

Physikochemische Optimierung von Cycloadditionen  
und Olefinierungen an bifunktionellen Aldehyden in  
Mikroreaktoren

# Dissertation

zur Erlangung des Grades "Doktor der Naturwissenschaften"  
im Promotionsfach Chemie am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von **Dipl. Chem. Dominik Karl**  
geboren am 06.08.1988 in Mainz

9. März 2017



Dekan: [REDACTED]

1. Berichterstatter: [REDACTED]

2. Berichterstatter: [REDACTED]

Tag der mündlichen Prüfung: 18.04.2017



## **Erklärung der Selbstständigkeit**

Die vorliegende Dissertation wurde im Zeitraum vom 01. Februar 2014 bis zum 9. März 2017 am Institut für Organische Chemie des Fachbereichs 09 für Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der Johannes Gutenberg-Universität Mainz unter Betreuung von XXXXXXXXXX angefertigt.

Hiermit versichere ich, Dominik Karl, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen Quellen und Hilfsmittel als die angegebenen verwendet habe.

**Mainz, den 9. März 2017,**

---

Dominik Karl



Hoffnung ist der erste Schritt auf der Straße zur  
Enttäuschung.

- Henry Louis Mencken -



---

## Danksagung

Zuallererst möchte ich an dieser Stelle [REDACTED] meinen Dank aussprechen. Seit mittlerweile sechs Jahren ermöglichen Sie mir in den einzelnen Stadien meines Studiums voran zu kommen und mich beständig weiter zu entwickeln. Ihre Kombination aus sanft lenkendem und humorvoll begleitendem Führungsstil machte sowohl meine Diplomarbeit, als auch meine Promotion zu einer sehr angenehmen Zeit. Sie haben es mir ermöglicht meine Promotion in eigener Verantwortung zu bearbeiten und waren in Sackgassen stets zur Stelle um mich zu ermutigen (zu "schuppsen"), wofür ich Ihnen sehr dankbar bin. Ihr Einsatz für Ihre Mitarbeiter sucht seinesgleichen.

Mein tief empfundener Dank geht auch an [REDACTED], der schon früh meinen Spaß an der Synthesechemie geweckt hat. Etliche Kaffeepausen, Diplomabgaben, Promotionen und (nicht zu vergessen) Abende mit Feuerzangenbowle hätten ohne dich an Farbe verloren. Niemals vergessen werde ich den beiläufig eingestreuten Nebensatz, dass Terephthalaldehyd ein gutes Edukt für Reaktionen an bifunktionellen Aldehyden wäre. Zwar stand ich bereits dann mit einer Mischung aus Erstaunen und Verwirrung im Gang, konnte die Tragweite dieser Idee aber noch nicht fassen.

Lieber Julian (Juuuuliaaaaaan), liebe Evelyn...herrje, vielen Dank! Ihr habt mir immer geholfen, sowohl auf der Arbeit, als auch daneben. Dazu gehört, dass es in Ordnung ist jemanden nach Hilfe zu fragen, wenn man sich vorher nur Mühe gegeben hat das Problem selbst zu lösen. Eure Geduld ist nicht unendlich und sollte daher nicht ohne Rücksicht strapaziert werden. *Demons run when a good man goes to war.* Von euch wurde mir außerdem immer vorgelebt, auch die andere Seite der Medaille zu sehen, hinter die Dinge zu blicken und andere Menschen einfach andere Menschen sein zu lassen.

Lieber Viktor, selten trifft man Menschen die einen selbst schlichtweg zu "mehr" antreiben. Dich zeichnet ein bewundernswerter und breit gefächertes Antriebs aus, dessen Motivation nicht in der ausstehenden Belohnung liegt. An allem was ich die letzten vier Jahre fabriziert habe hast du einen großen Anteil.

Annettchen, du bist für mich die Leitfigur der Selbstkontrolle. Bis heute fasse ich nicht, wie man ohne ein negatives Wort den zerstörerischsten Modulant der Welt erträgt. Getoppt wird das nur von der Leistung, im Angesicht eines *wütenden* Herrn Stopra ein fehlerfreies Lächeln zu bewahren und ihn dann auch noch in ruhiger Stimme zu einem angemesseneren Ton zu ermahnen.

Dank dir, Diana, verebben meine gelegentlichen Wutanfälle mittlerweile nach kurzer Zeit.

---

---

Denn jedes Mal schwebt das Bild von dir in meinen Kopf, wie du am Kaffeetisch sitzt und mit freudestrahlendem Gesicht "Es passiert wieder" sagst. Deine Fähigkeit aus so vielen Dingen noch Spaß zu ziehen, obwohl es anderen Leuten nicht nach Lachen zumute wäre, versuche ich so gut möglich nachzuahmen.

Liebe Nadin, wir haben leider zu wenig Zeit miteinander verbracht, auch wenn dir meine psychischen "Probleme" am Arsch vorbei gehen :D Ich genieße deine trotzig pöbelige Art trotzdem jedes Mal aufs Neue.

Ich möchte in dieser Danksagung auf gar keinen Fall den AK Detert vergessen. Daniel, als du mir irgendwann sagtest, dass du deine Promotion auch bei Deterts machst, dachte ich mir: Das wird gut. Wars dann auch. Besonders finde eine diebische Freude daran, wie die Streuselsache immer weiter eskaliert.

Für mein stark verbessertes Vokabular in Pöbeleien, Sprüchen und Witzen gebührt Nico und Felix besonderer Dank. In den letzten Jahren habe ich mehrfach wegen euch ungeahnt herzlich gelacht. An euch beiden gefällt mir vor allem die Art, wie ihr entrüstet, aber humorvoll, mit den kleinen Ungerechtigkeiten im Leben umgeht.

Für den besonderen Anteil weiblicher Intuition bin ich Natalie und Annette dankbar. Ihr lebt eine bewundernswerte Zielstrebigkeit, kombiniert mit einem fehlerfreien Auge fürs Detail.

Liebe Pia, von meinen Studenten habe ich am meisten Zeit mit dir gehabt. Auch wenn du mich manchmal voller Unverständnis stutzen lässt, machst du einen neugierig darauf, was du als nächstes sagst. Julian und ich vermissen die Geschichten der Gurkenabende sehr.

Großen Dank möchte ich auch meinem ersten Duo, nämlich Martin und Katharina, aussprechen. Ich entschuldige mich dafür euch als Versuchskaninchen für Bachelor-Arbeiten benutzt zu haben. Hoffentlich hat das eure Freude an der Chemie nicht zerstört. Eure Themen hatten eine unverschämt hohe Komplexität, die ihr trotzdem mit Bravour gemeistert habt.

Lieber Basti, danke, dass du dich von selbst um die Bachelorarbeit bei mir bemüht hast, sonst wären wir uns vermutlich nicht begegnet. Letztens kam mir der Gedanke, dass du deinen Spaß am Bouldern vielleicht von uns bekommen hast?

Manchmal sagt man Dinge wie "Mach das einfach so" zu Studenten und rechnet fest damit in zwei Minuten ein Feuer zu löschen. Christoph, stell dir vor wie ich geschaut habe, als du dich tatsächlich einfach mit einem Schraubendreher bewaffnet an die Arbeit gemacht und *einfach so* was solides produziert hast.

---

Liebe Nora, liebe Martha, ihr wart der krönende Abschluss meiner Studentenbetreuung. Man sagt das immer leicht daher, aber mit euch habe ich tatsächlich lieber Kaffee getrunken als mich um meine Arbeit gekümmert. Ihr habt einfach Spaß gemacht. Gerade weil ihr nicht direkt kuscht und mich teils auch völlig unprovoziert angepöbelt habt, waren diese Monate zu super.

Die gesamten Erfahrungen meiner Studienzeit wären nicht ohne meine Eltern, [REDACTED] und [REDACTED], möglich gewesen. Ich erinnere mich heute noch daran, wie wir von meiner Abifeier nach Hause gefahren sind, bei der ich einen Doktorhut aus Pappe bekommen hatte. Damals sagtet ihr, dass ich den in acht Jahren wirklich auf dem Kopf haben werde. Von euch habe ich eine bedingungslose Unterstützung und Liebe erfahren, von der ich mir nicht sicher bin, ob ich sie immer verdient hatte.

Meinen Geschwistern Jens und Nik möchte ich für die, manchmal polarisierende, Inspiration danken mich an der Mikrochemie zu versuchen. Ihr zeigt mir, dass es notwendig ist sowohl einen akademischen Weg zu verfolgen, als auch mal seine Hände zum Bauen zu benutzen.

Meine Nadine, du hast aus erster Hand meine Entwicklung in den letzten drei Jahren erlebt und für jede Situation die richtige Lösung gefunden. Durch dich bin ich lebensfroher und aufgeschlossener geworden, und kann meinen Weg finden ohne jeden Kleinscheiß im Auge zu behalten, weil du hinter mir stehst.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Theorie</b>	<b>3</b>
1.1	Mikroreaktoren . . . . .	3
1.1.1	Eigenschaften von Mikroreaktoren . . . . .	4
1.1.2	Einfluss der Kanalwand . . . . .	6
1.1.3	Spezifische Oberfläche . . . . .	8
1.1.4	Wandbenetzung und Oberflächenspannung . . . . .	9
1.1.5	Strömungsgeschwindigkeit und Volumenströme . . . . .	11
1.1.6	Kennzahlen in der Mikrofluidik . . . . .	12
1.2	Mischung in Mikroreaktoren . . . . .	15
1.2.1	Allgemeines . . . . .	15
1.2.2	Mischkontrollierte Prozesse . . . . .	17
1.2.3	Mischertypen . . . . .	19
1.3	Reaktionszeiten in Mikroreaktoren . . . . .	22
1.4	Heterogene Flüsse . . . . .	25
1.4.1	Zweiphasige Reaktionsführung . . . . .	25
1.4.2	Multiemulsionen . . . . .	32
1.5	Selektivität chemischer Reaktionen . . . . .	38
1.6	Olefinierungsreaktionen . . . . .	42
1.6.1	Allgemeine Grundlagen . . . . .	42
1.6.2	Reaktionsgeschwindigkeit von Wittig-Reaktionen . . . . .	45
1.6.3	Bifunktionelle Carbonylverbindungen in Wittig-Reaktionen . . . . .	46
1.6.4	Wittig-Reaktion im kontinuierlichen Fluss . . . . .	46
1.7	Die Diels-Alder Cycloaddition . . . . .	47
1.7.1	Allgemeines . . . . .	47
1.7.2	Druckabhängigkeit und Volumenänderungen in Cycloadditionen . . . . .	48
1.7.3	Der hydrophobe Effekt . . . . .	48
1.7.4	Anwendung solvophober Effekte in Doppelemulsionen . . . . .	51
<b>2</b>	<b>Auswertung</b>	<b>53</b>
2.1	Olefinierungsreaktionen . . . . .	53
2.1.1	Zielsetzung und Erwartungshorizont . . . . .	53

---

2.1.2	Auswahl der Modellreaktion . . . . .	53
2.1.3	Wittig-Olefinierungen in Mikroreaktoren . . . . .	57
2.2	Cycloadditionen . . . . .	81
2.2.1	Erwartungshorizont und Zielsetzung . . . . .	81
2.2.2	Auswahl des Mikroreaktors . . . . .	82
2.2.3	Vorversuche . . . . .	85
2.2.4	Diels-Alder Reaktionen in W/O/F Doppelemulsionen . . . . .	90
2.2.5	Diels-Alder Reaktionen in F/O/W Doppelemulsionen . . . . .	98
<b>3</b>	<b>Experimentelles</b>	<b>115</b>
3.1	Allgemeines . . . . .	115
3.1.1	Gaschromatographie . . . . .	116
3.2	Cycloadditionen . . . . .	117
3.2.1	Verwendeter Tropfengenerator . . . . .	117
3.2.2	Mikroreaktor zur Durchführung von Diels-Alder Reaktionen . . . . .	117
3.2.3	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV) . . . . .	118
3.2.4	Kalibrierung des Gaschromatographen . . . . .	119
3.2.5	Reaktionsparameter der Vorversuche . . . . .	121
3.2.6	Vermessung von Tropfen in W/O/F Doppelemulsionen . . . . .	122
3.2.7	Reaktionsparameter zur Untersuchung des Shell/Core Verhältnisses in W/O/F Doppelemulsionen . . . . .	126
3.2.8	Vermessung von Tropfen in F/O/W Doppelemulsionen . . . . .	127
3.2.9	Versuche zum Einfluss des S/C Verhältnisses und der gravitations- induzierten Mischung . . . . .	128
3.2.10	Vergleiche der Reaktion in Doppelemulsionen mit etablierten Fluss- mustern . . . . .	129
3.2.11	Versuche zum Einfluss gelöster Substanzen auf die Doppelemulsion	131
3.3	Olefinierungen . . . . .	134
3.3.1	Kalibrierung des Gaschromatographen . . . . .	134
3.3.2	Synthese der Alkylphosphoniumsalze und -phosphonate . . . . .	137
3.3.3	Synthesen der Dicarbonylverbindungen . . . . .	144
3.3.4	Wittig-Reaktionen im kontinuierlichen Fluss . . . . .	145
3.3.5	Reaktionen von 4-Methoxybenzyltriphenylphosphoniumchlorid und Terephthalaldehyd im kontinuierlichen Fluss . . . . .	153
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>159</b>
4.1	Zusammenfassung . . . . .	159

---

---

<b>5 Anhang</b>	<b>163</b>
5.1 Olefinierungsreaktionen an bifunktionellen Molekülen . . . . .	163
5.1.1 NMR-Spektren . . . . .	163
5.1.2 Programmiercode für den Mikrocontroller . . . . .	171
5.2 Cycloadditionen . . . . .	173
Literaturverzeichnis . . . . .	174



## Abkürzungsverzeichnis

Symbol	Bedeutung	Einheit
$\gamma$	Oberflächenspannung	[kg s <sup>-2</sup> ]
$\eta$	Kinematische Viskosität	[kg m <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]
$v_R$	Reaktionsgeschwindigkeit	
$\Delta V$	Reaktionsvolumen	[ml mol <sup>-1</sup> ]
$\Delta V^*$	Aktivierungsvolumen	[ml mol <sup>-1</sup> ]
$\chi$	Molenbruch	dimensionslos
$\chi_c$	Konzentrationsbruch / rel. Anteil	dimensionslos
$Bo$	Bond-Zahl	dimensionslos
$Ca$	Kapillar-Zahl	dimensionslos
$Da$	Damköhler-Zahl	dimensionslos
$Pe$	Péclet-Zahl	dimensionslos
$Re$	Reynolds-Zahl	dimensionslos
$We$	Weber-Zahl	dimensionslos
$A$	Oberfläche	[m <sup>2</sup> ]
AD	Außendurchmesser	[m]
aq.	wässrig	
Äq.	Äquivalente	
$A_{sp}$	Spezifische Oberfläche	[m <sup>-1</sup> ]
$Bo$	Bodenstein-Zahl	dimensionslos
$C$	Umsatz	[%]
$c$	Konzentration	mol L <sup>-1</sup>
CH	Cyclohexan	
$D$	Diffusionskoeffizient	[m <sup>2</sup> s <sup>-1</sup> ]
$D_{ax}$	Dispersionskoeffizient	[m <sup>2</sup> s <sup>-1</sup> ]
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	
DNPH	2,4-Dinitrophenylhydrazin	
EA	Essigsäureethylester	
EDG	<i>Electron donating group</i>	
EOF	Elektroosmotischer Fluss	
EWG	<i>Electron withdrawing group</i>	
F	Fluorierte Phase	
FC-40	Bis(nonafluorbutyl)(trifluormethyl)amin	
FEP	Perfluorethylenpropylen	
FR bzw. $\dot{V}$	Flussrate	[mL min <sup>-1</sup> ]
ID	Innendurchmesser	[m]
$k_R$	Reaktionsrate	[m <sup>3</sup> mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]

<i>L</i>	Charakteristische Länge	[m]
O	Organische Phase	
PCC	Pyridiniumchlorochromat	
PDMS	Poly(dimethyl)siloxan	
PEEK	Polyetheretherketon	
PTFE	Polytetrafluorethylen	
<i>S</i>	Selektivität	dimensionslos
<i>t<sub>R</sub></i>	Retentionszeit	[s]
<i>t<sub>Rk</sub></i>	Reaktionszeit	[s]
<i>u</i>	Fließgeschwindigkeit	[m s <sup>-1</sup> ]
VZ	Verweilzeit (s. <i>t<sub>R</sub></i> )	[s]
W	Wässrige Phase	

# Einleitung

Das interdisziplinäre Feld der Mikrotechnologie ist seit etwa 30 Jahren ein beständig wachsender Teil der chemischen Industrie und Forschung [1]. Die Vorteile der Verwendung von miniaturisierten Reaktionsgefäßen wurden schnell erkannt und in der Biologie, Chemie und Medizin ausgenutzt [2, 3, 4]. Der Begriff der Mikrotechnologie wird daher oft als Dachbegriff verwendet und umfasst sowohl Prozesse im kontinuierlichen Fluss, als auch Reaktionen in kleinsten Reaktionsgefäßen. Ein Glasgefäß mit einem Volumen von einigen Mikrolitern ist ebenso ein Mikroreaktor wie ein Flüssigkeitstropfen in einer Kapillare.

Weil die Umsetzung kleinster Substanzmengen aber nur in der Forschung Bedeutung hat, sind von dem Begriff der Mikroreaktoren auch kontinuierliche Flüsse bzw. Prozesse eingeschlossen, was in der Chemie den Begriff der *Flow Chemistry* prägte. An dieser Stelle ist aber eine Abgrenzung notwendig, denn kontinuierliche Prozesse finden nicht immer zwingend in kleinen Dimensionen statt. Beispielhaft hierfür wären kontinuierliche Destillationen in der Petrochemie oder Kaskadenreaktionen in der pharmazeutischen Chemie, in denen mindestens Substanzmengen im Kilogramm- und Literbereich auf einmal umgesetzt werden. Ein Mikroreaktor liegt definitionsgemäß daher vor, wenn die verwendeten Reaktionsvolumina im reaktiven Teil einer Anlage im sub-Milliliterbereich liegen [5]. Da eine starke Abgrenzung der unterschiedlichen Definitionsansätze aber eine Spaltung in Teilbereiche dieses Forschungsgebietes zur Folge hat, ist eine deutliche Trennung der Anwendungsmöglichkeiten von Mikroreaktoren nicht angebracht. Vor diesem Hintergrund widmet sich diese Arbeit chemischen Prozessen, die unter kontinuierlichen Bedingungen in dünnen Kanälen durchgeführt werden. Der Begriff des Mikroreaktors wird als Beschreibung für ein modular aufgebautes Gesamtsystem, bestehend aus Pumpen, Zulieferkanälen und Mischstrukturen verwendet.

Die Vorteile der Mikrochemie gründen sich hauptsächlich auf den kurzen Weglängen in den Reaktoren. Sämtliche physikalische Transportprozesse laufen in Mikroreaktoren schneller ab. Für den Massentransfer in einer Mischung kann in Mikroreaktoren die Diffusion als Mischprozess genutzt werden, weil diese in den kleinen Dimensionen zu Mischzeiten führt, die in keinem Vergleich zu gerührten Systemen stehen. Sowohl der Wärme- und Massentransfer mit der Umgebung des Reaktors werden außerdem durch das größere Oberfläche-zu-Volumen Verhältnis beschleunigt. In der Mikrotechnologie nutzt man das *square-cube-law* um schnelle Transportprozesse über die Außenwand des Reaktors zu erreichen. Diese Vorteile begünstigen chemische Prozesse, was die wachsende Bedeutung der Flow Chemistry erklärt. Für kontinuierliche chemische Prozesse ist außerdem die präzisere Kontrolle der Reaktionszeit von entscheidender Bedeutung. Da sich die Reaktionszeit über die Kapillarlänge oder die Flussrate genau einstellen lässt, sind Mikroreaktoren der traditionellen Kolbenchemie (Batch-Chemie) in dieser Hinsicht überlegen.

Trotz aller Vorteile ist die Mikrotechnologie keine allgemeingültige Alternative zur etablierten Chemie in Rührkesseln oder Kolben. Der höhere Durchsatz in etablierten Großanlagen macht den Wechsel auf kontinuierliche Anlagen frei nach dem Grundsatz "*never touch a running system*" unrentabel. Die große Stärke und das reale Anwendungsgebiet der Mikrotechnologie liegt in Reaktionen, die durch die intrinsischen Limitationen von Batchsystemen als "unmöglich" bezeichnet werden [1, 6].

Ein gezielter Einsatz von Mikroreaktoren in der Feinchemie bietet ungeahnte Möglichkeiten der Syntheseplanung und fördert Innovationen in der Totalsynthese. In der klassischen organischen Chemie beginnt eine Prozessplanung mit einem Zielmolekül, gefolgt von einer theoretischen Planung möglicher Synthesestrategien, und endet in der experimentellen Bestimmung des idealen Syntheseweges. Die Forschung in der Mikrochemie setzt an anderen Punkten an. Da es unwirtschaftlich ist einen bestehenden Prozess im Mikromaßstab durchzuführen, geht man stattdessen von Reaktionen aus, die nicht erfolgreich durchzuführen sind und analysiert die zugrundeliegende Problematik. Eine genaue Kenntnis der Reaktionseigenschaften wie Kinetik, Temperatur und Mischsensitivität ermöglicht es den limitierenden Faktor zu identifizieren. Anschließend passt man den variablen Mikroreaktor dem Problem an, indem z.B. ein Hochleistungsmischer oder Heatpipes implementiert werden, und führt eine Analyse der restlichen Parameter durch.

Aufgrund der einfachen Verfügbarkeit klassischer Batchmethoden besteht häufig Unsicherheit ob die Verwendung von Mikroreaktoren im Einzelfall lohnenswert ist [7]. Die Beantwortung dieser Frage ist ein Leitmotiv dieser Dissertation. Das Augenmerk der wissenschaftlichen Arbeit lag auf der Analyse organischer Reaktionen und deren dominierender Triebkraft, wobei die Vorteile von Mikroreaktoren auf die physikochemischen Parameter der Reaktionen angepasst wurden. Der Vergleich zur Batchreaktion wurde in jedem Fall gezogen und der Prozess davon ausgehend optimiert.

# Kapitel 1

## Theoretische Grundlagen

### 1.1 Mikroreaktoren

#### Vorangehende Bemerkungen

Zur besseren Verständlichkeit sollen zu Beginn einige Begriffe geklärt werden um Missverständnisse durch unklare Definitionen zu vermeiden.<sup>1</sup>

**Mikroreaktor** Die Gesamtheit einer auf Pumpen, Kanälen und Mischstrukturen basierenden Anlage zur Durchführung chemischer Reaktionen. Das Innenvolumen der Kanäle und Mischer liegt im Mikroliter- bis Millilitermaßstab.

**Batch-** Präfix für makroskopische Vorgänge (*Batch*prozesse) und Teile (*Batch*reaktoren).

**Tropfenreaktor** Ein Flüssigkeitstropfen, der zur Durchführung chemischer Reaktionen genutzt wird. Ein Tropfenreaktor kann als miniaturisierter, wandernder Batchreaktor angesehen werden.

**Slug** Disperse Phase in einem zweiphasigen Fluss, deren Länge größer als der Kanaldurchmesser ist (verformter Tropfen).

**Mikromischer** Allgemein verwendeter Begriff für das Bauteil, in dem die Fluide zusammengeführt werden.

**Verweilelement** Kanalstück, das an den Mikromischer anschließt. Im Verweilelement findet z.B eine Reaktion statt und entspricht der Reaktionszeit im Batch (s. unten).

---

<sup>1</sup>Die hier getroffenen Konventionen sind im Kontext der angegeben Literatur zu sehen, da für viele Begriffe der Mikrofluidik keine verbindlichen Definitionen existieren.

### 1.1.1 Eigenschaften von Mikroreaktoren

#### 1.1.1.1 Dimensionen von Mikroreaktoren

Mikroreaktoren lassen sich anhand der Innenvolumina ihrer Kanäle, den typischen Flussratenbereichen und den in ihnen vorliegenden physikalischen Parametern klassifizieren (Tabelle 1.1). Die kleinsten Vertreter mikrostrukturierter Anlagen sind die Lap-on-Chip Systeme, deren Innenvolumen im sub-Milliliterbereich liegt. Das geringe Volumen macht diese Systeme attraktiv für kostenintensive Substrate, daher werden sie hauptsächlich in der (Bio-)Analytik und in Screening-Experimenten verwendet [8, 3, 9, 10]. Für chemische Reaktionen und Prozessanalysen werden größere Systeme genutzt, da diese höhere Durchsätze ermöglichen. Die Innenvolumina von Mikroreaktoren liegen im Bereich von Millilitern, die Innendurchmesser der Kanäle variieren von 500  $\mu\text{m}$  - 1 cm. Kontinuierliche Systeme mit größeren Ausmaßen zählen zu den Großanlagen und sollen an dieser Stelle nicht näher behandelt werden.

Tabelle 1.1: Dimensionen von kontinuierlich betriebenen Anlagen [11].

	Lap-on-Chip	Mikroreaktoren	Großanlagen
Flussraten	1 - 100 $\mu\text{L min}^{-1}$	0.5 - 100 $\text{mL min}^{-1}$	$\text{L min}^{-1}$
Kanaldurchmesser	100 $\mu\text{m}$	0.1 - 1.5 mm	> 1 cm
Reynoldszahlen	< 10	10 - 3000	oft turbulent
Anwendungsbereich	Analytik, Screening	Chemische Reaktionen	Industrielle Anwendung

#### 1.1.1.2 Aufbau von Mikroreaktoren

##### Pumpentypen

Zur Beförderung von Fluiden (Gase/Flüssigkeiten) werden meist Spritzenpumpen, HPLC-Pumpen [12, 13] oder Peristaltikpumpen [14] verwendet. Da diese Pumpentypen die Fluide über Schrittmotoren oder zwei gegenläufige Pumpenköpfe fördern, ist der Fluidstrom nicht vollständig gleichmäßig, sondern gepulst. In den meisten Anwendungen erzielen Schrittmotoren gute Ergebnisse, in Spezialfällen muss aber auf pulsationsfreies Pumpen zurückgegriffen werden. Erzeugt wird ein pulsationsfreier Strom in der Praxis entweder über elektroosmotischen Fluss (EOF) [15, 16] oder indem das Fluidreservoir mit Überdruck beaufschlagt wird [8]. Pulsationsfreie Strömungen erlauben eine präzisere Zugabe von Re-

aktanden, was gerade in der Biologie von Vorteil ist, sind aber mit größerem apparativen Aufwand verbunden. Im Falle von EOF ist man auf polare Lösungsmittel und Materialien mit polarisierbaren Oberflächen limitiert [17]. Die Förderung von Gasen geschieht direkt aus der Druckflasche, die Flussrate kontrolliert man über *Mass Flow Controller* [18].

### Kanal- und Wandmaterialien

Das Material und die Dimensionen der Kanäle haben einen enormen Einfluss auf die Prozesse im Reaktor. Einige klassische Materialien und deren Anwendungsfelder sind in Tabelle 1.2 aufgelistet. Die Kanäle in Mikroreaktoren können meist wegen des modularen Aufbaus beliebig ausgetauscht werden und werden entsprechend der Anforderungen der Reaktion gewählt. Muss der Prozess bei harschen Bedingungen durchgeführt werden verwendet man Edelstahl, da dieser gegenüber Druck und hohen Temperaturen stabil ist. Kunststoffe werden bevorzugt aufgrund ihrer Flexibilität und Transparenz eingesetzt, sind aber bei erhöhten Drücken und stark erhöhten Temperaturen unbrauchbar. Mischer werden mit Ätz- oder Lithographietechniken aus Glas oder Stahl hergestellt, um starre Strukturen zu erhalten. Die Benetzbarkeit des Wandmaterials hat starke Auswirkungen auf die Strömungsart, den Druckverlust und die Hierarchie von Dispersionen in heterogenen Strömen (Kapitel 1.1.4)

Tabelle 1.2: Beispiele für üblicherweise in Mikroreaktoren verwendete Materialien.

Material	Verwendung	Eigenschaften	Benetzbarkeit
PDMS	Kanäle	flexibel, transparent	hydrophob
Glas	Kanäle, Mischer	transparent, thermisch stabil	hydrophil
Silikon	Kanäle	flexibel, transparent	hydrophil
Edelstahl	Kanäle, Mischer	flexibel, thermisch stabil	hydrophil
PTFE	Kanäle	flexibel, transparent	hydrophob
PEEK	Kanäle	flexibel, oxidationsempfindlich	hydrophob
FEP	Kanäle	flexibel, UV-durchlässig	hydrophob

### 1.1.2 Einfluss der Kanalwand

Die Kanalwand hat einen großen Einfluss auf die Vorgänge im Fluss und ist mitverantwortlich für die Geschwindigkeitsverteilung in homogenen Flüssen, Zirkulationen in heterogenen Flüssen, den Wärmegradienten im Inneren des Kanals und die Hierarchie von tropfenbasierten Flüssen.

#### Viskosität

Fließt ein Fluid durch einen Kanal, herrscht am Kontaktpunkt zwischen Fluid und Kanalwand eine andere Wechselwirkung als im Fördermedium selber. Die Reibung im Fluid lässt sich über die Viskosität  $\eta$  beschreiben (Abbildung 1.1).

$$\tau = \frac{F}{A} = \eta \frac{\partial u}{\partial z} \quad (1.1)$$

Die Viskosität ist eine Reibung, die den Geschwindigkeitsgradienten zwischen einzelnen Fluidschichten verursacht. Die Schubspannung  $\tau$  stellt den Quotienten aus der (vom Fluidstrom) ausgeübten Kraft und der Reibungsfläche dar, und bringt das Fluid zum Fließen. An der Kanalwand sorgen anziehende Wechselwirkungen für eine statische Fluidschicht, die an der Wand haftet und nicht fließt. Die Geschwindigkeit dieser Schicht wird als  $u = 0$  m/s angenommen, zwischen der Kanalwand und der äußersten Fluidschicht herrscht definitionsgemäß eine quasi unendlich große Reibung.

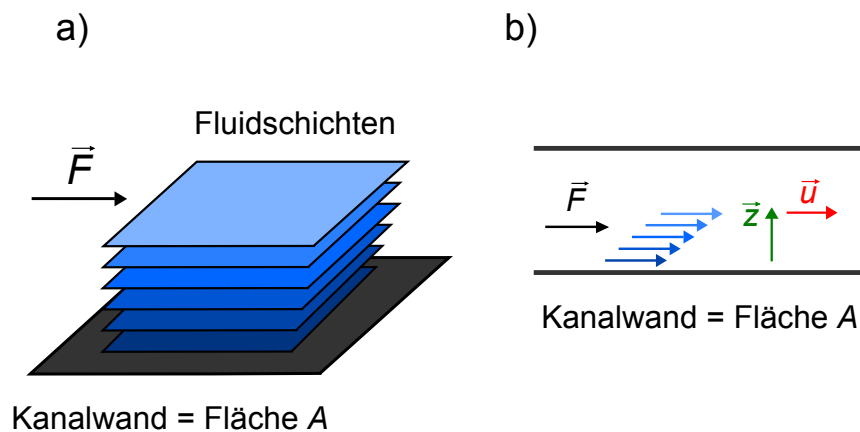


Abbildung 1.1: a) Dreidimensionale Darstellung von gegeneinander scherenden Fluidschichten, auf die eine Kraft einwirkt. b) Vereinfachte Darstellung der aneinander reibenden Fluidschichten im Querschnitt eines Kanals.

### Druckverlust

Der Druckverlust in einem Kanal ist der beobachtete Druckabfall zwischen zwei aufeinander folgenden Stellen entlang der Flussrichtung. Seine Ursache hat er in dissipativen Vorgängen im Fluid, während denen kinetische Energie in Wärme (oder andere Energieformen) umgewandelt wird und damit die Flussgeschwindigkeit sinkt. Es gibt eine Reihe von Vorgängen, die zum Druckverlust beitragen, den Haupteinfluss hat aber die Reibung im System.

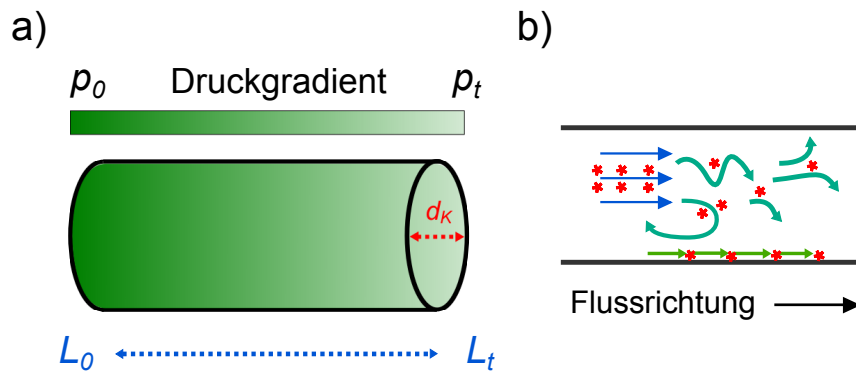


Abbildung 1.2: a) Veranschaulichung des Druckverlustes zwischen zwei Stellen  $L_0$  und  $L_t$  in einem runden Kanal. b) Zum Druckverlust beitragende Dissipationseffekte (rote Sternchen) zwischen Fluidschichten in laminaren (blau) und turbulenten (türkis) Strömen, sowie Strömen an der Kanalwand (grün).

Die Reibung an der Außenwand ist in jedem kontinuierlichen Fluss vorhanden und nicht zu eliminieren. In laminaren Flüssen und turbulenten Flüssen ist der Druckverlust nicht identisch. Im Falle von Turbulenzen lässt sich der Druckverlust aufgrund der chaotisch auftretenden Verwirbelungen nur annähern. Sind im Kanal Mischstrukturen oder Knicke vorhanden, wird die Berechnung des Druckverlustes komplexer. Allgemein lässt sich dieser als die Differenz der Drücke  $p_i$  zwischen zwei Positionen im Kanal definieren (vgl. Abbildung 1.2).

$$\Delta p = p_0 - p_E = \lambda_R \frac{L \rho \bar{u}^2}{2d_K} \quad \text{mit} \quad \lambda_R = \frac{a}{Re} \quad (1.2)$$

Dabei ist  $\lambda_R$  der system-spezifische Reibungsfaktor und  $d_K$  der Kanaldurchmesser [5]. Im turbulenten Fluss wird für  $\lambda_R$  eine Konstante angenommen, da die Art und Intensität der Turbulenzen nicht vorauszusagen sind. Da der Druckverlust invers vom Kanaldurchmesser abhängt, ist für dünne Kanäle ein höherer Druckverlust zu erwarten (Tabelle 1.3).

Tabelle 1.3: Vergleich des Druckverlustes zwischen zwei Mikroreaktoren mit runden Kanälen [19].

Parameter	Reaktor 1	Reaktor 2	$\frac{\text{Reaktor 2}}{\text{Reaktor 1}}$
Kanallänge $L$	0.1 m	$0.1^{-2}$ m	0.1
Kanaldurchmesser $d_R$	$0.1^{-2}$ m	$0.1^{-4}$ m	0.01
Flussgeschwindigkeit $\bar{u}$	$1.0 \text{ m s}^{-1}$	$1.0 \text{ m s}^{-1}$	1
Druckverlust $\Delta p$	$10^{-2}$ mbar	10 mbar	1000

Speziell bei der Entwicklung von Mischstrukturen ist der Druckverlust zu berücksichtigen, da dieser im Betriebsbereich des Mischers nicht zu hoch sein darf [20, 21, 22]. Soll ein höherer Durchsatz erreicht werden, muss das System sorgfältig hinsichtlich seines Kanaldurchmessers und der Flussrate evaluiert werden. Beide erhöhen den Durchsatz der Reaktionslösung, tauschen aber einen kleineren Druckverlust gegen verbesserte Reaktionskontrolle (und umgekehrt) [23]. Der notwendige Energieaufwand zum Ausgleich des Druckverlustes ist bei der Prozessanalyse ebenfalls nicht zu vernachlässigen [24]. In heterogenen Systemen (flüssig/fest) mit katalytisch aktivem Packungsmaterial im Reaktor steigt der Druckverlust enorm an. Eine Lösung dieses Problems ist die Beschichtung der Kanalwand mit dem Katalysator [25] oder die Wahl wenig wechselwirkender Füllmaterialien [26].

### 1.1.3 Spezifische Oberfläche

Abgesehen von der erhöhten Mischeffizienz ist der größte Vorteil der Miniaturisierung von Reaktionsanlagen die erhöhte spezifische Oberfläche  $A_{sp}$ . Definiert ist sie als das Verhältnis zwischen der Oberfläche eines Reaktors und dessen Innenvolumen.

$$A_{sp} = \frac{A}{V} \quad \text{in } [\text{m}^{-1}] \quad (1.3)$$

Für einen 100 mL Rundkolben erhält man z.B. einen Wert von  $A_{sp} = 100$ . In typischen Mikroreaktoren liegen die Innenvolumina bei 100-1000 Mikrolitern, erreicht werden daher Werte für  $A_{sp}$  von mehreren Tausend  $\text{m}^{-1}$  [27]. Ein Tropfen mit 1 mm Durchmesser hingegen ergibt bereits einen Wert von  $\approx 60000$ . Die enorme Oberfläche, in Kombination mit den kurzen Diffusionswegen in Mikroreaktoren, sorgt für einen stark verbesserten Wärme- und Massentransfer über die Oberfläche [28]. Für die chemische Synthese ist spezifische Oberfläche vor allem in der heterogenen Katalyse und in Phasentransferreaktionen von Bedeutung.

### 1.1.4 Wandbenetzung und Oberflächenspannung

An der Kontaktfläche zwischen einer Flüssigkeit und einer Oberfläche, die sowohl ein zweites Fluid als auch die Kanalwand sein kann, kommt es zum Aufbau einer Oberflächenspannung. Die Oberflächenspannung  $\sigma$  (oft auch  $\gamma$ ) ist definiert als die Arbeit, die notwendig ist um eine Fluidfläche  $A$  der Kantenlänge  $L$  um die Weglänge  $\partial x$  zu verformen (Abbildung 1.3a)).

$$\sigma = \frac{dW}{dA} = \frac{F}{2L} \quad \text{mit } dA = Ldx \quad (1.4)$$

Anschaulich ausgedrückt ist die Oberflächenspannung das Resultat überschüssiger Anziehungskraft zwischen den Teilchen der Flüssigkeit (Abbildung 1.3b)). Im Inneren des Fluidkörpers gleichen sich die attraktiven (grün) und repulsiven (rot) Wechselwirkungen in allen Richtungen aus, an der Oberfläche fehlen jedoch Kraftbeträge. Der Überschuss an Anziehungskräften von den übrigen Teilchen führt zu einem Zug ins Innere des Fluids (grüne Pfeile). Diese Vorgänge sind der Grund dafür, dass Fluide ein Bestreben zeigen ihre Oberfläche so klein wie möglich zu halten.

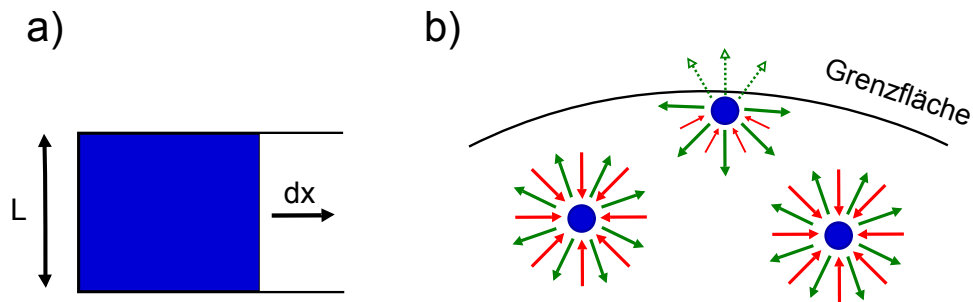


Abbildung 1.3: a) Physikalische Definition der Oberflächenspannung als eine Arbeit pro verformter Fläche. b) Darstellung der Anziehungskräfte zwischen Molekülen in einer Flüssigkeit und an der Grenzfläche.

