

**Kontinuierliche  
Kreuzkupplungsreaktionen in  
mikrostrukturierten Systemen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Denis Breuch

geboren in Mainz

Mainz, 2013

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

# Danksagung



*Meinen Eltern*



*“I seldom end up where I wanted to go, but almost always end up where I need to be.”*

Douglas Adams





# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis ..... XIII

Abkürzungsverzeichnis ..... XV

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Theoretischer Teil</b> .....	<b>3</b>
2.1	Übergangsmetall-Katalyse.....	3
2.1.1	Entwicklung der Kreuzkupplungsreaktionen.....	3
2.1.2	Die Übergangsmetall-katalysierte C-C-Kupplung.....	4
2.1.3	Die Suzuki-Miyaura-Reaktion .....	5
2.1.4	Die mechanistische Betrachtung der Suzuki-Miyaura-Reaktion .....	7
2.1.4.1	Oxidative Addition .....	7
2.1.4.2	Transmetallierung .....	10
2.1.4.3	Reduktive Eliminierung.....	11
2.1.5	Kinetische Betrachtung der Suzuki-Miyaura-Reaktion .....	14
2.1.6	Eigenschaften von Phosphin-Liganden in der Katalyse .....	15
2.1.7	Die Rolle der Palladiumspezies bei der homogen katalysierten Suzuki-Miyaura-Reaktion.....	17
2.1.8	Einschränkungen der Suzuki-Miyaura-Reaktion.....	17
2.2	Kreuzkupplungsreaktion unter kontinuierlicher Prozessführung .....	18
2.2.1	Forschungsstand zur kontinuierlichen Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung .....	18
2.2.1.1	Kontinuierliche Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung mit heterogen fixierten Katalysator .....	19
2.2.1.2	Kontinuierliche Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung mit magnetischen Nanopartikeln .....	20
2.2.1.3	Mikrowellengestützte kontinuierliche heterogene Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung .....	21
2.2.1.4	Zweistufige kontinuierliche Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung ausgehend von Phenolderivaten....	22
2.2.1.5	Zweiphasige kontinuierliche Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung.....	23
2.2.1.6	Kontinuierliche Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung unter Hochdruck und Hochtemperaturbedingungen.....	24
2.3	Mikroreakorttechnologie .....	25
2.3.1	Fluidik in Mikrokanälen .....	25
2.3.2	Stofftransport.....	27
2.3.3	Wärmeübertragung .....	29
2.3.4	Mikromischer und Mikroreaktoren.....	31
2.4	Mehrphasenreaktionen .....	33
2.4.1	Phasentransferkatalyse .....	34
2.4.1.1	Mechanismus der Phasentransferkatalyse .....	35
2.4.1.2	Ionische Flüssigkeiten in der Phasentransferkatalyse.....	37
2.4.2	Flüssig-Flüssig-Reaktionen im Mikroreaktor.....	37
2.4.3	Technische Kontrolle und Optimierung des Stofftransportes in Mikroreaktoren.....	39
2.5	Ionische Flüssigkeiten .....	42
2.5.1	Definition ionischer Flüssigkeiten .....	42
2.5.2	Historische Entwicklung ionischer Flüssigkeiten.....	43
2.5.3	Synthese von ionischen Flüssigkeiten .....	46
2.5.3.1	Synthesen ionischer Flüssigkeiten über die Carbonat-Route.....	47

2.5.4	Grundlegende Eigenschaften von ionischen Flüssigkeiten.....	49
2.5.4.1	Schmelzpunkte ionischer Flüssigkeiten.....	49
2.5.4.2	Dampfdruck und thermische Stabilität ionischer Flüssigkeiten .....	51
2.5.4.3	Viskosität ionischer Flüssigkeiten .....	52
2.5.4.4	Lösungsverhalten ionischer Flüssigkeiten .....	53
2.5.5	Metallorganische Reaktionen in ionischen Flüssigkeiten.....	54
<b>3</b>	<b>Experimenteller Teil.....</b>	<b>55</b>
3.1	Kreuzkupplungsreaktionen .....	56
3.1.1	Kontinuierliche Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von Bromaromaten .....	59
3.1.1.1	Kontinuierliche Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von 4-Bromtoluol und Phenylboronsäure .....	60
3.1.1.2	Kontinuierliche Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von 4-Bromtoluol und Phenylboronsäure unter Zusatz ionischer Flüssigkeiten.....	62
3.1.2	Kontinuierliche Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von Chloraromaten .....	65
3.1.2.1	Kontinuierliche Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von 4-Chlortoluol und Phenylboronsäure .....	66
3.1.3	Kontinuierliche Hiyama-Kreuzkupplung .....	68
3.1.3.1	Kontinuierliche Hiyama-Kreuzkupplung vom 4-Bromtoluol und Trimethoxyphenylsilan.....	69
3.2	Untersuchungen an mehrphasigen Systemen .....	71
3.2.1	Aufbau der Transkat-Anlage .....	72
3.2.1.1	Verwendete Glasmischer und Reaktoren.....	74
3.2.2	Veresterung von Benzoylchlorid und Phenolat .....	75
3.2.2.1	Kontinuierliche Synthese von Phenylbenzoat unter Phasentransferbedingungen .....	77
3.2.2.2	Kontinuierliche Veresterung von Phenylbenzoat unter Verwendung von ionischen Flüssigkeiten als eigenständige Phasen .....	79
3.2.2.3	Kontinuierliche Veresterung im Interdigital-Rechteckmischer von Phenylbenzoat unter Verwendung von [EMIM]EtSO <sub>4</sub> als eigenständige Phase.....	81
3.2.3	Mehrphasenreaktion unter Verwendung von magnetischen ionischen Flüssigkeiten als eigenständige Phase.....	84
3.3	Synthese ionischer Flüssigkeiten.....	85
3.3.1	Hochexotherme Synthese ionischer Flüssigkeiten.....	86
3.3.2	Exotherme Synthese ionischer Flüssigkeiten mit mittlerer Aktivierungsenergie .....	88
3.3.3	Moderat exotherme Synthese von ionischen Flüssigkeiten .....	90
3.3.3.1	Ansatz zur Reaktion von 1,6-Dibromhexan mit 1-Methylimidazol .....	90
3.3.3.2	Ansatz zur Reaktion von 1-Brom-chlorpropan mit 1-Methylimidazol.....	92
3.3.4	Endotherme Synthese von ionischen Flüssigkeiten und deren Vorstufen unter Verwendung von Dimethylcarbonat .....	93
3.3.4.1	Synthese von 1,1-Dimethylpyrrolidiniummethylcarbonat.....	94
3.3.4.2	Synthese von 1,1-Dimethylpiperidiniummethylcarbonat .....	97
3.3.4.3	Synthese von 1,3-Dimethylimidazolium-2-carboxylat .....	99
3.3.4.4	Ansatz zu Synthese von 1-Ethyl-3-methylimidazolium-2-carboxylat.....	104
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>105</b>
<b>5</b>	<b>Anhang – Material und Methoden .....</b>	<b>109</b>
5.1	Kenngrößen .....	109
5.1.1	Liquid Hourly Space Velocity (LHSV).....	109
5.1.2	Raum-Zeit-Ausbeute (RZA).....	109
5.1.3	Turnover Frequency (TOF) und Turnover Number (TON).....	109
5.1.4	Arrhenius-Gleichung .....	110
5.2	Pumpen.....	110
5.3	NMR-Spektroskopie.....	110

---

5.3.1	NMR-Spektrum 1,3-Dimethylimidazolium-2-carboxylat .....	111
5.3.2	NMR-Spektrum 1,1-Dimethylpyrrolidiniummethylcarbonat .....	111
5.3.3	NMR-Spektrum 1,1-Dimethylpiperidiniummethylcarbonat.....	112
5.4	HPLC-Analytik.....	112
5.5	Infrarot-Spektroskopie.....	113
5.5.1	1,1-Dimethylpyrrolidiniummethylcarbonat .....	114
5.5.2	1,1-Dimethylpiperidiniummethylcarbonat .....	114
5.5.3	1,3-Dimethylimidazolium-2-carboxylat .....	115
5.6	Chemikalien.....	116
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>117</b>



# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1:	C-C-Verknüpfung nach Grignard .....	4
Abbildung 2.2:	Kumada-Kupplung .....	4
Abbildung 2.3:	Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen .....	5
Abbildung 2.4:	Allgemeine Gleichung der Suzuki-Kupplung .....	5
Abbildung 2.5:	Vancomycin - Die Suzuki-Kupplung als einer der Schlüsselschritte .....	6
Abbildung 2.6:	Katalysezyklus der Suzuki-Kupplung .....	7
Abbildung 2.7:	Allgemeine Reaktionsgleichung für die oxidative Addition an Palladium(0) .....	8
Abbildung 2.8:	Oxidative Addition von Brombenzol an Palladium(0) .....	8
Abbildung 2.9:	Relative Energien unbesetzter Grenzorbitale verschiedener Halogenaromten .....	9
Abbildung 2.10:	Mögliche Reaktionswege der Transmetallierung .....	10
Abbildung 2.11:	Reaktionsstufen der reduktiven Eliminierung .....	11
Abbildung 2.12:	Korrelationsdiagramm der reduktiven Eliminierung .....	12
Abbildung 2.13:	Schlüsselorbitale des Übergangszustandes für die reduktive Eliminierung eines 3-fach-koordinierten und eines 4-fach-koordinierten Komplexes .....	13
Abbildung 2.14:	Graphische Darstellung der energetischen Spanne eines Katalysezyklus .....	14
Abbildung 2.15:	Tolman-Winkel für Phosphinliganden .....	15
Abbildung 2.16:	Vergleich elektronischer Effekte von Phosphinen und Phosphiten .....	16
Abbildung 2.17:	Illustration des Membran-Y-Mikroreaktors .....	19
Abbildung 2.18:	Mesoflow-Reaktor mit funktionalisierten magnetischen Nanopartikeln .....	20
Abbildung 2.19:	Mikrowellengestützte kontinuierliche Suzuki-Miyaura-Reaktion .....	21
Abbildung 2.20:	Mikroreaktoraufbau für die Suzuki-Miyaura-Kupplung ausgehend von Phenolderivaten .....	22
Abbildung 2.21:	Aufbau zur Katalysatorwiedergewinnung eines perfluorierten Palladiumkomplexes ...	23
Abbildung 2.22:	Kontinuierlicher Hochdruck/Hochtemperatur Suzuki-Kupplung .....	24
Abbildung 2.23:	Übergang von laminarer zu turbulenter Strömung .....	26
Abbildung 2.24:	Beispiel für einen Multi-Laminationsmischer, Interdigitalmischer von Mikroglas .....	31
Abbildung 2.25:	Serielle Multi-Lamination in einem Mikromischer .....	32
Abbildung 2.26:	Rührkesselreaktor für Mehrphasenreaktionen .....	33
Abbildung 2.27:	Reaktionsgleichungen für die Veresterung sowie der Hydrolyse von Benzoylchlorid..	34
Abbildung 2.28:	Zusammenhang zwischen Rührerdrehzahl und (fiktiver) Phasengrenzfläche; Veresterung und Hydrolyse von Benzoylchlorid .....	35
Abbildung 2.29:	Extraktionsmechanismus am Beispiel der Substitution mit Cyanid .....	36
Abbildung 2.30:	Grenzflächenmechanismus der Phasentransferkatalyse .....	36
Abbildung 2.31:	Wahrscheinlicher Reaktionsmechanismus für die Veresterung von Benzoylchlorid ....	37
Abbildung 2.32:	Schematische Darstellung des Slug-Flows mit interner Zirkulation innerhalb einer Kapillare .....	38
Abbildung 2.33:	Untersuchung eines Flüssig-Flüssig Slug-Flows .....	38
Abbildung 2.34:	Recemat Nickelschaum – ca. 4% Raumfüllung .....	39

Abbildung 2.35:	(links) Aufnahme des Kohlenstoff-Vlieses in 50facher Vergrößerung (rechts) REM-Aufnahme des Kohlenstoff-Filzes .....	40
Abbildung 2.36:	Modellvorstellung für die Benetzung der Fasern des Kohlenstoff-Vlieses .....	41
Abbildung 2.37:	Typische Kationen für ionische Flüssigkeiten .....	42
Abbildung 2.38:	Typische Anionen für ionische Flüssigkeiten .....	43
Abbildung 2.39:	N-Allylpicoliniumiodid, die erste dokumentierte ionische Flüssigkeit .....	44
Abbildung 2.40:	Darstellung Ethylammoniumnitrat .....	44
Abbildung 2.41:	1-Ethyl-3-methylimidazoliumtetrachloroaluminat .....	44
Abbildung 2.42:	Ionische Flüssigkeiten der ersten Generation .....	45
Abbildung 2.43:	Hydrophobe ionische Flüssigkeiten der zweiten Generation .....	45
Abbildung 2.44:	Funktionalisierte ionische Flüssigkeit auf Imidazoliumbasis .....	46
Abbildung 2.45:	„tunable aryl-alkyl ionic liquids“ vierte Generation von ionischen Flüssigkeiten .....	46
Abbildung 2.46:	Syntheseweg ionischer Flüssigkeiten am Bsp der Bildung eines Ammoniumsalzes .....	47
Abbildung 2.47:	Alkylierung von N-Methylpyrrolidin mit Dimethylcarbonat .....	48
Abbildung 2.48:	Reaktion von 1-Methylimidazol mit Dimethylcarbonat zum Carboxylat .....	48
Abbildung 2.49:	Synthese von ionischen Flüssigkeiten ausgehend von 1,3-Dimethylcarboxylat .....	49
Abbildung 2.50:	Retro-Menshutkin-Reaktion unter Zersetzung der quaternär Ammonium basierenden ionischen Flüssigkeit .....	52
Abbildung 2.51:	Hofmann-Eliminierung von quaternären Ammoniumsalzen .....	52
Abbildung 2.52:	Funktionalisierte ionische Flüssigkeiten für die Suzuki-Miyaura-Reaktion .....	54
Abbildung 3.1:	Oxidative Addition von Brombenzol an Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) .....	56
Abbildung 3.2:	Temperaturabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit der oxidativen Addition von Brombenzol-Tetrakis(triphenylphosphine)palladium .....	57
Abbildung 3.3:	Fließschema für die zweiphasige kontinuierliche Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung .....	58
Abbildung 3.4:	Referenzreaktion für die Suzuki-Miyaura-Reaktion mit Bromaromaten .....	59
Abbildung 3.5:	Temperatur-Umsatz-Kurve der kontinuierlichen Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von 4-Bromtoluol und Phenylboronsäure .....	61
Abbildung 3.6:	Temperatur-Umsatz-Kurve der kontinuierlichen Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von 4-Bromtoluol und Phenylboronsäure unter Zusatz von ionischer Flüssigkeiten .....	63
Abbildung 3.7:	Vergleich der TOF Messwerte mit den theoretisch errechneten TOF .....	64
Abbildung 3.8:	Orthopalladium-triarylphosphit-Komplex .....	64
Abbildung 3.9:	Referenzreaktion für die Suzuki-Miyaura-Reaktion mit Chloraromaten .....	65
Abbildung 3.10:	Temperatur-Umsatz-Kurve der kontinuierlichen Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von 4-Chlortoluol und Phenylboronsäure .....	67
Abbildung 3.11:	Referenzreaktion für die Hiyama-Kreuzkupplung mit Bromaromaten .....	68
Abbildung 3.12:	Kontinuierliche Hiyama-Kreuzkupplung von 4-Bromtoluol .....	70
Abbildung 3.13:	Verfahrensfließbild der Transkat-Anlage zur Phasentransferkatalyse .....	72
Abbildung 3.14:	Foto der Transkat-Anlage .....	73
Abbildung 3.15:	Kleiner Interdigital-Rechteckmischer .....	74
Abbildung 3.16:	Herringbone-Mischer .....	74

Abbildung 3.17:	Aufbau der Transkat-Anlage für die Synthese von Phenylbenzoat unter Phasentransferbedingungen .....	75
Abbildung 3.18:	Verwendete ionische Flüssigkeiten und Phasentransferkatalysatoren .....	76
Abbildung 3.19:	Temperatur-Umsatz-Kurve der Veresterung zu Phenylbenzoat im Interdigital-Rechteckmischer unter Zusatz unterschiedlicher Katalysatoren bei einer Reaktionszeit von 0,83 Sekunden.....	78
Abbildung 3.20:	Zeit-Umsatz-Kurve der Veresterung zu Phenylbenzoat im Batch bei 70°C .....	78
Abbildung 3.21:	Zeit-Umsatz-Kurve der Veresterung zu Phenylbenzoat bei Raumtemperatur im Heringbone-Mischer unter Verwendung unterschiedlicher ionischer Flüssigkeiten als eigenständige Phasen .....	80
Abbildung 3.22:	Interdigital-Rechteckmischer: 0,05 mL/min [EMIM]EtSO <sub>4</sub> (mit Tinte blau angefärbt) mit 0,15 mL /min Toluol.....	82
Abbildung 3.23:	Model zur Tröpfchenform im Interdigital-Rechteckmischer mit $d = 2 r$ .....	82
Abbildung 3.24:	Zeit-Umsatz-Kurve der Veresterung zu Phenylbenzoat bei Raumtemperatur im Interdigital- Rechteckmischer mit [EMIM]EtSO <sub>4</sub> als eigenständiger Phase .....	83
Abbildung 3.25:	Übersicht zur Synthese ionischer Flüssigkeiten .....	85
Abbildung 3.26:	a) Aufbau des Heatpipe-gekühlten Mikroreaktors b) Foto Heatpipekühlung .....	86
Abbildung 3.27:	Temperatur-Zeit-Kurven der Batch-Synthese von [EMIM]EtSO <sub>4</sub> mit .....	88
	unterschiedlichen Toluol- Verdünnungen .....	88
Abbildung 3.28:	Fließschema für die kontinuierliche Synthese von [EMIM]EtSO <sub>4</sub> .....	89
Abbildung 3.29:	Fließschema zur versuchten Synthese IIs auf Basis von Dialkylhalogeniden.....	90
Abbildung 3.30:	Reaktion von 1-Methylimidazol mit 1,6-Dibromhexan.....	91
Abbildung 3.31:	Prozessparameter zum Syntheseansatz 1-(3-chlorpropyl)-3-methylimidazolimbromid (Fließschema in Abbildung 3.29) .....	92
Abbildung 3.32:	Reaktion von 1-Methylimidazol mit 1-Chlor-brompropan.....	92
Abbildung 3.33:	Fließschema für Reaktionen mit Dimethylcarbonat .....	93
Abbildung 3.34:	Reaktion von N-Methylpyrrolidin mit Dimethylcarbonat .....	94
Abbildung 3.35:	Gleichgewichtsreaktion zwischen Dimethylcarbonat und Methanol/Kohlenstoffdioxid	95
Abbildung 3.36:	Temperatur-Umsatz-Kurve für die Synthese von 1,1-Dimethylpyrrolidiniummethylcarbonat .....	95
Abbildung 3.37:	Aminmethylierung nach dem B <sub>Al</sub> 2-Mechanismus .....	96
Abbildung 3.38:	Reaktion von N-Methylpiperidin mit Dimethylcarbonat.....	97
Abbildung 3.39:	Temperatur-Umsatz-Kurve für die Synthese von 1,1-Dimethylpiperidiniummethylcarbonat .....	98
Abbildung 3.40:	Reaktion von 1-Methylimidazol mit Dimethylcarbonat .....	100
Abbildung 3.41:	Zeit-Umsatz-Kurve für die nicht katalysierte Synthese von 1,3-Dimethylimidazolium-2-carboxylat bei unterschiedlichen Temperaturen .....	100
Abbildung 3.42:	Zeit-Umsatz-Kurve für die Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> katalysierte Synthese von 1,3-Dimethylimidazolium-2-carboxylat bei unterschiedlichen Temperaturen .....	101
Abbildung 3.43:	Thermische Zersetzung von Dimethylcarbonat in einer mit Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> gefüllten Säule ....	102

Abbildung 3.44:	Mechanistischer Erklärungsansatz für die katalytische Wirkung von ..... basischem Aluminiumoxid .....	103
Abbildung 3.45:	Syntheseansatz für 1-Ethyl-3-methylimidazolium-2-carboxylat .....	104
Abbildung 5.1:	HPLC Kalibrationsgerade zur Bestimmung von 4-Methylbiphenyl.....	113
Abbildung 5.2:	Infrarotspektren von 1,1-Dimethylpyrrolidiniummethylcarbonat .....	114
Abbildung 5.3:	Infrarotspektren von 1,1-Dimethylpiperidiniummethylcarbonat .....	114
Abbildung 5.4:	Kalibrationsgerade für die ATR-IR Messungen von 1,1-Dimethylimidazolium-2- carboxylate mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,99976.....	115
Tabelle 2.1:	Schmelzpunkte verschiedener Chloride.....	50
Tabelle 2.2:	Schmelzpunkte verschiedener 1-Ethyl-3methylimidazoliumsalze .....	51
Tabelle 3.1:	Prozessparameter zur Synthese von 4-Methylbiphenyl ausgehend von 4-Bromtoluol und Phenylboronsäure (Fließschema in Abbildung 3.3).....	60
Tabelle 3.2:	Prozessparameter zur Synthese von 4-Methylbiphenyl unter Zusatz von [C <sub>18</sub> MIM]Br	62
Tabelle 3.3:	Prozessparameter zur Synthese von 4-Methylbiphenyl ausgehend von 4-Chlortoluol und Phenylboronsäure (Fließschema in Abbildung 3.3).....	66
Tabelle 3.4:	Prozessparameter zur Synthese von 4-Methylbiphenyl ausgehend von 4-Bromtoluol Trimethoxyphenylsilan (Fließschema in Abbildung 3.3) .....	69
Tabelle 3.5:	Prozessparameter zu phasentransferkatalysierten Reaktion von Phenolat und Benzoylchlorid unter Zusatz katalytischer Mengen ionischer Flüssigkeiten im Interdigital-Rechteckmischer .....	77
Tabelle 3.6:	Prozessparameter zu phasentransferkatalysierten Reaktion von Phenolat und Benzoylchlorid unter Verwendung ionischer Flüssigkeiten als eigenständiger Phasen im Herringbone-Mischer.....	79
Tabelle 3.7:	Prozessparameter zu phasentransferkatalysierten Reaktion von Phenolat und Benzoylchlorid unter Verwendung von [EMIM]EtSO <sub>4</sub> als eigenständiger Phase im Interdigital-Rechteckmischer .....	81
Tabelle 3.8:	Prozessparameter zum Syntheseansatz von 1-(6-Bromohexyl)-3-methyl- imidazoliumbromid (Fließschema in Abbildung 3.29).....	90
Tabelle 3.9:	Prozessparameter zur Synthese von 1,1-Dimethylpyrrolidiniummethylcarbonat.....	94
Tabelle 3.10:	Prozessparameter zur Synthese von 1,1-Dimethylpiperidiniummethylcarbonat .....	97
Tabelle 3.11:	Prozessparameter zur nicht katalysierten Synthese von ..... 1,3-Dimethylimidazolium-2-carboxylat .....	99
Tabelle 3.12:	Prozessparameter zur katalysierten Synthese von 1,3-Dimethylimidazolium-2- carboxylat .....	99
Tabelle 3.13:	Prozessparameter zur katalysierten Synthese von 1-Ethyl-3-methylimidazolium-2- carboxylat .....	104



# Abkürzungsverzeichnis

[BMIM]Br	1-Butyl-3-methylimidazoliumbromid
[C <sub>18</sub> MIM]Br	1-Octadecyl-3-methylimidazoliumbromid
[DMIM]CO <sub>2</sub>	1,3-Dimethylimidazolium-2-carboxylat
[DMIM]Me <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	1,3-Dimethylimidazoliumdimethylphosphat
[DMIM]OTf	1,3-Dimethylimidazoliumtriflat
[EMIM]EtSO <sub>4</sub>	1-Ethyl-3-methylimidazoliumethylsulfat
[HMIM]Br	1-Hexyl-3-methylimidazoliumbromid
[HMIM]PF <sub>6</sub>	1-Butyl-3-methylimidazoliumhexafluorphosphat
[MIM]BuSO <sub>3</sub>	1-Butylsulfonat-3-methylimidazolium
Ar-	Arylrest
Cy	Cyclohexyl
BnTBA	Benzyltributylammoniumbromid
MIM	1-Methylimidazol
Ph	Phenyl
ATR	attenuated total reflection
CFD	Computational Fluid Dynamics
DFT	Density Functional Theory
FT	Fourier Transformation
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IL	ionische Flüssigkeit (ionic liquid)
IR	Infrarot
LHSV	Liquid Hourly Space Velocity
NMR	Kernmagnetische Resonanz Spektroskopie
PEG	Polyethylen Glykol
ppm	parts per million
PT	Phasentransfer
PTC	Phasentransferkatalysator
Re	Reynoldszahl
TOF	Turnover Frequency
TON	Turnover Number

# 1 Einleitung

Der Einsatz von Mikroreaktorsystemen hat in letzten Jahren von der industriellen, chemischen Produktion bis hin zum Laboralltag im universitären Bereich enorm an Bedeutung gewonnen. Auch wenn die Verwendung solcher Systeme naturgemäß mit neuen technischen Hürden verbunden versehen ist, so kann der Nutzen durch die genaue Kontrolle der Prozessparameter oder gar durch die Erschließung neuer Prozessfenster Entscheidend sein. Bestehende Syntheserouten lassen sich so optimieren; man kann aber auch vollständig neue Wege beschreiten, die über eine Batch-Anwendung schlicht unmöglich wären. Die Mikroprozesstechnik dient in der hier vorliegenden Arbeit als reines, jedoch unerlässliches, Werkzeug. Ziel war es nicht, eine chemische Reaktion auf ein bestehendes Mikroreaktorsystem abzustimmen, sondern vielmehr solche Systeme für die spezifischen Anforderungen unterschiedlicher Reaktionsklassen zu konzipieren. Allgemein lässt sich diese Arbeit in drei verschiedene, aber dennoch miteinander verknüpfte Themengebiete gliedern.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden unterschiedliche Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen untersucht. Ein besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Suzuki-Miyaura-Reaktion gelegt. Unter anderem aufgrund der langen Reaktionszeiten und der zweiphasigen Bedingungen ist diese Reaktionsklasse nur sehr schwer als kontinuierlicher Prozess zu etablieren. Die Möglichkeiten und vor allem Grenzen von bisher publizierten Prozessen werden eingehend in Abschnitt 2.2 beleuchtet. Vielen dieser Ansätze ist jedoch zu eigen, dass der große Vorteil der Mikroprozesstechnik, eine überlegene Kontrolle von Temperatur und Stofftransport, kaum ausgeschöpft wird. An diesem Punkt setzt diese Arbeit von technischer aus Seite an.

Der zweite Schwerpunkt der Arbeit sind die prinzipiellen Untersuchungen an kontinuierlichen Flüssig-Flüssig-Zwei-Phasen-Reaktionen. Im Zuge des DBU-finanzierten Transkat-Projektes wurden hierbei anhand einfacher Veresterungsreaktionen grundlegende Kenntnisse zu Stofftransport, Grenzflächen und Phasentrennung innerhalb mikrostrukturierter Systeme gesammelt. Dank speziell angefertigter Glasmikroreaktoren von der Firma mikrogas chemtech GmbH war eine genaue optische und digitale Charakterisierung der Phasengrenzflächen möglich. Ein wichtiges Ergebnis war darüber

hinaus, dass ionische Flüssigkeiten, als eigenständige Phasen verwendet, enorm zum Massentransfer und somit zur Reaktionsgeschwindigkeit beitragen können.

Daraus ergab sich der dritte Fokus dieser Arbeit: Ionische Flüssigkeiten weisen - als bei Raumtemperatur flüssige organische Salze - eine Reihe herausragender und einzigartiger Eigenschaften auf, die Einsatzmöglichkeiten u.a. bei Batterien über Filtermaterialien bis hin zu Papierrecycling eröffnen. Der limitierende Faktor bei der Verbreitung und praktischen Anwendung ionischer Flüssigkeiten liegt allerdings in den hohen Kosten, die weniger durch die Preise der Ausgangskemikalien als vielmehr durch die langwierige Synthese und vor allem durch die schwierige und teure Aufreinigung der Produkte zustande kommen. Mehr noch als bei anderen Synthesen ist es daher zwingend notwendig, ionische Flüssigkeiten mit einem von vorherein hohen Reinheitsgrad darzustellen. Der zugrunde liegende Syntheseschritt bei der Herstellung von ionischen Flüssigkeiten ist in der Regel die Quarternisierung eines Amins, Imidazols, Phosphans oder Sulfids – nichts anderes als ein Spezialfall der seit 1890 bekannten Menshutkin-Reaktion. Die Reaktionsenthalpien reichen dabei von hoch exotherm bis extrem endotherm, weshalb ein absolut identischer prozesstechnischer Ansatz für die Darstellung aller Stoffklassen kaum möglich ist.

## 2 Theoretischer Teil

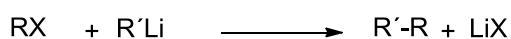
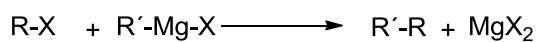
### 2.1 Übergangsmetall-Katalyse

In der zweiten Hälfte des 20ten Jahrhunderts übernahm die Übergangsmetall-katalysierte Synthese eine zunehmende Bedeutung in der organischen Chemie. Übergangsmetalle weisen einige einzigartige Eigenschaften in Bezug auf die Aktivierung und Kupplung verschiedener organischer Verbindungen auf. Ein Metall, das schon Anfang 1960 im industriell bedeutenden Wacker-Verfahren zur Addition von Sauerstoff an Alkene eingesetzt wurde, ist Palladium.<sup>[1]</sup>

Weiterführende Forschungen auf dem Gebiet der Palladium-Katalyse führten letztlich zur Entwicklung von Reaktionen zur gezielten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung und wurden 2010 mit dem Nobelpreis für Chemie an Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi und Akira Suzuki gewürdigt.<sup>[2]</sup>

#### 2.1.1 Entwicklung der Kreuzkupplungsreaktionen

Moderne Kreuzkupplungsreaktionen haben ihren Ursprung jedoch noch weiter zurückliegend in den Bemühungen von Viktor Grignard, der durch seine Arbeit mit die Grundlagen für die heutige Organometall-Chemie schuf. Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungen wurden hierbei durch Reaktionen von Organohalogenverbindungen mit Alkyl- oder Arylmagnesiumhalogeniden bzw. Alkyl- oder Aryllithium dargestellt.<sup>[3]</sup>



(R = Alkyl, R'=Aryl, X=Halogen)

Abbildung 2.1: C-C-Verknüpfung nach Grignard<sup>[4]</sup>

Die Verwendbarkeit solcher Reagenzien wird zum einem chemisch durch den stark basischen sowie nukleophilen Charakter und der damit verbunden hohen Reaktivität in der Auswahl der Kupplungspartner limitiert, zum anderen stellt die Aggressivität dieser Verbindungen auch erhöhte technische Anforderungen.<sup>[5]</sup>

## 2.1.2 Die Übergangsmetall-katalysierte C-C-Kupplung

Bis in die 1970er Jahre waren Kreuzkupplungsreaktionen auf die zuvor genannten Reaktionen beschränkt. Ein großer Schritt hin zu universell einsetzbaren Kupplungsreaktionen lag in der Entdeckung durch Kumada, Tamao et al., dass Nickelkomplexe in der Lage sind, Grignardreaktionen zu katalysieren.<sup>[6]</sup> Die Verwendung von Phosphin-Liganden ermöglichte den weitreichenderen Einsatz von Nickel als Katalysator in der organischen Synthese.<sup>[7]</sup>

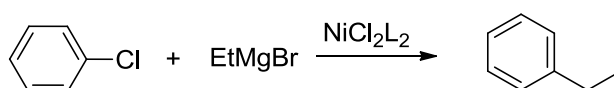


Abbildung 2.2: Kumada-Kupplung<sup>[8]</sup>

Die Entwicklung Palladium-katalysierter Kreuzkupplungsreaktionen begann um 1975, gestützt durch die wegweisenden Arbeiten von Negishi<sup>[9]</sup> und Murashi<sup>[10]</sup>.

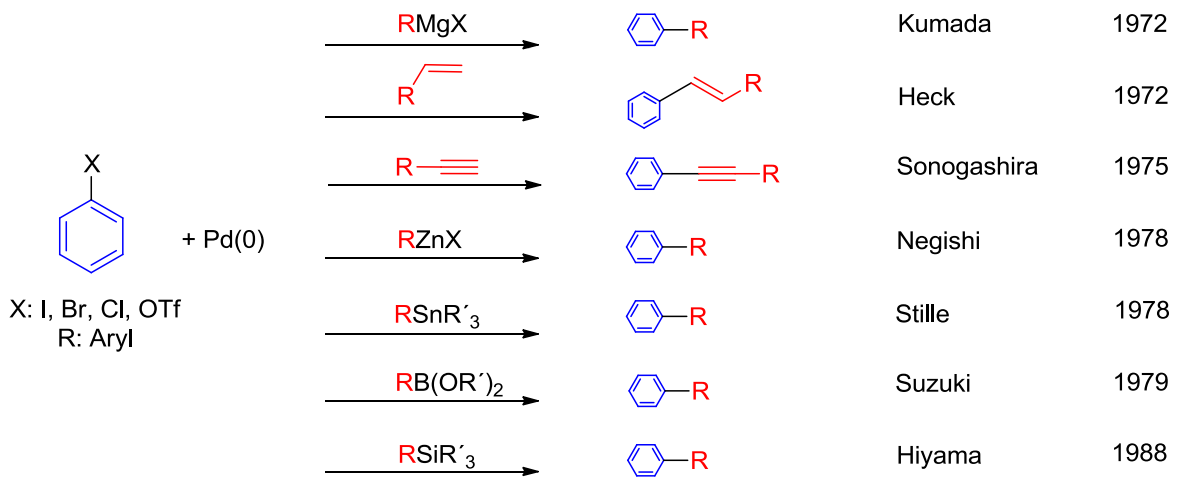


Abbildung 2.3: Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen <sup>[11]</sup>

### 2.1.3 Die Suzuki-Miyaura-Reaktion

Die Suzuki-Miyaura-Reaktion ist eine Palladium- oder Nickel-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion zwischen Aryl- oder Vinyl-Boron-Komponenten; hierbei kann es sich u.a. um Boronsäuren, Boronsäureester, Alkylboronate, Fluoroboronate oder Anhydride handeln, mit Arylhaliden bzw. Pseudohaliden wie beispielsweise Triflate, Tosylate, Sulfonylchloride, Diazoniumsalze oder Ammoniumsalze. <sup>[12,13]</sup>

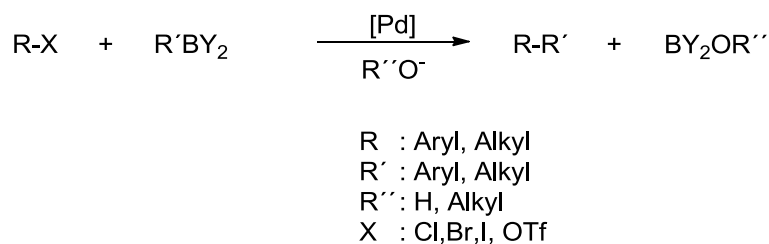


Abbildung 2.4: Allgemeine Gleichung der Suzuki-Kupplung <sup>[14]</sup>

Mit der Suzuki-Miyaura-Reaktion wurde eine der nützlichsten und bedeutendsten Synthesen zur direkten C-C-Verknüpfung etabliert. Die Anwendungsgebiete sind weitreichend und erstrecken sich über Forschungslaboratorien und die Feinchemikalienindustrie bis hin zur Synthese von Pharmazeutika. <sup>[15,16]</sup> Die große Verbreitung der Suzuki-Miyaura-Reaktion lässt sich auf mehrere Faktoren zurückführen. So sind viele Boronsäuren bzw. Boronsäurederivate leicht erhältlich, nicht toxisch und sowohl luft-, hitze- und

feuchtigkeitsstabil. Des Weiteren lassen sich die borhaltigen Nebenprodukte der Suzuki-Kreuzkupplung relativ leicht vom gewünschten Hauptprodukt abtrennen.<sup>[17]</sup>

Als anwendungsbezogenes Beispiel, bei dem die Suzuki-Reaktion Verwendung findet, wäre die Synthese von Naturstoffen und Pharmazeutika wie z.B. dem Antibiotikum Vancomycin<sup>[18]</sup> (Abbildung 2.5) oder dem Antihypertensivum Losartan<sup>[19]</sup> zu nennen.

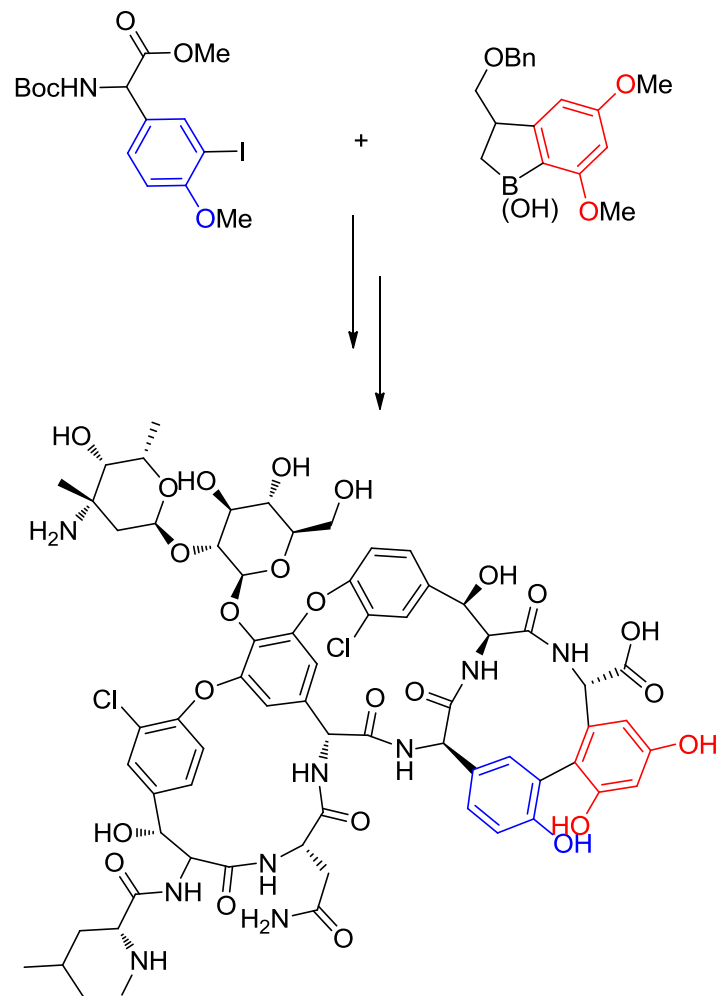


Abbildung 2.5: Vancomycin - Die Suzuki-Kupplung als einer der Schlüsselschritte<sup>[20]</sup>

## 2.1.4 Die mechanistische Betrachtung der Suzuki-Miyaura-Reaktion

Der Reaktionsmechanismus der Suzuki-Reaktion, wie auch vieler anderer Palladium-katalysierter Kreuzkupplungsreaktionen, lässt sich am anschaulichsten durch einen dreigeteilten Katalysezyklus (Abbildung 2.6), bestehend aus oxidativer Addition, Transmetallierung und reduktiver Eliminierung, beschreiben.<sup>[21]</sup>

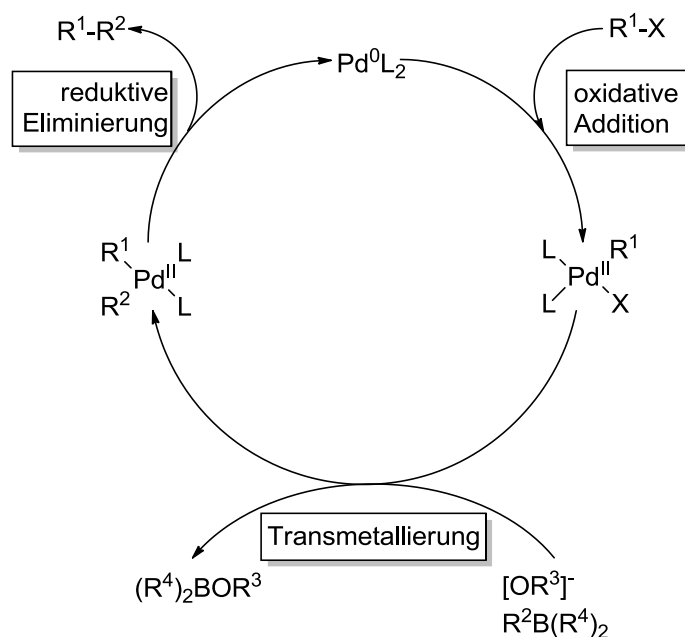


Abbildung 2.6: Katalysezyklus der Suzuki-Kupplung<sup>[22]</sup>

### 2.1.4.1 Oxidative Addition

Der initiale Schritt im Katalysezyklus ist die oxidative Addition eines Halogenids oder Triflates vom Typ  $\text{R}^1\text{-X}$  an einen Palladium(0)-Komplex unter Bildung einer Palladium(II)-Intermediates. In der gängigen Literatur wird davon ausgegangen, dass es sich dabei um den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt<sup>[23,24,25]</sup> im Katalysezyklus handelt. Aus diesem Grund existieren umfassende Untersuchungen, angefangen von Modellsystemen<sup>[26,27]</sup> über experimentelle Kinetikmessungen<sup>[28]</sup> bis hin quantenchemischen Rechnungen<sup>[29]</sup>. Viele Arbeiten haben dementsprechend die Zielsetzung, diesen Schritt durch die Synthese neuer Liganden zu optimieren.<sup>[30]</sup>



Ausgehend von der vorherrschenden Lehrbuchmeinung wird angenommen, dass die oxidative Addition an einem koordinativ ungesättigten 14-Elektronen-Palladium(0)-Komplex vom Typ  $\text{Pd}^0\text{L}_2$  stattfindet.<sup>[31]</sup> Während dies für Liganden wie Triphenylphosphin auch durch DFT-Rechnungen belegt werden kann<sup>[32]</sup>, ist bei sterisch anspruchsvolleren Liganden wie Triterbutylphosphin wahrscheinlich der monosubstituierte Komplex die katalytisch aktive Spezies.<sup>[33]</sup>

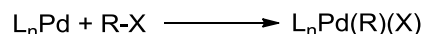


Abbildung 2.7: Allgemeine Reaktionsgleichung für die oxidative Addition an Palladium(0)

Will man verstehen, warum die oxidative Addition an Arylhalogenen wesentlich leichter vonstattengeht als die an Alkylhalogenen, so lässt sich dies durch Betrachtung der Grenzorbitale erklären. An der exemplarischen Reaktion von Brombenzol mit Palladium(0) (Abbildung 2.8) zeigt sich, dass bei der Palladium-Insertion die Brom-Kohlenstoff-Bindung gebogen wird, wodurch es möglich ist, aus den  $\sigma^*$ - und  $\pi^*$ -Orbitalen durch Überlappung effektiv ein neues Hybridorbital zu bilden. Durch diese Mischorbitale, welche bei Alkylhalogeniden mangels  $\pi^*$ -Orbitalen nicht vorkommen, ist somit eine stärkere Donor-Akzeptor-Wechselwirkung mit dem besetzten 4d-Orbital des Palladiums möglich.<sup>[34]</sup>

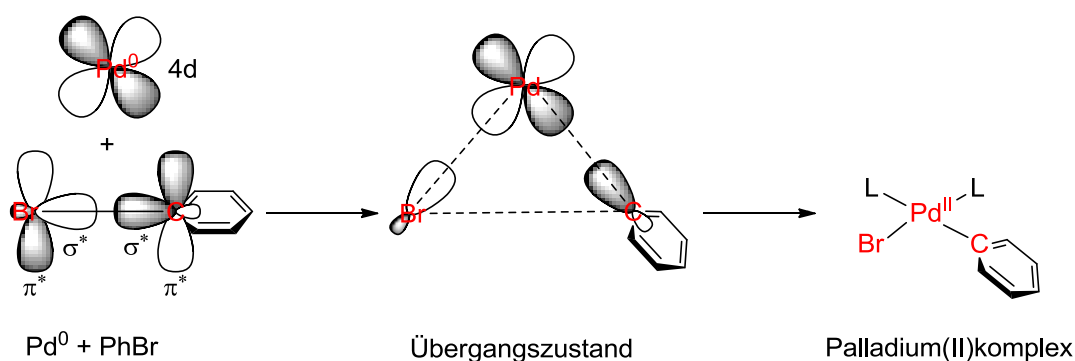


Abbildung 2.8: Oxidative Addition von Brombenzol an Palladium(0)<sup>[34]</sup>

Die Reaktivität entsprechend der Arylhalogenbindung unterliegt hierbei der folgenden Reihenfolge:  $\text{ArI} > \text{ArBr} > \text{ArCl}$ <sup>[35]</sup> – ein Trend, der sich über die Energieniveaus der Orbitale und der Bindungseigenschaften erklären lässt. So wird die Wechselwirkung

zwischen dem elektronenreichen Palladium(0)- $d^{10}$ -Zentrum und dem als Akzeptor fungierenden Arylhaliden in erster Linie von  $\pi$ -Rückbindungen dominiert.<sup>[33]</sup>

Alle drei Arylhalide haben je zwei niedrig liegende, leere  $C_{\text{ipso}}-C_{\text{ortho}}$ - und  $C_{\text{ortho}}-C_{\text{meta}}$ -Orbitale mit einem  $\pi$ -antibindenden Charakter (a und b in Abbildung 2.9), welche in ihrer Energie nahezu unabhängig vom jeweilig betrachteten Halogen sind. Das antibindende  $\sigma^*_{\text{C-X}}$ -Orbital (c in Abbildung 2.9) wird jedoch umso stärker stabilisiert je weniger elektronegativer der Halogen-Substituent ist und nimmt im Falle eines Aryliodids sogar die Rolle des LUMOs ein. Da dieses Orbital sich als Elektronenakzeptor an der Palladium-Aryl-Halogen-Bindung beteiligen kann, ist die Aktivität der Arylhalogen-Verbindung umso größer je geringer die Energie des Grenzorbitals ist.<sup>[36]</sup>

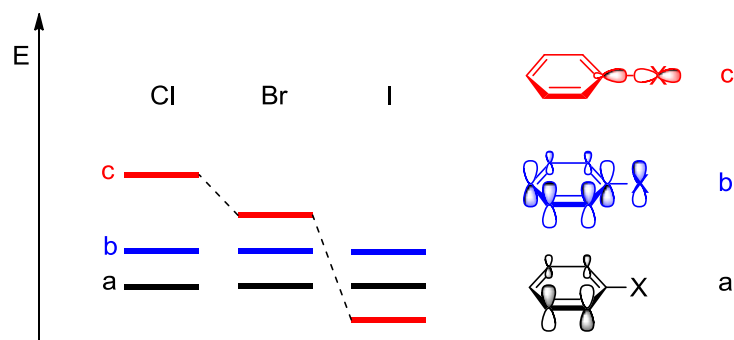


Abbildung 2.9: Relative Energien unbesetzter Grenzorbitale verschiedener Halogenaromaten<sup>[36]</sup>

Gesondert betrachtet ist die oxidative Addition ein exothermer Prozess in der Größenordnung von etwa 100 kJ/mol, dessen freigesetzte Reaktionsenergie in der Reihe nach  $\text{ArCl} < \text{ArBr} < \text{ArI}$  zunimmt. Während die Natur der Palladiumliganden kaum Einfluss auf die Exothermie ausübt, kann hierbei der Lösemiteleinfluss durch die Solvatisierungsenergie der jeweiligen Palladiumkomplexe jedoch nicht immer vernachlässigt werden.<sup>[36,37]</sup>

### 2.1.4.2 Transmetallierung

Während eine Vielzahl von Veröffentlichungen zum Thema der oxidativen Addition existiert, ist die Anzahl an Arbeiten über den Prozess der Transmetallierung weitestgehend überschaubar.

Die Triebkraft im zweiten Schritt des Katalysezyklus geht von dem Elektronegativitätsunterschied zwischen Palladium und Bor aus. Unter den Reaktionsbedingungen der Suzuki-Miyaura-Kupplung ist Bor elektropositiver als Palladium, sodass der  $R^2$ -Rest an den Palladium(II)-Komplex transferiert werden kann (Abbildung 2.6).<sup>[38,39]</sup> In der Regel geht man bei der Transmetallierung in der Suzuki-Miyaura-Reaktion von zwei unterschiedlichen Reaktionsmechanismen aus, welche in der Literatur durchaus kontrovers diskutiert werden.<sup>[40]</sup> Eine Möglichkeit ist, dass die Boronkomponente in einer vorgelagerten Gleichgewichtsreaktion mit einer Base zum entsprechenden Boronat reagiert (Weg A in Abbildung 2.10), welches dann als Nucleophil den  $L_2Pd(Ar)(X)$ -Komplex angreift. Die andere Möglichkeit (Weg B in Abbildung 2.10) ist, dass der  $L_2Pd(Ar)(X)$ -Komplex selber mit einem Hydroxid-Anion zu einem nucleophilen  $L_2Pd(Ar)(OH)$ -Komplex reagiert, welcher wiederum die Boronkomponente angreift.<sup>[41]</sup>

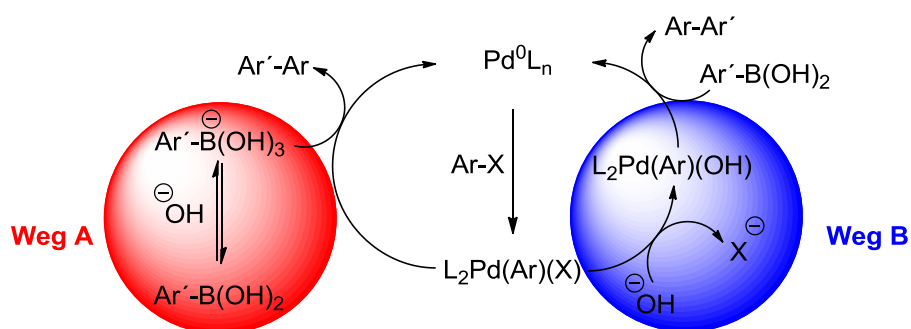


Abbildung 2.10: Mögliche Reaktionswege der Transmetallierung<sup>[41]</sup>

Der in Abbildung 2.10 beschriebene Weg B konnte in DFT-Studien als energetisch begünstigt und somit als plausibler Reaktionsweg identifiziert werden<sup>[42,43]</sup> – eine Annahme, die ebenfalls durch jüngere Kinetik-Untersuchungen<sup>[44]</sup> gestützt werden kann.

