewicht $\log K$ ist der Zusammenhang zwischen den aktivierenden und desaktivierenden para-Substituenten ebenfalls deutlich zu erkennen. Die Methoxy-Gruppe als para-Substituent fällt aus der Gruppe der desaktivierenden Substituenten raus und wird zu einem aktivierenden Substituenten. Um eine besser Aussage über den Grund dieses Phänomens machen zu können, müssen weitere Untersuchungen zu diesem Thema gemacht werden. Die aktivierenden para-Substituenten mit +M Effekt zeigen einen deutlichen Zusammenhang im Reaktionsgleichgewicht. Die desaktivierenden para-Substituenten mit -I Effekt zeigen ebenfalls einen deutlichen Zusammenhang im Reaktionsgleichgewicht.

3.10 Chiralidon® R in Abhängigkeit der Hammett Gleichung im Reaktionsgleichgewicht

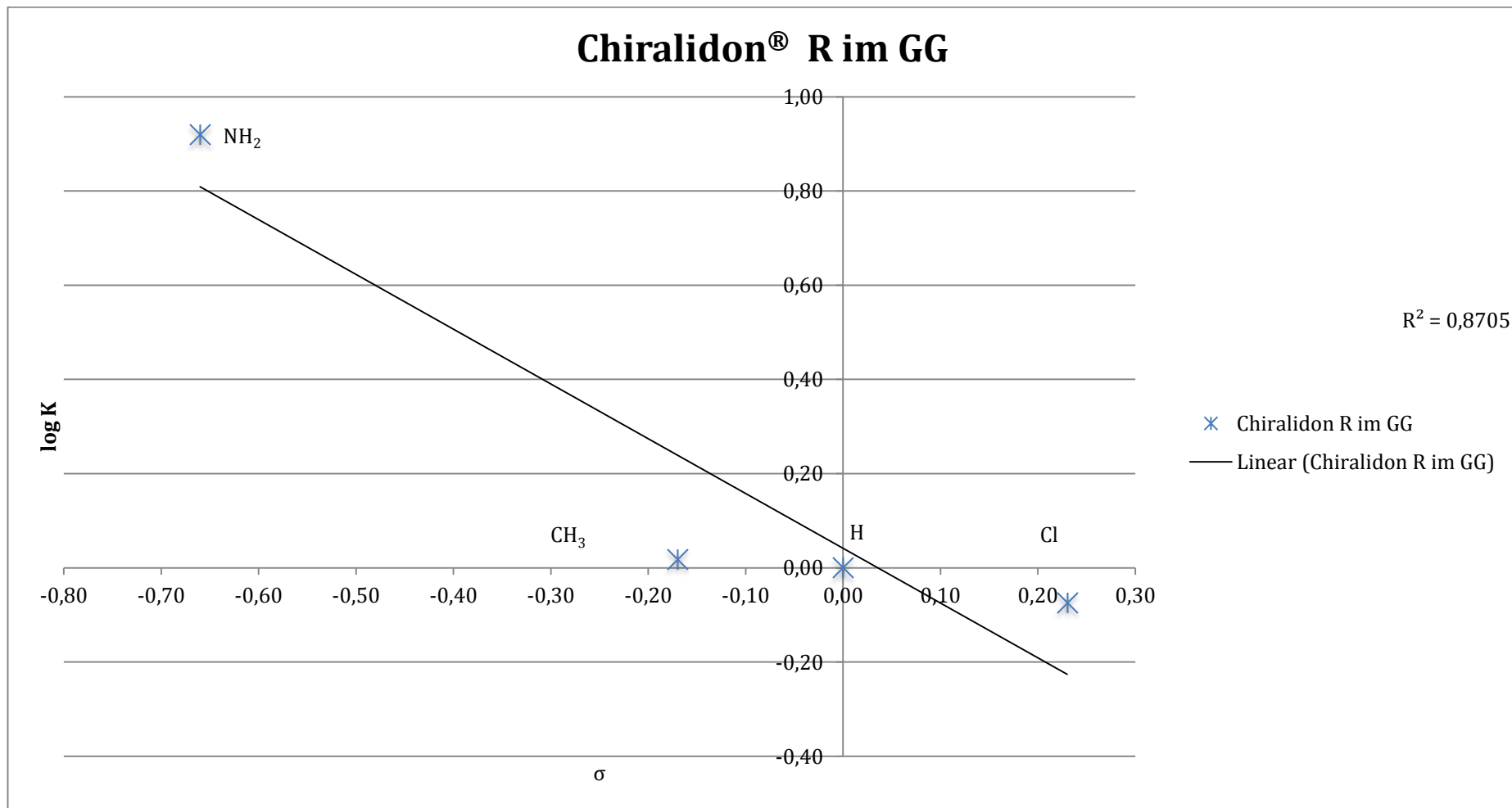


Diagramm 35 Das Reaktionsgleichgewicht der Acetophenone mit den aktivierenden Substituenten in Abhängigkeit von deren σ -Werten reduziert mit dem Katalysator Chiralidon® R

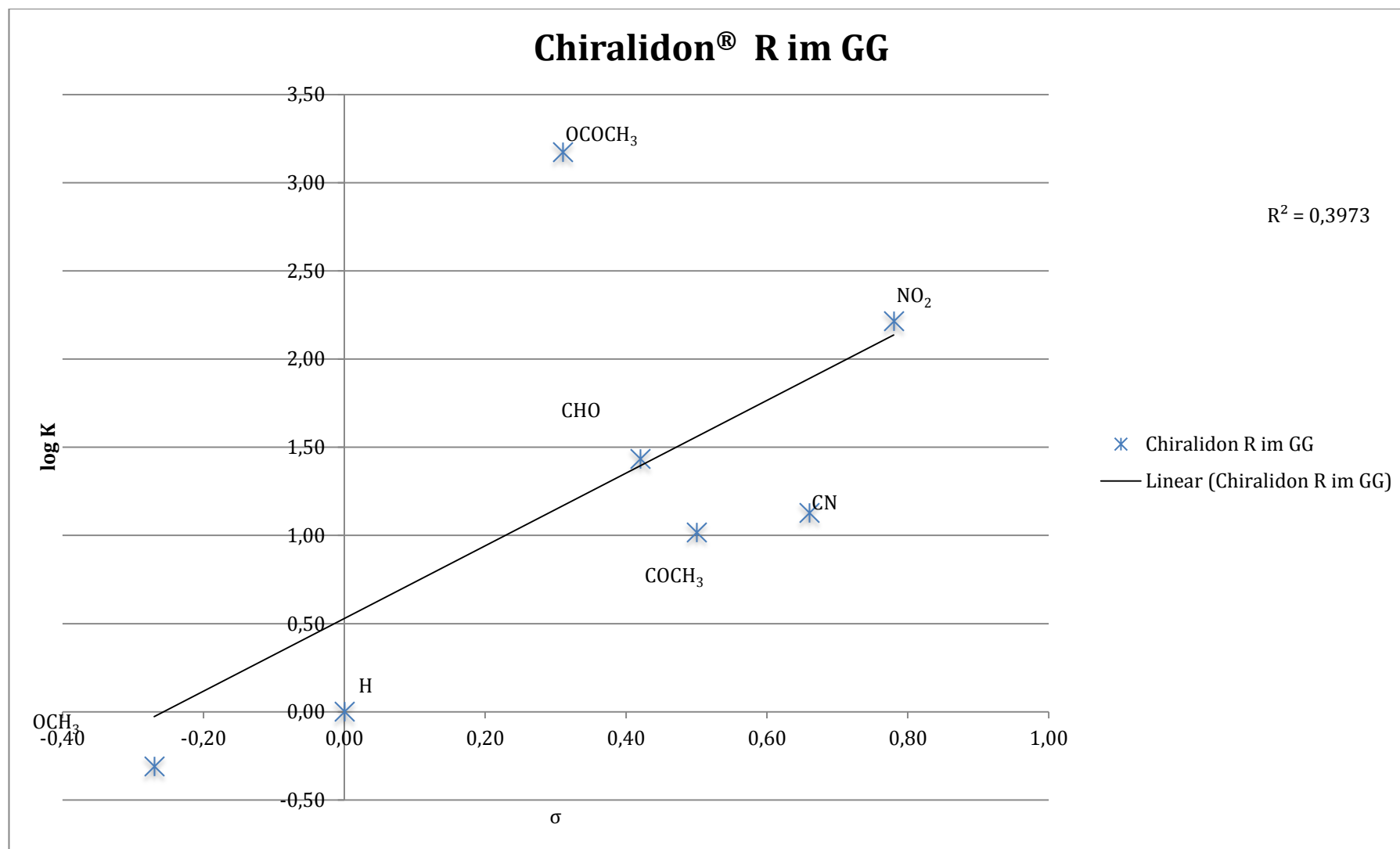


Diagramm 36 Das Reaktionsgleichgewicht der Acetophenone mit den desaktivierenden Substituenten in Abhängigkeit von deren σ -Werten reduziert mit dem Katalysator Chiralidon® R

Ergebnis:

Die aktivierenden und desaktivierenden Effekte der para-Substituenten zeigen bei Chiralidon® R ebenfalls einen klaren Zusammenhang. Auch hier fällt die Methoxy-Gruppe als Substituent aus dem gewohnten Rahmen. Wie schon beim Chiralidon® S als Katalysator wirkt die aktivierende Methoxy-Gruppe mehr als aktivierender para-Substituent. Um eine zutreffende Aussage über diesen Effekt treffen zu können, müssen weitere Untersuchungen unternommen werden.