In der Anwendung stehen die Fluide im Kontakt mit anderen Fluiden oder der Kanalwand. Gleichung 1.4 ist für die Beschreibung von Kontaktflächen zwischen einem Fluid und einer zu benetzenden Oberfläche aber nicht ausreichend. Die Youngsche Gleichung (Gl. 1.5) quantifiziert den Kontaktwinkel  $\Theta$  zwischen einem Fluid und einer Oberfläche aus den Oberflächenenergien  $\gamma_i$  der vorliegenden Phasen.[29] Angepasst für einen heterogenen Fluss aus einer wandbenetzenden  $F1$  und einer dispergierten Phase  $F2$  kann  $\Theta$  ermittelt werden aus:

$$\cos(\Theta) = \frac{\gamma_{W,F1} - \gamma_{W,F2}}{\gamma_{F1,F2}} \quad (1.5)$$

Der Kontaktwinkel setzt sich also zusammen aus der Differenz der Oberflächenenergien beider Fluide mit der Wand, geteilt durch die Oberflächenenergie zwischen den Fluiden. Kleine Kontaktwinkel bedeuten keine Benetzung der Oberfläche, bei vollständiger Benetzung liegt ein Kontaktwinkel von  $\Theta = 180$  vor (Abbildung 1.4).

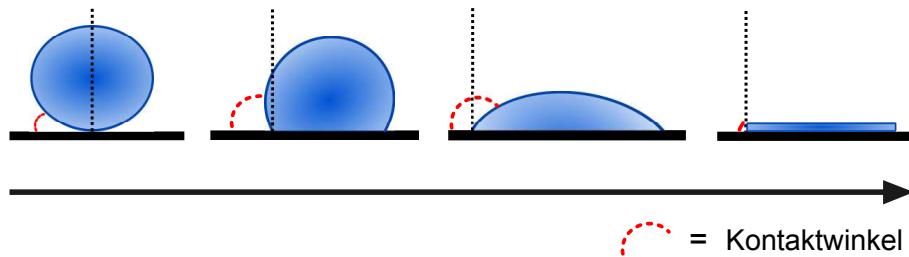


Abbildung 1.4: Kontaktflächen und -winkel eines Fluids mit der Kanalwand.

Die Kenntnis der Benetzungsvorgänge ist für zweiphasige Flüsse von entscheidender Bedeutung. Da heterogene Flüsse meist aus Mischungen von hydrophilen und hydrophoben Flüssigkeiten bestehen, benetzt immer die Flüssigkeit die Wand, deren Oberflächenenergie dort am geringsten ist. Die wandbenetzende Flüssigkeit wird als kontinuierliche Phase (KP), die dispers verteilte Flüssigkeit als disperse Phase (DP) bezeichnet. Hydrophile Flüssigkeiten benetzen hydrophile Kanäle (Glas, PDMS) bevorzugt gegenüber Toluol als hydrophobe Flüssigkeit [30, 31]. Umgekehrt wird Toluol die kontinuierliche Phase darstellen, wenn die Wand aus PTFE besteht.

Je nach Oberflächenspannung und Benetzung können unterschiedlichste Flussmuster eines zweiphasigen Flusses erzeugt werden [32]. Tropfengeneratoren und Phasentrenner funktionieren über die Kombination der Oberflächeneigenschaften der Fluide und der Kanalwand [33]. Die treibende Kraft solcher Abrisse sind Scherkräfte, die durch die hohe Oberflächenspannung hervorgerufen werden. Fließt ein hydrophober Fluidstrom durch einen hydrophilen Kanal, kann ein Tropfenabriss und somit eine Dispersion erzeugt werden, wenn dem Strom eine polare Flüssigkeit zugeführt wird. Die zuvor in Wandkontakt stehende hydrophobe Flüssigkeit wird von der Wand verdrängt, weil daraus ein Gesamtenergiegewinn entsteht [34].

Die Absenkung der Energie im System begründet auch die Wirkung von Tensiden. Es konnte gezeigt werden, dass Partikel als Stabilisatoren für Tropfen eingesetzt werden können, wenn ihre Oberflächeneigenschaften zwischen der kontinuierlichen und der dispersen Phase vermittelnd wirken [35]. Absichtliches "de-wetting", also Entnetzen, wurde eingesetzt um Emulsionen aus unpolaren Monomeren und polaren Medien zu hohlen Polymerstrukturen, sogenannten Polymersomen, reagieren zu lassen. Die flüssigen Monomere benetzen die polare disperse Phase anfangs, verlieren diese Eigenschaft aber mit zunehmendem Polymerisationsgrad. Das polare Medium diffundiert aus seiner Hülle und lässt eine Polymerkugel zurück [36, 37, 38]. In industriellen Prozessen finden Grenzflächeneffekte bei der

Ölförderung Anwendung. Durch Wasserdruck wird das Öl aus den porösen Schichten des ölhaltigen Sediments heraus gedrückt, was nur durch Zugabe von Tensiden möglich ist, die die Oberflächenenergie des Öls senken. Ohne die Modifikation der Oberflächenspannung wäre der Druckverlust zu groß [39].

### 1.1.5 Strömungsgeschwindigkeit und Volumenströme

Die Beschreibungen von Strömungsgeschwindigkeiten und Flussraten unterscheiden sich im physikalischen Sinne vom üblichen Sprachgebrauch in der Mikrochemie, was eine genaue Definition der verwendeten Begriffe notwendig macht. Der Volumenstrom  $\dot{V}$  (Flussrate), beschreibt das Volumen, das sich in einem bestimmten Zeitintervall  $dt$  durch den Kanal bewegt. Die Flussraten in Mikroreaktoren werden meist anwendungsnahen Einheiten, z.B.  $\text{mL min}^{-1}$ , angegeben.

$$\dot{V} = \frac{dV}{dt} \quad \text{in } [\text{m}^3 \text{ s}^{-1}] \quad (1.6)$$

Der Volumenstrom hängt über die Beziehung  $\dot{V} = \bar{u} \cdot A$  mit der mittleren Strömungsgeschwindigkeit  $\bar{u}$  und dem Kanalquerschnitt zusammen (Gleichung 1.7). Die Einheit der Strömungsgeschwindigkeit wird in  $\text{m s}^{-1}$  angegeben, da die Definition von  $u$  ein einzelnes Teilchen des Fluids betrachtet.

$$\bar{u} = \frac{1}{A} \int_A u(x, y) dA \quad \text{in } [\text{m s}^{-1}] \quad (1.7)$$

Eine Integration über alle Teilstücke der Fläche ist notwendig, weil die Strömungsgeschwindigkeit an jeder  $(x,y)$ -Position unterschiedlich ist (Abbildung 1.5). Eine genauere Beschreibung der Ursachen der Geschwindigkeitsverteilung wird in Kapitel 1.3 gegeben.

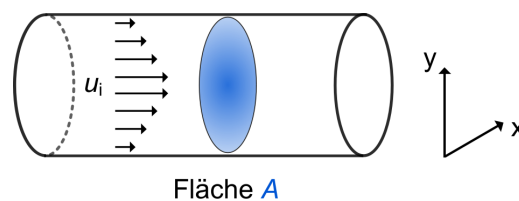


Abbildung 1.5: Darstellung der mathematischen Beschreibung der mittleren Strömungsgeschwindigkeit in einem runden Kanal.

### 1.1.6 Kennzahlen in der Mikrofluidik

Zur Beurteilung von Prozessen oder zur Vorhersage physikalischer Effekte werden in der Fluidik häufig dimensionslose Kennzahlen verwendet. Diese stellen die Auswirkungen der Oberflächenspannung  $\gamma$ , der Viskosität  $\eta$  und Flussgeschwindigkeiten  $\bar{u}$  gegenüber und erlauben eine Aussage darüber, welche physikalische Größe bei gegebenen Parametern den höheren Einfluss auf das Fluid hat. Die Reynolds-Zahl  $Re$  (Gl. 1.8) beschreibt das Verhältnis von Trägheitskräften und Reibungskräften ( $\eta$ ), also die Konkurrenz der Flussgeschwindigkeit gegenüber der bremsenden Reibung.

$$Re = \frac{\text{Trägheitskräfte}}{\text{Reibungskräfte}} = \frac{\bar{u}L\rho}{\eta} \quad (1.8)$$

Mit  $\rho$  der Dichte des Fluids und  $L$  der charakteristischen Länge, also der zurückgelegten Strecke, des Fluids. Der Wert von  $Re$  gibt an, ab wann eine erzeugte Turbulenz in einem Strom bestehen bleibt. Unterhalb eines Wertes von  $Re_{krit} \approx 2040 \pm 10$  zerfallen Turbulenzen von allein, wohingegen sie oberhalb der kritischen Reynoldszahl bestehen bleiben [40, 41]. Bei hohen Viskositäten, beziehungsweise niedrigen  $\bar{u}$ , ist die Reynolds-Zahl niedrig, was für eine laminare Strömung charakteristisch ist. Die Reibung verhindert in diesem Fall eine Dispersion hin zur Kanalwand (Abbildung 1.6). Überwiegt die Flussrate im System die Reibung, ist das Ableiten überschüssiger kinetischer Energie nicht mehr möglich, was zu persistenten Turbulenzen führt. Die Reynolds-Zahl allein ist allerdings kein Garant für das Auftreten von Turbulenzen. Die durch die Molekularbewegung angetriebene Diffusion hängt nicht mit der Reynolds-Zahl zusammen, radiale und axiale Diffusion treten daher sowohl bei hohen, als auch bei niedrigen  $Re$  auf.

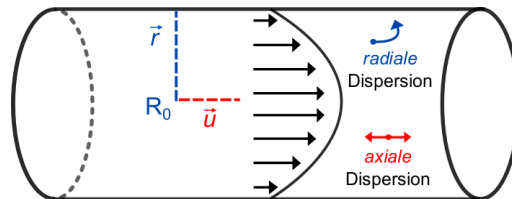


Abbildung 1.6: Radiale und axiale Dispersion in einem runden Kanal.

Die Bodenstein-Zahl  $Bo$  (Gl. 1.9) ist ein Maß für die Durchmischung in einem Flüssigkeitsstrom. Sie erlaubt eine Aussage darüber, wie viele Moleküle von der Konvektion im Vergleich zur Dispersion durch einen Reaktor der Länge  $L$  transportiert werden. Der Quotient aus der Strömungsgeschwindigkeit in einem Reaktor und dem axialen Dispersionskoeffizient  $D_{ax}$  gibt an, in welchem Ausmaß eine Durchmischung in Flussrichtung im Verhältnis zu einer diffusionsgetriebenen Rückvermischung entgegen der Flussrichtung stattfindet. Sehr hohe Werte von  $Bo$  bedeuten eine vollständig unterbundene Rückvermischung.

$$Bo = \frac{\bar{u}L}{D_{ax}} \quad (1.9)$$

Während die Bodenstein-Zahl den Einfluss der Dispersion beschreibt, kann die Péclet-Zahl  $Pe$  als Maß für die Diffusionseinflüsse betrachtet werden. Genau wie  $Bo$  betrachtet  $Pe$  den Quotient aus dem konvektionsgetriebenen Transport mit dem Transport per Diffusion.

$$Pe = \frac{\bar{u}L}{D} \quad (1.10)$$

Die Diffusion wird über den Diffusionskoeffizienten  $D$  einbezogen, der im Allgemeinen kleiner als der Dispersionskoeffizient  $D_{ax}$  ist. In der Chemie ist der Stofftransport von größerer Bedeutung,  $Pe$  kann aber auch für den Wärmetransport verwendet werden.

Die Dispersions- und Diffusionsvorgänge in Mikroreaktoren zu betrachten ist notwendig um deren Einfluss auf Reaktionen beurteilen zu können. Die intrinsische Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion, also die Zeit für eine chemische Transformation ab dem Zusammentreffen der Moleküle ist unabhängig vom Massentransfer, egal ob dispersions- oder diffusionsbedingt. Da Reaktionen aber auf den Kontakt und Transport von Molekülen angewiesen sind, ist es hilfreich die Reaktionsrate mit dem Stofftransport in Verbindung zu bringen. Die Damköhler-Zahl ist für eine Reaktion  $n$ -ter Ordnung der Quotient aus der konzentrationsabhängigen Kinetik  $k_r c_0$  und dem Massentransport durch Diffusion  $D$ .

$$Da = \frac{\text{Reaktionsrate}}{\text{Diffusionsrate}} = \frac{k_r c_0^{n-1} L^2}{2D} \quad (1.11)$$

Dabei steht  $k_r$  für die Ratenkonstante der Reaktion,  $c_0$  für die Reaktandenkonzentration zum Zeitpunkt  $t = 0$  und  $L^2$  für die charakteristische Länge des Reaktors. Anschaulich gesprochen liegt bei  $Da > 1$  der Fall einer Massentransfer-kontrollierten Reaktion, und bei  $Da < 1$  einer kinetisch kontrollierten Reaktion vor. In beiden Szenarien stellt der jeweils kleinere Term den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar. Bei Werten von  $Da \approx 1$  liegt ein Mischfall vor, die Reaktion wird dann sowohl von dem Massentransfer, als auch von der Reaktionsrate deutlich beeinflusst.

In theoretischen Systemen wird von einem idealen *Plug-Flow-Reaktor* (PFR) ausgegangen, für den man ein starres, pfpfenartiges Fluidstück annimmt. In der Realität ist ein PFR quasi unmöglich, wird aber durch *packed-bed* Reaktoren angenähert. In der Chromatographie wird ein Plug Flow angestrebt, um eine möglichst saubere Trennung von Analyten zu erreichen, für die Rückvermischungen hinderlich sind.

Die Bond- oder Eötvös-Zahl ist ein Maß dafür, ab welchem Tropfendurchmesser die Gravitation einen höheren Einfluss auf die Verformung eines Tropfens hat als die Oberflächenspannung. Anschaulicher ausgedrückt erlaubt  $Bo$  eine Vorhersage, ab welchem Gewicht ( $\cong$  Volumen) die Oberflächenspannung den Tropfen nicht mehr in Form halten kann.

$$Bo = \frac{\rho g R^2}{\sigma} \quad (1.12)$$

Für sehr kleine Tropfen ( $Bo < 1$ ) überwiegt die Oberflächenspannung und die damit verbundenen Adhensionskräfte die Schwerkraft. Dispergierte Tröpfchen in einem dichteren Lösungsmittel steigen dann nicht mehr an die Oberfläche und haften an den Kanalwänden.

## 1.2 Mischung in Mikroreaktoren

### 1.2.1 Allgemeines

Meist gehen Beschreibungen einphasiger Reaktionen von einer vollständigen Mischung der Reaktanden aus. Unter einer Mischung versteht man im Laboralltag eine dem Auge nach homogene Mischung. Für langsame Reaktionen ist diese Annahme und eine Mischzeit von 60 s gerechtfertigt, für schnelle Reaktionen müssen Mischeffekte aber im Detail betrachtet werden.

Präzise formuliert handelt es sich bei vollständiger Durchmischung um eine Homogenisierung auf der mikroskopischen (molekularen) Größenskala, in jedem Raumsegment des Reaktionsgefäßes herrscht demnach die gleiche Konzentration  $c_i$  der Reaktanden (Abbildung 1.7). Dem gegenüber steht die makroskopische Durchmischung, bei der keine Konzentrationsgradienten (Schlieren, Farbunterschiede) in der Lösung sichtbar sind. Auf der mikroskopischen Ebene existieren aber noch Bereiche uneinheitlicher Konzentration [42], die zu Problemen wie Wärmestaus [43] und Überreaktionen führen [44].

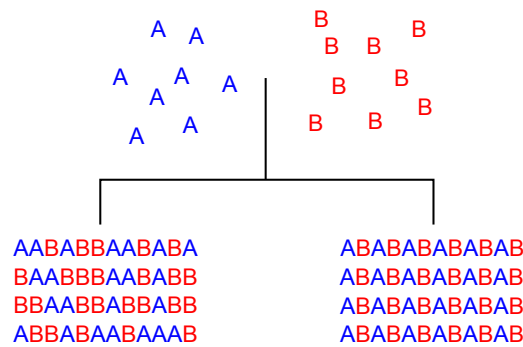


Abbildung 1.7: Makroskopische (links) und mikroskopische Durchmischung zweier Substanzen A,B (schematisch nach [42]).

Die Probleme durch Inhomogenitäten entstehen durch Mischvorgänge auf der Größenskala einiger hundert Mikroliter. Zur Vereinfachung wird an dieser Stelle nur auf Mischprozesse zwischen zwei Flüssigkeiten eingegangen, wobei es sich um Lösungen handeln kann. Werden Flüssigkeiten vereinigt, entstehen an der Eintropfstelle Scherkräfte, die kleine spiralförmige Turbulenzen, sogenannte Eddies, erzeugen [45]. Diese Turbulenzen verteilen die Scherkräfte durch Dissipation, durchmischen die Reaktanden infolgedessen und zerfallen sobald die überschüssige Energie abgebaut ist [42]. Die teil-vermischte Lösung homogenisiert sich im Anschluss durch Diffusion. Die genauen Mechanismen der Eddy-Ausbildung, ihrer Koaleszenz und ihres Zerfalls erfordern komplexe Kenntnisse [46].

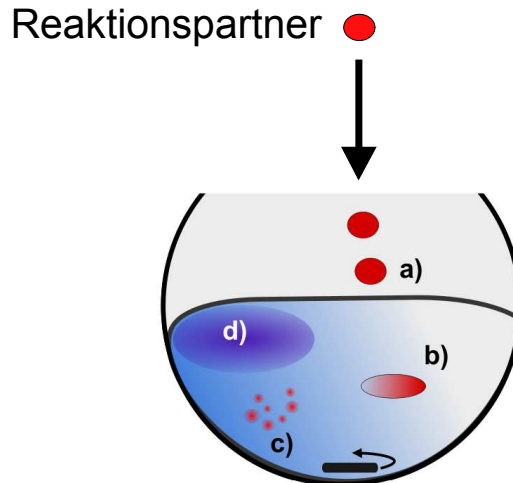


Abbildung 1.8: Mischvorgänge im gerührten Kolben: a) Eintropfen einer Substanz. b) Deformieren des Tropfen mit beginnender Diffusion an der Oberfläche. c) Aufbrechen des Tropfen in einen Eddy aus zirkulierenden Tröpfchen. d) Vollständige Mischung durch Diffusion.

In den Bereichen der Eddies sorgen die Turbulenzen, gekoppelt mit der gleichzeitig stattfindenden Diffusion für eine rasche Durchmischung. Die Diffusion trägt deutlich zur Durchmischung bei, da die Dimensionen der Eddies in der Größenordnung von 1-10  $\mu\text{L}$  liegen [45]. Auf dieser Wegstrecke  $L$  ist die Diffusionszeit  $t_D$  noch sehr kurz.

$$t_D = \frac{L^2}{D} \quad \text{mit} \quad D = \frac{kT}{6\pi\eta r} \quad (1.13)$$

Der Diffusionskoeffizient liegt in typischen Lösungsmitteln bei etwa  $1 \cdot 10^{-5} - 1 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ . Die Größe der turbulenten Bereiche und die auf lange Wege ( $> 0.5 \text{ mm}$ ) langsame Diffusion sind die Hauptgründe, warum die klassische Kolbenchemie in ihrer Mischeffizienz stark gehindert ist. Konzentrationsgradienten und Hot Spots sind bekannte Probleme von Batchprozessen [47], die sowohl in chemischen Reaktionen als auch in Experimenten mit fluoreszierenden Markern beschrieben wurden [48].

Um die daraus entstehenden Probleme zu umgehen, wird in Batchreaktionen entweder die Verdünnung erhöht [49] oder die Temperatur gesenkt [23]. Diese Maßnahmen ziehen erhöhte Reaktionsdauern oder Viskositäten nach sich. Steigt die Viskosität mit einer Temperaturerniedrigung stark an, kann der entschleunigende Effekt der Temperaturerniedrigung durch eine langsamere Diffusion teilweise negiert werden (Gl. 1.13).

Durch mangelnden Massentransfer ausgelöste Einbußen der Selektivität [50] werden gravierender, je reaktiver die Substrate werden [51]. Die größere Mischeffizienz in der Mikrochemie bedeutet aber nicht, dass Batch-Reaktionen grundsätzlich im Nachteil sind. Oft

wird die schnellere Diffusion als der große Vorteil von Mikroreaktoren gegenüber Batch-Reaktoren genannt. Dabei wird aber häufig ignoriert, dass im Batch immer gerührt werden und nicht allein auf die Diffusion angewiesen sind. Im Kolben kann innerhalb von einigen dutzend Sekunden eine homogene Lösung erreicht werden, was deutlich über den Diffusionszeiten in manchen Mikroreaktoren liegt. Von Belang ist die größere Mischgeschwindigkeit in Mikroreaktoren daher nur, wenn ein Mikromischer verwendet wird *und* die Reaktionsgeschwindigkeit größer als die Mischzeit ist.

### 1.2.2 Mischkontrollierte Prozesse

An dieser Stelle muss vorangehend erwähnt werden, dass die folgenden Ausführungen nur für homogene Reaktionsmischungen gelten. Zweiphasige Prozesse sind vielschichtiger und benötigen gesonderte Erklärungen (Kapitel 1.4.1). Zum Verständnis des Einsatzgebietes von Mikromischern ist es praktikabel bei der Klassifizierung von Reaktionen nach ihrer Reaktionsgeschwindigkeit anzusetzen (Tabelle 1.4) [52]. Der Begriff der Reaktionsgeschwindigkeit wird oft gleichbedeutend mit dem Zeitraum zwischen der Vereinigung der Reaktanden und dem vollständigen Umsatz der Unterschusskomponente verwendet, was nicht der korrekten physikalischen Definition entspricht. Verwechselt wird die Reaktionsgeschwindigkeit  $\nu_R$  häufig auch mit der Reaktionsrate (Geschwindigkeitskoeffizient)  $k_R$ .

Tabelle 1.4: Charakteristische Reaktionszeiten in Reaktionen und das Einsatzgebiet von Mikroreaktoren für diese Reaktionen [52].

Typ	Reaktionszeit	Eigenschaften	Nutzen
A	sehr schnell ( $< 1$ s)	diffusions- und mischkontrolliert	"möglich machen" einer Reaktion
B	schnell (10 s - 30 min)	hauptsächlich kinetisch- kontrolliert	Überreaktionen ver- meiden, Optimierung
C	langsam ( $> 30$ min)	kinetisch kontrol- liert	Sicherheitsaspekte

Die Reaktionszeit einer Reaktion ist die Summe der Zeiträume bis es zur Kollision der Reaktionspartner kommt und der intrinsischen Reaktionszeit  $t_{intr}$ , also der Zeit bis die chemische Umwandlung komplett ist. Die Zeit bis zur Kollision kann anschaulicher als die Mischzeit  $t_{mix}$  gesehen werden, wobei diese auch den Stofftransport beinhaltet.

$$t_{Rk} = t_{mix} + t_{intr} \quad (1.14)$$

Man unterscheidet zur Klassifikation von Reaktionen deshalb nach dem jeweiligen Hauptbeitrag an der Reaktionszeit [52]. Ist die zur vollständigen Mischung benötigte Zeit grö-

ßer als die intrinsische Reaktionszeit, ist der Beitrag von  $t_{intr}$  vernachlässigbar und die letztendlich gemessene Reaktionszeit hängt allein von der Mischeffizienz ab. Diesen Fall beobachtet man zum Beispiel bei Säure-Base-Reaktionen, die sehr große Reaktionsraten besitzen. Ist die intrinsische Reaktion langsam, hat die Mischleistung des Systems keinen Einfluss auf die Reaktionszeit. Typische Vertreter dieser Reaktionen sind Esterhydrolysen oder Reaktionen an sterisch anspruchsvollen Substraten [53].

Tabelle 1.5: Charakteristische Reaktionszeiten und deren geschwindigkeitsbestimmende Schritte.

Fall	Limitierender Schritt
$t_{mix} > t_{intr}$	mischkontrolliert
$t_{mix} < t_{intr}$	kinetisch kontrolliert

Für die Mikrochemie ist die Kenntnis des vorliegenden Falls wichtig. Es ist nutzlos in einer kinetisch kontrollierbaren Reaktion einen Mikromischer zu verwenden, da man die Reaktanden problemlos mechanisch mischen kann bevor die Reaktion einen Umsatz zeigt. Im Falle schneller Reaktionen und reaktiver Reagenzien (Metallorganyle) ist die Mikrochemie das Mittel der Wahl, weil ein Batchreaktor schnell an seine Grenzen stößt.

Verändert sich die Kinetik homogener Reaktionen durch eine Temperatur- oder Konzentrationserhöhung, kann eine zuvor kinetisch kontrollierte Reaktion plötzlich abhängig von der Mischeffizienz werden. Dieser Fall tritt häufig auf, wenn im Bereich der *Novel Process Windows*, also unter Druck und Temperaturen über dem Siedepunkt des Lösungsmittels, gearbeitet wird [54]. Der Einsatz der Mikrochemie sollte immer darauf abzielen, die Reaktion an ihr kinetisches Limit zu bringen, weil dann eine präzise Kontrolle über die Vorgänge ausgeübt werden kann.

Das kinetische Limit einer Reaktion ist erreicht, wenn  $t_{Rk} \approx t_{intr}$  ist, also wenn alle Vorgänge die der Reaktion vorausgehen schneller als  $t_{intr}$  ablaufen. Dazu zählen unter anderem die Mischzeit, die Diffusionszeit [55], der Wärmetransfer und der Massentransfer. Letzterer ist ein kritischer Faktor bei Reaktionen über Phasengrenzflächen, aber auch für homogene Reaktionen nicht zu vernachlässigen (Kapitel 1.5). Für den Chemiker bedeutet diese Möglichkeit, Kontrolle über eine breitere Reihe chemischer Reaktionen auszuüben, die vorher nicht kontrollierbar waren (Abbildung 1.9).

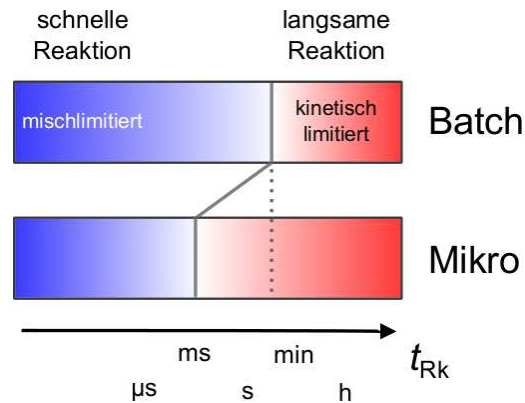


Abbildung 1.9: Erweiterung des kinetisch kontrollierbaren Reaktionszeitsregimes  $t_{Rk}$  durch Einsatz von Mikroreaktoren.

### 1.2.3 Mischertypen

Die Funktionsweise von Mischern wird in aktive und passive Mischprinzipien eingeteilt [56]. Aktiven Mischern wird von außerhalb des Systems Energie zugeführt (Druck, Schall), was im Reaktor Turbulenzen und letztendlich die Mischung verursacht. Da aktive Mischer meist teurer in der Entwicklung und im Betrieb sind werden sie seltener verwendet [21]. Passive Mischer erzeugen advective Turbulenzen und verkürzte Diffusionswege um eine Lösung zu mischen [57, 58]. Die Turbulenzen werden entweder durch die Flussgeschwindigkeit oder die Innenstruktur des Kanals ausgelöst und benötigen keinerlei externe Einflüsse. Die in dieser Arbeit verwendeten Mischer und ihre Funktionsweisen werden im Folgenden genauer beschrieben.

- T-Stücke
- Multilaminationsmischer
- Statische Mischer

Für in Mikroreaktoren vorliegende laminare Flüsse sind T-Stücke und die verwandten Y-Stücke (oft) ungeeignet. Bei kleinen Reynoldszahlen ( $Re < 1-10$ ) entstehen keine Turbulenzen zwischen zwei Flüssigkeitsströmen, die Mischung basiert daher rein auf der Diffusion [1]. Für eine vollständige Durchmischung müssen die Moleküle daher von einer Seite des Kanals zur anderen wandern, was bei Kanaldurchmessern von einigen Hundert Mikrometern bereits unzureichend lange dauert. Die Durchmischung nimmt entlang des Kanals beständig zu, läuft aber in der Kanalmitte schneller ab als an der Wand. Mit einer steigenden Flussrate wird die Mischung sogar langsamer, vorausgesetzt die Strömung ist nicht turbulent [59]. Bei Reynoldszahlen im erhöhten Bereich (400-500) wurde gezeigt, dass kurzlebige Turbulenzen (Eddies) entstehen, die bei ihrem Zerfall homogene Bereiche zurücklassen [60]. Bei sehr hohen Flussraten entstehen wiederum Totzonen im T-Stück,

also Bereiche ohne jegliche Mischvorgänge. Für Reaktionen ohne Anspruch an die Mischzeit oder zum Zusammenführen von Reaktanden die entlang des Kanals gemischt werden sind T-Stücke aber eine simple und daher effektive Wahl.

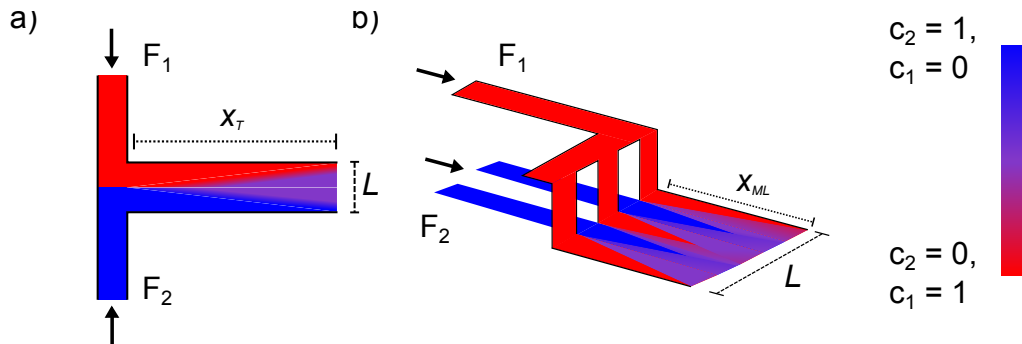


Abbildung 1.10: Schematische Funktionsweise der Mischung zweier Fluide  $F_1$  (rot) und  $F_2$  (blau) in a) T-Stücken und b) Multilaminationsmischern. Die Kanalbreite  $L$  ist in beiden Fällen identisch, für die Distanz bis zur Mischung  $x$  gilt  $x_T \gg x_{ML}$ .

Mit zwei parallelen Flüssigkeitsströmen sind T-Stücke die einfachste Form der Laminationsmischer. Multilaminationsmischer teilen die Flüssigkeitsströme jeweils in viele kleine Ströme auf, die im Anschluss alternierend zueinander geführt werden. Dabei werden die Diffusionsstrecken in kleinere Bruchteile aufgespalten, zwischen denen die Diffusion rasch abläuft (Abbildung 1.10). In einem  $500 \mu\text{m}$  Kanal erzeugt ein Laminationsmischer z.B.  $2 \times 5 = 10$  Ströme, der Diffusionsweg beträgt dann nur noch  $50 \mu\text{m}$ . Für 32 Fluidschichten konnten Mischzeiten von nur 15 ms gemessen werden [61, 62]. Laminationsmischer sind ein fester Standard für mischsensitive Reaktionen, speziell in der *Flash Chemistry* [23], und können auch für den gezielten Aufbau von Polymerstrukturen benutzt werden [63]. In dieser Arbeit wurde ein SIMM-V2 (Slit Interdigital Micro Mixer) des Fraunhofer ICT-IMM (ehemals IMM) verwendet, der zusätzlich zur Lamination noch eine Lochblende am Auslass besitzt, die Turbulenzen erzeugt.

Statische Mischer erzeugen durch ihr Kanaldesign turbulente Strömungen, wie in Heringbone-Mischern, oder funktionieren nach dem *split-and-recombine*-Prinzip (SAR). Dabei werden zwei Fluidströme erst in eine vertikal-parallele Strömung gebracht und anschließend entlang der horizontalen Achse aufgeteilt. Die geteilten Ströme werden anschließend wieder vertikal-parallel zueinander angeordnet, was in  $n$ -Schritten die Zahl der Fluidschichten um  $n^2$  potenziert (Abbildung 1.11).

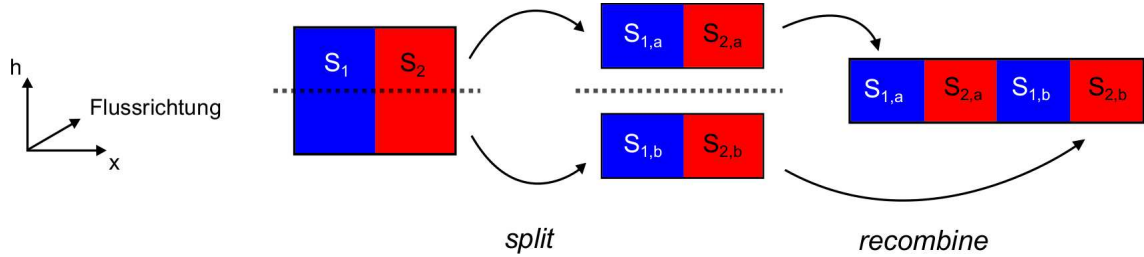


Abbildung 1.11: Funktionsweise eines *split-and-recombine*-Mischers (Raupenmischer) in Kanälen der Breite  $x$  und Höhe  $h$ . Die Flussrichtung ragt in die Papierebene hinein.

Die Wahl des Mischers hängt stark vom geplanten Prozess ab. Für Reaktionen im vorwiegend kinetisch kontrollierten Bereich sind T-Stücke eine effektive Wahl, da der mit feinen Mischstrukturen verbundene Druckverlust umgangen werden kann. Für mischensitive Reaktionen entscheidet der benötigte Durchsatz der Reaktionslösung die Wahl des Mischers. Werden Flussraten  $> 3 \text{ ml min}^{-1}$  benötigt, ist ein statischer Mischer dem Multilaminationsmischer im Allgemeinen überlegen, weil der Druckverlust niedriger ist. Für übliche Flussraten und sehr schnelle Reaktionen sind Multilaminationsmischer die beste Wahl.

### 1.3 Reaktionszeiten in Mikroreaktoren

In klassischen Kolben- und Kesselreaktoren bewegt sich die Reaktionsmischung nur im Kolben, also ist die Reaktionszeit gleich der verstrichenen Zeit zwischen der Vereinigung der Reaktanden und dem Abbruch durch Quenchen. In Mikroreaktoren wandern die gelösten Substanzen mit einer Geschwindigkeit  $\bar{u}$  über eine Distanz  $L$ . Die Reaktionszeit wird deshalb auch als Verweilzeit  $VZ$  im Reaktor bezeichnet. Mit der Kenntnis der Flussrate<sup>2</sup> und der Länge des Reaktors  $L$  lässt sich die Verweilzeit berechnen.

$$VZ = \frac{L \cdot A}{\bar{u}} = \frac{V_K}{\dot{V}} \quad (1.15)$$

Dabei stellt  $A$  Querschnitt den Kanals,  $\dot{V}$  die Flussrate in  $\text{ml min}^{-1}$  und  $V$  das Innenvolumen des Kanals dar. Die beiden Formeln stehen für die physikalisch korrekte, beziehungsweise für die in der Praxis angewandte Definition der Verweilzeit. Stark vereinfacht betrachtet ist der Fluss in einem Mikroreaktor ein Fluidzylinder, der durch den Kanal geschoben wird (Abbildung 1.12). Präziser ist die Betrachtung des Fluidstroms als eine Aneinanderreihung von vielen Fluidsegmenten, die durch das Verweilelement wandern. Das Modell des sogenannten *Plug Flows* definiert die Segmente an aufeinanderfolgenden Positionen ( $L_1, L_2, L_3$ ) im Kanal als fließende, voneinander abgetrennte Kolben zu unterschiedlichen Zeitpunkten ( $t_1, t_2, t_3$ ) [64]. Für den *Plug Flow* wird von einem laminaren Fluss ohne radiale und axiale Dispersion und Diffusion ausgegangen. Ein nicht idealer *Plug Flow* kann in der Realität genutzt werden um schnell Substanzbibliotheken aufzustellen, indem alternierend Plugs mit Substratlösungen und Plugs mit reinem Lösungsmittel in den Kanal injiziert werden [20, 65].

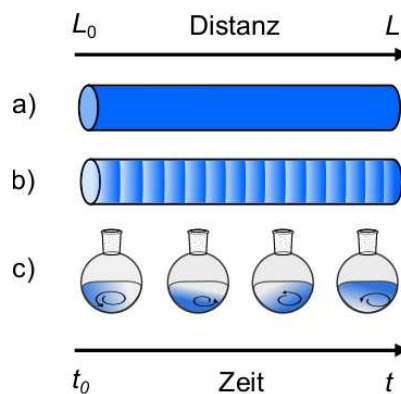


Abbildung 1.12: Verdeutlichung der Äquivalenz von Distanz und Zeit im a) makroskopischen Fluss, b) *Plug Flow* und c) in Batch-Reaktoren.

<sup>2</sup>In der Praxis häufiger  $\dot{V}$  in  $\text{ml/min}$  anstelle von  $\bar{u}$

Ein idealer *Plug Flow* ist in der Regel nicht zu erreichen. Zum einen sorgt die Reibung der Fluidschichten für eine Geschwindigkeitsverteilung des Flusses, zum anderen beeinflussen zufällige Diffusionsprozesse und Flussraten-abhängige Dispersionseffekte Vermischungen in axialer und radialer Richtung im Kanal. Die resultierende Flussgeschwindigkeit wird primär von Reibungseffekten verursacht und hängt von der radialen Position  $r$  einer Fluidschicht im Kanal ab. Die Abhängigkeit der Flussgeschwindigkeit  $u$  vom Kanaldurchmesser  $R_0$  lässt sich über das Hagen-Poiseuille-Gesetz berechnen.

$$u(r) = u_{max} \left[ 1 - \left( \frac{r}{R_0} \right)^2 \right] \quad (1.16)$$

Das parabolische Geschwindigkeitsprofil hat zur Folge, dass in homogenen Flüssen die maximale Flussgeschwindigkeit in der Mitte des Kanals erreicht wird und die äußerste Fluidschicht an der Kanalwand haftet ( $u(r_{max}) = 0$ ) (Abbildung 1.6). Die stillstehende Wandbenetzung (*no-slip* Randbedingung) ist von Bedeutung wenn zweiphasige Flüsse betrachtet werden [66, 67]. Alle nicht durch die Geschwindigkeitsverteilung verursachten Abweichungen vom idealen Plug Flow werden durch das Dispersionsmodell (Gl. 1.17) beschrieben. Der Konzentrationsgradient über die Zeit setzt sich danach additiv aus dem Stofftransport per Konvektion (Fluss) und Dispersion zusammen.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \underbrace{-u \frac{\partial c}{\partial x}}_{\text{Konvektion}} + \underbrace{D_{ax} \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}}_{\text{Dispersion}} \quad \text{mit } D_{ax} = D + \chi \frac{u^2 d_R^2}{D} \quad (1.17)$$

Für eine vollständige Beschreibung muss der Stofftransport im dreidimensionalen Raum berücksichtigt werden. Normiert man die Zeit auf die mittlere Verweilzeit  $\bar{u}$  mit  $\Theta = \frac{t}{\bar{u}} = \frac{t u}{L}$  und die Länge auf  $X = \frac{x}{L}$  erhält man für den Stofftransport über die normierte Zeit  $\Theta$ :

$$\frac{\partial C}{\partial \Theta} = - \frac{\partial C}{\partial X} + \frac{D_{ax}}{uL} \frac{\partial^2 C}{\partial X^2} \quad (1.18)$$

Der Faktor  $\frac{D_{ax}}{uL}$  ist identisch mit der inversen Bodenstein-Zahl  $Bo^{-1}$  (Gleichung 1.9) und wird als Dispersionszahl eines Reaktors bezeichnet. Diese ist ein direkter Indikator für die durch Dispersion verursachte Verweilzeitverteilung, wobei hohe Werte ( $Bo^{-1} \rightarrow \infty$ ) eine breite Verteilung und kleine Werte ( $Bo^{-1} \rightarrow 0$ ) geringe Verluste durch Dispersion bedeuten.