Welcher Reaktionsweg de facto vorliegt, ist jedoch auch im hohen Maße von der Stärke der verwendeten Base sowie von den Lösemitteln abhängig, sodass eine verallgemeinernde Aussage nur schwer möglich ist.<sup>[41]</sup>

Eine mögliche Nebenreaktion der Transmetallierung bei Alkyl-ständigen Edukten ist die vom Palladium(II)-Komplex ausgehende  $\beta$ -Hydrideliminierung.<sup>[45]</sup>

### 2.1.4.3 Reduktive Eliminierung

Der Reaktionsschritt der reduktiven Eliminierung ist ein elementarer Prozess, der nicht nur speziell für die Suzuki-Miyaura-Reaktion, sondern auch für viele andere Palladium-katalysierte Reaktionen von Bedeutung ist.<sup>[46]</sup>

Betrachtet man das Reaktionsprofil einer reduktiven Eliminierung (Abbildung 2.11), so sind vier Zustände von Bedeutung: erstens (i) der cis-Diorganopalladium-Komplex, zweitens (ii) der Übergangszustand des konzertiert ablaufenden Palladium-Kohlenstoff-Bindungsbruches und der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung, drittens (iii) ein intermediäres Addukt, bei dem das Kupplungsprodukt schwach an das Metallzentrum gebunden ist, und viertens (iv) das Ablösen des Kupplungsprodukt vom Palladiumkern und das Regenerieren des Katalysator  $\text{PdL}_2$ .<sup>[47]</sup>

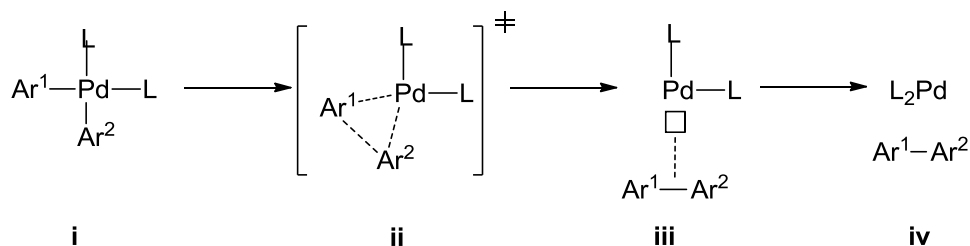


Abbildung 2.11: Reaktionsstufen der reduktiven Eliminierung<sup>[47]</sup>

Ein typisches Korrelationsdiagramm der reduktiven Eliminierung, unter Berücksichtigung der Molekülorbitale, ist in Abbildung 2.12 zu sehen. Die bindenden Molekülorbitale  $\sigma^{(+)}$  und  $\sigma^{(-)}$  sind hauptsächlich an den Liganden konzentriert, wohingegen die antibindenden Molekülorbitale  $\sigma^{*(+)}$  und  $\sigma^{*(-)}$  sich zum Großteil am Palladiumkern befinden. Eine wichtige Annahme ist die Symmetrie des  $\sigma^{(+)}$  Molekülorbitals und die Antisymmetrie des  $\sigma^{(-)}$ -Molekülorbitals, für welche über das Korrelationsdiagramm ein Erhalt der Orbital-symmetrie<sup>[48]</sup> gilt. Die Aktivierungsenergie der Reaktion ist somit abhängig davon, wie stark das  $\sigma^{(-)}$ -Molekülorbital destabilisiert wird. Umgekehrt ist der Energiegewinn der Reaktion davon bestimmt, inwiefern das Energieniveau des  $\sigma_{\text{Ar-Ar}}$ -Molekülorbitals relativ zum  $\sigma^{(+)}$ -Molekülorbital erniedrigt wird.<sup>[49]</sup>

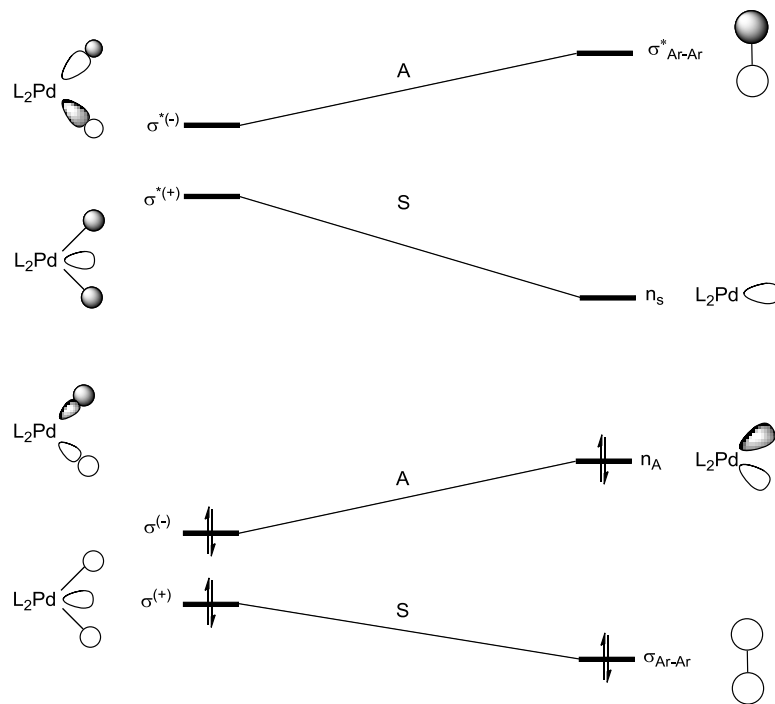


Abbildung 2.12: Korrelationsdiagramm der reduktiven Eliminierung<sup>[49]</sup>

Die Energiebarriere der reduktiven Eliminierung für einen dreifach koordinierten Komplex mit nur einem Liganden vom Typ  $\text{LPd}(\text{Ar})(\text{Ar}')$  ist geringer als die für einen vierfach koordinierten Komplex. Für beide Palladium  $d^8$ -Komplexe ist jeweils die Wechselwirkung der  $\pi$ -Molekülorbitale bindender Natur, die Wechselwirkung der  $\sigma$ -Molekülorbitale hingegen für einen vierfach koordinierten Komplex durch die zusätzlichen Elektronen am Metallzentrum repulsiver Art, wodurch die Energie des Übergangszustandes erhöht wird (Abbildung 2.13).<sup>[47]</sup>

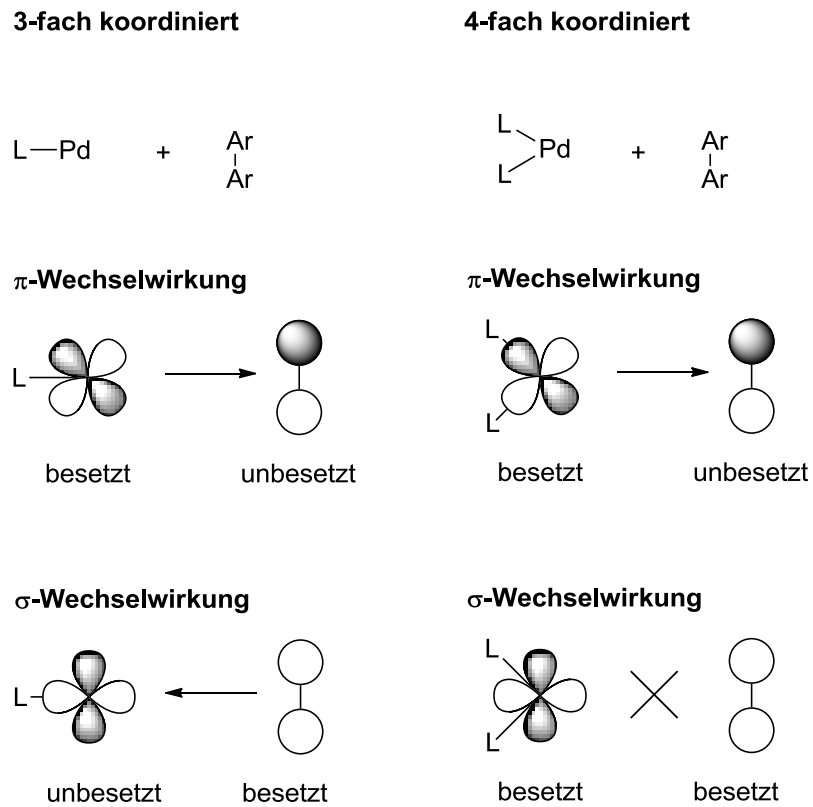


Abbildung 2.13: Schlüsselorbitale des Übergangszustandes für die reduktive Eliminierung eines 3-fach-koordinierten und eines 4-fach-koordinierten Komplexes <sup>[47]</sup>

Die reduktive Eliminierung zum dem Kupplungsprodukt  $\text{Ar}^1\text{-Ar}^2$  wird folglich durch sterisch anspruchsvolle Liganden und solche, die elektronisch die Palladium-Kohlenstoff-Bindung schwächen, begünstigt. <sup>[50,51]</sup>

## 2.1.5 Kinetische Betrachtung der Suzuki-Miyaura-Reaktion

Ein zentrales Konzept der chemischen Kinetik ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, entsprechend dem langsamsten Reaktionsschritt, der somit die Gesamtdauer einer Reaktion diktiert.<sup>[52]</sup> Während es sich dabei allgemein um einen hilfreichen und anschaulichen Terminus handelt, um einen Reaktionsverlauf zu beschreiben, ist die Funktion eines Katalysezyklus vom energetischen Abstand zweier nicht zwangsläufig nebeneinander liegender Zustände abhängig. Die geschwindigkeitsbestimmenden Zustände sind dabei die mit der höchsten effektiven Energiebarriere  $\delta E$  (vergleiche Abbildung 2.14).<sup>[53]</sup>

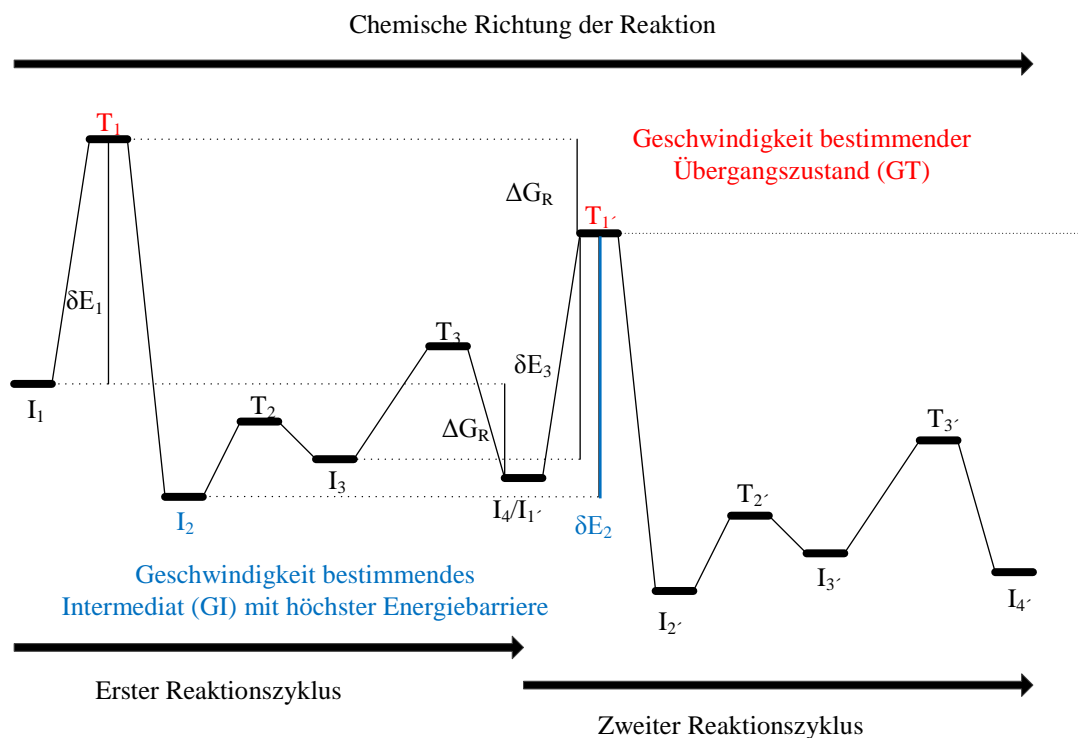


Abbildung 2.14: Graphische Darstellung der energetischen Spanne eines Katalysezyklus<sup>[53]</sup>

In diesem Zusammenhang wird statt eines geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes von einem geschwindigkeitsbestimmenden Intermediat (GI) und einem Geschwindigkeit bestimmenden Übergangszustand (GT) gesprochen.

Durch eine Umformung der Eyring-Gleichung kann für exotherme katalytische Prozesse die *TOF* in Bezug zu dieser apparenten Energiebarriere  $\delta E$ , der höchsten Energiespanne, die eine Reaktion durchlaufen muss, gesetzt werden: <sup>[54,55]</sup>

$$TOF = \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{-\delta E}{R T}\right) \quad \text{Gl. 2.1}$$

## 2.1.6 Eigenschaften von Phosphin-Liganden in der Katalyse

Ganz allgemein lässt sich sagen, dass elektronische und sterische Eigenschaften eines (Phosphin-)Liganden die katalytische Wirkung an einem Metallzentrum beeinflussen können. Zum einen sollten die Liganden elektronenreich sein, um als Donor den Übergangsmetallkern koordinieren zu können, zum anderen einen hinreichenden sterischen Anspruch aufweisen, um möglichst niedrige Koordinationszahlen realisieren zu können. <sup>[56]</sup>

Die sterischen Charakteristika eines Liganden können rein geometrisch recht evident erfasst werden. Die Größe des Kegelwinkels  $\Theta$  von Triorganophosphinen wird dabei als Maß für den Raumanpruch des Substituenten R genommen. Dieser sog. Tolman-Winkel wird definiert durch den Öffnungswinkel eines Kegels mit der Spitze am Metall, der die Van-der-Waals-Grenzen der Substituenten umschließt (Abbildung 2.15). <sup>[57]</sup>

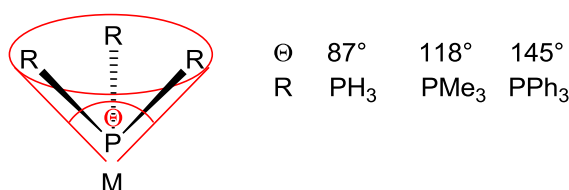


Abbildung 2.15: Tolman-Winkel für Phosphinliganden <sup>[57]</sup>

Die Abschätzung elektronischer Parameter erfordert eine differenziertere Betrachtungsweise. Zu deren Quantifizierung ist es notwendig, einige grundlegende Merkmale eines komplexierten Systems hervorzuheben:

- Ein Ligand weist sowohl  $\sigma$ -Donor- als auch  $\pi$ -Akzeptor-Eigenschaften auf (wobei der  $\pi$ -Akzeptor-Anteil effektiv 0 sein kann).



- Der Ligand ändert die Elektronendichte am Metallzentrum.
- Die Elektronendichte am Metall bestimmt die Stärke der Rückbindung.

In den 1960er Jahren wurden von Strohmeier et al. sowohl die  $\sigma$ -Donor- als auch die  $\pi$ -Akzeptor-Eigenschaften unterschiedlicher Klassen von Liganden wie Nitrilen, Isonitrilen, Sulfoxiden und Phosphinen per Infrarotspektroskopie untersucht. Ziel dieser Arbeiten war es, eine spektroskopische Reihe zu etablieren, welche Liganden anhand ihrer Bindungseigenschaften klassifiziert.<sup>[58]</sup>

Umfassende Untersuchungen fanden 1970 durch C.A. Tolman an Nickelkomplexen statt. Der Ansatz war eine IR-spektroskopische Untersuchung an Komplexen vom Typ  $\text{Ni}(\text{CO})_3\text{L}$  mit unterschiedlichen Phosphinliganden (Abbildung 2.16). Starke  $\sigma$ -Donorliganden wie beispielsweise Alkylphosphine erhöhen die Elektronendichte am Nickelatom und ermöglichen somit eine starke Rückbindung zu den drei Kohlenstoffmonoxid-Liganden; die Streckschwingung wird somit zu niedrigeren Wellenzahlen verschoben. Schwache  $\sigma$ -Donor, sprich starke  $\pi$ -Akzeptor-Liganden, konkurrieren zusammen den drei CO-Liganden um die Elektronen-Rückbindungen und die CO-Streckschwingungsfrequenzen verbleiben daher bei recht hohen Wellenzahlen. Je geringer die Wellenzahl also ist, desto basischer ist also auch der entsprechende Ligand.<sup>[59a]</sup>

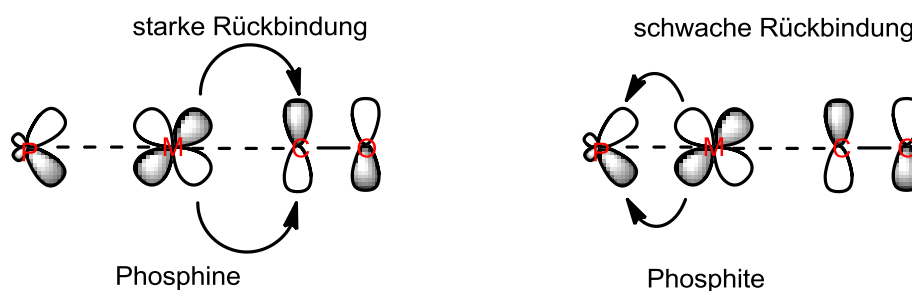


Abbildung 2.16: Vergleich elektronischer Effekte von Phosphinen und Phosphiten<sup>[59a]</sup>

### 2.1.7 Die Rolle der Palladiumspezies bei der homogen katalysierten Suzuki-Miyaura-Reaktion

In einem homogenen System kann es sich entweder um einen bereits vorher dargestellten Katalysator handeln oder die katalytisch aktive Palladium-Spezies wird in situ durch eine Komplexierungs- bzw. Redox-Reaktion erzeugt. Von zentraler Bedeutung ist die Wahl eines für die spezielle Reaktion geeigneten Liganden.<sup>[60]</sup>

Als ein häufig eingesetzter Katalysator wäre Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zu nennen, ein licht- und luftempfindlicher gelb-grüner koordinativ gesättigter 18-Elektronen-Palladium(0)-Komplex. Die Aktivität kann jedoch leicht durch eine koordinative Übersättigung eingeschränkt werden. Ein weiterer Ligand, der in der Palladiumkatalyse auf vermehrtes Interesse gestoßen ist, ist  $P(t\text{-Bu})_3$ . Aufgrund seiner anspruchsvollen Sterik und seines elektronenreichen Charakters lassen sich so teilweise auch Chloraromaten kuppeln.<sup>[61]</sup>

### 2.1.8 Einschränkungen der Suzuki-Miyaura-Reaktion

Trotz der Tatsache, dass die Suzuki-Miyaura-Reaktion viele vorangehend genannte Vorzüge besitzt, ist ihre Einsatzmöglichkeit im Bereich der aromatischen Chlorverbindungen stark limitiert. Die Verwendung von Chloraromaten in der Suzuki-Miyaura-Reaktion ist angesichts der hohen und vor allem weitgefächerten Verbreitung sowie den geringeren Kosten gegenüber den analogen Triflat-, Brom- und Iodaromaten mehr als wünschenswert. Die relativ geringere Reaktivität der Chloraromaten fußt in der stärkeren Halogen-Kohlenstoff-Bindungsenergie. So liegt die Chlor-Kohlenstoff-Bindung bei 402 kJ/mol, die Brom-Kohlenstoff-Bindung bei 339 kJ/mol und Iod-Kohlenstoff-Bindung bei 272 kJ/mol. Folglich ist die initiale oxidative Addition für Chloraromaten weitaus schwieriger. Durch die Verwendung von Chloraromaten mit elektronenziehenden Substituenten lässt sich dieses Problem zumindest teilweise umgehen.<sup>[62]</sup>

## 2.2 Kreuzkupplungsreaktion unter kontinuierlicher Prozessführung

Obwohl zum Thema der Suzuki-Miyaura-Reaktion eine Vielzahl von Veröffentlichungen erhältlich sind – allein für 2011 zählt *Web of Knowledge* fast 1000 Arbeiten, die sich damit beschäftigen –, sodass ein umfassender Überblick nahezu unmöglich ist, hält sich die Anzahl von Veröffentlichungen, die sich mit einer kontinuierlichen Prozessführung beschäftigen, in Grenzen.

Dies ist auf mehrere Faktoren, sowohl auf der technischen als auch auf der chemischen Seite, zurückzuführen: Zu nennen wäre, dass Boronsäuren bzw. Boronsäurederivate als Feststoffe, auch durch ihre Verunreinigungen, Probleme in der Löslichkeit aufwerfen, was natürlich schnell zu einer Verstopfung des Systems führen kann – ein Problem, das in der homogenen Palladiumkatalyse durch das mögliche Entstehen von Palladiumschwarz noch verschärft wird. Gerade in den Bereichen hoher Edukt-Konzentrationen handelt es sich bei der Suzuki-Miyaura-Reaktion um ein zweiphasiges System, das zusätzlich in der Reaktionsgeschwindigkeit durch den Massentransfer limitiert wird und es somit notwendig macht, eine hohe Grenzfläche aufrechtzuerhalten. Während innerhalb eines Batch-Prozesses auf eine permanente Durchmischung beider Phasen, wie beispielsweise durch ein Rührwerk, zurückgegriffen werden kann, ist dies bei einer kontinuierlichen Prozessführung eine Herausforderung.<sup>[63]</sup> Es ist anzumerken, dass die Suzuki-Miyaura-Reaktion teilweise sehr reaktionsträge ist (vgl. Abschnitt 2.1.4), sodass die Reaktionsparameter zu Temperaturbereichen über den Siedepunkten der Lösemittel verschoben werden müssen, was zusätzlich den Gebrauch eines Überdrucksystems erfordert.

### 2.2.1 Forschungsstand zur kontinuierlichen Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung

Nachfolgend wird ein kurzer Überblick des aktuellen Forschungsstands der mikroprozesstechnischen Realisierung kontinuierlicher Kreuzkupplungsreaktionen gegeben.

### 2.2.1.1 Kontinuierliche Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung mit heterogen fixierten Katalysator (Yamada et al.)

Eine Vielzahl von Studien konzentriert sich auf die Entwicklung von heterogenen Katalysatoren für Kreuzkupplungsreaktionen.<sup>[64]</sup> So ist auch die Bedeutung der Immobilisierung von Katalysatoren für kontinuierliche Prozesse aufgrund von Vorzügen wie leichter Katalysatorabtrennung und Rückgewinnung sowie hoher möglicher Katalysatorbeladung nicht abzusprechen.<sup>[65]</sup>

Es gibt es hierfür konkrete Ansätze, den Katalysator auf Silica<sup>[66]</sup>, Polymerpartikel<sup>[67]</sup> oder auch monolithisch<sup>[68]</sup> zu fixieren. Ein Beispiel für eine sehr effektive Variante ist die Fixierung eines Palladiumkomplexes innerhalb von Poly(4-vinylpyridin) als Membran innerhalb eines Mikrokanals. Die Kupplung von Aryliodiden mit einer breiten Anzahl von Boronsäuren ist so innerhalb von 4 Sekunden bereits bei Raumtemperatur mit guten bis quantitativen Umsätzen möglich. Allerdings ist die zeitliche Ausbeute mit 240 µg Produkt pro Stunde stark limitiert (Abbildung 2.17).<sup>[69]</sup>

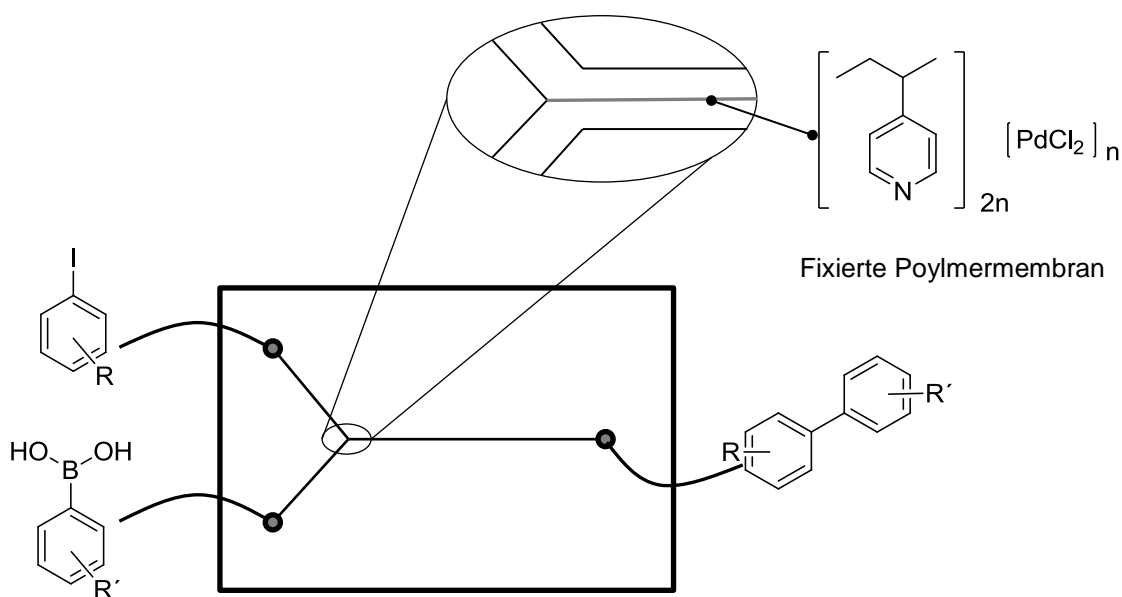


Abbildung 2.17: Illustration des Membran-Y-Mikroreaktors<sup>[69]</sup>

### 2.2.1.2 Kontinuierliche Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung mit magnetischen Nanopartikeln (Kirschning et al.)

Der Arbeitsgruppe unter Kirschning hingegen ist es gelungen, Silica-beschichtete Eisennanopartikel mit einem organischen Palladiumkomplex zu funktionalisieren und diese anschließend induktiv aufzuheizen (Abbildung 2.18). Durch eine Modifizierung der Silica-Oberfläche ist es weiterhin möglich, an den Partikeln Palladium(0) entsprechend zu fixieren. Die Kupplung von Bromaromaten dauerte mit diesem Aufbau dennoch über 60 min.<sup>[70]</sup>

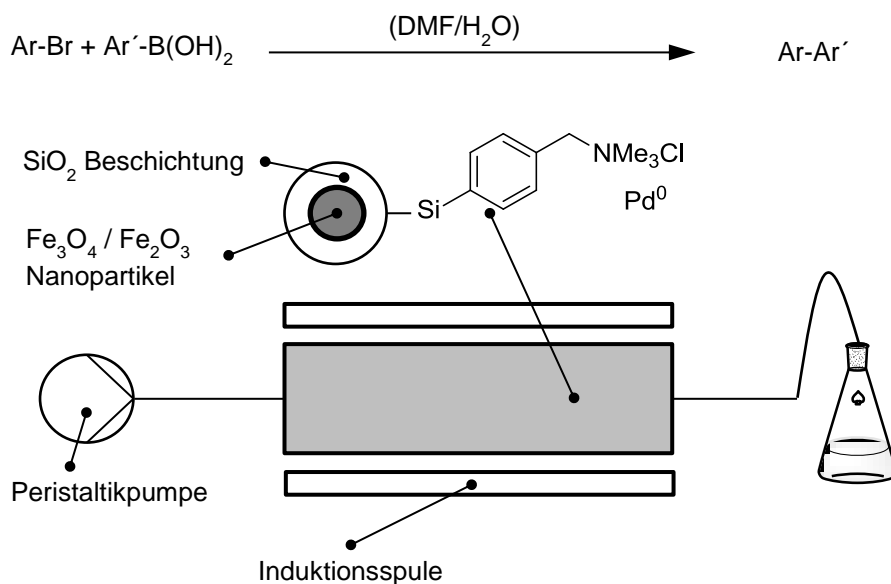


Abbildung 2.18: Mesoflow-Reaktor mit funktionalisierten magnetischen Nanopartikeln<sup>[70]</sup>

### 2.2.1.3 Mikrowellengestützte kontinuierliche heterogene Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung (Baxendale et al.)

Der Einsatz von Mikrowelleneinstrahlung bei der Suzuki-Miyaura-Reaktion kann Vorteile wie stark verkürzte Reaktionszeiten, höhere Umsätze und sauberere Reaktionsprofile mit sich bringen.<sup>[71,72]</sup> Ob dies auf eine effizientere Erwärmung mit einem vorteilhafteren Temperaturgradienten oder auf sogenannte nicht-thermische Mikrowelleneffekte zurückzuführen ist, wird in der Literatur nach wie vor kontrovers diskutiert.<sup>[73]</sup> Speziell bei der Suzuki-Miyaura-Reaktion deuten die Daten jedoch stark darauf hin, dass die Reaktion rein thermisch kontrolliert ist.<sup>[74]</sup> Auch stehen die Fragen nach der Energieeffizienz und der technischen Machbarkeit bei größeren Anlagen nach wie vor zur Debatte.<sup>[75]</sup> Die Verwendung einer U-Rohr-förmigen Durchflusszelle (Abbildung 2.19), welche mit Pd EnCat<sup>TM</sup>, einem in Polyurethan mikroverkapselten Palladiumkatalysator, gefüllt ist, ermöglicht die Suzuki-Miyaura-Kupplung von Bromaromaten sowie aktivierten Chloraromaten bei einer Mikrowellenleistung von 60 W innerhalb von 20 min und 10 mol% Pd EnCat<sup>TM</sup> bei guten bis quantitativen Umsätzen.<sup>[76]</sup>

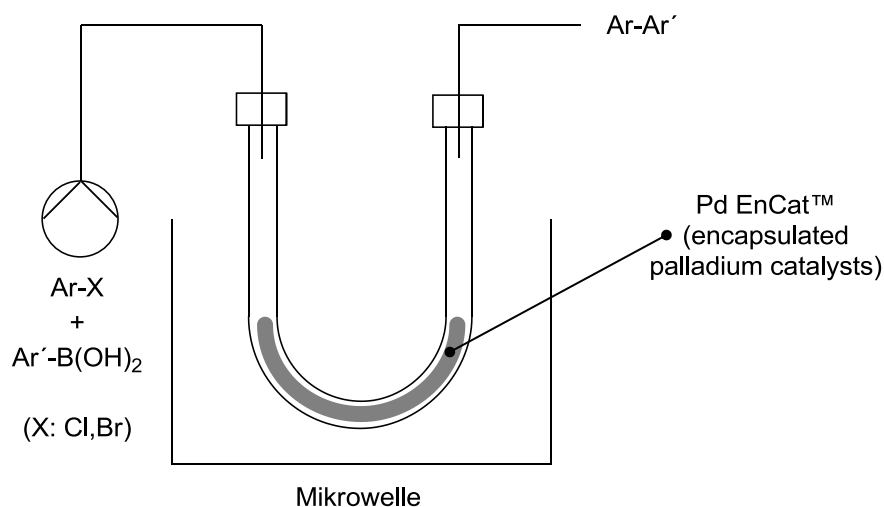


Abbildung 2.19: Mikrowellengestützte Kontinuierliche Suzuki-Miyaura-Reaktion<sup>[76]</sup>

Trotz der Vorzüge eines heterogenen, fixierten Palladiumkatalysators deuten viele Studien darauf hin, dass sich der Katalysator langsam zersetzt und vielmehr das sich in Lösung befindende Palladium als aktive Spezies aufzufassen ist. Ein heterogener Palladiumkatalysator ist somit als eine Art von Palladiumreservoir zu sehen, welches somit auch nur eine begrenzte Lebensdauer aufweist.<sup>[77,78,79,80,81,82,83,84]</sup>

### 2.2.1.4 Zweistufige kontinuierliche Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung ausgehend von Phenolderivaten (Noël et al.)

Ein von Buchwald und Jensen benutztes kontinuierliches System basiert auf einer zweistufigen Funktionsweise (Abbildung 2.20). In einem ersten Schritt wird ein Phenolderivat mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in einer stark exothermen Reaktion zu Aryltriflat umgesetzt, im zweiten Schritt erfolgt dann nach Wasserabtrennung die Suzuki-Miyaura-Kupplung mit einem Boronsäurederivat unter Verwendung von 2 mol% XPhos-Palladium bei einer Temperatur von 90°C und Verweilzeiten von 2,5 min.<sup>[85]</sup>

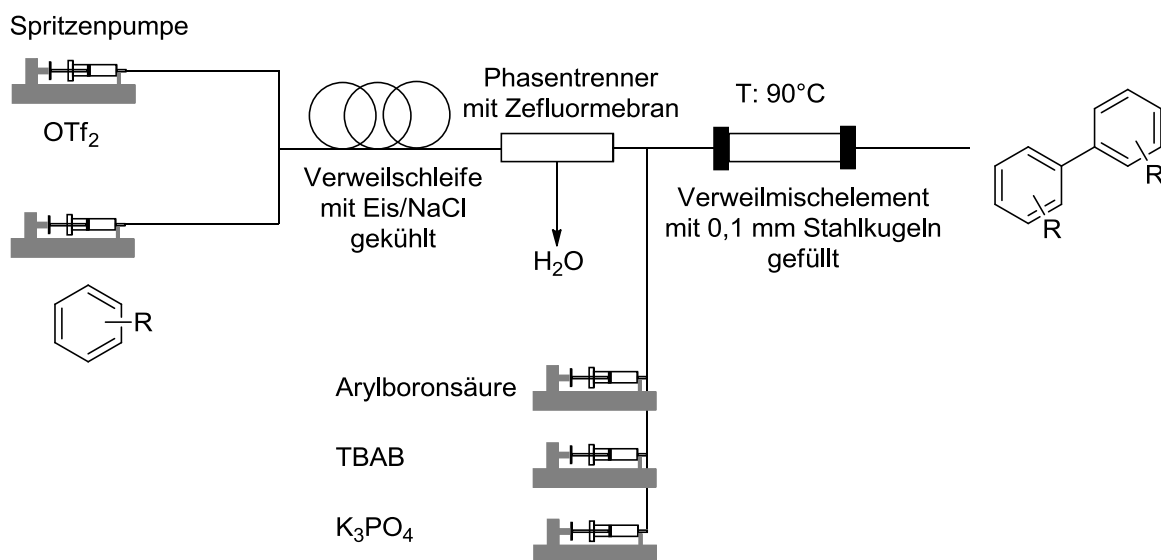


Abbildung 2.20: Mikroreaktoraufbau für die Suzuki-Miyaura-Kupplung ausgehend von Phenolderivaten<sup>[85]</sup>

### 2.2.1.5 Zweiphasige kontinuierliche Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung (Theberge et al.)

Ein weiterer Ansatz ist die Verwendung eines Zwei-Phasen-Systems mit einer Organofluorphase, in der der 2 mol% Palladiumkatalysator über einen perfluorierten Liganden fixiert ist, und einer wässrigen Phase, in der sich Edukte und Produkt befinden (Abbildung 2.21). Die beiden Phasen werden hier über ein T-Stück in Kontakt gebracht, sodass sich ein Slug-Flow ausbildet. Die Reaktionszeiten bei Raumtemperatur betragen 1 bis 3 h.<sup>[86]</sup>

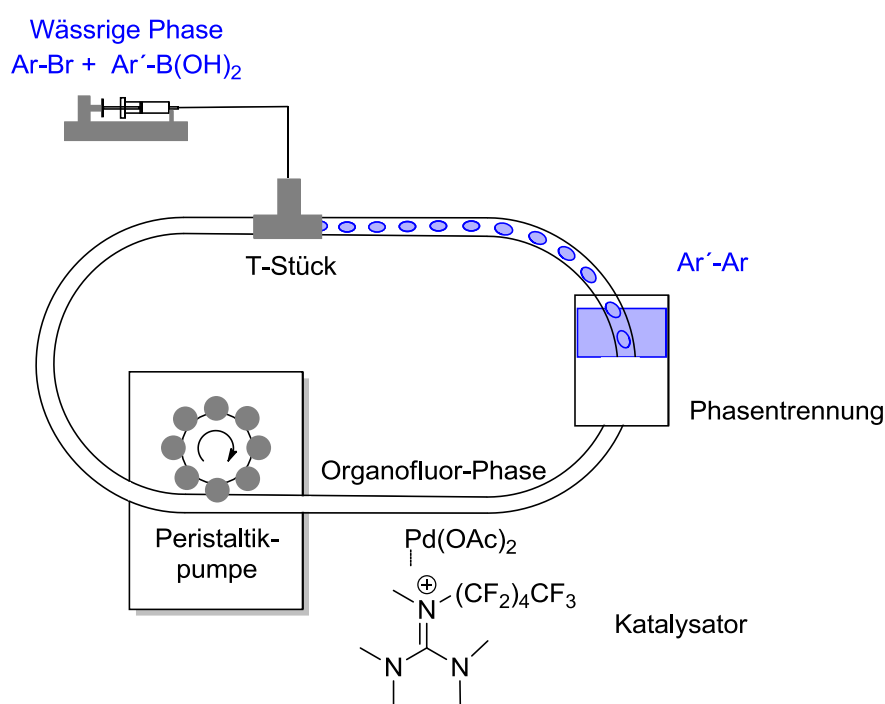


Abbildung 2.21: Aufbau zur Katalysatorwiedergewinnung eines perfluorierten Palladiumkomplexes<sup>[86]</sup>



### 2.2.1.6 Kontinuierliche Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung unter Hochdruck und Hochtemperaturbedingungen (Leadbeater et. al.)

In diesem Reaktionsaufbau (Abbildung 2.22) wird unter Überdruck von 6,9 bar bei einer Temperatur von 130°C oberhalb der Siedepunkte der Lösemittel gearbeitet. Um einem vorzeitigen Ausfällen der Kupplungsprodukte vorzubeugen, wird der einphasige Produktstrom nach Verlassen des temperierten Verweilelements mit einem über ein T-Stück zugeführten organischen Lösemittel abgefangen. Durch die erhöhte Reaktionstemperatur kann die Reaktionszeit auf 8 min bei einer sehr niedrigen Katalysatormenge von 0,008 mol% Palladium(II)chlorid (80 ppm) und bei guten Umsätzen reduziert werden.<sup>[87]</sup>

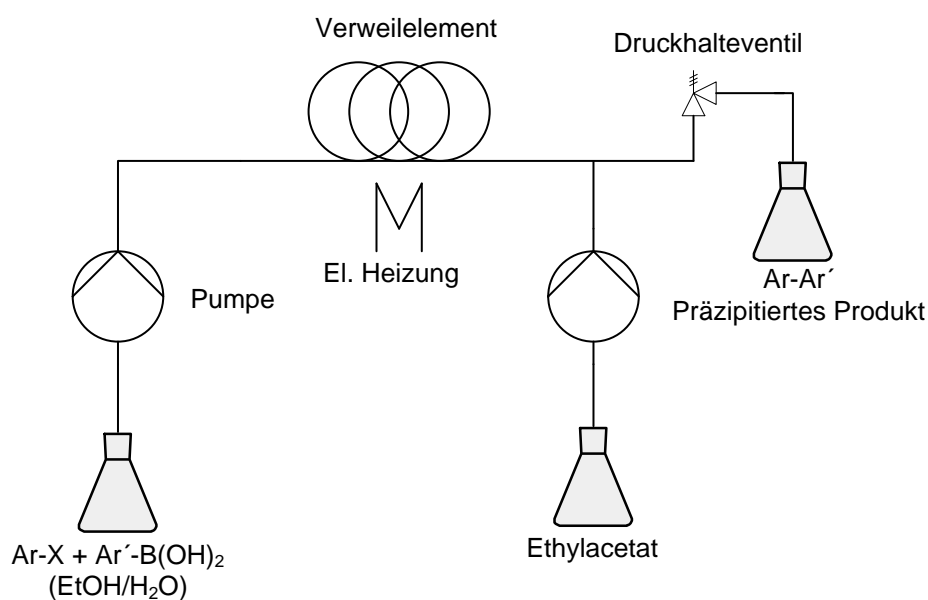


Abbildung 2.22: Kontinuierlicher Hochdruck/Hochtemperatur Suzuki-Kupplung<sup>[87]</sup>

## 2.3 Mikroreaktortechnologie

Auch in der modernen Chemie ist man in der Regel auf (Glas-)Apparaturen angewiesen, deren grundlegende Beschaffenheit sich in letzten 1000 Jahren kaum verändert hat. Sind diese für den präparativen Laboralltag bei Synthesen im unteren Grambereich auch bestens geeignet, ergeben sich beim „Scale-Up“ oft zusätzliche Probleme. Reaktionsvorschriften lassen sich dabei nicht uneingeschränkt auf größere Reaktionsgefäße übertragen, da Faktoren wie Durchmischung und Zu- oder Abführung von Wärme Probleme bereiten können. Eine Möglichkeit, diese Schwierigkeiten zu umgehen, ist der Einsatz von mikrostrukturierten Reaktorsystemen; man fasst darunter in der Regel Systeme mit charakteristischen Dimensionen im Mikrometer- bis Submillimeterbereich zusammen.<sup>[88]</sup>

Vereinfacht ausgedrückt liegt der immanente Vorteil solcher Systeme in der weitaus besseren Kontrolle von Wärme- und Massentransfer, resultierend aus dem hohen Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis.<sup>[89]</sup>

Physikalische Parameter wie Druck, Temperatur, Verweilzeit und Flussrate lassen sich in mikrostrukturierten Systemen aufgrund der kleineren Volumina leichter kontrollieren als in Batch-Reaktoren. Gerade autokatalytische und/oder stark exotherme Reaktionen lassen sich auf diese Weise erheblich sicherer durchführen.<sup>[90,91]</sup>

### 2.3.1 Fluidik in Mikrokanälen

Man unterscheidet bei allen Strömungsvorgängen immer zwischen laminaren und turbulenten Strömungen. Bei niedrigen Geschwindigkeiten ist das Strömungsbild laminar, bei hohen hingegen turbulent (Abbildung 2.23).

Bei einer laminaren Strömung sind die Tangenten der Geschwindigkeitsvektoren parallel zueinander, sprich in ihrer Größe und in ihrer Richtung zeitlich unveränderlich. Der Strömungswiderstand wird hierbei hauptsächlich durch den Reibungswiderstand an der Oberfläche bestimmt und nimmt linear mit der Strömungsgeschwindigkeit zu.

Bei turbulenter Strömung hingegen überwiegen die Trägheitskräfte und die Geschwindigkeitsvektoren sind zeitlich nicht konstant. Über Größe und Richtung zu einem beliebigen

Zeitpunkt ist also keine Aussage möglich; lediglich ein zeitlicher Mittelwert kann hier angegeben werden.<sup>[92a]</sup>

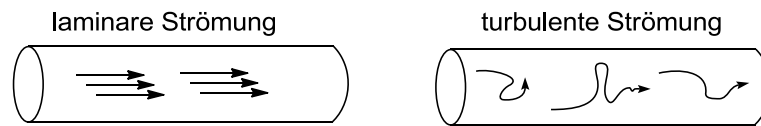


Abbildung 2.23: Übergang von laminarer zu turbulenter Strömung

Den Übergangsbereich von der laminaren zur turbulenten Strömung bestimmt man über die sog. Reynolds-Zahl  $Re$ ; diese ist charakterisiert durch das Verhältnis von Trägheits- zu Zähigkeitskräften.<sup>[93]</sup>

$$Re = \frac{d c}{\nu} \quad \text{Gl. 2.2}$$

In Gl. 2.2 ist die Reynolds-Zahl  $Re$  definiert; darin sind der hydraulische Durchmesser  $d$  (z.B. der Rohrdurchmesser), die kinematische Viskosität  $\nu$  und die Strömungsgeschwindigkeit  $c$  in Bezug gesetzt.

Überwiegen Zähigkeits- bzw. Reibungskräfte, wird die Reynolds-Zahl kleiner und es liegt ein laminares Strömungsregime vor. Ist die Trägheitskraft wesentlich größer als die Reibungskraft, führt dies zu einer turbulenten Strömung bei großen Reynolds-Zahlen. Es sollte jedoch Erwähnung finden, dass es sich beim Übergang von laminarer zu turbulenter Strömung nicht um einen schlagartigen Wechsel der Zustände handelt, sondern dieser vielmehr im wahrsten Sinne des Wortes fließend vonstattengeht. Bei der klassischen Fluidmechanik liegt ein solcher Übergang für eine Strömung in einem nicht gekrümmten Rohr im Bereich von etwa  $2000 < Re < 4000$ . In der Regel definiert man den Wert, bei dem dieser Wechsel stattfindet, die sog. kritische Reynolds-Zahl, auf  $Re_{krit} \approx 2300$ .<sup>[94]</sup>

Eine Besonderheit von Rohrströmung sowie anderen Scherströmungen ist, dass während Störungen (hervorgerufen durch externe Kräfte oder Unregelmäßigkeiten) in Rohren zerfallen, vorübergehend andere Strömungsmoden hervorgerufen werden können. Wenn diese Moden hinreichend groß werden, ist also eine Linearisierung nicht mehr möglich. Bei einer Rohrströmung handelt sich bei diesen nicht linearen Termen um Wirbel, die sich längs der Rohrachse ausrichten. Es wird dabei schnelles Fluid von der Mitte des Rohrs in die Nähe der ruhenden Wände transportiert und umgekehrt von dort aus langsames Fluid

hin zur Rohrmitte befördert. Auf diese Weise werden große azimuthale Gradienten entlang der Strömungsrichtung aufgebaut. Diese Strömungsmodulation der Fluidgeschwindigkeit kann zu einer exponentiell anwachsenden Scherinstabilität führen, welche endgültig dazu führt, dass das System den linearen bzw. laminaren Gültigkeitsbereich verlässt.<sup>[95]</sup>

Der Bereich, in dem die kritische Reynolds-Zahl liegt, obwohl dies durchaus kontrovers diskutiert wird, gilt sowohl für makroskopische Betrachtungen als auch für mikrostrukturierte Systeme.<sup>[96]</sup>

### 2.3.2 Stofftransport

Der Stofftransport (bzw. Massentransfer) ist, wie auch die Wärmeübertragung, ein grundlegender Ausgleichsvorgang. Inhaltsstoffe verschieben sich in einem Stoffgemisch von einem Gebiet hoher Konzentration zu einem Gebiet niedriger Konzentration. Somit werden unterschiedliche Konzentrationen langsam nivelliert. Man differenziert zwischen einem diffusionsgetriebenen entropiebedingten Massentransfer und einem direkten konvektiven, von Turbulenzen ausgelösten Stofftransport.

In einem realen System laufen Diffusions- und Konvektionsvorgänge nicht getrennt, sondern in der Regel kombiniert ab. Die Diffusion findet dabei an den Grenzflächen und die Konvektion im Kern eines (flüssigen) Mediums statt. Zwar spielt sich die schnellere Konvektion oft in dem größten Teil einer Flüssigkeit ab, doch werden viele Transportvorgänge in der Hauptsache durch die langsamere Diffusion an den Grenzflächen bestimmt. Dies bedeutet, dass die Diffusion oftmals ausschlaggebend für die Geschwindigkeit des Ausgleichvorganges sein kann.<sup>[92b]</sup>

#### *Diffusion*

Für den eindimensionalen Fall der Diffusion hat *Adolf Fick* das nach ihm benannte *Fick'sche Gesetz* aufgestellt:

$$J = -AD \frac{\partial c}{\partial z} \qquad \text{Gl. 2.3}$$

In Gl. 2.3 ist  $J$  der Massenstrom,  $A$  die Größe der Grenzfläche,  $D$  der Diffusionskoeffizient,  $c$  die Konzentration und  $z$  die Strecke, über die die Diffusion abläuft dargestellt. Aus dieser Gleichung wird ersichtlich, dass der Massentransfer durch die Diffusion direkt proportional zur Größe der (Phasen-)Grenzfläche ist.<sup>[97a]</sup>

Wie eingangs erwähnt kann man Diffusionsprozesse auch von einem rein statistischen Standpunkt aus als willkürliche Wärmebewegung betrachten.

$$\frac{\overline{x^2}}{2D} = t \quad \text{Gl. 2.4}$$

Mit Gl. 2.4 ist die sog. Einstein-Smoluchowski-Beziehung nach der Zeit aufgelöst angeben. Hier ist  $\overline{x^2}$  die mittlere quadratische Wegstrecke, die ein Teilchen in einem Fluid zurücklegt,  $D$  der Diffusionskoeffizient und  $t$  das Zeitintervall des Diffusionsprozesses.<sup>[98]</sup>

Durch den quadratischen Zusammenhang zur Wegstrecke wird klar, dass Diffusionsprozesse in erster Linie bei geringen Abständen unterhalb des Millimeterbereichs eine starke Rolle spielen.<sup>[99]</sup>

Da bei diffusionsgetriebenen Mischprozessen also eine möglichst kleine Weglänge bei gleichzeitig großer Grenzfläche der limitierende Faktor ist, sind solche Vorgänge naturgemäß in mikrostrukturierten Dimensionen weitaus effizienter möglich.<sup>[100]</sup>

### *Konvektion*

Die vorangehend beschriebenen molekularen Transportvorgänge haben ihre Ursache in der Brownschen Molekularbewegung. Diffusionsprozesse treten sowohl in einem ruhenden als auch in einem fließenden Medium auf. In einem strömenden Medium kommt es allerdings noch zusätzlich zu Ortsveränderungen von Zonen innerhalb des Mediums. Diesen durch unterschiedliche Triebkräfte ausgelösten Bewegungsprozess bezeichnet man auch als Konvektion. Gegenüber dem konvektiven Transport ist der molekulare Energie-, Impuls- bzw. Stofftransport fast immer klein. Dies hat zur Folge, dass molekulare Transportvorgänge in Strömungsrichtung vernachlässigt werden können, während die Diffusion jedoch den Transport orthogonal zur Strömung bestimmt und somit vor allem in Bereichen nahe der Rohrwand relevant ist.<sup>[101]</sup>

Allgemein lässt sich für ein gut gemischtes zweiphasiges System, in dem sowohl Diffusion als auch Konvektion eine Rolle spielen, der zeitliche Stofftransport  $\dot{N}$  auch beschreiben als:

$$\dot{N} = A k \Delta c \quad \text{Gl. 2.5}$$

Bei dieser Gleichung ist  $k$  der Massentransferkoeffizient und  $\Delta c$  der jeweilige Konzentrationsunterschied.<sup>[97b]</sup>

### 2.3.3 Wärmeübertragung

Wärmeübertragung ist der Transport thermischer Energie von einem Gebiet höherer zu einem Gebiet tieferer Temperatur. Verantwortlich für den Wärmetransport ist stets ein entsprechender Temperaturgradient. Die Wärmeübertragung ist einer der wichtigsten Prozesse in chemischen Produktionsanlagen überhaupt. Ein Viertel aller Investitionskosten wird in der Regel für Heiz- und/oder Kühltechnik eingesetzt. Der Anteil der Wärmeübertragung an den laufenden Energiekosten beträgt häufig zwischen 50 und 80%.