3.11 Aktivitätsbestimmung

3.11.1 Aktivitätsbestimmung des Katalysators mit Acetophenon

Um die Aktivität der Katalysatoren Chiralidon® R und Chiralidon® S zu bestimmen, wird Acetophenon einmal mit Hilfe des Katalysators Chiralidon® R und einmal mit Hilfe des Katalysators Chiralidon® S reduziert. Der Reaktionsverlauf wird mit einem UV/VIS-Spektrometer verfolgt, um so die Aktivität bestimmen zu können. Die erhaltenen Werte liegen so weit auseinander, dass eine sinnvolle Aktivitätsbestimmung nicht möglich ist. Aus diesem Grund wird die Aktivität mit Hilfe des in Kapitel 4.5.1 reduzierten Acetophenon ermittelt. Dazu werden die durchgeführten gaschromatographischen Messungen verwendet. Nachdem sämtliche Fehlerquellen ausgeschlossen wurden, die benutzten Pipetten auf Ihre Zuverlässigkeit geprüft, indem bestimmte Volumina Wasser bei Raumtemperatur auf der Analysenwaage gemessen haben. Es ist deutlich zu sehen, dass die Pipetten stark von ihrem angegebenen Volumen abweichen. Aus diesem Grund kann diese Aktivitätsbestimmung nicht als zuverlässig gelten.

$$A = \frac{\text{Umgesetzte Stoffmenge in } \mu\text{mol}}{\text{Zeit in Minuten}}$$

$$A_S = \frac{202 \mu\text{mol}}{125 \text{ min}}$$

$$A_S = 1,6 \frac{\mu\text{mol}}{\text{min}} = \text{unit}$$

$$A_R = \frac{102 \mu\text{mol}}{125 \text{ min}}$$

$$A_R = 0,82 \frac{\mu\text{mol}}{\text{min}} = \text{unit}$$

A = Aktivität (unit)

A_S = Aktivität von Chiralidon® S

A_R = Aktivität von Chiralidon® R

Ergebnis:

Die Aktivitätsbestimmung bestätigt die Vermutung, dass der Katalysator Chiralidon® R nicht so reduktionsfreudig ist wie der Katalysator Chiralidon® S.

3.12 Farbstoffversuch

Da die bisher verwendeten Katalysatoren das Lösemittel während der Reaktion stark eingefärbt haben, werden 10 unterschiedliche Farbstoffe auf ihr „Ausspülverhalten“ untersucht. Alle Farbstoffe lassen sich deutlich von dem Lösemittel ausspülen. Ab dem 10. Spülgang ist ein deutlicher Rückgang des „Ausblutens“ bemerkbar. Um ein „Ausbluten“ des Katalysators zu vermeiden, wird empfohlen möglichst wenig Farbstoff in den Superabsorber bzw. Katalysator zu geben. Unten abgebildet sind alle getesteten Farben zu sehen.



Abbildung 6 Farbstoffversuch

3.13 Umsetzung von Hydroxylamin mit einem Keton

Da nicht alle para-substituierten Acetophenone vollständig umgesetzt werden, muss für die Bestimmung der Enantiomerenreinheit eventuell das restliche Keton entfernt werden. Dazu wird Hydroxylamin-Lösung in die vom Katalysator befreite Reaktionslösung gegeben und gut durchmischt. Diese Reaktion kann viel Zeit beanspruchen. Um die Reaktionszeit zu verkürzen, wird geprüft, ob eine Erhöhung der Reaktionstemperatur oder die Zugabe von konzentrierter Essigsäure als Katalysator zu einer Verkürzung der Reaktionszeit führt. In der mit Essigsäure versetzten Reaktionslösung reagiert das Keton am schnellsten ab. Daraus lässt sich schließen, dass Essigsäure als Katalysator für die Reaktion zwischen Hydroxylamin und Acetophenon dient. Im Gegensatz dazu lässt sich kein Unterschied bei der Reaktionsgeschwindigkeit zwischen der Reaktionslösung bei Raumtemperatur und bei der Reaktionslösung bei 40 °C feststellen. Das heißt, eine höhere Reaktionstemperatur wirkt sich nicht auf die Reaktionsgeschwindigkeit aus. Es kann keine höhere Reaktionstemperatur eingestellt werden, da es sonst zur Hitzedenaturierung des Enzyms kommen kann.

3.14 Farbstoffversuch für den Katalysator Chiralidon®

Da der bisher verwendete Katalysator Chiralidon® während der Reaktion stark „ausblutet“, was die Reaktionslösung einfärbt, muss ein anderer Farbstoff oder eine optimalere Farbstoffkonzentration gefunden werden. Dazu wird 5 mg Farbstoff in einen 5 ml Messkolben gegeben und mit dem Phosphat-Puffer aufgefüllt. Nachdem der Farbstoff vollständig gelöst ist, wird mittels Pasteurpipette so viel Farbstofflösung in 1 g Superabsorber gegeben, bis der Superabsorber vollständig gequollen ist. Anschließend wird der Superabsorber durch eine Glasfritte abgenutscht und mit einer Propan-2-ol/Wasser-Lösung (9:1; V/V) gewaschen, bis kein Farbstoff mehr aus dem Superabsorber herausgelöst wird.

3.15 Wassergehalt des Katalysators

Um den Wassergehalt der Katalysatoren zu bestimmen, wird eine Probe der Katalysatoren Chiralidon® R und S im Exsikkator getrocknet und gewogen. Anschließend wird die Probe im Trockenschrank bis zur Massenkonstanz getrocknet. Die Differenz der Massen vor und nach dem Trocknen gibt den Wassergehalt des Katalysators wieder.

$$\text{Wassergehalt R 1} = 100 - \left(\frac{\text{Masse trocken}}{\text{Masse nass}} \cdot 100 \% \right)$$

$$\text{Wassergehalt R 1} = 100 - \left(\frac{0,1836 \text{ g}}{0,1979 \text{ g}} \cdot 100 \% \right)$$

$$\text{Wassergehalt R 1} = 7,2 \%$$

Wassergehalt der Katalysatoren Chiralidon® R und S:

Katalysator	Wassergehalt
Chiralidon® R 1	7,2 %
Chiralidon® R 2	7,2 %
Chiralidon® S 1	10,3 %
Chiralidon® S 2	10,6 %

Tabelle 5 Wassergehalt der Katalysatoren Chiralidon® R und S

4 Experimenteller Teil

4.1. Allgemeine Versuchsvorschriften

4.1.1 Katalysator Herstellung

4.1.1.1 Pufferlösung

Chemikalien:

78,4146 g K_2HPO_4

142,8910 g KH_2PO_4

1 L H_2O

KOH

Durchführung:

In ein Becherglas werden 0,5 ml Wasser vorgelegt, mit K_2HPO_4 und KH_2PO_4 versetzt, mit einem Magnetrührer und Magnetrührstäbchen zu einer homogenen Lösung durchmischt. Anschließend wird die Lösung in eine Schraubflasche überführt und auf einen Liter aufgefüllt. Der pH-Wert wird mit Hilfe einer pH-Elektrode gemessen und mit KOH auf pH 6,5 eingestellt.

4.1.1.2 Chiralidon® R

Chemikalien:

141,2 g K_2HPO_4/KH_2PO_4 Pufferlösung pH 6,5

208 mg $MgCl_2 \times 6H_2O$

361 mg NADP+

30 ml ADH 002

7 mg Farbstoff FD&C Red Nr. 40 in 5 ml Phosphat Puffer

50,044 g Favor Superabsorber

Durchführung:

In einem Becherglas wird der Puffer vorgelegt, anschließend wird Magnesiumchlorid Hexahydrat zugegeben und so lange mit einem Magnetrührstäbchen auf einer Magnetrührplatte gerührt, bis sich dieses vollständig gelöst hat.

In diese Lösung wird NADP+ gegeben. Nach dem vollständigen Lösen wird ADH 002 zugegeben und 10 Minuten lang gerührt. Daraufhin wird Farbstoff zugegeben und bis zur Homogenität gerührt. Zum Schluss wird Superabsorber zu der Lösung gegeben und der Magnetrührer ausgeschaltet. Nach 20 Minuten Quellzeit wird dieser mit einem Büchner-Trichter und einer Saugflasche abgesaugt und dreimal mit Propan-2-ol gewaschen.

1. 200 ml
2. 150 ml
3. 150 ml

Der Katalysator wird in einem Exsikkator über Phosphorpentoxid bis zur Massenkonstanz getrocknet und anschließend die Ausbeute bestimmt.