Dieses Problem kann z.B. zur Folge haben, dass bei Polymerisationen in Mikroreaktoren die Polydispersität vom idealen Wert abweicht, weil die lebenden Polymerketten keine einheitliche Verweildauer im Reaktor haben [68, 69]. Simulationen bestätigen diesen Effekt und quantifizieren den Einfluss der Rückvermischung auf RAFT-Polymerisationen in

Plug Flow Reaktoren und für in Reihe geschaltete Batchreaktoren (CSTR - *continuous stirred-tank reactor*) [70]. Rückvermischungen treten auch in makroskopischen Kanälen auf. Zum Beispiel ist die axiale Dispersion ein unerwünschter Effekt in der Säulenchromatographie, da die Auftrennung der Analyten durch sie schwieriger wird. Eine Lösung für die Rückvermischung in kontinuierlichen chemischen Reaktionen sind gefüllte Kanäle (packed-bed Reaktoren), weil so genug Wandmaterial vorhanden ist, dass kein großer Unterschied zwischen den Reibungskräften (Wand/Fluid, Fluid/Fluid) mehr besteht.

## 1.4 Heterogene Flüsse

Bei der Durchführung heterogener Prozesse profitiert man stark von den Vorteilen mikrostrukturierter Anlagen. Im Zentrum solcher Reaktionen steht grundsätzlich die Phasengrenzfläche, deren spezifische Oberfläche  $A_{sp}$  in Mikroreaktoren enorm vergrößert wird. Man muss sich vor Augen halten, dass die Transportgeschwindigkeit *eines* Moleküls über die Phasengrenzfläche nicht von der Größe der Grenzfläche beeinflusst wird. In Tropfen erhöht sich die für Phasenübergänge zur Verfügung stehende Oberfläche, wodurch pro Zeiteinheit mehr Transporte stattfinden können.

Die Erforschung heterogener Reaktionen in Mikroreaktoren sucht gleichzeitig nach Möglichkeiten die spezifische Oberfläche der reaktiven Phasen zu vergrößern und den Stofftransport in einer Phase zu beschleunigen. Die Möglichkeiten der Reaktionsführung und die zugrundeliegenden physikalischen Gesetze werden im Folgenden anhand von zwei- und mehrphasigen Flüssen gezeigt.

### 1.4.1 Zweiphasige Reaktionsführung

#### Physikalische Einflüsse auf die Bildung von zweiphasigen Flüssen

Die Ausbildung einer Grenzfläche zwischen zwei Fluiden kann über deren physikalische Eigenschaften vorhergesagt werden. Die Form der Grenzfläche wird über das Zusammenspiel verformender und zusammenhaltender Effekte bestimmt, wobei die Grenzflächenspannung  $\sigma$  immer der Gegenspieler der verformenden Kräfte ist. Diese Effekte können, wie Turbulenzen im homogenen Fluss (Kapitel 1.1.6), über dimensionslose Kennzahlen quantifiziert werden. Der Quotient aus viskosen Kräften (Scherkräfte) und der Oberflächenspannung wird als Kapillarzahl  $Ca$  bezeichnet, die üblicherweise im Bereich von  $10^{-3}$  -  $10^1$  liegt [71]. Die Oberflächenspannung sorgt dafür, dass eine dispergierte Phase eine Kugelform (Tropfen) annimmt, was durch die Viskosität und die Flussrate der kontinuierlichen Phase verhindert wird.

$$Ca = \frac{\eta \bar{u}}{\sigma} \quad (1.19)$$

Die Verformung eines Tropfen kann zusätzlich zur Viskosität noch von der Trägheit des Fluids beeinflusst werden. Wird ein Tropfen durch die Scherkräfte der Strömung deformiert, zieht die Oberflächenspannung ihn zurück in die stabile Kugelform. Die Trägheit des Fluids wirkt dem entgegen und muss zur Ausbildung eines Tropfens von der Oberflächenspannung übertroffen werden.

$$We = \frac{\rho d \bar{u}^2}{\sigma} \quad (1.20)$$

Mit  $d$  dem Durchmesser der dispersen Phase. Die Weber-Zahl ist eine Kennzahl für das Verhältnis der Trägheitskräfte zur Oberflächenspannung. Sobald die Trägheitskräfte die Oberflächenspannung übertreffen ( $We > 1$ ) kommt es zum sogenannten *Entrainment*, also dem Mitreißen von Tropfen. Im Fluidstrom kommt es dann nicht mehr zum Abriss einzelner Tropfen, sondern zu einem wellenförmig deformierten Ringstrom (*Jet*). Nach einer systemspezifischen Distanz bricht das instabile System zusammen und es kommt zum Abriss (Abbildung 1.13). Der endgültige Abriss des Tropfens wird von zufälligen Unregelmäßigkeiten im Fluss verursacht, die an mehreren Stellen entstehen können und an der stärksten Ausprägung zur Tropfenbildung führen. Diese Schwachstellen im sogenannten *Jetting* Regime werden Rayleigh-Plateau-Instabilitäten genannt [72, 73, 74].

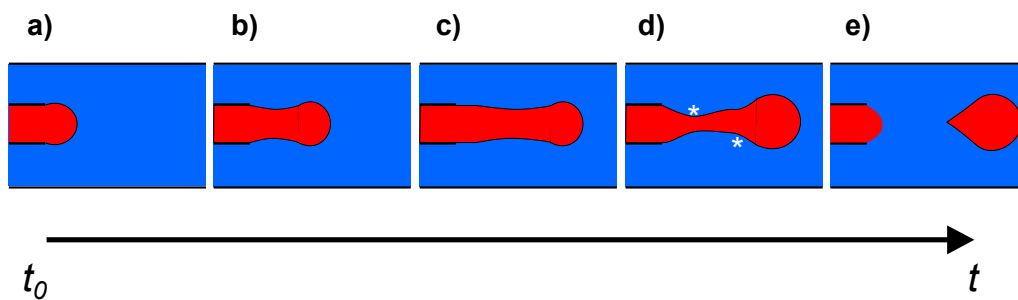


Abbildung 1.13: Tropfenabriss im Jetting Regime bei hohen Kapillar- und Weber-Zahlen. a-c) Ausbildung des Jettings. d) Auftreten von Instabilitäten. e) Energiegewinn durch Tropfenabriss.

Das Jetting tritt erst auf, wenn die Bedingung  $Ca + We \geq 1$  erfüllt ist. Dominiert die Oberflächenspannung die verformenden Kräfte im System, erfolgt die Tropfenbildung im *Dripping*-Regime. Dieses zeichnet sich durch einen einfachen Tropfenabriss am Auslass der dispersierten Phase aus. Als klassisches Beispiel für den Übergang vom Dripping ins Jetting-Regime wird oft der Strahl aus einem Wasserhahn angeführt. Durch vorsichtiges Öffnen des Hahns kann man den Übergang zwischen den beiden Effekten an einem makroskopischen Beispiel sichtbar machen.

Bei kleinen Werten für  $Ca$  und  $We$  füllen die Tropfen den Großteil des Kanals aus. Die Einteilung geschieht in diesem Falle nach der Wandbenetzung. Abhängig vom Kontaktwinkel (Kapitel 1.1.4) einer Flüssigkeit mit der Kanalwand liegt eine teilweise oder eine vollständige Benetzung dieser durch die kontinuierliche Phase vor (Abbildung 1.14).

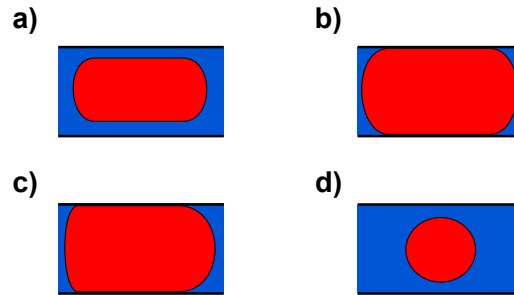


Abbildung 1.14: a) Slug Flow ohne Wandbenetzung. b) Slug Flow mit Wandbenetzung. c) Slug Flow mit Wandbenetzung und unsymmetrischer Form. d) Tropfenfluss.

Im Allgemeinen besteht ein dünner Kontaktfilm der kontinuierlichen Phase an der Wand, der, entgegen der *no-slip-condition*, nicht statisch ist [75, 76]. In Abhängigkeit der Flussrate, Viskositäten und Oberflächenspannungen beider Fluide können sich verschiedenste Flussmuster ausbilden [77, 78]. Die Grenzen der Flussprofile verschieben sich mit den physikalischen Eigenschaften der Fluide (Abbildung 1.15).

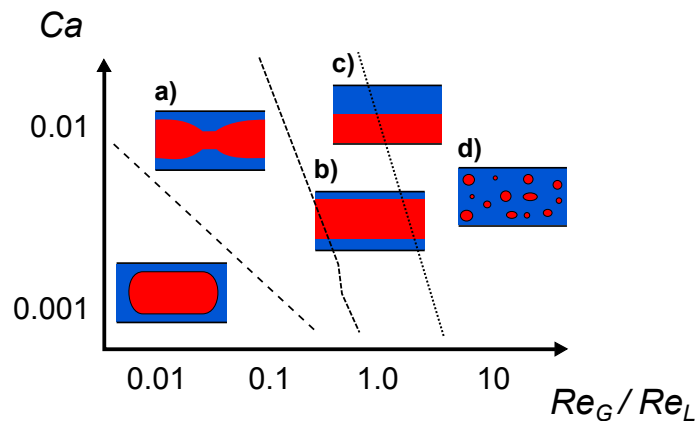


Abbildung 1.15: Flussregime eines zweiphasigen  $N_2$ /Wasser-Gemisches in Abhängigkeit von der Kapillar-Zahl und dem Verhältnis der Reynolds-Zahlen. a) Slug-Ring-Strömung. b) Ringströmung. c) Gestapelte Strömung. d) Bläschenströmung (schematisch nach [77]).

Der Einfachheit halber wird im Folgenden der Begriff des *segmentierten* Flusses verwendet. Dieser kann als Überbegriff für alle Flussregime verwendet werden, bei denen vollständig abgegrenzte Segmente der dispergierten Phase durch den Kanal wandern und nicht miteinander in Kontakt kommen. Daher fallen Ringströmungen und gestapelte Strömungen nicht unter diesen Sammelbegriff, da die dispergierte Phase im Verweilelement nie getrennt wird.

#### Verweilzeitverteilung im segmentierten Fluss

Geordnete, zweiphasige Flüsse werden nicht ausschließlich verwendet um Reaktionen an der Phasengrenze durchzuführen. Ein ebenso wichtiger Vorteil der zweiphasigen Pro-

zessführung ist die präzisere Kontrolle der Reaktionszeit. In homogenen Flüssigkeiten ist das Poiseuille-Profil nicht zu verhindern, was eine Verweilzeitverteilung unvermeidlich macht. Für eine Reaktion, in der Nebenprodukte auftreten können, führt die uneinheitliche Reaktionszeit zu einer nicht optimalen Selektivität. Ein zweiphasiger Fluss, in dem die dispergierte Phase die Reaktionslösung und die kontinuierliche Phase eine inerte Flüssigkeit ist, löst dieses Problem vollständig (Abbildung 1.16). Da ein dispergierter Tropfen aus einer homogenen Reaktionslösung besteht, ist dieser gleichbedeutend mit einem wandernden Batchreaktor. Die räumliche Kontrolle eines Batchreaktors wird in diesem Fall mit der zeitlichen Kontrolle im Mikroreaktor verbunden (Abbildung 1.12). Weil Distanzen im Mikroreaktor mit Reaktionszeiten gleichzusetzen sind, ist die Verweilzeitverteilung nur noch "so breit" wie der Tropfen. Ausgehend von einem kugelförmigen Tropfen ( $d = ID_{Kanal}$ ), der mit einer Flussgeschwindigkeit von  $0.5 \text{ mL min}^{-1}$  durch einen Kanal mit  $ID = 1000 \text{ }\mu\text{m}$  und  $V_{\pm} = 1.0 \text{ mL}$  fließt, erhält man einen Wert für  $\bar{u}$  von  $10.8 \text{ mm s}^{-1}$ . Die Breite des Tropfens führt daher zu einer Verweilzeitverteilung  $\Delta t$  von rund  $100 \text{ ms}$ , einem Wert der um Größenordnungen kleiner ist als im homogenen Fluss ist.

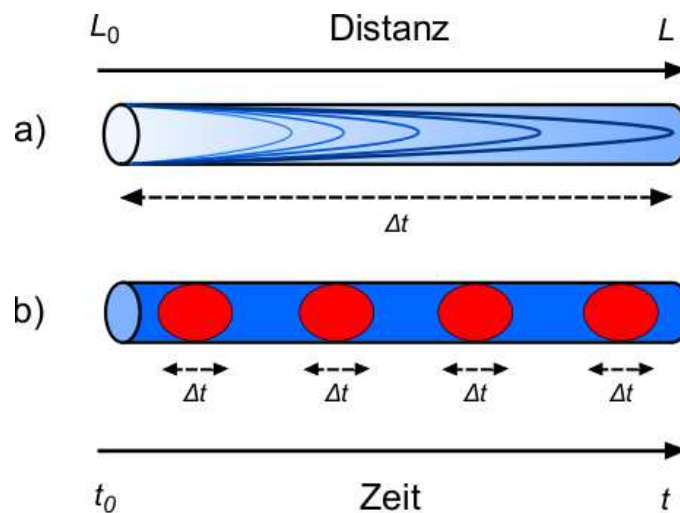


Abbildung 1.16: Verweilzeitverteilung im a) homogenen Fluss mit Poiseuille-Profil im Vergleich zum b) Slug Flow.

### Mischeffekte im segmentierten Fluss

In segmentierten Flüssigkeiten können sich, im Gegensatz zu homogenen Flüssigkeiten, keine rein laminaren Strömungen ausbilden. Die kontinuierliche Phase kann die dispergierte Phase im Allgemeinen aber nicht vollständig umströmen wodurch Zirkulationen entgegen der Flussrichtung in der kontinuierlichen Phase entstehen, die durch die Blockade des Kanals mit einem Tropfen entstehen (Abbildung 1.17) [79]. Durch Reibung der dispersen Phase an der kontinuierlichen Phase entstehen Scherkräfte, die Strömungen im Tropfen induzieren. Da auch der Tropfen räumlich begrenzt ist, entstehen in der dispersen Phase ebenfalls

zirkulierende Strömungen.

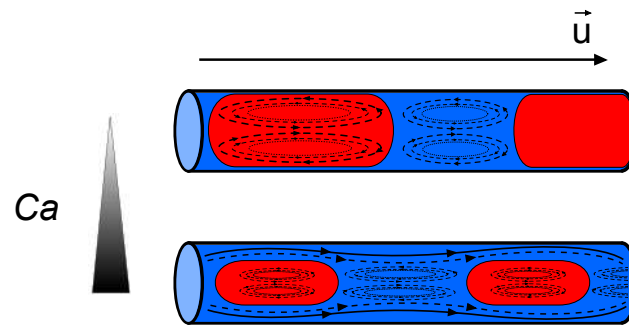


Abbildung 1.17: Mischung durch interne Zirkulation im Slug Flow. Die Abhängigkeit der Wirbel und der Tropfengrößen von der Kapillarzahl  $Ca$  sind qualitativ angedeutet.

Im Gegensatz zu Turbulenzen im homogenen Fluss sind die Wirbel im segmentierten Fluss immer vorhanden. Es konnte gezeigt werden, dass die Durchmischung durch die interne Zirkulation im Tropfen speziell bei niedrigen Reynolds-Zahlen einer rein diffusionsgetriebenen Mischung überlegen ist. Ein laminarer Fluss zeigte in einem Serpentinmischer eine quasi nicht vorhandene Mischung, wobei die Mischung im Slug Flow auf der gleichen Wegstrecke deutlich nachweisbar war [80]. Die Zirkulation im Tropfen ist aber nicht linear abhängig von der Scherkraft. Mit steigender Flussrate wandern die Wirbel zur Kanalmitte ( $Ca > 0.01$ ) und die Zirkulationsgeschwindigkeit nimmt ab ( $Ca > 0.05$ ) [39]. Die Größe der Slugs kann zu einem gewissen Grad über das Flussratenverhältnis der beiden Phasen manipuliert werden, wobei die Längen der Slugs nicht linear mit diesem Verhältnis skalieren [81]. Die Größe der Tropfen wird auch über das Benetzungsverhalten der dispersen Phase gesteuert, da bei niedrigen Kontaktwinkel kleinere Tropfen entstehen [82].

### Erzeugung von heterogenen Flüssigkeiten

Die Möglichkeiten zweiphasige Flüsse zu generieren sind zahlreich und müssen an die jeweilige Problemstellung angepasst werden. Im Folgenden wird auf die für diese Arbeit bedeutsamen Methoden genauer eingegangen und nicht explizit verwendete, aber wichtige Methoden kurz angeschnitten. Für die Wahl des Systems müssen die Anforderungen an die steuerbaren Parameter zweiphasiger Flüsse bekannt sein, beispielsweise:

- Tropfendurchmesser ( $A_s$ )
- Wandkontakt der dispergierten Phase
- Rate der Tropfenerzeugung
- Reaktionsdurchsatz, bzw. Flussrate beider Phasen (relativ und absolut)

Die einfachste Methode zweiphasige Flüsse zu erzeugen stellen T-Stücke dar. Der Tropfenabriss in T- oder Y-Stücken startet durch das Wachstum der dispersen Phase im Hauptkanal. Währenddessen wird diese von der kontinuierlichen Phase noch ungehindert umströmt. Erreicht der wachsende Tropfen einen Durchmesser  $d \approx d_K$ , steigt der Druck im blockierten Kanal. Der Slug wird bei einem zu großem Druck weitergedrückt und reisst am Einlass oder nach einer kurzen Distanz im Kanal ab (Abbildung 1.18) [71]. Je nach Quelle wird auch die Scherkraft der kontinuierlichen Phase als Triebkraft für den Abriss genannt [83], beide Effekte entstehen aber durch den verengten Kanal. Im Allgemeinen ist es in simplen T-Stücken schwierig Tropfen ( $L = d$ ) anstatt Slugs ( $L > d$ ) zu erzeugen, nur bei sehr hohen Werten für  $Ca$  zeigt dieser Ansatz Erfolg [84]. Niedrige Flussraten, beziehungsweise niedrige  $Ca$ , stellen sogar ein unteres Limit für einen geordneten Abriss dar. Bei teilweiser Wandbenetzung durch die disperse Phase ist es unmöglich nur Tropfen zu erhalten. Über gezieltes Erwärmen der dispersen Phase kann im Einzelfall die Oberflächenspannung zwar so erniedrigt werden, dass kleine Tropfen erhalten werden, was aber keine allgemeingültige Lösung darstellt [85].

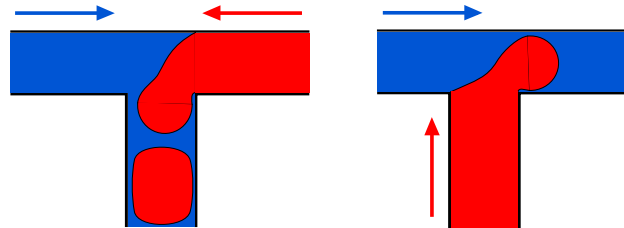


Abbildung 1.18: Generation von Slugs in T-Stücken mit senkrechtem und frontalem Zuführen der dispersen Phase in den Hauptkanal.

T-Stücke sind wegen der oben genannten Nachteile keine präzisen Werkzeuge zur Herstellung monodisperser Tropfen. Die Problematik der Wandbenetzung macht es schwierig rein über höhere Flussraten kleinere Dispersionen herzustellen. Im Allgemeinen sind T-Stücke aufgrund der vielen Limitationen für präzise Anwendungen nicht brauchbar, stellen aber die effizienteste Möglichkeit dar, wenn der Prozess keine strikten Anforderungen an die Polydispersität der Tropfen stellt. Beispielfhaft zu nennen wären zweiphasige Flüsse zur genaueren Kontrolle der Reaktionszeit oder Grenzflächenreaktionen in Verweilmischelementen, da die Tropfengeometrie durch diese sowieso zerstört wird.

Deutlich präziser können Tropfen mittels Flussfokussierung hergestellt werden. Je nach Quelle wird zwischen der Tropfengeneration in coaxialen Anordnungen und in senkrecht aufeinander stehenden Kanälen unterschieden, im Allgemeinen wird aber die Anlage nur als Flussfokussierungsanlage bezeichnet, wenn die Kanäle senkrecht aufeinander stehen (siehe Abbildung 1.19b). In beiden Fällen wird die disperse Phase beim Eintritt in den Kanal von der kontinuierlichen Phase umspült und ein Wandkontakt durch deren Scher-

kraft verhindert. Beim Wachsen der dispersen Phase übt die kontinuierliche Phase eine senkrecht zur Flussrichtung stehende Kraft auf die disperse Phase aus. An der Stelle der größten Kraft (oder des schwächsten Zusammenhalts) wird die disperse Phase abgewickt und ein Tropfen entsteht. Um welchen Betrag und in welcher Form die disperse Phase wächst hängt von dem Zusammenspiel der Flussraten, Viskositäten, Oberflächenspannungen und Kanalgeometrien ab und kann über die Kapillar- und Weber-Zahl vorausgesagt werden (Gleichungen 1.19 und 1.20).

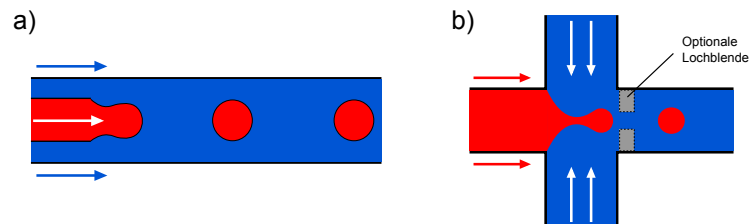


Abbildung 1.19: Tropfenerzeugung im Dripping Regime in einer a) koaxialen Schlauch-in-Schlauch (TiT) Anordnung und b) in klassischer Flussfokussierung.

Die Vorteile einer Flussfokussierung gegenüber einer koaxialen Strömung sind die potentiell größere Generationsrate der Tropfen und die kleineren Tropfendurchmesser. Die Fabrikationsart einer Flussfokussierungsanlage lässt kleinere Kanaldurchmesser zu, weil oft mit Lithographie- und Ätztechniken gearbeitet wird. Für die Schlauch-in-Schlauch (TiT - *tube-in-tube*) Struktur sind Kanäle vergleichbarer Durchmesser oft nicht erhältlich. Benachteiligt ist die Flussfokussierung durch die im Vergleich zum Kanaldurchmesser großen Flussraten gegenüber der TiT-Anordnung. Die Generation von Doppelmulsionen (siehe unten) ist im TiT-Ansatz auch simpler, weil der Tropfenabriss nicht rein über oft zerstörerische Scherkräfte abläuft.

### Zweiphasige Reaktionsführung zweier Fluide in der Anwendung

Heterogene Reaktionen, speziell Katalysen, in fest/flüssig-Systemen sind in der klassischen Chemie gern verwendete Prozesse, da Trennung der Reaktionspartner oft simpel ist und die katalytische Oberfläche sich nicht verändert. In dieser Hinsicht sind Phasengrenzen zwischen Fluiden in Batchreaktionen oft limitiert, da keine beständige, einheitliche Grenzfläche über einen langen Zeitraum aufrecht erhalten werden kann. Gaseinleitungen leiden zum Beispiel unter der kurzen Kontaktzeit zwischen den Reaktionspartnern und der variablen Grenzfläche, die über die Leistung und Funktionsweise des Rührmotors bestimmt wird. In Mikroreaktoren lassen sich solche Reaktionen aber in geordneter Weise durchführen, da der Kanal die Reaktanden einschließt und eine uniforme Grenzfläche garantiert. Die Tröpfchengröße ist zwar ebenfalls durch die Anlagen nach unten begrenzt, dieses Limit liegt aber um mehrere Größenordnungen unter den Batchsystemen.

Die Vorteile heterogener Reaktionen wurden in unterschiedlichsten Bereichen der Wissenschaft verwendet. Die Kinetik enzymatischer Reaktionen konnte in viskosen Medien überhaupt erst im Slug Flow beobachtet werden [86]. Über die gezielte Manipulation der Grenzfläche über Tenside können Proteine in Lösung gehalten oder gezielt zur Adsorption an den Phasengrenzen gebracht werden [87]. Der Transport von sonst in Mikroreaktoren nicht einsetzbaren Feststoffe ist in einer dispersen Phase unproblematisch und kann sogar für die gezielte Koagulation von Blut genutzt werden [88].

In der Chemie ist die gleichzeitige Kontrolle der Reaktionszeit und Temperatur von großem Interesse. Über die Reaktionszeit kann in der Synthese von Nanopartikeln die Polydispersität deutlich verringert werden [89], während die Temperaturkontrolle für das geordnete Seed- und Partikelwachstum bedeutend ist [90]. Organische Synthesen mit wässrigen Reagenzien werden über die größere spezifische Oberfläche in segmentierten Flüssen beschleunigt und zeigen kürzere Reaktionszeiten [91]. Die interne Mischung in segmentierten Flüssen führt im Allgemeinen zu einer Beschleunigung des Massentransfers und der Umsatzrate in homogenen Katalysen. Kupplungsreaktionen, bei denen die Reaktionspartner in zwei verschiedenen Phasen vorliegen, sind im Slug Flow deutlich effizienter [92]. Ähnliche Beschleunigungen treten auch bei Nitrierungsreaktionen auf, die im Kolben langsamer verlaufen als im zweiphasigen Fluss [93, 94]. Bei diesen Prozessen konnte eine starke Abhängigkeit der Slug-Länge der organischen Phase zum Reaktionsumsatz gezeigt werden [81, 93].

### 1.4.2 Multiemulsionen

Eine besondere Art mehrphasiger Flüsse sind Multiemulsionen. Damit sind mindestens dreiphasige Systeme gemeint, in denen die Fluide ineinander eingeschlossen sind. Befinden sich drei Fluide (A,B,C) im System, aber B und C sind jeweils in A dispergiert, liegt ein separater Einschluss vor. Wenn C in B und B wiederum in A dispergiert ist, spricht man von einer Doppelemulsion, welche häufig auch als Kern/Hülle-Doppelemulsion (*Core/Shell*) bezeichnet wird.

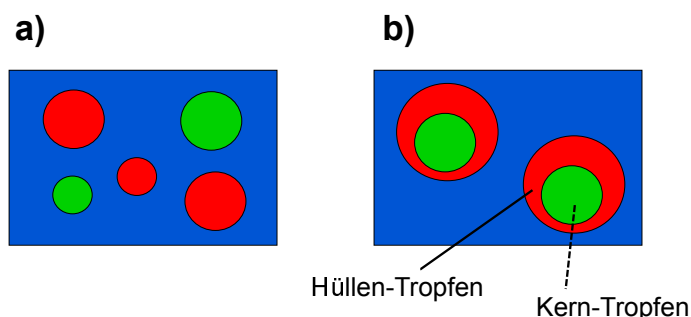


Abbildung 1.20: a) Emulsion der dispersen Phasen B (rot) und C (grün) in der kontinuierlichen Phase A (blau) als Beispiel einer dreiphasigen Emulsion. b) Doppelemulsion mit der Kernphase und der Hüllenphase in der kontinuierlichen Phase.

### Physikalische Einflüsse auf Multiemulsionen

Ein vollständiger Einschluss einzelner Phasen ist nur eine der möglichen Zustände, die beim Kontakt dreier Phasen entstehen können. Ebenfalls möglich sind die in Abbildung 1.20a gezeigte Emulsion oder ein teilweise eingeschlossener Tropfen, der auch Janus-Tropfen (Abbildung 1.21) genannt wird. Welche Ausprägung der Multiemulsion entsteht, hängt von den Oberflächenspannungen  $\sigma_i$  der Kontaktflächen ab. Geht man von einem Fluss einer kontinuierlichen Phase (Index  $k$ ) aus, in dem zwei disperse Phasen  $DP_s$  (Index  $s = Shell$ ) und  $DP_c$  (Index  $c = Core$ ) als Kern-Hülle-Doppelemulsion vorliegen sollen, sind drei Phasengrenzen denkbar:

- Kontinuierliche Phase  $KP/DP_s$
- $DP_s/DP_c$
- $KP/DP_c$

Die jeweiligen Fluide sind über ihre Oberflächenspannungen  $\sigma_k, \sigma_s, \sigma_c$  und die Kontaktwinkel  $\Theta_k, \Theta_s$  und  $\Theta_c$  beschrieben. Abbildung 1.21b zeigt die möglichen Zustände, die ein solches System theoretisch einnehmen kann. Ein wichtiges Merkmal von Doppelemulsionen ist, dass es nur zum vollständigen Einschluss einer Phase, und damit zu einer Kern-Hülle-Struktur, kommen kann, wenn die Oberflächenspannung zwischen der kontinuierlichen Phase und der Kernphase höher ist als die Summe der Oberflächenspannungen zwischen  $KP/DP_s$  und  $DP_s/DP_c$  [95].

$$\sigma_{k,c} \geq \sigma_{k,s} + \sigma_{s,c} \quad (1.21)$$

Diese theoretische Beschreibung lässt sich auch mit chemischen Sachverstand ausdrücken. Für den vollständigen Einfluss der Kernphase muss zwischen dieser und der kontinuierlichen Phase ein vermittelndes Lösungsmittel vorhanden sein. Um Missverständnisse zu vermeiden ist es wichtig zu erwähnen, dass die von Chemikern für Lösungseffekte häufig zur Rate gezogene Polarität mit diesem Sachverhalt nichts zu tun hat. Allein die Oberflächenspannung steuert die Bildung von Doppelemulsionen.

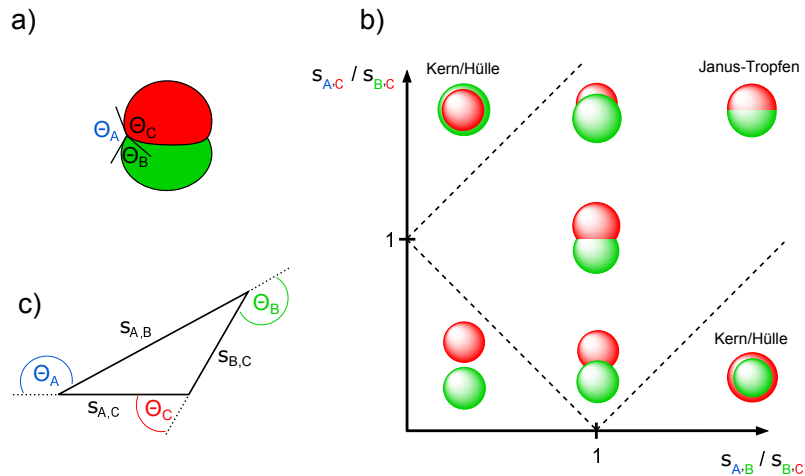


Abbildung 1.21: a) Kontaktwinkel einer teilweise umschlossenen Doppemulsion. b) Mögliche Zustände einer Doppemulsion in einem dreiphasigen System. c) Neumanndreieck zur mathematischen Beschreibung einer Doppemulsion. (Die kontinuierliche Phase A (blau) ist nicht explizit eingezeichnet).

Die Zwischenzustände in Abbildung 1.21b) sind schwierig darzustellen, da die Oberflächenspannungen sehr fein abgestimmt werden müssen. Der Fall eines Janus-Tropfens ist für die Durchführung chemischer Reaktionen an den Grenzflächen wichtig, da er im Grunde einen dreiphasigen Slug Flow, anstelle einer Doppemulsion darstellt. Die Einflüsse der Reaktionsparameter ( $T$ ,  $p$ ,  $c$ ) haben einen Einfluss auf die Stabilität und Bildung von Doppemulsionen. Sie beeinflussen diese nicht direkt, können aber die Oberflächenspannungen variieren, welche wiederum die Emulsion steuert. Physikalische Parameter wie die Temperatur und besonders die Konzentration gelöster Reaktanden haben einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf die Oberflächenspannungen zwischen den Phasen.

### Gravitationsinduzierte Mischung

Die passive Mischung innerhalb der dispersen Phase in segmentierten Flüssen ist im Allgemeinen schneller als in homogenen Flüssen ohne Mischer. Deutlich wird dies vor allem bei niedrigen Reynoldszahlen (Kapitel 1.4.1). Hinderlich für die Durchführung zweiphasiger chemischer Reaktionen ist aber, dass die Mischgeschwindigkeit noch nicht als *schnell* bezeichnet werden kann, denn im Vergleich zur Leistung von Mikromischern ist die interne Zirkulation im Tropfen um Größenordnungen langsamer. Versuche die Mischungeffizienz durch asymmetrische Wirbel in serpentin förmigen Kanälen zu beschleunigen waren in gewissem Maße erfolgreich, aber noch nicht der Mischleistung eines Magnetrührers bei kleinen Volumina gewachsen [80].

In Tropfen lassen sich Turbulenzen schwer zu Mischung nutzen, weil die Zirkulation bei hohen  $Re$  abnimmt. Mit Doppemulsionen lässt sich dieses Problem umgehen. Erzeugt man eine Core/Shell-Doppemulsion mit dem Substrat in der Shell-Phase, kann man den Core-Tropfen als Rührfisch nutzen. Dieser hat keinen Wandkontakt und ist in der umhüllenden

Phase frei beweglich. Verändert man konstant die Ausrichtung des Reaktors im Raum, folgt der Core-Tropfen gemäß seiner Dichte der Schwerkraft und bewegt sich in der Hüllenphase. Über die Bewegung des Kerntropfens durch die Reaktionslösung wird diese "gerührt", was den Massentransfer in der Mischung beschleunigt. Dieser Ansatz steigert die Ausbeute in Phasentransferkatalysen in einem Wasser/Toluol/FC-40 (Konti/Shell/Core)-System (Abbildung 1.22) [28]. Um die beschleunigte Mischung zu nutzen, aber gleichzeitig die Verweilzeit unabhängig vom Verweilelement zu halten, können flüssig/flüssig/gasförmig-Systeme (F1/F1/G) mit oszillierenden Pump-/Saug-Zyklen verwendet werden. Dabei wird die Doppelemulsion zuerst durch eine Schleife, an deren Umkehrpunkt die Gasphase an die Front des Tropfen wandert, gepumpt und nach dem Durchschreiten des Zeniths wieder rückwärts gezogen [96, 97]. Der große Nachteil dieser Methode ist der unzureichende Durchsatz der Reaktionslösung.

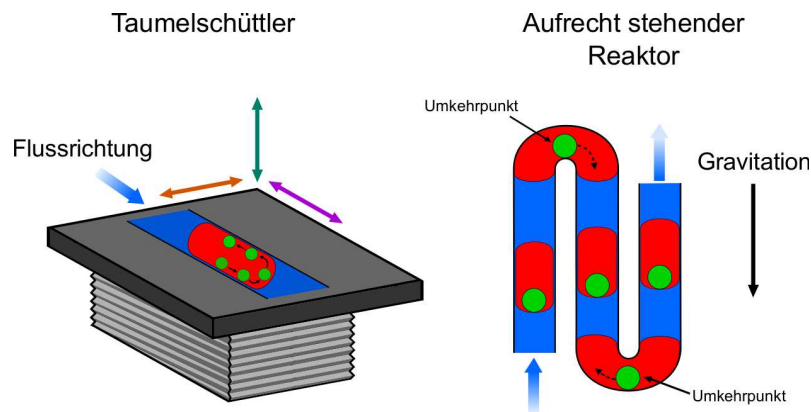


Abbildung 1.22: Aktives und passives gravitationsinduziertes Mischen einer Reaktionslösung (rot) mit einer Doppelemulsion. Ein Taumelschüttler mischt aktiv durch die Ausrichtung des aufmontierten Reaktors, während ein aufrechter Kanal an den Kurven eine Umkehr des Core-Tropfens erzwingt.

Eine passive Mischung mit einem Kerntropfen ohne äußeren Energieeintrag ist möglich, indem ein geschwungener Reaktor in der  $y,z$ -Ebene ("stehend") montiert wird. Am Umkehrpunkt zwischen Aufwärts- und Abwärtsbewegung bewegt sich der Kerntropfen von einem Ende des Slugs zum anderen. Die effektivste Form dieses Aufbaus ist ein möglichst eng gewickelter Serpentinreaktor oder ein mit dem Kanal umwickelter Metallstab.

### Erzeugung von Multiemulsionen

Doppelemulsionen werden mit den gleichen Methoden wie zweiphasige, heterogene Flüsse erzeugt (Kapitel 1.4.1). Die Wahl des Systems wird davon beeinflusst, ob eine Emulsion mit teilweise inerten Phasen gewünscht ist (Abbildung 1.23b,c)). Sind die Phasen jedoch reaktiv, darf es vor dem Verweilelement nicht zum Kontakt der Phasen kommen, was einen koxialen Aufbau mit gemeinsamen Auslass aller Kanäle (tube-in-tube-in-tube,  $TiTiT$ ) notwendig macht (Abbildung 1.23a)). Im Falle einer inerten Kernphase ist es üblich im

Voraus einen Slug Flow aus beiden dispersen Phasen zu erzeugen und im Anschluss mit der kontinuierlichen Phase zu vereinigen [98, 36, 99].

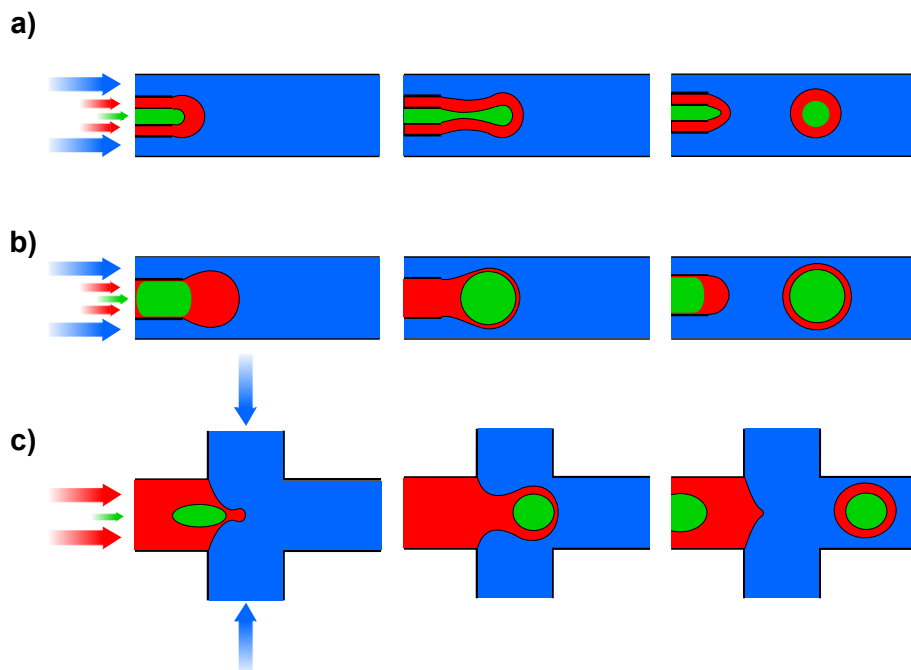


Abbildung 1.23: Generation von Doppemulsionen in einem a) koaxialen Aufbau ohne Kontakt der Phasen b) koaxialen Aufbau mit vorangehendem Slug Flow und c) mit einer Flussfokussierung mit vorangehendem Slug Flow.