Man unterscheidet prinzipiell drei unterschiedliche Arten der Wärmeübertragung, nämlich elektromagnetische Strahlung, Konduktion und Konvektion. Auf die letzteren beiden soll nun näher eingegangen werden.<sup>[92c]</sup>

#### *Wärmeleitung*

Wärmeleitung kann man sich in vielen Materialien als das Ergebnis molekularer Kollisionen vorstellen. Wird ein Ende eines Körpers erwärmt, bewegen sich die Moleküle dort schneller und die Energie der thermischen Bewegung wird entlang des Körpers transportiert.

$$\frac{\Delta Q}{\Delta t} = \lambda A \frac{T_2 - T_1}{l} \quad \text{Gl. 2.6}$$

Betrachtet man Gl. 2.6 für die thermische Konduktion  $\Delta Q$  in einem Zeitraum  $\Delta t$ , wobei  $T_2$  das wärmere Medium und  $T_1$  das kältere Medium,  $l$  der Abstand zwischen beiden Medien,

$\lambda$  der Wärmeleitkoeffizient, eine materialspezifische Konstante  $\lambda$  und  $A$  die Kontaktfläche ist, wird ersichtlich, dass der einzige Parameter, der in einem Prozess beeinflusst werden kann, die Größe der Kontaktfläche ist.<sup>[102]</sup>

### *Konvektive Wärmeübertragung*

Eine Wärmeübertragung kann auch erfolgen, wenn sich Bezirke innerhalb von Flüssigkeiten oder Gasen (Turbulenzballen), bei denen ein Temperaturgradient existiert, gegeneinander verschieben.

Die Verschiebung kann einmal durch interne Kräfte wie temperaturbedingte Dichteunterschiede bedingt sein. In diesem Fall handelt es sich um seine sog. *freie Konvektion*. Wenn jedoch äußere Kräfte wie Pumpen oder Rührwerke einwirken, spricht man von einer *erzwungenen Konvektion*.<sup>[92c]</sup>

Für Mikroreaktionssysteme stehen ausgesprochen effektive Wärmetauscher zur Verfügung, welche über genau definierte Volumen-zu-Oberflächenverhältnisse definiert sind. Wärmetauscher mit einer entsprechenden Mikrokanalstruktur sind beispielsweise in der Lage, über  $54 \text{ kW/cm}^2$  Wärmeleistung abzuführen.<sup>[103]</sup>

Eine solche präzise Kontrolle über den Energietransfer, gekoppelt mit hohen Wärmetransferkoeffizienten, hat sowohl bei hoch exothermen als auch bei stark endothermen Reaktionen unschätzbare Vorteile.<sup>[104]</sup>

### 2.3.4 Mikromischer und Mikroreaktoren

Da bei mikrofluidischen Mischvorgängen meist ein laminares Strömungsverhalten vorliegt, ist der Stofftransport oft rein diffusionsgetrieben. Typische Mischzeiten innerhalb eines Mikromischers liegen im Bereich unterhalb 1 Sekunde, können jedoch auch für Einzelfälle in der Größenordnung von Millisekunden realisiert werden.<sup>[105,106]</sup>

In der Regel unterscheidet man zwischen zwei unterschiedlichen Formen von Mikromischern. Das wären zum einem passive Mikromischer; der Energieeintrag wird hierbei rein durch die Pumpleistung geliefert. Als zweite Gruppe zu nennen wären aktive Mikromischer, bei welchen ein externer Energieeintrag durch Ultraschall, mechanische Mikrorührwerke oder Piezos zur Unterstützung der Mischprozesse verwendet wird.

Beispiele für passive Mischelemente sind Multi-Laminationsmischer, Split-and-Recombine-Mischer sowie chaotische Mischstrukturen.<sup>[107,108]</sup>

#### *Multi-Laminationsmischer*

Weit verbreitet sind Mischer, die auf dem Prinzip der parallelen Multi-Lamination basieren. Mit Hilfe von Mikrokanälen in der Größenordnung von 100  $\mu\text{m}$  werden hierbei aus zwei zu mischenden Fluiden Flüssigkeitslamellen gebildet. Die Fließrichtung kann dabei entweder im Gleichstrom, Gegenstrom oder im Querstrom erfolgen. In einigen Mischervarianten wird die Breite der Flüssigkeitslamellen durch eine hydrodynamische Fokussierung in der Mischkammer noch weiter reduziert.

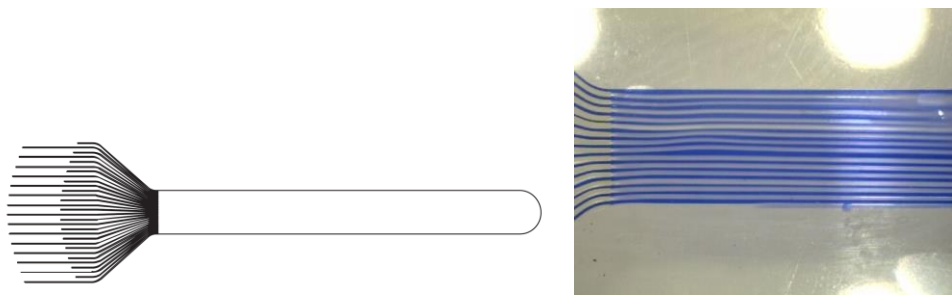


Abbildung 2.24: Beispiel für einen Multi-Laminationsmischer, Interdigitalmischer von Mikroglas (rechts blau angefarbtes Wasser)



Ein großer Vorteil ist, dass diese Mikromischer auch bei sehr geringen Flussraten bzw. kleinen Reynolds-Zahlen einsetzbar sind. Von Nachteil können jedoch der Druckverlust und die durch die feinen Strukturen bedingte hohe Störanfälligkeit sein.<sup>[109]</sup>

Gerade bei zweiphasigen Reaktionsbedingungen kann es sein, dass ein Multi-Laminationsmischer die beiden Phasen nicht nur dispergiert, sondern dass eine (stabile) Emulsion gebildet wird.<sup>[110]</sup> Aus technischer Sicht ist das Trennen dieser Phasen dann mit einem unnötigen energetischen Aufwand verbunden.

### *Split-and-Recombine-Mischer*

Das Grundprinzip von Split-and-Recombine-Mischern beruht auf einer wiederkehrenden Grundoperation, dem Aufteilen eines bi- oder multilaminaren Fluidstroms senkrecht zur Lamellenrichtung und einer Umorientierung und anschließender Rekombination. Durch die konsequente Umsetzung von Split-and-Recombine ist eine nahezu perfekte Multi-Lamination möglich. Durch die Kanalstruktur kann es in Abhängigkeit von der Reynolds-Zahl bei höheren Flussraten zusätzlich noch zu konvektiven Vermischungen kommen – ein Phänomen, das man sich bei sog. chaotischen Mixern<sup>[111]</sup> zu Nutze macht. Besonderes bei hochviskosen Fluiden eignet sich ein solcher Mischertypus, da auch der Druckverlust sehr gering ist.<sup>[112]</sup>

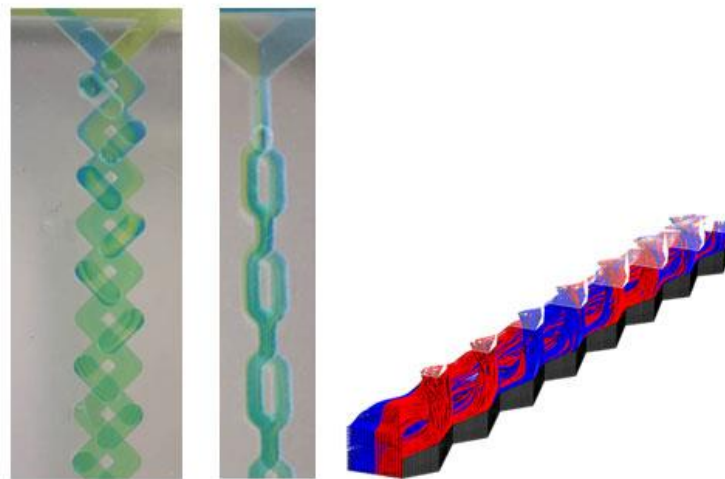


Abbildung 2.25: Serielle Multi-Lamination in einem Mikromischer<sup>[113]</sup>

## 2.4 Mehrphasenreaktionen

Liegen bei einer chemischen Reaktion zwei nicht mischbare Flüssigkeiten als eigenständige, in Kontakt stehende Phasen vor, so spricht man von einer Fluid-Fluid-Reaktion. Werden dabei zwei Reaktionspartner in unterschiedliche Phasen dosiert, dann muss der eigentlichen chemischen Reaktion in einer Phase ein Massentransfer vorausgehen. Die Kopplung dieser beiden Schritte kann im direkten Vergleich zu einer rein homogenen Reaktion zu völlig neuen Voraussetzungen für den Betrieb eines Flüssig-Flüssig-Systems führen. Dabei sind vor allem das Strömungsverhalten des Zweiphasensystems und der Einfluss auf den Massentransfer zu beachten.<sup>[114]</sup>

Dennoch sind Reaktionen mit zwei nicht mischbaren flüssigen Phasen in der chemischen Industrie sehr weit verbreitet; insbesondere die Phasentransferkatalyse als Spezialfall der heterogenen Katalyse hat in den letzten Jahren einen besonderen Stellenwert erhalten.<sup>[115]</sup> Gründe hierfür sind unter anderem Vorzüge in Selektivität und Umsatz, die einfachere Produktabtrennung oder auch die Möglichkeit, billigere anorganische Basen einzusetzen.<sup>[116]</sup>

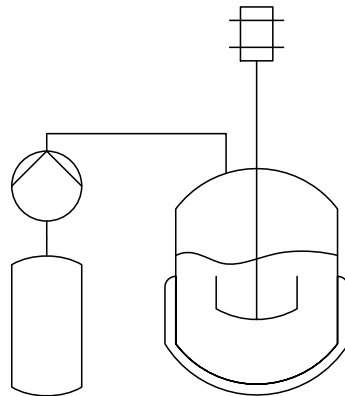


Abbildung 2.26: Rührkesselreaktor für Mehrphasenreaktionen

Heterogene Flüssig-Flüssig-Reaktionen werden verfahrenstechnisch meist in Rührkesselreaktoren durchgeführt. Die Vorzüge liegen in der vielseitigen und flexiblen Einsatzmöglichkeit solcher Reaktoren, die relativ einfach auch für Gas-Flüssig- oder Flüssig-Feststoff-Reaktionen umgerüstet werden können.<sup>[117]</sup> Nachteile sind die inhomogene Mischung, Temperaturgradienten innerhalb der Reaktionslösung und eine breite Verteilung in der Tröpfchengröße der Dispersion.<sup>[118,119,120]</sup>

## 2.4.1 Phasentransferkatalyse

Eine effektive Methode zur Verbesserung des Stoffaustauschs zweiphasiger Systeme stellt der Zusatz von Phasentransferkatalysatoren dar.<sup>[121]</sup>

Substanzen, die hierbei Verwendung finden, sind u.a. Oniumsalze (Ammonium- und Phosphoniumsalze), Kronenether und Kryptanden oder Polyethylenglykol (PEG). Quaternäre Oniumsalze sind aufgrund ihrer hohen Effizienz und relativ geringer Kosten die industriell am häufigsten eingesetzten Katalysatoren. Kronenether und Kryptanden besitzen die Fähigkeit, Kationen zu komplexieren und somit in die organische Phase zu überführen, was ihren Einsatz bei schwer unlöslichen Edukten in der Fest-Flüssig-Phasentransferkatalyse ermöglicht. Trotz ihrer hohen Aktivität und Effizienz sind sie für großtechnische Verfahren aufgrund ihres hohen Preises und ihrer hohen Toxizität nur eingeschränkt verwendbar. PEGs sind ebenfalls Katalysatoren, die eine hohe Aktivität aufweisen; ihre Löslichkeit in Wasser macht sie jedoch für die Flüssig-Flüssig-Phasentransferkatalyse nur mäßig interessant.

Der Phasentransferkatalysator selbst muss kationischer Natur sein und dabei lipophil genug, um das Edukt-Anion in die organische Phase zu überführen. Die dabei entstehende Kation-Anion-Bindung sollte allerdings schwach und somit hinreichend reversibel sein, um eine hohe Aktivität zu gewährleisten.<sup>[122,123,124]</sup>

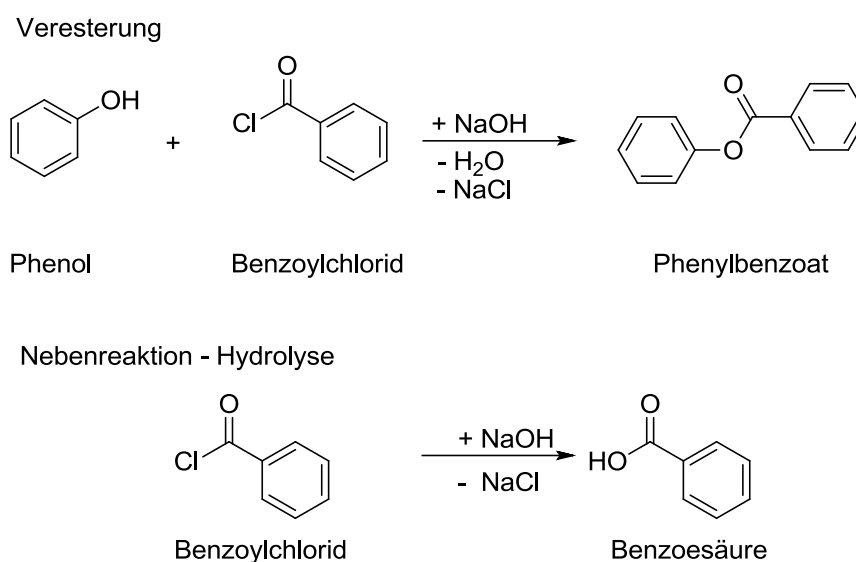


Abbildung 2.27: Reaktionsgleichungen für die Veresterung sowie der Hydrolyse von Benzoylchlorid

Die gewählte Referenzreaktion (Abbildung 2.27) war die Veresterung von Benzoylchlorid und Phenol zu Phenylbenzoat, da hierzu Untersuchungen sowohl im Einphasigen als auch unter Phasentransferbedingungen vorliegen.<sup>[125, 126]</sup>

Als Nebenreaktion kann hierbei die Hydrolyse des Benzoylchlorids zur Benzoesäure ablaufen. Unter Phasentransferbedingungen kann bei sehr intensiver Mischung auch das Hydroxid in die organische Phase geschleppt werden. Bei der Synthese im Labormaßstab setzt die Hydrolyse, in starker Abhängigkeit von der Form der Rührblattes, ab einer Drehzahl von  $1000 \text{ min}^{-1}$  ein.<sup>[127]</sup>

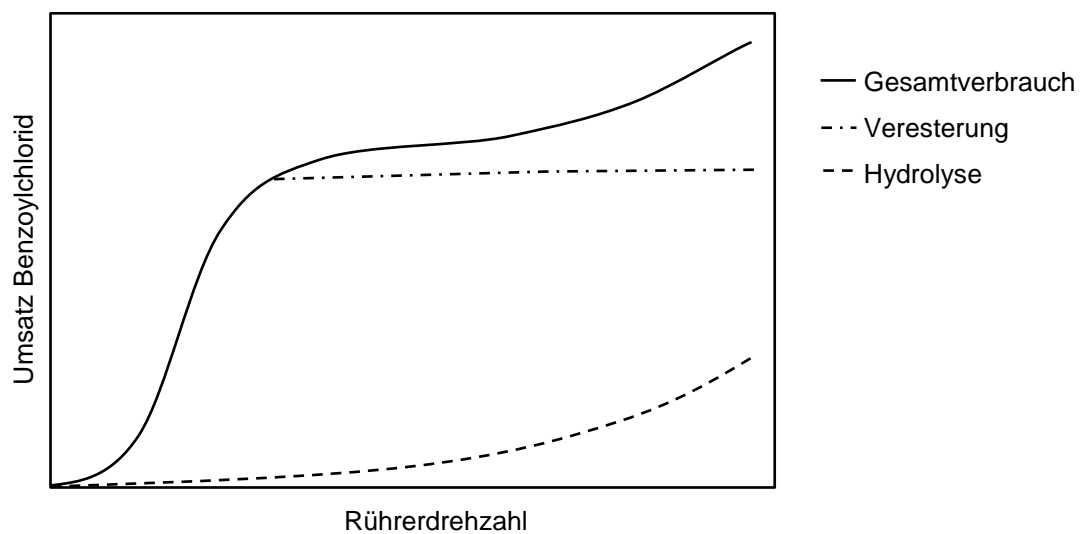


Abbildung 2.28: Zusammenhang zwischen Rührerdrehzahl und (fiktiver) Phasengrenzfläche; Veresterung und Hydrolyse von Benzoylchlorid<sup>[127]</sup>

### 2.4.1.1 Mechanismus der Phasentransferkatalyse

Bei dem Mechanismus der Phasentransferkatalyse unterscheidet man in der Regel zwischen zwei Grenzfällen:

#### *Extraktionsmechanismus*

Bei einem pH-Wert im neutralen Bereich finden die Reaktionen meist innerhalb der organischen Phase statt. Das Edukt-Anion wird hierbei durch den Katalysator in die organische Phase transportiert (Abbildung 2.29).<sup>[128]</sup>

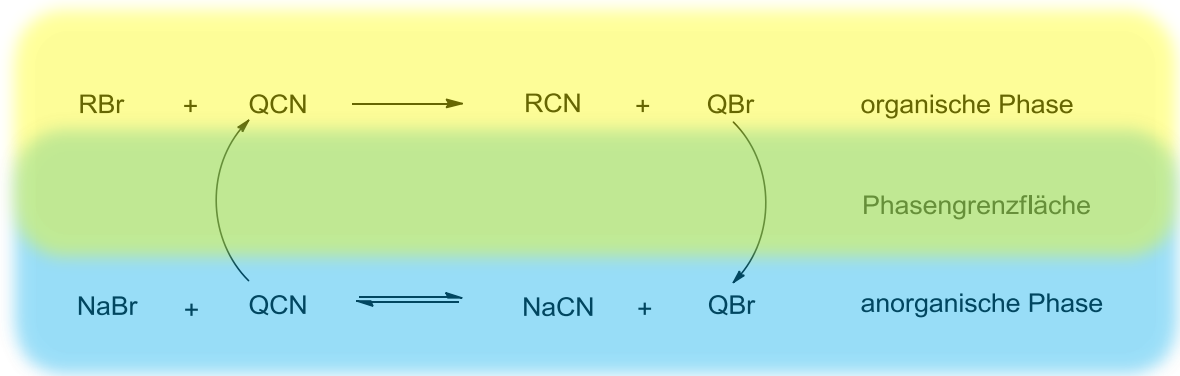


Abbildung 2.29: Extraktionsmechanismus am Beispiel der Substitution mit Cyanid <sup>[128]</sup>

### Grenzflächenmechanismus

Werden besonders lipophile Phasentransferkatalysatoren eingesetzt, so verlassen diese die organische Phase nicht. Die Funktion des Katalysators liegt darin, die Edukt-Anionen innerhalb der Phasengrenzfläche zu stabilisieren. <sup>[129,130]</sup>

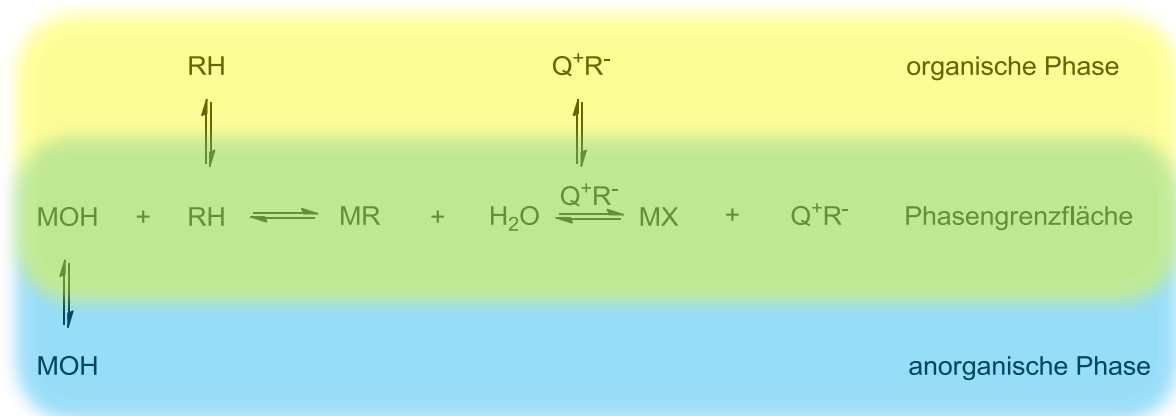


Abbildung 2.30: Grenzflächenmechanismus der Phasentransferkatalyse <sup>[121]</sup>

Untersuchungen zu den Reaktionsbedingungen unter klassischen phasentransferkatalytischen Bedingungen führten zu dem Ergebnis, dass es sich wahrscheinlich um einen Extraktionsmechanismus handelt. <sup>[126,131]</sup>

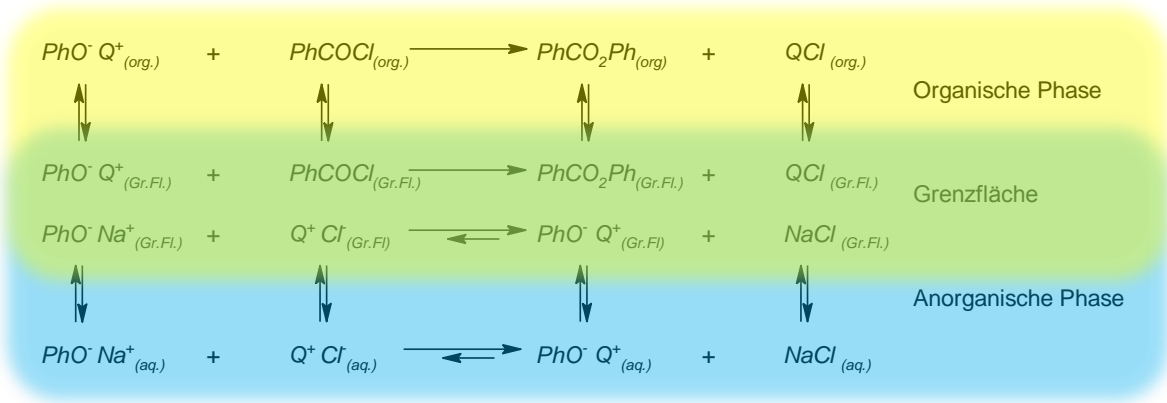


Abbildung 2.31: Wahrscheinlicher Reaktionsmechanismus für die Veresterung von Benzoylchlorid<sup>[131]</sup>

### 2.4.1.2 Ionische Flüssigkeiten in der Phasentransferkatalyse

Wie eingangs erwähnt, handelt es sich bei dem Phasentransferkatalysator selbst meist um ein quaternäres (Ammonium-)Salz. Ionische Flüssigkeiten in der Phasentransferkatalyse dienen nicht nur als Katalysator, sondern als eigenständige, rückgewinnbare Phase. Auch wenn die ionische Flüssigkeit im direkten Vergleich nicht die Effektivität eines klassischen Phasentransferkatalysators erreicht, so ist es möglich, diesen Nachteil durch die höhere Konzentration der ionischen Flüssigkeit auszugleichen, um so vergleichbare oder sogar bessere Reaktionsgeschwindigkeiten zu erreichen.<sup>[132,133,134]</sup>

### 2.4.2 Flüssig-Flüssig-Reaktionen im Mikroreaktor

Bei der Herstellung von emulgierten Systemen wird die disperse Phase in der Regel von Scherkräften aufgebrochen. Der dazu notwendige Energieeintrag kann über Rührwerke, Ultraschall oder über Pumpleistung erbracht werden. Oftmals sind diese Scherkräfte sehr ungerichtet, was zu Emulsionen oder Dispersionen mit einer sehr breiten Größenverteilung führt. Betrachtet man dieses Problem auf der Ebene der Mikrofluidik, so lassen sich durch geometrisch scharf definierte Strömungsbedingungen die Scherkräfte so einstellen, dass eine nahezu monodisperse Verteilung der Tröpfchengröße möglich ist.<sup>[135,136]</sup>

Eine weitere Möglichkeit zur Erhöhung der Phasengrenzfläche ist der Zusatz von Emulgatoren. Die damit verbundene Bildung von Emulsionen oder Mikroemulsionen kann

sich in einigen Fällen als vorteilhaft erweisen, führt allerdings häufig zu Problemen bei der Aufarbeitung.<sup>[137]</sup>

Beschäftigt man sich mit der Realisierung von zweiphasigen Reaktionen im Bereich der Mikrofluidik, so stößt man unweigerlich auf das Konzept des definierten „Slug-Flows“. Hierbei wird davon ausgegangen, dass die Tropfen (Slugs) zweier nicht mischbarer Phasen, welche sich durch eine Kapillare bewegen, durch die Reibung der Wände intern vollständig zirkulieren.<sup>[138]</sup>

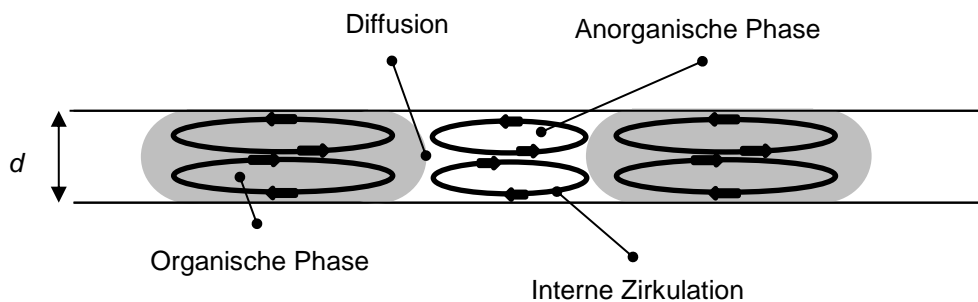


Abbildung 2.32: Schematische Darstellung des Slug-Flows mit interner Zirkulation innerhalb einer Kapillare

Sowohl CFD-Simulationen<sup>[139]</sup> als auch Untersuchungen mithilfe von fluoreszierenden Partikeln deuten jedoch darauf hin, dass innerhalb dieser einzelnen Tröpfchen unabhängig von der Strömungsgeschwindigkeit stagnante Zonen existieren (Abbildung 2.33), innerhalb derer keinerlei konvektiver Stofftransport vonstattengeht.<sup>[140,141]</sup>

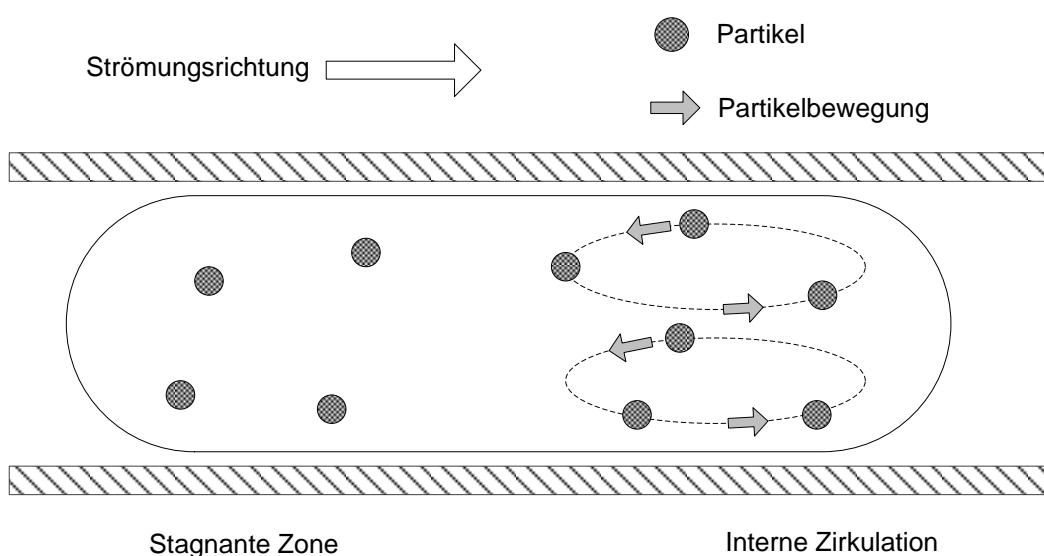


Abbildung 2.33: Untersuchung eines Flüssig-Flüssig Slug-Flows<sup>[142]</sup>

### 2.4.3 Technische Kontrolle und Optimierung des Stofftransportes in Mikroreaktoren

Wie eingangs beschrieben (Abschnitt 2.4.2) ist bei einer kontinuierlichen Flüssig-Flüssig-Zweiphasenreaktion der Nutzen eines sog. Slug-Flows anzuzweifeln – eine Aussage, die sich denen vorausgehender Arbeiten<sup>[266]</sup> deckt. Um eine größere Grenzfläche und somit einen größeren Massentransfer zu gewährleisten, wurde daher ein Verweil-Mischelement eingesetzt. Dieses ermöglicht, dass auch bei einem laminaren Strömungsregime nach dem eigentlichen Mischer die Dispergens der Lösung aufrechterhalten wurde. Es existieren eine ganze Reihe unterschiedlicher Materialien, die diese Funktion erfüllen können, wie beispielweise Glasperlen, Nickelschaum (Abbildung 2.34) oder Edelstahlringe. Ein aus verfahrenstechnischer Sicht nicht unerhebliches Problem dieser Füllungen ist allerdings der Druckverlust. Je diffiziler solche Strukturen angelegt sind, desto weiter wird meist auch die Koaleszenz der einzelnen Phasen hinausgezögert; umgekehrt steigt dadurch aber auch die Pumpleistung, welche zur Förderung notwendig ist, massiv an.

Auch kann das Füllmaterial selber je nach Reaktionsbedingungen unbeständig sein und dadurch zu unerwünschten, nur schwer zu entfernenden Verunreinigungen des Produktes führen.



Abbildung 2.34: Recemat Nickelschaum – ca. 4% Raumfüllung<sup>[143]</sup>

Auf der Suche nach einem alternativen Material, welches sich als Verweil-Mischelement einsetzen ließ, zeigte das Kohlenstoff-Vlies (Abbildung 2.35) der Firma SGL-Carbon, originär als Grundstock für Kohlenstoffelektroden verwendet, hervorragende Eigenschaften. Dieses Kohlenstoff-Vlies ist gegenüber einem weiten Bereich organisch-chemischer Reaktionen inert und weist als Füllung einen nahezu vernachlässigbar geringen



Druckverlust innerhalb einer Kapillare auf. Durch die weiche, stoffartige Beschaffenheit sind des Weiteren eine leichte Bestückung und auch ein Austausch möglich, bei einer gleichzeitig relativ geringen Raumfüllung von etwa 10%.

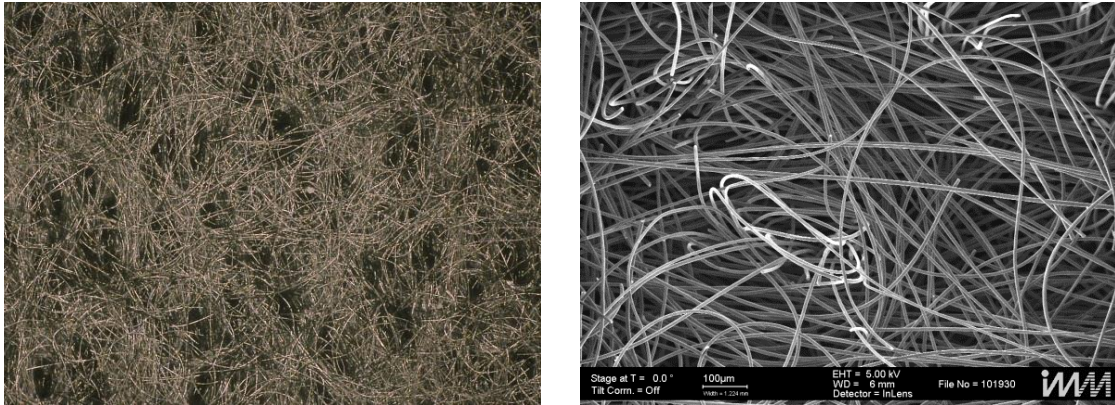


Abbildung 2.35: (links) Aufnahme des Kohlenstoff-Vlieses in 50facher Vergrößerung (rechts) REM-Aufnahme des Kohlenstoff-Filzes

Die Frage nach dem genauen Fließverhalten und somit auch nach der spezifischen Grenzfläche ist nicht trivial. Ausgehend davon, dass ein Großteil der Faktoren, wie relatives Volumen der Phasen, Viskosität und Oberflächenspannung, sich dynamisch im Verlauf einer Reaktion ändern und die chaotische Struktur eines Verweil-Mischelementes die heutigen Möglichkeiten einer CFD-Simulation übersteigt, ist die theoretische Vorhersage dieser Parameter nicht möglich. Daneben ist auch die experimentelle Beobachtung der Phasengrenzfläche während einer Reaktion innerhalb des Kohlenstoff-Vlieses apparativ nur sehr schwer umzusetzen.

Aus diesen Gründen wird als Modellvorstellung angenommen, dass die lipophilere Phase die einzelnen Fasern des Kohlenstoff-Vlieses vollständig benetzt (Abbildung 2.36). Ausgehend von einer Oberfläche im Bereich von etwa  $330 \text{ cm}^2/\text{g}$  ergibt sich bei einer Raumfüllung von 10% auf das Volumen normiert eine Oberfläche im Bereich von etwa  $30000 \text{ m}^2/\text{m}^3$ . Näherungsweise wird diese Oberfläche gleich der Phasengrenzfläche gesetzt.

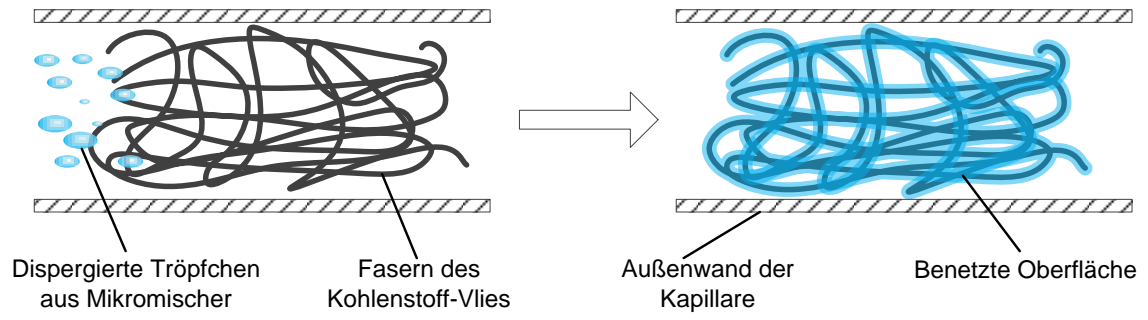


Abbildung 2.36: Modellvorstellung für die Benetzung der Fasern des Kohlenstoff-Vlieses

## 2.5 Ionische Flüssigkeiten

### 2.5.1 Definition ionischer Flüssigkeiten

Als ionische Flüssigkeiten, oder auch „*Room Temperature Ionic Liquids*“ (RTIL) bezeichnet man organische Salze, die nur aus Ionen aufgebaut sind und definitionsgemäß einen Schmelzpunkt von unter 100°C aufweisen.<sup>[144]</sup> Die Verbindungsklasse der ionischen Flüssigkeiten wird hierbei scharf von den hoch schmelzenden, meist hoch korrosiven und viskosen Salzschnmelzen abgegrenzt.<sup>[145]</sup>

Eine Vielzahl ionischer Flüssigkeiten sind vor allem die asymmetrischen Onium-Ionen, bei welchen das Kationenzentrum Stickstoff, Phosphor oder Schwefel sein kann. Diese Kationen können mit einer Vielzahl von möglichen Anionen kombiniert werden.<sup>[146]</sup>

Durch den variationsreichen Aufbau von ionischen Flüssigkeiten, der sich zum einen aus der Kombination von unterschiedlichen Kationen und Anionen schöpft und zum anderen auf einer der Modifikation der Substituenten an beiden Ionen fußt, sind theoretisch über  $10^{18}$  Kombinationen verschiedener ionischer Flüssigkeiten möglich.<sup>[147]</sup>

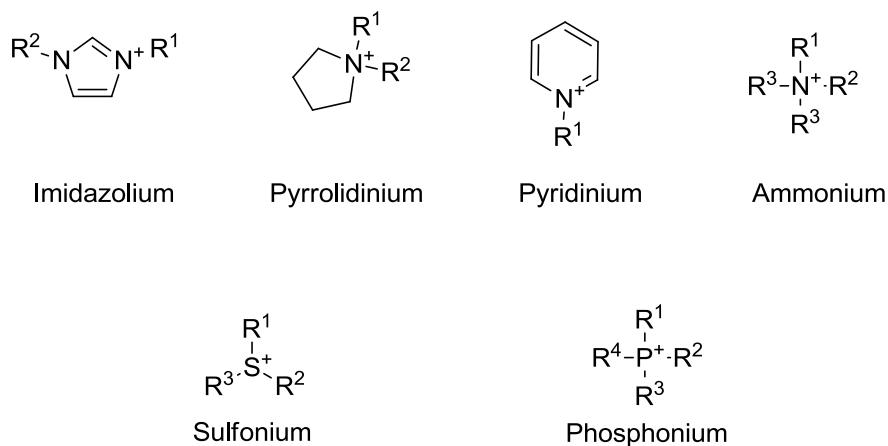


Abbildung 2.37: Typische Kationen für ionische Flüssigkeiten<sup>[148]</sup>

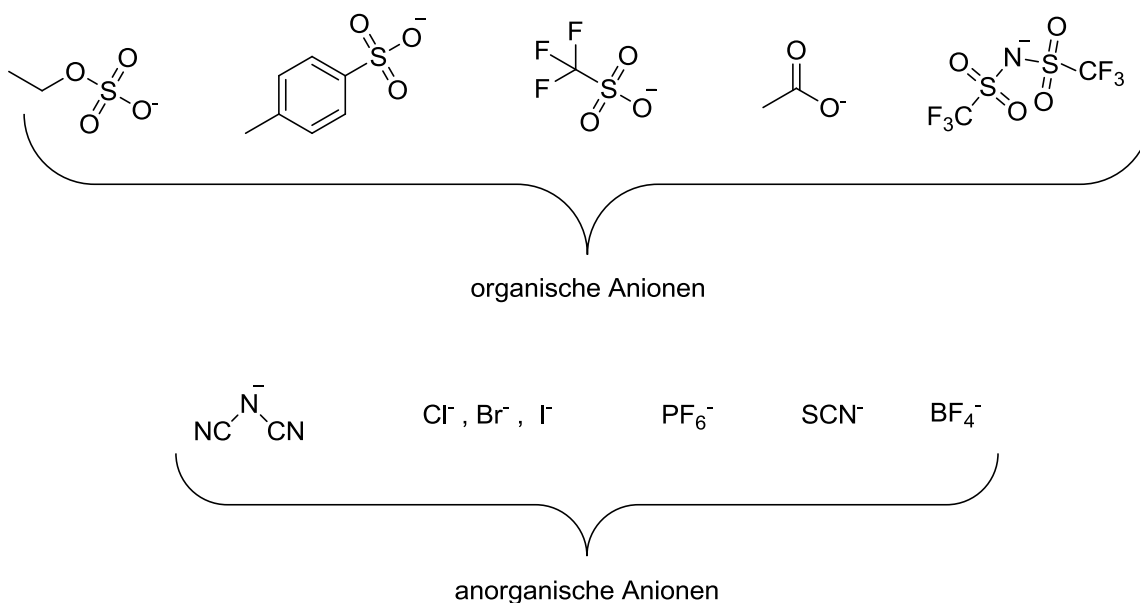


Abbildung 2.38: Typische Anionen für ionische Flüssigkeiten <sup>[148]</sup>

Im Allgemeinen handelt es sich bei ionischen Flüssigkeiten um Salze, die ein organisches Kation wie etwa 1,3-Dialkylimidazolium-, N-Alkylpyridinium-, Alkylammonium- oder Alkylphosphonium beinhalten. Durch den Einsatz eines sterisch anspruchsvollen Kations wird die Gitterenthalpie soweit gesenkt, dass die Kristallisation in Bereiche unterhalb der Raumtemperatur geschoben wird. Im Gegensatz zu gewöhnlichen Salzschnmelzen, bei denen hauptsächlich Coulomb-Wechselwirkungen zwischen den Ionen vorliegen, sind bei ionischen Flüssigkeiten auch Van-der-Waals-Wechselwirkungen und die Existenz von Wasserstoffbrücken bekannt. Durch die Wahl des entsprechenden Kations lassen sich selektiv die physikalischen und chemischen Eigenschaften der ionischen Flüssigkeit verändern, welche sich zum Teil gravierend von denen herkömmlicher organischer Lösungsmittel unterscheiden. <sup>[149a]</sup>

## 2.5.2 Historische Entwicklung ionischer Flüssigkeiten

Erstmals dokumentiert, wenn auch nicht als solche identifiziert, wurden ionische Flüssigkeiten in einer Veröffentlichung von 1876 durch den späteren Nobelpreis-Laureaten William Ramsay <sup>[150]</sup>. Bereits hier wurde prinzipiell mit dem N-Allylpicoliniumiodid (Abbildung 2.39) eine ionische Flüssigkeit beschrieben, auch wenn

Ramsay zunächst davon ausging, dass es sich um Verunreinigungen handelte, die dazu führten, dass diese flüssig blieb.<sup>[151]</sup>

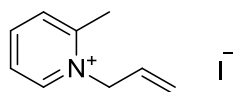


Abbildung 2.39: N-Allylpyridiniumiodid, die erste dokumentierte ionische Flüssigkeit

In sehr vielen Artikeln fasst man jedoch die Arbeit von Paul Walden aus dem Jahr 1914 als den Entdeckungszeitpunkt ionischer Flüssigkeiten auf. Bei seiner Suche nach niedrigschmelzenden Salzen stieß er auf das Ethylammoniumnitrat (Abbildung 2.40), dargestellt aus Ethylamin und Salpetersäure, welches wasserfrei einen Schmelzpunkt von etwa 14°C aufwies.<sup>[152]</sup>

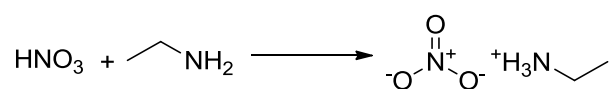


Abbildung 2.40: Darstellung Ethylammoniumnitrat

Auf den Grundlagen zur elektrochemischen Abscheidung von Aluminium aus Mischungen von Alkylpyridiniumhalogeniden und Aluminiumtrichlorid fußend<sup>[153]</sup> wurde 1984 durch J.S. Wilkes das 1-Ethyl-3-methylimidazolium-tetrachloroaluminat<sup>[154]</sup> (Abbildung 2.41), ein unsymmetrisch substituiertes Imidazoliumsalz mit einem Schmelzpunkt von -7°C<sup>[155]</sup>, synthetisiert.<sup>[156]</sup>

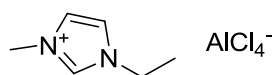


Abbildung 2.41: 1-Ethyl-3-methylimidazoliumtetrachloroaluminat

Die vorstehend genannten Verbindungen bezeichnet man auch als ionische Flüssigkeiten der ersten Generation<sup>[157]</sup> (Abbildung 2.42). Die Anwendungsmöglichkeiten beschränkten sich zunächst hauptsächlich auf den elektrochemischen Bereich, insbesondere auf Batterien.<sup>[158]</sup> Aufgebaut sind diese ionischen Flüssigkeiten meist aus sterisch anspruchsvollen, weichen Kationen wie 1,3-Dialkylimidazolium oder N-Alkylpyridinium sowie

Halogeniden oder Haloaluminaten als Gegenion.<sup>[159]</sup> Viele ionischen Flüssigkeiten dieser Generation weisen neben einem hygroskopischen Verhalten ein Hydrolysevermögen unter Säurefreisetzung und/oder Luftempfindlichkeit auf.<sup>[160]</sup>

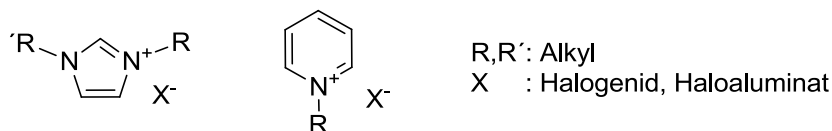


Abbildung 2.42: Ionische Flüssigkeiten der ersten Generation

Die zweite Generation<sup>[161]</sup> von ionischen Flüssigkeiten (Abbildung 2.43) entstand durch die Kombination bzw. die Modifikationen mit hydrophoben Anionen wie Hexafluorophosphat, Tetrafluorborat oder Bis(trifluoromethylsulfonyl)imid. Diese Verbindungen sind wasser- und luftstabil, und haben daher Bedeutung als Alternative zu konventionellen organischen Lösungsmitteln erlangt.<sup>[162]</sup>

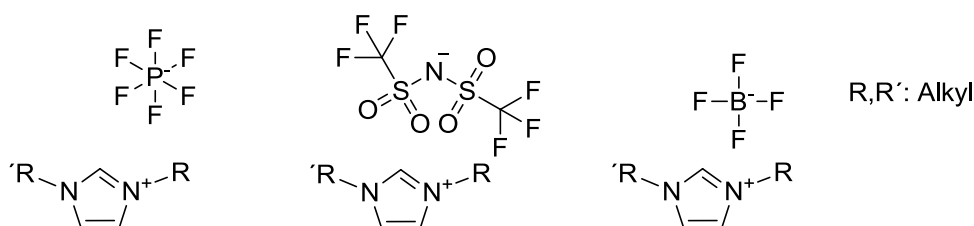


Abbildung 2.43: Hydrophobe ionische Flüssigkeiten der zweiten Generation

Besonders in den vergangenen zwanzig Jahren haben sich ionische Flüssigkeiten von Laborkuriositäten hin zu Alltagschemikalien entwickelt.<sup>[163]</sup> Deutlich wird dies mit der dritten Generation ionischer Flüssigkeiten, welche als speziell funktionalisierte Vertreter dieser Verbindungsklasse, den sog. „task specific ionic liquids“ bezeichnet werden.<sup>[164]</sup> Diese weisen funktionellen Gruppen auf die Spezialaufgaben<sup>[165]</sup> der ionischen Flüssigkeiten in der Katalyse<sup>[166,167]</sup>, Komplexchemie<sup>[168,169]</sup>, Oberflächenbeschichtung<sup>[170]</sup>, Chromatographie<sup>[171]</sup> Nanopartikelsynthese<sup>[172,173]</sup>, chiralen Synthese<sup>[174]</sup>, Gasabsorption<sup>[175]</sup> und als Schmiermittel<sup>[176]</sup> ermöglichen.<sup>[177]</sup>

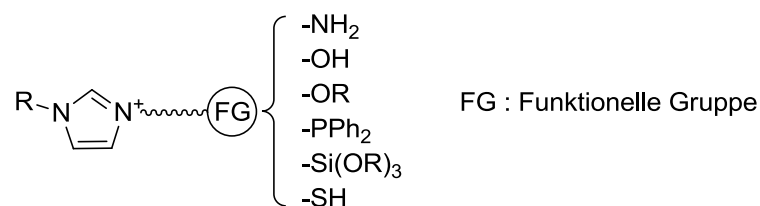


Abbildung 2.44: Funktionalisierte ionische Flüssigkeit auf Imidazoliumbasis<sup>[178]</sup>

Bei der neuesten Generation von ionischen Flüssigkeiten (Abbildung 2.45) spricht man von sog. „tunable aryl–alkyl ionic liquids“<sup>[179]</sup>, welche sich durch einen aromatischen Rest am Kern auszeichnen. Dadurch sind zusätzliche  $\pi$ - $\pi$ - bzw.  $\pi$ - $\pi^*$ -Wechselwirkungen<sup>[180]</sup> möglich, die eine Stabilisierung von potenziell katalytisch aktiven Metallen oder Metallverbindungen erwirken können.<sup>[181]</sup>

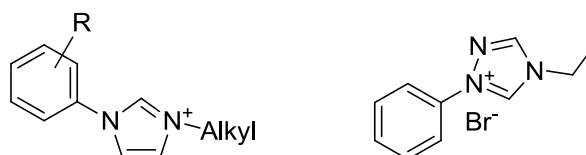


Abbildung 2.45: „tunable aryl–alkyl ionic liquids“ vierte Generation von ionischen Flüssigkeiten<sup>[182]</sup>

### 2.5.3 Synthese von ionischen Flüssigkeiten

Bei der Synthese von organischen Lösungsmitteln können diese in der Regel durch Destillationen aufgereinigt werden. Aufgrund des niedrigen, nahezu nicht vorhandenen Dampfdruckes<sup>[183,184]</sup> von ionischen Flüssigkeiten ist dies technisch nur sehr schwer möglich, sodass man bei den Syntheserouten besonders darauf bedacht ist, ein möglichst sauberes Rohprodukt zu erhalten.<sup>[185]</sup>

Auch wenn heute viele Hunderte von unterschiedlichen ionischen Flüssigkeiten bekannt und kommerziell erhältlich sind<sup>[186]</sup>, ist der grundlegende Syntheseschritt (Abbildung 2.46), die Quarternisierung eines Amins, Imidazols, Phosphans oder Sulfids, nichts anderes als ein Spezialfall der seit 1890 bekannten Menshutkin-Reaktion<sup>[187,185]</sup>.