Abbildung 7 Der Katalysator Chiralidon® R

4.1.1.3 Chiralidon® S

Chemikalien:

140,0 g K_2HPO_4/KH_2PO_4 Pufferlösung pH 6,5

222 mg $MgCl_2 \times 6H_2O$

360 mg NADP+

64 ml ADH 005

7 mg Farbstoff D & C Green Nr. 8 in 5 ml Phosphat Puffer

80,112 g Favor Superabsorber

Durchführung:

In einem Becherglas wird der Puffer vorgelegt, anschließend wird Magnesiumchlorid Hexahydrat zugegeben und so lange mit einem Magnetrührstäbchen auf einer Magnetrührplatte gerührt, bis sich dieses vollständig gelöst hat.

In diese Lösung wird NADP⁺ gegeben. Nach dem vollständigen Lösen wird ADH 002 zugegeben und 10 Minuten lang gerührt. Daraufhin wird Farbstoff zugegeben und bis zur Homogenität gerührt. Zum Schluss wird Superabsorber zu der Lösung gegeben und der Magnetrührer ausgeschaltet. Nach 20 Minuten Quellzeit wird dieser mit einem Büchner-Trichter und einer Saugflasche abgesaugt und dreimal mit Propan-2-ol gewaschen.

1. 200 ml
2. 150 ml
3. 150 ml

Der Katalysator wird in einem Exsikkator über Phosphorpentoxid bis zur Massenkonstanz getrocknet und anschließend die Ausbeute bestimmt.

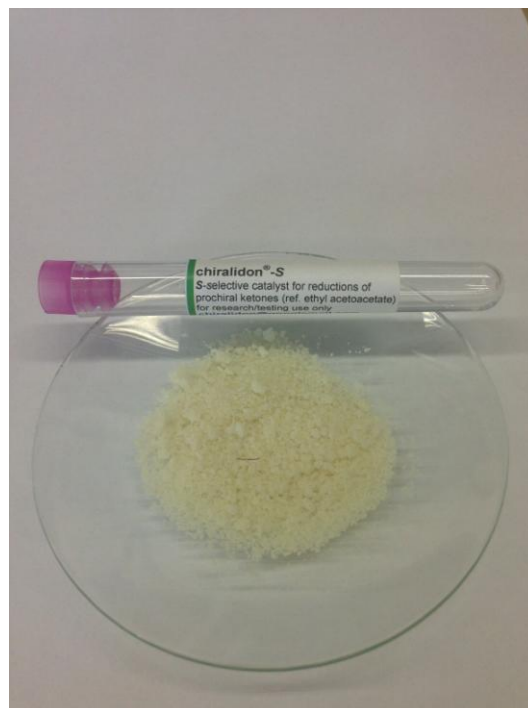


Abbildung 8 Der Katalysator Chiralidon® S

4.1.1.4 Wassergehalt des Katalysators

Zuerst wird eine Porzellanschale leer gewogen, anschließend wird eine definierte Menge Katalysator in die Porzellanschale gegeben und wieder gewogen. Es wird von Chiralidon R und von Chiralidon S jeweils eine Doppelbestimmung durchgeführt. Dann wird die Probe bei 115 °C in den Trockenschrank gestellt und alle 24 Stunden die Masse der Schale gewogen, bis die Masse konstant ist.

Nach 48 h bei 115 °C im Trockenschrank ist Massenkonzanz erreicht und aus den erhaltenen Werten kann der Wassergehalt ermittelt werden.

Masse der Porzellanschale

Chiralidon® R 1	17,2416 g
Chiralidon® R 2	18,1283 g
Chiralidon® S 1	22,0733 g
Chiralidon® S 2	18,8172 g

Chiralidon® R 1	17,4395 g
Chiralidon® R 2	18,3639 g
Chiralidon® S 1	22,2681 g
Chiralidon® S 2	19,0129 g

Masse nach 32 h bei 115 °C

Chiralidon® R 1	17,4251 g
Chiralidon® R 2	18,3471 g
Chiralidon® S 1	22,2481 g
Chiralidon® S 2	18,9920 g

Masse nach 48 h bei 115 °C:

Chiralidon® R 1	17,4252 g
Chiralidon® R 2	18,3471 g
Chiralidon® S 1	22,2481 g
Chiralidon® S 2	18,9921 g

Tabelle 6 Massen der Wassergehaltbestimmung

Masse der nassen Katalysatoren Chiralidon® R und S:

Katalysator	Masse
Chiralidon® R 1	0,1979 g
Chiralidon® R 2	0,2356 g
Chiralidon® S 1	0,1948 g
Chiralidon® S 2	0,1957 g

Tabelle 7 Massen der nassen Katalysatoren Chiralidon R und S

Masse der trockenen Katalysatoren Chiralidon R und S:

Katalysator	Masse
Chiralidon® R 1	0,1836 g
Chiralidon® R 2	0,2188 g
Chiralidon® S 1	0,1748 g
Chiralidon® S 2	0,1749 g

Tabelle 8 Masse der Katalysatoren R und S nach 48 Stunden bei 115 °C im Trockenschrank

4.1.1.5 Farbstoffversuch

Chemikalien:

K₂HPO₄/KH₂PO₄ Pufferlösung pH 6,5

Favor Superabsorber

Dragoncolor ® LBMFST Azorubin 85%

Dragoncolor ® D&C Green No. 8

Dragoncolor ® Rhodamin EB4

Dragoncolor ® FD&C Red No. 40

Dragoncolor ® D+C Green No. 5

Dragoncolor ® FD&C Green No.3

Dragoncolor ® LBMFST. Brillantsaeregrün

Dragoncolor ® LBMFST Ponceau 4R 70%

Dragoncolor ® LBMFST Karmin 43%

Dragoncolor ® LBMFST Amaranth 85%

Durchführung:

In einem 5 ml Messkolben werden 5 mg Farbstoff auf einer Analysenwaage eingewogen. Im Anschluss wird der Messkolben mit der Pufferlösung aufgefüllt und gut geschüttelt. Nachdem der Farbstoff vollständig gelöst ist, werden in einem Schraubdeckelglas 2 g Superabsorber gegeben und so viel Farbstofflösung zugegeben, bis der Superabsorber vollgesaugt ist. Danach wird der Superabsorber in eine Glasfritte gegeben und mit jeweils 10 ml Propan-2-ol/Wasser (9:1; V/V) so lange gespült, bis kein Farbstoff mehr ausgewaschen wird.

4.2 Vorversuche

4.2.1 Dünnschichtchromatographie

Chemikalien:

n-Hexan

Essigsäureethylester

Proben

TLC Silica gel 60 F₂₅₄

Durchführung:

Es wird eine DC Platte in den Maßen 3 x 9 cm zugeschnitten. Auf dieser wird der Startpunkt der Substanzen mit einer Linie markiert. Nach dem Auftragen der Proben wird die DC Platte in ein Lösemittelgemisch aus n-Hexan/Essigsäureethylester in eine geschlossene Kammer gestellt. Die Lösemittelzusammensetzung variiert je nachdem welches Stoffgemisch getrennt werden soll. Durch Kapillareffekte steigt das Lösemittel auf der Platte. Bevor das Lösemittel die gesamte Platte getränkt hat, wird diese aus der Kammer genommen und mit einem Fön getrocknet. Nach dem Trocknen werden die Laufspuren der Substanzen unter einer UV Licht Lampe sichtbar gemacht, markiert und das Ergebnis bewertet. Um eine bestmögliche Trennung zu erreichen, wird der Eluent dem zu trennenden Gemisch angepasst.

Bei jedem Vorversuch wird bei 0, 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360 Minuten und 24, 26, 28, 30, 32, 48, 50 und 52 Stunden eine Dünnschichtchromatographie durchgeführt. Die genauen Messzeitpunkte können variieren.

Im nächsten Bild ist als Beispiel eine Reaktionsverfolgung mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie zu sehen.

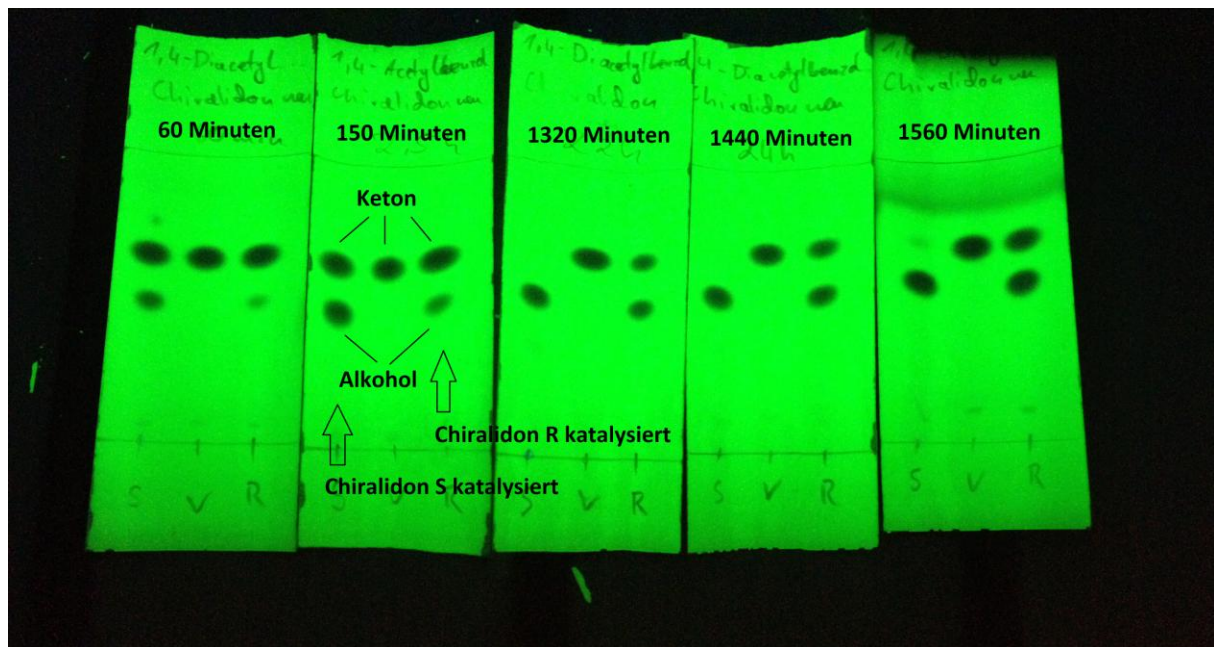


Abbildung 9 Reaktionsverfolgung mit der Dünnschichtchromatographie am Beispiel 1,4 - Diacetylbenzol