Bei sämtlichen Varianten muss die Wandbenetzung der einzelnen Phasen beachtet werden. In einer TiTiT-Anordnung sollte die Kernphase möglichst nicht die Kapillaren am Auslass der Kapillaren benetzen, da ansonsten keine geordnete Doppemulsion erhalten werden kann. Wird aus den dispersen Phasen ein Slug Flow erzeugt, muss das Material der inneren Kapillare auf die Hüllphase angepasst sein. Ansonsten bildet sich die in Abbildung 1.23b)+c) gezeigte Tasche für die Kernphase nicht aus.

### Stabilität von Doppemulsionen

Bei Mehrfachemulsionen mit drei untereinander nicht mischbaren Phasen (W/O/F, Wasser/Öl/Fluoriert) ist meist kein Zerfall der Emulsion zu erwarten, da keine Koaleszenz möglich ist. Eine Auftrennung in einen dreiphasigen Slug Flow kann aber bei ähnlichen Volumenverhältnissen der Hülle zur Kernphase (= großen Kerntropfen) auftreten, wenn die Hüllphase durch Unregelmäßigkeiten in der Kapillare blockiert wird.

Sind zwei Phasen miteinander mischbar (W/O/W oder O/W/O) sind die Ansprüche größer, da kleine Unregelmäßigkeiten zum Kontakt der mischbaren Phasen führen und eine Koaleszenz spontan stattfindet. Um einen verlässlichen Einschluss der Kernphase zu gewährleisten ist die Verwendung von Tensiden daher unumgänglich [37, 98].

### Anwendungen mehrphasiger Emulsionen

Die Möglichkeit mehrere Phasengrenzen in einen Tropfen einzuführen hat das Potential für neue Reaktionsführungen. Mittels gravitationsinduzierter Mischung in Tropfen kann die beschleunigte Reaktion über Phasengrenzflächen mit einer guten Mischleistung kombiniert werden. Beispielsweise konnte an der *O*-Methylierung von Phenol gezeigt werden, dass die Ausbeute des Batchprozesses (31%) beim Übergang zum Slug Flow (59%) und anschließend zur gerührten W/O/F Doppelemulsion (85%) stark anstieg [28].

Über die thermomorphen Eigenschaften von perfluorierten Verbindungen können schaltbare Doppelemulsionen generiert und für Reaktionen verwendet werden. Bei einer vom Molenbruch abhängigen Temperatur sind fluorierte und organische Fluide mischbar und Doppelemulsionen eines W/O/F-Systems werden zu Slug Flows der Form W/X, wobei X die Mischphase aus dem organischen und dem fluorierten Fluid ist. Dieser Effekt wird genutzt, um Reaktanden über eine Temperaturerhöhung zu vereinigen (und umgekehrt). In der Praxis stellt eine thermomorphe Doppelemulsion eine Methode dar, mit der Katalysatoren in fluorierten Flüssigkeiten gelöst werden, bei hoher Temperatur mit dem Substrat in homogener Lösung vorliegen und bei Raumtemperatur wieder sauber von der Reaktionsmischung abgetrennt werden können [99].

In Bereich der Materialwissenschaften werden Doppelemulsionen für die Herstellung von Polymersomen verwendet um Substanzen in Polymerhüllen einzuschließen [36, 38]. Polymerlösungen in Kern/Hülle-Doppelemulsionen können zu Doppelkugeln polymerisiert werden, in denen ein Polymer die Hülle und das andere den Kern der Kugel darstellt. Diese Systeme zeigen temperaturabhängige Radien der beiden Polymere und erlauben eine einstellbare Härte der Polymerkugeln [100].

## 1.5 Selektivität chemischer Reaktionen

Die Synthese eines Zielmoleküls in möglichst großer Menge und wenigen Schritten kennzeichnet den Ablauf klassischer Synthesestrategien. Meist wird deshalb die Ausbeute  $Y$  (engl. *Yield*) des Produktes zum eingesetzten Edukt als Maß für den Erfolg einer Reaktion angegeben. Dieser Ansatz ist grundsätzlich korrekt und führt zum Erfolg in der Forschung, die Art und Weise der Reaktionsdurchführung ist aber problematisch. Es wird oft still davon ausgegangen, dass das Edukt allein zum Produkt reagiert und eine Reaktion als abgeschlossen gilt wenn das Edukt vollständig umgesetzt ist. Dabei wird aber häufig die Selektivität der Umsetzung ignoriert. Gemeint ist an dieser Stelle nicht die Chemo-, Stereo- oder Regioselektivität eines Reagenzes, sondern die Selektivität  $S$  in ihrer ursprünglichen Definition.

$$S = \frac{Y}{C} \quad (1.22)$$

Mit  $C$ , dem Umsatz (engl. *Conversion*) des Eduktes. Die Selektivität beschreibt die Ausbeute des Produktes pro umgesetztem Edukt. Dass die erhaltene Ausbeute oder der vollständige Umsatz für einen Prozess die größte Bedeutung haben ist oft eine Fehleinschätzung, was an folgendem fiktiven Beispiel deutlich gemacht werden soll. Man betrachte eine Reaktion, die über 24 h unter Rückfluss aus dem Edukt das Produkt erzeugt, bei längerer Reaktionszeit aber zu einem Zerfallsprodukt reagiert (serielle Nebenreaktion, siehe Abbildung 1.24). Im Laufe der Zeit steigt der Anteil des Produktes, während das Edukt in gleichem Maße abnimmt. Je kleiner die Konzentration des Eduktes wird, desto unwahrscheinlicher wird ein weiterer Umsatz, während die größere Konzentration des Produkts die Nebenreaktion wahrscheinlicher macht. Strebt man einen vollständigen Umsatz des Eduktes an, gibt man dem Produkt übermäßig viel Zeit zu zerfallen. Letztendlich besteht die Reaktionsmischung bei komplettem Umsatz, beispielsweise aus einer Mischung von etwa 50% Produkt und 50% Zerfallsprodukt (50% Selektivität). Wäre die Reaktion abgebrochen worden bevor das Zerfallsprodukt entstehen konnte, hätte man eine Mischung von 40% Edukt, 60% Produkt und keinem Nebenprodukt erhalten, was einer Selektivität von 100% entspricht.

Die Selektivität ist ein wichtiges Merkmal einer Reaktion und von großer Bedeutung für die Prozessbeurteilung. Übliche Strategien zur Steigerung der Selektivität sind tiefe Reaktionstemperaturen, die Verwendung von Reagenzien die eine Überreaktion verhindern [101, 102], und der Einsatz von Schutzgruppen. Grundsätzlich sind diese aber mit höherem Material-, Zeit- oder Arbeitsaufwand verbunden. Zum Beispiel erfordert der Einsatz von Schutzgruppen für eine einzige Reaktion am Molekül eine dreistufige Sequenz, da die Schutzgruppe eingeführt und entfernt werden muss.

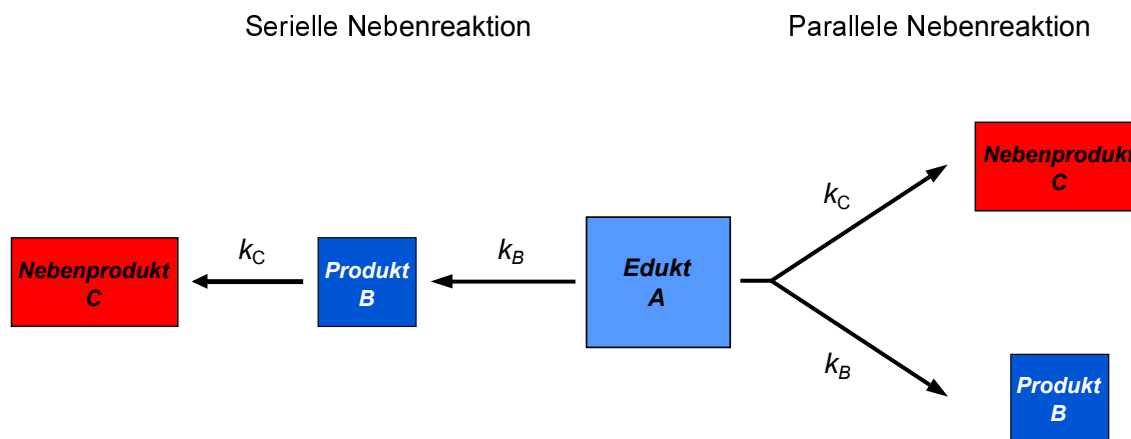


Abbildung 1.24: Allgemeines Reaktionsschema einer Reaktion mit Folge- und Parallelreaktionen.

Hingegen ist es in der organischen Synthese üblich die Einteilung von Selektivität nach der funktionellen Gruppe (Chemo-), der Stereoinformation (Enantio-) oder der Position im Molekül (Regioselektivität) vorzunehmen. In diesem Bereich werden Reaktionen über die Wahl der Reagenzien, anstatt primär über die Reaktionsbedingungen gesteuert. Die intrinsische Selektivität der Reaktion wird über einen Materialaufwand beeinflusst, anstatt über die Reaktionsparameter.

Vor dem Hintergrund eines chemischen Prozesses ist häufig auch die Unterscheidung nach der kinetischen und thermodynamischen Selektivität gebräuchlich. Eine kinetische Selektivität ( $S_{kin}$ ) zwischen zwei Reaktionswegen wird mit dem Quotient der Ratenkonstanten  $k_i$  beschrieben, wohingegen eine thermodynamische Selektivität ( $S_{td}$ ) allein von der Größe der Gleichgewichtskonstanten  $K_i$  abhängt [103].

$$S_{kin} = \frac{k_b}{k_c} \quad \text{bzw.} \quad S_{td} = \frac{K_b}{K_c} \quad (1.23)$$

Eine thermodynamische Selektivität ist im Batch einfach zu erreichen, weil der Reaktion schlicht genug Zeit gegeben werden muss um das thermodynamische Produkt zu bilden. Liegt eine kinetische Selektivität vor ist die Mikrochemie meist im Vorteil, weil kurze Zeiträume kontrolliert werden können. Der Grund liegt in Sekundäreffekten, die die Produktselektivität maskieren [42]. Speziell bei seriellen Folgereaktionen sorgen Konzentrationsgradienten für eine diffusions- oder Mischungsmaskierte Selektivität. Man gehe von einer Reaktion der Form  $A \rightarrow B \rightarrow C$ , mit dem Produkt B und dem Folgeprodukt C, aus für die  $k_b > k_c > t_D$  gilt. Die Reaktion zum Produkt ist also schneller als die Folgereaktion zum Nebenprodukt C, aber beide Reaktionen sind schneller als die Diffusionsgeschwindigkeit  $t_D$ . In einer typischen Reaktionsvorschrift wird das Edukt A unter Rühren zum Reagenz R getropft. Wie in Kapitel 1.2 beschrieben, erzeugt die Eduktlösung an der Eintropfstelle Turbulenzen, die über Diffusion und Rühren letztendlich zur

Mischung führen. Bei Kontakt mit der Reaktionslösung beginnt an der Oberfläche des Edukttröpfchens A aber bereits die Reaktion und es entsteht eine Schicht B an der Oberfläche. Weil es nicht schnell genug zur Diffusion des unreaktierten Edukts an die Oberfläche kommt, reagiert B mit weiterem Reagenz R zum Folgeprodukt C (Abbildung 1.25).

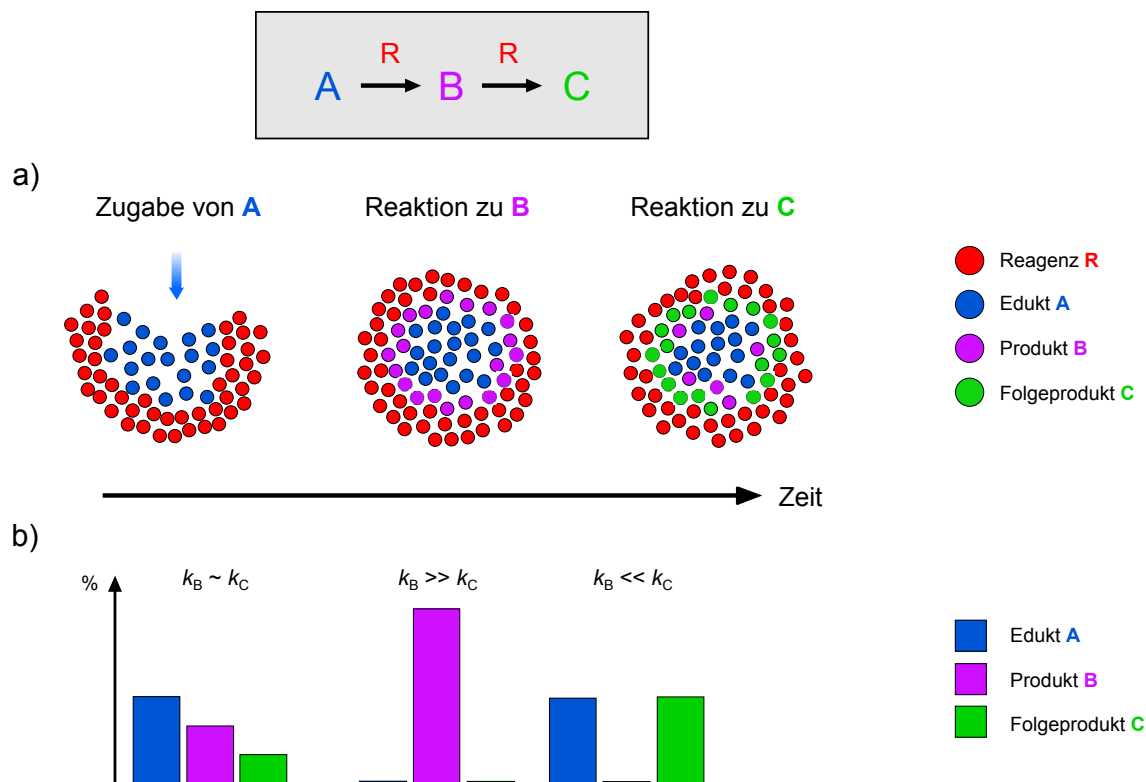


Abbildung 1.25: a) Eine durch mangelnde Mischung an der Eintropfstelle verursachte Überreaktion eines Moleküls A. b) Abgeschätzte Zusammensetzungen einer Reaktionsmischung bei drei kinetischen Selektivitäten  $\frac{k_b}{k_c}$  unter vollständigem Umsatz von R.

In Reaktionen mit Folgereaktionen ist das Edukt, selbst bei äquimolarer Zugabe des Reagenzes R, als Überschusskomponente zu betrachten. Bei bifunktionellen Molekülen kann in speziellen Fällen nur 0.5 Äquivalente R eingesetzt werden um die Überreaktion zu verhindern, limitiert dabei aber den Umsatz des Eduktes auf maximal 50% [104]. Diese klassischen Methoden zur Selektivitätsoptimierung besonders schneller Reaktionen erfordern Umwege in der Reaktionsoptimierung, die häufig mit Zeit- und Materialaufwand verbunden sind. Es ist daher sinnvoll Methoden zu entwickeln, die keine Abstriche erfordern.

Nebenreaktionen können durch den Einsatz von Mikromischern allgemein sehr gut unterdrückt werden, da der Bereich der kinetisch kontrollierbaren Reaktionen vergrößert wird (Abbildung 1.9) [105, 106]. Mikromischer unterstützen den Mischprozess, indem sie die Re-

aktanden schneller homogenisieren als die Reaktion voran schreitet. Die Leistungsfähigkeit von Mikroreaktoren hat sich sowohl in Parallelreaktionen, als auch in Folgereaktionen, von Batchmethoden abgesetzt [107, 108]. In diesen Fällen stellen reaktive Intermediate oder Ionen ein häufig auftretendes Problem dar, das in Batchreaktoren nur über sehr tiefe Temperaturen oder Schutzgruppen beherrschbar ist. Bekannte Beispiele sind Swern-Oxidationen bei Raumtemperatur ohne Auftreten der sonst unumgänglichen Pummerer-Umlagerung [109] oder der Einsatz von Imminiumionen in Cycloadditionen, bei denen üblicherweise kationische Polymerisationen mit dem Reaktionspartner (Olefine) als Nebenreaktion ablaufen [110]. Der gleichzeitige Einsatz präziser Reaktionszeitsüberwachung und hoher Mischeffizienz ermöglicht sogar eine selektive Einfach-Alkylierung an stark elektronenreichen Trimethoxybenzolen [111].

Die Kontrolle von Nebenreaktionen ist ein so bedeutsames Thema in der Mikrochemie, dass der Standardtest für Mischsysteme eine ultraschnelle Reaktion mit konkurrierender Parallelreaktion (Villiermaux-Dushman Reaktion) ist.

## 1.6 Olefinierungsreaktionen

### 1.6.1 Allgemeine Grundlagen

Die gezielte Synthese von Doppelbindungen ist von entscheidender Bedeutung für die Synthese organischer Verbindungen. In den 1950er Jahren wurden die klassischen, wenig selektiven Eliminierungsreaktionen durch chemo- und vor allem regioselektive Methoden abgelöst. Zu den Standardmethoden der Carbonyl-Olefinierungen gehören die von Phosphorverbindungen ausgehenden Wittig- [112] und Horner-Reaktionen [113, 114], sowie die Julia-Olefinierung, die  $\alpha$ -C-H-acide Sulfone nutzt [115, 116] (Abbildung 1.26).

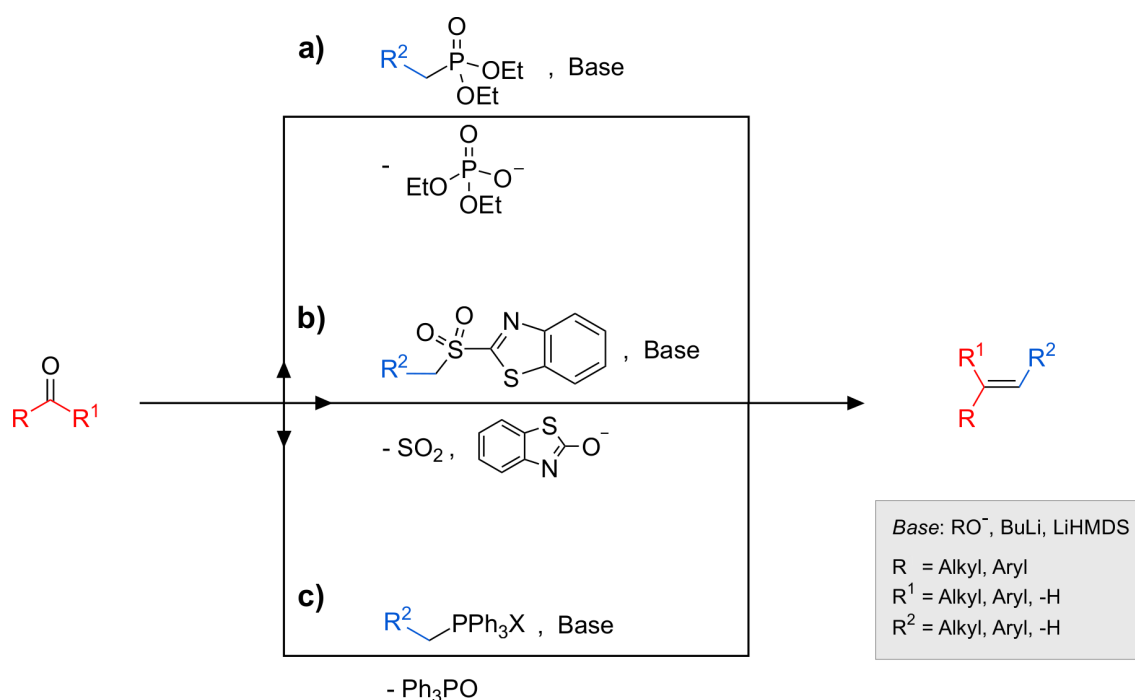


Abbildung 1.26: Schematische Darstellung der gebräuchlichsten Olefinierungsreaktionen mit a) der Horner-Reaktion, der b) Julia-Lythgoe-Olefinierung und c) der Wittig-Reaktion. Das Diastereomerenverhältnis hängt von der Reaktionsart und den Resten R,  $R^1$  und  $R^2$  ab. Als Substrate können Aldehyde und Ketone verwendet werden.

Im Verlauf dieser Reaktionen bildet sich aus der Carbonylverbindung (Aldehyde, Ketone) und dem Reaktionspartner ein Addukt, welches anschließend spontan oder unter Verwendung eines Reduktionsmittels das Olefin bildet. Zwar beinhalten diese Reaktionen formal einen Eliminierungsschritt, werden aber aufgrund ihrer Selektivität und der milden Reaktionsbedingungen von mono- oder bimolekularen Eliminierungen ( $E_1$ ,  $E_2$ ) abgegrenzt. Mit der Entdeckung der Kreuzkupplungsreaktionen gewann außerdem die Heck-Reaktion zur Olefinsynthese mit aromatischen Substituenten an Bedeutung, diese ist gegenüber den oben genannten Methoden in der Reaktion zweier aliphatischer Bausteine aber weniger

vielseitig [117, 118]. Olefinierungsreaktionen werden erfolgreich in der Totalsynthese von Naturstoffen eingesetzt und zeigen ihre Leistungsfähigkeit in der Kompatibilität mit anderen funktionellen Gruppen [119, 120, 121]. Im Folgenden wird vor allem auf die Wittig-Reaktion eingegangen, da diese der Hauptgegenstand der vorliegenden Arbeit ist.

Die Phosphor-basierten Wittig- und Horner-Reaktionen unterscheiden sich mechanistisch nur wenig (Abbildung 1.27). Im Vorfeld wird in  $\alpha$ -Stellung zum Phosphoratom des Phosphoniumsalzes **I** unter basischen Bedingungen ein Proton abstrahiert und ein nukleophiles Ylid **III** erzeugt, welches den Carbonylkohlenstoff des Reaktionspartners **II** angreift. In einem konzertierten Reaktionsschritt entsteht anschließend ein Oxaphosphetan **IV**, das unter Abspaltung von Triphenylphosphinoxid spontan zum Olefin **V** zerfällt [122]. Mechanistische Studien konnten nur das Oxaphosphetan als ein Intermediat im  $^{31}\text{P}$ -NMR nachweisen [123], von einer zweistufigen Bildung von **IV** über ein Betain ist nur unter Zugabe von Lithiumsalzen auszugehen. Die (*Z*)- und (*E*)-substituierten Vierringe **IVa,b** konnten ebenfalls per NMR-Spektroskopie bewiesen werden [124, 125]. Üblicherweise wird Triphenylphosphin aus Ausgangsstoff für **I** gewählt, da es im Vergleich zu kurzketigen Trialkylphosphinen oxidationsbeständig ist und keine konkurrierende C-H-acide Stelle besitzt.

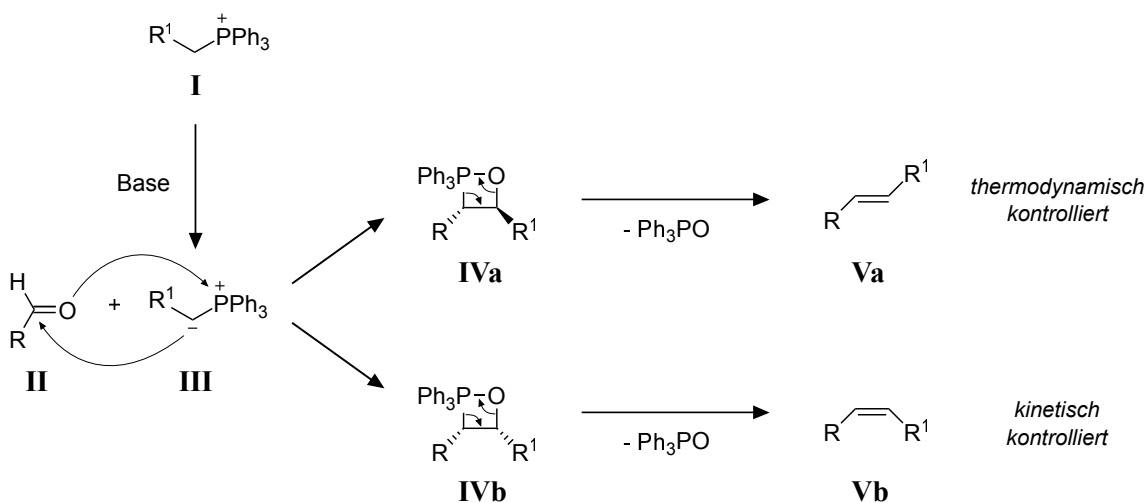


Abbildung 1.27: Allgemeiner Mechanismus der Wittig-Reaktion eines Aldehyds mit einem Phosphoniumylid zum (*E*)- und (*Z*)-Olefin.

Ein großer Vorteil der Wittig-Reaktion ist die beeinflussbare Stereochemie der entstehenden Doppelbindung über die Variation der Reste am Ylid [122]. Eine Alkylgruppe bevorzugt im Allgemeinen die Bildung von (*Z*)-Olefinen, Benzylsubstituenten ergeben keine klare Präferenz [126] und elektronenziehende (EWG) Substituenten erzeugen (*E*)-Olefine (Abbildung 1.28). Ein allgemeiner Trend ist, dass mit steigender Stabilisierung der La-

dung im Ylid **III** ein höherer Prozentsatz des thermodynamisch stabileren (*E*)-Olefins entsteht. Daher werden Phosphoniumsalze und -ylide meist nach diesem Gesichtspunkt kategorisiert.

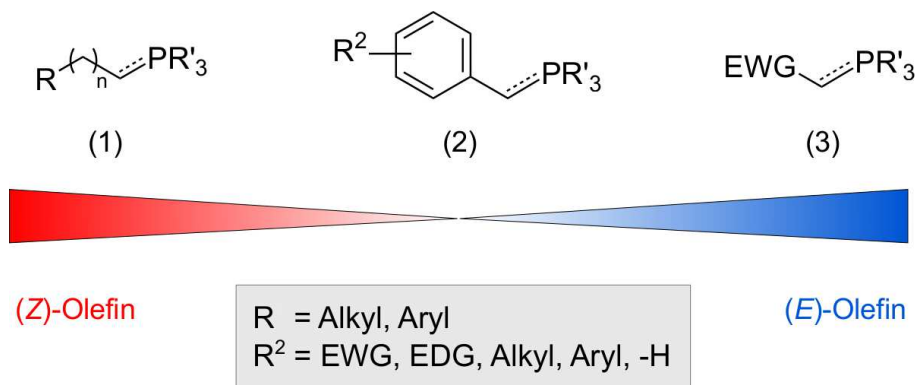


Abbildung 1.28: Nicht-stabilisierte (1), semi-stabilisierte (2) und stabilisierte Phosphoniumylide (3). Abstufungen zwischen den drei Gruppen können durch eine Variation der Substituenten an der Alkylkette bestimmt werden.

Rationalisiert wird die Tendenz in Abbildung 1.28 über ein Zusammenspiel der Reaktionsgleichgewichte zwischen den Edukten, den isomeren Oxaphosphetanen und den üblicherweise nicht nachweisbaren Betain-Addukten (Abbildung 1.29). Es wird angenommen, dass unter Einsatz stabilisierter Ylide ein Oxaphosphetan-Isomer einer raschen Ringöffnung unterliegen kann. Die Betain-Form rotiert um die verbleibende C-C-Bindung (rot) und bildet unter Ringschluss das andere Isomer. Die Eliminierung zum Olefin ist hingegen irreversibel. Dieser Mechanismus erklärt die Stereoselektivität, da das Reaktionsgleichgewicht einer thermodynamischen, anstelle einer kinetischen Kontrolle unterliegt [127, 128]. Die Präferenz alkyl-substituierter Ylide für (*Z*)-Olefine steht im Einklang mit dieser Hypothese. Diese Ylide haben keine stabilisierenden Einflüsse, das Gleichgewicht liegt also weit auf der Seite des Oxaphosphetans.

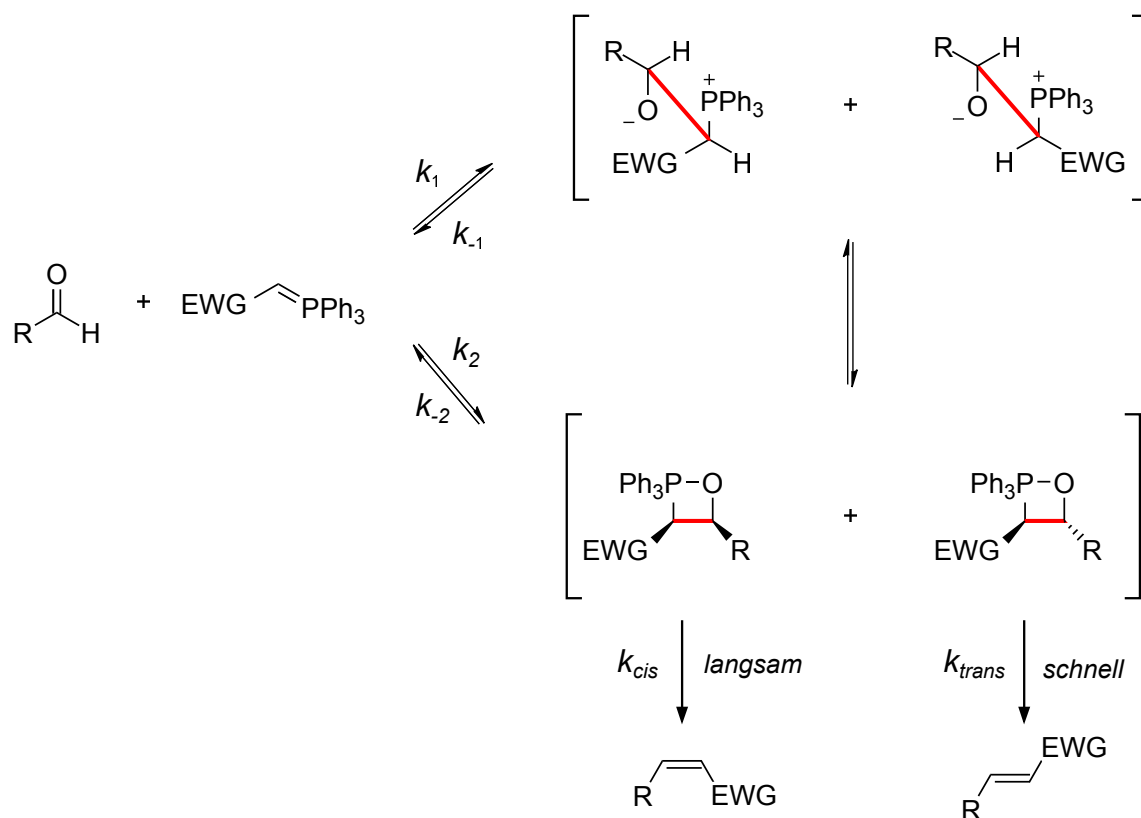


Abbildung 1.29: Hypothetischer Mechanismus der bevorzugten (*E*)-Olefinbildung aus stabilisierten Phosphoniumylidenen. Der Überschuss des thermodynamisch stabileren Produkts wird über das Verhältnis von  $k_{trans}$  zu  $k_{cis}$  bestimmt [128].

### 1.6.2 Reaktionsgeschwindigkeit von Wittig-Reaktionen

Die Kinetik von Wittig-Reaktionen wird über die Reaktivität des Ylids oder der Carbonylverbindung beeinflusst. Die Deprotonierung des Phosphoniumsalzes ist als Säure-Base-Reaktion mit pKa-Werten von 16-30 um Größenordnungen schneller als die folgenden Zhao2013. Vergleicht man Phosphoniumsalze mit mehreren C-H-aciden Stellen, lässt sich aber feststellen, dass Benzylreste am Phosphorzentrum bevorzugt gegenüber Alkylresten deprotoniert werden [129]. Die Ylide verhalten sich ähnlich, es lässt sich eine steigende Reaktivität von Alkyliden- zu Benzylidenyliden feststellen [130, 131]. Im Allgemeinen steigt die Reaktivität mit der Elektronendichte am nukleophilen  $\alpha$ -Kohlenstoffatom.

In der Reihe der Carbonylverbindungen reagieren Aldehyde schneller als Ketone. Aliphatische Aldehyde sind problematisch, da unter den basischen Bedingungen der Wittig-Reaktion die Aldolreaktion zur Konkurrenzreaktion wird. Mit elektronenziehenden Substituenten ausgestattete aromatische Aldehyde reagieren glatter und schneller [132]. Die grundsätzlich schnell ablaufende Wittig-Reaktion kann mit einer heterogenen Reaktionsführung verlangsamt werden, wenn eine Folgereaktion möglich wird. Zweiphasige Prozesse (flüssig/fest) verwenden Phosphoniumsalze in Polymerform [133] oder schwache unlösliche

Basen, wie zum Beispiel Kaliumcarbonat in organischen Lösungsmitteln [130, 131]

### 1.6.3 Bifunktionelle Carbonylverbindungen in Wittig-Reaktionen

Die Wittig-Reaktion ist keine Ausnahme im Bezug auf die zuvor erwähnten Selektivitätsprobleme (Kapitel 1.5) in Reaktionen multifunktionaler Moleküle. Zusätzliche Carbonylgruppen in 2-Oxophosphoniumyliden sind kompatibel, da deren Reaktivität über die Konjugation mit der negativen Ladung herabgesetzt wird [134]. In anderen Positionen kommt es aber zur Überreaktion. Kommen Keto- und Aldehydfunktionalitäten im Substrat vor ist der Aldehyd deutlich bevorzugt. In Molekülen mit funktionellen Gruppen ähnlicher oder gleicher Reaktivität sind die Ausbeuten trotz hoher Verdünnung meist gering [135]. Wenn nur symmetrische Produkte der Form A-B-A gewünscht sind, ist eine Reaktion des bifunktionellen Moleküls B und zwei Äquivalenten A aber geeignet, was bei der Synthese einiger Tierpheromone ausgenutzt werden kann [136].

In der Literatur sind einige Beispiele von Reaktionen bifunktioneller Ylide und Aldehyde zu finden (*Bis*-Wittig-Reaktion), doch verlaufen diese meist mit Ausbeuten unter 10% [135]. Um diese Substrate umzusetzen wurden Schutzgruppen entwickelt, die auf funktionalisiertem Polystyrol basieren. Das Polymer trägt Diol-Gruppen, die mit Phthalaldehyd nur an einer Aldehydgruppe das Acetal bilden. An der Festphase wird im Anschluss die Olefinierung durchgeführt und das Produkt mit verdünnter Salzsäure vom Polymer abgelöst [137]. Eine schutzgruppenfreie Reaktion des reaktiven Terephthalaldehyds zu unsymmetrischen Distyrylverbindungen konnte mit Kaliumcarbonat als Base in Dioxan erreicht werden, wobei nur unreaktive Ylide verwendet wurden (Abbildung 1.30) [131]. Die Verlangsamung über eine heterogene Base und die Zugabe von Alkylidenyliden als ersten Reaktionspartner machte die Reaktion in diesem Fall möglich.

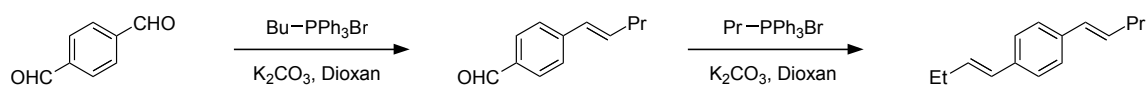


Abbildung 1.30: Gekreuzte Wittig-Reaktion von Terephthalaldehyd im heterogenen flüssig/fest System nach [138].

### 1.6.4 Wittig-Reaktion im kontinuierlichen Fluss

Bisher ist die Wittig-Reaktion in kontinuierlichen Systemen nur als *proof-of-principle* in der Synthese von Nitrostilbeneestern erwähnt worden [15, 139], weil weitere Arbeiten zu dieser bereits im Batch etablierten Synthese wenig vielversprechend waren. Das Potential des Einsatzes von Mikroreaktoren ist aber zu erkennen, wenn man die Reaktion bifunktioneller Substrate betrachtet (siehe 2.1).

## 1.7 Die Diels-Alder Cycloaddition

### 1.7.1 Allgemeines

Die [4+2]-Cycloaddition, oder auch Diels-Alder Reaktion [140], bietet eine einfache Möglichkeit schnell komplexe Kohlenstoffgerüste aufzubauen und ist ein so fester Bestandteil der Organischen Chemie, dass ihre Entdecker (Otto Diels, Kurt Alder) 1950 mit dem Nobelpreis gewürdigt wurden. Die Vielseitigkeit dieser Reaktion wurde in zusammenfassenden Arbeiten behandelt [141] und tritt besonders in der Synthese von Naturstoffen hervor [142],[143],[144].

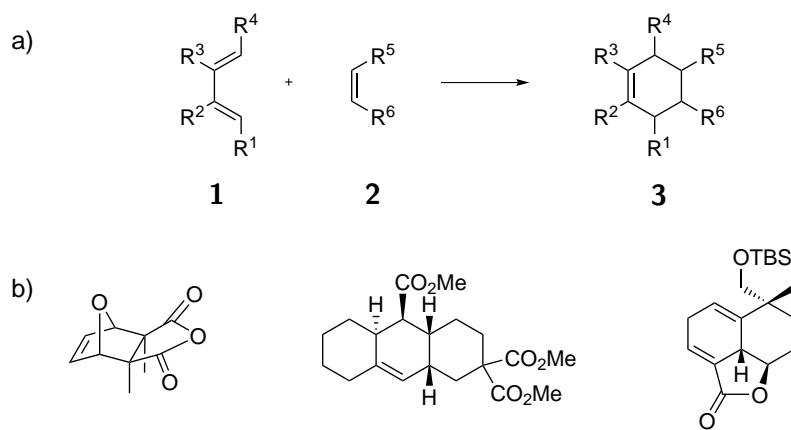


Abbildung 1.31: a) Allgemeine Reaktionsgleichung der Diels-Alder Reaktion. b) Beispiele für komplexe Verbindungen, die über Diels-Alder Reaktionen erhalten wurden.

In der in Abbildung 1.31 dargestellten Diels-Alder Reaktion reagiert ein 1,3-Dien **1** mit einem Dienophil **2** zu einem Cyclohexenring **4**. Der Mechanismus von Cycloadditionen war anfangs umstritten und es wurden mehrschrittige ionische und radikalische Abläufe postuliert. Die Literatur ist sich aber heutzutage einig, dass ein konzertierter, ungeladener Mechanismus vorliegen muss [145]. Im Laufe der Reaktion nähern sich die Edukte an und wechselwirken über das elektronenreiche HOMO des Diens und das elektronenarme LUMO des Dienophils (normaler Elektronenbedarf). Da die Molekülorbitale der beiden Edukte ähnliche Energieniveaus haben müssen, laufen die Reaktionen auch ab, wenn ein elektronenarmes LUMO des Diens mit einem elektronenreichen HOMO des Dienophils eine Bindung eingeht (inverser Elektronenbedarf). Bei hohen Temperaturen kann eine Rückreaktion auftreten, im Allgemeinen wird die Reaktion aber nicht als Gleichgewichtsreaktion behandelt.

Eine Voraussage der Regio- und Stereoselektivität der Reaktion ist unter Kenntnis der jeweiligen Orbitalkoeffizienten und der Woodward-Hoffmann-Regeln möglich [146]. Eine genaue Behandlung des Mechanismus geht über den Umfang und die Zielsetzung dieser Arbeit hinaus.