Häufig werden für die Alkylierung die kostengünstigen Alkylhalogenide eingesetzt.<sup>[188]</sup> Zur Synthese von halogenfreien ionischen Flüssigkeiten wird hingegen gerne auf Alkylierungsmittel wie Dialkylsulphat<sup>[189]</sup>, Trialkylphosphat<sup>[190]</sup>, Alkyltriflat<sup>[191]</sup> oder Sultone<sup>[192]</sup> zurückgegriffen.

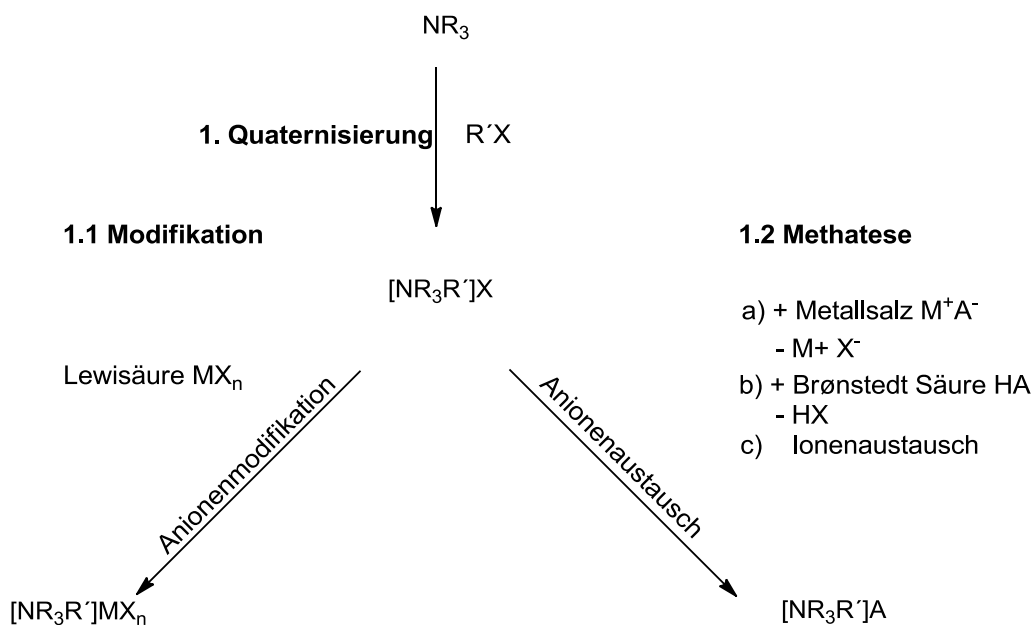


Abbildung 2.46: Syntheseweg ionischer Flüssigkeiten am Beispiel der Bildung eines Ammoniumsalzes <sup>[185]</sup>

Eine sehr simple Möglichkeit zur Darstellung von Oniumverbindungen ist die Neutralisation von Aminen mit einer Brønstedt-Säure (Abbildung 2.40).<sup>[193]</sup> Dies hat besondere Bedeutung bei Synthesen, die von chiralen Aminosäuren ausgehen.<sup>[194,195]</sup> Die auf diese Weise dargestellten ionischen Flüssigkeiten sind jedoch nicht zwangsläufig stabil, da das Gleichgewicht der Säure-Base-Reaktion auch auf der Seite der Edukte liegen kann.<sup>[196]</sup>

Die durch Quarternisierung dargestellten ionischen Flüssigkeiten können in einem zweiten Schritt durch Anionenmetathese verändert werden. Zum einen gibt es die Möglichkeit, das bestehende Anion als schwerlöslichen Niederschlag auszufällen, beispielweise als Silbersalz, sodass das Salzanion das neue Anion der ionischen Flüssigkeit bildet.<sup>[197]</sup> Auch ist die Anionenmetathese durch einen Ionentauscher möglich. Bei beiden Varianten sind die Reaktionen jedoch durch die jeweiligen Gleichgewichtskonstanten limitiert.<sup>[198]</sup>

### 2.5.3.1 Synthesen ionischer Flüssigkeiten über die Carbonat-Route

Will man ionische Flüssigkeiten für Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen einsetzen, so ist es hier besonders von Interesse, diese mit einem möglichst hohen Reinheitsgrad darzustellen. Speziell halidhaltige Verunreinigungen wie z.B. stark koordinierende Chloridionen können den Metallkatalysator komplexieren und somit deaktivieren.<sup>[199]</sup>



Eine attraktive Alternative zu den oftmals hochgiftigen und krebserzeugenden Alkylierungsmitteln auf Alkylsulfat- oder Alkylphosphatbasis, welche in Synthesen ionischer Flüssigkeiten Verwendung finden, ist der Einsatz von Dimethylcarbonat als Methylierungsreagenzie.<sup>[200,201]</sup> Auf diesem Wege lassen sich Tetraalkylammonium- und Tetraalkylphosphoniumsalze mit Methylcarbonat als Gegenion darstellen (Abbildung 2.47).<sup>[202]</sup>

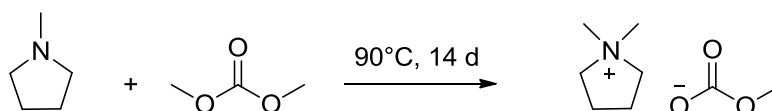


Abbildung 2.47: Alkylierung von *N*-Methylpyrrolidin mit Dimethylcarbonat

Im Falle von 1-Methylimidazol tritt mit Dimethylcarbonat unerwartet jedoch eine Reaktion zu einem Zwitterion ein.<sup>[203]</sup> Es sind sowohl das thermodynamische Produkt 1,3-Dimethylimidazoli-4-carboxylat als auch das entsprechende kinetische Produkt 1,3-Dimethylimidazoli-2-carboxylat für diese Reaktion möglich (Abbildung 2.48).<sup>[204]</sup>

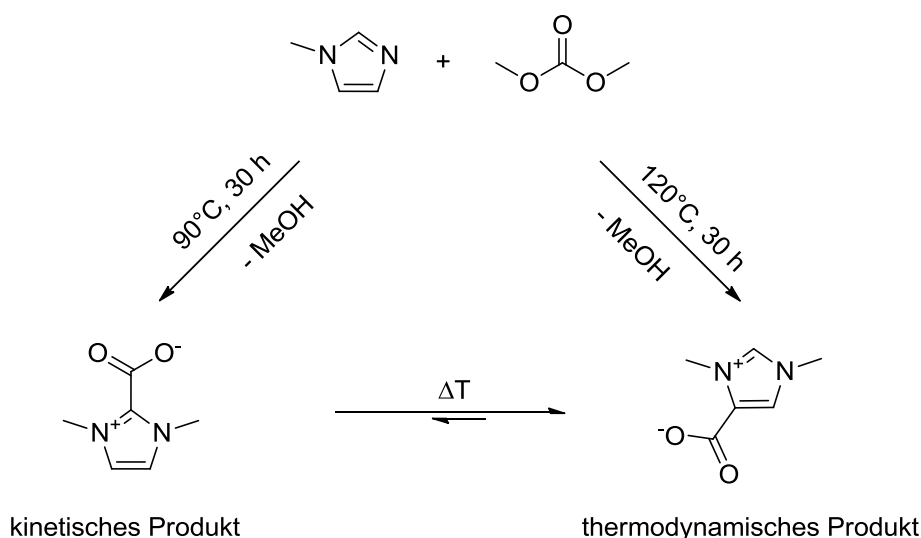


Abbildung 2.48: Reaktion von 1-Methylimidazol mit Dimethylcarbonat zum Carboxylat

Sowohl das thermodynamische Produkt als auch das kinetische Produkt können leicht mit einer Brønsted-Säure unter Kohlenstoffdioxidabspaltung zu einer ionischen Flüssigkeit umgesetzt werden (Abbildung 2.49), wobei das Anion der Säure das neue Gegenion bildet.<sup>[205]</sup>

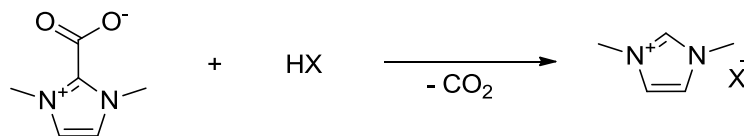


Abbildung 2.49: Synthese von ionischen Flüssigkeiten ausgehend von 1,3-Dimethylcarboxylat

## 2.5.4 Grundlegende Eigenschaften von ionischen Flüssigkeiten

Es ist möglich, die physikalischen und chemischen Eigenschaften ionischer Flüssigkeiten durch die entsprechende Kombination von Kationen und Anionen vielfältig und vor allem gezielt zu variieren. Durch die Gestaltung intrinsischer Lösungs- und Lösungsmittel-eigenschaften besteht die Möglichkeit, das jeweilige Reaktionsmedium auf ein spezielles Anwendungsgebiet hin auszurichten.<sup>[206]</sup> Man spricht in diesem Zusammenhang auch von sogenannten „Designer Solvents“.<sup>[207]</sup>

Nachfolgend sollen die Beziehungen zwischen dem grundlegenden Aufbau einer ionischen Flüssigkeit und ihren wichtigsten physikochemischen Merkmalen an einigen ausgewählten Beispielen erläutert werden.

### 2.5.4.1 Schmelzpunkte ionischer Flüssigkeiten

Ein wichtiges Kriterium für die Bewertung von ionischen Flüssigkeiten hinsichtlich ihrer Anwendungsgebiete ist definitionsgemäß der Schmelzpunkt. Von besonderem Interesse ist daher die Frage nach dem Zusammenhang zwischen dem chemischen Aufbau einer ionischen Flüssigkeit und ihrem Schmelzpunkt.<sup>[208]</sup>

Als Ursachen für den relativ zu klassischen anorganischen Salzen weitaus niedrigeren Schmelzpunkt von ionischen Flüssigkeiten werden in der Literatur verschiedene Gründe diskutiert: geringe Symmetrie<sup>[145,209]</sup>, eine gute Ladungsverteilung<sup>[210]</sup> sowie eine schwache intermolekulare Wechselwirkung<sup>[211]</sup>, die sich durch das Fehlen von Wasserstoffbrücken<sup>[212]</sup> auszeichnet.<sup>[208]</sup>

Allgemein kann man sagen, dass ionische Flüssigkeiten eine nur sehr geringe Gitterenthalpie aufweisen und dass durch den großen Entropiebeitrag beim Schmelzen der flüssige Aggregatzustand so thermodynamisch begünstigt wird.<sup>[213]</sup>

Sowohl Anionen als auch Kationen einer ionischen Flüssigkeit können Einfluss auf den Schmelzpunkt der jeweiligen Verbindung ausüben. Vergleicht man die Schmelzpunkte unterschiedlicher Chloridsalze, so wird der Einfluss des Kations deutlich. Bei den 1,3-Dialkylimidazoliumsalzen korreliert die Absenkung des Schmelzpunktes mit steigender Kettenlänge bzw. sinkender Symmetrie des Kations.<sup>[154,214]</sup> Es handelt sich hierbei um eine rein qualitative Richtlinie, die keinerlei quantitative Gewichtung aufweist.<sup>[215]</sup>

Tabelle 2.1: Schmelzpunkte verschiedener Chloride<sup>[208]</sup>

Salz	Schmelzpunkt in °C	Literatur
Natriumchlorid	803	[214]
Kaliumchlorid	772	[214]
1,3-Dimethylimidazoliumchlorid	125	[154]
1-Ethyl-3-methylimidazoliumchlorid	87	[154]
1-Butyl-3-methylimidazoliumchlorid	65	[154]
1-Hexyl-3-methylimidazoliumchlorid	5	[216]
1-Octyl-3-methylimidazoliumchlorid	-5	[216]

Vergleicht man die Schmelzpunkte von 1-Ethyl-3-methylimidazoliumsalzen (Tabelle 2.2), so zeigt sich der Einfluss der Anionengröße<sup>[217]</sup>, welcher auf den ersten Blick schwieriger zu erklären ist. Im Allgemeinen kann man sagen, dass mit steigender Anionengröße der Schmelzpunkt erniedrigt wird, da durch eine bessere Delokalisierung der negativen Ladung auch schlechter Wasserstoffbrücken zu dem Imidazoliumkern aufgebaut werden können.<sup>[218]</sup>

Tabelle 2.2: Schmelzpunkte verschiedener 1-Ethyl-3-methylimidazoliumsalze <sup>[208]</sup>

Imidazoliumsalz	Schmelzpunkt in °C	Literatur
[EMIM]Cl	87	[154]
[EMIM]Br	79	[219]
[EMIM]NO <sub>2</sub>	55	[162]
[EMIM]NO <sub>3</sub>	38	[162]
[EMIM]PF <sub>6</sub>	11	[220]
[EMIM]AlCl <sub>3</sub>	7	[221]
[EMIM]BF <sub>4</sub>	6	[222]
[EMIM]CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub>	-9	[211]
[EMIM]CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>	-14	[211]

#### 2.5.4.2 Dampfdruck und thermische Stabilität ionischer Flüssigkeiten

Lange Zeit wurde angenommen, dass ionische Flüssigkeiten keinen Dampfdruck besitzen. Diese Prämisse stellte sich jedoch als falsch heraus. So konnte der Dampfdruck für einige ionische Flüssigkeiten bei Raumtemperatur auf einen Bereich von etwa  $10^{-10}$  Pa bestimmt werden.<sup>[223]</sup> Auch ist damit die Destillation von ionischen Flüssigkeiten mit Hilfe einer Kugelrohrdestille im Hochvakuum möglich.<sup>[224]</sup> Es ist davon auszugehen, dass bei solchen destillativen Prozessen ionische Flüssigkeiten als vollständiges Ionenpaar vom flüssigen Aggregatzustand in die Gasphase übergehen.<sup>[225,226]</sup>

Bekannt ist, dass ionische Flüssigkeiten durch Reaktionen wie Retro-Menshutkin oder durch einen Transfer von Alkylresten thermisch zersetzt werden können. Im Falle von Brønsted-sauren Kationen kann dies auch durch eine einfache Deprotonierung geschehen. Die dabei entstehenden flüchtigen Komponenten können sich gegebenenfalls auch wieder zu einer ionischen Flüssigkeit rekombinieren. Aus einem etwaigen flüchtigen Charakter einer ionischen Flüssigkeit resultiert also nicht zwangsläufig, dass diese als Ionenpaar in der Gasphase vorliegt.<sup>[227]</sup>

Hinsichtlich des sehr geringen Dampfdruckes ist dennoch die Verwendbarkeit von ionischen Flüssigkeiten in extraktiven Destillationsprozessen gegeben.<sup>[228]</sup>

Bei den charakteristischen Eigenschaften von ionischen Flüssigkeiten ist ebenfalls die hohe

thermische Stabilität zu vermerken. Die thermische Stabilität wird in der Regel mit der Zersetzungstemperatur gleichgesetzt, welche über eine thermische gravimetrische Analyse unter Bestimmung des Massenverlustes ermittelt werden kann.

Prinzipiell sind zwei Wege der thermischen Zersetzung bekannt: Zum einen ist dies die Retro-Menshutkin-Reaktion<sup>[229]</sup>, welche durch nukleophile Anionen der ionischen Flüssigkeit begünstigt wird (Abbildung 2.50).

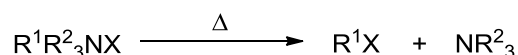


Abbildung 2.50: Retro-Menshutkin-Reaktion unter Zersetzung der quaternär Ammonium basierenden ionischen Flüssigkeit<sup>[229]</sup>

Zum anderen kann es zu einer Hofmann-Eliminierung (Abbildung 2.51) kommen, die von der Basizität des Anions abhängt (etwa:  $\text{ClO}_4 < \text{I} < \text{Br} < \text{NO}, \text{SCN}$ ).<sup>[230,231]</sup>

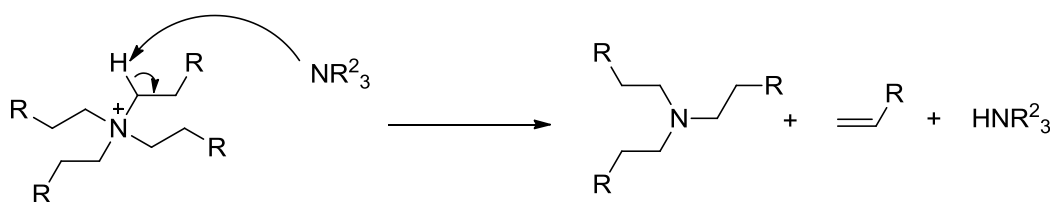


Abbildung 2.51: Hofmann-Eliminierung von quaternären Ammoniumsalzen<sup>[229]</sup>

### 2.5.4.3 Viskosität ionischer Flüssigkeiten

Im Allgemeinen ist die Viskosität einer ionischen Flüssigkeit um 2 bis 3 Größenordnungen höher als die von konventionellen organischen Lösungsmitteln. Beispielsweise ist die Viskosität von Toluol nur 0,6 cP bei Raumtemperatur, wohingegen 1-Hexyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl)imid einen Wert von 70 cP aufweist.<sup>[232]</sup> Die hohe Viskosität einiger ionischen Flüssigkeiten kann im Bereich der chemischen Prozessführung leicht zu Problemen wie geringem Wärme- und Massentransfer, geringem Lösungsverhalten, schlechten Filtrationsmöglichkeiten etc. führen. Daher ist es von besonderer Bedeutung, ionische Flüssigkeiten hinsichtlich ihrer Viskosität gezielt für einen Prozess auszuwählen.<sup>[233]</sup>

Die Viskosität ionischer Flüssigkeiten ist abhängig von der Fähigkeit der betreffenden Verbindung, Wasserstoffbrückenbindungen zu bilden sowie von der Stärke der Van-der-Waals-Wechselwirkungen. Qualitativ lässt sich sagen, dass die Viskosität von Imidazolium-basierten ionischen Flüssigkeiten mit der Länge der Alkylketten ansteigt. Der Einfluss des Anions hat ebenfalls einen großen Einfluss auf die Viskosität, welcher aber nicht alleine auf dessen Größe zurückgeführt werden kann.<sup>[211]</sup>

Zur modellhaften Beschreibung und Vorhersage von Viskositäten ionischer Flüssigkeiten greift man auf die „Hole“-Theorie<sup>[234]</sup> zurück. Hierbei nimmt man an, dass beim Schmelzen in ionischen Materialien Hohlräume existieren, die durch thermisch bedingte lokale Dichtefluktuationen hervorgerufen werden. Diese Hohlräume sind von zufälliger Position, befinden sich in ständiger Bewegung und sind in ihrer Größe von der Oberflächenspannung der (ionischen) Flüssigkeit abhängig. Die Viskosität errechnet sich aus der Wahrscheinlichkeit, dass ein Hohlraum hinreichender Größe, d.h. größer als der Ionenradius, auf ein Ion trifft.<sup>[235]</sup>

#### 2.5.4.4 Lösungsverhalten ionischer Flüssigkeiten

Die Lösungseigenschaften von ionischen Flüssigkeiten weisen Analogien zu denen von dipolaren, aprotischen Lösemitteln auf. Im Allgemeinen gilt: Je länger die Alkylkette an dem Kation einer ionischen Flüssigkeit ist, desto lipophiler wird die Verbindung.<sup>[236]</sup>

Es ist darüber hinaus möglich, die Hydrophilie durch einen gezielten Austausch der Anionen zu verändern. Beispielsweise sind ionische Flüssigkeiten wie etwa [BMIM]Br sehr gut wasserlöslich; ersetzt man jedoch das Bromid durch ein Hexafluorophosphat, so erhält man eine wasserunlösliche Verbindung vom Typ [BMIM]PF<sub>6</sub>.<sup>[237]</sup>

Von zentraler Bedeutung für die Beurteilung und Verwendung von ILs ist der Zusammenhang zwischen deren Struktur und den jeweiligen Schmelzpunkten. Mit der Absenkung der Symmetrie des Kations wird auch die Ladungsverteilung besser und die Tendenz zur Bildung von Wasserstoffbrücken wird verringert<sup>[238]</sup>, was dementsprechend eine schwächere intermolekulare Wechselwirkung zur Folge hat. In der Regel führt bei gleichem Kation ein größeres Anion zu einer schwächeren Coulomb-Anziehung, was ebenfalls zu einer Erniedrigung des Schmelzpunktes führt.<sup>[149b]</sup>

## 2.5.5 Metallorganische Reaktionen in ionischen Flüssigkeiten

Ionische Flüssigkeiten sind aufgrund ihrer einzigartigen Lösungsmittleigenschaften vermehrt in den Fokus der Übergangsmetallkatalyse gerückt. Die drei Punkte, die diese Stoffklasse speziell für die Suzuki-Miyaura-Reaktion interessant machen, sind:

- Die Stabilisierung der Arylboronate durch den Onium-Kern der ionischen Flüssigkeiten.<sup>[239]</sup>
- Die mögliche Etablierung eines Edukt-Produkt-Katalysator 3-Phasensystems<sup>[240]</sup> (vgl. Abschnitt 2.3 Mikroreakortertechnologie).
- Die Tatsache, dass ionische Flüssigkeiten analog zu einem Phasentransferkatalysator agieren können.<sup>[241]</sup>

Literaturbeispiele sind unter anderem die Verwendung von [EMIM]NTf<sub>2</sub> als Lösungsmittelzusatz für die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung<sup>[242]</sup> oder auch der Einsatz von funktionalisierten ionischen Flüssigkeiten.<sup>[243]</sup>



Abbildung 2.52: Funktionalisierte ionische Flüssigkeiten für die Suzuki-Miyaura-Reaktion<sup>[243]</sup>

Es sollte jedoch Erwähnung finden, dass hierbei fast ausnahmslos auf die Eigenschaft von ionischen Flüssigkeiten zur Stabilisierung von Nanopartikeln<sup>[244]</sup> zurückgegriffen wird. Diese Synthesen laufen folglich frei von Liganden ab und die Palladium-Nanopartikel dienen dabei als Palladium-Reservoir.

### 3 Experimenteller Teil

Der experimentelle Teil dieser Arbeit setzt sich aus drei augenscheinlich unterschiedlichen Themengebieten zusammen:

- I. **Untersuchungen an Zwei-Phasen-Systemen.** Weiterhin war die allgemeine Charakterisierung von mehrphasigen Systemen, insbesondere unter Phasentransferbedingungen in mikrostrukturierten Reaktorsystemen, bedeutend.
  
- II. **Der Synthese ionischer Flüssigkeiten.** Der limitierte Einsatz dieser Stoffklasse liegt in den hohen Produktionskosten und der damit verbundenen mäßigen Verfügbarkeit verankert – ein Problem, welches zum Teil aus den zeit- und energieintensiven Synthesen resultiert, vor allem aber durch die schwierige Aufreinigung hervorgerufen wird.  
Eine wichtige Aufgabenstellung dieser Arbeit war es daher, ionische Flüssigkeiten über verschiedene kontinuierliche Prozessführungen möglichst rein darzustellen.
  
- III. **Der kontinuierlichen Kreuzkupplung.** Die Ergebnisse von I. und II. sollten Anwendung finden in der kontinuierlichen Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung unter Verwendung von ionischen Flüssigkeiten.



### 3.1 Kreuzkupplungsreaktionen

Betrachtet man typische Protokolle zur Durchführung der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung unter Batch-Bedingungen, so zeigt sich, dass Reaktionszeiten von Bromaromaten im Bereich von Stunden und die von Chloraromaten sogar in der Größenordnung von Tagen liegen können. Dies sind schlicht Zeitrahmen, die eine Eins-zu-eins-Übertragung der Reaktionsparameter, insbesondere unter zweiphasigen Bedingungen, auf ein kontinuierliches System verhindern. Will man die Reaktion nun beschleunigen, so ist es auf rein chemischer Seite möglich, entweder substöchiometrische Mengen an Palladiumkatalysator zu verwenden oder auf optimierte Palladiumkatalysatoren zurückzugreifen. Ersteres ist von einem rein ökonomischen Standpunkt aus uninteressant. Der Erforschung und Synthese neuer, hoch aktiver Palladiumkatalysatoren, der Buchwald-Palladiumliganden<sup>[245]</sup>, die in diesem Zusammenhang als herausragendes Beispiel anzuführen wären, sind hingegen eine Vielzahl wissenschaftlicher Arbeiten gewidmet. Während die katalytischen Eigenschaften solcher Systeme ausgezeichnet sein können, stellt sich dennoch immer die Frage nach den Kosten, dem Nutzen und vor allem der Verfügbarkeit solcher Katalysatoren. Der Ansatzpunkt in dieser Arbeit ist ein anderer: Statt die Entwicklung eines neuen Katalysatorsystems in den Vordergrund zu stellen, wurde zunächst eine reine Prozessoptimierung betrieben.

Angenommen wird, wie in Abschnitt 2.1.4 näher beschrieben, die oxidative Addition als der für die Reaktionsgeschwindigkeit maßgebliche Schritt. Mit der Kenntnis der Aktivierungsenergie von 87 kJ/mol für die Addition von Brombenzol an Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)<sup>[246]</sup> (Abbildung 3.1) lässt sich mit Gl. 5.5 eine normierte Abhängigkeit dieser Reaktionsgeschwindigkeit mit  $(k_1/k_0)=1$  bei 25°C aufstellen.

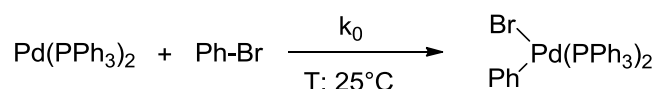


Abbildung 3.1: Oxidative Addition von Brombenzol an Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)

Betrachtet man nun die Temperaturabhängigkeit für die relative Geschwindigkeit der oxidativen Addition, so wird ersichtlich, dass durch die exponentielle Korrelation diese Umsetzung enorm beschleunigt werden kann (Abbildung 3.2). So ist die

Reaktionsgeschwindigkeit bei 100°C etwa 1100-mal schneller als bei Raumtemperatur; bei 150°C wäre bereits ein Faktor von etwa 30000 anzunehmen. Bewegt man sich nun in diesem Temperaturbereich, so ist es bei einem hinreichend kleinen Zeitfenster möglich, die Reaktion stark zu beschleunigen. Bei Temperaturen oberhalb von etwa 160-180°C wird hingegen die Nebenreaktion, die Deboronierung der Arylboronsäure, dominant (Abbildung 3.4).<sup>[239]</sup>

#### *Zusatz von ionischen Flüssigkeiten*

Wie in Abschnitt 2.5.5 näher beschrieben, weisen ionische Flüssigkeiten im Bereich der Suzuki-Miyaura-Reaktion als Zusätze eine Reihe von Vorzügen auf. Im Gang dieser Untersuchung wurde 1-Octadecyl-3-methylimidazoliumbromid als wasserunlöslicher, aber in Ethanol löslicher und somit wiederverwendbarer Reaktionszusatz genutzt.

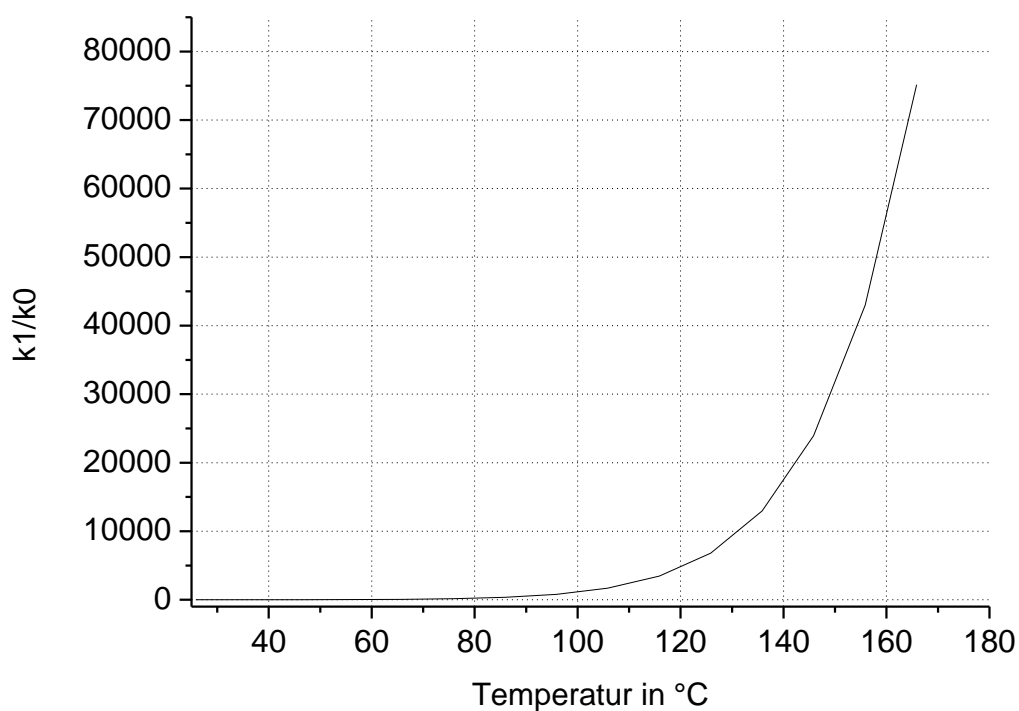


Abbildung 3.2: Temperaturabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit der oxidativen Addition von Brombenzol-Tetrakis(triphenylphosphine)palladium

Der typische Aufbau für eine Kreuzkupplungsreaktion unter kontinuierlichen Bedingungen ist in Abbildung 3.3 angegeben.

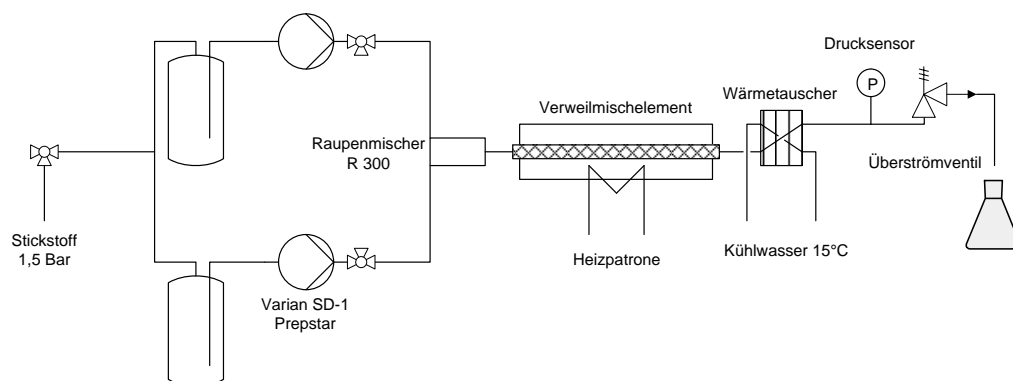
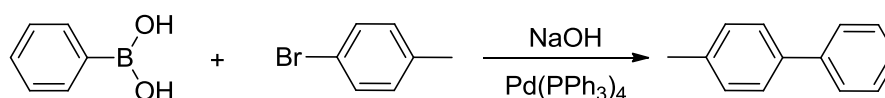


Abbildung 3.3: Fließschema für die zweiphasige kontinuierliche Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung

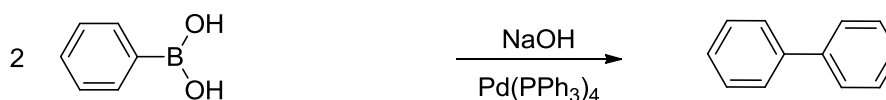
Die Bestimmung des Umsatzes und der Selektivität erfolgte per HPLC. Vergleiche hierzu Anhang Abschnitt 5.4.

### 3.1.1 Kontinuierliche Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von Bromaromaten

Für die Umsetzung von Kupplungsreaktionen wurden möglichst einfache Bedingungen gesetzt. Daher wurde als Referenzreaktion für die Kupplung von Bromaromaten die Reaktion von 4-Bromtoluol mit Phenylboronsäure gewählt (Abbildung 3.4). Unerwünschte Nebenreaktionen durch Homokupplung können dabei leicht analytisch quantifiziert werden. Weiterhin verwendet wurde Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), ein robuster, effektiver und weit verbreiteter Palladiumkatalysator. Als preisgünstige Base diente Natriumhydroxid mit Wasser und Ethanol als Lösungsmitteln.



Nebenreaktion: Homokupplung



Nebenreaktion: Deboronierung

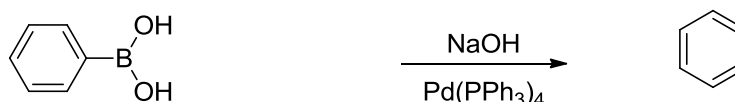


Abbildung 3.4: Referenzreaktion für die Suzuki-Miyaura-Reaktion mit Bromaromaten

### 3.1.1.1 Kontinuierliche Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von 4-Bromtoluol und Phenylboronsäure

Tabelle 3.1: Prozessparameter zur Synthese von 4-Methylbiphenyl ausgehend von 4-Bromtoluol und Phenylboronsäure (Fließschema in Abbildung 3.3)

Pumpe	Mischer	Wärmetauscher	Verweilelement	Heizpatrone
Varian SD-1 (50 mL Ti-Pumpenkopf)	R-300	WT-204	1/2" ASTM A269 mit 1,25 g C-Vlies	Horst GmbH
Temperatur (°C)	Druck (bar)	Verweilzeit (sek)	Verweilvolumen (mL)	Vol. Fluss (ml/min)
120; 130; 140; 150; 160	30	202,5	13,5	4,00
Substanz	Lösungsmittel	Konzentration (mol/L)	Fluss (ml/min)	Fluss (mmol/min)
4-Bromtoluol	Ethanol	1,00	2,00	2,00
Phenylboronsäure	Ethanol	1,00	2,00	2,00
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Ethanol	0,0001	2,00	0,0002
Natriumhydroxid	Wasser	1,25	2,00	2,50

Phenylboronsäure (0,25 mol; 30,48 g), 4-Bromtoluol (0,25 mol; 42,76 g) und Tetrakis-(triphenylphosphine)palladium(0) (0,25 mmol; 28,89 mg) wurden unter Rühren (30 min) in Ethanol (auf 250 mL) gelöst. Nach Abfiltrieren etwaiger unlöslicher Verunreinigungen der Phenylboronsäure wurde die Lösung in eine HPLC-Flasche (250 mL) überführt. Das Natriumhydroxid wurde in dest. Wasser (auf 250 mL) gelöst und ebenfalls in eine HPLC-Flasche (250 mL) überführt. Die Konzentration des Palladiumkatalysators lag, bezogen auf die Phenylboronsäure, bei 100 ppm (entspricht 0,01 mol%).

In Abbildung 3.5 zeigt sich, dass ein quantitativer Umsatz zum entsprechenden Kreuzkupplungsprodukt 4-Methylbiphenyl innerhalb von 3,4 Minuten in einem Temperaturbereich 140 bis 150°C möglich war. Unterhalb dieser Temperatur ist die Reaktionsgeschwindigkeit für einen vollständigen Umsatz nicht ausreichend, oberhalb sinkt die Ausbeute durch die thermische Deboronierung als Konkurrenzreaktion. Das Homokupplungsprodukt Biphenyl konnte analytisch in keinem Temperaturbereich gefunden werden.

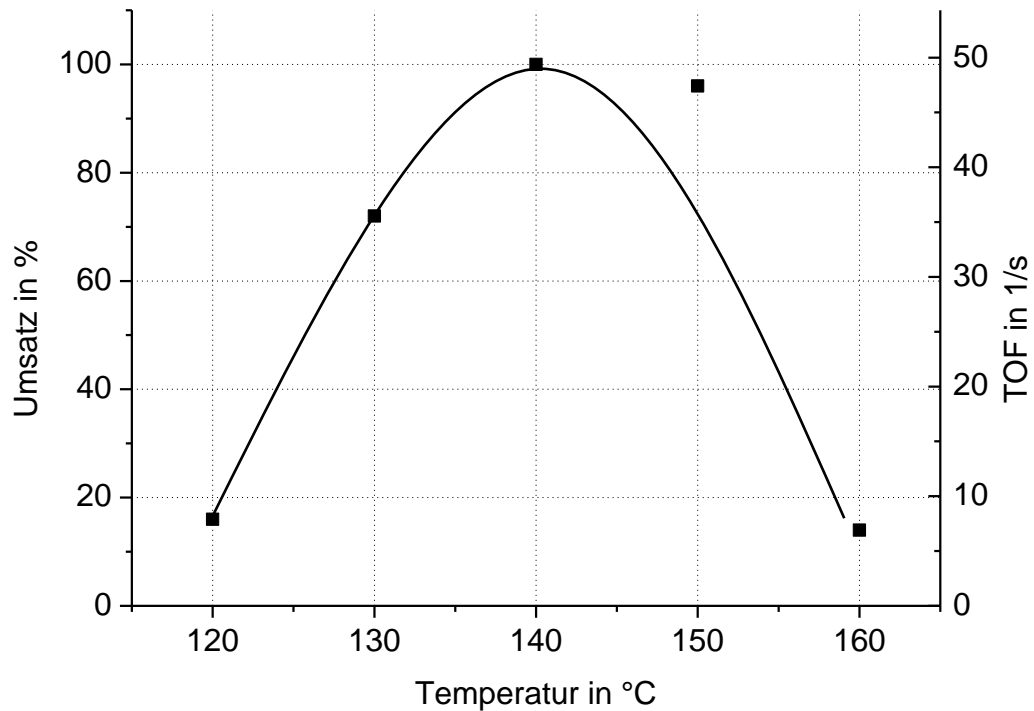


Abbildung 3.5: Temperatur-Umsatz-Kurve der kontinuierlichen Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von 4-Bromtoluol und Phenylboronsäure

Für den Punkt maximalen Umsatzes von >99% (Reaktionstemperatur 140°C und Reaktionszeit 3,4 min) zu 4-Methylbiphenyl gilt, auf das Innenvolumen des Reaktors normiert:

- LHSV : 17,8 (L/L/h)
- RZA : 8,9 (mol/L/h) ; 1,5 (kg/L/h)
- TON : 10000 (mol/mol)
- TOF : 49,4 (s<sup>-1</sup>)

### 3.1.1.2 Kontinuierliche Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von 4-Bromtoluol und Phenylboronsäure unter Zusatz ionischer Flüssigkeiten

Tabelle 3.2: Prozessparameter zur Synthese von 4-Methylbiphenyl unter Zusatz von  $[C_{18}MIM]Br$

(Fließschema in Abbildung 3.3)

Pumpe	Mischer	Wärmetauscher	Verweilelement	Heizpatrone
Varian SD-1 (50 mL Ti-Pumpenkopf)	R-300	WT-204	1/2" ASTM A269 mit 1,25 g C-Vlies	Horst GmbH
Temperatur (°C)	Druck (bar)	Verweilzeit (sek)	Verweilvolumen (mL)	Vol. Fluss (ml/min)
110; 120; 130; 140; 150; 160; 170; 180	30	101,25	13,5	8,00
Substanz	Lösungsmittel	Konzentration (mol/L)	Fluss (ml/min)	Fluss (mmol/min)
4-Bromtoluol	Ethanol	1,00	4,00	4,00
Phenylboronsäure	Ethanol	1,00	4,00	4,00
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Ethanol	0,0001	4,00	0,0004
$[C_{18}MIM]Br$	Ethanol	0,0125	4,00	2,50
Natriumhydroxid	Wasser	1,25	4,00	5,00

Phenylboronsäure (0,25 mol; 30,48 g), 4-Bromtoluol (0,25 mol; 42,76 g), 1-Oktadecyl-3-methylimidazoliumbromid (12,5 mmol; 5,19g) und Tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0) (0,25 mmol; 28,89 mg) wurden unter Rühren (30 min) in Ethanol (auf 250 mL) gelöst. Nach Abfiltrieren etwaiger unlöslicher Verunreinigungen der Phenylboronsäure wurde die Lösung in eine HPLC-Flasche (250 mL) überführt. Das Natriumhydroxid wurde in dest. Wasser (auf 250 mL) gelöst und ebenfalls in eine HPLC-Flasche (250 mL) überführt. Die Konzentration des Palladiumkatalysators lag, bezogen auf die Phenylboronsäure, bei 100 ppm (entspricht 0,01 mol%).

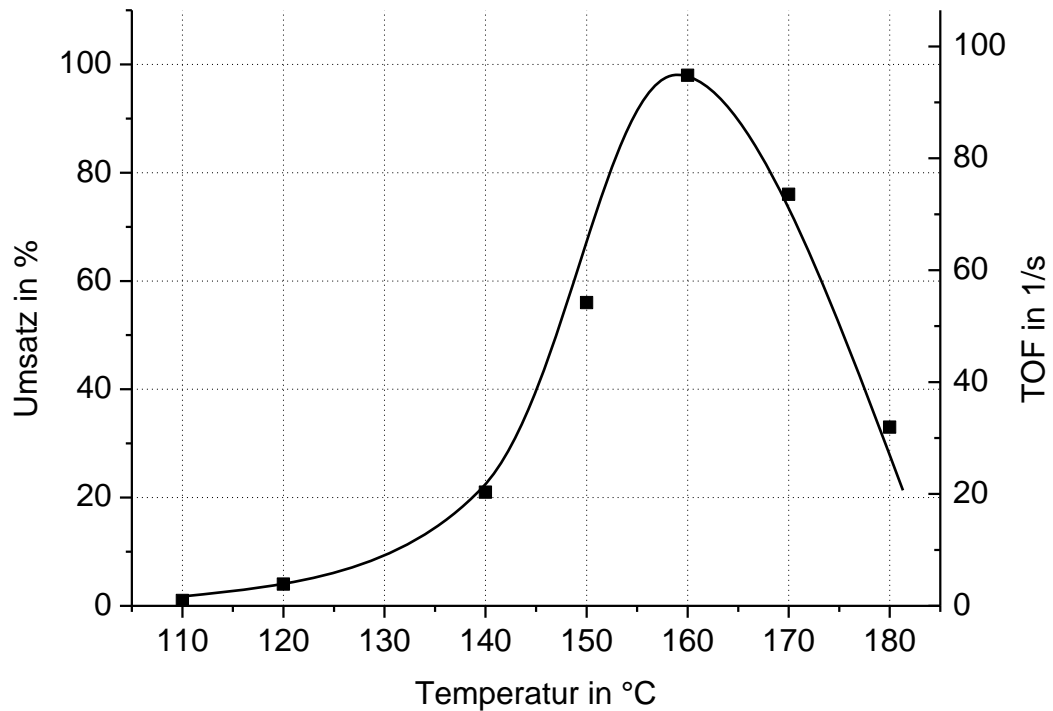


Abbildung 3.6: Temperatur-Umsatz-Kurve der kontinuierlichen Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von 4-Bromtoluol und Phenylboronsäure unter Zusatz von ionischer Flüssigkeiten

Für den Punkt maximalen Umsatzes von 98% (Reaktionstemperatur 160°C und Reaktionszeit 1,7 min) zu 4-Methylbiphenyl gilt, auf das Innenvolumen des Reaktors normiert:

- LHSV : 35,6 (L/L/h)
- RZA : 17,4 (mol/L/h) ; 2,92 (kg/L/h)
- TON : 9800 (mol/mol)
- TOF : 96,8 (s<sup>-1</sup>)



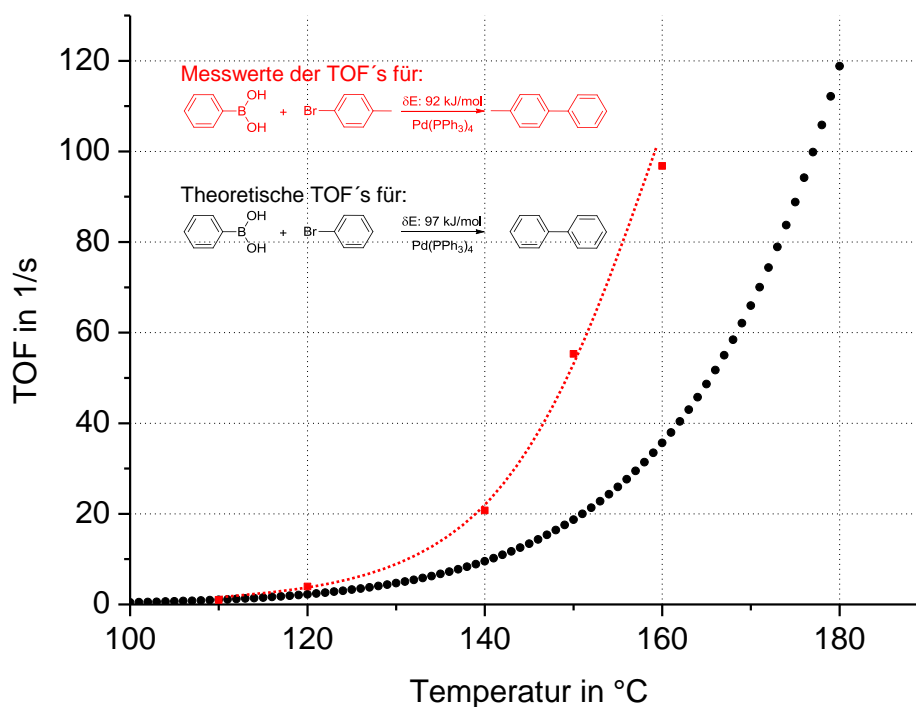


Abbildung 3.7: Vergleich der TOF Messwerte mit den theoretisch errechneten TOF

Die apparente Energiebarriere  $\delta E$  für diese Reaktion liegt bei etwa 92,2 kJ/mol. Dieser Wert liegt nahe dem theoretischen Literaturwert von 97 kJ/mol für die Kreuzkupplung von Brombenzol und Phenylboronsäure.<sup>[247]</sup>

Die TOFs, die in dieser Reaktion maximal erreicht werden, liegen in der Größenordnung von  $100 \text{ s}^{-1}$ . Der aktivste literaturbekannte Katalysator (Abbildung 3.8) erreicht bei der Kupplung von Bromaromaten eine TOF von maximal  $250 \text{ s}^{-1}$ .<sup>[248,249,250]</sup>

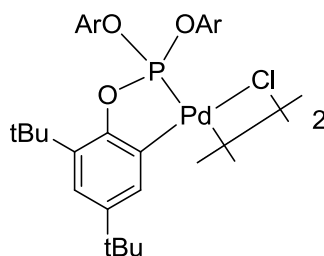


Abbildung 3.8: Orthopalladium-triarylphosphit-Komplex

### 3.1.2 Kontinuierliche Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von Chloraromaten

Die Verwendung von Chloraromaten für Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung ist aus Gesichtspunkten wie den geringeren Kosten und der guten Verfügbarkeit gegenüber analogen Brom- oder Iod-Verbindungen erstrebenswert. Dem gegenüber steht allerdings die geringere Aktivität der Chlorsubstrate (Abschnitt 2.1.8). Aus diesem Grund ist die Verwendung von effektiveren Palladiumkatalysatoren notwendig. <sup>[251,252,253,254]</sup>

Als einfaches und vor allem bis 150°C thermisch stabiles Katalysatorsystem wurde aus diesem Grunde eine Mischung aus einem Äquivalent-Palladium(II)acetat und zwei äquivalenten Tricyclohexylphosphinen eingesetzt. <sup>[255]</sup>

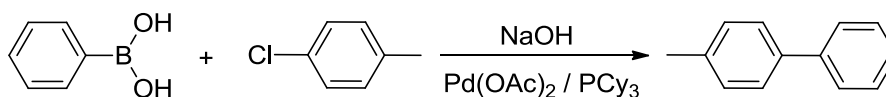


Abbildung 3.9: Referenzreaktion für die Suzuki-Miyaura-Reaktion mit Chloraromaten

### 3.1.2.1 Kontinuierliche Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von 4-Chlortoluol und Phenylboronsäure

Tabelle 3.3: Prozessparameter zur Synthese von 4-Methylbiphenyl ausgehend von 4-Chlortoluol und Phenylboronsäure (Fließschema in Abbildung 3.3)

Pumpe	Mischer	Wärmetauscher	Verweilelement	Heizpatrone
Varian SD-1 (50 mL Ti-Pumpenkopf)	R-300	WT-204	1/2" ASTM A269 mit 1,25 g C-Vlies	Horst GmbH
Temperatur (°C)	Druck (bar)	Verweilzeit (sek)	Verweilvolumen (mL)	Vol. Fluss (ml/min)
125; 150; 175; 200; 225	40	202,5	13,5	4,00
Substanz	Lösungsmittel	Konzentration (mol/L)	Fluss (ml/min)	Fluss (mmol/min)
4-Chlortoluol	Ethanol	1,00	2,00	2,00
Phenylboronsäure	Ethanol	1,00	2,00	2,00
Pd(OAc)	Ethanol	0,001	2,00	0,002
P(PCy <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Ethanol	0,002	2,00	0,004
Natriumhydroxid	Wasser	1,25	2,00	2,50

Phenylboronsäure (0,1 mol; 12,19 g), 4-Chlortoluol (0,1 mol; 12,66 g), Tricyclohexylphosphin (2,00 mmol; 56,09 mg) und Palladium(II)acetat (1,00 mmol; 22,45 mg) wurden unter Rühren (30 min) in Ethanol (auf 100mL) gelöst. Nach Abfiltrieren etwaiger unlöslicher Verunreinigungen der Phenylboronsäure wurde die Lösung in eine HPLC-Flasche (250 mL) überführt. Das Natriumhydroxid wurde in dest. Wasser (auf 250 mL) gelöst und ebenfalls in eine HPLC-Flasche (250 mL) überführt. Die Konzentration des Palladiumkatalysators lag, bezogen auf die Phenylboronsäure, bei 1000 ppm (entspricht 0,1 mol%).