4.2.2 Reaktion mit Chiralidon® R&S

Chemikalien:

Propan-2-ol

H₂O

Chiralidon® R

Chiralidon® S

Acetylpyridin

Acetophenon

4-Chloracetophenon

4-Cyanoacetophenon

4-Nitroacetophenon

4-Methylacetophenon

4-Methoxyacetophenon

4-Aminoacetophenon

4-Acetoxyacetophenon

1,4-Diacetylbenzol

Durchführung:

In zwei Schraubdeckelgläser werden jeweils 1 g Chiralidon® R und 1 g Chiralidon® S eingewogen. Dann wird 10 ml Propan-2-ol/Wasser (9:1; V/V) und ein Magnetrührstäbchen zugegeben. Damit das Chiralidon® aufquillt, wird die Lösung 10 Minuten lang auf einer Magnetrührplatte gerührt. Im Anschluss werden in jedes Schraubdeckelglas jeweils ca. 0,4 mmol Keton gegeben und die Reaktion gestartet. In bestimmten Zeitintervallen wird aus der Reaktionslösung eine Probe genommen und diese mit Hilfe einer DC gemessen und das Ergebnis bewertet. Nach dem Abschluss der Reaktion muss das Chiralidon® aufgearbeitet werden. Hierfür wird die Reaktionslösung über einer Glasfritte abgenutscht und das Chiralidon® zehnmal mit jeweils 10 ml Propan-2-ol/Wasser (9:1; V/V) gewaschen. Das nun gereinigte Chiralidon® wird in einem Exsikkator über Calciumchlorid getrocknet und für weitere Zwecke im Kühlschrank bei 4 °C gelagert.

4.2.3 Vorversuch 4-Acetylpyridin

4-Acetylpyridin wird als Testsubstrat für den Katalysator verwendet, da es sehr schnell und vollständig zum Keton reduziert wird. Zudem wird dieses Substrat zum Testen der optimalen Reaktionsbedingungen und der einzusetzenden Mengen verwendet.

1. Versuch

Chemikalie	Eingesetzte Menge
Chiralidon® R	3,0814 g
Chiralidon® S	2,8661 g
4-Acetylpyridin	109 µl
Propan-2-ol/Wasser (9:1;V/V)	2x20 ml

Tabelle 9 Eingesetzte Mengen, 1. Vorversuch: 4-Acetylpyridin

2. Versuch

Chemikalie	Eingesetzte Menge
Chiralidon® R	0,3232 g
Chiralidon® S	0,5590 g
4-Acetylpyridin	109 µl
Propan-2-ol/Wasser (9:1;V/V)	2x10 ml

Tabelle 10 Eingesetzte Mengen, 2. Vorversuch: 4-Acetylpyridin

4.2.4 Vorversuch Acetophenon

Chemikalie	Eingesetzte Menge
Chiralidon® R	0,3655 g
Chiralidon® S	0,5198 g
Acetophenon	50 µl
Propan-2-ol/Wasser (9:1;V/V)	2x10 ml

Tabelle 11 Eingesetzte Mengen, 1. Vorversuch: Acetophenon

4.2.5 Vorversuch 4-Chloracetophenon

1. Versuch

Chemikalie	Eingesetzte Menge
Chiralidon® R	0,2868 g
Chiralidon® S	0,4728 g
4-Chloracetophenon	50 µl
Propan-2-ol/Wasser (9:1;V/V)	2x10 ml

Tabelle 12 Eingesetzte Mengen, 1. Vorversuch: 4-Chloracetophenon

Chemikalie	Eingesetzte Menge
Chiralidon® R	1,1131 g
Chiralidon® S	0,9761 g
4-Chloracetophenon	50 µl
Propan-2-ol/Wasser (9:1;V/V)	2x10 ml

Tabelle 13 Eingesetzte Mengen, 2. Vorversuch: 4-Chloracetophenon

4.2.6 Vorversuch 4-Cyanoacetophenon

Chemikalie	Eingesetzte Menge
Chiralidon® R	1,0536 g
Chiralidon® S	1,0229 g
4-Cyanoacetophenon (R)	0,0654 g
4-Cyanoacetophenon (S)	0,0637 g
Propan-2-ol/Wasser (9:1;V/V)	2x10 ml

Tabelle 14 Eingesetzte Mengen, 1. Vorversuch: 4-Cyanoacetophenon

4.2.7 Vorversuch 4-Nitroacetophenon

Chemikalie	Eingesetzte Menge
Chiralidon® R	1,0352 g
Chiralidon® S	1,0433 g
4-Nitroacetophenon (R)	0,0679 g
4-Nitroacetophenon (S)	0,0673 g
Propan-2-ol/Wasser (9:1;V/V)	2x10 ml

Tabelle 15 Eingesetzte Mengen, 1. Vorversuch: 4-Nitroacetophenon

4.2.8 Vorversuch 4-Methylacetophenon

Chemikalie	Eingesetzte Menge
Chiralidon® R	1,0104 g
Chiralidon® S	1,0502 g
4-Methylacetophenon (R)	50 µl
4-Methylacetophenon (S)	50 µl
Propan-2-ol/Wasser (9:1;V/V)	2x10 ml

Tabelle 16 Eingesetzte Mengen, 1. Vorversuch: 4-Methylacetophenon

4.2.9 Vorversuch 4-Methoxyacetophenon

Chemikalie	Eingesetzte Menge
Chiralidon® R	0,9911 g
Chiralidon® S	0,9963 g
4-Methoxyacetophenon (R)	0,0539 g
4-Methoxyacetophenon (S)	0,0521 g
Propan-2-ol/Wasser (9:1;V/V)	2x10 ml

Tabelle 17 Eingesetzte Mengen, 1. Vorversuch: 4-Methoxyacetophenon

4.2.10 Vorversuch 4-Aminoacetophenon

Chemikalie	Eingesetzte Menge
Chiralidon® R	1,0357 g
Chiralidon® S	1,0262 g
4-Aminoacetophenon(R)	0,0634 g
4-Aminoacetophenon (S)	0,0521 g
Propan-2-ol/Wasser (9:1;V/V)	2x10 ml

Tabelle 18 Eingesetzte Mengen, 1. Vorversuch: 4-Aminoacetophenon

4.2.11 Vorversuch 4-Acetoxyacetophenon

Chemikalie	Eingesetzte Menge
Chiralidon® R	1,0127 g
Chiralidon® S	1,0103 g
4-Acetoxyacetophenon (R)	0,0558 g
4-Acetoxyacetophenon (S)	0,0493 g
Propan-2-ol/Wasser (9:1;V/V)	2x10 ml

Tabelle 19 Eingesetzte Mengen, 1. Vorversuch: 4-Acetoxyacetophenon

4.2.12 Vorversuch 1,4-Diacetylbenzol

Chemikalie	Eingesetzte Menge
Chiralidon® R	1,0170 g
Chiralidon® S	1,0128 g
1,4-Diacetylbenzol (R)	0,0526 g
1,4-Diacetylbenzol (S)	0,0518 g
Propan-2-ol/Wasser (9:1;V/V)	2x10 ml

Tabelle 20 Eingesetzte Mengen, 1. Vorversuch: 1,4-Diacetylbenzol

4.2.13 Vorversuch 4-Acetylbenzaldehyd

Der Vorversuch mit 4-Acetylbenzaldehyd konnte nicht durchgeführt werden, da es zu diesem Zeitpunkt nicht eindeutig war, ob dieses Keton auf die Reduktion untersucht werden soll. Mit 4-Acetylbenzaldehyd wurde ohne Vorversuch ein Großansatz durchgeführt.

3.2.2 Dünnschichtchromatographie (DC)

Bei der Dünnschichtchromatographie werden die Proben aus den Vorversuchen auf eine mit Kieselgel beschichtete Aluminiumplatte aufgetragen und in ein Gefäß, in dem sich der Eluent befindet, gestellt. Der Eluent besteht aus einer Mischung von Hexan und Essigsäureethylester. Die Zusammensetzung unterscheidet sich, je nach Zusammensetzung des Reaktionsgemischs. Der Eluent trennt das Reaktionsgemisch auf der Kieselgelplatte in seine Bestandteile auf. Dadurch kann eine grobe Aussage zur Zusammensetzung und zum Reaktionsverlauf getroffen werden.