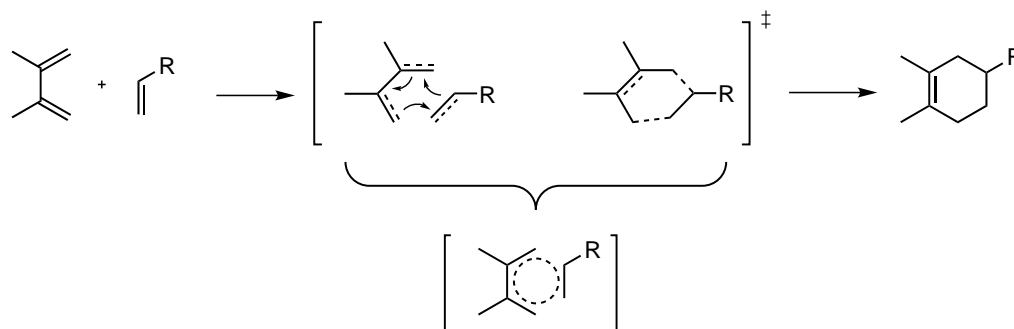


Abbildung 1.32: Schematischer Mechanismus der Diels-Alder Cycloaddition.

### 1.7.2 Druckabhängigkeit und Volumenänderungen in Cycloadditionen

Im mechanistischen Ablauf liegt eine physikochemische Besonderheit von Cycloadditionen. Da die Reaktion konzertiert verläuft müssen die Orbitale alle gleichzeitig überlappen, was eine enge Packung der Moleküle während des Bindungsaufbaus erfordert. Dieser Vorgang ist mit einer Volumenkontraktion im Übergangszustand verbunden. Man spricht in diesem Fall von einem negativen Aktivierungsvolumen ( $\Delta V^* < 0$ ), beziehungsweise einem negativen Reaktionsvolumen  $\Delta V$ , wenn eine Netto-Volumenkontraktion vorliegt [147]. Eine Reaktion kann eine Kontraktion im Übergangszustand erfahren, aber keine Netto-Volumenabnahme zeigen [148]. Reaktionen mit negativen Aktivierungsvolumen laufen unter Druck schneller ab [149], da die Reaktionsrate mit dem Aktivierungsvolumen über die Beziehung in Gleichung 1.24 zusammenhängt [150, 151]. Anhand dieser Beziehung lässt sich  $k$  im Vergleich zum Normaldruck berechnen, was bei 15 kbar (mit  $\Delta V^* = -20 \text{ ml mol}^{-1}$ ) eine um fünf Größenordnungen größere Reaktionsrate ausmacht.

$$-RT \left( \frac{\partial \ln k}{\partial P} \right)_T = \Delta V^* \quad (1.24)$$

Eine anschauliche Erklärung ist die Betrachtung nach dem Prinzip von LeChatelier, nach dem das unter Druck stehende System durch eine chemische Reaktion sein Volumen verringern kann und diesem Zwang deshalb nachgibt. Cycloadditionen besitzen negative Aktivierungsvolumen im Bereich von  $-50 < \Delta V^* < -20 \text{ ml mol}^{-1}$  [147], wobei die Volumenkontraktion von der Verzweigung des Moleküls und der Wechselwirkung zwischen dem Lösungsmittel und dem Übergangszustand abhängt [148]. Außer Cycloadditionen zeigen unter anderem viele bimolekulare Reaktionen der Form  $A + B \rightarrow C$  und Ligandenaustauschreaktionen (Kontraktion der Koordinationssphäre) negative Aktivierungsvolumina.

### 1.7.3 Der hydrophobe Effekt

In Wasser unlösliche Substanzen versuchen in wässriger Umgebung die Kontaktfläche ihrer hydrophoben Oberfläche mit den Wassermolekülen zu verringern. Dabei entsteht ein

Druck in der organischen Phase, welcher Reaktionen beschleunigt. Dieser Vorgang wird als *hydrophober Effekt* bezeichnet [152] und kann durch die einzigartigen Eigenschaften von Wasser zu ungewöhnlichen Interaktionen führen [153] und für chemische Reaktionen genutzt werden [154]. Besonders in Diels-Alder Reaktionen führt Wasser als Lösungsmittel zu einer stark beschleunigten Reaktion, im Fall von Cyclopentadien und Butenon steigt die Reaktionsrate um das 700-fache im Vergleich zu Isooctan [155].

Als Grundlage dieses Effekts hat sich die Kontraktion der organischen Phase etabliert, die im Zusammenspiel mit den stark negativen Werten für  $\Delta V^*$  eine beschleunigte Reaktion ergibt (Abbildung 1.33). Die Polarität des Wassers spielt keine Rolle, da der Wechsel von unpolaren Lösungsmitteln auf Methanol in einigen Fällen eine leichte Beschleunigung brachte, in anderen aber eine langsamere Reaktion zur Folge hatte [155, 156]. Ein hoher innerer Druck im Wasser wurde als Grund angezweifelt und stattdessen die Kohäsionsenergie der Wassermoleküle angeführt [157], was aber nicht allgemein gültig ist, denn perfluorierte Lösungsmittel zeigen ebenfalls erhöhte Ratenkonstanten  $k_R$  ohne starke Kohäsionsenergien zu besitzen [158]. Als beitragender Effekt konnte der aktivierende Einfluss von Wasserstoffbrücken auf Carbonylgruppen des Dienophils identifiziert [159] werden, was aber nicht alleine die starke Beschleunigung der Reaktion ausmacht [160].

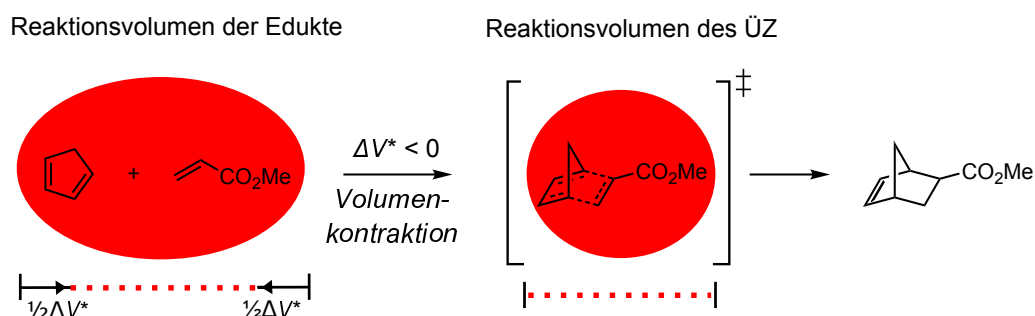


Abbildung 1.33: Schematische Darstellung der Volumenkontraktion beim Durchschreiten des Übergangszustandes während der Cycloaddition von Acrylsäuremethylester an Cyclopentadien. Die Volumenänderung ist nicht maßstabsgetreu.

Ein Indiz für den Einfluss eines inneren Drucks ist die höhere Reaktionsgeschwindigkeit von Diels-Alder Reaktionen in 5 M Lithiumperchlorat/Diethylether-Mischungen [161] und ionischen Flüssigkeiten [162]. Diese Arbeiten bieten die Grundlage für die Theorie, dass die Energie der Edukte angehoben wird, wenn eine hydrophobe Umgebung vorliegt [157]. Die Absenkung der Aktivierungsenergie wird deutlich, weil schwierige Cycloadditionen nicht nur schneller, sondern auch unter deutlich niedrigeren Temperaturen ( $E_A$  sinkt) ablaufen [161]. Die starke Konzentrationsabhängigkeit deutet außerdem auf einen Einfluss der Ionenstärke des Lösungsmittels hin.

Die gesammelten Arbeiten zu Diels-Alder Reaktionen in Wasser prägten den Begriff der "Gezwungenen hydrophoben Interaktion" (*enforced hydrophobic interaction*). Der Einsatz von Wasser hat positive Einflüsse auf Reaktionen die kompakte Übergangszustände bevorzugen [156], da die Bildung des Übergangszustandes eine Verringerung der hydrophoben Kontaktfläche mit dem Lösungsmittel erleichtert. In wässrigen Lösungen organischer Lösungsmittel (z.B.  $\text{H}_2\text{O}/i\text{PrOH}$ ) bricht der Effekt aber ab einem Molenbruch von  $\chi_{\text{H}_2\text{O}} < 0.8$  ein [160, 157].

### Einflüsse von Salzlösungen

Der Einfluss des Lösungsmittels auf die Eigenschaften von Substanzen, etwa auf die Konformation von Makromolekülen, ist seit einigen Jahrzehnten bekannt und wird zum Beispiel zur Proteinanalyse genutzt. Eine Veränderung der Lösungsumgebung stört die intra- und intermolekularen Wechselwirkungen in Lösungen von Makromolekülen, was eine Konformationsänderung zur Folge hat [163]. Einen ähnlichen Einfluss beobachtet man auch bei der Verwendung von Salzlösungen als Lösungsmittel für Diels-Alder Reaktionen. Zum Beispiel ist die Reaktionsgeschwindigkeit in einer 5 M Lithiumchloridlösung zweifach so hoch wie in reinem Wasser. Im Gegensatz dazu erzeugt ein Zusatz von Guanidiniumperchlorat  $\text{GnClO}_4$  eine verlangsamte Reaktion [164]. Zahlreiche Untersuchungen ergaben eine Einteilung der Ionen nach *salting-in*- und *salting-out*-Reagenzien, also nach der Fähigkeit der Salze die Löslichkeit von organischen Substanzen in Wasser zu erhöhen (*-in*) oder zu erniedrigen (*-out*). Kleine Ionen wie  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  und  $\text{Cl}^-$  verringern die Löslichkeit und verstärken den hydrophoben Effekt, während große Ionen ( $\text{Gn}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ) die Löslichkeit verstärken [155, 164, 165, 166]. Auch die Wirkung von Perchlorat/Ether-Mischungen kann so rationalisiert werden.

Die Veränderung der Lösungsmittelpolarität durch Salze und Tenside verändert außerdem das Isomerenverhältnis in Diels-Alder Reaktionen. Bei den Reaktionen von Cyclopentadien kann das *endo/exo* (N/X)-Verhältnis über die Konzentration und Art dieser Substanzen in seiner Ausprägung gesteuert [167, 165, 166] und sogar umgekehrt werden [168].

### Nicht-hydrophobe Solvophobizität

Beschleunigende Einflüsse auf Cycloadditionen finden nicht nur in Wasser, sondern auch in perfluorierten Lösungsmitteln wie Fluorinert-40 (FC-40) [158] und ionischen Flüssigkeiten [162] statt (Abbildung 1.34). Es ist daher angebracht im Allgemeinen von einem solvophoben Effekt, anstatt allein vom hydrophoben Effekt zu sprechen. Die Wirkung dieser Lösungsmittel ist kleiner als in Wasser, was vermutlich auf die fehlende Aktivierung durch Wasserstoffbrücken zurück zu führen ist. Ein Vorteil von ionischen Flüssigkeiten wäre eine homogene Reaktionsführung, was die Produktabtrennung aber gegenüber heterogenen W/O- und F/O-Systemen erschwert.

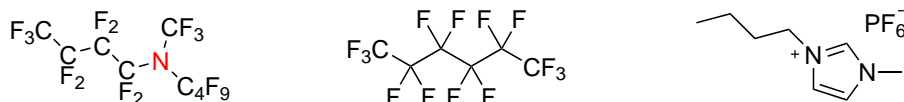


Abbildung 1.34: Beispiele für perfluorierte Lösungsmittel und ionische Flüssigkeiten. a) FC-40, Bis(nonafluorbutyl)(trifluormethyl)amin b) FC-72, Perfluorhexan c) [BMIM]PF<sub>6</sub>, Butylmethylimidazoliumhexafluorosphat.

#### 1.7.4 Anwendung solvophober Effekte in Doppemulsionen

Auf dem aktuellen Stand der Forschung sind nur zweiphasige Batchprozesse bekannt, die sich beschleunigende solvophobe Eigenschaften zu Nutze machen. Es ist aber anzunehmen, dass ein dreiphasiger Prozess, der nicht nur eine, sondern zwei solvophobe Grenzflächen besitzt noch weitaus schnellere Reaktionsumsätze ermöglicht. Eine zufällige Dispersion aus Wasser, fluoriertem Lösungsmittel und den organischen Substraten würde pro diskretem Volumen der organischen Phase nur eine Grenzfläche besitzen (W/O und F/O). Schließt man aber eines der beiden Lösungsmittel gezielt in einen Tropfen der Reaktionsmischung ein (W/O/F), wirkt z.B ein hydrophober Effekt von außen und ein fluorophober Effekt von innen auf die Substrate. Das Resultat wäre der addierte Effekt beider Phasen, weil die innere Phase das "Totvolumen" der organischen Phase, also das Volumen ohne solvophobe Grenzfläche, minimieren kann (Abbildung 1.35).

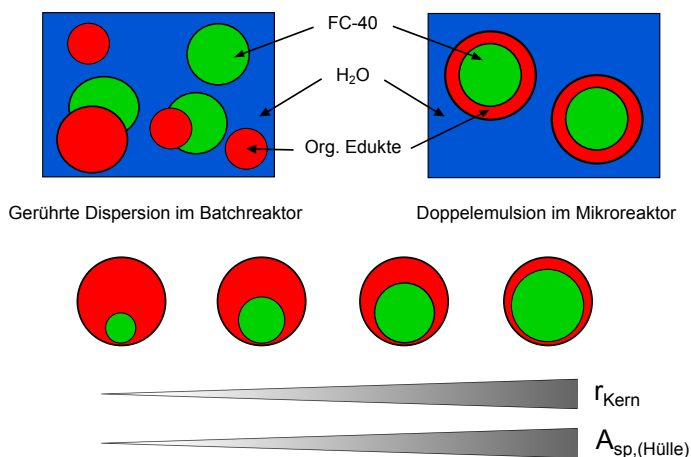


Abbildung 1.35: Darstellung einer dreiphasigen W/O/F Dispersion in einem gerührten Batchreaktor (links) und in einer Doppemulsion in einem Mikroreaktor (rechts). Der steigende Durchmesser der Kernphase sorgt für einen Anstieg der spezifischen Oberfläche  $A_{sp}$  der Hüllenphase.

Konventionelle Batchverfahren sind in dieser Hinsicht limitiert, da sie auf mechanische Durchmischung angewiesen sind, die eine geordnete dreiphasige Tröpfchenstruktur unmöglich macht. Mit den Methoden aus Kapitel 1.4 können aber klar definierte Doppemulsionen hergestellt werden, wodurch beide solvophoben Effekte gleichzeitig in einem Tropfen

genutzt werden können. Als Triebkraft von Cycloadditionen in lipophoben Lösungsmitteln wurde die Verringerung der Kontaktfläche zum Lösungsmittel bereits herausgestellt. In einem Mikroreaktor kann man die Dicke der Hüllenphase (Reaktionsmischung) einer Doppemulsion so einstellen, dass eine dünne Hohlkugel entsteht. Die spezifische Oberfläche der organischen Phase steigt damit noch stärker an als durch eine Verkleinerung des Tropfendurchmessers möglich wäre (Tabelle 1.6).

Tabelle 1.6: Veränderung der spezifischen Oberfläche der Hüllenphase mit steigendem Radius der Kernphase in einer Doppemulsion. Die organische Phase wurde als Hohlkugel angenähert.

$R_{H\ddot{u}lle} / \mu\text{m}$	$R_{Kern} / \mu\text{m}$	$\frac{R_{H\ddot{u}lle}}{R_{Kern}}$	$A_s / \text{m}^{-1}$
500	70	7.1	6134
500	170	2.9	6967
500	270	1.85	9198
500	370	1.35	15612
500	470	1.06	66709

## Kapitel 2

# Ergebnisse und Diskussion

### 2.1 Olefinierungsreaktionen an bifunktionellen Molekülen

#### 2.1.1 Zielsetzung und Erwartungshorizont

In dieser Arbeit wurde der Einsatz von Mikromischern und segmentierten Flüssen auf Wittig-Reaktionen an bifunktionellen Dicarbonylverbindungen untersucht. Übliche Syntheserouten mit diesen Edukten beinhalten entweder Umwege über Schutzgruppen oder eine absichtliche Verlangsamung der Reaktionsgeschwindigkeit. Daher werden multifunktionelle Verbindungen nur in Sonderfällen als Synthesebausteine verwendet. Unter Einsatz von Mikroreaktoren wird aber eine hohe Selektivität erreicht, weil die Reaktionszeit präziser kontrollierbar ist und eine Mischgeschwindigkeit im Bereich der Reaktionsgeschwindigkeit realisierbar wird. Die selektive Olefinierung bifunktioneller Carbonylverbindungen sollte die Möglichkeiten der organischen Synthese erweitern und vereinfachen.

Das konkrete Ziel war Terephthalaldehyd in einer Wittig-Reaktion an einer der beiden Carbonylfunktionen zu olefinieren, während die zweite funktionelle Gruppe unangetastet bleibt. Dabei wurden nur die Prozessparameter verändert und keine Selektivitätssteigerung über chemische Einflüsse angestrebt, um das obere Limit der Reaktionsrate auszunutzen. Anschließend sollte der verantwortliche Effekt für die erfolgreiche Mono-Olefinierung der Aldehydfunktion ermittelt werden, der in der Mischgeschwindigkeit oder der Reaktionszeit vermutet wurde. Über eine Kreuzkombination von Mischertypen mit heterogenen/homogenen Flussmuster war geplant den entscheidenden Faktor für selektive Reaktionen an Dialdehyden herauszuarbeiten.

#### 2.1.2 Auswahl der Modellreaktion

Das Prinzip der selektiven Reaktion an bifunktionellen Molekülen über die Variation der Prozessparameter wurde anhand einer möglichst simplen Modellreaktion untersucht. Die-

se sollte im nicht mehr kinetisch kontrollierbaren Zeitraum unselektiv sein und schnell reagieren. Gesucht waren daher reaktive Reagenzien, die aber nicht so schnell reagierten ( $k_1 \gg k_2$ ), dass kein Reaktivitätsunterschied feststellbar ist. Bei der Wahl zu reaktiver Substrate bestand außerdem die Gefahr die technischen Möglichkeiten für deren Handhabung zu überschreiten. Die hoch reaktiven Substrate sind typischerweise instabil und würden daher eine zusätzliche Unsicherheit im Prozess darstellen. Zu unreaktive Edukte reagieren im Bereich von Minuten bis Stunden, was den Einsatz von Mikroreaktoren unnötig macht.

### 2.1.2.1 Wahl der Phosphoniumsalze

Die in der Wittig-Reaktion verwendeten Phosphoniumsalze (Abbildung 2.1) wurden mit einer abgeänderten Literaturvorschrift synthetisiert [169]. Auf eine Reaktion im Autoklaven wurde verzichtet, was die teils niedrigen Ausbeuten erklärt. Die Alkylphosphoniumchloride wurden in schlechteren Ausbeuten als deren Bromide erhalten. Weil die Alkylchloride meist preiswerter und lagerstabiler sind, waren diese teils die bevorzugte Wahl. Substrate ohne elektronenziehende Substituenten (**5**, **10**) reagierten deutlich langsamer als die elektronenarmen Edukte. Genauso reagierten Alkylchloride langsamer als Alkylbromide.

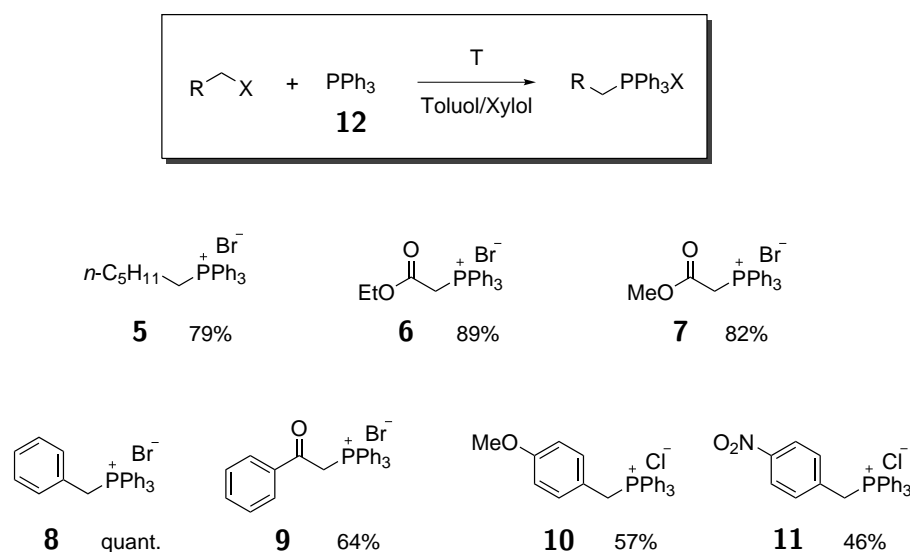


Abbildung 2.1: Synthetisierte Phosphoniumsalze für die Wittig-Reaktionen an Dialdehyden.

Die Phosphoniumsalze wurden nach ihrer Fähigkeit das Ylid zu stabilisieren gewählt, sodass alle Kategorien (Kapitel 1.6) abgedeckt wurden. So sollte ermittelt werden, ob die Reaktivität der Ylide im Mikroreaktor eine andere Rolle spielt als in der Batchreaktion. Außerdem erlaubte eine Auswahl (*Z*)- bzw. (*E*)-selektiver Phosphoniumsalze eine Aussage darüber, ob bei einer kurzen Reaktionszeit eine unerwartete Stereoselektivität auftritt.

### 2.1.2.2 Wahl der Dicarbonylverbindung

Die Substanzklasse der Dicarbonylverbindung war durch die Wittig-Reaktion auf Aldehyde und Ketone beschränkt. Möglich waren daher drei verschiedene Kombination, von denen die Keton/Keton Variante wegen ihrer geringen Reaktionsgeschwindigkeit ausgeschlossen wurde. Ein Dialdehyd reagiert zwar schnell, doch unterscheiden sich die Reaktivitäten aliphatischer Aldehyde ohne benachbarte Substituenten kaum. Daher fiel die Wahl auf eine Kombination aus Aldehyd/Keton.

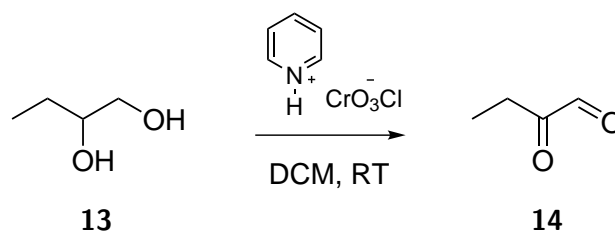
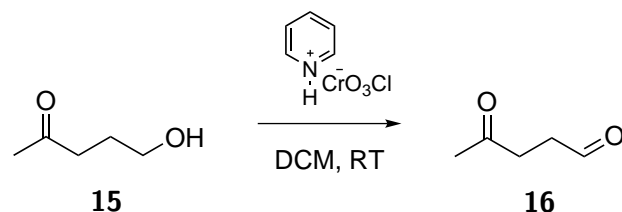


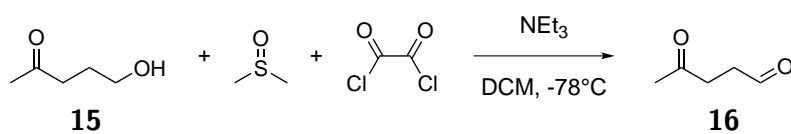
Abbildung 2.2: Reaktionsgleichung der Synthese von 2-Oxobutan-1-al **14** mit PCC.

Das erste Zielmolekül war 2-Oxobutanal **14**, das über die Oxidation von 1,2-Butandiol **13** erhalten werden sollte. Die Überoxidation des primären Alkohols wurde mit PCC als selektivem Reagenz für Zweielektronen-Oxidationen von Alkoholen umgangen (Abbildung 2.2). Die Aufarbeitung der Reaktionsmischung war problematisch, weil die unlöslichen Chromsalze einen viskosen Rückstand bildeten. Auch nach mehrfacher Extraktion und Filtration über Kieselgel konnte im Rückstand kein Produkt nachgewiesen werden.

In der Wiederholung des Versuchs wurde feiner Sand in die Reaktionsmischung gegeben, um die Chromsalze zu adsorbieren, was die Bildung des Rückstandes aber nicht verhinderte. Dieser wurde daher von der Reaktionslösung abdekantiert und mehrfach mit siedendem Chloroform extrahiert. Das Rohprodukt bestand aus einem teerartigen Rückstand, der sich nur in der Hitze in organischen Lösungsmitteln löste, was Polymerisationen als Nebenreaktion wahrscheinlich macht. Die Analyse per FD-Massenspektroskopie ergab mehrere Signalpaare höhermolekularer Verbindungen, deren Massendifferenz 18 g mol<sup>-1</sup> betrug. Die Behandlung des Rückstandes in der Siedehitze hatte vermutlich Aldolreaktionen und -kondensationen zur Folge. Wegen des Elektronenzug der Ketogruppe und der Tendenz von 1,2-Diolen zur Diolsplaltung, wurde **14** als geeignetes Zielmolekül aufgegeben. Die potentiellen Nebenreaktionen während der Olefinierung, gekoppelt mit den Schwierigkeiten bei der Synthese der Ausgangsverbindung machten **14** unattraktiv als Substrat für die Modellreaktion.

Abbildung 2.3: Reaktionsgleichung der Oxidation von **15** zu 4-Oxopentan-1-al **16** mit PCC.

Die Probleme bei der Synthese von **14** sollten verhindert werden, indem **15** als Edukt für die Oxidation mit PCC gewählt wurde. Zum einen haben die Carbonylgruppen keinen elektronischen Einfluss aufeinander, zum anderen muss nur der primäre Alkohol oxidiert werden, was potentielle Nebenprodukte minimierte. Die Chromsalze konnten in dieser Synthese gut mit Aluminiumoxid adsorbiert werden, was die Handhabung des Reaktionsrückstandes vereinfachte. Das Lösungsmittel musste über eine Kolonne destilliert werden, da die Reaktionsmischung bei der Verwendung eines Rotationsverdampfers in die Vorlage überging. Das Produkt zeigte nur Spuren des Aldehyds, weswegen die Oxidation mit PCC vollständig verworfen wurde.

Abbildung 2.4: Reaktionsgleichung der Swern-Oxidation von **15** zu 4-Oxopentan-1-al **16**.

Als weitere Methode zur Darstellung von Aldehyden aus primären Alkoholen wurde die Swern-Oxidation anhand von **15** mit einer Literaturvorschrift [169] getestet. Die Aldehydfunktionalität konnte zwar in der Reaktionsmischung per NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden, eine Trennung des Gemischs über Silica war aber nicht erfolgreich. Die 2D-Dünnschichtchromatographie (CH/EA, 10:1; dann CH/EA, 5:2) ergab drei mit DNPH (2,4-Dinitrophenylhydrazin) nachweisbare Verbindungen, das NMR-Spektrum zeigte aber eine deutlich größere Vielfalt (siehe Anhang). Zusätzlich erwies sich die Reaktionsmischung unter Rotfärbung und Auftreten eines weiteren Aldehyd-Signals im NMR-Spektrum als nicht lagerstabil beim Raumtemperatur. Deshalb wurde **16** ebenfalls als mögliche Dicarbonylverbindung verworfen.

Die nicht zu unterdrückenden Nebenreaktionen bei der Darstellung aliphatischer Aldehyd/-Keton-Dicarbonylverbindungen machten diese Substanzklasse unattraktiv für die selektive Olefinierung in Mikroreaktoren. Die Nebenreaktionen sollten daher mit nicht enolisierbaren, und daher nicht zur Aldolreaktion fähigen Edukten verhindert werden. Aromatische Dicarbonyle sind wegen der desaktivierenden -M-Effekte der Carbonylgruppen schwierig

herzustellen und zeigen einen Reaktivitätsunterschied wenn sich die Gruppen elektronisch beeinflussen. Ein Kompromiss aus nicht  $\alpha$ -aciden Carbonylen und ähnlichen Reaktivitäten fand sich in den Phthalaldehyden, speziell aus Terephthalaldehyd **17**. Die beiden Aldehydfunktionen erhöhen zwar die Reaktivität an der jeweils anderen Gruppe, sind nach einer einmaligen Olefinierung als 4-Vinylbenzaldehyd aber immer noch reaktiv genug um eine Konkurrenzreaktion darzustellen (Abbildung 2.5). Nach einem Testversuch mit **8** (Kapitel 2.1.3.1) wurde Terephthalaldehyd **17** für alle Versuche zu den Olefinierungen im Mikroreaktor verwendet.

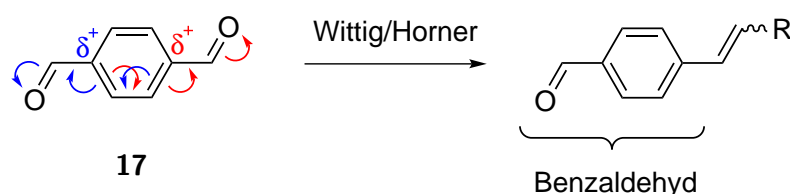


Abbildung 2.5: Gegenseitiger Elektronenzug der Aldehydfunktionen im Terephthalaldehyd **17**.

### 2.1.3 Wittig-Olefinierungen in Mikroreaktoren

#### 2.1.3.1 Überprüfung der Selektivität in Vorversuchen im Batchreaktor

##### Reaktion von Terephthalaldehyd **17** Benzyltriphenylphosphoniumbromid **8**

Zuerst wurde die Reaktion von **17** mit einem Äquivalent **8** im Batch untersucht um zu überprüfen, ob ein Produktgemisch erhalten wird (Abbildung 2.6). Es wurde erwartet, dass die Rührgeschwindigkeit zu langsam ist um die Mischung vollständig zu homogenisieren bevor die Reaktion beendet war. Die Ursachen für Selektivitätsprobleme und die Folgen unzureichender Durchmischung wurden bereits in Kapitel 1.5 erläutert.

In der Reaktion waren vier Produkte möglich: Das unreaktierte Edukt **17**, das (*E*)-Isomer **18a** und das entsprechende (*Z*)-Isomer **18b** von 4-Styrylbenzaldehyd und das zweifach olefinierte 1,4-Distyrylbenzol **19**. Abgesehen von den Olefinen entsteht pro reagiertem Äquivalent **8** außerdem ein Äquivalent Triphenylphosphinoxid, das bei zu hoher Konzentration (> 0.5 M) aus der Reaktionslösung ausfiel.

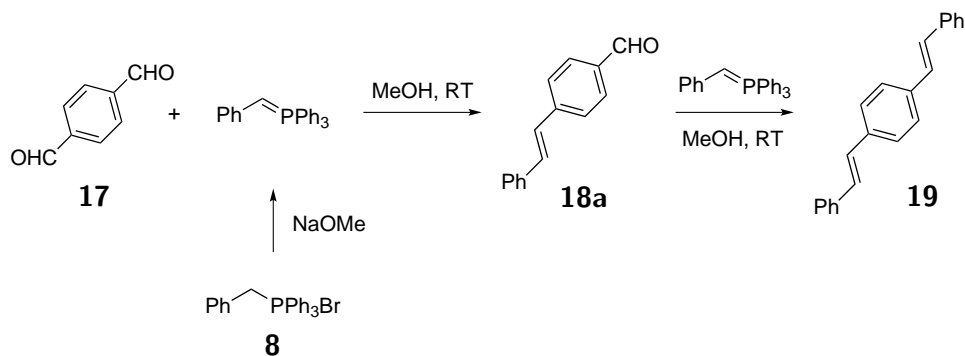


Abbildung 2.6: Reaktionsgleichung der Reaktion von Terephthalaldehyd **17** mit einem Äquivalent Benzyltriphenylphosphoniumbromid **8**.

Die Lösung des Aldehyds wurde in separaten Versuchen in einem Guss zur Ylid-Lösung gegeben und tropfenweise zugegeben, wobei sich die Resultate nicht voneinander unterschieden. Das Edukt wurde zu 83% umgesetzt und ein deutlicher Anteil  $\chi_c$  der Folgereaktion zu **19** festgestellt (Abbildung 2.7). Insgesamt wurde ein Verhältnis der Produkte von 17:46:27:10 (**17**:**18a**:**18b**:**19**, in [%]) festgestellt, 10% des nicht vollständig umgesetzten Phosphoniumsalzes reagierte ein weiteres Mal mit dem bereits olefinierten Produkt. Die Reaktion zeigte keine hohe, aber auch keine besonders niedrige Selektivität bezüglich der gewünschten Verbindung. Die Unterdrückung der zweifachen Olefinierung unter den verbesserten Bedingungen im Mikroreaktor war wahrscheinlich, weswegen die Reaktion weiter untersucht wurde.

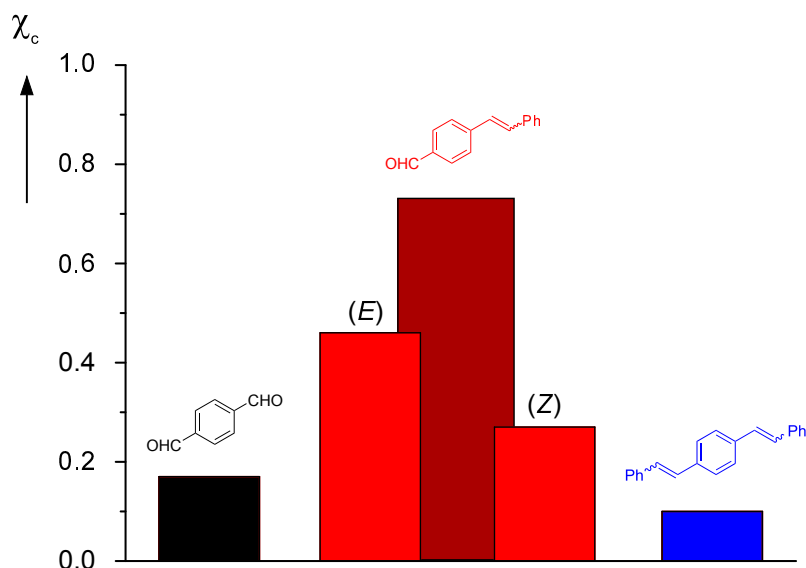


Abbildung 2.7: Zusammensetzung der Reaktionsmischung der Batchreaktion von **17** mit einem Äquivalent **8** bei 20°C (bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR).

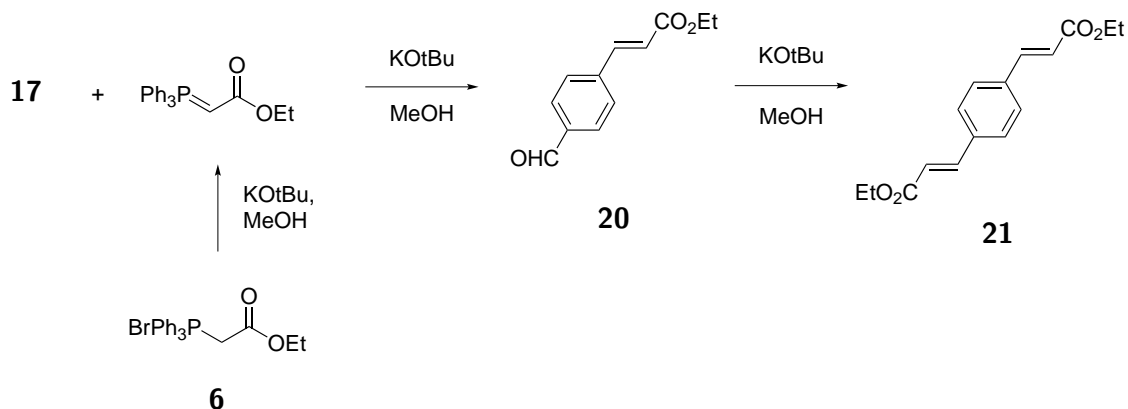
**Reaktion von Terephthalaldehyd **17** mit (Ethoxycarbonylmethyl)triphenylphosphoniumbromid **6****


Abbildung 2.8: Reaktionsgleichung der Reaktion von Terephthalaldehyd **17** mit (Ethoxycarbonylmethyl)triphenylphosphoniumbromid **6**.

Die Wittig-Reaktion zwischen **17** und **6** wurde als Beispiel für die Reaktion mit einem stabilisierten Ylid ausgewählt. Wie in den Versuchen mit **8** lief die Reaktion in trockenem Methanol bei Raumtemperatur ab. Nach zwei Stunden konnte über Dünnschichtchromatographie nur das Edukt und kleine Mengen eines nicht mit DNPH nachweisbaren Aromaten detektiert werden. Während der Reaktion fiel außerdem ein farbloser Feststoff aus der Mischung aus, der gesondert analysiert wurde.

Die Analyse des Feststoffs per Massenspektrometrie ergab eine Substanz mit einer Molekülmasse von  $246 \text{ g mol}^{-1}$ , was dem Dimethylester **22** anstelle des Diethylesters **21** entsprach. Das  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum bestätigte diese Annahme, da die Ethylgruppe des Esters nicht vorhanden war. Stattdessen wurde ein Singulett bei 3.71 ppm gemessen, das zur Methoxygruppe in **22** gehört. Unter den Reaktionsbedingungen trat demnach eine Umes-terung über das intermediär entstehende Natriummethanolat auf.

Eine Wiederholung der Reaktion in Ethanol führte wieder zur Präzipitation eines farblosen Feststoffes. Es wurde vermutet, dass der Diethylester **21** in Ethanol schlecht löslich ist, weshalb 10vol% Chloroform zur Mischung gegeben wurden. Auch nachdem die Mischung auf  $50^\circ\text{C}$  erhitzt wurde löste sich die Substanz nicht. Erst beim Abbruch der Reaktion mit Wasser löste sich der Feststoff, was auf Kaliumbromid deutete. Die Bildung des Feststoffes machte die Verwendung von **6** im Mikroreaktor problematisch, da die Gefahr bestand den Mikromischer zu verstopfen.

### Reaktion von Terephthalaldehyd **17** mit (Methoxycarbonylmethyl)triphenylphosphoniumbromid **7**

In der vorangegangenen Reaktion von **6** in Methanol fiel das umgeesterte Produkt **22** zwar aus, Kaliumbromid blieb aber in Lösung. Daher wurde das Phosphoniumsalz zu **7** gewechselt und die Reaktion bei erhöhter Temperatur durchgeführt, um den Diester in Lösung zu halten.

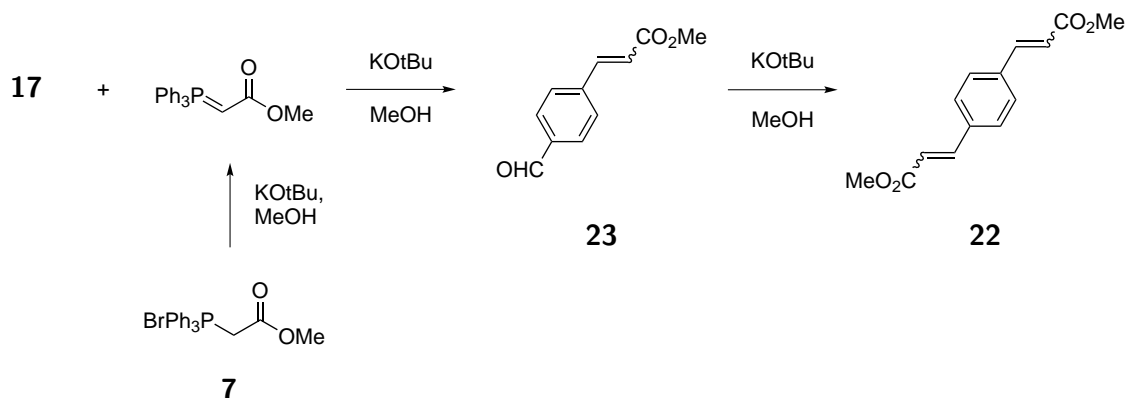


Abbildung 2.9: Reaktionsgleichung der Reaktion von Terephthalaldehyd **17** mit (Methoxycarbonylmethyl)triphenylphosphoniumbromid **7**.