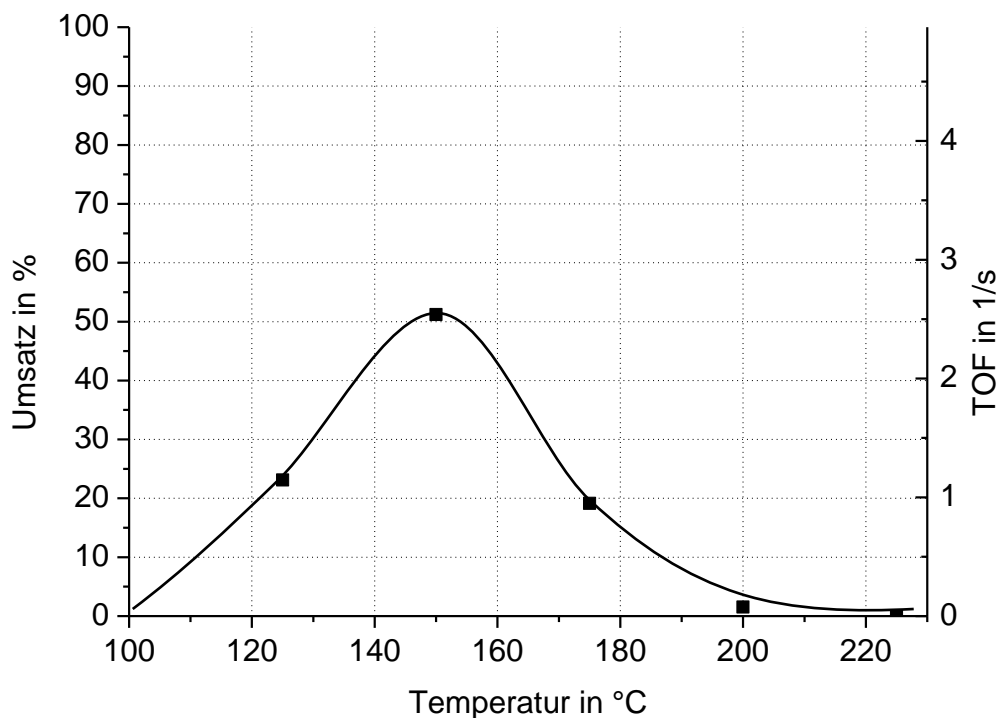


Abbildung 3.10: Temperatur-Umsatz-Kurve der kontinuierlichen Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von 4-Chlortoluol und Phenylboronsäure

Der maximal erreichbare Umsatz lag mit 51% bei 150°C. Abgesehen von der thermisch induzierten Hydrodeboronierung als Nebenreaktion ist auch die Stabilität des Katalysators entscheidend. Aller Wahrscheinlichkeit nach ist es notwendig, bei der Kupplung von Chloraromaten einen temperaturstabileren Katalysator zu finden.

Für den Punkt maximalen Umsatzes (Reaktionstemperatur 150°C und Reaktionszeit 3,4 min) zu 4-Methylbiphenyl gilt, auf das Innenvolumen des Reaktors normiert:

- LHSV : 17,8 (L/L/h)
- RZA : 4,5 (mol/L/h) ; 0,75 (kg/L/h)
- TON : 510 (mol/mol)
- TOF : 2,53 (s<sup>-1</sup>)

### 3.1.3 Kontinuierliche Hiyama-Kreuzkupplung

Die Palladium-katalysierte Hiyama-Kreuzkupplung stellt eine interessante Alternative zur Suzuki-Miyaura-Reaktion dar. Die dabei verwendenden Organosilane weisen eine geringe Toxizität auf und sind chemisch sehr stabil.<sup>[256]</sup> Der prinzipielle Mechanismus ist analog zur Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung – mit dem Unterschied, dass in der Regel bei der Hiyama-Kreuzkupplung das entsprechende Organosilan erst durch fluoridhaltige Salze wie etwa Tetra-n-butylammoniumfluorid (TBAF) aktiviert werden muss. Durch Fluorid-Anionen entsteht dabei eine pentavalente Silicium-Verbindung, was zu Folge hat, dass die Silizium-Kohlenstoff-Bindung geschwächt wird.<sup>[257,258,259]</sup>

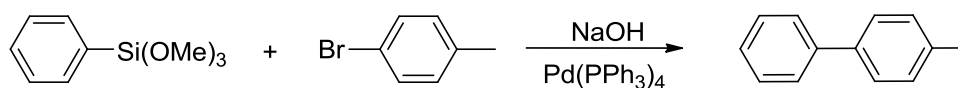


Abbildung 3.11: Referenzreaktion für die Hiyama-Kreuzkupplung mit Bromaromaten

Einige Veröffentlichungen zeigen, dass es möglich ist, unter gewissen Einschränkungen in der Reaktionsgeschwindigkeit sogar komplett auf die giftigen und oftmals teuren Fluoridsalze zu verzichten, wenn eine hinreichende Menge einer starken Base wie etwa Natriumhydroxid verwendet wird.<sup>[260,261,262]</sup> Von diesem Ansatz ausgehend wurde versucht, die Hiyama-Kreuzkupplung auf eine kontinuierliche zweiphasige Reaktionsführung zu übertragen.

Die Organosilane würden hinsichtlich ihres bei Raumtemperatur meist flüssigen Aggregatzustandes gegenüber Arylboronsäuren für technische Anwendungen zwei weitere Vorzüge aufweisen: Erstens würde die Wahrscheinlichkeit eines Blockieren des Systems durch unlösliche Rückstände minimiert und zweitens könnten Eduktreste destillativ leicht entfernt werden.

### 3.1.3.1 Kontinuierliche Miyama-Kreuzkupplung vom 4-Bromtoluol und Trimethoxyphenylsilan

Tabelle 3.4: Prozessparameter zur Synthese von 4-Methylbiphenyl ausgehend von 4-Bromtoluol Trimethoxyphenylsilan (Fließschema in Abbildung 3.3)

Pumpe	Mischer	Wärmetauscher	Verweilelement	Heizpatrone
Varian SD-1 (50 mL Ti-Pumpenkopf)	R-300	WT-204	1/2" ASTM A269 mit 1,25 g C-Vlies	Horst GmbH

Temperatur (°C)	Druck (bar)	Verweilzeit (sek)	Verweilvolumen (mL)	Vol. Fluss (ml/min)
110-145	20	202,5	13,5	4,00

Substanz	Lösungsmittel	Konzentration (mol/L)	Fluss (ml/min)	Fluss (mmol/min)
4-Bromtoluol	Ethanol	1,00	2,00	2,00
Trimethoxyphenylsilan	Ethanol	1,00	2,00	2,00
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Ethanol	0,001	2,00	0,0002
Natriumhydroxid	Wasser	1,25	2,00	2,50

Trimethoxyphenylsilan (0,25 mol; 30,48 g), 4-Bromtoluol (0,25 mol; 60,09 g) und Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (2,5 mmol; 288,9 mg) wurden unter Rühren (30 min) in Ethanol (auf 250 mL) gelöst. Nach Abfiltrieren etwaiger unlöslicher Verunreinigungen wurde die Lösung in eine HPLC-Flasche (250 mL) überführt. Das Natriumhydroxid wurde in dest. Wasser (auf 250 mL) gelöst und ebenfalls in eine HPLC-Flasche (250 mL) überführt. Die Konzentration des Palladiumkatalysators lag, bezogen auf das 4-Bromtoluol, bei 1000 ppm (entspricht 0,1 mol%).

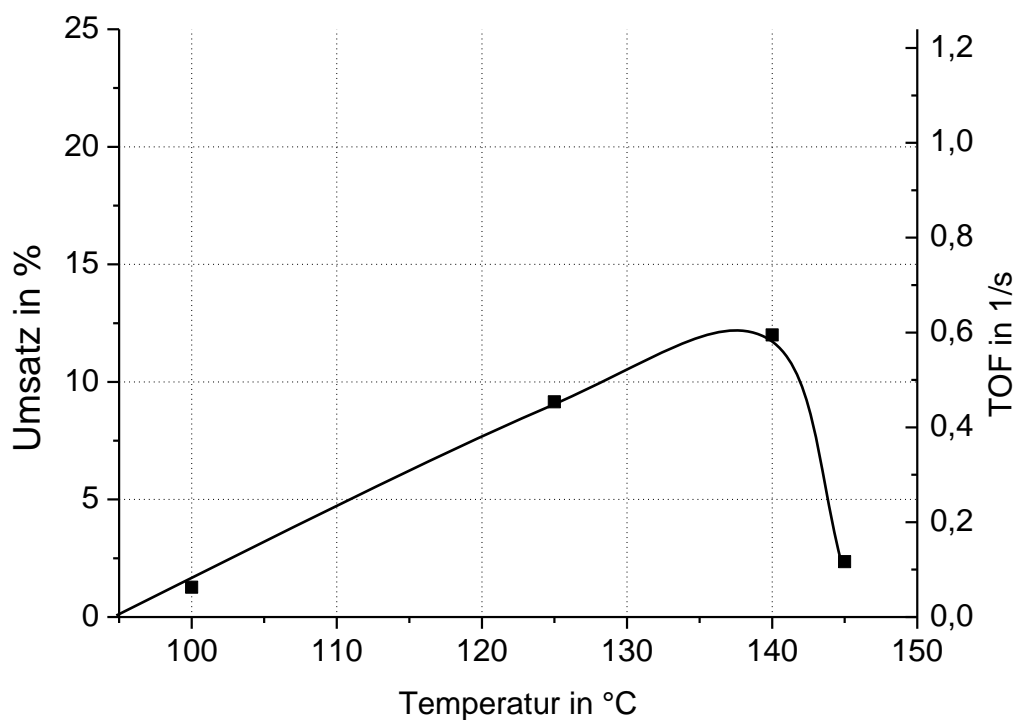


Abbildung 3.12: Kontinuierliche Hiyama-Kreuzkupplung von 4-Bromtoluol

Der maximal erreichte Umsatz lag bei einer Reaktionstemperatur von 140°C bei lediglich 12%. Der Schlüsselschritt der Hiyama-Kreuzkupplung ist diesem Fall die initiale Reaktion des Trimethoxyphenylsilan mit einem Hydroxid-Ion. Durch die hohe Lipophilie des Silans ist dieses nur schwer mit der wässrigen, basischen Phase in Reaktion zu bringen. Das Hinzufügen unterschiedlicher ionischer Flüssigkeiten wie [EMIM]EtSO<sub>4</sub>, [C<sub>18</sub>MIM]Br oder [DMIM]OTf als Phasentransferkatalysatoren führte jedoch zum Entstehen unlöslicher Silanverbindungen und somit zu einem Verstopfen des Reaktorsystems.

## 3.2 Untersuchungen an mehrphasigen Systemen

Zur Optimierung der Versuchsparameter für zweiphasige Flüssig-Flüssig-Synthesen wurde in dieser Arbeit unter anderem die Veresterung von Natriumphenolat mit Benzoylchlorid als Beispiel für diese Reaktionsklasse untersucht (Abbildung 2.27). Ziel war die Übertragung der Phasentransferkatalyse auf ein mikrostrukturiertes, kontinuierliches System. In diesem Zusammenhang wurden auch Untersuchungen zur Eignung von ionischen Flüssigkeiten als Phasentransferkatalysatoren sowie zur Möglichkeit, diese als eigenständige Phase einzusetzen, durchgeführt.

Die Arbeiten fanden von 2008 bis 2011 innerhalb des DBU-finanzierten Transkat-Projektes in Kooperation mit mikroglas chemtech GmbH statt. Im Rahmen dieser Zusammenarbeit wurden folgende stark ineinander verzahnte Teilbereiche des Projekts veröffentlicht:

- Diplomarbeit: Petersen, Jan - Phasentransferkatalyse in mikrostrukturierten Reaktorsystemen unter Verwendung von ionischen Flüssigkeiten, 2008
- Diplomarbeit: Breuch, Denis - Methoden zur Phasentransferkatalyse in mikrostrukturierten Reaktorsystemen, 2009
- Diplomarbeit: Heep, Lena - Untersuchungen zur Phasentrennung bei der Phasentransferkatalyse in mikrostrukturierten Reaktoren, 2011
- Dissertation: Hübschmann, Sabine - Dynamisches "grünes" Prozessdesign in Mikroreaktoren mit Hilfe der forschungsbegleitenden Ökobilanzierung, 2011
- Vortrag 11th International conference on Microreaction Technology (2010) - Breuch, D., Löwe, H.; "Phase transfer catalysis in microstructured reactors"
- Vortrag 7th European Congress of Chemical Engineering (2010) - Hübschmann, S., Kralisch, D., Löwe, H., Breuch, D., Dietrich, Th., Scholz, R., Jaenisch, K. Huebner, S.; "A deliberated green process design in microstructuredreactors by accompanying (simplified) Life Cycle Assessment"
- Sabine Huebschmann, Dana Kralisch, Holger Loewe, Denis Breuch, Jan Hauke Petersen, Thomas Dietrich and Ralf Scholz - Decision support towards agile eco-design of microreaction processes by accompanying (simplified) life cycle assessment. Green Chemistry 13, 1694 (2011).



### 3.2.1 Aufbau der Transkat-Anlage

Die Versuche zur Phasentransferkatalyse wurden an der von Mikroglas bereitgestellten Transkatanlage durchgeführt (Abbildung 3.13; Abbildung 3.14), welche über LabVIEW 8.5 angesteuert wurde. Kernstück der Anlage sind zwei Ismatec Taumelkolbenpumpen (Pumpen 1 und 2) mit Pulsationsdämpfer für die Eduktförderung im Bereich von 0,1 bis 180 mL/min, welche zu einem temperierbaren Glasmikromischer (Reaktor) führen. Für den Kreislauf des Kühl- oder Heizmediums diente eine Ismatec Zahnradpumpe als Antrieb (Pumpe 3).

Die drei Dreiwegeventile ermöglichten im laufenden Betrieb das Umschalten auf eine entsprechende Spüllösung bzw. das Umschalten zwischen einem Produkt- oder Abfallgefäß. Die fünf in Glas gefassten Pt100 Temperatursensoren, im Verfahrensfließbild mit T markiert, erlaubten eine separate Temperaturkontrolle vor und nach dem Mikroreaktor, sowie eine Überprüfung des externen Heiz- oder Kühlkreislaufs.

Die piezokeramischen Drucksensoren P dienten als redundantes Sicherheitssystem. Bei Überschreiten eines eingestellten Grenzwertes (5 bar), welcher unterhalb der Belastbarkeitsgrenze des Glasmischers liegt, schalteten sich die Pumpen ab.

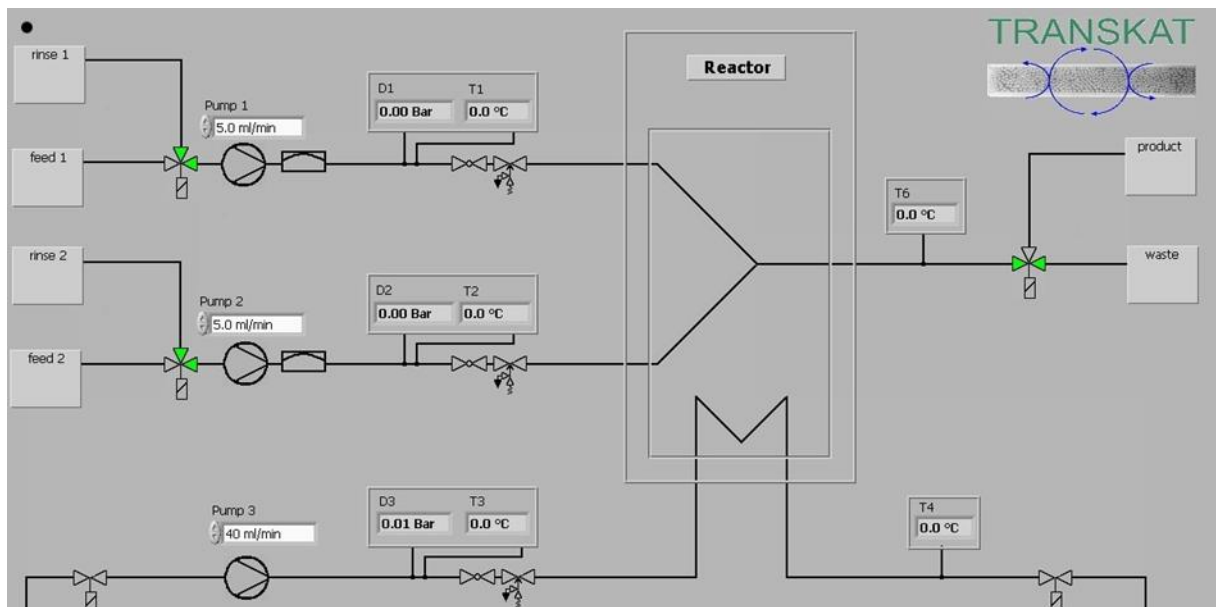


Abbildung 3.13: Verfahrensfließbild der Transkat-Anlage zur Phasentransferkatalyse

Die Temperatur des Reaktors wurde unter Verwendung eines Thermostaten über einen Bereich von 20 bis 80° C variiert. Die Temperatur des Reaktorbeckens wurde mit einem digitalen Thermometer (Votcraft 304) überwacht und kann aufgrund der kleinen Reaktorvolumina gleich der Reaktionstemperatur gesetzt werden.

Die Bestimmung der Phenylbenzoat-, Benzoylchlorid- und Benzoesäure-Konzentrationen wurden mit einem Thermo Nicolet 380 FT-IR durchgeführt, an welches über ein Smart MIR Fibre Port des Herstellers Thermo eine DiProbe ATR Sonde der Firma infrared fiber sensors angeschlossen war.

Die Messwerte wurden mit OMNIC (Version 7.3) aufgezeichnet. Mittels TQ Analyst (Version 6.2.1.509) erfolgte die Kalibration und Quantifizierung der unterschiedlichen Komponenten. Für die Erstellung eines Kalibrationsmodells zur Bestimmung von Phenylbenzoat, Benzoylchlorid und Benzoesäure in Toluol wurde der PLS Algorithmus (partial least squares) angewendet. Da die Konzentration der Einzelkomponenten mit weniger als 0,1 mol/L relativ niedrig lag, konnte die Konzentration von Toluol als konstant angenommen werden.<sup>[263]</sup>

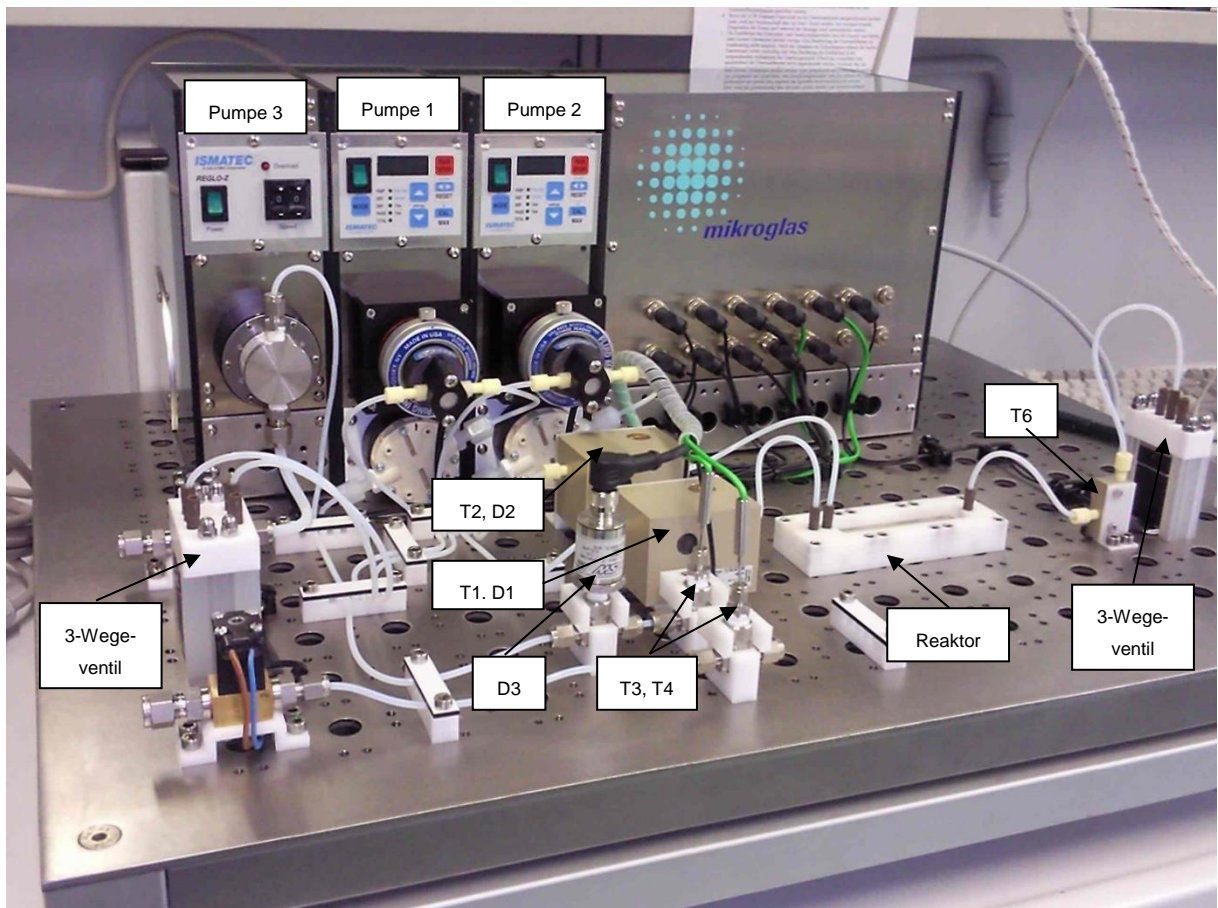


Abbildung 3.14: Foto der Transkat-Anlage

### 3.2.1.1 Verwendete Glasmischer und Reaktoren

Der für die Untersuchungen eingesetzte kleine Rechteckmischer (Abbildung 3.15) hat eine Interdigitalstruktur, die aus 30 Mikrokanälen besteht, die jeweils 60  $\mu\text{m}$  breit und 150  $\mu\text{m}$  hoch sind. Getrennt sind die Kanäle jeweils durch 50- $\mu\text{m}$ -Stege, welche gemeinsam in eine 3250  $\mu\text{m}$  breite und 150  $\mu\text{m}$  hohe Mischkammer münden. Das Innenvolumen der Mischkammer betrug 16,6  $\mu\text{L}$ .



Abbildung 3.15: Kleiner Interdigital-Rechteckmischer

Der verwendete sog. Herringbone-Mischer basiert auf einem chaotischen Mischprinzip<sup>[264]</sup> (vergleiche hierzu Kapitel 2.3.4). Die auf dem Boden des Mischers befindlichen Furchen sind dabei einem Fischgrätenmuster ähnlich angeordnet (Abbildung 3.16). Das Innenvolumen der Mischkammer betrug 376,9  $\mu\text{L}$ .

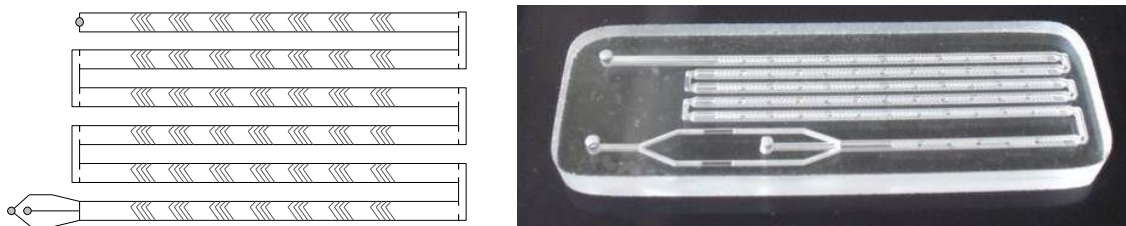


Abbildung 3.16: Herringbone-Mischer

### 3.2.2 Veresterung von Benzoylchlorid und Phenolat

An der Transkat-Anlage wurde die kontinuierliche Veresterung von Phenol und Benzoylchlorid unter Phasentransferbedingungen untersucht. Die Verwendung von Glasreaktoren ermöglichte die Charakterisierung und digitale Vermessung der Phasengrenzfläche. Die Bestimmung des Umsatzes zu Phenylbenzoat erfolgte nach Phasentrennung<sup>[265]</sup> über eine online ATR-IR-Messung.

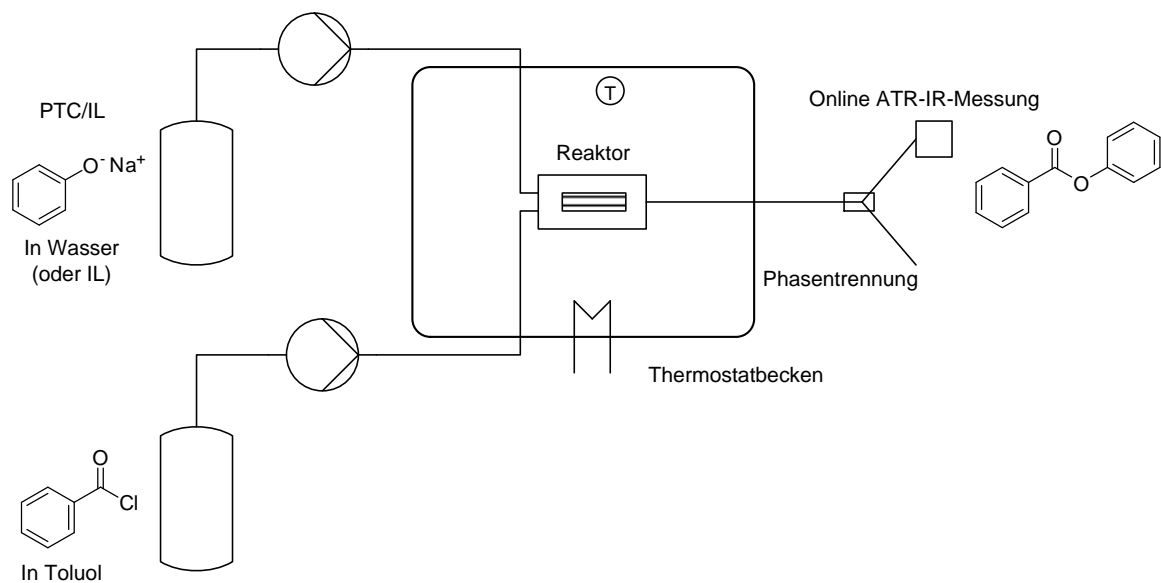


Abbildung 3.17: Aufbau der Transkat-Anlage für die Synthese von Phenylbenzoat unter Phasentransferbedingungen

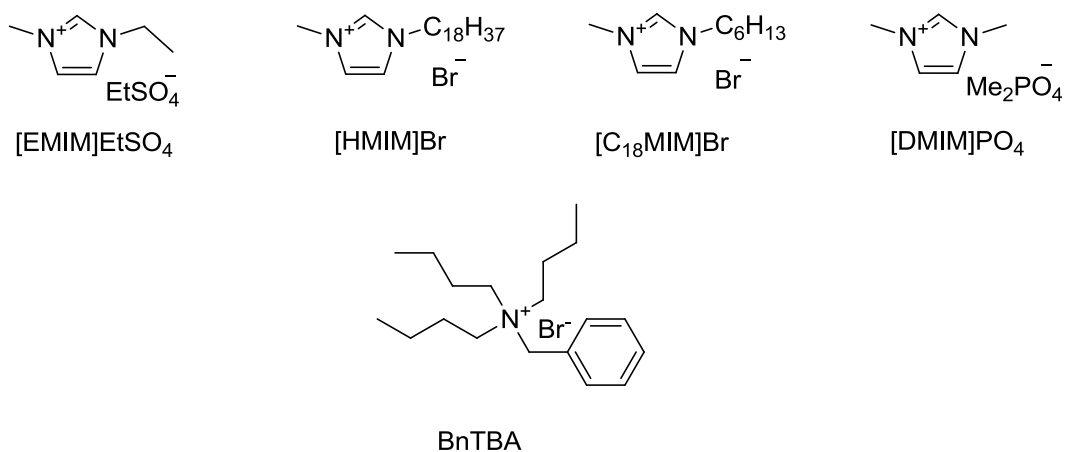


Abbildung 3.18: Verwendete ionische Flüssigkeiten und Phasentransferkatalysatoren

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden verschiedene ionische Flüssigkeiten (Abbildung 3.18) auf ihre Eignung in der Phasentransferkatalyse getestet. Als klassischer Phasentransferkatalysator wurde Benzyltributylammoniumbromid als Referenz verwendet. In einem zweiten Schritt wurde die anorganische Phase komplett durch ionische Flüssigkeiten ersetzt. Zur Synthese und Charakterisierung der ionischen Flüssigkeiten vergleiche: <sup>[263]</sup>

### 3.2.2.1 Kontinuierliche Synthese von Phenylbenzoat unter Phasentransferbedingungen

Tabelle 3.5: Prozessparameter zu phasentransferkatalysierten Reaktion von Phenolat und Benzoylchlorid unter Zusatz katalytischer Mengen ionischer Flüssigkeiten im Interdigital-Rechteckmischer

Anlage	Pumpe	Mischer	Thermostat	
Transkat	Ismatec Zahnradpumpe	Interdigital-Rechteckmischer (klein)	Huber C3	
Temperatur (°C)	Druck (bar)	Verweilzeit (sek)	Verweilvolumen (µL)	Vol. Fluss (ml/min)
20-75	1	0,83	16,6	0,4
Substanz	Lösungsmittel	Konzentration (mol/L)	Fluss (ml/min)	Fluss (mmol/min)
Benzoylchlorid	Toluol	0,10	0,90	0,090
Phenol	Wasser	0,30	0,30	0,090
Natriumhydroxid	Wasser	0,35	0,30	0,105
Katalysator	Wasser	0,01	0,30	0,003

In Toluol (90 mL) wurde Benzoylchlorid (9 mmol; 1265 mg) gelöst. In der wässrigen Phase (30 ml) wurden Phenol (9 mmol; 847 mg), Natriumhydroxid (10,5 mmol; 420 mg) sowie jeweils der Phasentransferkatalysator (Abbildung 3.18), BnTBA bzw. [C<sub>18</sub>MIM]Br (je 0,3 mmol) gelöst. Die Förderung der Edukte erfolgte bei äquimolaren Verhältnissen und konstanter Flussrate bei unterschiedlichen Temperaturen (20 bis 75°C).

[C<sub>18</sub>MIM]Br als wasserunlösliche ionische Flüssigkeit konnte durch vorheriges Lösen in Ethanol (1,5 mL) in die wässrige Phase eingebracht werden.

Der Vergleich der Ergebnisse (Abbildung 3.19) mit den Batch-Daten<sup>[266]</sup> (Abbildung 3.20) zeigt, dass durch die Verwendung eines Interdigital-Mikromischers die Grenzfläche optimiert werden konnte. Im Falle des Phasentransferkatalysators BnTBA war ein 50%-Umsatz bereits nach 0,8 Sekunden möglich. Für die Batch-Synthese war dies unter analogen Eingangsvoraussetzungen erst nach etwa 5 Minuten erreicht.

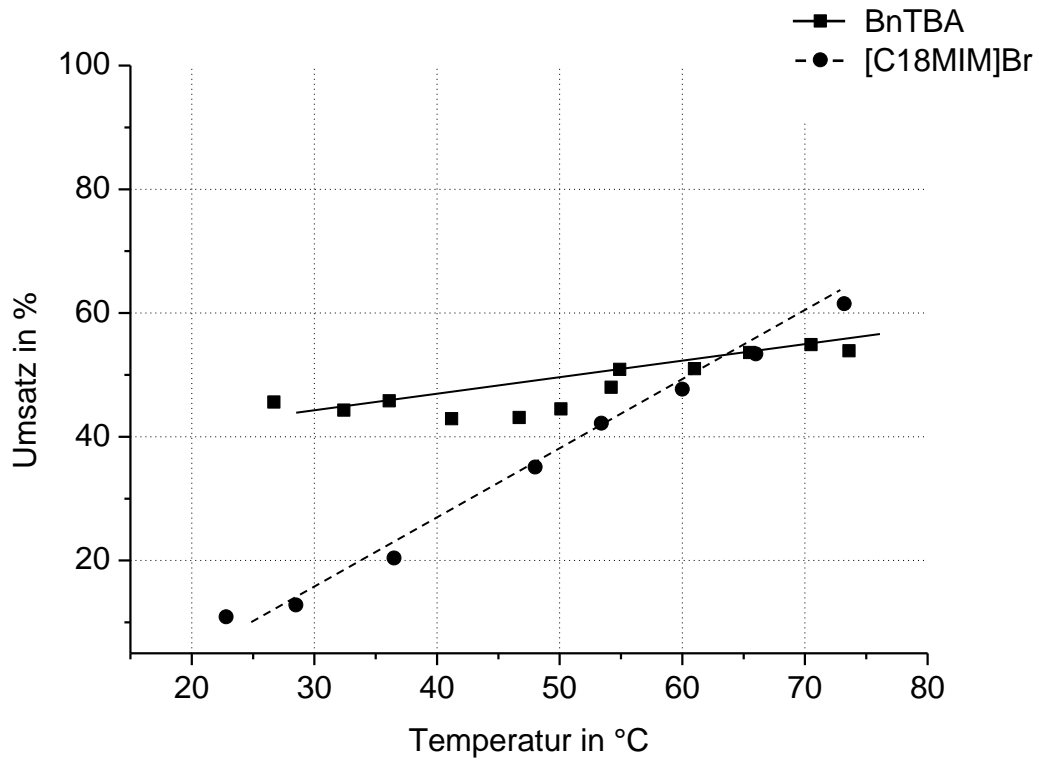


Abbildung 3.19: Temperatur-Umsatz-Kurve der Veresterung zu Phenylbenzoat im Interdigital-Rechteckmischer unter Zusatz unterschiedlicher Katalysatoren bei einer Reaktionszeit von 0,83 Sekunden

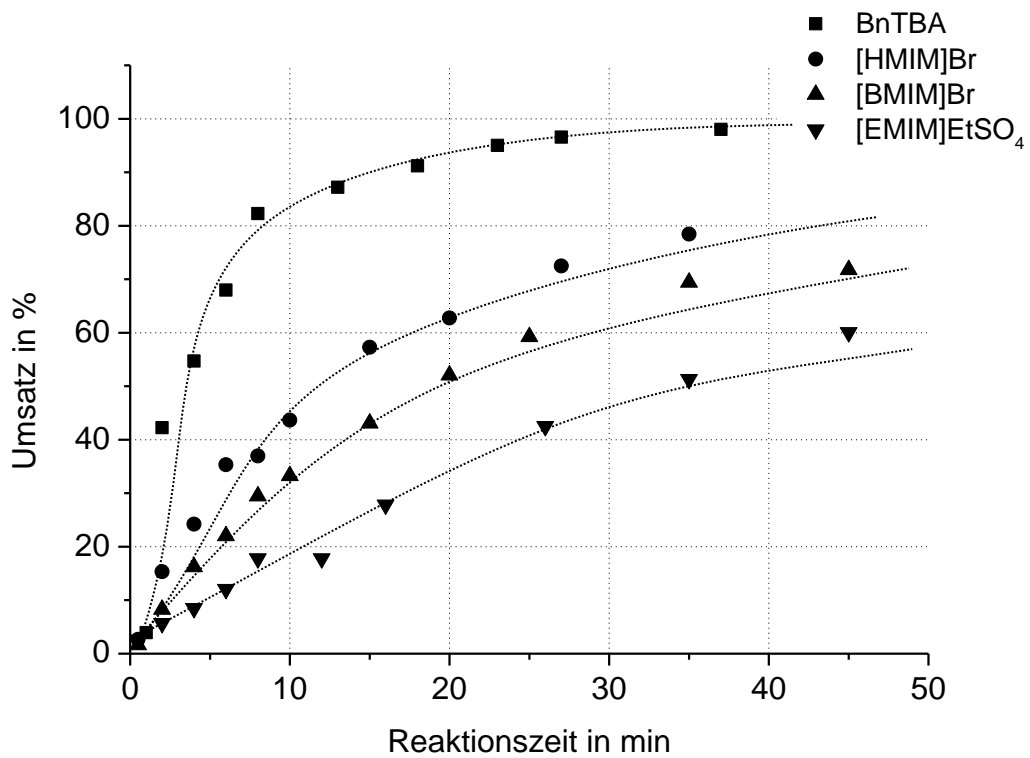


Abbildung 3.20: Zeit-Umsatz-Kurve der Veresterung zu Phenylbenzoat im Batch bei 70°C<sup>[266]</sup>

### 3.2.2.2 Kontinuierliche Veresterung von Phenylbenzoat unter Verwendung von ionischen Flüssigkeiten als eigenständige Phasen

Tabelle 3.6: Prozessparameter zu phasentransferkatalysierten Reaktion von Phenolat und Benzoylchlorid unter Verwendung ionischer Flüssigkeiten als eigenständiger Phasen im Herringbone-Mischer

Anlage	Pumpe	Mischer	Thermostat	
Transkat	Ismatec Zahnradpumpe	Herringbone-Mischer	Huber C3	
Temperatur (°C)	Druck (bar)	Verweilzeit (sek)	Verweilvolumen (µL)	Vol. Fluss (ml/min)
25	1	1,5 bis 56,5	376,9	0,4 bis 16
Substanz	Lösungsmittel	Konzentration (mol/L)	Fluss (ml/min)	Fluss (mmol/min)
Benzoylchlorid	Toluol	0,10	0,3 bis 12	0,090 bis 1,2
Phenol	IL	0,30	0,1 bis 4	0,090 bis 1,2
Natriumhydroxid	IL	0,35	0,1 bis 4	0,105 bis 1,4

In Toluol (90 mL) wurde Benzoylchlorid (9 mmol; 1265 mg) gelöst. In der jeweiligen ionischen Flüssigkeit, [EMIM]EtSO<sub>4</sub>, [DMIM]Me<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> oder [HMIM]Br (30 ml mit 4 % Wasser) wurden Phenol (9 mmol; 847 mg) und Natriumhydroxid (10,5 mmol; 420 mg) gelöst. Die Förderung der Edukte erfolgte bei äquimolaren Verhältnissen und konstanter Temperatur (25°C) bei variierenden Flussraten (Aufsummiert 0,4 bis 16 ml/min).

Die katalytische Aktivität der ionischen Flüssigkeiten, welche als eigenständige Phase eingesetzt wurden, ist von ihrer Lipophilie und somit ihrem Vermögen, Phenolat in die organische Phase zu transferieren, abhängig. [EMIM]EtSO<sub>4</sub> weist hierbei erwartungsgemäß eine höhere Aktivität als [DMIM]Me<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> auf. Innerhalb von 30 Sekunden Reaktionszeit war bei Raumtemperatur bereits ein Umsatz von 90% möglich. Die Aktivität des noch lipophileren [HMIM]Br nimmt bei niedrigeren Flussraten stark ab. Grund hierfür ist die hohe Viskosität dieser ionischen Flüssigkeit (ca. 4000 mPa s)<sup>[267]</sup>, die dazu führt, dass bei einem zu niedrigen Energieeintrag keine hinreichend große Grenzfläche gewährleistet wird.



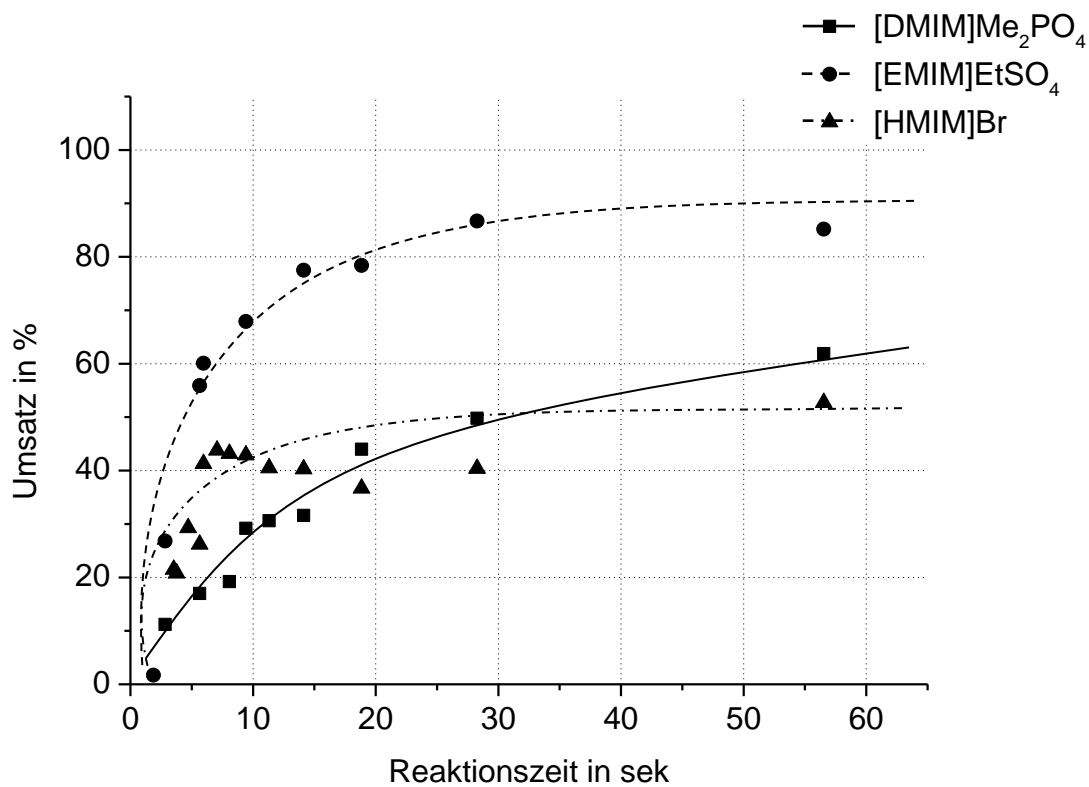


Abbildung 3.21: Zeit-Umsatz-Kurve der Veresterung zu Phenylbenzoat bei Raumtemperatur im Herringbone-Mischer unter Verwendung unterschiedlicher ionischer Flüssigkeiten als eigenständige Phasen

### 3.2.2.3 Kontinuierliche Veresterung im Interdigital-Rechteckmischer von Phenylbenzoat unter Verwendung von [EMIM]EtSO<sub>4</sub> als eigenständige Phase

Tabelle 3.7: Prozessparameter zu phasentransferkatalysierten Reaktion von Phenolat und Benzoylchlorid unter Verwendung von [EMIM]EtSO<sub>4</sub> als eigenständige Phase im Interdigital-Rechteckmischer

Anlage	Pumpe	Mischer	Thermostat	
Transkat	Ismatec Zahnradpumpe	Interdigital-Rechteckmischer (klein)	Huber C3	
Temperatur (°C)	Druck (bar)	Verweilzeit (sek)	Verweilvolumen (µL)	Vol. Fluss (ml/min)
25	1	0,25 bis 2,5	16,6	0,4 bis 16
Substanz	Lösungsmittel	Konzentration (mol/L)	Fluss (ml/min)	Fluss (mmol/min)
Benzoylchlorid	Toluol	0,10	0,3 bis 12	0,090 bis 1,2
Phenol	[EMIM]EtSO <sub>4</sub>	0,30	0,1 bis 4	0,090 bis 1,2
Natriumhydroxid	[EMIM]EtSO <sub>4</sub>	0,35	0,1 bis 4	0,105 bis 1,4

In Toluol (90 mL) wurde Benzoylchlorid (9 mmol; 1265 mg) gelöst. In der ionischen Flüssigkeit, [EMIM]EtSO<sub>4</sub> (30 ml mit 4 % Wasser), wurden Phenol (9 mmol; 847 mg) und Natriumhydroxid (10,5 mmol; 420 mg) gelöst. Die Förderung der Edukte erfolgte bei äquimolaren Verhältnissen und konstanter Temperatur (25°C) bei variierenden Flussraten (aufsummiert 0,4 bis 16 ml/min).

Da der Herringbone-Mischer zwar hervorragende Umsätze ermöglichte, was eine hohe Grenzfläche impliziert, jedoch keine Rückschlüsse auf die genaue Grenzfläche zulässt, wurden die Versuche aus Tabelle 3.6 auf den Interdigital-Rechteckmischer übertragen. Mit Hilfe eines Digital-Mikroskopes war es möglich, die Tröpfchenverteilung sowie die Größe dieser Tröpfchen zu ermitteln.

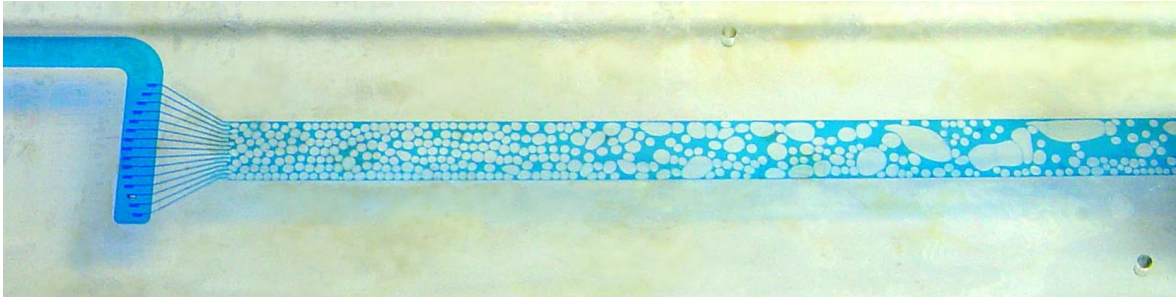


Abbildung 3.22: Interdigital-Rechteckmischer: 0,05 mL/min [EMIM]EtSO<sub>4</sub> (mit Tinte blau angefärbt)  
0,15 mL/min Toluol<sup>[265]</sup>

Zur Abschätzung der für die Phasentransferkatalyse relevanten Grenzfläche wurde ein einfaches Modell verwendet, welches von einer idealen, halbkugelförmigen Oberfläche der Toluol-Tropfen ausgeht.