3.2.3 Aufarbeitung der Reaktionsgemische

Da es sich um Vorversuche handelt, muss weder das Produkt, noch das Edukt aufgearbeitet werden. Es wird der Katalysator aufgearbeitet, damit dieser später wiederverwendet werden kann. Dabei wird die Reaktionsmischung mit Hilfe einer Glasfritte vom Katalysator getrennt. Dieser wird mit Propan-2-ol/Wasser-Gemisch (9:1; V/V) gespült und in einen Exsikkator über Calciumchlorid getrocknet, um später wiederverwendet zu werden.

4.3 Reaktion von Keton mit Hydroxylamin

Chemikalien:

Methyl tertiär Butylether

Acetophenon

(+)-1-Phenylethanol

Hydroxylamin 50%

Essigsäure 96%

Durchführung:

In ein Schraubdeckelglas wird 1 ml MTBE, 10 µl Acetophenon, 10 µl 1-Phenylethanol und 10 µl Hydroxylamin Lösung gegeben. Mit einem Magnetrührstäbchen wird die Reaktionslösung permanent auf einer Magnetrührplatte durchmischt. In bestimmten Zeitintervallen wird eine Probe genommen und mit Hilfe der DC untersucht, ob noch Keton in der Reaktionslösung vorhanden ist. Es werden drei Ansätze hergestellt. Der erste wird bei Raumtemperatur durchmischt. Der zweite wird bei 40 °C auf einer beheizbaren Magnetrührplatte durchmischt. Der dritte Ansatz wird mit 2 Tropfen konzentrierter Essigsäure versetzt und durchmischt.

4.4 Aktivitätsbestimmung

Chemikalien:

Chiralidon® R

Chiralidon® S

Propan-2-ol/Wasser (9:1;V/V)

Acetophenon

Durchführung:

In einem 250 ml Erlenmeyerkolben mit Schliff wird 10 g Chiralidon® eingewogen. Hinzu kommen 100 ml Propan-2ol/Wasser (9:1; V/V). In ein Quickfit kommt ein Clip-Fish mit Magnetrührstäbchen. Der Erlenmeyerkolben wird auf eine Magnetrührplatte gestellt und gut durchmischt. Nach 10 Minuten ist der Katalysator aufgequollen und es wird 122,1 µl Acetophenon hinzugegeben. Aus der Reaktionslösung wird alle 5 Minuten, bis 60 Minuten und von 60 bis 180 Minuten, alle 10 Minuten 100 µl Probe entnommen und in einem 10 ml Messkolben mit Propan-2ol/Wasser (9:1;V/V) verdünnt. Jede Probe wird in eine 1 ml Küvette gegeben und mit einem UV/VIS-Spektrometer bei ca. 245 nm gemessen und die Ergebnisse ausgewertet.

4.5 Großansätze

4.5.1 Aufarbeitung

Chemikalien:

Propan-2ol/Wasser (9:1;V/V)

Durchführung:

Nach der Reaktion wird die Reaktionslösung mit einer Glasfritte abgenutscht und das zurückgebliebene Chiralidon® zehnmal mit jeweils 20 ml Propan-2ol/Wasser (9:1;V/V) gewaschen. Das in der Saugflasche aufgefangene Produkt wird in einem Rotationsverdampfer bei 60 °C und 100 mbar Druck so lange eingeeengt, 5 bis 10 ml Produktlösung im Kolben zurückbleiben. Dieses Gemisch aus dem Produkt, Propan-2-ol und Wasser wird in ein 10 ml Schraubdeckelglas gegeben und im Kühlschrank bei 4 °C gelagert. Alle Proben werden wie hier beschrieben behandelt und im Anschluss mit der GC und dem Polarimeter gemessen.

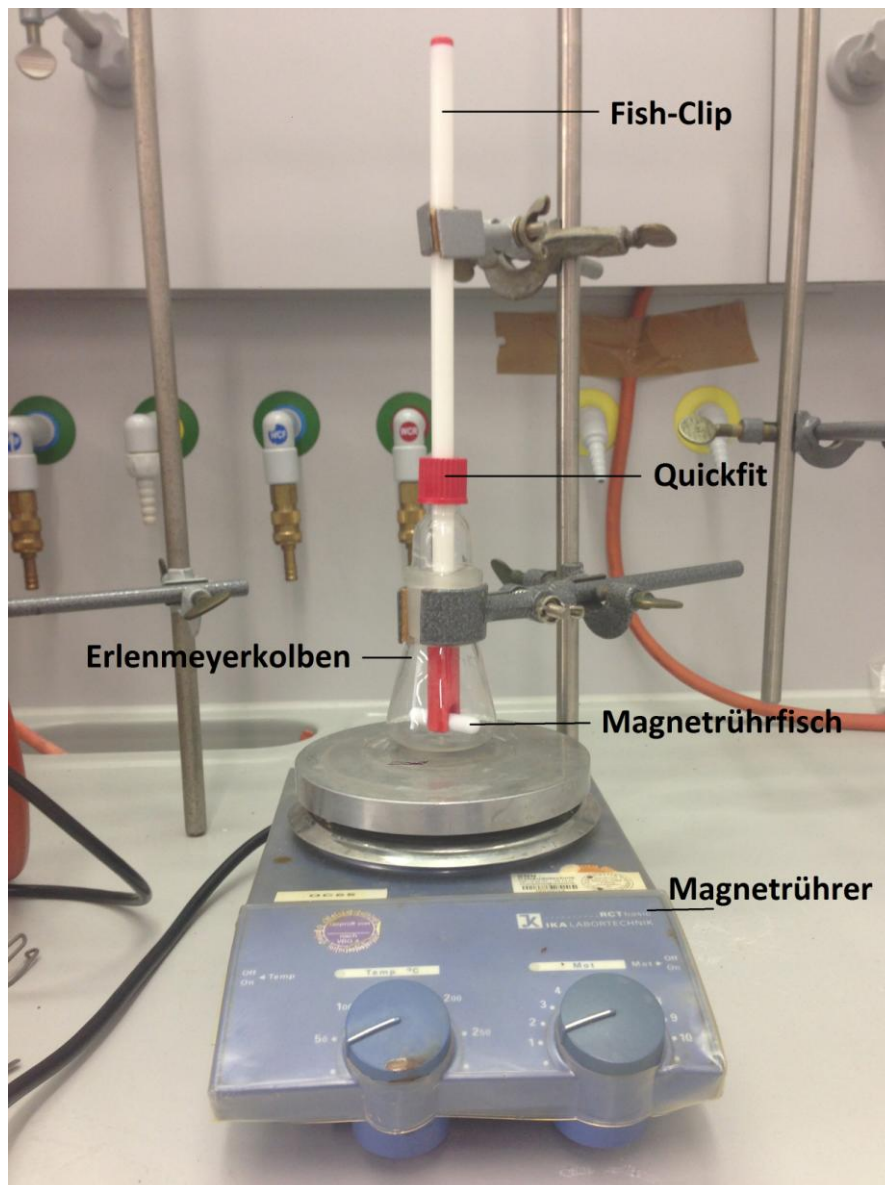


Abbildung 10 Reaktionsaufbau der Großansätze

4.5.2 Probennahme und Aufarbeitung

Aus den Erlenmeyerkolben wird zu bestimmten Zeitpunkten 100 μl Probe entnommen und in ein 1,5 ml Reaktionsgefäß gegeben. Diese Probe wird 2 Minuten lang bei 13000 U/min zentrifugiert, um anschließend mit der GC gemessen zu werden.

4.5.3 Reduktion der Ketone

Chemikalien:

Chiralidon® R

Chiralidon® S

Propan-2ol/Wasser (9:1;V/V)

Acetophenon

4-Chloracetophenon

4-Nitroacetophenon

4-Cyanoacetophenon

4- Methylacetophenon

4-Acetoxyacetophenon

4-Aminoacetophenon

4-Methoxyacetophenon

1,4-Diacetylbenzol

4-Acetylbenzaldehyd

Durchführung:

In einen 100 ml Erlenmeyerkolben mit Schliff werden 2,5 g Chiralidon® gegeben und mit 25 ml Propan-2ol/Wasser (9:1;V/V) versetzt. Dieser wird dann mit einem Clip-Fish in einem Quickfit verbunden und auf einer Magnetrührplatte mit einem Magnetrührstäbchen gut durchmischt. Nach 10 Minuten Quellzeit wird 2 mmol Keton hinzugegeben und weiter gut durchmischt. Es wird nach 0, 30, 60, 180, 240, 300 und gegebenenfalls nach 360 Minuten eine Probe gezogen. Weitere Proben werden nach 24, 26, 28, 30, 48, 50 und 52 Stunden entnommen. Diese Proben werden mit der GC gemessen und die Ergebnisse ausgewertet.