Die Reaktionslösung blieb über 2 h Stunden homogen und zeigte auch nach längerer einen deutlichen, aber nicht vollständigen Umsatz des Eduktes **17**. Die über Dünnschichtchromatographie nachweisbare Substanzmischung bot eine gute Ausgangssituation für die Optimierung im Mikroreaktor. Die Reaktionsmischung konnte aber nicht über Säulenchromatographie getrennt werden, da die Isomere zu ähnliche Laufverhalten aufwiesen. Weil die Reaktion bei 50°C zu unselektiv ablief und die einfach- **23** und zweifach-olefinierten **22** Produkte nicht getrennt werden können, wurde die Reaktion bei 20°C wiederholt. Auch nach Rühren über Nacht konnte bei Raumtemperatur kein nennenswerter Umsatz des Eduktes nachgewiesen werden.

Die Aktivierungsenergie der Reaktion scheint erst über 20°C ausreichend erreicht zu sein um eine schnelle Reaktion zu ermöglichen, worunter aber die Selektivität leidet. Eine gleichzeitige Kontrolle der Mischeffizienz und der Temperatur im Mikroreaktor versprach daher einen zu sensitiven Prozess um in angemessener Zeit zum Ziel, nämlich der selektiven Olefinierung von Terephthalaldehyd, zu gelangen. Der 4-Formylzimsäuremethylester **23** wurde daher als Zielmolekül verworfen, aber für gekreuzte Wittig-Reaktionen als geeignet eingestuft.

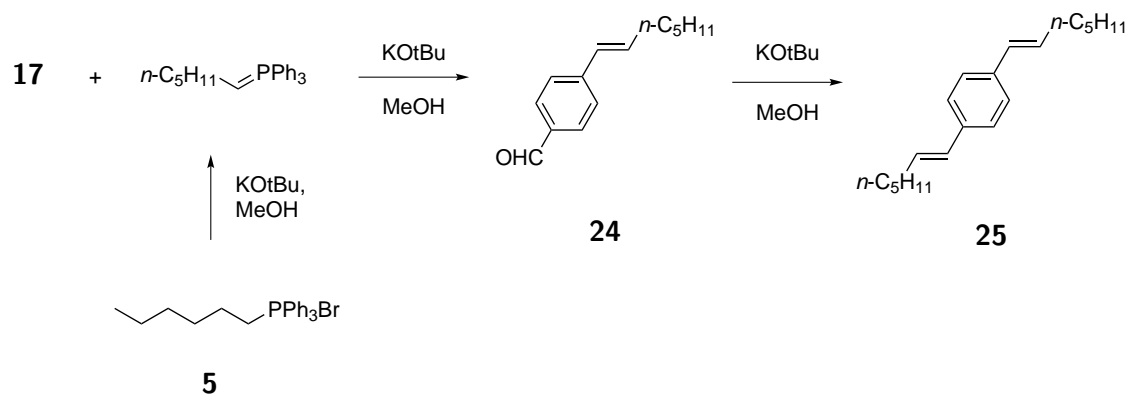
Reaktion von Terephthalaldehyd **17** mit Hexyltriphenylphosphoniumbromid **5**

Abbildung 2.10: Reaktionsgleichung der Reaktion von Terephthalaldehyd **17** mit *n*-Hexyltriphenylphosphoniumbromid **5**.

Die Wittig-Reaktion zwischen **17** und **5** wurde als Beispiel für die Reaktion eines nicht-stabilisierten Ylids mit bifunktionellen Dialdehyden ausgewählt. Bei 45°C konnte nach 3 h kein Umsatz, nach 3 Tagen bei Raumtemperatur aber ein deutlicher Umsatz festgestellt werden. Die Reaktivität von **5** ist wegen der fehlenden stabilisierenden Effekte auch bei höherer Temperatur nicht ausreichend hoch um Verwendung im Mikroreaktor zu finden, weshalb die Synthese von 4-(Hept-1-en-1-yl)benzaldehyd **24** nicht weiter verfolgt wurde.

### 2.1.3.2 Reaktionen von Benzyltriphenylphosphoniumbromid mit Terephthalaldehyd im Mikroreaktor

Die Versuche der Reaktion von Terephthalaldehyd mit Benzyltriphenylphosphoniumbromid im Batch zeigten eine nicht zu unterdrückende Bildung von **19** (Abbildung 2.7). Um die Überreaktion der Aldehydgruppen zu verhindern, wurde ein SIMM-V2 Mikromischer verwendet. Zusätzlich wurde eine homogene Reaktionsmischung mit einem heterogenen Fluss, für den FC-40 als inerte kontinuierliche Phase genutzt wurde, verglichen. Ein Unterschied zwischen den beiden Flussmustern sollte eine Aussage über den positiven Einfluss der Verweilzeitkontrolle in heterogenen Flüssen erlauben (vgl. Abbildung 1.12).

Die für die Versuche verwendete Anlage ist dem Experimentellen Teil (Abbildung 3.25) zu entnehmen. Für zweiphasige Flüsse wurde direkt hinter den Mischer ein T-Stück zur Phasentrennung eingebaut. Die Reaktionsgeschwindigkeit konnte in den Vorversuchen bereits auf einen Zeitraum  $< 5$  min eingegrenzt werden, weswegen ein Zeitfenster von  $0 \text{ s} \leq \text{VZ} \leq 120 \text{ s}$  untersucht wurde.

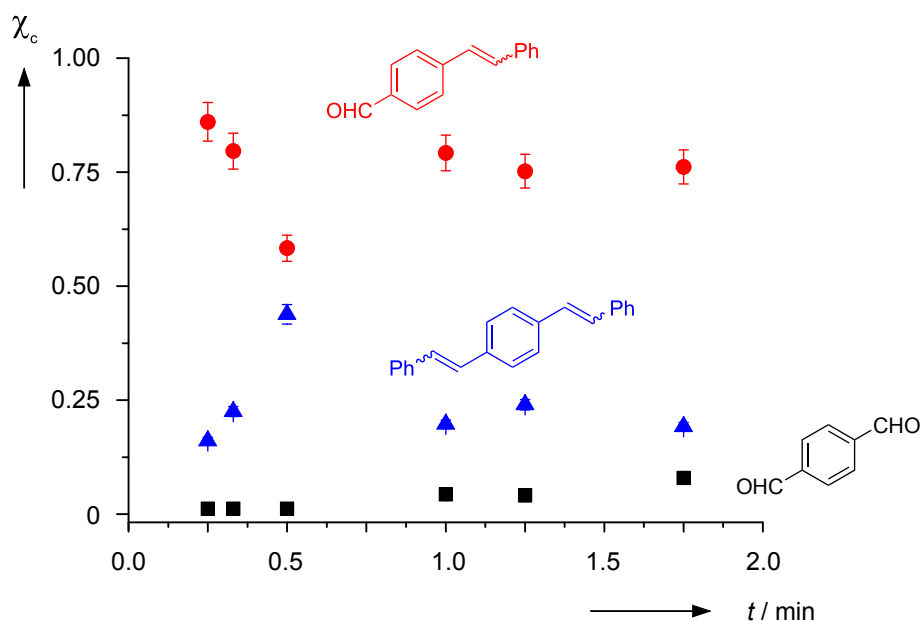


Abbildung 2.11: Relativer Anteil  $\chi_c$  der Reaktionskomponenten in der Wittig-Reaktion von **17** mit **8** bei  $55^\circ\text{C}$  im homogenen Fluss. Der Anteil an 4-Styrylbenzaldehyd **18** (rot) ist als die Summe der Isomere angegeben.

Bei der kürzesten Verweilzeit (15 s) wurde der höchste Anteil  $\chi_c$  des Produktes **18** (rot) gefunden. Mit steigender Reaktionszeit, also niedriger Flussrate sinkt der Anteil an **18** ab und stagniert bei etwa 75%. Das nicht umgesetzte Edukt **17** ist zwischen  $15 \leq \text{VZ} \leq 30$  s nur in Spuren vorhanden, steigt aber mit längeren Reaktionszeiten auf 7% ( $\text{VZ} = 2$  min) an. 1,4-Distyrylbenzol **19** macht im Mittel 20% der Reaktionsmischung aus, wird bei kurzen Verweilzeiten aber weniger gebildet (15%).

Auffällig ist, dass trotz äquimolaren Einsatzes des Ylids bei kurzen Verweilzeiten eine Überreaktion zu **19** auftritt, aber kein Edukt mehr vorhanden ist. Eine Argumentation über die Reaktionszeit kann hier kein vernünftiges Ergebnis liefern. Da in kontinuierlichen Prozessen die Reaktionszeit mit der Flussrate zusammenhängt, kann dieser Fund erklärt werden. Bei hohen Flussraten steigen die Kräfte beim Aufeinandertreffen der Eduktströme im Mischer. Die Lösung des Phosphoniumsalzes hat zwar die gleiche Konzentration wie die Aldehydlösung, über die vorherige Zufuhr der Base hat der entsprechende Kanal aber einen doppelt so hohen Volumenstrom (bei gleichem Stoffmengenstrom) wie der Kanal des Aldehyds. Im Mischer kann bei hohen Flussraten ein Fluid verdrängt werden.

Der Volumenstrom der Ylidlösung verdrängt einen Teil der Aldehydlösung, verursacht damit einen Überschuss des Ylids und infolgedessen die Überreaktion zu **19**. Die Flussrate ist ebenfalls verantwortlich für den fallenden Umsatz des Eduktes bei längeren Verweilzeiten. Die niedrigere Flussrate verursacht weniger Turbulenzen, also eine schlechtere Mischung, was sich in niedrigeren Umsätzen niederschlägt. Bei der höchsten beobachteten Flussrate ( $VZ = 15$  s) sinkt daher auch die Überreaktion zu **19** von 20% auf 15%. Die unlogische Zusammensetzung der Reaktionsmischung bei  $VZ = 30$  s ist sehr wahrscheinlich auf einen Pumpenfehler zurück zu führen.

Die Änderung des Reaktionsverlaufs mit der Flussrate bedeutet, dass der Reaktionsumsatz stark von der Mischeffizienz abhängt. Anhand der Ergebnisse lässt sich erkennen, dass die Reaktionszeit in der Größenordnung der Mischzeit liegt. Außerdem ist eine klare Beeinflussung der Selektivität durch die Mischleistung zu erkennen. Bei hohen Flussraten werden größere Mengen des Produktes **18** mit geringeren Mengen des Nebenproduktes **19** gefunden als bei niedrigen Flussraten. Die Wittig-Reaktion von Benzyltriphenylphosphoniumbromid mit Terephthalaldehyd ist also mischabhängig.

Ob die Kontrolle der Verweilzeit zusätzlich einen Einfluss auf den Umsatz und die Selektivität hatte, wurde überprüft, indem die Reaktionsmischung über eine inerte Trennphase dispergiert wurde (Abbildung 2.12).

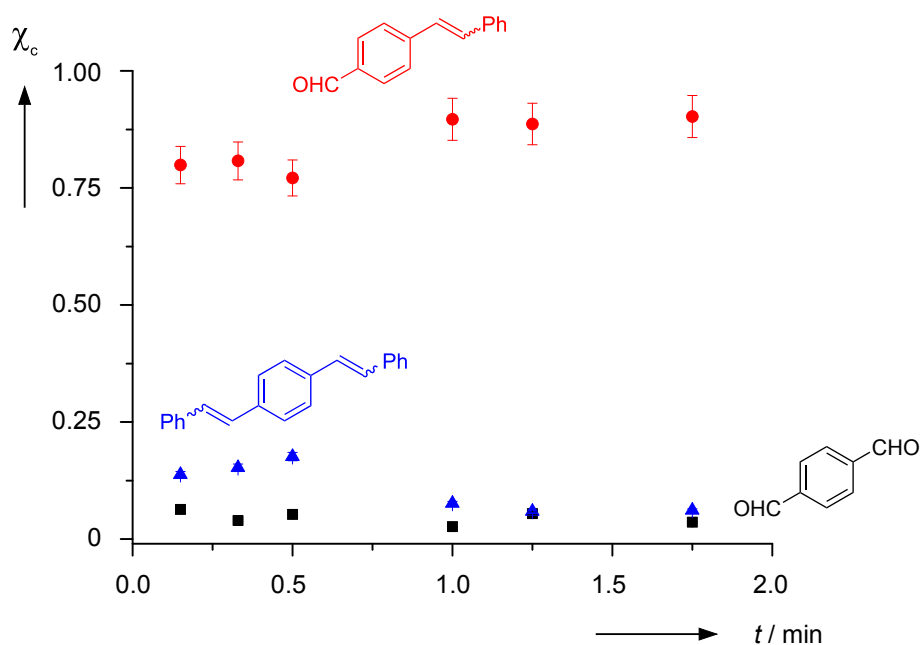


Abbildung 2.12:  $\chi_c$  der Reaktionskomponenten in der Wittig-Reaktion von **17** mit **8** bei 55°C im zweiphasigen Fluss mit FC-40 als inerter kontinuierlicher Phase.

Im zweiphasigen F/O Slug Flow steigt der Anteil an **18** (rot) mit der Verweilzeit langsam von 80% (15 s) auf 90% (2 min) an, was einer Steigerung von gemittelt 10% entspricht. Bei kurzen Verweilzeiten ist die Zusammensetzung der Reaktionsmischung noch vergleichbar mit dem Ergebnis im homogenen Fluss, bei längeren Verweilzeiten (> 30 s) und langsameren Flussraten fällt die Menge an **19** aber von 17% auf 6% ab, während der Eduktanteil unverändert bleibt. Der Unterschied von etwa 10% ist identisch mit der Zunahme des einfach olefinierten Produktes **18**, bei längeren Verweilzeiten steigt also die Selektivität.

Im heterogenen Fluss verhält sich der Reaktionsverlauf entgegengesetzt zum homogenen Fluss (Abbildung 2.11). Weil die Flussraten in beiden Versuchen identisch waren, kann die Ursache dieses Unterschiedes nicht in der Mischleistung liegen. Da die Homogenisierung am Mischerausslass in beiden Experimenten identisch ist, muss die Reaktion später im Prozess, also im Verweilelement beeinflusst werden. Die Ergebnisse können mit den bekannten Problemen homogener Flüsse erklärt werden. Die Geschwindigkeitsverteilung (s. Gleichung 1.16) und die Rückvermischung im homogenen Fluss (Abbildung 1.6) verursachen Konzentrationsgradienten im Verweilelement, die Nebenreaktionen durch lokale Inhomogenitäten begünstigen.

Im Gegensatz dazu wird im heterogenen Fluss direkt am Mischerausslass eine zweite Phase eingeführt. Die Reaktionsmischung wandert anschließend in Slugs durch das Verweilelement, in denen kein Poiseuilleprofil, sondern zirkulierende Vortizes (Abbildung 1.17) herrschen. Es kann dann nur noch zur Mischung innerhalb eines Tropfens kommen, in dem

eine Rückvermischung nicht möglich ist. Eine heterogene Prozessführung sorgt also für eine deutlich höhere Selektivität in der Modellreaktion als der gleiche Prozess in homogener Lösung, was sich am Anteil des Nebenproduktes in der Reaktionsmischung erkennen lässt (Abbildung 2.13).

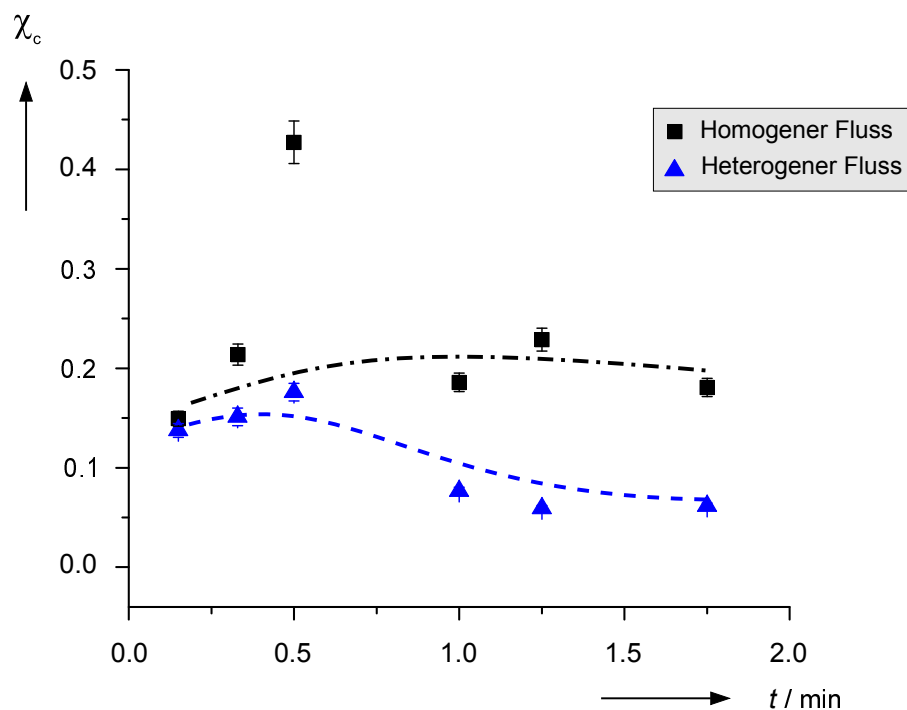


Abbildung 2.13:  $\chi_c$  des Nebenproduktes **19** in der homogenen (schwarz) und heterogenen (blau) Wittig-Reaktion von **17** mit **8** bei 55°C.

Es wurde gezeigt, dass die Wittig-Reaktion von Benzyltriphenylphosphoniumbromid **8** mit Terephthalaldehyd **17** von der Mischung der Edukte abhängt. Außerdem konnte bewiesen werden, dass ein zweiphasiger Fluss vorteilhaft für die Selektivität und den Umsatz der Reaktion ist. Die tatsächliche Ursache der Selektivität und die damit einhergehende Klassifizierung nach ihrer Misch- oder Verweilzeitabhängigkeit erfordert eine genaue Betrachtung der Vorgänge.

Während im homogenen Fluss (Abbildung 2.11) der Selektivitätsgewinn durch die bessere Mischung und der Selektivitätsverlust durch die Rückvermischung direkt mit der Flussrate zusammenhängen, und damit eine reine Mischabhängigkeit darstellen, ist der Einfluss der heterogenen Prozessführung schwieriger zu erklären. Der zweiphasige Fluss (Abbildung 2.12) eliminiert gleichzeitig sowohl die Verweilzeitverteilung, als auch die Rückvermischung während der Reaktion. Ist eine Reaktion rein abhängig von der Mischung, muss ein Punkt existieren, an dem die Selektivität und/oder der Umsatz einbrechen, wie in Abbildung 2.11 beobachtet wurde. Ist eine Reaktion nur abhängig von der Reaktions-

zeit (kinetisch kontrolliert), also langsamer als die Mischgeschwindigkeit, muss ihr Umsatz über die Zeit sichtbar sein.

Man kann argumentieren, dass der Produktanteil (**18**, rot) in Abbildung 2.12 mit der Zeit steigt und die Reaktion demnach auch kinetisch kontrolliert sein muss. Weil das Edukt **17** (schwarz) aber nicht abnimmt, ist dessen Umsatz zu jeder beobachteten Zeit bereits vollständig. Die Zunahme von **18** ist die Folge einer gesteigerten Selektivität und nicht eines größeren Umsatzes des Eduktes.

Es ist daher festzuhalten, dass die untersuchte Modellreaktion rein mischkontrolliert ist und die heterogene Reaktionsführung die Selektivität nur über die eliminierte Rückvermischung verbessert, anstatt über die Kontrolle der Reaktionszeit. Die Optimierung dieser Effekte ermöglichte eine Selektivität von 90% bei der schutzgruppenfreien Wittig-Reaktion an Terephthalaldehyd und damit eine Halbierung der Nebenreaktion bei gesteigertem Umsatz des Eduktes. Die Reaktionszeit konnte außerdem von 5 min auf 2 min reduziert werden.

### 2.1.3.3 Reaktionen von 4-(4-Methoxybenzyl)triphenylphosphoniumchlorid mit Terephthalaldehyd im Mikroreaktor

Als Erweiterung der Versuche in Kapitel 2.1.3.2 wurde die Reaktivität der Phosphoniumsalze leicht verändert, indem elektronenziehende ( $-\text{NO}_2$ , **11**) und -schiebende ( $-\text{OMe}$ , **10**) Gruppen in das Phosphoniumsalz eingeführt wurden. Diese Veränderung der Reaktivität des nukleophilen Zentrums des Ylids wurde als ausreichend eingeschätzt um ihre Auswirkung im Reaktionsverlauf beobachten zu können. Für die Reaktion von **8** konnte außerdem bereits das Zeitfenster (15-120 s) ermittelt werden, in dem die Mischeffekte einen Einfluss auf die Reaktion hatten.

Der Reaktionsweg zu den nitro- und methoxysubstituierten Styrylbenzolen **26** und **27** (Abbildung 2.14) ist identisch zur vorausgegangenen Synthese von **18**. Die Vorversuche im Batch und erste Experimente im Mikroreaktor mit den beiden Phosphoniumsalzen wurden von M.Sc. Pia Börner im Rahmen ihres Modulpraktikums durchgeführt.

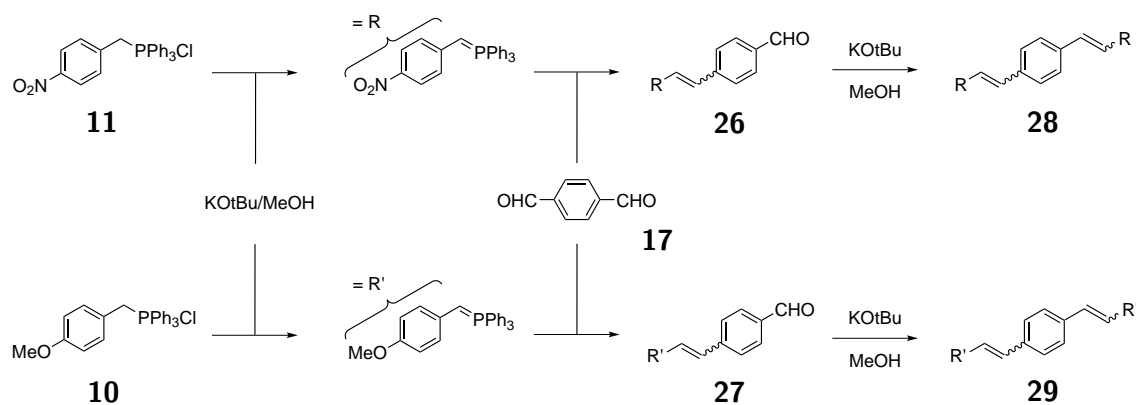


Abbildung 2.14: Reaktionsschema der Synthese von 4-(4-Nitrostyryl)benzaldehyd **26** und 4-(4-Methoxystyryl)benzaldehyd **27** mit den jeweiligen Nebenreaktionen zu den jeweiligen Distyrylbenzolen **28** und **29**.

Nach mehreren Versuchen musste **11** als Substrat für weitere Reaktionen aufgegeben werden, weil sich die Produkte (**26** und **28**) der Reaktion als zu schlecht löslich erwiesen. Während der Vorversuche bei  $20^\circ\text{C}$  fielen die Verbindungen selbst bei niedrigen Konzentrationen aus und nach drei Tagen war immer noch kein vollständiger Umsatz zu beobachten. Die Nitrogruppe übte einen so ausgeprägten deaktivierenden Effekt aus das Ylid aus, dass die Reaktivität zu stark abgesenkt wurde. Daraufhin wurde mit dem deutlich schneller reagierenden **10** weiter gearbeitet.

Die in Kapitel 2.1.3.2 verwendete Methodik zur Identifikation der Abhängigkeit von Mischung und Verweilzeit ließ Unsicherheiten bezüglich der Ursache der Selektivität zu, weil sowohl die Verweilzeit als auch die Mischleistung über die Flussrate gesteuert wurden. Um festzustellen welcher Effekt dominiert, wurden die beiden zur Mischeffizienz beistuernden Effekte separat kontrolliert und mit den Flussmustern aus Kapitel 2.1.3.2 kombiniert.

Dazu musste von dem in der Mikrochemie üblichen Vorgehen abgewichen werden. Die Verweilzeit sollte zum einen klassisch über die Flussrate gesteuert werden und zum anderen bei konstanter Flussrate über variable Verweilelemente verändert werden. Daraus ergeben sich die beiden Fälle in Tabelle 2.1.

Tabelle 2.1: Auswirkungen des Zusammenspiels der Flussrate  $FR$  mit dem Verweilelement (Länge  $L$ ) auf die Mischleistung und die Abhängigkeit der Verweilzeit  $VZ = f(x)$  vom Reaktordesign.

Konstantes Verweilelement, variable Flussrate	$VZ = f(FR)$	Mischleistung variabel
Variablen Verweilelement, konstante Flussrate	$VZ = f(L)$	Mischleistung konstant

Die beiden Experimente wurden mit Mischern unterschiedlicher Leistung (SIMM-V2, T-Stück) im jeweils homogenen und heterogenen Fluss durchgeführt (Abbildung 2.15). Erhalten wurden zwei Experimente á vier Versuchsreihen, aus deren Kombination sich die Ursache für erhöhte Selektivität der Wittig-Reaktion an Terephthalaldehyd ergab: Für eine zeitabhängige Reaktion sollten die Versuche im heterogenen Fluss unabhängig vom Mischer bessere Ergebnisse liefern. Im Falle einer mischabhängigen Reaktion sollten die Versuche mit SIMM-V2 Mischern bei konstanter Mischleistung (Tabelle 2.1) höhere Selektivitäten ergeben.

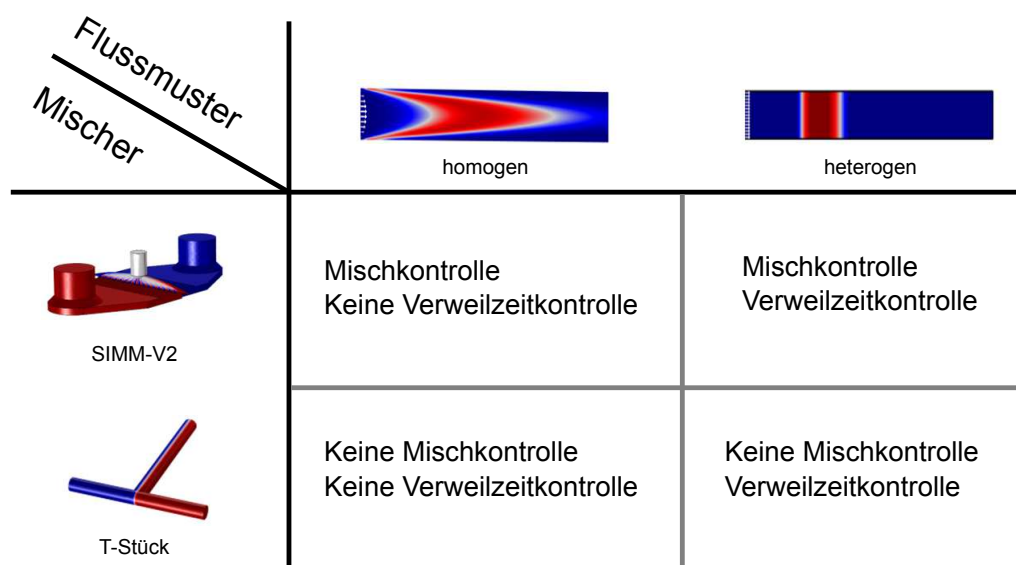


Abbildung 2.15: Mögliche Permutationen und jeweilige Vorteile der Mischersysteme mit den beiden Flussmustern. Abbildungen der Flussmuster und Mischer wurden aus [170] übernommen.

Zuerst wurde die Wittig-Reaktion von **17** mit **10** im Kolben durchgeführt. Die Kontrolle der Reaktion zeigte bereits nach 5 min eine Mischung aller möglichen Produkte und keinen erkennbaren Umsatz mehr. Nach 20 min wurde die Reaktion aufgearbeitet und das Verhältnis der Produkte verglichen (Abbildung 2.16). Weil während der Reaktion bereits Proben entnommen und die isolierten Verbindungen nach säulenchromatographischer Reinigung betrachtet wurden, war die isolierte Ausbeute niedrig. Die Ergebnisse lassen dennoch eine Aussage über die Reaktionsgeschwindigkeit zu. Die Reaktionszeit von **10** ist vergleichbar mit **8** und beträgt  $< 5$  min. Außerdem wird das doppelt olefinierte Nebenprodukt **29** zu großen Teilen gebildet. Die Ausgangssituation war passend für die geplante Optimierung der Reaktion nach dem oben vorgestellten Schema (Tabelle 2.1 und Abbildung 2.15) im Mikroreaktor.

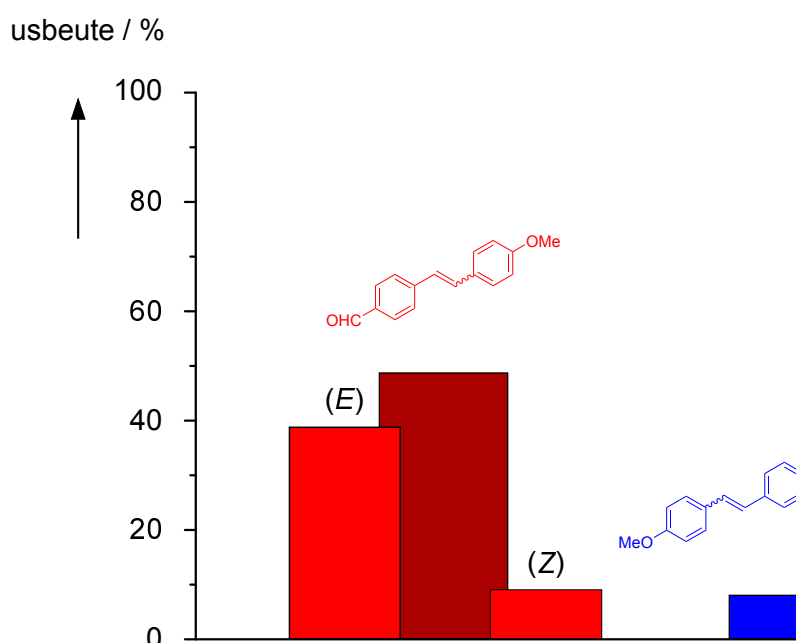


Abbildung 2.16: Ausbeute der isolierten Produkte der Batchreaktion von **17** mit einem Äquivalent **10** bei 20°C. Das Edukt **17** ist nicht angegeben, weil es nicht gesondert isoliert wurde.

## 2.1.3.4 Wittig-Reaktion von 10 und 17 im kontinuierlichen Fluss mit variablen Flussraten

Die in vorangegangenen Versuchen verwendeten Anlagen benötigen eine konstante Überwachung, die viel Zeit in Anspruch nahm. Nach jedem Versuch musste die Flussrate geändert und das Sammelgefäß der Proben händisch gewechselt werden, sobald sich das System im Gleichgewicht befand. Um den Zeitaufwand zu kürzen, wurden die Spritzenpumpen vor jeder Versuchsreihe auf die Flussraten jeder Messung programmiert, sodass jede Flussrate nur für den Zeitraum der Messung gehalten wurde. Das Wechseln der Probengefäße übernahm ein ursprünglich für die Säulenchromatographie entworfener Fraktionssammler. Die externe Programmierung des Fraktionssammlers gab die Zeit zwischen dem Wechseln der Probengefäße vor, sodass für jede Messung spezifische Zeiten zum Equilibrieren und Probensammlung eingestellt werden konnten. Die Programmierung und Integration des Fraktionssammlers in das bestehende System wurde von [REDACTED] vorgenommen, dem dafür an dieser Stelle besonderer Dank gebührt.

So konnten Proben von sieben Verweilzeiten pro Parameterkombination (Mischer/Fluss) vollständig automatisiert genommen werden. Der Zeitaufwand wurde auf nur 50 min reduziert, in denen das System nicht beaufsichtigt werden musste. Die Proben einer Messreihe konnten anschließend aufgearbeitet werden, während die neue Messreihe bereits aufgenommen wurde.

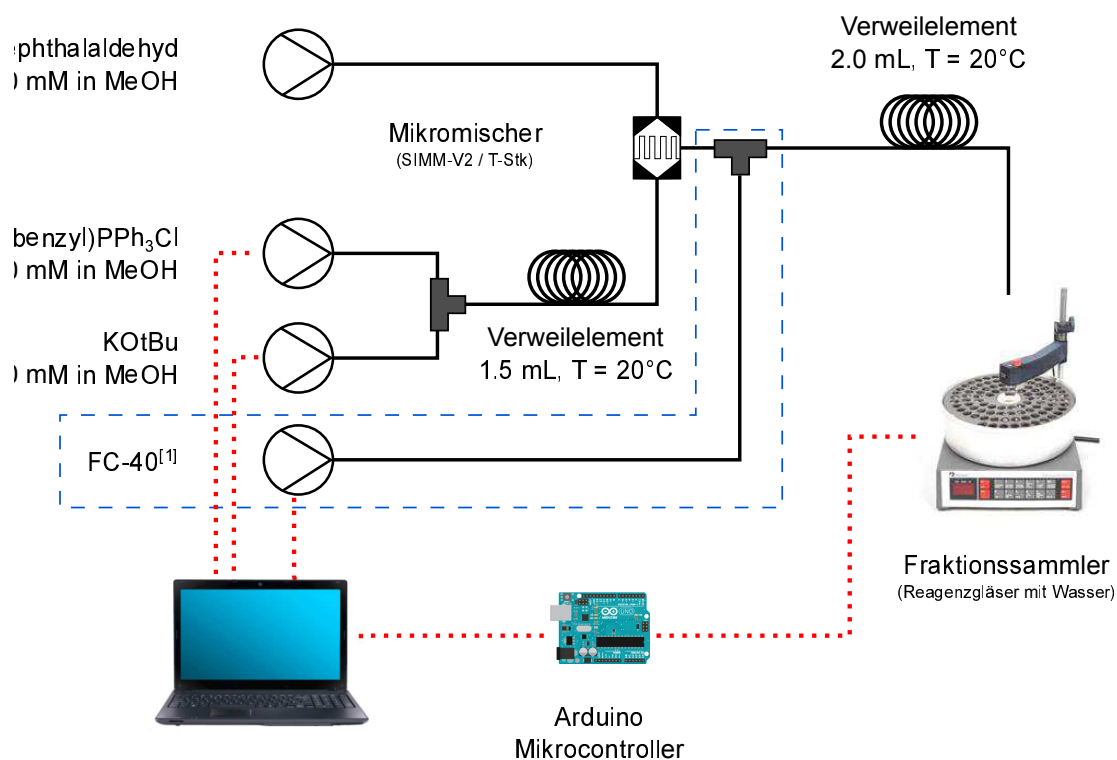


Abbildung 2.17: Flussschema der automatisierten Anlage zur Durchführung und Probensammlung der Wittig-Reaktionen im kontinuierlichen Fluss. <sup>[1]</sup>Nur für zweiphasige Versuche eingebaut.

Die Reaktion wurde zuerst bei 55°C durchgeführt (Abbildung 2.18) um einen Vergleich mit Kapitel 2.1.3.2 zu erlauben. Die abweichenden Werte für die Kombination eines SIMM-V2 mit dem homogenen Fluss (rot) bei niedrigen Verweilzeiten sind vermutlich einmalig aufgetretene systematische Fehler, weil sich bei anderen Versuchen kein Abfall von **27** im homogenen Fluss oder mit dem SIMM-V2 findet. Von dieser Abweichung abgesehen wurden bei sämtlichen Kombinationen über alle beobachteten Verweilzeiten Anteile von 85-90% des Produktes **27** gefunden. Die Nebenreaktion zu **29** trat in keinem Versuch auf und konnte erfolgreich vollständig unterdrückt werden. Das Edukte war nicht vollständig umgesetzt, die Reaktion war aber vollständig, weil der Umsatz auch nach einer Reaktionszeit von 4 min nicht stieg. Vermutlich gelangte Feuchtigkeit in die Anlage, die den vollständigen Umsatz von **17** verhinderte.

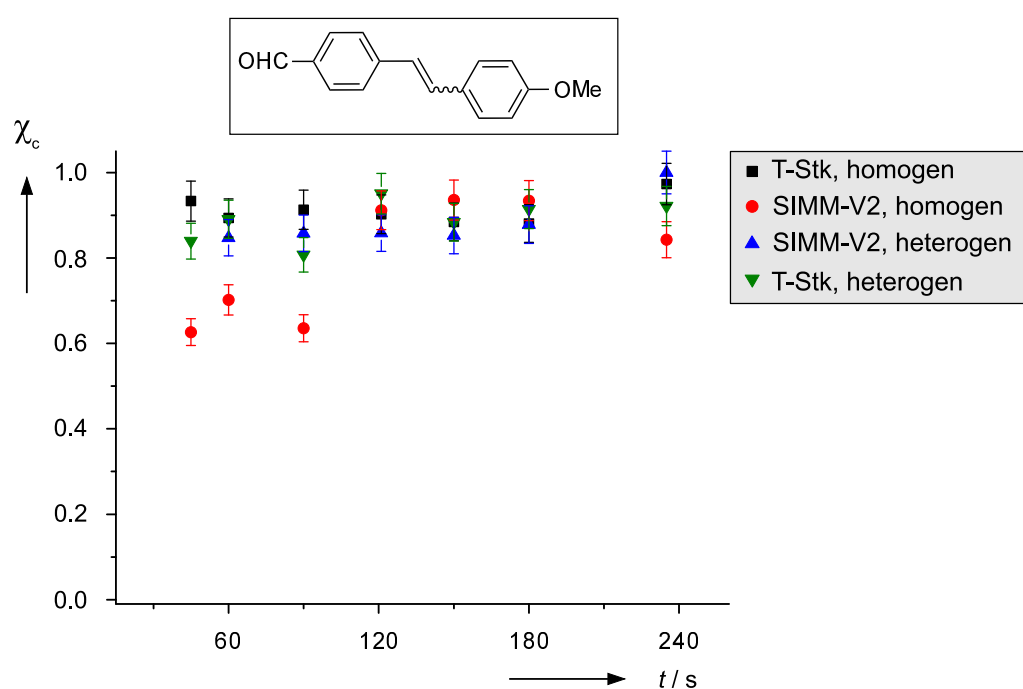


Abbildung 2.18:  $\chi_c$  des Produktes **27** in der Wittig-Reaktion von **17** mit **10** bei 55°C. Die Reaktionen wurden in einem 2.0 mL Verweilelement mit variablen Flussraten durchgeführt.

Die Reaktion von **17** mit **10** lief zu 100% selektiv mit einem Umsatz von 85-90% des Eduktes. Es konnte daher erfolgreich eine selektive Wittig-Reaktion an einem bifunktionellen Dialdehyd durchgeführt werden, was nur durch den Einsatz von Mikroreaktoren möglich war. Über die Ursache der erfolgreichen Reaktion lässt Abbildung 2.18 leider keine Aussage zu, weil kein Unterschied zwischen den Parametern erkennbar ist. Die Reaktionsgeschwindigkeit war bei 55°C zu schnell um Differenzen zwischen den Versuchsreihen deutlich zu machen, weshalb die Temperatur auf 20°C (Abbildung 2.19) reduziert wurde.

Auch bei Raumtemperatur wurde eine Selektivität von 100% gefunden und kein Unterschied zwischen den Parametern festgestellt. Einzig die Kombination eines T-Mischers mit einem Slug Flow (grün) ergab deutlich schlechtere Ergebnisse, die aber nicht erklärbar sind und sehr wahrscheinlich von einem systematischen Fehler unterlagen. Einerseits wurde das Nebenprodukt **29** nicht gebildet, andererseits war die Kombination T-Stück/heterogener Fluss in den vorausgegangenen und nachfolgenden Versuchen den anderen untersuchten Systemen nicht unterlegen.