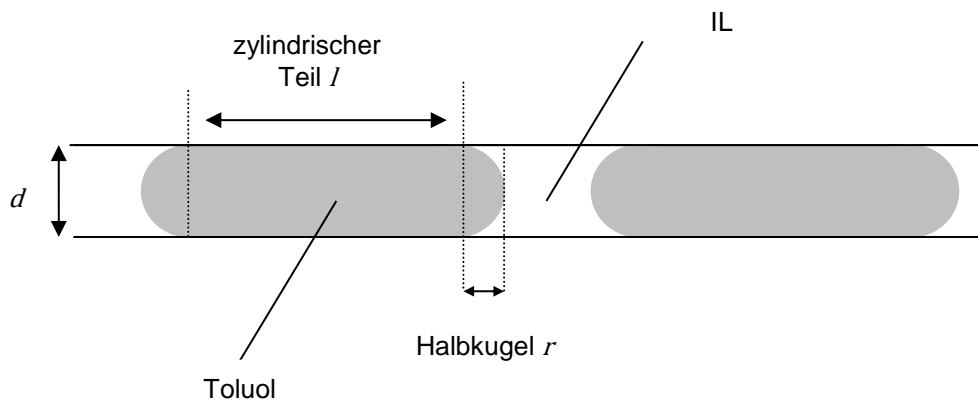


Abbildung 3.23: Model zur Tröpfchenform im Interdigital-Rechteckmischer mit  $d = 2r$

Anhand dieser Näherung folgt für das Volumen von [EMIM]EtSO<sub>4</sub> und Toluol:

$$V_{IL} = \pi r^2 l + \frac{4}{3} \pi r^3 \quad \text{Gl. 3.1}$$

$$V_T = \pi r^2 l - \frac{4}{3} \pi r^3 \quad \text{Gl. 3.2}$$

Die Oberfläche ist folglich:

$$A = 2 \pi r l + 4 \pi r^2 \quad \text{Gl. 3.3}$$

Ein Rührkesselreaktor kann bei zweiphasigen Reaktionen 100 bis 1000  $\text{m}^2/\text{m}^3$  ermöglichen.<sup>[268]</sup> Bei einem optimierten Plug-Flow im Mikroreaktor können um 50000 bis 200000  $\text{m}^2/\text{m}^3$  gewährleistet werden.<sup>[269]</sup>

Die Grenzfläche für ein Toluol/[EMIM]EtSO<sub>4</sub>-System ermittelt für den Interdigital-Rechteckmischer betrug 510000  $\text{m}^2/\text{m}^3$ .<sup>[265]</sup>

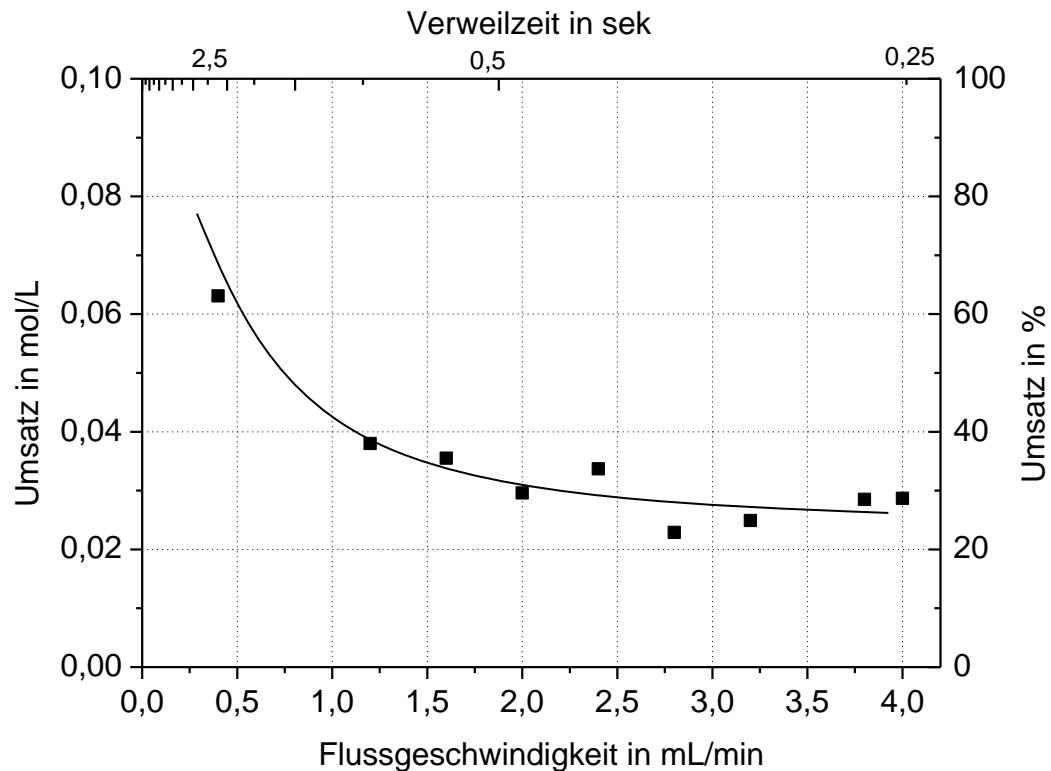


Abbildung 3.24: Zeit-Umsatz-Kurve der Veresterung zu Phenylbenzoat bei Raumtemperatur im Interdigital-Rechteckmischer mit [EMIM]EtSO<sub>4</sub> als eigenständiger Phase

Aus Abbildung 3.24 geht hervor, dass bereits nach 2,5 Sekunden ein Umsatz von etwa 60% möglich war. Die ionische Flüssigkeit kann hierbei leicht abgetrennt und nach erneutem Einstellen der Konzentration mit Natriumhydroxid wieder für die Katalyse eingesetzt werden.

Aus Gl. 2.5 errechnet sich für eine Flussrate von 0,4 mL/min ein Massentransferkoeffizient von  $k = 4,9 \cdot 10^{-7} \frac{\text{mol}}{\text{s cm}^2}$

### 3.2.3 Mehrphasenreaktion unter Verwendung von magnetischen ionischen Flüssigkeiten als eigenständige Phase

Obwohl schon seit 2004 in der Literatur beschrieben<sup>[270]</sup>, gibt es bis zum heutigen Zeitpunkt keine direkte Anwendung für magnetische ionische Flüssigkeiten.

Bedingt durch das paramagnetische Verhalten dieser Stoffgruppe ist eine magnetische Manipulation nur bei geringen räumlichen Abständen im Bereich hoher magnetischer Flussdichte möglich.

Durch die Verwendung von mikrostrukturierten Systemen ist jedoch die Nutzung der paramagnetischen Eigenschaften dieser Verbindungsklasse möglich. Die Referenzreaktion war die Veresterung von Cyclohexanol mit Essigsäureanhydrid unter Verwendung der magnetischen ionischen Flüssigkeit [BMIM]Fe<sub>2</sub>Cl<sub>7</sub>, welche dabei als Lewis-saurer Katalysator fungierte.

- Diplomarbeit: Misuk, Viktor - Synthese und Anwendung magnetischer ionischer Flüssigkeiten in mikrostrukturierten Reaktoren, 2011
- Misuk, V., Breuch, D. & Löwe, H. - Paramagnetic ionic liquids as 'liquid fixed-bed' catalysts in flow application. Chemical Engineering Journal 173, 536–540 (2011).
- Vortrag: 2nd Asian-pacific Chemical and Biological Microfluidics Conference, APCBM (2011) - Misuk, V., Breuch, D., Löwe, H.; "Paramagnetic ionic liquids as 'liquid fixed-bed' catalysta in flow application"
- Vortrag: 12th International conference on Microreaction Technology (2012) - Misuk, V., Breuch, D., Löwe, H.; "Liquid fixed-bed catalysts - a novel approach in micro-flow application"

### 3.3 Synthese ionischer Flüssigkeiten

Ziel war es, unterschiedliche ionische Flüssigkeiten, speziell halidfreie, die als Lösungsmittel für die Übergangsmetallkatalyse geeignet sind und/oder weitere Funktionalisierungen besitzen, über angepasste kontinuierlich geführte Synthesen darzustellen.

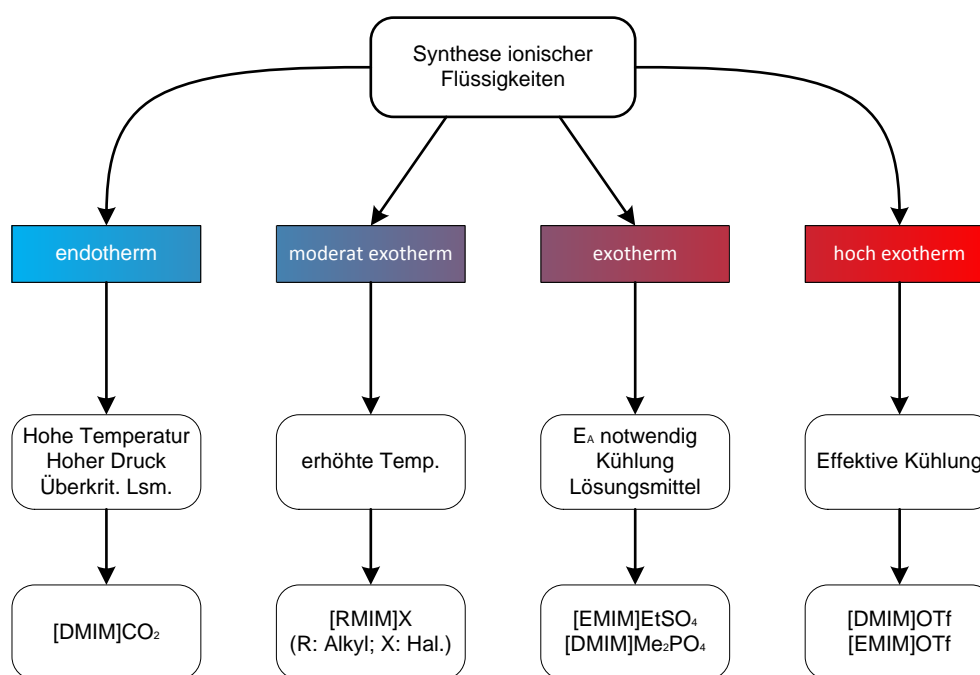


Abbildung 3.25: Übersicht zur Synthese ionischer Flüssigkeiten

Die Reaktionen zur Synthese ionischer Flüssigkeiten lassen sich im Rahmen dieser Arbeit prozesstechnisch in vier Gruppen einteilen: erstens die sofort ablaufenden hoch exothermen Reaktionen, beispielsweise mit Methyltriflat, bei denen es notwendig ist, große Mengen an Wärme umgehend abzuführen; zweitens exotherme Reaktionen, die zwar schnell sind, aber eine gewisse Aktivierungsenergie zum Starten benötigen; hier seien beispielhaft Alkylsulfate und Alkylphosphate genannt; drittens Reaktionen, die nur schwach exotherm, wie etwa mit Alkylhalogeniden, oder viertens gar endotherm, mit Alkylcarbonaten, ablaufen und somit einen hohen Energieeintrag und längere Reaktionszeiten benötigen.

### 3.3.1 Hochexotherme Synthese ionischer Flüssigkeiten

Der Umgang mit hoch exothermen Reaktionen erfordert verfahrenstechnisch eine recht diffizile Überwachung der Reaktionsparameter. Wird die Reaktion nicht ausreichend gekühlt, so ist die Reaktionsgeschwindigkeit nicht mehr kontrollierbar und führt schlimmstenfalls zur Explosion. Wird die Reaktion hingegen zu stark gekühlt, so kann es sein, dass in der Reaktionskammer die Umsetzung nicht mehr vollständig stattfindet und Folgereaktionen dann in der Vorlage stattfinden.<sup>[271]</sup>

Heatpipes oder auch Wärmerohre stellen eine attraktive Alternative zur konventionellen Kühlung dar. Die Wärmeübertragung innerhalb einer Heatpipe erfolgt mit Schallgeschwindigkeit und Temperaturspitzen lassen sich somit leicht kompensieren. Ein weiterer Vorteil ist die dynamische Wärmeübertragung; die Kühlleistung ist abhängig von der Temperatur des Mediums.<sup>[272,273]</sup> Die Gefahr, eine Reaktion zu stark zu kühlen, ist somit wesentlich geringer.

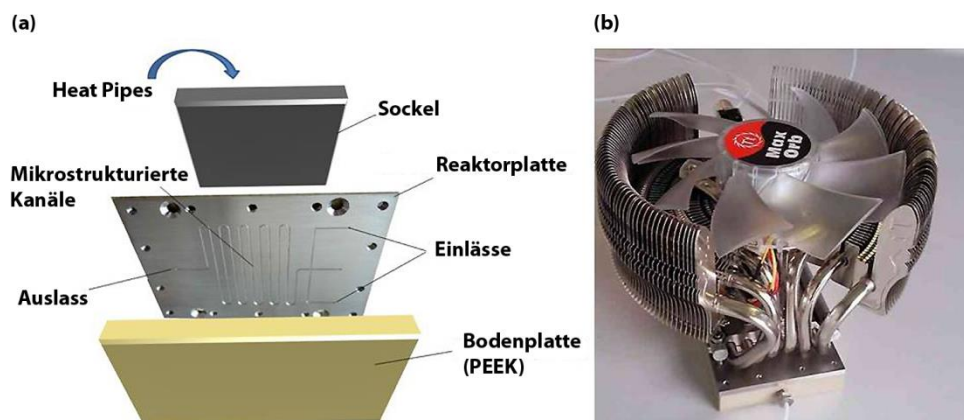


Abbildung 3.26: a) Aufbau des Heatpipe-gekühlten Mikroreaktors b) Foto Heatpipekühlung<sup>[274]</sup>

Die Experimentellen Ergebnisse wurden in folgenden Arbeiten veröffentlicht:

- Diplomarbeit: Axinte, R. Wärmeaustausch in Heat Pipe-kontrollierten mikrostrukturierten Reaktoren und Darstellung von magnetischen Flüssigkeiten. (2009).

- Löwe, H., Axinte, R. D., Breuch, D. & Hofmann, C. Heat pipe controlled syntheses of ionic liquids in microstructured reactors. *Chemical Engineering Journal* 155, 548–550 (2009).
- Löwe, H., Axinte, R. D., Breuch, D., Hang, T. & Hofmann, C. Heat Pipe-Cooled Microstructured Reactor Concept for Highly Exothermic Ionic Liquid Syntheses. *Chemical Engineering & Technology* 33, 1153–1158 (2010).
- Vortrag: 11th International Conference on Microreaction Technology, IMRET 11 (2010) Löwe, H., Axinte, R., Breuch, D., Hofmann, C., Li, C.; “Passive and intrinsic cooling of highly exothermic reactions - syntheses of Ionic Liquids in the lab- and pilot scale”
- Vortrag: 3rd European Conference on Microfluidics,  $\mu$ flu’12 (2012) Löwe, H., Axinte, R.D., Breuch, D., Ehm, N.; “Unusual heat management for imidazole-based synthesis of ionic liquids using micro-flow conditions” (2012)



### 3.3.2 Exotherme Synthese ionischer Flüssigkeiten mit mittlerer Aktivierungsenergie

Die Reaktion von 1-Methylimidazol und Diethylsulfat ist mit 130 kJ/mol relativ exotherm<sup>[275]</sup>, allerdings wird zu deren Start eine Aktivierungsenergie von 89 kJ/mol benötigt.<sup>[276]</sup> Die überschüssige Wärmeenergie lässt sich leicht über die Verdampfungsenthalpie eines Lösungsmittel abführen, ohne dass durch übermäßige Kühlung die Reaktion zum Erliegen gebracht wird. Versuche haben gezeigt (Abbildung 3.27), dass bereits eine 1:1-Verdünnung mit Toluol die Reaktionstemperatur unter 100°C senkt und somit das Risiko eines thermischen Durchgehens stark minimiert. Dieses Konzept konnte schließlich erfolgreich auf ein kontinuierliches System übertragen werden (Abbildung 3.28).<sup>[277]</sup>

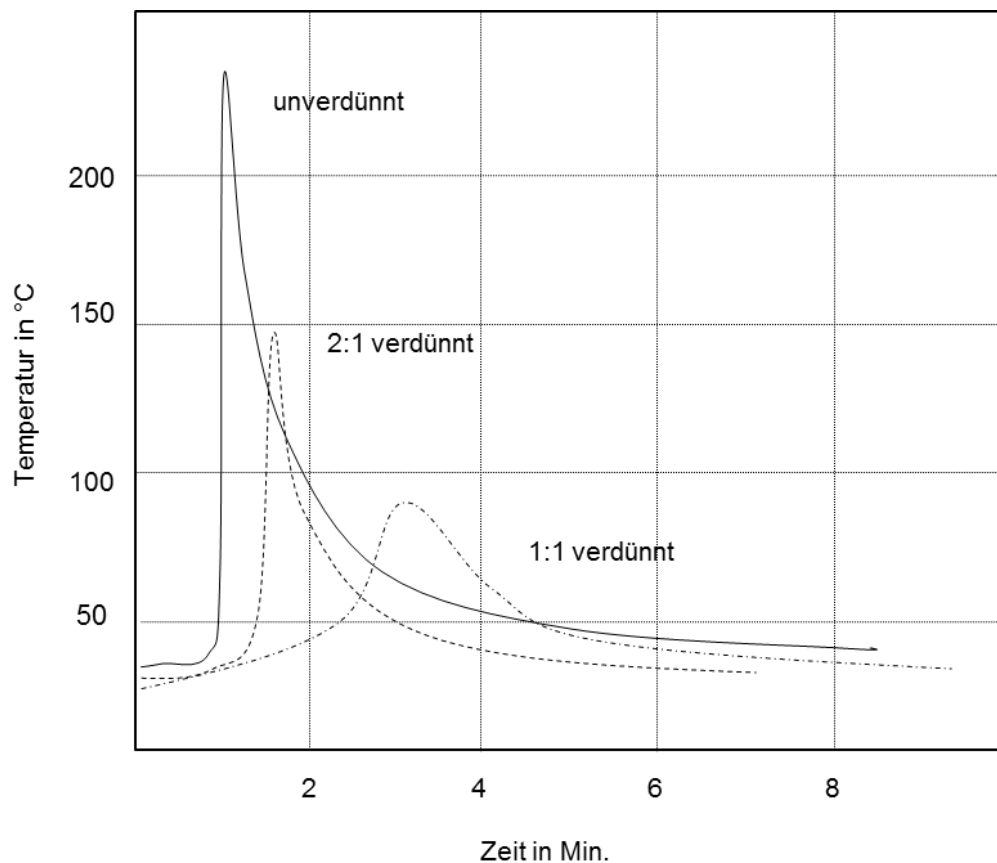


Abbildung 3.27: Temperatur-Zeit-Kurven der Batch-Synthese von  $[EMIM]EtSO_4$  mit unterschiedlichen Toluol-Verdünnungen<sup>[277]</sup>

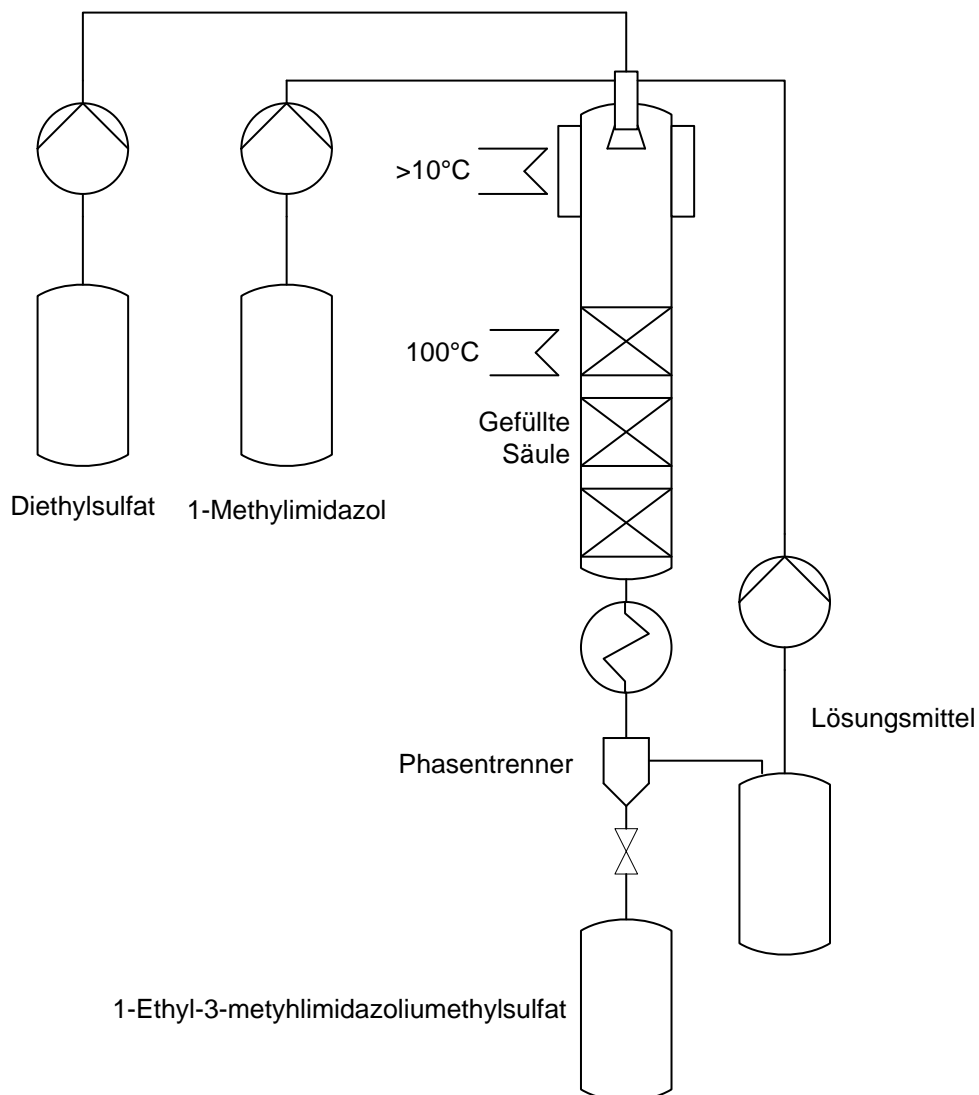


Abbildung 3.28: Fließschema für die kontinuierliche Synthese von  $[EMIM]EtSO_4$  <sup>[277]</sup>

Die Experimentellen Ergebnisse wurden in folgender Arbeiten veröffentlicht:

Löwe, H. et al. Flow chemistry: Imidazole-based ionic liquid syntheses in micro-scale. Chemical Engineering Journal 163, 429–437 (2010).

### 3.3.3 Moderat exotherme Synthese von ionischen Flüssigkeiten

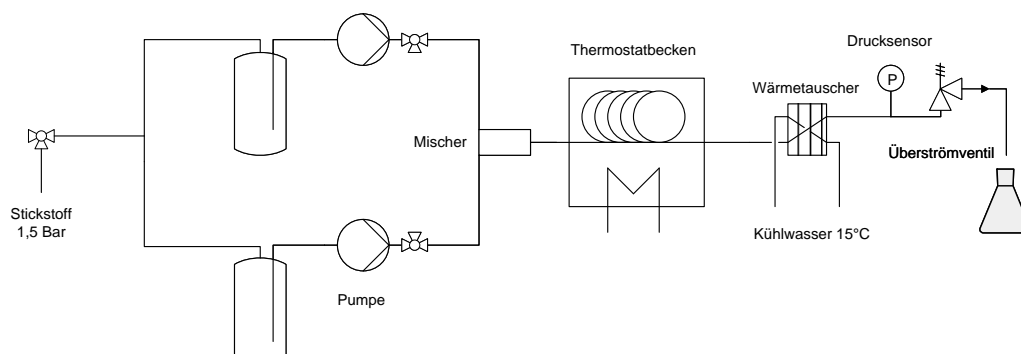


Abbildung 3.29: Fließschema zur versuchten Synthese ionischer Flüssigkeiten auf Basis von Dialkylhalogeniden

#### 3.3.3.1 Ansatz zur Reaktion von 1,6-Dibromhexan mit 1-Methylimidazol

Tabelle 3.8: Prozessparameter zum Syntheseansatz von 1-(6-Bromohexyl)-3-methyl-imidazoliumbromid (Fließschema in Abbildung 3.29)

Pumpen	Mischer	Verweilelement	Wärmetauscher	Thermostat
Jasco PU-2080 (10 mL Pumpenkopf)	CPMM-V1.2 R 1200	1/8" ASTM A269	Wärmetauscher- verschraubung	Huber C3
Temperatur (°C)	Druck (bar)	Verweilzeit (min)	Verweilvolumen (mL)	Vol. Fluss (ml/min)
50; 75; 100; 125	25	3,75	15	4
Substanz	Lösungsmittel	Konzentration (mol/L)	Fluss (ml/min)	Fluss (mmol/min)
1-Methylimidazol	Chloroform	3	2	6
1,6-Dibromhexan	Chloroform	6	2	12

Ausgehend von bestehenden Arbeiten<sup>[278]</sup>, die äquimolar 1-Methylimidazol mit 1,6-Dibromhexan zu einem einfach substituierten Produkt 1-(6-Bromohexyl)-3-methylimidazoliumbromid umsetzen, sodass ein weiterer Alkylhalogenidrest zu einer späteren Funktionalisierung bereit steht (Abbildung 3.30), wurde ein kontinuierlicher Reaktionsansatz gewählt.

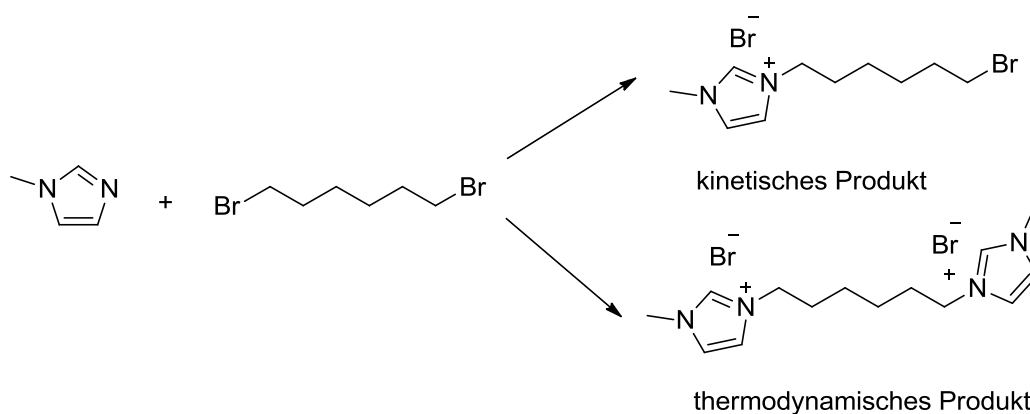


Abbildung 3.30: Reaktion von 1-Methylimidazol mit 1,6-Dibromhexan

Der Ansatz war, die Synthese des kinetischen Produktes (Abbildung 3.30) durch einen Überschuss der Halogenkomponente und ein hinreichend kleines Reaktionszeitfenster zu begünstigen. Die genauen Prozessparameter des Syntheseansatzes sind in Tabelle 3.8 beschrieben, der Reaktionsaufbau in Abbildung 3.29. Um zu vermeiden, dass während der Reaktion ein mehrphasiges System entsteht, wurde Chloroform, in dem sowohl Edukte als auch Produkte löslich sein sollten, als Lösungsmittel verwendet.

Es wurde allerdings über einen Temperaturbereich von 50 bis 125°C ausnahmslos das thermodynamische Produkt dargestellt.

### 3.3.3.2 Ansatz zur Reaktion von 1-Brom-chlorpropan mit 1-Methylimidazol

Abbildung 3.31: Prozessparameter zum Syntheseansatz 1-(3-chlorpropyl)-3-methylimidazolimbromid (Fließschema in Abbildung 3.29)

Pumpen	Mischer	Verweilelement	Wärmetauscher	Thermostat
Jasco PU-2080 (10 mL Pumpenkopf)	R 600	1/8" Teflonschlauch	HX-404	Heizplatte (Heidolph)
Temperatur (°C)	Druck (bar)	Verweilzeit (min)	Verweilvolumen (mL)	Vol. Fluss (ml/min)
50; 75; 100; 125	10	8	6	0,75
Substanz	Lösungsmittel	Konzentration (mol/L)	Fluss (ml/min)	Fluss (mmol/min)
1-Methylimidazol	-	12,50	0,25	3,13
1-Brom-3-chlorpropan	Ethylacetat	10,10	0,50	5,05

Gemäß den aus Abschnitt 3.3.3.1 gewonnen Erkenntnissen wurde statt eines Alkyldibromids 1-Chlor-3-brompropan verwendet. Hier sollte die unterschiedlichen Reaktivitäten von Chlor und Brom das kinetische Produkt begünstigen. Leider überwog auch bei dieser Versuchsführung das thermodynamische Produkt.

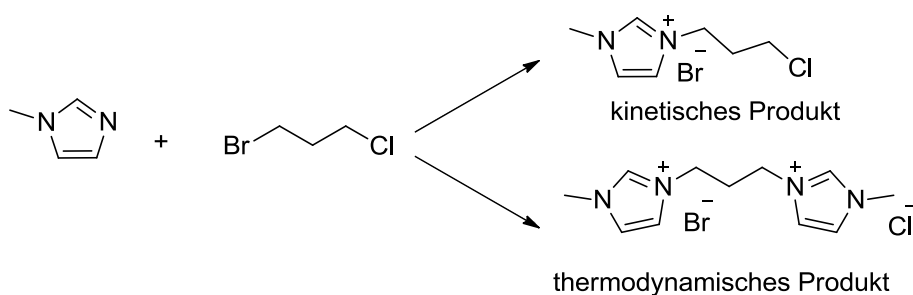


Abbildung 3.32: Reaktion von 1-Methylimidazol mit 1-Chlor-3-brompropan

### 3.3.4 Endotherme Synthese von ionischen Flüssigkeiten und deren Vorstufen unter Verwendung von Dimethylcarbonat

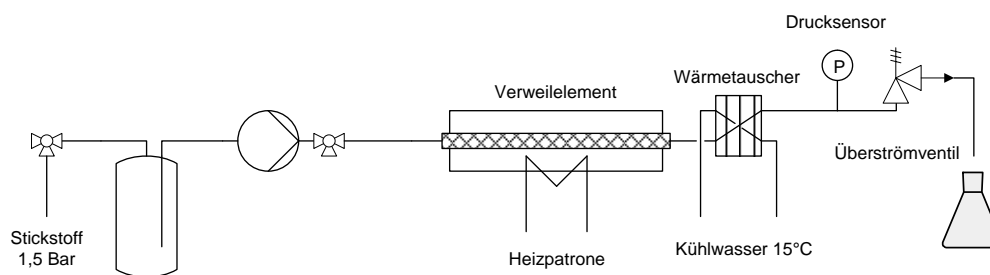


Abbildung 3.33: Fließschema für Reaktionen mit Dimethylcarbonat

In Abbildung 3.33 ist der prinzipielle Aufbau für die Synthese von 1,1-Dimethylpyrrolidinmethylcarbonat, 1,1-Dimethylpiperidiniummethylcarbonat und 1,3-Dimethylimidazolium-2-carboxylat ausgehend von dem jeweiligen tertiären Amin und Dimethylcarbonat dargestellt. Ein Vormischen der Komponenten war aufgrund der geringen Reaktivität von Dimethylcarbonat als Alkylierungsreagenz bei Raumtemperatur möglich.<sup>[279]</sup> Es wurden Proben (15 mL) bei unterschiedlichen Temperaturen gesammelt. Diese Rohproduktlösungen wurden dann per ATR-IR vermessen. Nach Entfernen der flüchtigen Komponenten im Vakuum (10 mbar) wurde die Produktmenge dann zusätzlich gravimetrisch überprüft. Eine Kontrolle der Produktreinheit erfolgte über  $H^1$ -NMR. Die Bestimmung der Kohlenstoffdioxidmenge erfolgte volumetrisch. Die zugehörigen Infrarotspektren finden sich in Abschnitt 5.5.1.

Der Ansatz, die Reaktionszeiten von mehreren Tagen bei Batch-Reaktionen auf wenige Minuten zu reduzieren, basierte dabei auf den folgenden drei Prämissen:

- Durch den Reaktionstemperaturbereich weit oberhalb der Siedepunkte der Edukte und Lösungsmittel wird Dimethylcarbonat in seiner Funktion als Methylierungsmittel verstärkt.<sup>[279,280]</sup>
- Eine geringe Reaktionszeit führt dazu, dass die thermische Zersetzung von Dimethylcarbonat und des Produkt vernachlässigbar wird.<sup>[281]</sup>
- Durch den hohen Druck (70 bar) wird sowohl die Stabilität von Dimethylcarbonat als auch die des Produktes gewährleistet, da das Gleichgewicht nur noch bedingt auf der Seite von Kohlenstoffdioxid liegt (Abbildung 3.35).

### 3.3.4.1 Synthese von 1,1-Dimethylpyrrolidiniummethylcarbonat

Tabelle 3.9: Prozessparameter zur Synthese von 1,1-Dimethylpyrrolidiniummethylcarbonat

(Fließschema in Abbildung 3.33)

Pumpe	Mischer	Wärmetauscher	Verweilelement	Heizpatrone
Varian SD-1 (50 mL Ti-Pumpenkopf)	Vorgemischt	WT-204	1/2" ASTM A269	
Temperatur (°C)	Druck (bar)	Verweilzeit (min)	Verweilvolumen (mL)	Vol. Fluss (ml/min)
125; 150; 175; 200; 225	70	9	13,5	1,50
Substanz	Lösungsmittel	Konzentration (mol/L)	Fluss (ml/min)	Fluss (mmol/min)
N-Methylpyrrolidine	Methanol	2,50	1,50	3,750
Dimethylcarbonat	Methanol	3,25	1,50	4,875

In einer HPLC-Flasche (500 mL) wurden N-Methylpyrrolidine (1 mol; 85,15 g; 103,97 mL) und ein Überschuss an Dimethylcarbonat (1,3 mol; 118,00 g; 110,42 mL) vorgelegt und mit Methanol aufgefüllt (400 mL Endvolumen).

Nach Beendigung der Reaktion (Abbildung 3.34) wurden die flüchtigen Komponenten im Vakuum (10 mbar) entfernt und man erhielt das Produkt als hygroskopischen, gelben Feststoff.

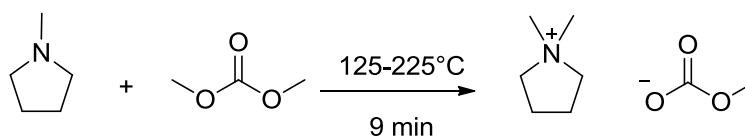


Abbildung 3.34: Reaktion von N-Methylpyrrolidin mit Dimethylcarbonat

Die Synthese von 1,1-Dimethylpyrrolidiniummethylcarbonat erfolgte gemäß Literatur im Druckrohr (90°C, 14 d) und liefert 72% Ausbeute.<sup>[202]</sup> Ein weiterer Syntheseweg ist die Reaktion unter Rückfluss (90°C, 3 d); die Ausbeute wird in dieser Publikation jedoch nicht angegeben.<sup>[282]</sup>

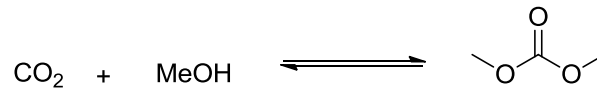


Abbildung 3.35: Gleichgewichtsreaktion zwischen Dimethylcarbonat und Methanol/Kohlenstoffdioxid

In Abbildung 3.34 werden die Temperatur-Umsatz-Kurve für die Reaktion von Dimethylcarbonat mit N-Methylpyrrolidin sowie die freigesetzte Menge an Kohlenstoffdioxid aus der Zersetzung von Dimethylcarbonat und des Produktes, welche als Nebenreaktionen ablaufen, gezeigt.

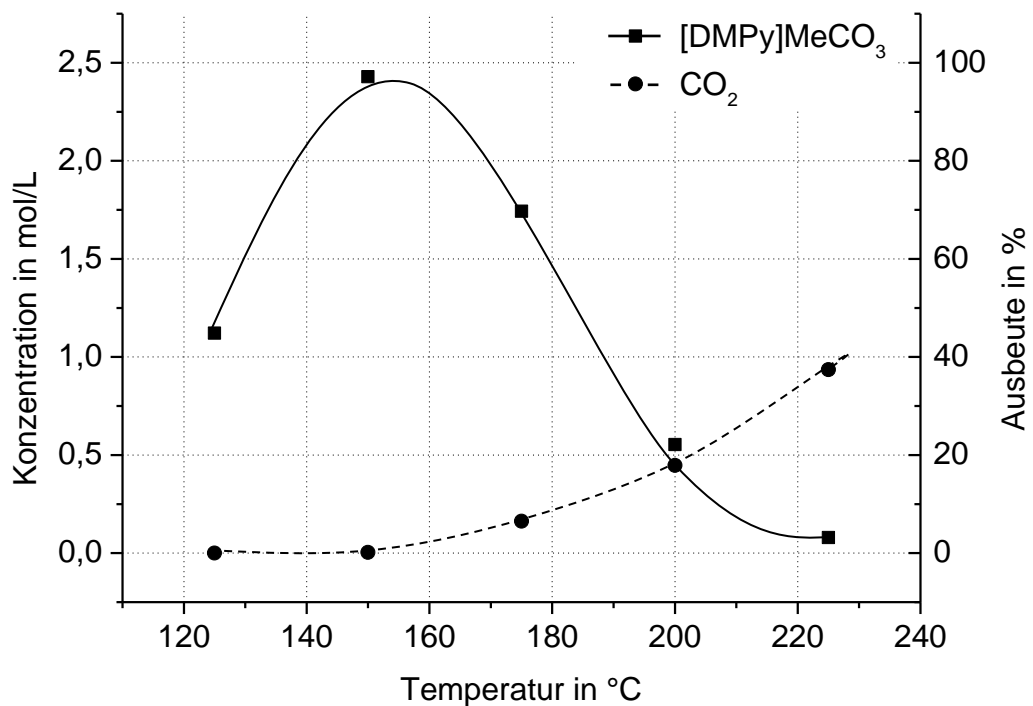


Abbildung 3.36: Temperatur-Umsatz-Kurve für die Synthese von 1,1-Dimethylpyrrolidiniummethylcarbonat

Für den Punkt des maximalen Umsatzes von 97% (Reaktionstemperatur 150°C und Reaktionszeit 9,0 min) zu 1,1-Dimethylpyrrolidiniummethylcarbonat gilt, auf das Innenvolumen des Reaktors normiert:

- LHSV : 6,67 (L/L/h)
- RZA : 16,2 (mol/L/h) ; 2,83 (kg/L/h)



Die Methylierung der Amine läuft, durch Lösemittelleffekte hervorgerufen, wahrscheinlich nach einem  $B_{Al2}$ -Mechanismus ab (Abbildung 3.37).<sup>[283]</sup>

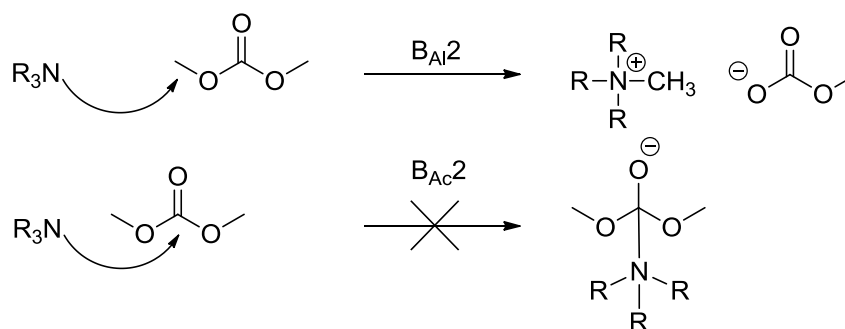


Abbildung 3.37: Aminmethylierung nach dem  $B_{Al2}$ -Mechanismus<sup>[283]</sup>

### 3.3.4.2 Synthese von 1,1-Dimethylpiperidiniummethylcarbonat

Tabelle 3.10: Prozessparameter zur Synthese von 1,1-Dimethylpiperidiniummethylcarbonat

(Fließschema in Abbildung 3.33)

Pumpe	Mischer	Wärmetauscher	Verweilelement	Heizpatrone
Varian SD-1 (50 mL Ti-Pumpenkopf)	Vorgemischt	WT-204	1/2" ASTM A269	
Temperatur (°C)	Druck (bar)	Verweilzeit (min)	Verweilvolumen (mL)	Vol. Fluss (ml/min)
125; 150; 175; 200; 225	70	9	13,5	1,50
Substanz	Lösungsmittel	Konzentration (mol/L)	Fluss (ml/min)	Fluss (mmol/min)
N-Methylpiperidin	Methanol	2,50	1,50	3,750
Dimethylcarbonat	Methanol	3,25	1,50	4,875

In einer HPLC-Flasche (500 mL) wurden N-Methylpiperidin (1 mol; 85,15 g; 103,97 mL) und ein Überschuss an Dimethylcarbonat (1,3 mol; 118,00 g; 110,42 mL) vorgelegt und mit Methanol aufgefüllt (400 mL Endvolumen).

Nach Beendigung der Reaktion (Abbildung 3.38) wurden die flüchtigen Komponenten im Vakuum (10 mbar) entfernt und man erhielt das Produkt als hygroskopischen, gelben Feststoff.

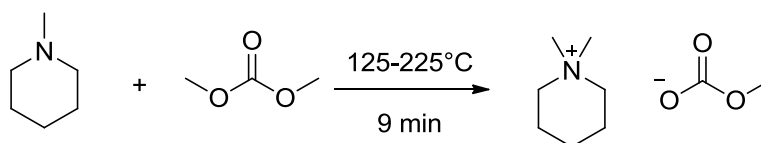


Abbildung 3.38: Reaktion von N-Methylpiperidin mit Dimethylcarbonat

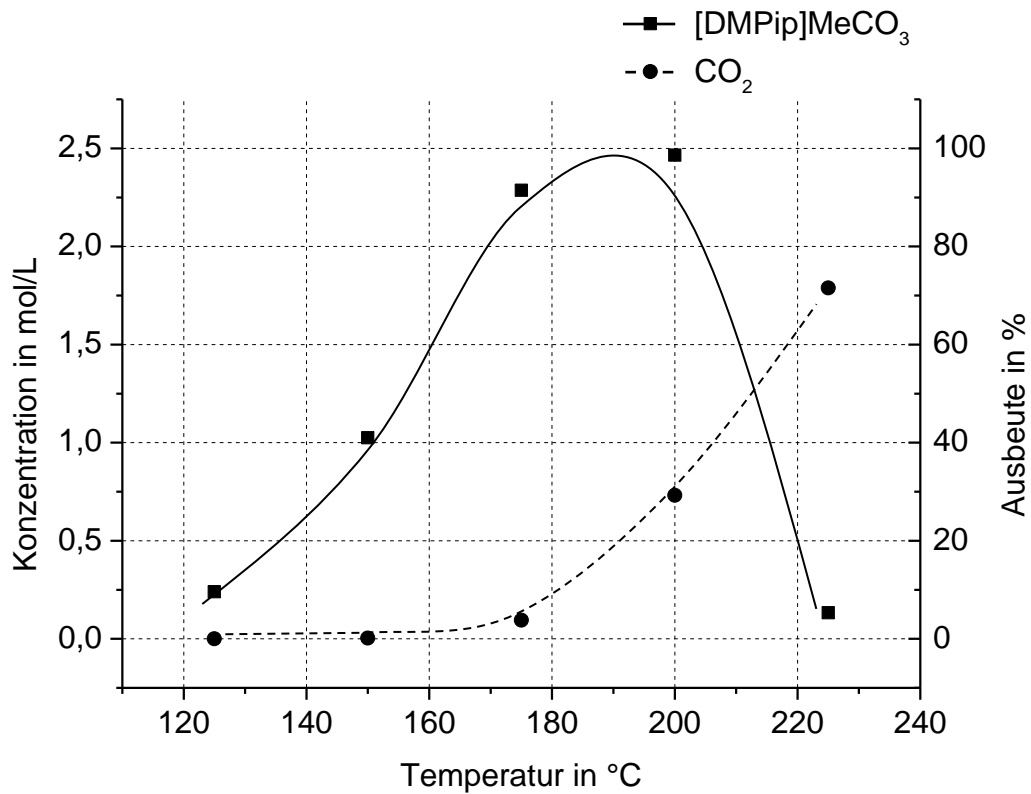


Abbildung 3.39: Temperatur-Umsatz-Kurve für die Synthese von 1,1-Dimethylpiperidiniummethylcarbonat

Die Synthese zum 1,1-Dimethylpiperidiniummethylcarbonat lief nahezu analog zu 3.3.4.1 ab. Auffallend jedoch war, dass ein vollständiger Umsatz erst bei etwa 200°C gewährleistet wurde – ein Umstand, der aller Wahrscheinlichkeit nach der geringen Nucleophilie des N-Methylpyrrolidin gegenüber dem N-Methylpiperidin geschuldet ist. Die leicht erhöhte Kohlenstoffdioxidentwicklung ist auf die geringe thermische Stabilität des Produktes zurückzuführen.

Für den Punkt des maximalen Umsatzes von 99% (Reaktionstemperatur 200°C und Reaktionszeit 9,0 min) zu 1,1-Dimethylpyrrolidiniummethylcarbonat, gilt auf das Innenvolumen des Reaktors normiert:

- LHSV : 6,67 (L/L/h)
- RZA : 16,5 (mol/L/h) ; 3,12 (kg/L/h)

### 3.3.4.3 Synthese von 1,3-Dimethylimidazolium-2-carboxylat

Tabelle 3.11: Prozessparameter zur nicht katalysierten Synthese von 1,3-Dimethylimidazolium-2-carboxylat (Fließschema in Abbildung 3.33)

Pumpe	Mischer	Wärmetauscher	Verweilelement	Heizpatrone
Varian SD-1 (50 mL Ti-Pumpenkopf)	Vorgemischt	WT-204	1/2" ASTM A269	
Temperatur (°C)	Druck (bar)	Verweilzeit (min)	Verweilvolumen (mL)	Vol. Fluss (ml/min)
175; 200; 225	80	12,5; 25; 50; 100	25	0,25; 0,5 ; 1,0 ; 2,0
Substanz	Lösungsmittel	Konzentration (mol/L)	Fluss (ml/min)	Fluss (mmol/min)
1-Methylimidazol	Methanol	2,50	0,25; 0,5 ; 1,0 ; 2,0	0,61; 1,25; 2,5 ; 5,0
Dimethylcarbonat	Methanol	3,25	0,25; 0,5 ; 1,0 ; 2,0	0,81; 1,63; 3,25; 6,5

Tabelle 3.12: Prozessparameter zur katalysierten Synthese von 1,3-Dimethylimidazolium-2-carboxylat (Fließschema in Abbildung 3.33)

Pumpe	Mischer	Wärmetauscher	Verweilelement	Heizpatrone
Varian SD-1 (50 mL Ti-Pumpenkopf)	Vorgemischt	WT-204	1/2" ASTM A269 (15 g Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> basisch)	
Temperatur (°C)	Druck (bar)	Verweilzeit (min)	Verweilvolumen (mL)	Vol. Fluss (ml/min)
175; 200; 225	60	1; 2; 3; 4 ; 5; 7,5; 10; 15; 20; 25; 30	15	0,5 bis 15
Substanz	Lösungsmittel	Konzentration (mol/L)	Fluss (ml/min)	Fluss (mmol/min)
1-Methylimidazol	Methanol	2,50	0,5 bis 15	1,25 bis 37,5
Dimethylcarbonat	Methanol	3,25	0,5 bis 15	1,625 bis 48,75

Die in Abbildung 3.40 angegebene Reaktion wird standardmäßig in einem Autoklaven durchgeführt (120°C; 50 h).<sup>[284]</sup>

Die lange Reaktionszeit sowie die technische anspruchsvollen Reaktionsparameter ergeben naturgemäß Probleme bei der Synthese größerer Produktmengen, sodass eine kontinuierliche Prozessführung wünschenswert war.

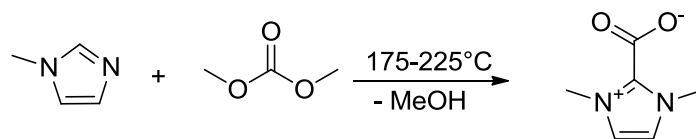


Abbildung 3.40: Reaktion von 1-Methylimidazol mit Dimethylcarbonat

In einer HPLC-Flasche (500 mL) wurden 1-Methylimidazol (1 mol; 82,1 g; 79,7 mL) und ein Überschuss an Dimethylcarbonat (1,3 mol; 118,00 g; 110,42 mL) vorgelegt und mit Methanol aufgefüllt (400 mL Totalvolumen).

Nach Beendigung der Reaktion (Abbildung 3.38) wurden die flüchtigen Komponenten im Vakuum (10 mbar) entfernt und man erhielt das Produkt nach Auskristallisieren aus Ethylacetat als weißes, feinkristallines Pulver.

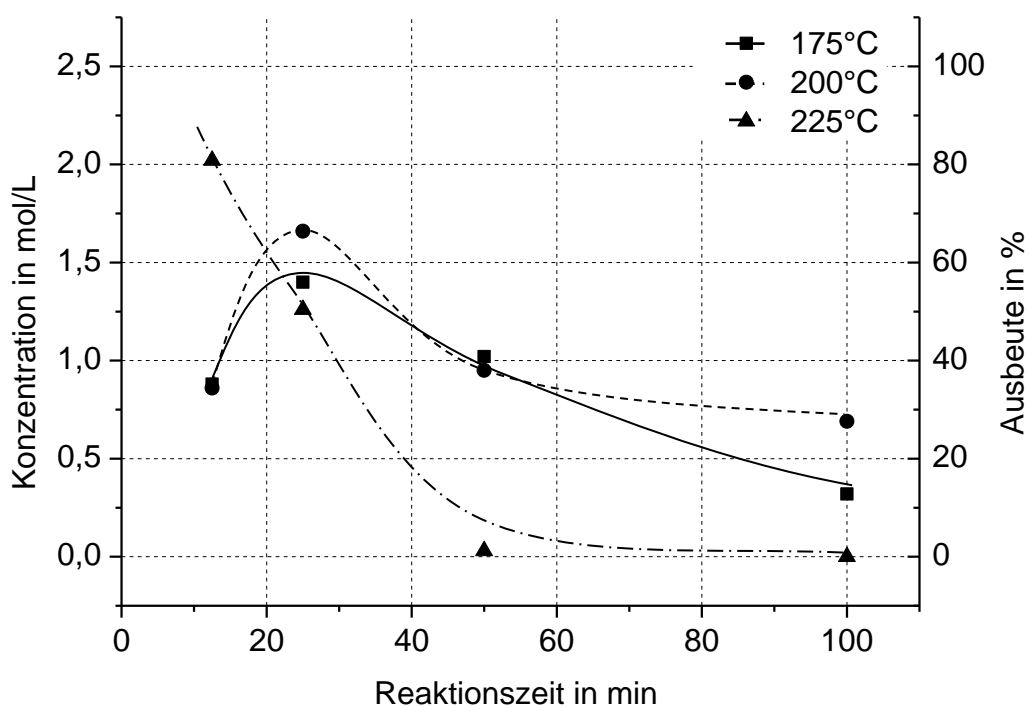


Abbildung 3.41: Zeit-Umsatz-Kurve für die nicht katalysierte Synthese von 1,3-Dimethylimidazolium-2-carboxylat bei unterschiedlichen Temperaturen

Die Reaktion zum 1,3-Dimethylimidazolium-2-carboxylat läuft deutlich langsamer (Abbildung 3.41) als die in Abschnitt 3.3.4.1 und 3.3.4.2 beschriebenen Synthesen. Zur Untersuchung der Reaktivität von Dimethylcarbonat mit 1-Methylimidazol wurde der Umsatz zum Zwitterion bei drei unterschiedlichen Temperaturen (175, 200 und 225°C)

und bei verschiedenen Reaktionszeiten (12,5 bis 100 min) bestimmt. Der in dieser Versuchsführung maximale Umsatz lag bei 80% (225°C; 12,5 min), nahm jedoch linear mit Erhöhung der Reaktionszeit, bedingt durch die thermische Zersetzung des Produktes, wieder ab. Dieser Trend war auch bei geringeren Temperaturen (175 und 200°C) zu beobachten; hier fiel der Umsatz nach einem Maximum (25 min) von 55 bzw. 65% zeitlich konstant ab.