4.5.4 Mengen der Großansätze

4.5.5 Acetophenon

Chemikalie	Eingesetzte Menge
Chiralidon® R	2,5013 g
Chiralidon® S	2,5007 g
Acetophenon(R)	233 µl (2,0 mmol)
Acetophenon (S)	233 µl (2,0 mmol)
Propan-2-ol/Wasser (9:1;V/V)	2x25 ml

Tabelle 21 Eingesetzte Mengen: 1.Großansatz Acetophenon

4.5.6 4-Chloracetophenon

Chemikalie	Eingesetzte Menge
Chiralidon® R	2,504 g
Chiralidon® S	2,508 g
4-Chloracetophenon (R)	260 µl (2,0 mmol)
4-Chloracetophenon (S)	260 µl (2,0 mmol)
Propan-2-ol/Wasser (9:1;V/V)	2x25 ml

Tabelle 22 Eingesetzte Mengen: 1. Großansatz 4-Chloracetophenon

4.5.7 4-Nitroacetophenon

Chemikalie	Eingesetzte Menge
Chiralidon® R	2,5022 g
Chiralidon® S	2,5021 g
4-Nitroacetophenon (R)	0,3303 g (2,0 mmol)
4-Nitroacetophenon (S)	0,3307 g (2,0 mmol)
Propan-2-ol/Wasser (9:1;V/V)	2x25 ml

Tabelle 23 Eingesetzte Mengen: 1. Großansatz 4-Nitroacetophenon

4.5.8 4-Cyanoacetophenon

Chemikalie	Eingesetzte Menge
Chiralidon® R	2,5022 g
Chiralidon® S	2,5021 g
4-Cyanoacetophenon (R)	0,2921 g (2,0 mmol)
4-Cyanoacetophenon (S)	0,2959 g (2,0 mmol)
Propan-2-ol/Wasser (9:1;V/V)	2x25 ml

Tabelle 24 Eingesetzte Mengen 1. Großansatz 4-Cyanoacetophenon

4.5.9 4-Methylacetophenon

Chemikalie	Eingesetzte Menge
Chiralidon® R	2,5026 g
Chiralidon® S	2,5055 g
4-Methylacetophenon (R)	268 µl (2,0 mmol)
4-Methylacetophenon (S)	268 µl (2,0 mmol)
Propan-2-ol/Wasser (9:1;V/V)	2x25 ml

Tabelle 25 Eingesetzte Mengen: 1. Großansatz 4-Methylacetophenol

4.5.10 4-Acetoxyacetophenon

Chemikalie	Eingesetzte Menge
Chiralidon® R	2,5060 g
Chiralidon® S	2,5123 g
4-Acetoxyacetophenon (R)	0,3559 g (2,0 mmol)
4-Acetoxyacetophenon (S)	0,3568 g (2,0 mmol)
Propan-2-ol/Wasser (9:1;V/V)	2x25 ml

Tabelle 26 Eingesetzte Mengen: 1. Großansatz 4-Acetoxyacetophenon

4.5.11 4-Aminoacetophenon

Chemikalie	Eingesetzte Menge
Chiralidon® R	2,5037 g
Chiralidon® S	2,5051 g
4-Aminoacetophenon (R)	0,2708 g (2,0 mmol)
4-Aminoacetophenon (S)	0,2711 g (2,0 mmol)
Propan-2-ol/Wasser (9:1;V/V)	2x25 ml

Tabelle 27 Eingesetzte Mengen: 1. Großansatz 4-Aminoacetophenon

4.5.12 4-Methoxyacetophenon

Chemikalie	Eingesetzte Menge
Chiralidon® R	2,5058 g
Chiralidon® S	2,5022 g
4-Methoxyacetophenon (R)	0,3012 g (2,0 mmol)
4-Methoxyacetophenon (S)	0,3005 g (2,0 mmol)
Propan-2-ol/Wasser (9:1;V/V)	2x25 ml

Tabelle 28 Eingesetzte Mengen: 1. Großansatz 4-Methoxyacetophenon

4.5.13 1,4-Diacetylbenzol

Chemikalie	Eingesetzte Menge
Chiralidon® R	2,5002 g
Chiralidon® S	2,5067 g
1,4-Diacetylbenzol (R)	0,3246 g (2,0 mmol)
1,4-Diacetylbenzol (S)	0,3244 g (2,0 mmol)
Propan-2-ol/Wasser (9:1;V/V)	2x25 ml

Tabelle 29 Eingesetzte Mengen: 1. Großansatz 1,4-Diacetylbenzol

4.5.14 4-Acetylbenzaldehyd

Chemikalie	Eingesetzte Menge
Chiralidon® R	2,5011 g
Chiralidon® S	2,5072 g
4-Acetylbenzaldehyd (R)	0,2982 g (2,0 mmol)
4-Acetylbenzaldehyd (S)	0,2968 g (2,0 mmol)
Propan-2-ol/Wasser (9:1;V/V)	2x25 ml

Tabelle 30 Eingesetzte Mengen: 1. Großansatz 4-Acetylbenzaldehyd

3.4.3 Probennahme und Bestimmung des Umsatzes mit dem Gaschromatographen

Damit eine Aussage über die Reaktionsgeschwindigkeit und das Reaktionsgleichgewicht gemacht werden kann, werden die Proben mit einem Gaschromatographen gemessen. Dabei entnimmt man 100 µl Probe aus dem Reaktionsgemisch und gibt diese in ein 1,5 ml Reaktionsgefäß. Das Reaktionsgefäß wird in einer Zentrifuge zwei Minuten lang bei 13000 U/min zentrifugiert. Anschließend wird dem Reaktionsgefäß 0,01 - 0,05 µl Probe entnommen und in die GC eingespritzt. In der GC wird die Probe in Edukt und Produkt aufgetrennt und über den Integrator graphisch dargestellt.

4.6 Herstellung der Racemate mit Natriumborhydrid

Für die Analytik der hergestellten Substanzen müssen Vergleichswerte ermittelt werden. Es werden Racemate hergestellt. Diese werden gaschromatographisch gemessen und zeigen uns die Retentionszeiten der Enantiomere an. Dazu werden 0,02 mmol Natriumborhydrid in ein Reaktionsgefäß gegeben und in einem Gemisch aus 0,3 ml Propan-2-ol und 0,2 ml Methanol gelöst. Dann wird 0,5 mmol Keton hinzugegeben und mehrmals gut geschüttelt. Nachdem das Reaktionsgemisch über Nacht reagiert hat, werden 0,5 ml 5 % ige Salzsäure hinzugegeben. Nach zusätzlichem Schütteln werden dem Reaktionsgemisch 0,5 ml MTBE zugegeben und geschüttelt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch zwei Minuten lang bei 13000 U/min zentrifugiert. Nach der Trennung von organischer und wässriger Phase, wird die organische Phase mittels Gaschromatographie untersucht.

4.7 Aufarbeitung der Produktlösung für Macherey & Nagel

Für die Analytik der hergestellten Substanzen werden alle hergestellten Substanzen zu Firma Macherey & Nagel GmbH gesendet. Dazu müssen die in 3.5 aufgearbeiteten Produkte in ein geeignetes Lösemittel überführt werden. Hierfür wird 1 ml Produktlösung mit 1 ml Dichlormethan und 2 - 3 ml destilliertes Wasser in einem Schraubdeckelglas versetzt und geschüttelt. Nachdem sich zwei Phasen gebildet haben, wird die untere organische Phase mit Hilfe einer Pipette abgenommen, in ein Reaktionsgefäß gegeben und über Natriumsulfat getrocknet. Nach kurzem kräftigem Schütteln wird die Lösung in der Zentrifuge zwei Minuten lang bei 13000 U/min zentrifugiert. Danach wird das Dichlormethan in ein neues Reaktionsgefäß überführt und beschriftet. Die Proben aus 3.5. und 3.6. werden zur Analyse zu Macherey & Nagel GmbH geschickt. Die Firma Macherey & Nagel GmbH hat den Auftrag, die Proben auf einer chiralen Säule zu trennen und die beste Säule zu empfehlen, damit eine Analyse der Proben an der FH Aachen durchgeführt werden kann.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, unterschiedliche para-substituierte prochirale Acetophenone mit Hilfe des Katalysators Chiralidon® zu den entsprechenden chiralen Hydroxyverbindungen zu reduzieren. Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen den aktivierenden und desaktivierenden Effekten der para-Substituenten und der Reaktionsgeschwindigkeit bzw. dem Reaktionsgleichgewicht mit Hilfe der Hammett – Gleichung.

Im Laufe dieser Arbeit stellte sich heraus, dass es deutlich zeitintensiver und aufwendiger ist, diesen Zusammenhang effektiv zu untersuchen.

Abschließend lässt sich sagen, dass die ermittelten Werte einen klaren Trend zeigen und ein Zusammenhang zwischen den aktivierenden und desaktivierenden Effekten der para-Substituenten und der Reaktionsgeschwindigkeit bzw. dem Reaktionsgleichgewicht besteht. Andererseits lässt sich diese Aussage nicht durch statistische Werte stützen, da alle Versuche und Kennwertermittlungen nur einmal durchgeführt wurden. Aus diesem Grund kann dieses Projekt als Grundlage für weitere Forschungen auf diesem Gebiet dienen.