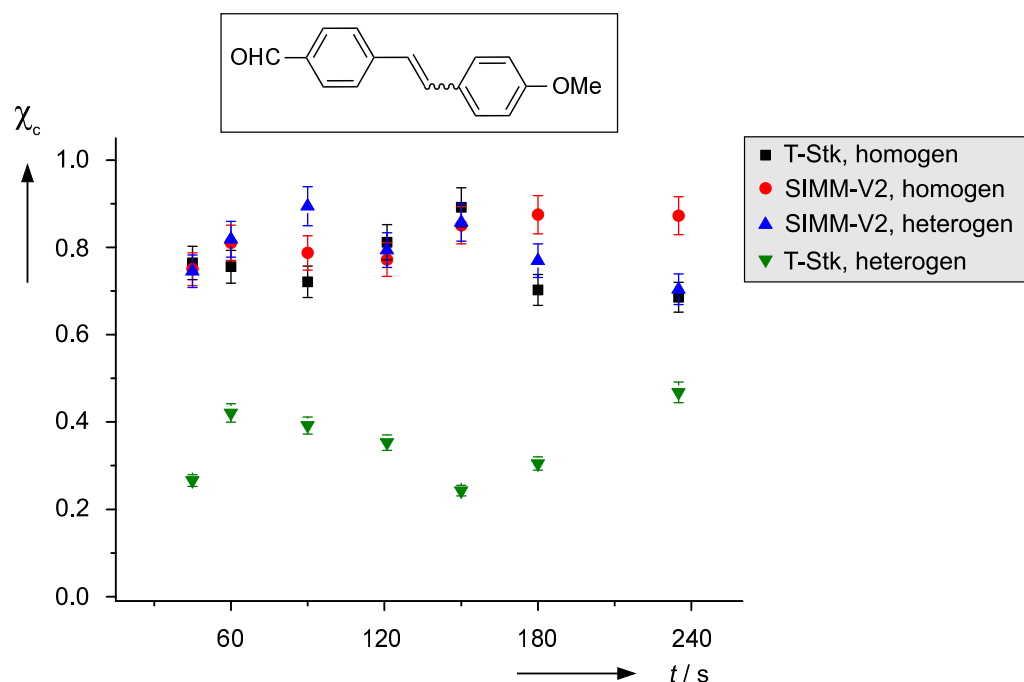


Abbildung 2.19:  $\chi_c$  des Produktes **27** in der Wittig-Reaktion von **17** mit **10** bei 20°C. Die Reaktionen wurden mit einem 2.0 mL Verweilelement mit variablen Flussraten durchgeführt.

Ein Vergleich der Reaktion bei 20°C und 55°C, für die in Abbildung 2.20 exemplarisch die Kombination eines T-Stücks mit einem homogenen Fluss gewählt wurde, zeigt einen verringerten Umsatz an **27** bei 20°C. Der schlechtere Umsatz war insofern nützlich für weitere Untersuchungen der Reaktion, weil sie die Detektion von Verbesserungen bei der Variation anderer Parameter erlaubte. Bei 55°C ist die Reaktion schon an ihrem oberen Limit angekommen, weshalb nur noch schlechtere Reaktionsbedingungen als solche identifiziert werden konnten. Alle weiteren Versuche wurden deshalb nur noch bei 20°C durchgeführt.

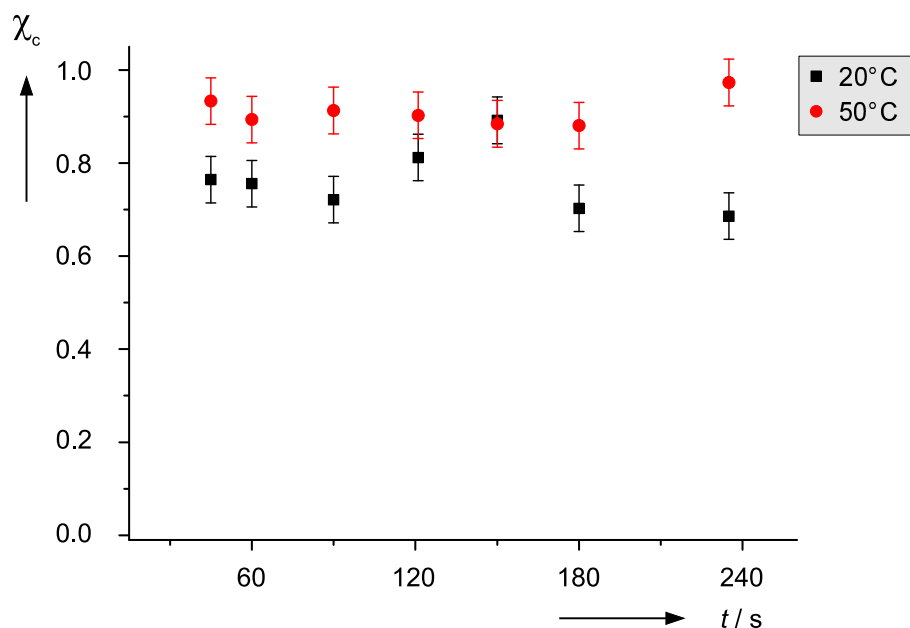


Abbildung 2.20: Vergleich der relativen Anteile  $\chi_c$  des Produktes **27** bei 55°C und 20°C. Exemplarisch gezeigt sind die Versuche mit einem T-Mischer im homogenen Fluss.

Die Experimente zur Mischabhängigkeit der Modellreaktion waren inkonklusiv, da in diesem Versuch die Flussrate gleichzeitig die Verweilzeit und die Mischleistung steuerte. Es ist aber deutlich geworden, dass die Kontrolle der Verweilzeit im zweiphasigen Fluss keinerlei Einfluss auf die Reaktion hat, weil sich kein Unterschied zwischen der heterogenen und homogenen Prozessführung feststellen lässt. Im zweiten Teil der Untersuchung (s. unten) wurde deshalb die Flussrate und damit die Mischleistung konstant gehalten.

Die Reaktion von **10** und **17** mit variablen Flussraten ermöglichte die gewünschte selektive Reaktion an nur einer der Aldehydgruppen zu 4-(4-Methoxystyryl)benzaldehyd **27**. Damit war die ursprüngliche Zielsetzung des Projektes erreicht und die Voraussetzung für gekreuzte Reaktionen an bifunktionellen Molekülen erfüllt.

### 2.1.3.5 Wittig-Reaktion von 4-Methoxybenzyltriphenylphosphoniumchlorid und Terephthalaldehyd im kontinuierlichen Fluss mit konstanten Flussraten

Um die Verweilzeiten bei konstanten Flussraten über alle Messungen zu verändern, mussten die Verweilelemente nach jeder Messung gewechselt werden. Damit war die Automatisierung der Messungen mit der Anlage in Abbildung 2.17 nicht mehr möglich. Um dennoch die Menge der Datenpunkte zeit- und arbeitssparend aufzunehmen, wurde die Anlage in Abbildung 2.21 entworfen. Sie ermöglicht es mit den Dreiweeventilen im Zentrum der Anlage zwischen den vier Mischer/Flussmuster-Kombinationen (Quadranten  $Q_i$ ) zu wechseln, ohne die Pumpen anzuhalten. Nach einer Messung im Quadrant  $Q_1$  wird beispielsweise auf den  $Q_2$  gewechselt und in der Zwischenzeit das Verweilelement in  $Q_1$  ausgetauscht. Die Rotation zwischen den Quadranten erlaubte ein reibungsloses Aufnehmen der Datenpunkte und Wechseln der Verweilelemente.

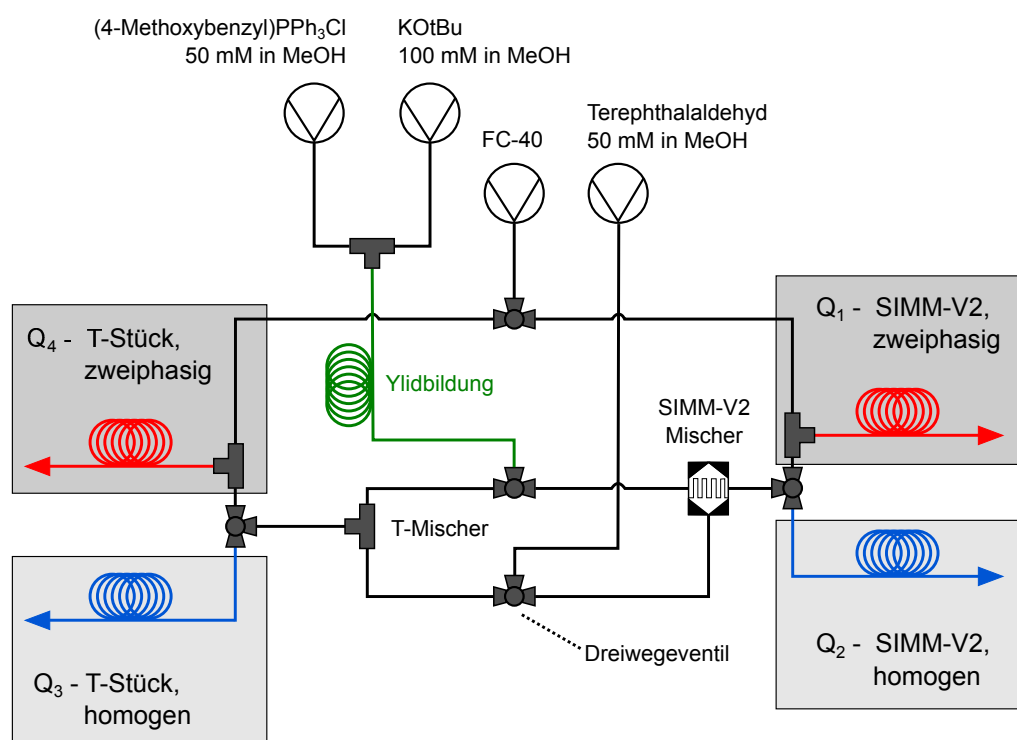


Abbildung 2.21: Flussschema der Anlage zur Durchführung der Wittig-Reaktion von **10** mit **17** bei einer konstanten Flussrate von  $0.5 \text{ ml min}^{-1}$  pro Eduktlösung. Die Mischer/Flussmuster-Kombinationen waren in die Quadranten  $Q_i$  der Anlage integriert.

Für die Messung bei einer konstanten Mischleistung wurde eine Flussrate von  $0.5 \text{ ml min}^{-1}$  ( $0.4$  für zweiphasige Flüsse) pro Eduktlösung, also  $1.5 \text{ ml min}^{-1}$  pro Mischeinheit festgelegt. Die Flussrate der fluorierten Trennphase FC-40 betrug während der zweiphasigen Versuche  $0.3 \text{ ml min}^{-1}$ . Eine Gesamtflussrate von  $1.5 \text{ mL min}^{-1}$  war ein Kompromiss aus guter Mischleistung und präziser Kontrolle der Verweilzeit über die Länge der Verweilelemente. Bei zu niedrigen Flussraten hätten sich die Fehlerbereiche ähnlich langer Kanäle

überschnitten, während zu hohe Flussraten Verweilelemente mit unhandlich großen Totvolumina benötigt hätten.

Die Reaktionsverläufe der Mischerkombinationen sind in Abbildung 2.22 dargestellt. Wieder konnte eine selektive Olefinierung (100%) an **17** zum 4-(4-Methoxystyryl)benzaldehyd **27** erreicht werden. Die Umsätze betragen im Mittel 90%, bei denen die selben Verluste wie in Kapitel 2.1.3.3 auftraten. Ein Unterschied zwischen den Mixchern war abermals nicht festzustellen. Es bestätigte sich aber die Hypothese, dass die Reaktionszeit keinen Einfluss auf die Selektivität der Reaktion hat, da zwischen den heterogenen und homogenen Flüssen kein Unterschied bestand. Zu beachten ist, dass der Aufbau der Anlage deutlich kürzere Verweilzeiten möglich machte, weil der Verbindungskanal zwischen dem Mischer und dem Fraktionensammler nicht berücksichtigt werden musste. Dadurch konnte gezeigt werden, dass die Reaktion bereits nach acht Sekunden mit 100% Selektivität vollständig war.

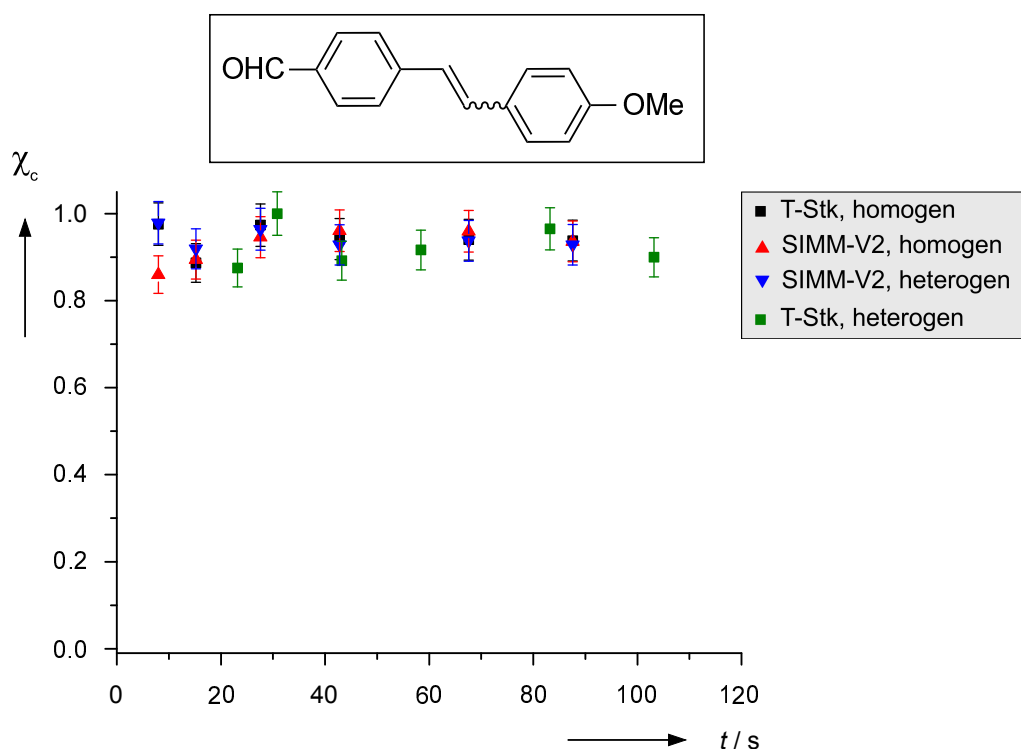


Abbildung 2.22:  $\chi_c$  des Produktes **27** in der Wittig-Reaktion von **17** mit **10** bei 20°C mit einer konstanten Flussrate von 0,5 ml min<sup>-1</sup> pro Eduktlösung.

Bislang konnte in den vorangegangenen Versuchen noch nicht das Ausmaß der Mischabhängigkeit der Reaktion festgestellt werden, außer dass die Reaktion im Mikroreaktor deutlich selektiver abläuft. Ein T-Stück ist bei den vorliegenden Parametern genauso leistungsfähig wie der SIMM-V2 Mischer, was nicht zu erwarten war. Um die Mischabhängigkeit deut-

licher zu machen, sollten die Turbulenzen im Reaktor minimiert werden, damit ein rein laminarer Fluss entsteht und die Mischung schlechter wird. Dieses Vorgehen sollte zum einen die Unterschiede zwischen den Mischern prominenter machen und, vorausgesetzt die Reaktion ist mischsensitiv, einen Abfall der Produktkonzentration auslösen. Dazu wurde die Flussrate auf ein Zehntel ( $0.05 \text{ mL min}^{-1}$ ) ihres vorherigen Wertes gesenkt. Die Gegenüberstellung der Ergebnisse bei hohen (volle Symbole) und niedrigen (leere Symbole, eingekreist) Flussraten ist Abbildung 2.23 darstellt. Die geringe Anzahl der Datenpunkte ist der Länge der Verweilelemente geschuldet, weil die Unsicherheit der Verweilzeit bei niedrigen Flussraten größer wird.

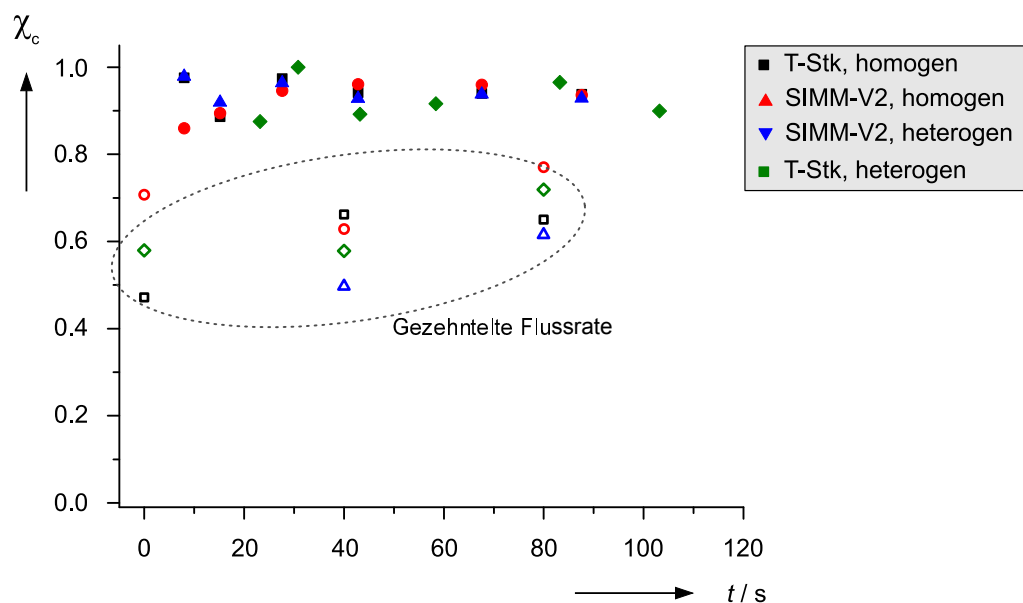


Abbildung 2.23: Vergleich der Produktanteile in der Wittig-Reaktion von **17** mit **10** bei  $20^\circ\text{C}$  bei  $\text{FR} = 0.5 \text{ ml min}^{-1}$  (gefüllte Symbole) und  $\text{FR} = 0.05 \text{ ml min}^{-1}$  (leere Symbole) pro Eduktlösung. Die Fehlerbalken sind zur besseren Übersichtlichkeit nicht eingezeichnet.

Der Umsatz der Reaktion fällt bei niedrigen Flussraten drastisch ab, was eine Mischabhängigkeit der Reaktion beweist. Dazu wurden außerdem die Unterschiede zwischen den Flussmustern deutlicher, da die Produktanteile teilweise 15% auseinander liegen. Bei der kürzesten beobachteten Reaktionszeit (0 s) sind die Ausbeuten ungewöhnlich hoch, was an der praktischen Durchführbarkeit dieser Verweilzeit liegt. Auch wenn auf ein Verweilelement verzichtet wird, muss sich am Mischerauslass erst ein Tropfen bilden und abreißen, wodurch die Verweilzeit fehlerbehaftet wird.

Die geringe Anzahl der Datenpunkte macht weitere Aussagen schwierig, es ist aber ein Anstieg des Umsatzes über die Zeit zu erkennen. Dieser Anstieg war in vorangegangenen Versuchen nicht zu beobachten, der zugrundeliegende Vorgang muss also von dem positiven Effekt der Mischung überdeckt gewesen sein. Bei einer Flussrate von  $0.15 \text{ ml min}^{-1}$  liegt ein laminarer Fluss vor, was für den Massentransfer eine hauptsächlich diffusionsge-

triebene Mischung bedeutet. Die Reduktion der Flussrate verschob das kinetisch kontrollierbare Zeitfenster (s. Abbildung 1.9) der Reaktion zu längeren Zeiträumen (min - h), was Einblicke in die Vorgänge der nicht abgeschlossenen Reaktion erlaubt. Durch die Versuche konnte sichtbar gemacht werden, welche Einflüsse eine unzureichende Durchmischung auf Reaktionen hat. Das hier beobachtete Zeitfenster ist der Bereich, in dem die Nebenreaktion zunehmend an Bedeutung gewinnt, aber noch nicht eingesetzt hat.

Die Versuche bei konstanter Mischleistung bewiesen, dass Mikromischer die kinetische Kontrolle der Reaktion von **10** mit **17** im Vergleich zu Batchreaktionen verbessert haben. Es wurde bewiesen, dass die Reaktionsgeschwindigkeit schneller Reaktionen stark von der Mischzeit bestimmt ist, also dem Zeitraum bis zur vollständigen Homogenisierung der Lösung. Der Reaktionsumsatz wurde durch die Mischleistung beschleunigt, was im Widerspruch zur klassischen Sichtweise der Chemie liegt. Üblicherweise wird der Umsatz als rein zeitabhängig angesehen, und ist deshalb nur durch längere Reaktionszeiten voran zu bringen. Die intrinsische Reaktionszeit der beobachteten Reaktion liegt wahrscheinlich bei noch kleineren Zeiträumen und könnte mit speziell konstruierten Mixern sichtbar gemacht werden.

### 2.1.3.6 Bedeutung der Flussrate für die Durchführung mischsensitiver Reaktionen

Bei genauer Betrachtung der Versuche zu Wittig-Reaktionen mit **10** fällt auf, dass zwar die Selektivität zum Produkt **27** in beiden Fällen 100% beträgt, die Umsätze pro Zeiteinheit in den Prozessen aber unterschiedlich sind. Bei konstanten Flussraten (Abbildung 2.22) werden Umsätze von 90% und mehr erreicht, während die Versuche mit variablen Flussraten (Abbildung 2.19) nur etwa 80% Umsatz ergeben. Dazu ermöglicht die Durchführung mit konstanter Flussrate den quasi vollständigen Umsatz in 8 Sekunden. Wird die Verweilzeit aber über die Flussrate gesteuert, erreicht der Umsatz erst nach 2-2.5 min vergleichbare Werte (Abbildung 2.24).

Wird die Reaktion mit einer konstanten Flussrate (leere Symbole, blauer Bereich) durchgeführt, ist die Reaktionsgeschwindigkeit größer. Dieser Umstand deckt sich mit den Resultaten aus den vorherigen Kapiteln, die beweisen, dass die Reaktionsgeschwindigkeit schneller Reaktion über die Mischgeschwindigkeit limitiert ist.

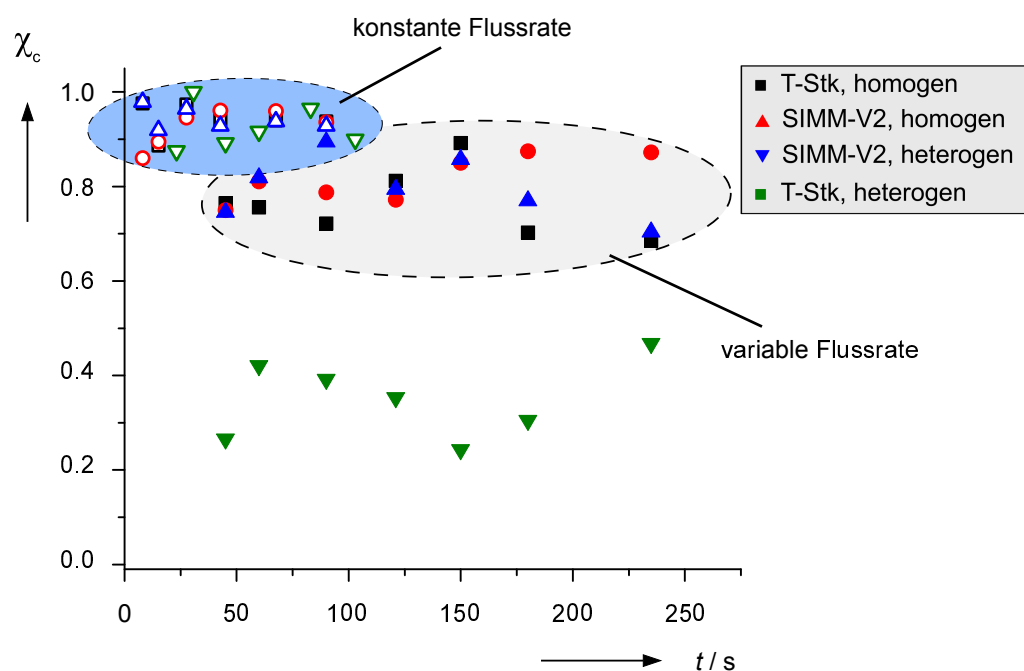


Abbildung 2.24: Vergleich der Produktanteile in den Prozessen mit variablen (gefüllte Symbole, grau) und konstanten Flussraten (leere Symbole, blau) in der Wittig-Reaktion von **17** mit **10**. Die Fehlerbalken sind zur besseren Übersichtlichkeit nicht eingezeichnet.

Die Ergebnisse machen einen Kurswechsel in der Durchführung kontinuierlicher Reaktionen notwendig. Üblicherweise befestigt man in der Mikrochemie ein Verweilelement am Reaktor, das für alle beabsichtigten Verweilzeiten verwendet wird. Die Flussrate wird anschließend auf die Verweilzeit eingestellt und wechselt mit jedem gemessenen Datenpunkt. Ignoriert wird an dieser Stelle aber die duale Abhängigkeit der Reaktion von der Verweilzeit und der Mischleistung, wodurch die Vergleichbarkeit nicht mehr gegeben ist.

Die Durchführung einer kontinuierlichen Reaktion mit einer konstanten Flussrate ist demnach dem klassischen Ansatz vorzuziehen. Es ist angebracht, die Verweilzeit über die Länge des Verweilelements zu steuern, anstatt die Flussrate der Verweilzeit anzupassen. Noch deutlicher wird diese Notwendigkeit, wenn man sich vor Augen hält, dass die Reaktion immer bei einer perfekten Mischung stattfinden sollte und nicht umgekehrt.



## 2.2 Diels-Alder Reaktionen in Doppemulsionen

Die etablierten Möglichkeiten zur Generation von Doppemulsionen (Kapitel 1.4) erlauben die Herstellung präziser Tropfen-in-Tropfen Strukturen, wobei die synthetischen Möglichkeiten noch kaum ausgelotet sind. In diesem Kapitel wird der Einfluss von dreiphasigen Doppemulsionen auf Cycloadditionen am Beispiel der kontinuierlichen Synthese von 5-Methoxycarbonyl-[2.2.1]-cyclohept-2-en **32** (im Folgenden auch *endo*- und *exo*-Produkt) aus Cyclopentadien **30** mit Acrylsäuremethylester **31** untersucht (Abbildung 2.25).

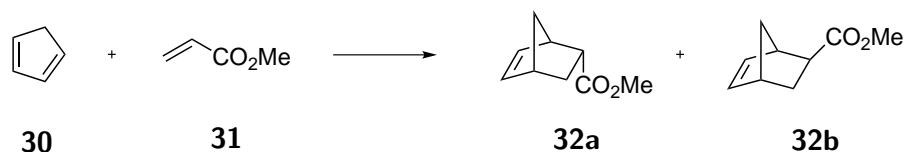


Abbildung 2.25: Reaktionsschema der untersuchten Modellreaktion von **30** mit **31** zum Isomerengemisch aus **32a** und **32b**.

In den folgenden Kapiteln werden die Experimente und Untersuchungsergebnisse der Prozessparameter der Modellreaktion in Abbildung 2.25 vorgestellt. Die Resultate unterschiedlicher Mikroreaktoren werden gegenübergestellt und die Abhängigkeit der Reaktion von der Tropfengeometrie, der Phasengrenzfläche und der Zugabe von oberflächenaktiven Substanzen quantifiziert.

### 2.2.1 Erwartungshorizont und Zielsetzung

Führt man Diels-Alder Reaktionen im wässrigen Medium durch, wird die Reaktion durch den hydrophoben Effekt beschleunigt [155]. Die lipophoben Eigenschaften von Wasser sorgen dafür, dass die Edukte zusammengedrückt und daher energetisch angehoben werden. Die Abstoßung der Elektronenhüllen ist für den Anstieg verantwortlich und begünstigt damit die Bildung des Übergangszustandes, weil die Aktivierungsenergie der Reaktion in wässrigen Lösungsmitteln sinkt (Abbildung 2.26a)).

Der Einsatz von Mikroreaktoren erlaubt es eine solvophobe Phase in die organische Reaktionslösung einzuführen, wodurch sowohl von außen als auch von innen ein beschleunigender solvophober Effekt ausgeübt wird. Im Vergleich zu rein zweiphasigen Gemischen sollten Doppemulsionen eine deutlich schnellere Reaktion ergeben.

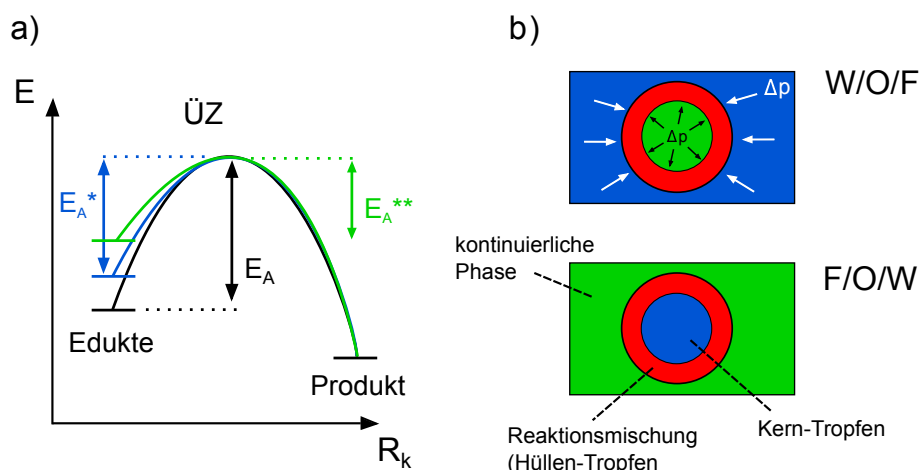


Abbildung 2.26: a) Beschleunigung der Reaktion durch eine geringere Aktivierungsenergie im zweiphasigen (blau, Wasser) und dreiphasigen System (grün, Wasser und FC-40). b) Mögliche Doppemulsionen mit der Reaktionsmischung (rot) als Hüllenphase.

Es wurde außerdem erwartet, dass die solvophoben Effekte umso stärker sind, je mehr relative Oberfläche der Reaktionsmischung in Kontakt mit den Lösungsmitteln steht (Kapitel 1.7.4). Im Falle einer Doppemulsion wird ein Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit erwartet, je dünner der Film der Reaktionsmischung um den Kerntropfen wird (Tabelle 1.6). Außerdem wurden die bekannten Möglichkeiten zur Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit mit den Vorzügen der Mikrochemie kombiniert. Zu den folgenden Prozessparametern wurden Experimente durchgeführt und ausgewertet:

**Reaktordesign** TiTiT-Reaktoren, Flussfokussierung, Wandmaterial.

**Parameter** Slug-/Tropfengröße, Temperatur, Verweilzeit.

**Reagenzien** Tensid- und Salzkonzentrationen.

### 2.2.2 Auswahl des Mikroreaktors

Um den geeigneten Mikroreaktor für die Reaktion zu finden, wurde die Anlage als zweiteiliges System aus dem Tropfengenerator und dem Verweilelement betrachtet. Die Benetzungseigenschaften des Verweilelements geben die kontinuierliche Phase vor. Für W/O/F Doppemulsionen musste ein hydrophiles Verweilelement (Glas) gewählt werden, für F/O/W Emulsionen hingegen ein fluoriertes Polymer (PTFE).

Die Wahl des Tropfengenerators hängt von den Anforderungen an die Flussrate, die Bildungsfrequenz der Tropfen, die Größe der Tropfen und die Kontrolle des Hülle/Kern-Verhältnisses (*S/C - shell/core*) ab. Für die Experimente kamen drei Reaktoren in Frage: Eine koaxiale Anordnung, eine Flussfokussierung mit senkrechtem Zustrom und eine Flussfokussierung mit Gegenstrom (Abbildung 2.27). Abbildungen der realen Reaktoren sind dem Anhang zu entnehmen.

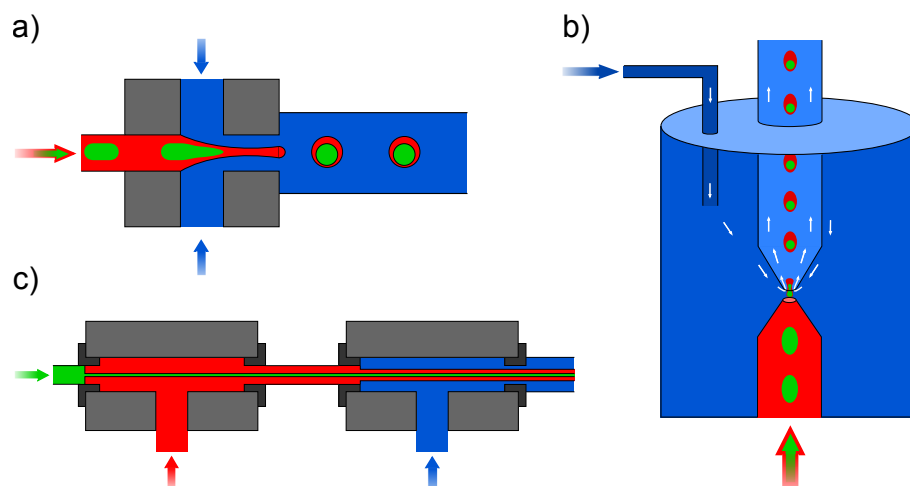


Abbildung 2.27: Schematischer Aufbau der Tropfengeneratoren für die Herstellung von Doppemulsionen. a) Flussfokussierung mit senkrechtem Zustrom, b) Flussfokussierung mit Gegenstrom und c) koaxialer Aufbau.

Anhand der in Kapitel 1.4.1 erwähnten Vor- und Nachteile wurde die geeignete Apparatur ausgewählt. Die Tropfengeneration mittels Flussfokussierung (FF) ist auf sehr kleine ( $\text{nL} - \mu\text{L min}^{-1}$ ) Flussraten beschränkt, weil an der Lochblende des Verweilelements sonst zu starke Scherkräfte auftreten würden. Die Folge wären polydisperse Tropfen, deren Benetzungseigenschaften sich unter einem bestimmten Radius verändern können (Gleichung 1.12). Eine koaxial angeordnete TiTiT-Anlage (*tube-in-tube-in-tube*) kann hingegen bei Flussraten im Bereich von  $\mu\text{L} - \text{mL min}^{-1}$  verwendet werden, weil die modularen Kanäle deutlich größere Innendurchmesser als die in einem Stück gefertigten Flussfokussierungsanlagen haben.

Der minimale Tropfendurchmesser liegt bei der Flussfokussierung zwischen  $1-10 \mu\text{m}$ , während der Tropfendurchmesser in der TiTiT-Anlage durch den innersten Schlauch ( $50-150 \mu\text{m}$ ) begrenzt ist. Zu kleine Tropfen machen es schwieriger per Flussfokussierung Doppemulsionen mit stabilen S/C-Verhältnissen zu erzeugen, da die Doppemulsionen fragiler werden und die Anforderungen an die Pumpen höher sind. Die koaxiale TiTiT-Anordnung ermöglicht hingegen über einen breiten S/C-Bereich stabile Doppemulsionen herzustellen.

Da die solvophoben Effekte in Doppemulsionen in Abhängigkeit von der Phasengrenzfläche getestet werden sollte, wurde der TiTiT-Aufbau für Herstellung der Doppemulsionen bevorzugt. Die Stabilität der zu untersuchenden Kern-Hülle Tropfen wurde als wichtiger eingestuft als der absolute Tropfendurchmesser. Unter der Voraussetzung dass hochqualitative Pumpen und für den Spezialfall angefertigte Flussfokussierungsanlagen verwendet werden könnten, ist deren Potential aber höher als das des koaxialen Aufbaus.

Als Wandmaterial wurden sowohl PTFE-Kanäle, als auch ein Glasreaktor verwendet. Zwar ist eine wässrige kontinuierliche Phase effektiver gegenüber des perfluorierten Lösungsmittels [155, 158], die Flexibilität der Kunststoffkanäle bot aber die Möglichkeit eine höherfrequente gravitationsinduzierte Mischung durch den Kerntropfen zu erreichen (Kapitel 1.4.2). Daher wurden auch gewickelte Kunststoffkanäle mit einem Serpentinmischer verglichen (Abbildung 2.28).

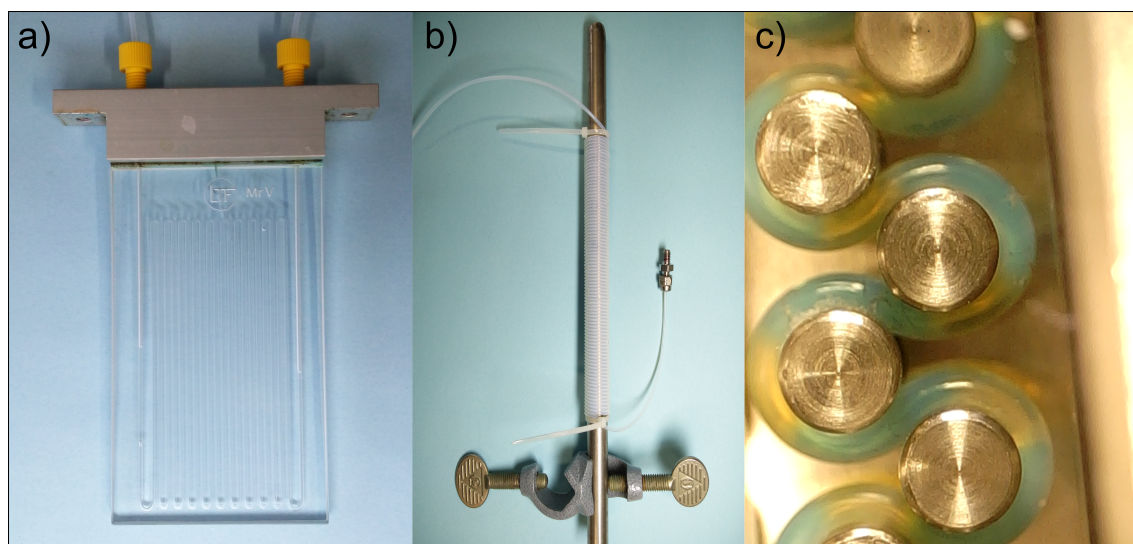


Abbildung 2.28: Für die Diels-Alder Reaktionen in Doppemulsionen verwendete Verweilelemente. a) Glasreaktor b) Wickelreaktor aus PTFE, um eine Stativstange gewickelt. c) Serpentinreaktor des Fraunhofer ICT-IMM.

Abbildung 2.29 zeigt das Schema der Gesamtanlage, in der die Verweilelemente verwendet wurden. Die Zusammenführung der Edukte geschieht in einem T-Stück, das über ein kurzes Kupplungsstück mit dem TiTiT-Reaktor verbunden ist. Das Innenvolumen dieses Teilstückes betrug wenige Mikroliter, um einen Reaktionsfortschritt außerhalb der Doppemulsion zu verhindern.