Probleme der Synthese sind somit die hohe Reaktionszeit sowie die nicht quantitativen Umsätze. Um die Reaktion weiter zu optimieren, wurde aus diesen Gründen nach einem Katalysator gesucht. Hierbei zeigte basisches Aluminiumoxid (pH 8,5 – 10,5), welches als heterogener Katalysator in das Verweilelement gefüllt und über zwei Swaglog<sup>TM</sup>-Inlinefilter mit 5 µm Porengöße fixiert wurde, eine hohe Effizienz.

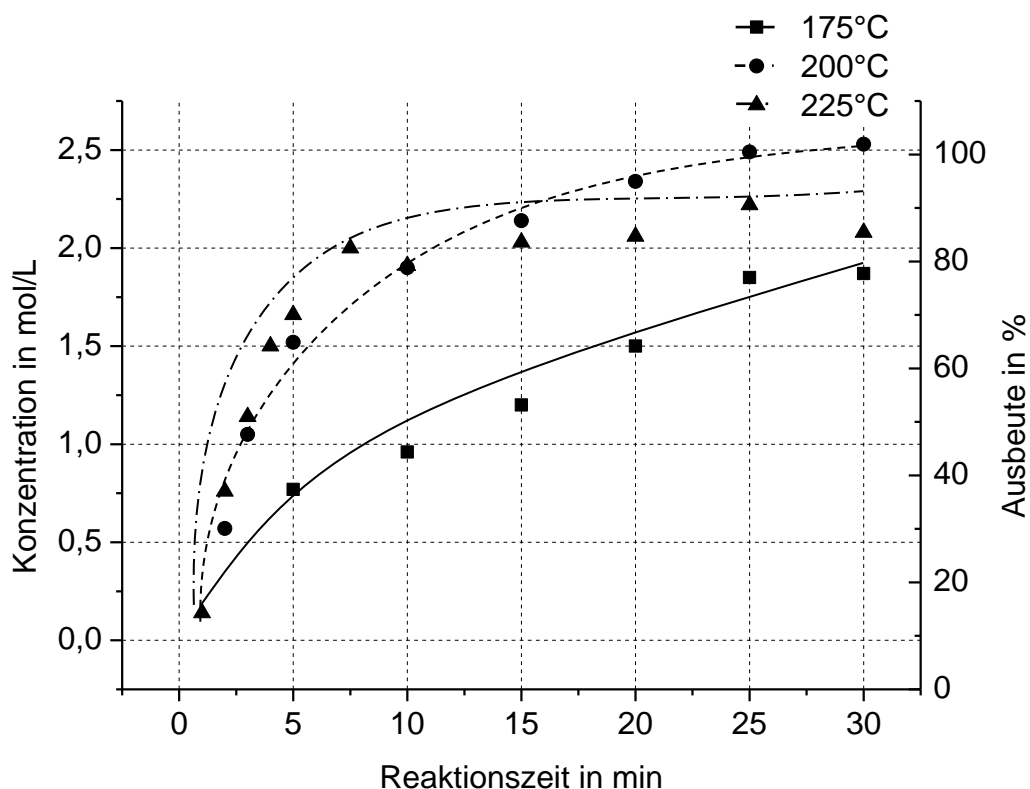


Abbildung 3.42: Zeit-Umsatz-Kurve für die Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> katalysierte Synthese von 1,3-Dimethylimidazolium-2-carboxylat bei unterschiedlichen Temperaturen

Weiterhin untersucht wurde die thermische Stabilität von Dimethylcarbonat unter den in Tabelle 3.12 angegebenen Parametern. Hierzu wurde das 1-Methylimidazol einmal als durch Toluol als inerte Komponente und einmal durch Methanol ersetzt. Die absolute Konzentration (2,5 mol/L) von Dimethylcarbonat blieb dabei identisch. In einem

Temperaturbereich von 175 bis 200°C kam es zu einem massiven Anstieg in der Gasentwicklung, bei 225°C wurde fast alles Dimethylcarbonat zu Kohlenstoffdioxid zersetzt (Abbildung 3.43). Die Zersetzungsrate war von der Methanolmenge nahezu unabhängig.

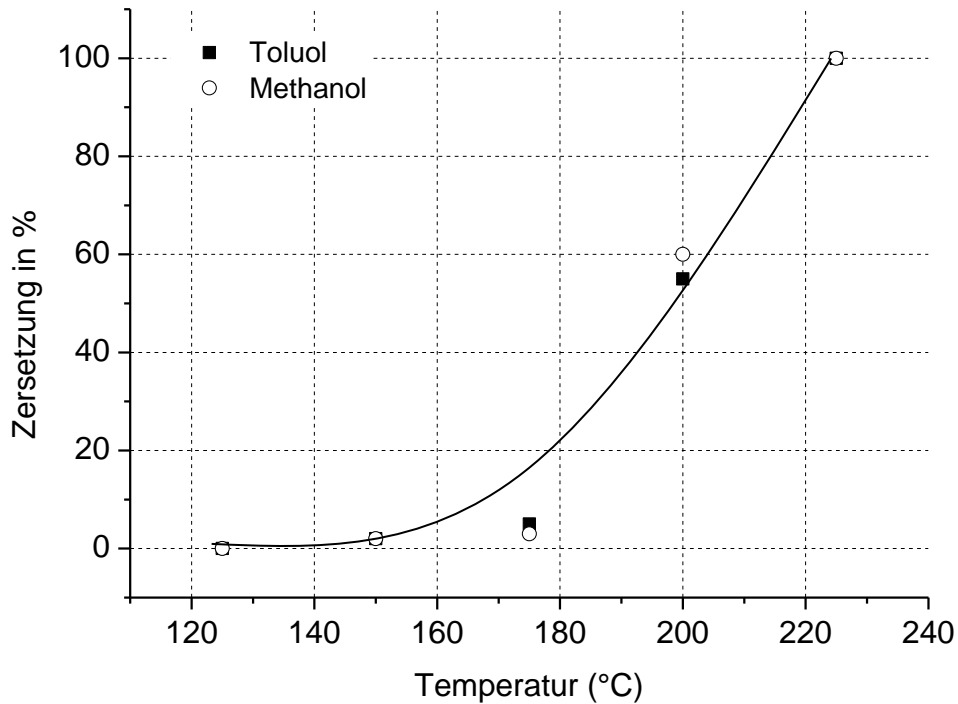


Abbildung 3.43: Thermische Zersetzung von Dimethylcarbonat in einer mit  $\text{Al}_2\text{O}_3$  gefüllten Säule

Durch die Verwendung von Aluminiumoxid als heterogenem Katalysator (Abbildung 3.41) konnten nahezu quantitative Umsätze (25 min; 200°C) zum Produkt gewährleistet werden. Für die hier gewählten Reaktionsparameter gilt:

- LHSV : 2,4 (L/L/h)
- RZA : 6 (mol/L/h) ; 0,84 (kg/L/h)

Der Erklärungsansatz für die katalytische Wirkung ist, dass durch die schwach basischen Eigenschaften das acide H-Atom des 1-Methylimidazol abstrahiert oder aktiviert werden kann. Der Imidazolkern könnte dadurch als Nukleophil die Carbonylgruppe des Dimethylcarbonats angreifen (Abbildung 3.44).

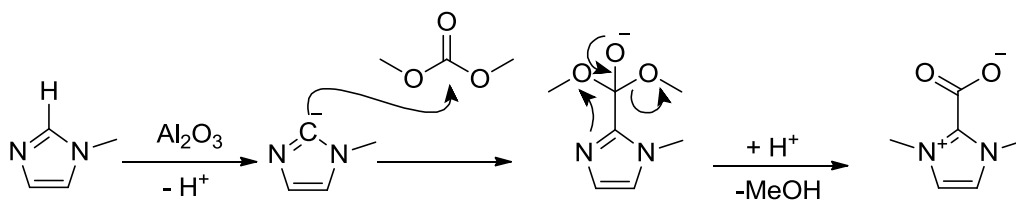


Abbildung 3.44: Mechanistischer Erklärungsansatz für die katalytische Wirkung von basischem Aluminiumoxid



### 3.3.4.4 Ansatz zu Synthese von 1-Ethyl-3-methylimidazolium-2-carboxylat

Tabelle 3.13: Prozessparameter zur katalysierten Synthese von 1-Ethyl-3-methylimidazolium-2-carboxylat (Fließschema in Abbildung 3.33)

Pumpe	Mischer	Wärmetauscher	Verweilelement	Heizpatrone
Varian SD-1 (50 mL Ti-Pumpenkopf)	Vorgemischt	WT-204	1/2" ASTM A269 (15 g Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> basisch)	
Temperatur (°C)	Druck (bar)	Verweilzeit (min)	Verweilvolumen (mL)	Vol. Fluss (ml/min)
200; 225	70	15,20,30	15	0,50; 0,75; 1,0
Substanz	Lösungsmittel	Konzentration (mol/L)	Fluss (ml/min)	Fluss (mmol/min)
1-Methylimidazol	Methanol	2,50	0,50; 0,75; 1,0	1,25; 1,875; 2,5
Dimethylcarbonat	Methanol	3,25	0,50; 0,75; 1,0	1,625; 2,437; 3,25

Ionische Flüssigkeiten mit einem asymmetrischen Kation weisen oftmals eine geringeren Schmelzpunkt und/oder Viskosität auf<sup>[285]</sup> – Eigenschaften, die insbesondere in Hinblick auf verfahrenstechnische Anwendungen von Bedeutung sind.

Für die in Abbildung 3.45 angegebene Reaktion fand sich keine Literaturreferenz, allerdings war davon auszugehen, dass aufgrund des weit geringeren Alkylierungsvermögens<sup>[286]</sup> von Diethylcarbonat gegenüber Dimethylcarbonat die Synthese wesentlich langsamer verlaufen sollte.

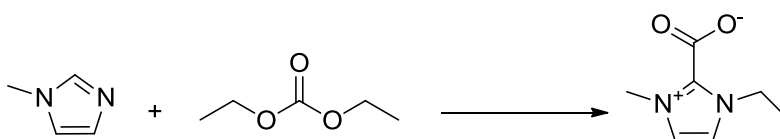


Abbildung 3.45: Syntheseansatz für 1-Ethyl-3-methylimidazolium-2-carboxylat

Für keine der in Tabelle 3.13 angegebenen Versuchsdurchführungen ließ sich 1-Ethyl-3-methylimidazolium-2-carboxylat sauber darstellen. Die Infrarotspektroskopie wies zwar auf Produktpuren (ca 5%) hin, doch diese ließen sich nicht isolieren. Da Diethylcarbonat prinzipiell als sehr reaktionsträges N-Alkylierungsmittel eingesetzt werden kann<sup>[286]</sup>, ist es aller Wahrscheinlichkeit notwendig, ein anderen Katalysator zu finden.

## 4 Zusammenfassung

Der Schwerpunkt dieser Arbeit bestand in zweiphasigen, palladiumkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen, hierbei insbesondere die Suzuki-Miyaura-Kupplung von Brom- und Chloraromaten. Zielsetzung hierbei war es, die langen Reaktionszeiten im Bereich von mehreren Stunden bis Tagen, sowie die Menge an teuren Palladiumkatalysatoren zu minimieren. Der Fokus von literaturbekannten Forschungsarbeiten liegt aus diesem Grunde entweder in der Optimierung des homogenen Katalysators durch Synthese neuer Palladiumliganden oder der Darstellung aktiven aber fixierten Palladiums zur heterogenen Katalyse.

Der Ansatz dieser Arbeit war hingegen, sich die einem Batch-Prozess überlegene Kontrolle von Wärmetransfer und Stofftransport eines mikrofluidischen Systems zunutze zu machen. Die diesem Zwecke konstruierte Anlage wurde daher so ausgelegt, dass ein Betrieb unter Überdruck (bis zu 120 bar) möglich war und somit in Temperaturbereichen (bis zu 250°C) weit oberhalb der Siedepunkte der jeweiligen Lösungsmittel bzw. Edukte gearbeitet werden konnte. Der Einsatz von Mikrowärmetauschern zur anschließenden Kühlung ermöglichte hierbei zeitlich genau definierte Reaktionsfenster. Zur Verbesserung des Massentransfers der zweiphasigen Reaktion diente ein Verweil-Mischelement bestehend aus einem Kohlenstoff-Vlies der Firma SGL-Carbon, ein Material welches ursprünglich als Grundstock für Kohlenstoffelektroden verwendet wird. Dieses Kohlenstoff-Vlies, ist gegenüber einem weiten Bereich organisch-chemischer Reaktionen inert und weist als Füllung einen nahezu vernachlässigbar geringen Druckverlust innerhalb einer Kapillare auf. Geht man von einer vollständigen Benetzung der Kohlenstofffasern aus würde eine Grenzfläche im Bereich von etwa  $30000 \text{ m}^2/\text{m}^3$  erreicht werden, etwa das 30-fache dessen was in einem klassischen Rührkesselreaktor möglich maximal wäre. Um auf chemischem Wege den Stofftransport noch weiter zu erhöhen, wurden zusätzlich katalytische Mengen ionischer Flüssigkeiten als Phasentransferkatalysatoren verwendet.

Die Kupplung von Bromaromaten war dabei nahezu quantitativ innerhalb von 1,5 Minuten bei 160°C Reaktionstemperatur möglich. Die verwendete Katalysatormenge lag bei lediglich 100 ppm  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  bezogen auf die Edukte. Dies entspricht einer Turnover Frequency von  $96,8 \text{ s}^{-1}$ . Die geringe Palladiumkonzentration kombiniert mit der kurzen

Reaktionszeit führte dazu, dass keine Nebenprodukte durch Homokupplung nachweisbar waren.

Für die Kupplungsreaktion mit Chloraromaten konnte bei einer Reaktionstemperatur von 150°C innerhalb von 3,2 Minuten ein Umsatz von maximal 50% erzielt werden. Die verwendete Katalysatormenge lag bei 1000 ppm Pd(PPCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, die Turnover Frequency entsprechend bei 2,5 s<sup>-1</sup>. Der bei weiterfolgenden Optimierung der kontinuierlichen Suzuki-Miyaura Kupplung mit Chloraromaten limitierende Faktor ist die thermische Beständigkeit des Palladiumkatalysators. Die Überlegung ist aus diesem Grunde, dass ein bei Batch Parametern nahezu inaktiver, dafür aber stabiler Katalysator, durch seine mit der Temperatur exponentiell ansteigenden Aktivität in hohen Temperaturbereichen effektiv sein könnte.

Weiterhin wurde die fluoridfreie Hiyama-Kreuzkupplung untersucht. Die erfolgreiche Umsetzung dieser Reaktionsklasse ist jedoch durch die Löslichkeit der Silan-Komponente beschränkt. Durch die hohe Lipophilie war es nur schwer möglich diese mit der anorganischen Base in Reaktion zu bringen. Die experimentellen Resultate können als reines Diffusionsproblem aufgefasst werden, welches wahrscheinlich durch eine Anpassung von Lösungsmittel oder Base gelöst werden kann.

Begleitend hierzu wurden grundlegende Untersuchungen zur digitalen Charakterisierung von zweiphasigen Reaktionen in Glasmikroreaktoren durchgeführt. Dies erfolgte anhand einer recht einfachen und analytisch leicht zu verfolgenden Referenzreaktion der Veresterung von Phenol und Benzoylchlorid. In Kooperation mit mikroglass chemtech GmbH konnte so ein Reaktionsmodul auf Basis eines Glas-Interdigitalmischers erstellt werden, welches eine Phasengrenzfläche in der Größenordnung von 5000000 m<sup>2</sup>/m<sup>3</sup> liefert. Des Weiteren zeigte sich hierbei, dass bei einer Phasentransferkatalyse die anorganische Phase komplett durch eine ionische Flüssigkeit ersetzt werden konnte, welche sowohl Katalysator als auch eigenständige und wiederverwendbare Phase darstellt.

Im Zuge dieser Untersuchungen war es notwendig, verschiedene insbesondere halidfreie ionische Flüssigkeiten in größeren Menge und hoher Reinheit zu synthetisieren. Folglich wurden unterschiedliche Methoden für die kontinuierliche Darstellung entwickelt. Besonders für ionische Flüssigkeiten auf Carbonatbasis bei deren Synthese preiswertes und biologisch unbedenkliches Dimethylcarbonat als Alkylierungsmittel eingesetzt wurde, konnte die Reaktionszeit von mehreren Tagen im Batch durch ein Hochdruck- und

Hochtemperatursystem auf wenige Minuten reduziert werden. Diese ionischen Flüssigkeiten wurden sowohl als Zusatz für die Kreuzkupplungsreaktionen als auch als Phasentransferkatalysator verwendet.



## 5 Anhang – Material und Methoden

### 5.1 Kenngrößen

#### 5.1.1 Liquid Hourly Space Velocity (LHSV)

Die Liquid Hourly Space Velocity *LHSV* ist eine Kenngröße aus dem Aufbau chemischer Reaktoren. Sie repräsentiert die Relation zwischen Reaktorvolumen (oder dem Volumen der Mikrokanäle)  $V_R$  und Volumenstrom  $v$ .<sup>[287]</sup> Sie ist definiert als:

$$LHSV = \frac{\dot{v}}{V_R} \quad \text{Gl. 5.1}$$

#### 5.1.2 Raum-Zeit-Ausbeute (RZA)

Die Raum-Zeit-Ausbeute (RZA) ist die Menge an gewünschtem Produkt  $m_P$ , welches pro Zeiteinheit  $t$  und Volumen  $V_R$  des Reaktors gebildet wird.<sup>[59b]</sup>

$$RZA = \frac{m_P}{t V_R} \quad \text{Gl. 5.2}$$

#### 5.1.3 Turnover Frequency (TOF) und Turnover Number (TON)

Die *TON* (Gl. 5.3) ist eine temperatur- und zeitabhängige Kenngröße aus der Katalysatorforschung, die eingeführt wurde, um vergleichbare Aussagen über die Effizienz einer Katalysatorspezies treffen zu können.

$$TON = \frac{n_{Produkt}}{n_{Katalysator}} \quad \text{Gl. 5.3}$$

Bei der *TOF* (Gl. 5.4) handelt es sich eine weitere Kenngröße, die noch zusätzlich die Reaktionszeit  $t$  berücksichtigt. Die Frequenz gibt damit die je Katalysatorteilchen pro Zeiteinheit durchgeführten Reaktionen an.<sup>[59c]</sup>

$$TOF = \frac{TON}{t} \quad \text{Gl. 5.4}$$

### 5.1.4 Arrhenius-Gleichung

Die Arrhenius-Gleichung (Gl. 5.5) gibt die Abhängigkeit einer Geschwindigkeitskonstanten  $k$  von der Reaktionstemperatur  $T$  an. Hierbei ist  $A$  ein präexponentieller Frequenzfaktor,  $R$  die ideale Gaskonstante und  $E_A$  die Aktivierungsenergie.<sup>288</sup>

$$k = A \cdot e^{\frac{-E_A}{R \cdot T}} \quad \text{Gl. 5.5}$$

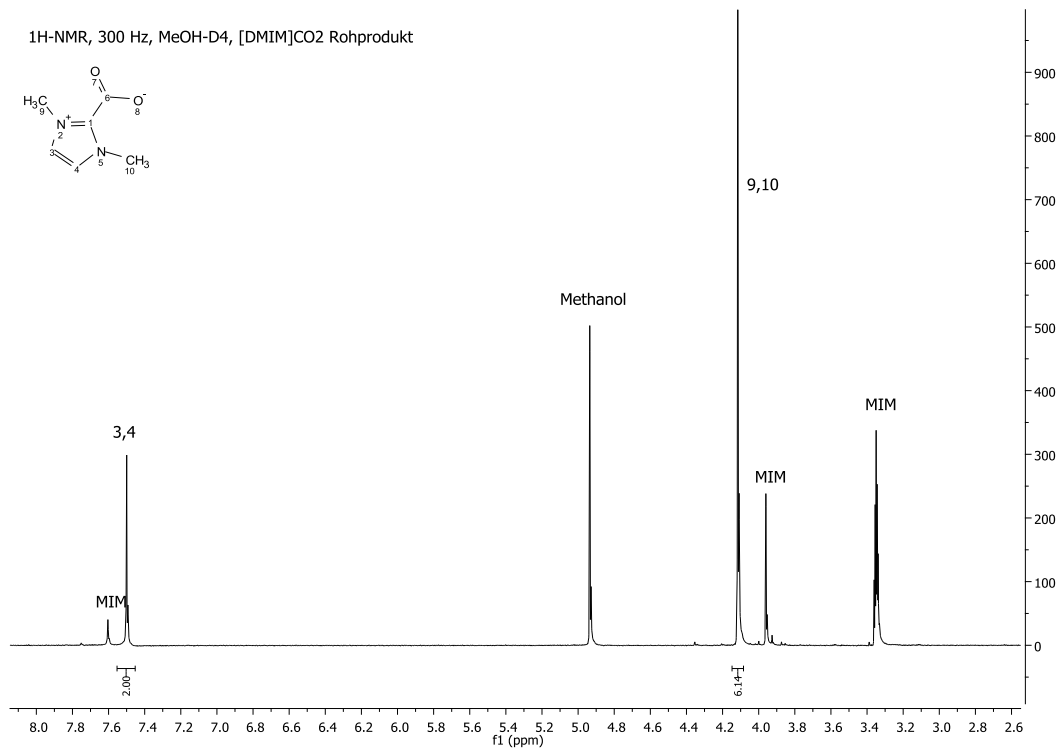
## 5.2 Pumpen

Für alle im Experimenterteil beschriebenen Versuche wurden, sofern nicht anders angegeben, Varian-Pumpen vom Typ Prepstar SD-1 mit 50 mL Titanpumpenköpfen verwendet. Diese ermöglichten eine nahezu pulsationsfreie Förderung der Lösungen. Laut Herstellerspezifikationen liegt der relative Fehler der Flussraten bei 0,3 Volumenprozent.

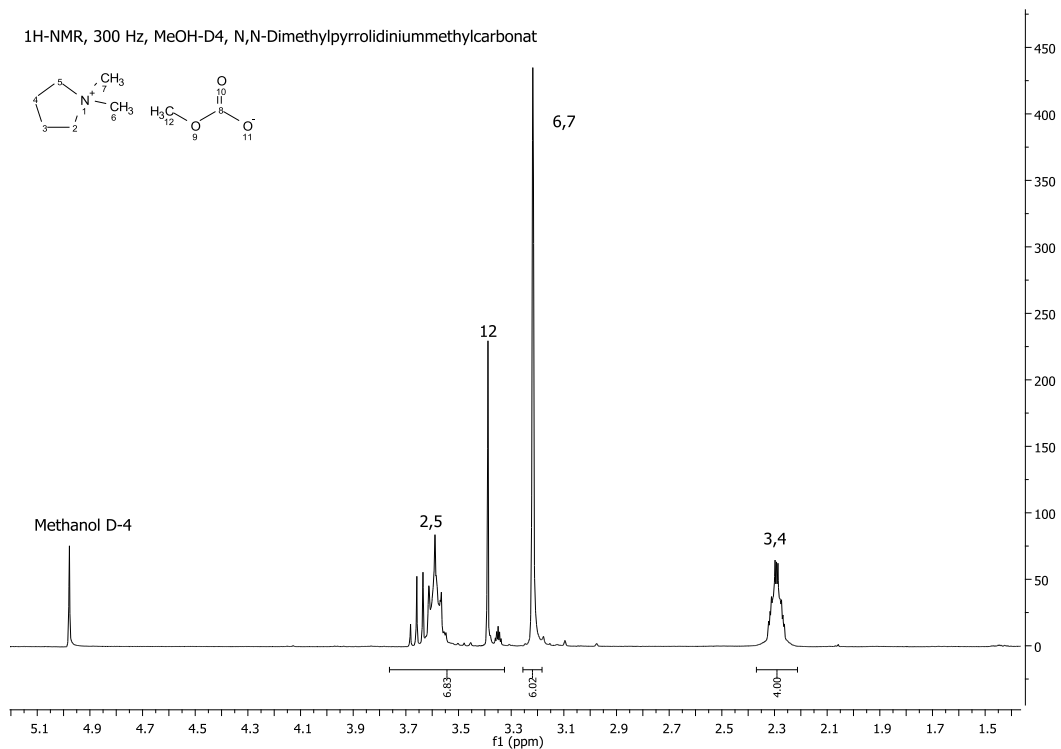
## 5.3 NMR-Spektroskopie

Die <sup>1</sup>H-NMR Spektren wurden auf einem Bruker AC 300 mit 300 Hz in deuteriertem Methanol als Lösungsmittel gemessen.

### 5.3.1 NMR-Spektrum 1,3-Dimethylimidazolim-2-carboxylat

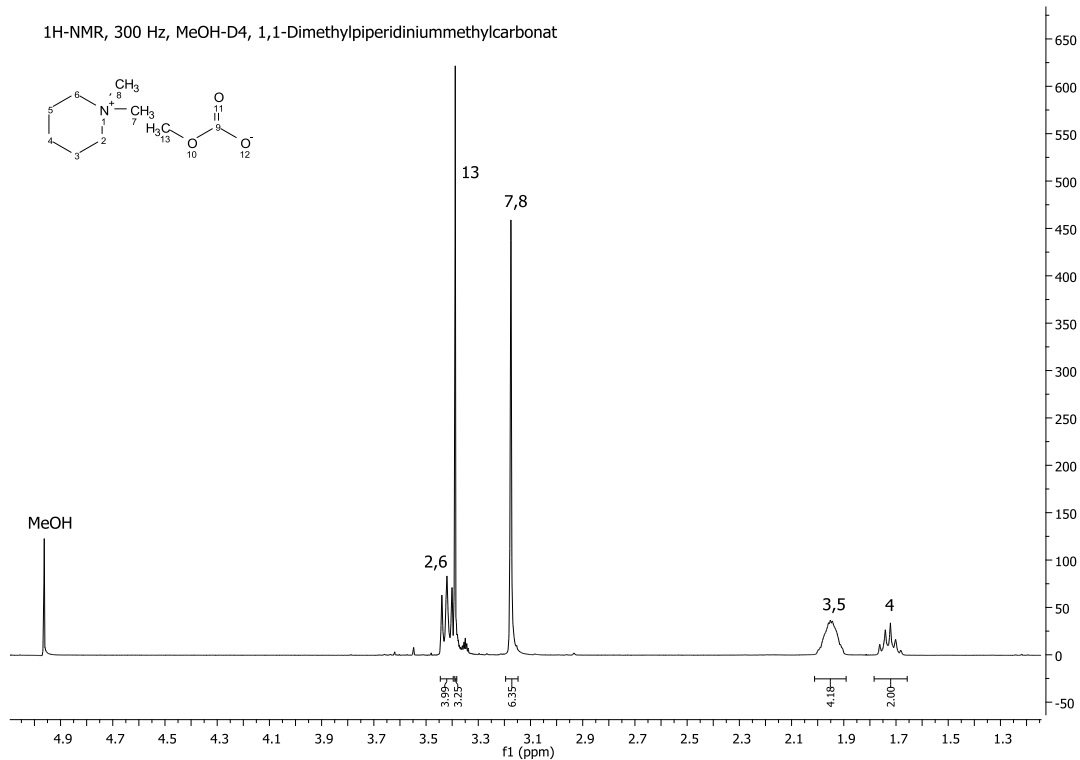


### 5.3.2 NMR-Spektrum 1,1-Dimethylpyrrolidiniummethylcarbonat





### 5.3.3 NMR-Spektrum 1,1-Dimethylpiperidiniummethylcarbonat



### 5.4 HPLC-Analytik

Die Analytik zur Umsatzbestimmung der Kupplungsreaktionen wurde durchgeführt an einer Merck-Hitachi HPLC mit einem A-4500 UV Detektor bei 250 nm Wellenlänge mit einem D-6000 PC-Interface, welches über die HSM32 Software angesteuert wurde. Die Proben wurden über ein manuelles Injektorventil vom Typ Rheodyne mit einer Injektionsschleife von 30  $\mu$ L Volumen appliziert. Bei der Säule handelte es sich um den Typ Kromasil 250mm x 4 mm 5  $\mu$ m C18.

Die mobile Phase wurde über einen Niederdruck-Gradientenmischer aus 34% Acetonitril, 33% Methanol und 33% Milli-Q Wasser bei einer Flussrate von 1 mL/min zusammengesetzt.

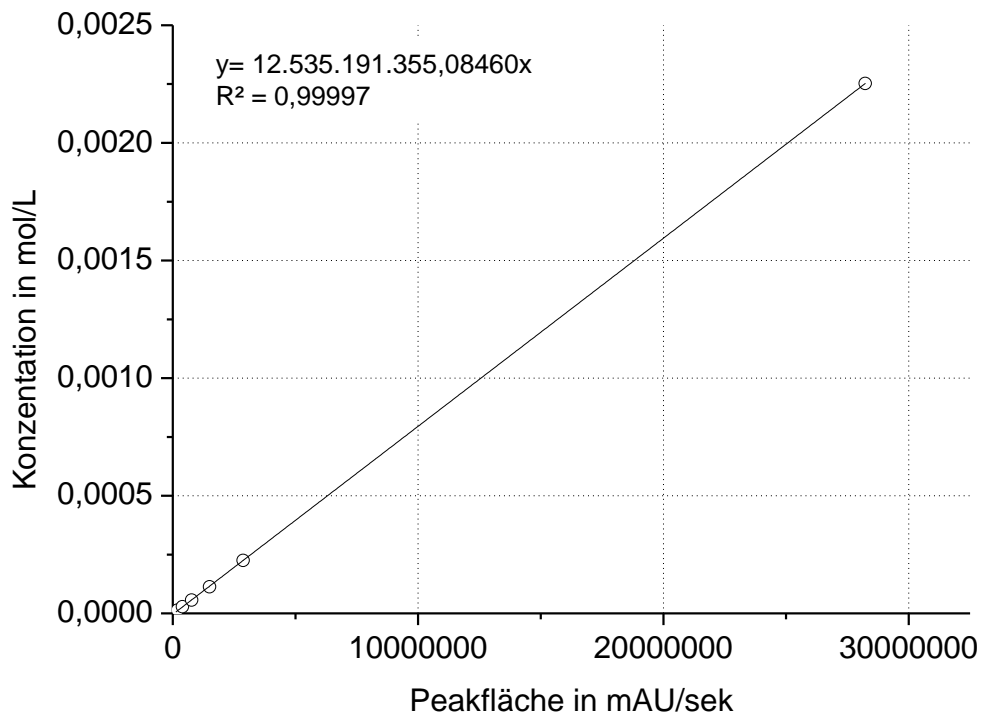


Abbildung 5.1: HPLC-Kalibrationsgerade zur Bestimmung von 4-Methylbiphenyl

## 5.5 Infrarot-Spektroskopie

Alle Messungen wurden mit einem Thermo Nicolet 380 FT-IR durchgeführt. Hieran wurde über einen Smart MIR Fibre Port des Herstellers Thermo eine DiProbe ATR Sonde der Firma infrared fiber sensors angeschlossen. Die Messwerte wurden mit OMNIC (Version 7.3) aufgezeichnet. Mittels TQ Analyst (Version 6.2.1.509) erfolgte die Kalibration und Quantifizierung.

### 5.5.1 1,1-Dimethylpyrrolidiniummethylcarbonat

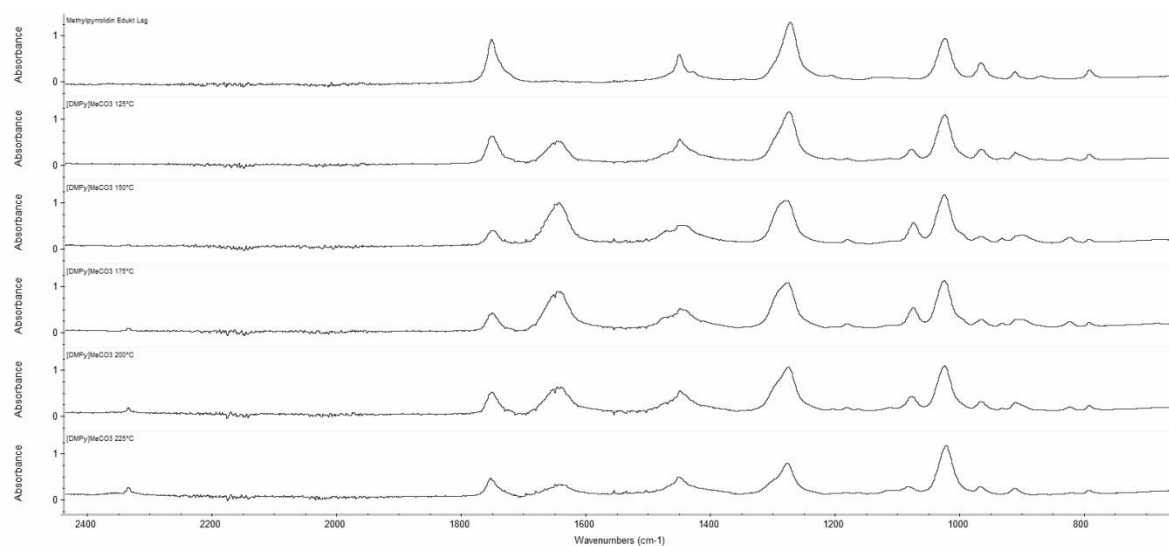


Abbildung 5.2: Infrarotspektren von 1,1-Dimethylpyrrolidiniummethylcarbonat

### 5.5.2 1,1-Dimethylpiperidiniummethylcarbonat

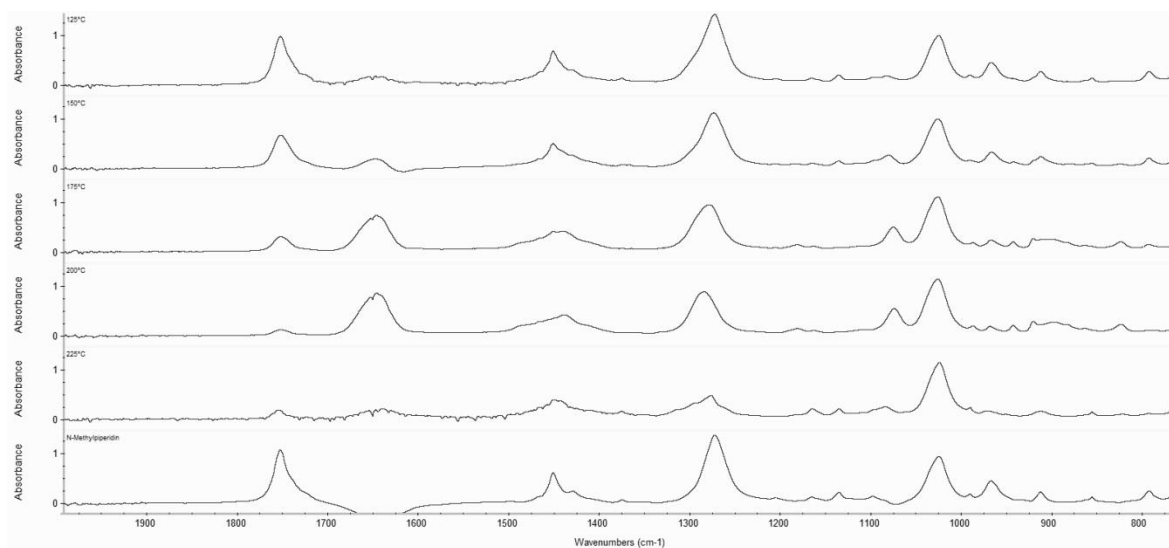


Abbildung 5.3: Infrarotspektren von 1,1-Dimethylpiperidiniummethylcarbonat

### 5.5.3 1,3-Dimethylimidazolium-2-carboxylt

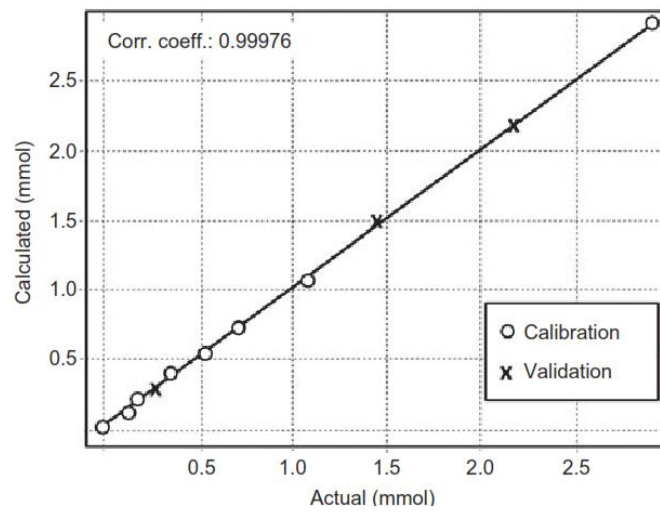


Abbildung 5.4: Kalibrationsgerade für die ATR-IR-Messungen von 1,1-Dimethylimidazolium-2-carboxylt mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,99976

## 5.6 Chemikalien

<b>Chemikalie</b>	<b>CAS</b>	<b>Lieferant</b>	<b>Reinheit</b>
1-Methylimidazol	616-47-7	Carl-Roth	≥99%
4-Bromtoluol	106-38-7	Sigmaaldrich	98%
4-Chlortoluol	106-43-4	Sigmaaldrich	98%
4-Methylbiphenyl	644-08-6	ABCR	98%
Benzoychlorid	98-88-4	Sigmaaldrich	99%
Biphenyl	92-52-4	Sigmaaldrich	≥99%
Diemthylcarbonat	616-38-6	Sigmaaldrich	99%
Diethylcarbonat	105-58-8	Sigmaaldrich	99%
Ethanol	64-17-5	Acros	pA
Methanol	67-56-1	Acros	pA
Natriumhydroxid	1310-73-2	Sigmaaldrich	≥98%
Palladium(II)acetat	3375-31-3	Sigmaaldrich	98%
Phenol	108-95-2	Sigmaaldrich	≥99%
Phenylboronsäure	98-80-6	Sigmaaldrich	98%
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	14221-01-3	Sigmaaldrich	99%
Toluol	108-88-3	Acros	pA
Tricyclohexylphosphin	2622-14-2	Sigmaaldrich	kA
Trimethoxyphenylsilane	2996-92-1	Sigmaaldrich	97%

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] Jira, R. Acetaldehyde from Ethylene—A Retrospective on the Discovery of the Wacker Process. *Angewandte Chemie International Edition* 48, 9034–9037 (2009).
- [2] Suzuki, A. Cross-Coupling Reactions Of Organoboranes: An Easy Way To Construct C-C Bonds (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition* 50, 6722–6737 (2011).
- [3] Kotha, S., Lahiri, K. & Kashinath, D. Recent applications of the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction in organic synthesis. *Tetrahedron* 58, 9633–9695 (2002).
- [4] Reinhard Brückner: *Reaktionsmechanismen*. 3. über. und aktual. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, München 2004, S. 243f
- [5] *Organikum* 21 Auflage, S. 408 ff
- [6] Tamao, K., Sumitani, K. & Kumada, M. Selective carbon-carbon bond formation by cross-coupling of Grignard reagents with organic halides. Catalysis by nickel-phosphine complexes. *J. Am. Chem. Soc.* 94, 4374–4376 (1972).
- [7] Ei-ichi, N. A genealogy of Pd-catalyzed cross-coupling. *Journal of Organometallic Chemistry* 653, 34–40 (2002).
- [8] Liu, N. & Wang, Z.-X. Kumada Coupling of Aryl, Heteroaryl, and Vinyl Chlorides Catalyzed by Amido Pincer Nickel Complexes. *J. Org. Chem.* 76, 10031–10038 (2011).
- [9] Negishi, E. & Baba, S. Novel stereoselective alkenyl-aryl coupling via nickel-catalysed reaction of alkenylanes with aryl halides. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* 596b (1976)
- [10] Yamamura, M., Moritani, I. & Murahashi, S.-I. The reaction of  $\sigma$ -vinylpalladium complexes with alkyllithiums. Stereospecific syntheses of olefins from vinyl halides and alkyllithiums. *Journal of Organometallic Chemistry* 91, C39–C42 (1975).
- [11] Johansson Seechurn, C. C. C., Kitching, M. O., Colacot, T. J. & Snieckus, V. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angewandte Chemie International Edition* 51, 5062–5085 (2012).
- [12] Vries, J. G. Palladium-Catalysed Coupling Reactions. (2012) *Topics in Organometallic Chemistry*
- [13] Miyaura, N. & Suzuki, A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* 95, 2457–2483 (1995).
- [14] Ackermann, Lutz, *Modern Arylation Methods*. (2009) Wiley-VCH Verlag
- [15] Basu, B., Biswas, K., Kundu, S. & Ghosh, S. Highly effective alternative aryl trihydroxyborate salts for a ligand-free, on-water Suzuki–Miyaura coupling reaction. *Green Chem.* 12, 1734–1738 (2010). S. 17 ff
- [16] Thimmaiah, M. & Fang, S. Efficient palladium-catalyzed Suzuki–Miyaura coupling of aryl chlorides with arylboronic acids using benzoferrrocenyl phosphines as supporting ligands. *Tetrahedron* 63, 6879–6886 (2007).
- [17] Littke, A. F. & Fu, G. C. Palladiumkatalysierte Kupplungen von Arylchloriden. *Angewandte Chemie* 114, 4350–4386 (2002).
- [18] Nicolaou, K. C. et al. Total Synthesis of Vancomycin Aglycon—Part 1: Synthesis of Amino Acids 4–7 and Construction of the AB-COD Ring Skeleton. *Angewandte Chemie International Edition* 37, 2708–2714 (1998).
- [19] Dey, R., Sreedhar, B. & Ranu, B. C. Molecular sieves-supported palladium(II) catalyst: Suzuki coupling of chloroarenes and an easy access to useful intermediates for the synthesis of irbesartan, losartan and boscalid. *Tetrahedron* 66, 2301–2305 (2010).
- [20] Nicolaou, K. C. et al. Total Synthesis of Vancomycin Aglycon—Part 1: Synthesis of Amino Acids 4–7 and Construction of the AB-COD Ring Skeleton. *Angewandte Chemie International Edition* 37, 2708–2714 (1998).
- [21] Clayden, G. & Warren, W. „Organic Chemistry“, 2001. (Oxford University Press: ). S. 1330 ff
- [22] Matos, K. & Soderquist, J. A. Alkylboranes in the Suzuki–Miyaura Coupling: Stereochemical and Mechanistic Studies. *J. Org. Chem.* 63, 461–470 (1998).
- [23] Herrmann, W. A., Broßmer, C., Priermeier, T. & Öfele, K. Komplexchemie und mechanismen metallkatalysierter cc-kupplungsreaktionen: II. Oxidative addition von chloraromaten an Pd<sup>0</sup>-komplexe: synthese, struktur und stabilität von arylpalladium(II)-chloriden der phosphanreihe. *Journal of Organometallic Chemistry* 481, 97–108 (1994).
- [24] Stille, J. K. & Lau, K. S. Y. Mechanisms of oxidative addition of organic halides to Group 8 transition-metal complexes. *Acc. Chem. Res.* 10, 434–442 (1977).

- [25] Christmann, U. & Vilar, R. Monoligated Palladium Species as Catalysts in Cross-Coupling Reactions. *Angewandte Chemie International Edition* 44, 366–374 (2005).
- [26] Roy, A. H. & Hartwig, J. F. Directly Observed Reductive Elimination of Aryl Halides from Monomeric Arylpalladium(II) Halide Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* 125, 13944–13945 (2003).
- [27] Stambuli, J. P., Bühl, M. & Hartwig, J. F. Synthesis, Characterization, and Reactivity of Monomeric, Arylpalladium Halide Complexes with a Hindered Phosphine as the Only Dative Ligand. *J. Am. Chem. Soc.* 124, 9346–9347 (2002).
- [28] Casado, A. L. & Espinet, P. Mechanism of the Stille Reaction. 1. The Transmetalation Step. Coupling of R1I and R2SnBu3 Catalyzed by trans-[PdR1IL2] (R1 = C6Cl2F3; R2 = Vinyl, 4-Methoxyphenyl; L = AsPh3). *J. Am. Chem. Soc.* 120, 8978–8985 (1998).
- [29] Senn, H. M. & Ziegler, T. Oxidative Addition of Aryl Halides to Palladium(0) Complexes: A Density-Functional Study Including Solvation. *Organometallics* 23, 2980–2988 (2004).
- [30] Christmann, U. & Vilar, R. Einfach koordinierte Palladiumspezies als Katalysatoren in Kreuzkupplungen. *Angewandte Chemie* 117, 370–378 (2005).
- [31] Amatore, C., Fuxa, A. & Jutand, A. Oxidative Addition of Palladium(0) Complexes Generated from [Pd(dba)2] and P-N Ligands: A Kinetic Investigation. *Chemistry – A European Journal* 6, 1474–1482 (2000).
- [32] Senn, H. M. & Ziegler, T. Oxidative Addition of Aryl Halides to Palladium(0) Complexes: A Density-Functional Study Including Solvation. *Organometallics* 23, 2980–2988 (2004).
- [33] Ahlquist, M. & Norrby, P.-O. Oxidative Addition of Aryl Chlorides to Monoligated Palladium(0): A DFT-SCRF Study. *Organometallics* 26, 550–553 (2007).
- [34] Ariafard, A. & Lin, Z. Understanding the Relative Easiness of Oxidative Addition of Aryl and Alkyl Halides to Palladium(0). *Organometallics* 25, 4030–4033 (2006).
- [35] Hassan, J., Sévignon, M., Gozzi, C., Schulz, E. & Lemaire, M. Aryl–Aryl Bond Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction. *Chem. Rev.* 102, 1359–1470 (2002).
- [36] Senn, H. M. & Ziegler, T. Oxidative Addition of Aryl Halides to Palladium(0) Complexes: A Density-Functional Study Including Solvation. *Organometallics* 23, 2980–2988 (2004).
- [37] Hartwig, J. F. & Paul, F. Oxidative Addition of Aryl Bromide after Dissociation of Phosphine from a Two-Coordinate Palladium(0) Complex, Bis(tri-*o*-tolylphosphine)Palladium(0). *J. Am. Chem. Soc.* 117, 5373–5374 (1995).
- [38] Chemler, S. R., Trauner, D. & Danishefsky, S. J. Die B-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung: Entwicklung, Untersuchungen zum Mechanismus und Anwendungen in der Naturstoffsynthese. *Angewandte Chemie* 113, 4676–4701 (2001).
- [39] Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21st Century*. (Wiley: 2004). S 13 ff
- [40] Miyaura, N. Cross-coupling reaction of organoboron compounds via base-assisted transmetalation to palladium(II) complexes. *Journal of Organometallic Chemistry* 653, 54–57 (2002).
- [41] Carrow, B. P. & Hartwig, J. F. Distinguishing Between Pathways for Transmetalation in Suzuki–Miyaura Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* 133, 2116–2119 (2011).
- [42] Braga, A. A. C., Morgon, N. H., Ujaque, G. & Maseras, F. Computational Characterization of the Role of the Base in the Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* 127, 9298–9307 (2005).
- [43] Braga, A. A. C., Morgon, N. H., Ujaque, G., Lledós, A. & Maseras, F. Computational study of the transmetalation process in the Suzuki–Miyaura cross-coupling of aryls. *Journal of Organometallic Chemistry* 691, 4459–4466 (2006).
- [44] Amatore, C., Jutand, A. & Le Duc, G. Kinetic Data for the Transmetalation/Reductive Elimination in Palladium-Catalyzed Suzuki–Miyaura Reactions: Unexpected Triple Role of Hydroxide Ions Used as Base. *Chemistry – A European Journal* 17, 2492–2503 (2011).
- [45] van den Hoogenband, A. *et al.* Ruphos-mediated Suzuki cross-coupling of secondary alkyl trifluoroborates. *Tetrahedron Letters* 49, 4122–4124 (2008).
- [46] Mann, G., Shelby, Q., Roy, A. H. & Hartwig, J. F. Electronic and Steric Effects on the Reductive Elimination of Diaryl Ethers from Palladium(II). *Organometallics* 22, 2775–2789 (2003).
- [47] Pérez-Rodríguez, M. *et al.* C–C Reductive Elimination in Palladium Complexes, and the Role of Coupling Additives. A DFT Study Supported by Experiment. *J. Am. Chem. Soc.* 131, 3650–3657 (2009).
- [48] Woodward, R. B. & Hoffmann, R. Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie. *Angewandte Chemie* 81, 797–869 (1969).
- [49] Jean, Y. *Molecular Orbitals of Transition Metal Complexes*. (OUP Oxford: 2005). S 176 ff
- [50] Murrall, N. W. & Welch, A. J. Asymmetrically bonded  $\pi$  ligands: I. Hinging away from metal of substituted allyls: Syntheses of 1-syn-methyl and -phenyl complexes, and the molecular structures of  $(\eta\text{-1-Ph-C}_3\text{H}_4)\text{Pd}(\text{tmeda})\text{BF}_4$ ,  $[(\eta\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Pd}(\eta\text{-1-Ph-C}_3\text{H}_4)]$ , and  $[(\text{phen})\text{Mo}(\text{CO})_2(\text{NCS})(\eta\text{-1-Ph-C}_3\text{H}_4)]$  at 185 K. *Journal of Organometallic Chemistry* 301, 109–130 (1986).