6. Anhänge

6.1 Materialien

6.1.1 Geräte

Geräte	Hersteller	Bezeichnung
Gaschromatograph	Shimadzu	GC-14B
Gaschromatograph	Shimadzu	GC-14A
Integrator	Shimadzu	C-R5A
Integrator	Shimadzu	C-R6A
Multimagnetrührplatte	Variomag	Multipoint HP 15
Magnetrührplatte	IKA Labortechnik	RCT basic
Membran-Vakuumpumpe	Vacuumbrand	1,7 m ³ /h
Rotationsverdampfer	Büchi	Rotavapor-R3
Luftpolsterkolbenhubpipette	Thermo Scientific	Finnpipette F3 100-1000 µl
Luftpolsterkolbenhubpipette	Thermo Scientific	Finnpipette F3 10-100 µl
Luftpolsterkolbenhubpipette	Eppendorf	Research 100-1000 µl
Zentrifuge	Heraeus	Biofuge Pico
Membran-Vakuumpumpe	Vacuumbrand	MZ 2C/1,7 m ³ /h
Polarimeter	Krüß	P3002RS
Analysenwaage	Sartorius	BP 221 S
Präzisionswaage	Acculab	ALC
UV-Lampe	Desaga	MinUVIS

Tabelle 31 Liste der verwendeten Geräte

6.1.2 Chemikalien

Chemikalie	Hersteller	Reinheit
Natriumborhydrid	Fluka	≥ 96%
Acetophenon	Fluka	≥ 99,0%
Hydroxylamin-Lösung	Fluka	≈ 50% in Wasser bei RT
4-Chloracetophenon	Fluka	≥ 95,0%
4-Methylacetophenon	Alfa Aesar	≥ 95,0%
4-Aminoacetophenon	Acros Organics	99%
4-Acetoxyacetophenon	Alfa Aesar	99%
4-Cyanoacetophenon	Alfa Aesar	99%
4-Acetylbenzaldehyd	Sigma-Aldrich	97%
4-Nitroacetophenon	Merck	für Synthese
1,4-Diacetylbenzol	Sigma-Aldrich	99%
4-Methoxyacetophenon	Merck	≥ 99%
Propan-2-ol	VWR	100,0% AnalaR NORMAPUR
Hexan		
Essigsäureethylester		
Methanol		
Salzsäure		
tert-Butylmethylether		
Kieselgel 60 (0,040-0,063)mm	Merck	Für die Säulen-Chromatographie
Aceton		
TLC Silica gel 60 F ₂₅₄	Merck	
Superabsorber Favor®	Evonik	
Alkoholdehydrogenase 005	Jülich Chiral Solutions	
Alkoholdehydrogenase 002-LB	Jülich Chiral Solutions	
NADP	Codexis	
Kaliumdihydrogenphosphat		
Dikaliumhydrogenphosphat		
Magnesiumchlorid Hexahydrat		

Tabelle 32 Liste der verwendeten Chemikalien

6.2 Verzeichnisse

6.2.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung der CIP-Regel.....	9
Abbildung 2 Aktivierungsenergie im Übergangszustand des Enzym-Substrat-Komplex im Vergleich ohne Katalysator, Quelle: Lehninger Biochemie, 4. Auflage	12
Abbildung 3 Struktur von R- und S-Thalidomid mit Spiegelebene.....	16
Abbildung 4 Struktur der D- und L-Weinsäure mit Spiegelebene	18
Abbildung 5 Acetophenon mit einem Rest auf Paraposition	20
Abbildung 6 Farbstoffversuch.....	94
Abbildung 7 Der Katalysator Chiralidon® R.....	99
Abbildung 8 Der Katalysator Chiralidon® S.....	100
Abbildung 9 Reaktionsverfolgung mit der Dünnschichtchromatographie am Beispiel 1,4 - Diacetylbenzol .	105
Abbildung 10 Reaktionsaufbau der Großansätze	114

6.2.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 σ -Werte von unterschiedlichen para-Substituenten	21
Tabelle 2 Induktive und mesomere Effekte von unterschiedlichen para-Substituenten [4, 5]	22
Tabelle 3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Vorversuchen	26
Tabelle 4 Gemessene Drehwerte der hergestellten Substanzen	72
Tabelle 5 Wassergehalt der Katalysatoren Chiralidon® R und S	96
Tabelle 6 Massen der Wassergehaltbestimmung	101
Tabelle 7 Massen der nassen Katalysatoren Chiralidon R und S	102
Tabelle 8 Masse der Katalysatoren R und S nach 48 Stunden bei 115 °C im Trockenschrank	102
Tabelle 9 Eingesetzte Mengen, 1. Vorversuch: 4-Acetylpyridin	106
Tabelle 10 Eingesetzte Mengen, 2. Vorversuch: 4-Acetylpyridin	107
Tabelle 11 Eingesetzte Mengen, 1. Vorversuch: Acetophenon	107
Tabelle 12 Eingesetzte Mengen, 1. Vorversuch: 4-Chloracetophenon	107
Tabelle 13 Eingesetzte Mengen, 2. Vorversuch: 4-Chloracetophenon	107
Tabelle 14 Eingesetzte Mengen, 1. Vorversuch: 4-Cyanoacetophenon	108
Tabelle 15 Eingesetzte Mengen, 1. Vorversuch: 4-Nitroacetophenon	108
Tabelle 16 Eingesetzte Mengen, 1. Vorversuch: 4-Methylacetophenon	108
Tabelle 17 Eingesetzte Mengen, 1. Vorversuch: 4-Methoxyacetophenon	109
Tabelle 18 Eingesetzte Mengen, 1. Vorversuch: 4-Aminoacetophenon	109
Tabelle 19 Eingesetzte Mengen, 1. Vorversuch: 4-Acetoxyacetophenon	109
Tabelle 20 Eingesetzte Mengen, 1. Vorversuch: 1,4-Diacetylbenzol	110
Tabelle 21 Eingesetzte Mengen: 1.Großansatz Acetophenon	116
Tabelle 22 Eingesetzte Mengen: 1. Großansatz 4-Chloracetophenon	116
Tabelle 23 Eingesetzte Mengen: 1. Großansatz 4-Nitroacetophenon	116
Tabelle 24 Eingesetzte Mengen 1. Großansatz 4-Cyanoacetophenon	117
Tabelle 25 Eingesetzte Mengen: 1. Großansatz 4-Methylacetophenol	117
Tabelle 26 Eingesetzte Mengen: 1. Großansatz 4-Acetoxyacetophenon	117
Tabelle 27 Eingesetzte Mengen: 1. Großansatz 4-Aminoacetophenon	118
Tabelle 28 Eingesetzte Mengen: 1. Großansatz 4-Methoxyacetophenon	118
Tabelle 29 Eingesetzte Mengen: 1. Großansatz 1,4-Diacetylbenzol	118
Tabelle 30 Eingesetzte Mengen: 1. Großansatz 4-Acetylbenzaldehyd	119
Tabelle 31 Liste der verwendeten Geräte	122
Tabelle 32 Liste der verwendeten Chemikalien	123