- [51] Diederich, F. Metal-catalyzed cross-coupling reactions. (Vch Verlagsgesellschaft Mbh: 2004).
- [52] Laidler, K. J. A glossary of terms used in chemical kinetics, including reaction dynamics (IUPAC Recommendations 1996). *Pure and Applied Chemistry* 68, 149–192 (1996).
- [53] Kozuch, S. & Martin, J. M. L. The Rate-Determining Step is Dead. Long Live the Rate-Determining State! *ChemPhysChem* 12, 1413–1418 (2011).
- [54] Kozuch, S. & Shaik, S. How to Conceptualize Catalytic Cycles? The Energetic Span Model. *Acc. Chem. Res.* 44, 101–110 (2011).
- [55] Kozuch, S. A refinement of everyday thinking: the energetic span model for kinetic assessment of catalytic cycles. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* 2, 795–815 (2012).
- [56] *Organische Synthese mit Übergangsmetallen*. Von L. S. Hegedus. VCH, Weinheim, 1995. S 19
- [57] Tolman, C. A. Steric effects of phosphorus ligands in organometallic chemistry and homogeneous catalysis. *Chem. Rev.* 77, 313–348 (1977).
- [58] Gusev, D. G. Donor Properties of a Series of Two-Electron Ligands. *Organometallics* 28, 763–770 (2009).
- [59] Behr, A. *Grundlagen Der Angewandten Homogenen Katalyse*: (Wiley VCH Verlag GmbH, 2008). a) S. 86 b) S. 40 c) S. 41
- [60] Miyaura, N. & Suzuki, A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* 95, 2457–2483 (1995).
- [61] Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21st Century*. (Wiley: 2004). S. 2 ff
- [62] Littke, A. F. & Fu, G. C. Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Chlorides. *Angewandte Chemie International Edition* 41, 4176–4211 (2002).
- [63] Wiles, C. & Watts, P. Continuous Flow Reactors, a Tool for the Modern Synthetic Chemist. *European Journal of Organic Chemistry* 2008, 1655–1671 (2008).
- [64] Wang, Z., Chen, G. & Ding, K. Self-Supported Catalysts. *Chem. Rev.* 109, 322–359 (2009).
- [65] Frost, C. & Mutton, L. Heterogeneous catalytic synthesis using microreactor technology. *Green Chemistry* 12, 1687–1703 (2010).
- [66] Greenway, G., Haswell, S., Morgan, D., Skelton, V. & Styring, P. The use of a novel microreactor for high throughput continuous flow organic synthesis. *Sensors & Actuators: B. Chemical* 63, 153–158 (2000).
- [67] Phan, N. T. S., Khan, J. & Styring, P. Polymer-supported palladium catalysed Suzuki-Miyaura reactions in batch and a mini-continuous flow reactor system. *Tetrahedron* 61, 12065–12073 (2005).
- [68] Mennecke, K. & Kirschning, A. Polyionic polymers – heterogeneous media for metal nanoparticles as catalyst in Suzuki–Miyaura and Heck–Mizoroki reactions under flow conditions. *Beilstein J Org Chem* 5, (2009).
- [69] Yamada, Y. M. A. et al. Palladium Membrane-Installed Microchannel Devices for Instantaneous Suzuki-Miyaura Cross-Coupling. *Chemistry: A European Journal* 16, 11311–11319 (2010).
- [70] Ceylan, S., Friese, C., Lammel, C., Mazac, K. & Kirschning, A. Inductive Heating for Organic Synthesis by Using Functionalized Magnetic Nanoparticles Inside Microreactors. *Angewandte Chemie International Edition* 47, 8950–8953 (2008).
- [71] Mehta, V. P. & Van der Eycken, E. V. Microwave-assisted C–C bond forming cross-coupling reactions: an overview. *Chemical Society Reviews* 40, 4925 (2011).
- [72] Leadbeater, N. E. Fast, easy, clean chemistry by using water as a solvent and microwave heating: the Suzuki coupling as an illustration. *Chemical Communications* 2881 (2005).
- [73] Rosana, M. R., Tao, Y., Stiegman, A. & Dudley, G. On the rational design of microwave-actuated organic reactions. *Chem. Sci.* (2012).
- [74] Leadbeater, N. E. & Marco, M. Rapid and Amenable Suzuki Coupling Reaction in Water Using Microwave and Conventional Heating. *The Journal of Organic Chemistry* 68, 888–892 (2003).
- [75] Moseley, J. D. & Kappe, C. O. A critical assessment of the greenness and energy efficiency of microwave-assisted organic synthesis. *Green Chem.* 13, (2011).
- [76] Baxendale, I., Griffiths Jones, C., Ley, S. & Tranmer, G. Microwave Assisted Suzuki Coupling Reactions with an Encapsulated Palladium Catalyst for Batch and Continuous Flow Transformations. *Chemistry, A European Journal* 12, 4407–4416 (2006).
- [77] Bergbreiter, D. E., Osburn, P. L. & Frels, J. D. Mechanistic Studies of SCS-Pd Complexes Used in Heck Catalysis. *Advanced Synthesis & Catalysis* 347, 172–184 (2005).
- [78] Yu, K., Sommer, W., Richardson, J. M., Weck, M. & Jones, C. W. Evidence that SCS Pincer Pd(II) Complexes are only Precatalysts in Heck Catalysis and the Implications for Catalyst Recovery and Reuse. *Advanced Synthesis & Catalysis* 347, 161–171 (2005).



- [79] Hagen, C. M., Widegren, J. A., Maitlis, P. M. & Finke, R. G. Is It Homogeneous or Heterogeneous Catalysis? Compelling Evidence for Both Types of Catalysts Derived from  $[\text{Rh}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}_2]_2$  as a Function of Temperature and Hydrogen Pressure. *J. Am. Chem. Soc.* 127, 4423–4432 (2005).
- [80] Broadwater, S. J. & McQuade, D. T. Investigating PdEnCat Catalysis. *J. Org. Chem.* 71, 2131–2134 (2006).
- [81] Richardson, J. M. & Jones, C. W. Strong evidence of solution-phase catalysis associated with palladium leaching from immobilized thiols during Heck and Suzuki coupling of aryl iodides, bromides, and chlorides. *Journal of Catalysis* 251, 80–93 (2007).
- [82] Weck, M. & Jones, C. W. Mizoroki–Heck Coupling Using Immobilized Molecular Precatalysts: Leaching Active Species from Pd Pincers, Entrapped Pd Salts, and Pd NHC Complexes. *Inorg. Chem.* 46, 1865–1875 (2007).
- [83] Reimann, S. et al. Identification of the Active Species Generated from Supported Pd Catalysts in Heck Reactions: An in situ Quick Scanning EXAFS Investigation. *J. Am. Chem. Soc.* 133, 3921–3930 (2011).
- [84] Cacchi, S. et al. Suzuki–Miyaura cross-coupling of arenediazonium salts catalyzed by alginate/gellan-stabilized palladium nanoparticles under aerobic conditions in water. *Green Chemistry* 14, 317 (2012).
- [85] Noël, T., Kuhn, S., Musacchio, A. J., Jensen, K. F. & Buchwald, S. L. Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions in Flow: Multistep Synthesis Enabled by a Microfluidic Extraction. *Angew. Chem.* 123, 6065–6068 (2011).
- [86] Theberge, A. B. et al. ChemInform Abstract: Suzuki–Miyaura Coupling Reactions in Aqueous Microdroplets with Catalytically Active Fluorous Interfaces. *ChemInform* 41, no (2010).
- [87] Kelly, C. B., Lee, C. (Xiang) & Leadbeater, N. E. An approach for continuous-flow processing of reactions that involve the in situ formation of organic products. *Tetrahedron Letters* 52, 263–265 (2011).
- [88] Ehrfeld, W., Hessel, V. & Löwe, H. *Microreactors: New technology for modern chemistry.* (Vch Verlagsgesellschaft MbH: 2000). S. 1
- [89] Hessel, V., Hardt, S. & Löwe, H. *Chemical micro process engineering: fundamentals, modelling and reactions.* (Vch Verlagsgesellschaft MbH, 2004).
- [90] Ducry, L. & Roberge, D. M. Controlled Autocatalytic Nitration of Phenol in a Microreactor. *Angewandte Chemie* 117, 8186–8189 (2005).
- [91] Roberge, D. M., Ducry, L., Bieler, N., Cretton, P. & Zimmermann, B. Microreactor Technology: A Revolution for the Fine Chemical and Pharmaceutical Industries? *Chemical Engineering & Technology* 28, 318–323 (2005).
- [92] Christen, D. S. *Praxiswissen der chemischen Verfahrenstechnik: Handbuch für Chemiker und Verfahreningenieure.* (Springer DE, 2005). S a) 171 f b) 265 ff c) 201 ff
- [93] Emig, G. & Klemm, E. *Technische Chemie: Einführung in die chemische Reaktionstechnik.* (Springer DE, 2005). S 152
- [94] Surek, D. & Stempin, S. *Angewandte Strömungsmechanik: für Praxis und Studium.* (Vieweg+Teubner Verlag, 2007). S 66
- [95] Eckhardt, B., Hof, B. & Faisst, H. Turbulenzübergang in der Rohrströmung: Die Lösung eines alten Rätsels. *Physik in unserer Zeit* 37, 212–218 (2006).
- [96] Hetsroni, G., Mosyak, A., Pogrebnyak, E. & Yarín, L. P. Fluid flow in micro-channels. *International Journal of Heat and Mass Transfer* 48, 1982–1998 (2005).
- [97] Cussler, E. L. *Diffusion: Mass Transfer in Fluid Systems.* (Cambridge University Press, 1997). a) S 16 b) 237 ff
- [98] Islam, M. A. Einstein–Smoluchowski Diffusion Equation: A Discussion. *Physica Scripta* 70, 120–125 (2004).
- [99] Miyake, R. Micro Mixer with Fast Diffusion. *IEEE* (1993).
- [100] Kockmann, N. *Micro process engineering: fundamentals, devices, fabrication, and applications.* (Vch Verlagsgesellschaft MbH, 2006). S 7 ; S 76 ff
- [101] Kraume, M. *Transportvorgänge in der Verfahrenstechnik: Grundlagen und apparative Umsetzungen.* (Springer DE, 2003). S. 10 ff
- [102] Giancoli, D. C. *Physik.* (Pearson Deutschland GmbH, 2006).
- [103] K. Schubert, J. Brandner, M. Fichtner, G. Linder, U. Schygulla, A. W. *Microstructure Devices for Applications in Thermal and Chemical Process Engineering. Microscale Thermophysical Engineering* 5, 17–39 (2001).
- [104] Koch, M., VandenBussche, K. & Chrisman, R. Micro instrumentation: for high throughput experimentation and process intensification—a tool for PAT. (Vch Verlagsgesellschaft MbH, 2007). S 56
- [105] Hessel, V., Hardt, S., Löwe, H. & Schönfeld, F. Laminar mixing in different interdigital micromixers: I. Experimental characterization. *AIChE Journal* 49, 566–577 (2003).
- [106] Ji, Y. *Flash Chemistry: Fast Organic Synthesis in Microsystems.* (Chichester, UK: Wiley, 2008). S 3ff

- [107] Hessel, V., Löwe, H. & Schönfeld, F. Micromixers—a review on passive and active mixing principles. *Chemical Engineering Science* 60, 2479–2501 (2005).
- [108] Falk, L. & Commenge, J.-M. Performance comparison of micromixers. *Chemical Engineering Science* 65, 405–411 (2010).
- [109] Hessel, V., Hardt, S., Löwe, H. & Schönfeld, F. Laminar mixing in different interdigital micromixers: I. Experimental characterization. *AIChE Journal* 49, 566–577 (2003).
- [110] Löb, P., Pennemann, H., Hessel, V. & Men, Y. Impact of fluid path geometry and operating parameters on I/I-dispersion in interdigital micromixers. *Chemical Engineering Science* 61, 2959–2967 (2006).
- [111] Stroock, A. D. et al. Chaotic Mixer for Microchannels. *Science* 295, 647–651 (2002).
- [112] Schönfeld, F., Hardt, S., Hessel, V. & Hofmann, C. Optimiertes distributives Mischen mittels „chaotischer“ Multilamination. *Chemie Ingenieur Technik* 76, 614–618 (2004).
- [113] <http://www.imm-mainz.de/index.php?id=mixing> (06.02.2013)
- [114] Hertwig, K. & Martens, L. *Chemische Verfahrenstechnik: Berechnung, Auslegung und Betrieb chemischer Reaktoren*. (Oldenbourg Verlag, 2011). S. 333
- [115] Starks, C. M., Liotta, C. L. & Halpern, M. *Phase-Transfer Catalysis: Fundamentals, Applications, and Industrial Perspectives*. (Springer, 1994). Vorwort
- [116] M. Halpern, M. Recent Trends in Industrial and Academic Phase-Transfer Catalysis ACS Symposium Series. 1997
- [117] Trambouze, P. & Euzen, J.-P. *Chemical Reactors: From Design to Operation*. (Editions OPHRYS, 2004). S 184 ff
- [118] Calabrese, R. V., Chang, T. P. K. & Dang, P. T. Drop breakup in turbulent stirred-tank contactors. Part I: Effect of dispersed-phase viscosity. *AIChE Journal* 32, 657–666 (1986).
- [119] Behr, P. D. A., Agar, P. D. D. W. & Jörissen, P. D. J. in *Einführung in die Technische Chemie* (Spektrum Akademischer Verlag, 2010).
- [120] M. Halpern, D. Crick, PTC Communications, 2002, 16, 1-16
- [121] Maruoka, K. *Asymmetric Phase Transfer Catalysis*. (John Wiley & Sons, 2008).
- [122] Vogel, H. E. V. Dehmlow, S. S. *Dehmlow: Phase transfer catalysis*, VCH, Weinheim, New York, 1993, ISBN 3-527-28408-7, 499 Seiten, Preis: DM 188,—. *Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie* 98, 993–993 (1994).
- [123] Naik, S. D. & Doraiswamy, L. K. Phase transfer catalysis: Chemistry and engineering. *AIChE Journal* 44, 612–646 (1998).
- [124] Montanari, F., Landini, D. & Rolla, F. in *Host Guest Complex Chemistry II* (Vögtle, F.) 147–200 (Springer Berlin Heidelberg, 1982).
- [125] Tadaatsu, I., Tomoya, S., G, J. & Shigeo, G. Rate and Selectivity of Phenyl Benzoate Production in Phase-Separable CSTR by Use of Phase Transfer Catalytic System as a Third Liquid Phase. *Kagaku Kogaku Ronbunshu* 29, 534–540 (2003).
- [126] Lee, Y., Yeh, M. & Shih, Y. Phase-Transfer Catalytic Kinetics of the Synthesis of Phenyl Benzoate. *Industrial & Engineering Chemistry Research* 34, 1572–1580 (1995).
- [127] Halpern, M. PTC Communications, Inc. 2000, 13, 3.
- [128] Starks, C. M. Phase-transfer catalysis. I. Heterogeneous reactions involving anion transfer by quaternary ammonium and phosphonium salts. *J. Am. Chem. Soc.* 93, 195–199 (1971).
- [129] Volkov, A. G. *Interfacial Catalysis*. (CRC Press, 2003). S. 159 ff
- [130] Dehmlow, E. V. Phasentransfer-katalysierte Zweiphasenreaktionen in der präparativen organischen Chemie. *Angewandte Chemie* 86, 187–196 (1974).
- [131] Yang, H.-M. & Huang, C.-C. Kinetics for benzylation of sodium phenoxide by liquid–liquid phase-transfer catalysis. *Applied Catalysis A: General* 299, 258–265 (2006).
- [132] Wheeler, C., West, K. N., Liotta, C. L. & Eckert, C. A. Ionic liquids as catalytic green solvents for nucleophilic displacement reactions. *Chem. Commun.* 887–888 (2001).
- [133] D. Zhao, *Catalysis Today* 74, 2000, 157-189
- [134] Olivier-Bourbigou, H., Magna, L. & Morvan, D. Ionic liquids and catalysis: recent progress from knowledge to applications. *Applied Catalysis A: General* 373, 1–56 (2010).
- [135] Link, D. R., Anna, S. L., Weitz, D. A. & Stone, H. A. Geometrically Mediated Breakup of Drops in Microfluidic Devices. *Phys. Rev. Lett.* 92, 054503 (2004).
- [136] Pennemann, H., Löb, P., Hessel, V., Weise, F. & Hardt, S. Flüssig/Flüssig-Dispergierung im Interdigital-Mikromischer. *Chemie Ingenieur Technik* 76, 651–659 (2004).
- [137] Schubert, H. *Emulgiertechnik*. (Behr's Verlag DE, 2010). S 2 ff
- [138] Burns, J. R. & Ramshaw, C. The intensification of rapid reactions in multiphase systems using slug flow in capillaries. *Lab Chip* 1, 10–15 (2001).

- [139] Kashid, M. N. et al. Internal Circulation within the Liquid Slugs of a Liquid-Liquid Slug-Flow Capillary Microreactor. *Industrial & Engineering Chemistry Research* 44, 5003–5010 (2005).
- [140] Ghaini, A., Mescher, A. & Agar, D. W. Hydrodynamic studies of liquid–liquid slug flows in circular microchannels. *Chemical Engineering Science* 66, 1168–1178 (2011).
- [141] Ghaini, A., Kashid, M. N. & Agar, D. W. Effective interfacial area for mass transfer in the liquid–liquid slug flow capillary microreactors. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification* 49, 358–366 (2010).
- [142] Ghaini, A. Untersuchung der flüssig–flüssig Propfenströmung im Kapillar-Mikroreaktor zur Intensivierung stofftransportlimitierter Reaktionen. (2012)
- [143] Diplomarbeit: Petersen, Jan - Phasentransferkatalyse in mikrostrukturierten Reaktorsystemen unter Verwendung von ionischen Flüssigkeiten, 2008
- [144] Fredlake, C. P., Crosthwaite, J. M., Hert, D. G., Aki, S. N. V. K. & Brennecke, J. F. Thermophysical Properties of Imidazolium-Based Ionic Liquids. *J. Chem. Eng. Data* 49, 954–964 (2004).
- [145] Seddon, K. R. Ionic Liquids for Clean Technology. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology* 68, 351–356 (1997).
- [146] Buzzeo, M. C., Evans, R. G. & Compton, R. G. Non-Haloaluminate Room-Temperature Ionic Liquids in Electrochemistry—A Review. *ChemPhysChem* 5, 1106–1120 (2004).
- [147] Rogers, R. D. & Seddon, K. R. Ionic Liquids--Solvents of the Future? *Science* 302, 792–793 (2003).
- [148] Schubert, T. J. S. Ionische Flüssigkeiten - eine Querschnittstechnologie? *Nachrichten aus der Chemie* 53, 1222–1226 (2005).
- [149] Wasserscheid, P. & Welton, T. *Ionic liquids in synthesis*. (Vch Verlagsgesellschaft MbH: 2007). a) S 1 ff b) S 43
- [150] Thomas, J. M. Argon and the Non-Inert Pair: Rayleigh and Ramsay. *Angewandte Chemie International Edition* 43, 6418–6424 (2004).
- [151] Ramsay, W. XXXIV. On picoline and its derivatives. *Philosophical Magazine Series* 5 2, 269–281 (1876).
- [152] P. Walden (1914). "Molecular weights and electrical conductivity of several fused salts". *Bull. Russian Acad. Sci.*: 405–422.
- [153] Hurley, F. H. & Wier, T. P. The Electrodeposition of Aluminum from Nonaqueous Solutions at Room Temperature. *J. Electrochem. Soc.* 98, 207–212 (1951).
- [154] Wilkes, J. S., Levisky, J. A., Wilson, R. A. & Hussey, C. L. Dialkylimidazolium chloroaluminate melts: a new class of room-temperature ionic liquids for electrochemistry, spectroscopy and synthesis. *Inorg. Chem.* 21, 1263–1264 (1982).
- [155] Eiden, P., Liu, Q., Zein El Abedin, S., Endres, F. & Krossing, I. An Experimental and Theoretical Study of the Aluminium Species Present in Mixtures of AlCl<sub>3</sub> with the Ionic Liquids [BMP]Tf<sub>2</sub>N and [EMIm]Tf<sub>2</sub>N. *Chemistry – A European Journal* 15, 3426–3434 (2009).
- [156] Wilkes, J. S. A short history of ionic liquids—from molten salts to neoteric solvents. *Green Chemistry* 4, 73–80 (2002).
- [157] Liu, Q. X., El Abedin, S. Z. & Endres, F. Electroplating of mild steel by aluminium in a first generation ionic liquid: A green alternative to commercial Al-plating in organic solvents. *Surface and Coatings Technology* 201, 1352–1356 (2006).
- [158] Buzzeo, M. C., Evans, R. G. & Compton, R. G. Non-Haloaluminate Room-Temperature Ionic Liquids in Electrochemistry—A Review. *ChemPhysChem* 5, 1106–1120 (2004).
- [159] Holbrey, J. D. & Seddon, K. R. Ionic Liquids. *Clean Technologies and Environmental Policy* 1, 223–236 (1999).
- [160] Endres, F., MacFarlane, D. & Abbott, A. *Electrodeposition from Ionic Liquids*. (John Wiley & Sons: 2008). Vorwort, S. 1
- [161] Yadav, J. ., Reddy, B. V. ., Basak, A. . & Venkat Narsaiah, A. Recyclable 2nd generation ionic liquids as green solvents for the oxidation of alcohols with hypervalent iodine reagents. *Tetrahedron* 60, 2131–2135 (2004).
- [162] Wilkes, J. S. & Zaworotko, M. J. Air and water stable 1-ethyl-3-methylimidazolium based ionic liquids. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* 965 (1992)
- [163] Giernoth, R. Geknickte und verdrehte ionische Flüssigkeiten: neue Wege zu flüssigen Salzen. *Angewandte Chemie* 122, 5740–5741 (2010).
- [164] James H. Davis, J. Task-Specific Ionic Liquids. *Chemistry Letters* 33, 1072–1077 (2004).
- [165] Giernoth, R. Ionische Flüssigkeiten für Spezialaufgaben – von der Katalyse bis zur Analytik. *Angewandte Chemie* 122, 2896–2901 (2010).
- [166] Tang, S., Baker, G. A. & Zhao, H. Ether- and alcohol-functionalized task-specific ionic liquids: attractive properties and applications. *Chemical Society Reviews* (2012).doi:10.1039/c2cs15362a

- [167] Cole, A. C. et al. Novel Brønsted Acidic Ionic Liquids and Their Use as Dual Solvent–Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* 124, 5962–5963 (2002).
- [168] Nockemann, P. et al. Task-Specific Ionic Liquid for Solubilizing Metal Oxides. *The Journal of Physical Chemistry B* 110, 20978–20992 (2006).
- [169] Wang, L., Li, H. & Li, P. Task-specific ionic liquid as base, ligand and reaction medium for the palladium-catalyzed Heck reaction. *Tetrahedron* 65, 364–368 (2009).
- [170] Lou, L.-L. et al. An effective approach for the immobilization of chiral Mn(III) salen complexes through a supported ionic liquid phase. *Tetrahedron Letters* 47, 6513–6516 (2006).
- [171] Wang, Q., Baker, G. A., Baker, S. N. & Col?n, L. A. Surface confined ionic liquid as a stationary phase for HPLC. *The Analyst* 131, 1000 (2006).
- [172] Zhou, Y. & Antonietti, M. Synthesis of Very Small TiO<sub>2</sub> Nanocrystals in a Room-Temperature Ionic Liquid and Their Self-Assembly toward Mesoporous Spherical Aggregates. *J. Am. Chem. Soc.* 125, 14960–14961 (2003).
- [173] Kim, K.-S., Dembereinyamba, D. & Lee, H. Size-Selective Synthesis of Gold and Platinum Nanoparticles Using Novel Thiol-Functionalized Ionic Liquids. *Langmuir* 20, 556–560 (2004).
- [174] Schulz, P. S., Müller, N., Bösmann, A. & Wasserscheid, P. Effective Chirality Transfer in Ionic Liquids through Ion-Pairing Effects. *Angewandte Chemie* 119, 1315–1317 (2007).
- [175] Roth, D., Kohler, F., Haumann, M. & Wasserscheid, P. Kontinuierliche Gasabsorption auf Basis der Supported-Ionic-Liquid-Phase (SILP)-Technologie. *Chemie Ingenieur Technik* 82, 1381–1382 (2010).
- [176] Ye, C., Liu, W., Chen, Y. & Yu, L. Room-temperature ionic liquids: a novel versatile lubricant. *Chem. Commun.* 2244–2245 (2001).
- [177] Giernoth, R. Task-Specific Ionic Liquids. *Angewandte Chemie International Edition* 9999, (2010).
- [178] Lee, S. Functionalized imidazolium salts for task-specific ionic liquids and their applications. *Chem. Commun.* 1049–1063 (2006).
- [179] Giernoth, R. Geknickte und verdrehte ionische Flüssigkeiten: neue Wege zu flüssigen Salzen. *Angewandte Chemie* 122, 5740–5741 (2010).
- [180] Schulz, T. et al. Electronic Effects of para-Substitution on the Melting Points of TAILs. *Chemistry – An Asian Journal* 6, 863–867 (2011).
- [181] Ahrens, S., Peritz, A. & Strassner, T. Maßgeschneiderte Aryl-Alkyl-substituierte ionische Flüssigkeiten (TAAILs) – die nächste Generation ionischer Flüssigkeiten. *Angewandte Chemie* 121, 8048–8051 (2009).
- [182] Meyer, D. & Strassner, T. 1,2,4-Triazole-Based Tunable Aryl/Alkyl Ionic Liquids. *J. Org. Chem.* 76, 305–308 (2011).
- [183] Aschenbrenner, O., Supasitmongkol, S., Taylor, M. & Styring, P. Measurement of vapour pressures of ionic liquids and other low vapour pressure solvents. *Green Chemistry* 11, 1217 (2009).
- [184] Bier, M. & Dietrich, S. Vapour pressure of ionic liquids. *Molecular Physics* 108, 211–214 (2010).
- [185] Jess, A., Große Böwing, A. & Wasserscheid, P. Kinetik und Reaktionstechnik der Synthese ionischer Flüssigkeiten. *Chemie Ingenieur Technik* 77, 1430–1439 (2005).
- [186] Gao, L. & McCarthy, T. J. Ionic Liquid Marbles. *Langmuir* 23, 10445–10447 (2007).
- [187] N. Menshutkin. Beiträgen zur Kenntnis der Affinitätskoeffizienten der Alkylhaloide und der organischen Amine. *Z. Physik. Chem.* 5 589 (1890).
- [188] Xu, D.-Q., Liu, B.-Y., Luo, S.-P., Xu, Z.-Y. & Shen, Y.-C. A Novel and Eco-friendly Method for the Preparation of Ionic Liquids. *Synthesis* 2626–2628 (2003).
- [189] Holbrey, J. D. et al. Efficient, halide free synthesis of new, low cost ionic liquids: 1,3-dialkylimidazolium salts containing methyl- and ethyl-sulfate anions. *Green Chem.* 4, 407–413 (2002).
- [190] Kuhlmann, E., Himmler, S., Giebelhaus, H. & Wasserscheid, P. Imidazolium dialkylphosphates - a class of versatile, halogen-free and hydrolytically stable ionic liquids. *Green Chemistry* 9, 233 (2007).
- [191] Gonzalez, M. A. & Ciszewski, J. T. High Conversion, Solvent Free, Continuous Synthesis of Imidazolium Ionic Liquids In Spinning Tube-in-Tube Reactors. *Org. Process Res. Dev.* 13, 64–66 (2009).
- [192] Cole, A. C. et al. Novel Brønsted Acidic Ionic Liquids and Their Use as Dual Solvent–Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* 124, 5962–5963 (2002).
- [193] Belieres, J.-P. & Angell, C. A. Protic Ionic Liquids: Preparation, Characterization, and Proton Free Energy Level Representation†. *J. Phys. Chem. B* 111, 4926–4937 (2007).
- [194] Fukumoto, K., Yoshizawa, M. & Ohno, H. Room Temperature Ionic Liquids from 20 Natural Amino Acids. *Journal of the American Chemical Society* 127, 2398–2399 (2005).
- [195] Ohno, H. & Fukumoto, K. Amino acid ionic liquids. *Accounts of chemical research* 40, 1122–1129 (2007).
- [196] Yoshizawa, M., Xu, W. & Angell, C. A. Ionic Liquids by Proton Transfer: Vapor Pressure, Conductivity, and the Relevance of ΔpK<sub>a</sub> from Aqueous Solutions. *J. Am. Chem. Soc.* 125, 15411–15419 (2003).

- [197] Seddon, K. R., Stark, A. & Torres, M.-J. Influence of chloride, water, and organic solvents on the physical properties of ionic liquids. *Pure and Applied Chemistry* 72, 2275–2287 (2000).
- [198] Dinarès, I., García de Miguel, C., Ibáñez, A., Mesquida, N. & Alcalde, E. Imidazolium ionic liquids: A simple anion exchange protocol. *Green Chemistry* 11, 1507 (2009).
- [199] Chauvin, Y., Mußmann, L. & Olivier, H. Flüssige 1,3-Dialkylimidazoliumsalze als Lösungsmittel für die Katalyse in Zweiphasensystemen: durch Rhodiumkomplexe katalysierte Hydrierung, Isomerisierung und Hydroformylierung von Alkenen. *Angewandte Chemie* 107, 2941–2943 (1995).
- [200] Fabris, M., Lucchini, V., Noè, M., Perosa, A. & Selva, M. Ionic Liquids Made with Dimethyl Carbonate: Solvents as well as Boosted Basic Catalysts for the Michael Reaction. *Chem. Eur. J.* 15, 12273–12282 (2009).
- [201] Ono, Y. Dimethyl carbonate for environmentally benign reactions. *Catalysis Today* 35, 15–25 (1997).
- [202] Smiglak, M., Hines, C. C. & Rogers, R. D. New hydrogen carbonate precursors for efficient and byproduct-free syntheses of ionic liquids based on 1,2,3-trimethylimidazolium and N,N-dimethylpyrrolidinium cores. *Green Chem.* 12, 491–501 (2010).
- [203] Holbrey, J. D. et al. 1,3-Dimethylimidazolium-2-carboxylate: the unexpected synthesis of an ionic liquid precursor and carbene-CO<sub>2</sub> adduct. *Chem. Commun.* 28–29 (2003).
- [204] Voutchkova, A. M., Feliz, M., Clot, E., Eisenstein, O. & Crabtree, R. H. Imidazolium Carboxylates as Versatile and Selective N-Heterocyclic Carbene Transfer Agents: Synthesis, Mechanism, and Applications. *J. Am. Chem. Soc.* 129, 12834–12846 (2007).
- [205] Smiglak, M. et al. Ionic liquids via reaction of the zwitterionic 1,3-dimethylimidazolium-2-carboxylate with protic acids. Overcoming synthetic limitations and establishing new halide free protocols for the formation of ILs. *Green Chem.* 9, 90–98 (2007).
- [206] Quijano, G., Couvert, A. & Amrane, A. Ionic liquids: Applications and future trends in bioreactor technology. *Bioresource Technology* 101, 8923–8930 (2010).
- [207] Perosa, A. & Zecchini, F. *Methods and Reagents for Green Chemistry: An Introduction.* (John Wiley & Sons: 2007).
- [208] Wasserscheid, P. & Keim, W. Ionische Flüssigkeiten – neue „Lösungen“ für die Übergangsmetallkatalyse. *Angewandte Chemie* 112, 3926–3945 (2000).
- [209] Seddon, K. R., Room-Temperature Ionic Liquids: Neoteric Solvents for Clean Catalysis. *ChemInform* 28, no–no (1997).
- [210] Stegemann, H., Rohde, A., Reiche, A., Schnittke, A. & Füllbier, H. Room temperature molten polyiodides. *Electrochimica Acta* 37, 379–383 (1992).
- [211] Bonhôte, P., Dias, A.-P., Papageorgiou, N., Kalyanasundaram, K. & Grätzel, M. Hydrophobic, Highly Conductive Ambient-Temperature Molten Salts†. *Inorg. Chem.* 35, 1168–1178 (1996).
- [212] Elaiwi, A. et al. Hydrogen bonding in imidazolium salts and its implications for ambient-temperature halogenoaluminate(III) ionic liquids. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* 3467 (1995)
- [213] Krossing, I. et al. Why Are Ionic Liquids Liquid? A Simple Explanation Based on Lattice and Solvation Energies. *J. Am. Chem. Soc.* 128, 13427–13434 (2006).
- [214] CRC Handbook of Chemistry and Physics, 73th ed. (Ed.: D. R. Lide), CRC Press, Boca Raton, 1992.
- [215] Eike, D. M., Brennecke, J. F. & Maginn, E. J. Predicting melting points of quaternary ammonium ionic liquids. *Green Chemistry* 5, 323 (2003).
- [216] Fendt, S., Padmanabhan, S., Blanch, H. W. & Prausnitz, J. M. Viscosities of Acetate or Chloride-Based Ionic Liquids and Some of Their Mixtures with Water or Other Common Solvents. *J. Chem. Eng. Data* 56, 31–34 (2011).
- [217] Ue, M., Takeda, M., Takahashi, T. & Takehara, M. Ionic Liquids with Low Melting Points and Their Application to Double-Layer Capacitor Electrolytes. *Electrochem. Solid-State Lett.* 5, A119–A121 (2002).
- [218] Chiappe, C. & Pieraccini, D. Ionic liquids: solvent properties and organic reactivity. *Journal of Physical Organic Chemistry* 18, 275–297 (2005).
- [219] Every, H. A., Bishop, A. G., MacFarlane, D. R., Orädd, G. & Forsyth, M. Transport properties in a family of dialkylimidazolium ionic liquids. *Physical Chemistry Chemical Physics* 6, 1758 (2004).
- [220] Fernández, A., Torrecilla, J. S., García, J. & Rodríguez, F. Thermophysical Properties of 1-Ethyl-3-methylimidazolium Ethylsulfate and 1-Butyl-3-methylimidazolium Methylsulfate Ionic Liquids. *J. Chem. Eng. Data* 52, 1979–1983 (2007).
- [221] Fannin, A. A. et al. Properties of 1,3-dialkylimidazolium chloride-aluminum chloride ionic liquids. 2. Phase transitions, densities, electrical conductivities, and viscosities. *J. Phys. Chem.* 88, 2614–2621 (1984).
- [222] D. Holbrey, J. & R. Seddon, K. The phase behaviour of 1-alkyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborates; ionic liquids and ionic liquid crystals. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 2133–2140 (1999).

- [223] Emel'yanenko, V. N., Verevkin, S. P. & Heintz, A. The Gaseous Enthalpy of Formation of the Ionic Liquid 1-Butyl-3-methylimidazolium Dicyanamide from Combustion Calorimetry, Vapor Pressure Measurements, and Ab Initio Calculations. *J. Am. Chem. Soc.* 129, 3930–3937 (2007).
- [224] Earle, M. J. et al. The distillation and volatility of ionic liquids. *Nature* 439, 831–834 (2006).
- [225] M. S. S. Esperança, J. et al. Volatility of Aprotic Ionic Liquids — A Review. *J. Chem. Eng. Data* 55, 3–12 (2010).
- [226] Ludwig, R. & Kragl, U. Do We Understand the Volatility of Ionic Liquids? *Angewandte Chemie International Edition* 46, 6582–6584 (2007).
- [227] Wasserscheid, P. Chemistry: Volatile times for ionic liquids. *Nature* 439, 797–797 (2006).
- [228] Beste, Y., Eggersmann, M. & Schoenmakers, H. Extraktivdestillation mit ionischen Flüssigkeiten. *Chemie Ingenieur Technik* 77, 1800–1808 (2005).
- [229] Gordon, J. E. Fused Organic Salts. III.1a Chemical Stability of Molten Tetra-n-alkylammonium Salts. Medium Effects on Thermal R<sub>4</sub>N<sup>+</sup>X<sup>-</sup> Decomposition. RBr + I<sup>-</sup> = RI + Br<sup>-</sup> Equilibrium Constant in Fused Salt Medium. *J. Org. Chem.* 30, 2760–2763 (1965).
- [230] Kolthoff, I. M., Bruckenstein, S. & Chantooni, M. K. Acid-Base Equilibria in Acetonitrile. Spectrophotometric and Conductometric Determination of the Dissociation of Various Acids. *J. Am. Chem. Soc.* 83, 3927–3935 (1961).
- [231] Sowmiah, S., Srinivasadesikan, V., Tseng, M.-C. & Chu, Y.-H. On the Chemical Stabilities of Ionic Liquids. *Molecules* 14, 3780–3813 (2009).
- [232] Widgren, J. A. & Magee, J. W. Density, Viscosity, Speed of Sound, and Electrolytic Conductivity for the Ionic Liquid 1-Hexyl-3-methylimidazolium Bis(trifluoromethylsulfonyl)imide and Its Mixtures with Water†. *J. Chem. Eng. Data* 52, 2331–2338 (2007).
- [233] Yu, G., Zhao, D., Wen, L., Yang, S. & Chen, X. Viscosity of ionic liquids: Database, observation, and quantitative structure-property relationship analysis. *AIChE Journal* 58, 2885–2899 (2012).
- [234] R. Fuerth, Proc. Cambridge, On the theory of the liquid state. *Phil. Soc.*, 1941, 37, 252
- [235] Abbott, A. P. Application of Hole Theory to the Viscosity of Ionic and Molecular Liquids. *ChemPhysChem* 5, 1242–1246 (2004).
- [236] Wasserscheid, P. & Keim, W. Ionic Liquids—New ‘Solutions’ for Transition Metal Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition* 39, 3772–3789 (2000).
- [237] Swatloski, R. P., Holbrey, J. D. & Rogers, R. D. Ionic liquids are not always green: hydrolysis of 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate. *Green Chemistry* 5, 361 (2003).
- [238] Elaiwi, A. et al. Hydrogen bonding in imidazolium salts and its implications for ambient-temperature halogenoaluminate(III) ionic liquids. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* 3467 (1995).
- [239] Leadbeater, N. E. & Marco, M. Rapid and Amenable Suzuki Coupling Reaction in Water Using Microwave and Conventional Heating. *The Journal of Organic Chemistry* 68, 888–892 (2003).
- [240] Carmichael, A., Earle, M., Holbrey, J., McCormac, P. & Seddon, K. The Heck reaction in ionic liquids: A multiphase catalyst system. *Org. Lett* 1, 997–1000 (1999).
- [241] Dere, R., Pal, R., Patil, P. & Salunkhe, M. Influence of ionic liquids on the phase transfer-catalysed enantioselective Michael reaction. *Tetrahedron Letters* 44, 5351–5353 (2003).
- [242] Song, H. et al. Evaluation of ionic liquid soluble imidazolium tetrachloropalladate pre-catalysts in Suzuki coupling reactions. *Catalysis Today*
- [243] Yang, X. et al. Suzuki Coupling Reactions in Ether-Functionalized Ionic Liquids: The Importance of Weakly Interacting Cations. *Organometallics* 27, 3971–3977 (2008).
- [244] Dupont, J., Fonseca, G. S., Umpierre, A. P., Fichtner, P. F. P. & Teixeira, S. R. Transition-Metal Nanoparticles in Imidazolium Ionic Liquids: Recyclable Catalysts for Biphasic Hydrogenation Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* 124, 4228–4229 (2002).
- [245] Wolfe, J. P. & Buchwald, S. L. Ein hochaktiver Katalysator für Aminierung und Suzuki-Kupplung von Arylchloriden bei Raumtemperatur. *Angewandte Chemie* 111, 2570–2573 (1999).
- [246] Braga, A. A. C., Ujaque, G. & Maseras, F. A DFT Study of the Full Catalytic Cycle of the Suzuki–Miyaura Cross-Coupling on a Model System. *Organometallics* 25, 3647–3658 (2006).
- [247] Kozuch, S. & Martin, J. M. L. What Makes for a Bad Catalytic Cycle? A Theoretical Study on the Suzuki–Miyaura Reaction within the Energetic Span Model. *ACS Catalysis* 246–253 (2011).
- [248] Farina, V. High-Turnover Palladium Catalysts in Cross-Coupling and Heck Chemistry: A Critical Overview. *Advanced Synthesis & Catalysis* 346, 1553–1582 (2004).
- [249] Albisson, D. A., Bedford, R. B., Noelle Scully, P. & Lawrence, S. E. Orthopalladated triaryl phosphite complexes as highly active catalysts in biaryl coupling reactions. *Chemical Communications* 2095–2096 (1998).doi:10.1039/a806041j

- [250] Albisson, D. A., Bedford, R. B., Noelle Scully, P. & Lawrence, S. E. Orthopalladated triaryl phosphite complexes as highly active catalysts in biaryl coupling reactions. *Chemical Communications* 2095–2096 (1998).doi:10.1039/a806041j
- [251] Liu, S.-Y., Choi, M. J. & Fu, G. C. A surprisingly mild and versatile method for palladium-catalyzed Suzuki cross-couplings of aryl chlorides in the presence of a triarylphosphine. *Chem. Commun.* 2408–2409 (2001).doi:10.1039/B107888G
- [252] Bedford, R. B. & Cazin, C. S. J. Highly active catalysts for the Suzuki coupling of aryl chlorides. *Chem. Commun.* 1540–1541 (2001).doi:10.1039/B105394A
- [253] Botella, L. & Nájera, C. A Convenient Oxime-Carbo-palladacycle-Catalyzed Suzuki Cross-Coupling of Aryl Chlorides in Water. *Angewandte Chemie* 114, 187–189 (2002).
- [254] Bedford, R. B., Cazin, C. S. J. & Hazelwood (née Welch), S. L. Simple Mixed Tricyclohexylphosphane–Triarylphosphite Complexes as Extremely High-Activity Catalysts for the Suzuki Coupling of Aryl Chlorides. *Angewandte Chemie International Edition* 41, 4120–4122 (2002).
- [255] Bedford, R. B., Butts, C. P., Hurst, T. E. & Lidström, P. The Suzuki Coupling of Aryl Chlorides under Microwave Heating. *Advanced Synthesis & Catalysis* 346, 1627–1630 (2004).
- [256] Lee, D.-H., Jung, J.-Y. & Jin, M.-J. General and highly active catalyst for mono and double Hiyama coupling reactions of unreactive aryl chlorides in water. *Chemical Communications* 46, 9046 (2010).
- [257] Hatanaka, Y. & Hiyama, T. Cross-coupling of organosilanes with organic halides mediated by a palladium catalyst and tris(diethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate. *J. Org. Chem.* 53, 918–920 (1988).
- [258] Nakao, Y. & Hiyama, T. Silicon-based cross-coupling reaction: an environmentally benign version. *Chemical Society Reviews* 40, 4893 (2011).
- [259] Gouda, K., Hagiwara, E., Hatanaka, Y. & Hiyama, T. Cross-Coupling Reactions of Aryl Chlorides with Organochlorosilanes: Highly Effective Methods for Arylation or Alkenylation of Aryl Chlorides. *J. Org. Chem.* 61, 7232–7233 (1996).
- [260] Alacid, E., Nájera, C., Alacid, E. & Nájera, C. Solvent-Less and Fluoride-Free Hiyama Reaction of Arylsiloxanes with Aryl Bromides and Chlorides Promoted by Sodium, *Advanced Synthesis & Catalysis* 348, 348, 945, 945–952, 952 (2006).
- [261] Shi, S. & Zhang, Y. Pd(OAc)<sub>2</sub>-Catalyzed Fluoride-Free Cross-Coupling Reactions of Arylsiloxanes with Aryl Bromides in Aqueous Medium. *J. Org. Chem.* 72, 5927–5930 (2007).
- [262] Ranu, B. C., Dey, R. & Chattopadhyay, K. A one-pot efficient and fast Hiyama coupling using palladium nanoparticles in water under fluoride-free conditions. *Tetrahedron Letters* 49, 3430–3432 (2008).
- [263] Breuch, Denis Diplomarbeit: Methoden zur Phasentransferkatalyse in mikrostrukturierten Reaktorsystemen, 2009
- [264] Williams, M. S., Longmuir, K. J. & Yager, P. A practical guide to the staggered herringbone mixer. *Lab Chip* 8, 1121–1129 (2008).
- [265] Heep, Lena Diplom Arbeit: Untersuchungen zur Phasentrennung bei der Phasentransferkatalyse in mikrostrukturierten Reaktoren, 2011
- [266] Petersen, Jan - Phasentransferkatalyse in mikrostrukturierten Reaktorsystemen unter Verwendung von ionischen Flüssigkeiten, 2008
- [267] Li, J.-G., Hu, Y.-F., Sun, S.-F., Liu, Y.-S. & Liu, Z.-C. Densities and dynamic viscosities of the binary system (water + 1-hexyl-3-methylimidazolium bromide) at different temperatures. *The Journal of Chemical Thermodynamics* 42, 904–908 (2010).
- [268] Green, D. & Perry, R. *Perry's Chemical Engineers' Handbook*, Eighth Edition. (McGraw-Hill Companies, Incorporated, 2007).
- [269] Jovanovich, J. Liquid-liquid microreactors for phase transfer catalysis. at 2012
- [270] Hayashi, S. & Hamaguchi, H. Discovery of a Magnetic Ionic Liquid [bmim]FeCl<sub>4</sub>. *Chemistry Letters* 33, 1590–1591 (2004).
- [271] Gyax, R. Chemical reaction engineering for safety. *Chemical Engineering Science* 43, 1759–1771 (1988).
- [272] Vasiliev, L. L. Heat pipes in modern heat exchangers. *Applied Thermal Engineering* 25, 1–19 (2005).
- [273] McGlen, R., Kew, P. & Reay, D. *Heat Pipes, Fifth Edition: Theory, Design and Applications*. (Butterworth-Heinemann, 2006).
- [274] Diplomarbeit: Axinte, R. Wärmeaustausch in Heat Pipe-kontrollierten mikrostrukturierten Reaktoren und Darstellung von magnetischen Flüssigkeiten. (2009).
- [275] C.B. Minnich, L. Küpper, M.A. Liauw, L. Greiner, Combining reaction calorimetry and ATR-IR spectroscopy for the operando monitoring of ionic liquids synthesis, *Catal. Today* 126 (2008) 191–195.

- [276] A. Große Böwing, A. Jess, Kinetics and reactor design aspects of the synthesis of ionic liquids – experimental and theoretical studies for ethylmethylimidazole ethylsulfate, *Chem. Eng. Sci.* 62 (2007) 1760–1769.
- [277] Löwe, H. et al. Flow chemistry: Imidazole-based ionic liquid syntheses in micro-scale. *Chemical Engineering Journal* 163, 429–437 (2010).
- [278] Schönfelder, D., Fischer, K., Schmidt, M., Nuyken, O. & Weberskirch, R. Poly(2-oxazoline)s Functionalized with Palladium Carbene Complexes: Soluble, Amphiphilic Polymer Supports for C–C Coupling Reactions in Water. *Macromolecules* 38, 254–262 (2004).
- [279] Tundo, P. & Selva, M. The Chemistry of Dimethyl Carbonate. *Acc. Chem. Res.* 35, 706–716 (2002).
- [280] Bomben, A., Selva, M., Tundo, P. & Valli, L. A Continuous-Flow O-Methylation of Phenols with Dimethyl Carbonate in a Continuously Fed Stirred Tank Reactor. *Ind. Eng. Chem. Res.* 38, 2075–2079 (1999).
- [281] Glasnov, T. N., Holbrey, J. D., Kappe, C. O., Seddon, K. R. & Yan, T. Methylation using dimethylcarbonate catalysed by ionic liquids under continuous flow conditions. *Green Chemistry* (2012).
- [282] Chiappe, C., Sanzone, A. & Dyson, P. J. Styrene oxidation by hydrogen peroxide in ionic liquids: the role of the solvent on the competition between two Pd-catalyzed processes, oxidation and dimerization. *Green Chem.* 13, (2011).
- [283] Fabris, M., Lucchini, V., Noè, M., Perosa, A. & Selva, M. Ionic Liquids Made with Dimethyl Carbonate: Solvents as well as Boosted Basic Catalysts for the Michael Reaction. *Chem. Eur. J.* 15, 12273–12282 (2009).
- [284] Fischer J, Siegel W, Bomm V, Fischer M, Mundinger K. DE19836477, BASF AG, Priority: 12.08.1998.
- [285] Huddleston, J. G. et al. Characterization and comparison of hydrophilic and hydrophobic room temperature ionic liquids incorporating the imidazolium cation. *Green Chem.* 3, 156–164 (2001).
- [286] Yuvaraj, S., Balasubramanian, V. . & Palanichamy, M. N-Ethylation of aniline with ethanol or diethyl carbonate over alkali and alkaline zeolites Y and  $\beta$ . *Applied Catalysis A: General* 176, 111–117 (1999).
- [287] R. Burwell, *Manual of Symbols and Terminology of Physicochemical Quantities and Units*, 1975
- [288] Mortimer, U. M. C. E. *Chemie: Das Basiswissen der Chemie*. (Thieme, Stuttgart, 2010). S. 258 ff