6.2.3 Diagrammverzeichnis

Diagramm 1 Die Enzymaktivität in Abhängigkeit des pH-Werts.....	15
Diagramm 2 Die Enzymaktivität in Abhängigkeit der Temperatur.....	15
Diagramm 3 Reaktionsverlauf von Acetophenon zu 1-Phenyethanol mit Chiralidon® S als Katalysator.....	29
Diagramm 4 Reaktionsverlauf von Acetophenon zu 1-Phenyethanol mit Chiralidon® R als Katalysator.....	31
Diagramm 5 Reaktionsverlauf von 4-Chloracetophenon zu 1-Phenyethanol mit Chiralidon® R als Katalysator	33
Diagramm 6 Reaktionsverlauf von 4-Chloracetophenon zu (R)-1-(4-Chlorphenyl)ethanol.....	35
Diagramm 7 Reaktionsverlauf von 4-Nitroacetophenon zu (S)-1-(4-Nitrophenyl)ethanol.....	37
Diagramm 8 Reaktionsverlauf von 4-Nitroacetophenon zu (R)-1-(4-Nitrophenyl)ethanol.....	39
Diagramm 9 Reaktionsverlauf von 4-Cyanoacetophenon zu (S)-1-(4-Cyanophenyl)ethanol.....	41
Diagramm 10 Reaktionsverlauf von 4-Cyanoacetophenon zu (R)-1-(4-Cyanophenyl)ethanol.....	43
Diagramm 11 Reaktionsverlauf von 4-Methylacetophenon zu (S)-1-(4-Methylphenyl)ethanol.....	45
Diagramm 12 Reaktionsverlauf von 4-Methylacetophenon zu (R)-1-(4-Methylphenyl)ethanol.....	47
Diagramm 13 Reaktionsverlauf von 4-Acetoxyacetophenon zu (S)-1-(4-Acetoxyphenyl)ethanol.....	49
Diagramm 14 Reaktionsverlauf von 4-Acetoxyacetophenon zu (R)-1-(4-Acetoxyphenyl)ethanol.....	51
Diagramm 15 Reaktionsverlauf von 4-Aminoacetophenon zu (S)-1-(4-Aminophenyl)ethanol.....	53
Diagramm 16 Reaktionsverlauf von 4-Aminoacetophenon zu (R)-1-(4-Aminophenyl)ethanol.....	55
Diagramm 17 Reaktionsverlauf von 4-Methoxyacetophenon zu (S)-1-(4-Methoxyphenyl)ethanol.....	57
Diagramm 18 Reaktionsverlauf von 4-Methoxyacetophenon zu (R)-1-(4-Methoxyphenyl)ethanol.....	59
Diagramm 19 Reaktionsverlauf von 1,4-Diacetylbenzol zu 1-[4-[1S]-1-hydroxyethyl]phenyl]-Ethanon.....	61
Diagramm 20 Reaktionsverlauf von 1,4-Diacetylbenzol zu 1-[4-[1R]-1-hydroxyethyl]phenyl]-Ethanon.....	63
Diagramm 21 Reaktionsverlauf von 4-Acetylbenzaldehyd zu (S)-1-(4-Hydroxyethyl)benzaldehyd.....	65
Diagramm 22 Reaktionsverlauf von 4-Acetylbenzaldehyd zu (R)-1-(4-Hydroxyethyl)benzaldehyd.....	67
Diagramm 23 Graphische Zusammenfassung der Chiralidon® S reduzierten Ketone.....	70
Diagramm 24 Graphische Zusammenfassung der Chiralidon® R reduzierten Ketone.....	71
Diagramm 25 Graphische Zusammenfassung der Reaktionsgeschwindigkeiten nach Hammett der Chiralidon® S unterstützten Reduktion der Ketone gegen die substratspezifischen σ -Wert....	75
Diagramm 26 Graphische Zusammenfassung der Reaktionsgeschwindigkeiten nach Hammett der Chiralidon® S unterstützten Reduktion der Ketone gegen die substratspezifischen σ -Wert....	76
Diagramm 27 Die Reaktionsgeschwindigkeit der Acetophenone mit den deaktivierenden Substituenten in Abhängigkeit von deren σ -Werten reduziert mit dem Katalysator Chiralidon® S.....	77
Diagramm 28 Die Reaktionsgeschwindigkeit der Acetophenone mit den aktivierenden Substituenten in Abhängigkeit von deren σ -Werten reduziert mit dem Katalysator® S.....	79
Diagramm 29 Die Reaktionsgeschwindigkeit der Acetophenone mit den aktivierenden Substituenten in Abhängigkeit von deren σ -Werten reduziert mit dem Katalysator Chiralidon® R.....	81
Diagramm 30 Die Reaktionsgeschwindigkeit der Acetophenone mit den deaktivierenden Substituenten in Abhängigkeit von deren σ -Werten reduziert mit dem Katalysator Chiralidon® R.....	83
Diagramm 31 Zusammenfassung der Ergebnisse im Reaktionsgleichgewicht gegen den substratspezifischen σ -Wert von der Chiralidon® S unterstützen Reduktion.....	85
Diagramm 32 Zusammenfassung der Ergebnisse im Reaktionsgleichgewicht gegen den substratspezifischen σ -Wert von der Chiralidon® R unterstützen Reduktion.....	86
Diagramm 33 Das Reaktionsgleichgewicht der Acetophenone mit den aktivierenden Substituenten in Abhängigkeit von deren σ -Werten reduziert mit dem Katalysator Chiralidon® S.....	87
Diagramm 34 Das Reaktionsgleichgewicht der Acetophenone mit den deaktivierenden Substituenten in Abhängigkeit von deren σ -Werten reduziert mit dem Katalysator Chiralidon® S.....	88
Diagramm 35 Das Reaktionsgleichgewicht der Acetophenone mit den aktivierenden Substituenten in Abhängigkeit von deren σ -Werten reduziert mit dem Katalysator Chiralidon® R.....	90
Diagramm 36 Das Reaktionsgleichgewicht der Acetophenone mit den deaktivierenden Substituenten in Abhängigkeit von deren σ -Werten reduziert mit dem Katalysator Chiralidon® R.....	91

6.2.4 Reaktionsschemaverzeichnis

Reaktionsschema 1 Der Enzym-Substrat-Komplex der S-selektiven Alkoholdehydrogenase	14
Reaktionsschema 2 Reaktion von Acetophenon zu (S)-1-Phenylethanol	30
Reaktionsschema 3 Reaktion von Acetophenon zu (R)-1-Phenylethanol	32
Reaktionsschema 4 Reaktion von 4-Chloracetophenon zu (S)-1-(4-Chlorphenyl)ethanol	34
Reaktionsschema 5 Reaktion von 4-Chloracetophenon zu (R)-1-(4-Chlorphenyl)ethanol	36
Reaktionsschema 6 Reaktion von 4-Nitroacetophenon zu (S)-1-(4-Nitrophenyl)ethanol	38
Reaktionsschema 7 Reaktion von 4-Nitroacetophenon zu (R)-1-(4-Nitrophenyl)ethanol	40
Reaktionsschema 8 Reaktion von 4-Cyanoacetophenon zu (S)-1-(4-Cyanophenyl)ethanol	42
Reaktionsschema 9 Reaktion von 4-Cyanoacetophenon zu (R)-1-(4-Cyanophenyl)ethanol	44
Reaktionsschema 10 Reaktion von 4-Methylacetophenon zu (S)-1-(4-Methylphenyl)ethanol	46
Reaktionsschema 11 Reaktion von 4-Methylacetophenon zu (R)-1-(4-Methylphenyl)ethanol	48
Reaktionsschema 12 Reaktion von 4-Acetoxyacetophenon zu (S)-1-(4-Acetoxyphenyl)ethanol	50
Reaktionsschema 13 Reaktion von 4-Acetoxyacetophenon zu (R)-1-(4-Acetoxyphenyl)ethanol	52
Reaktionsschema 14 Reaktion von 4-Aminoacetophenon zu (S)-1-(4-Aminophenyl)ethanol	54
Reaktionsschema 15 Reaktion von 4-Aminoacetophenon zu (R)-1-(4-Aminophenyl)ethanol	56
Reaktionsschema 16 Reaktion von 4-Methoxyacetophenon zu (S)-1-(4-Methoxyphenyl)ethanol	58
Reaktionsschema 17 Reaktion von 4-Methoxyacetophenon zu (R)-1-(4-Methoxyphenyl)ethanol	60
Reaktionsschema 18 Reaktion von 1,4-Diacetylbenzol zu 1-[4-[1S]-1-hydroxyethyl]phenyl]-Ethanon	62
Reaktionsschema 19 Reaktionsverlauf von 1,4-Diacetylbenzol zu (R, R)-1,4-Benzoldimethanol	64
Reaktionsschema 20 Reaktion von 4-Acetylbenzaldehyd zu (S)-1-(4-Hydroxyethyl)benzaldehyd	66
Reaktionsschema 21 Reaktion von 4-Acetylbenzaldehyd zu (R)-1-(4-Hydroxyethyl)benzaldehyd	68

6.2.5 Literaturverzeichnis

- [1] Lehrbuch der Biochemie; Donald Voet, Judith G. Voet und Charlotte W. Pratt
zweite, aktualisierte und erweiterte Auflage 2010
WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA
- [2] Biokatalysatoren und Enzymtechnologie; Klaus Buchholz, Volker Kasche
VCH Verlagsgesellschaft mbH, 1997
- [3] Taschenatlas Biochemie des Menschen; Jan Koolman, Klaus-Heinrich Röhme
vierte vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
- [4] Chemie; Charles E. Mortimer, Ulrich Müller; 10. Auflage
10. überarbeitete Auflage
1973, 2000 Georg Thieme Verlag KG
- [5] Organische Chemie; K. Peter, C. Vollhardt, Neil E. Shore
fünfte Auflage
WILEY-VCH Verlag GmbH und Co. KGaA
- [6] Organikum
21. neu bearbeitete und erweiterte Auflage
WILEY-VCH Verlag GmbH
- [7] Chemie in unserer Zeit / 19. Jahrg. 1985 / Nr. 6
V.C.H. Verlagsgesellschaft

- [8] Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 22 (2012) 124-128
Journal Homepage: www.elsevier.com/locate/bmcl
2011 Elsevier Ltd.
- [9] Karlsons Biochemie und Panthobiochemie; Detlef Doenecke; Jan Koolman; Georg Fuchs; Wolfgang Gerok
15. Auflage
- [10] Lehninger Biochemie, Nelson, Cox
vierte vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage
Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2001, 2005, 2009
- [11] Bioorganikum, Praktikum der Biokatalyse, Günther E. Jeromin, Martin Bertau
WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA
- [12] Bachelorarbeit von Christina Sieberichs; 25.10.2011; FH-Aachen Abteilung Jülich
- [13] Skript zur Vorlesung von Prof. Dr. Walter Rath; 5. Fassung; FH-Aachen

6.2.6 Abkürzungsverzeichnis

GC	Gaschromatograph; Gaschromatographie
MTBE	Methyl tertiär Butylether
NADP+	Nicotidsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
ADH	Alkoholdehydrogenase
Abb.	Abbildung
s. Abb.	Siehe Abbildung
ca.	circa