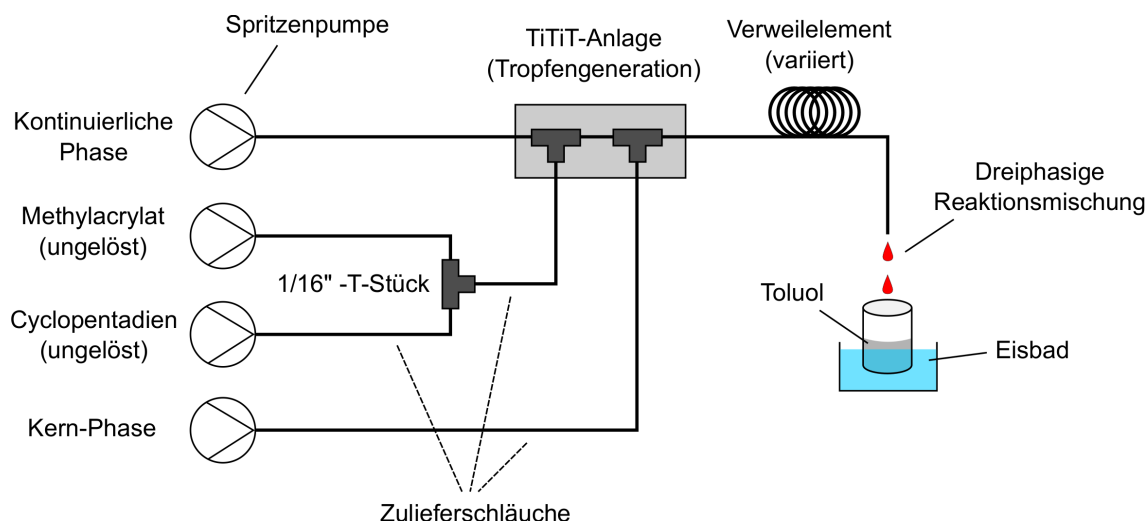


Abbildung 2.29: Flusschema des TiTiT-Mikroreaktors zur Durchführung von Diels-Alder Reaktionen in Doppel-Emulsionen. Das Verweilelement wurde an das Experiment angepasst (s. oben).

### 2.2.3 Vorversuche

Die ersten Versuche zur Durchführung von Cycloadditionen in Mikroreaktoren dienen der Beurteilung der Prozessparameter. Daher wurde die Reaktion nur in einem zweiphasigen System mit einer wässrigen kontinuierlichen Phase  $KP_w$  und einer dispergierten organischen Phase  $DP_o$  durchgeführt. Die Anlage bestand aus dem TiTiT-Reaktor (Abbildung 3.2) mit einem MR-V Glasreaktor als Verweilelement ( $V = 1.7 \text{ mL}$ ). Weil keine Kernphase benötigt wurde, blieb der innerste Schlauch des Tropfengenerators unbenutzt.

Die Vorversuche in Abbildung 2.30 zeigen die Reaktionsverläufe bei steigender Oberfläche der organischen Phase, variabler Temperatur ( $20^\circ\text{C}$ ,  $40^\circ\text{C}$ ) und dem Zusatz von Tensiden in die kontinuierliche Phase (dest. Wasser/ $0.1 \text{ wt}\%$  PVA). Methylacrylat **31** (rot) zeigt in keinem Versuch vergleichbare Konzentrationsverläufe, bei  $40^\circ\text{C}$  (b,c)) ist aber eine allgemein abflachende Konzentration zu erkennen. Ein ähnliches Verhalten konnte auch für Cyclopentadien **30** (schwarz) beobachtet werden, für das bei  $40^\circ\text{C}$  ein Abfall von  $0.2$  auf  $0.1 \text{ mol L}^{-1}$  festgestellt wurde. Bei niedriger Temperatur Abbildung 2.30a) konnten nur geringe Mengen der Produkte nachgewiesen werden, bei erhöhter Temperatur steigt der Umsatz aber deutlich.

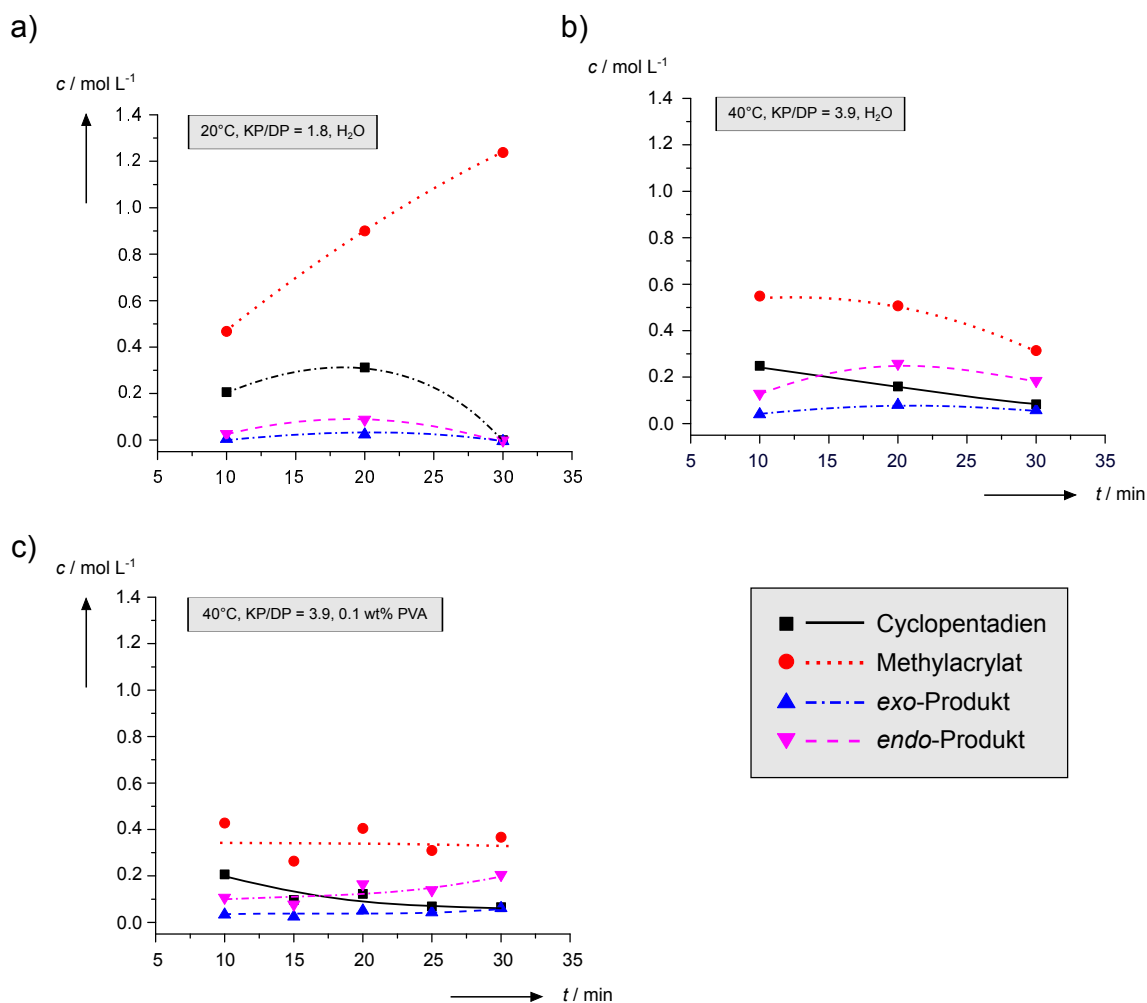


Abbildung 2.30: Konzentration der Reaktionskomponenten in der Diels-Alder Reaktion von **30** und **31** in Abhängigkeit von der Verweilzeit. a)  $T = 20^\circ\text{C}$ ,  $KP = \text{dest. Wasser}$ ,  $\text{FR}\left(\frac{KP}{DP}\right) = 1.9$ ; b)  $T = 40^\circ\text{C}$ ,  $\text{FR}\left(\frac{KP}{DP}\right) = 3.8$ ,  $KP = \text{dest. Wasser}$ ; c)  $T = 40^\circ\text{C}$ ,  $\text{FR}\left(\frac{KP}{DP}\right) = 3.8$ ,  $KP = 0.1\text{wt\% PVA-Lösung}$ . Verwendet wurde immer ein W/O Slug Flow in einem MR-V Glasreaktor. Die Linien sollen das Auge führen.

Die geringe Anzahl der Datenpunkte lässt nur vorsichtige Schlüsse zu. Bei Raumtemperatur ist die Reaktion zu langsam um sie praktikabel zweiphasig im Mikroreaktor durchzuführen. Außerdem wurde festgestellt, dass ein Zusammenhang zwischen der Reaktionsgeschwindigkeit und der Oberfläche der dispergierten organischen Phase  $\text{FR}\left(\frac{KP}{DP}\right)$  besteht. Die größere Kontaktfläche zur wässrigen Phase ist wie vermutet wichtig für die Beschleunigung der Reaktion, wie aus Abbildung 2.30b) und c) hervorgeht.

Schwierig zu beurteilen sind die Reaktionsverläufe der Edukte. Die Konzentration an Cyclopentadien (a), schwarz) stieg bei Raumtemperatur zuerst und fiel dann rapide ab, obwohl kein Produkt erzeugt wurde. Mögliche Gründe für den Verlauf könnten schwankende Flussraten oder die Dimerisierung zum Dicyclopentadien (Abfall ohne Produktbildung) sein. Die gemessene Konzentration von Methylacrylat lässt sich hingegen nicht mit chemi-

schen Vorgängen rationalisieren. In keinem Fall sollte sie steigen und auch bei Dimerisierung von **30** nicht viel höher als dessen Konzentration sein. Die Schwankung konnte keine chemische Ursache haben und wurde auf die Durchführung und Vermessung des Experiments zurück geführt.

Die Dimerisierung von **30** ist kein konkurrierender Nebenfaktor für die Reaktion, weil die Konzentration von **33** in allen Vorversuchen konstant (Abbildung 2.31) blieb. Die nachgewiesenen Spuren **33** wurde vermutlich bei der Reinigung von Cyclopentadien verschleppt. Eine Dimerisierung nach Verlassen des Reaktors im Sammelgefäß wurde mit einer Kühlung der Quenchlösung auf 0°C verhindert, da diese Temperatur über einen Zeitraum von 60 min die Bildung des Dimerisierungsproduktes und der Produkte verhinderte (siehe Kapitel 3.2.3). Eine Bildung von Dicyclopentadien im Laufe der Reaktion und der Probenentnahme konnte demnach ausgeschlossen werden.

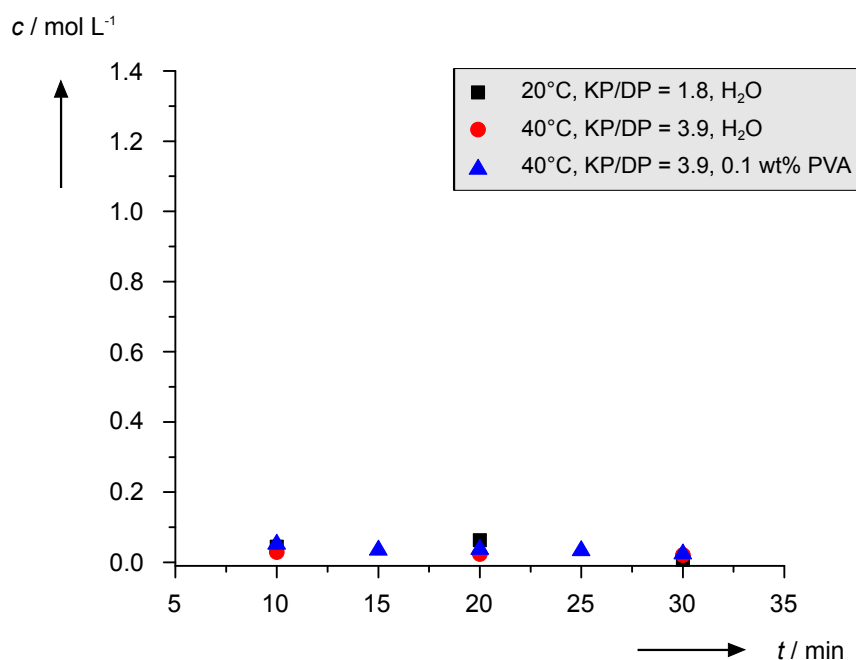


Abbildung 2.31: Gemessene Konzentrationen von Dicyclopentadien **33** in den Vorversuchen der Diels-Alder Reaktion (Abbildung 2.30).

Ausgehend von den Vorversuchen wurde die Reaktion anschließend über einen längeren Zeitraum untersucht (Abbildung 2.32). Zum einen diente dieses Experiment dazu einen breiteren Überblick über den Reaktionsverlauf zu erhalten, zum anderen um statistische Schwankungen zu minimieren.

Die Konzentrationen der Edukte waren deutlich niedriger als in den Vorversuchen, was mit der Probenentnahme und der damit verbundenen Maximalkonzentration von 0.22 mol L<sup>-1</sup> zusammenhängt (Kapitel 3.2.3). Das Methylacrylat **31** wurde zwar im Laufe der Reaktion

verbraucht, zeigte aber wieder starke Schwankungen. Die Konzentration von **30** sank und stieg willkürlich im Laufe der Reaktion und hatte nach 90 min sogar zugenommen. Die Produktkonzentrationen stieg kontinuierlich und war konsistent mit dem Abfall an **31**.

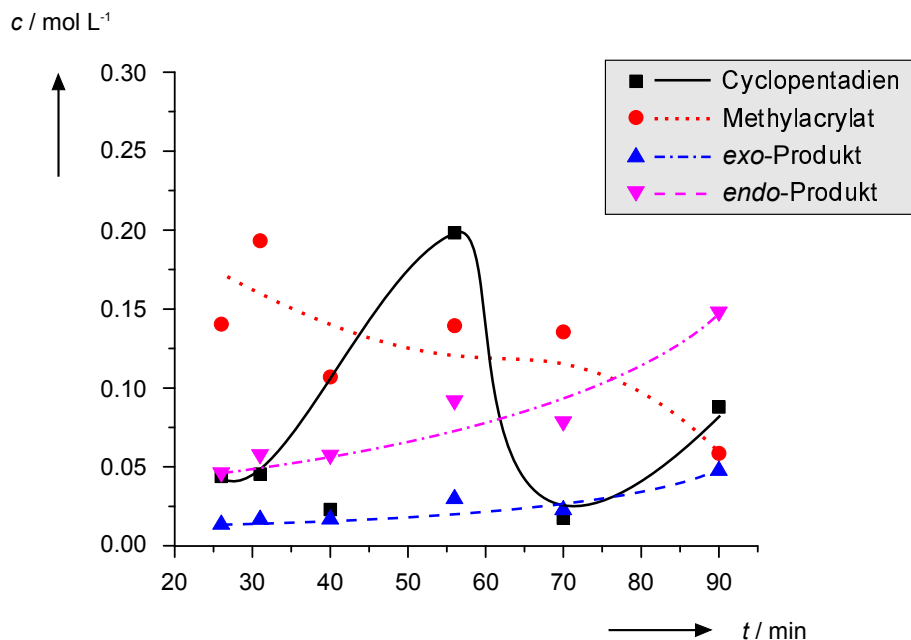


Abbildung 2.32: Konzentration der Reaktionskomponenten der Diels-Alder Reaktion von **30** und **31** in Abhängigkeit von der Verweilzeit bei 35°C, mit  $FR\left(\frac{KP}{DP}\right) = 5$  in einem MR-V Glasreaktor. Als kontinuierliche Phase wurde eine wässrige 0.1 wt% PVA-Lösung verwendet. Die Linien sollen das Auge führen.

Da die Dimerisierung zu **33** als Fehlerquelle ausgeschlossen wurde, musste die Ursache für den Verlauf von **30** an anderer Stelle liegen. Cyclopentadien stellte sich einerseits als quellendes Lösungsmittel für die PP-Spritzen heraus. Die Folge waren ungleichmäßige Volumen- und damit Stoffmengenflüsse. Diese Fehlerquelle erklärt die starken Konzentrationsschwankungen, die aber mit einer speziell angefertigten Metallspritze eliminiert werden konnten. Zum anderen entstanden Luftblasen im Verweilelement (Abbildung 2.33), die auch nach sorgfältigem Entgasen der Anlage im Verweilelement selbst entstanden. Diese Gasblasen waren ausgegastetes Cyclopentadien, das bei 40°C verdampfte. In zufälligen Tropfen kam es daher zum Ausgasen des Cyclopentadiens, was ebenfalls zu Konzentrationsschwankungen führte.

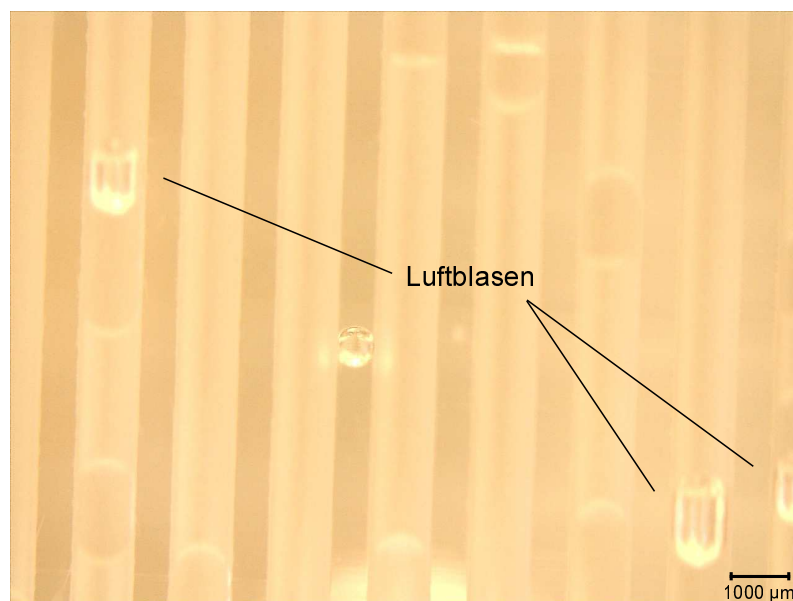


Abbildung 2.33: Zufälliges Ausgasen von Cyclopentadien aus der in Wasser dispergierten Reaktionslösung bei 40°C.

Die Ergebnisse der Vorversuche zeigten eine Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit vom Reaktionsmedium und grenzten die Reaktionszeit auf 90 min ein. Die Reaktion wurde dadurch bereits deutlich beschleunigt. Der Gesamtprozess war nach der Umstellung auf eine Metallspritze für Cyclopentadien auch für lange Betriebszeiten geeignet. Als obere Reaktionstemperatur wurde 30°C festgelegt, im Folgenden wurden die Experimente zur einfacheren Handhabung aber bei Raumtemperatur (20°C) durchgeführt.

### 2.2.4 Diels-Alder Reaktionen in W/O/F Doppalemulsionen

Im Anschluss an die Vorversuche im Slug Flow wurde der Effekt dreiphasiger Doppalemulsionen auf die Modellreaktion untersucht. Die Einflüsse des solvophoben Effektes sollten dem zweiphasigen Slug-Flow und den Batchexperimenten [171] gegenübergestellt und der zeitliche Verlauf der Reaktionen verglichen werden. Da die Reaktion aber von der spezifischen Oberfläche der Hüllenphase abhängt und ein zeitaufgelöster Reaktionsverlauf wechselnde Flussraten voraussetzt (für langsame Reaktionen), musste zuerst die Stabilität der Doppalemulsion unter den Reaktionsbedingungen sichergestellt werden. Die Kernpunkte der Untersuchungen waren:

- Einfluss der Flussrate auf die absoluten und relativen Größen der Doppalemulsionen.
- Effekt wechselnder S/C-Verhältnisse auf die Reaktion bei konstanter Reaktionszeit.
- Ermitteln eines zeitaufgelösten Reaktionsverlaufs bei einem idealen S/C-Verhältnis.
- Vergleich der W/O/F-Doppalemulsionen mit einer F/O/W-Doppalemulsion.

#### 2.2.4.1 Stabilität der Doppalemulsion bei variablen Flussraten

Die Flussrate, genauer die Flussgeschwindigkeit  $v$ , erzeugt Scherkräfte, die zur Deformation oder zur Zerstörung der Doppalemulsionen führen können. Weil die Verweilzeit über die Flussrate gesteuert wurde, was bei langsamen Reaktion zulässig ist, musste die Bildung und Stabilität der Doppalemulsionen über den beabsichtigten Flussratenbereich überprüft werden (Tabelle 2.2).

In den Versuchsreihen A-E wurde mit dem Verhältnis der Tropfengrößen  $\frac{L_S}{L_C}$  der Einfluss der Flussratenverhältnisse der Phasen  $\frac{FR_K}{FR_D}$  auf die absolute und relative Größe der dispersen Phasen. Die Tropfen wurden mit einer Mikroskopkamera vermessen (Kapitel 3.2.6). Die Länge der organischen Tropfen  $L_{Hülle}$  betrug 2-4 cm (Abbildung 2.34), während die Breite der Hüllenphase mit 980  $\mu\text{m}$  und der Kernphase mit 880  $\mu\text{m}$  konstant waren.

Tabelle 2.2: Versuchsreihen zum Einfluss der Flussrate auf Doppelemulsionen.

Reihe	$FR_{ges} / \mu\text{L min}^{-1}$	$\frac{FR_K}{FR_D}$	S/C	$\frac{L_S}{L_C}$ <sup>a</sup>
A	18.0	3.9	1.1	1.18
A	37.0	3.9	1.1	1.47
A	82.0	3.9	1.1	1.39
B	17.0	3.9	1.5	1.81
B	36.0	3.9	1.5	1.66
B	78.0	3.9	1.5	instabil
C	19.0	3.9	0.8	1.36
C	39.0	3.9	0.8	1.39
C	87.0	3.9	0.8	instabil
D	18.0	10	0.8	1.26
D	37.0	10	0.8	1.54
D	55.0	10	0.8	1.42
E	20.0	20	0.4	keine DE
E	35.0	20	0.4	1.12
E	53.0	20	0.4	1.14

<sup>a</sup> Mittelwert.

Die Abweichungen von  $L_{H\ddot{u}lle}$  vom Mittelwert ist in den meisten Fällen sehr groß, werden aber bei höheren Flussraten kleiner. Für die höchsten Flussraten in Tabelle 2.2 konnte nur in Reihe A eine Doppelemulsion erhalten werden (nicht abgebildet), weswegen in den Reihen D und E keine Flussraten über  $60 \mu\text{L min}^{-1}$  verwendet wurden. Bei sehr hohen relativen Anteilen der kontinuierlichen Phase  $\frac{FR_K}{FR_D}$  entstanden bei niedrigen Flussraten ebenfalls keine Doppelemulsionen (Reihe E,  $20 \mu\text{L min}^{-1}$ ).

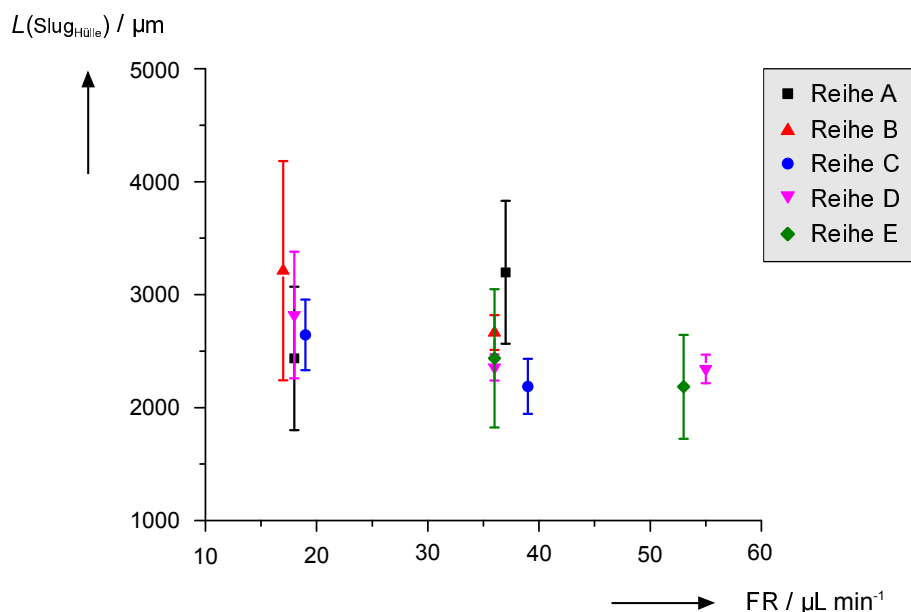


Abbildung 2.34: Längenveränderung der Hüllenphase in W/O/F Doppalemulsionen mit steigender Flussrate FR.

Die hohe Dispersität der Tropfengrößen hängt mit den Scherkräften zusammen. Bei niedrigen Flussraten dominieren die Oberflächenkräfte, eine Tropfenausbildung ist also im Vergleich zum Tropfenabriss bevorzugt. Durch die Glaswand wird dieser Vorgang noch weiter begünstigt. Bei hohen Flussraten übertreffen die Scherkräfte die Oberflächenspannungen, was zu weniger streuenden Tropfengrößen führt. Bei zu hohen Flussraten entstehen wieder Unregelmäßigkeiten, die dazu führen, dass instabile oder stark gestreckte Doppalemulsionen entstehen (Abbildung 2.35).

Die Tropfenlängen streuten zu stark, was eine quantitative Untersuchung der solvophoben Effekte unmöglich machte. Um den Effekt zumindest qualitativ nachweisen zu können, wurde überprüft, ob die relativen Längen der Hüllenphase und der Kernphase dem beabsichtigten Wert entsprachen. Abbildung 2.36 zeigt die Verhältnisse der Tropfenlängen der dispersen Phasen. Die Mittelwerte stimmen gut überein, schwanken aber wegen der Abhängigkeit von der Tropfenlänge ebenfalls stark. Da die Werte im Mittel konstant waren, wurde in den nachfolgenden Experimenten eine größere Probenmenge gesammelt um statistische Schwankungen einzelner Tropfencluster auszugleichen. Eine klare Ursache der Streuung ist nicht zu erkennen.

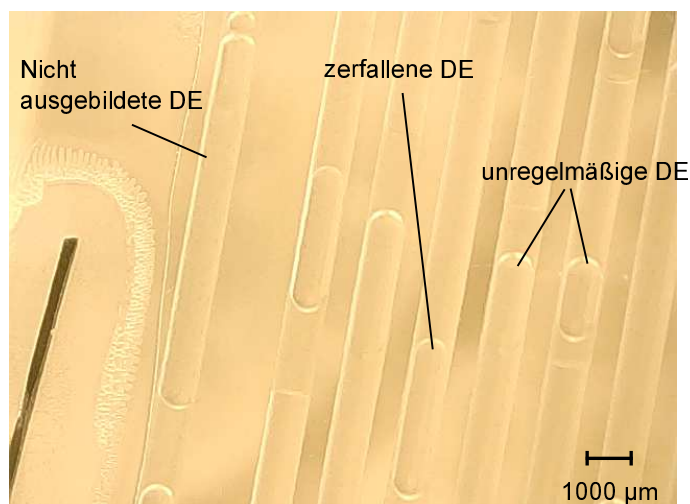


Abbildung 2.35: Durch zu große Scherkräfte verursachte Instabilität von Doppalemulsionen. Abgebildet ist ein Ausschnitt aus Versuchsreihe C mit einer Flussrate von  $87 \mu\text{L min}^{-1}$ .

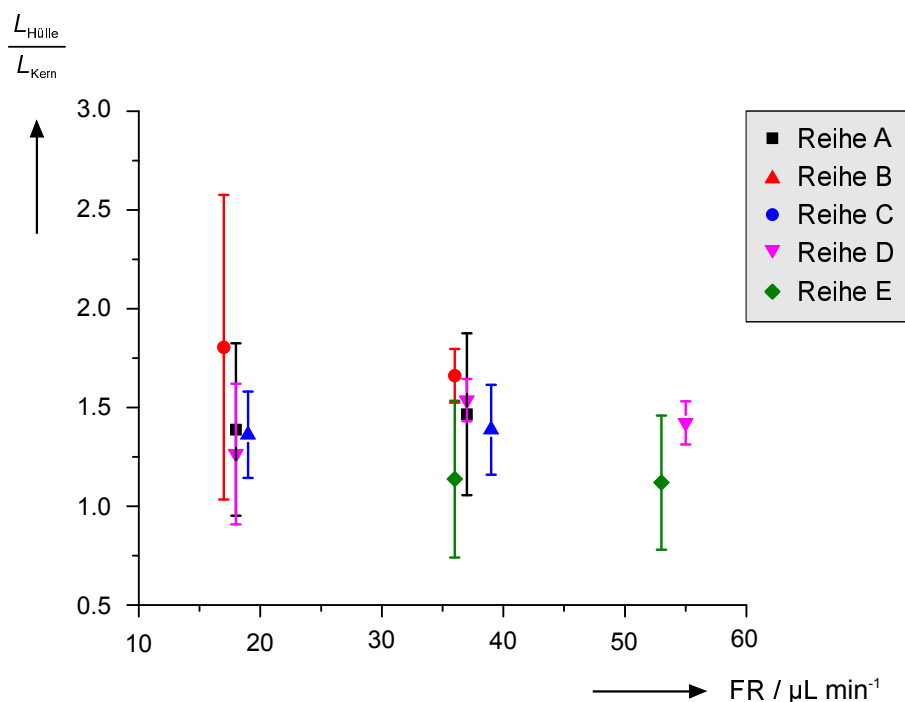


Abbildung 2.36: Längenverhältnisse  $L_{\text{Hülle}}/L_{\text{Kern}}$  der Hüllenphase zur Kernphase in W/O/F Doppalemulsionen mit steigender Flussrate.

Sowohl die absolute Länge der Tropfen, als die relative Tropfengröße entsprechen nicht den eingestellten Parametern. Die Ergebnisse stellen aber einen Anhaltspunkt für eine qualitative Beurteilung der Reaktionsbeschleunigung durch die spezifische Oberfläche dar. Für eine genauere Betrachtung war es notwendig zu validieren ob die Volumina der Trop-

fen dem beabsichtigten Wert entsprachen, weil das Volumen im Gegensatz zur Sluglänge direkt über die Flussrate steuerbar ist.

In Abbildung 2.37 sind die berechneten Volumenverhältnisse (leere Symbole, Linie) zwischen der Hüllen- und Kernphase (S/C Verhältnis, *shell/core*) der Versuchsreihen A-E den gemessenen Werten gegenüber gestellt. In keinem Fall stimmten die beabsichtigten Verhältnisse mit den realen Werten überein. Es konnte keine Abhängigkeit von einer physikalischen Größe abgeleitet werden, die bestimmt ob die realen Werte kleiner oder größer als der kalkulierte Wert ist. Die Volumenverhältnisse der dispersen Phasen sind weder in einer Datenreihe konstant, noch steht die Größe der Schwankung in einem Zusammenhang mit der Flussrate.

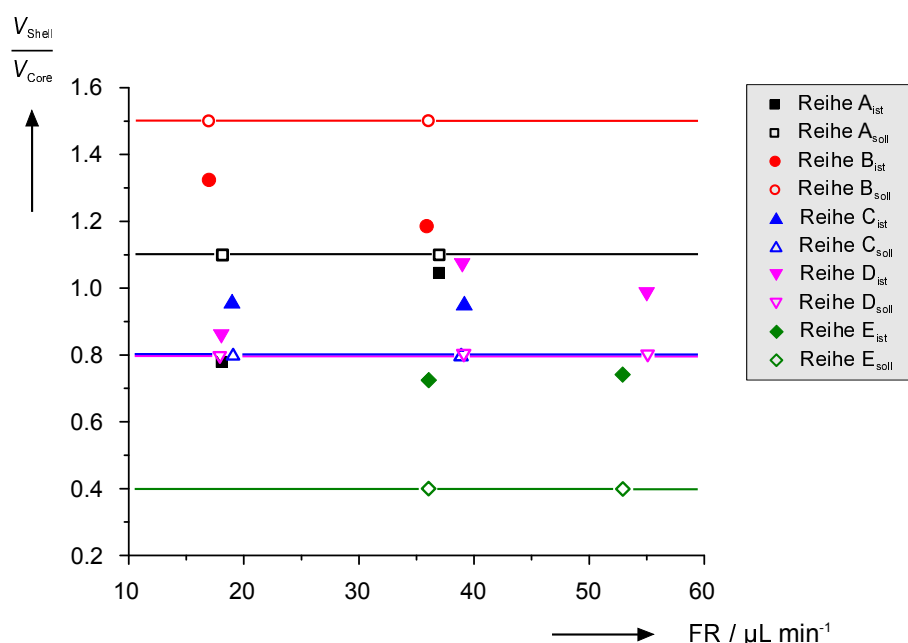


Abbildung 2.37: Gegenüberstellung der gemessenen relativen Volumina der Hüllen- und Kerntropfen mit den berechneten Werten. Ausgefüllte Punkte: gemessenen. Linien und leere Punkte: berechnet.

Die ungenaue Generation von W/O/F Doppemulsionen in einem Glasreaktor entsprach nicht den erwarteten Ergebnissen, vor allem weil dreiphasige Systeme in der Literatur bereits untersucht worden waren. Die Ursache für die starken Abweichung von den eingestellten Parametern konnte entweder in der Funktion des Systems oder in den Eigenschaften der Fluide liegen. Weil Doppemulsionen auch von kleinen Änderungen der eingesetzten Phasen und deren Eigenschaften (Viskosität, Oberflächenspannung) abhängig sind, wurde die Fehlerursache im eingesetzten S/C Verhältnis vermutet.

## 2.2.4.2 Einfluss des Shell/Core-Verhältnisses auf die Doppelemulsion

Die Auswirkung der spezifischen Oberfläche der organischen Phase auf die Reaktionsgeschwindigkeit wurde anhand des S/C Verhältnisses der Doppelemulsion untersucht. Der beobachtete Bereich schloss die Parameter aus Tabelle 2.2 ein und wurde zu kleineren S/C Verhältnissen hin erweitert. Die Verweilzeit war in allen Versuchen konstant ( $t_R = 40$  min), um einen ausreichenden Reaktionsfortschritt feststellen zu können. In der ersten Messreihe wurde ein S/C Bereich von 0.3 - 1.0 untersucht (Abbildung 2.38). Die gemessenen Konzentrationen lagen im selben Bereich der Versuche in Kapitel 2.2.4.1, es zeigte sich aber nicht die erwartete Abhängigkeit der Produktkonzentration von der spezifischen Oberfläche.

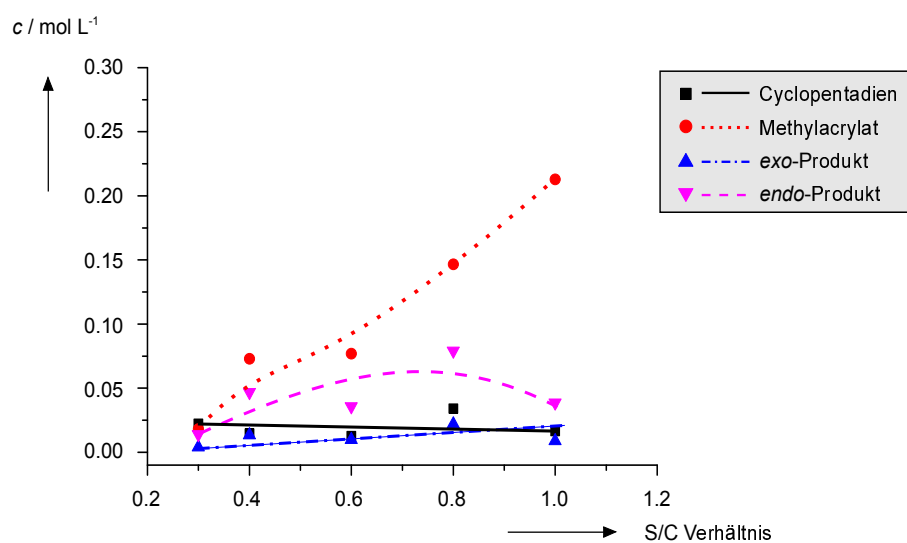


Abbildung 2.38: Versuch 1: Konzentration der Reaktionskomponenten in Abhängigkeit der S/C Verhältnisse bei einer Verweilzeit von  $40 \pm 1$  min bei  $20^\circ\text{C}$ . Die Linien sollen das Auge führen.

Tatsächlich sinkt die absolute Menge des Produktes bei dünnen Hüllenphasen (S/C niedrig). Leider kann anhand chemischer Vorgänge die konstant niedrige Konzentration von **30** nicht mit der variierenden Konzentration von **31** in Einklang gebracht werden. Zusammen mit der ungewöhnlich niedrigen Konzentration aller Komponenten bei  $S/C = 0.3$  und  $0.4$  war von einem systematischen Anlagenfehler oder einem Zerfall der Doppelemulsion bei zu dünnen Hüllenphasen auszugehen. Die Versuche wurden wiederholt und die niedrigen S/C Verhältnisse ausgelassen (Abbildung 2.39).

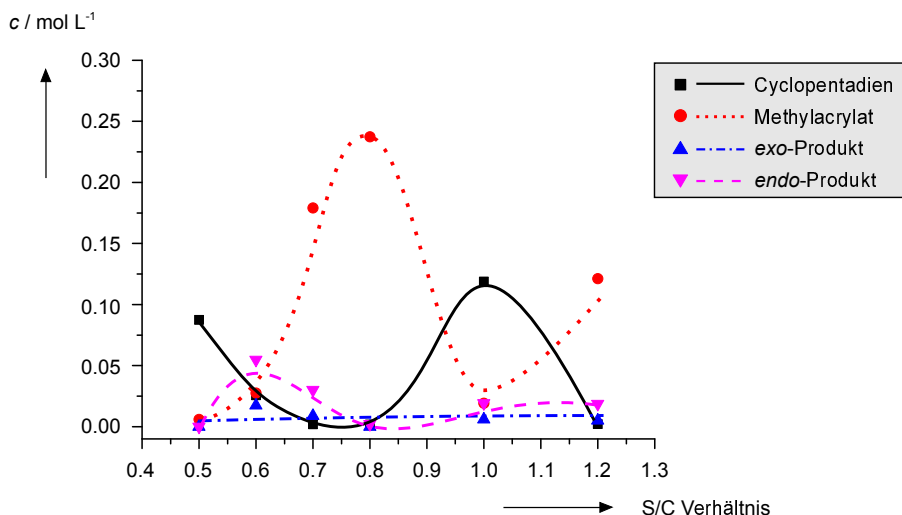


Abbildung 2.39: Versuch 2: Wiederholte Messung der Konzentration in Abhängigkeit vom S/C Verhältnis unter Erweiterung des Messbereiches ( $t_R = 40 \pm 1$  min,  $T = 20^\circ\text{C}$ ). Die Linien sollen das Auge führen.

Die Wiederholung der Versuche ergab abermals unzusammenhängende Datenpunkte die keinen anderen Schluss zuließen, als das ein Anlagen- oder Messfehler vorlag. Die Eduktkonzentrationen schwanken abwechselnd zwischen sehr hohen und sehr kleinen Werten. Weil ein Reaktionsumsatz jeweils ein Äquivalent der Edukte verbraucht kann die Schwankung ihre Ursache nicht chemischer Natur sein. Die Pumpenleistung wurde daher für 12 mL Spritzen ( $ID = 15.5$  mm) bei  $1/10/50/100 \mu\text{L min}^{-1}$  überprüft und erst ab  $50 \mu\text{L min}^{-1}$  konstante Fördermengen gefunden. Als Ursache wurde die Schrittweite der Pumpenmotoren vermutet und die selben Flussraten mit einer 3 mL Spritze wiederholt. Oberhalb einer Flussrate von  $2.0 \mu\text{L min}^{-1}$  wurden übereinstimmende Werte für das eingestellte und das gemessene Fördervolumen gefunden.

Nach der Überprüfung der Pumpen wurden die Versuche ein weiteres Mal wiederholt (Abbildung 2.40). Die Werte sind in sich konsistent und streuen nicht zufällig. Es ließ sich dennoch keine qualitative Abhängigkeit zwischen dem S/C Verhältnis und der Reaktionsgeschwindigkeit feststellen. Die Bilder der Doppelemulsionen zeigen aber, dass die statistische Abweichung (Kapitel 2.2.4.1) der Tropfenlängen und -volumina nicht mit größeren Probenmengen ausgeglichen werden konnte (Abbildung 2.41).

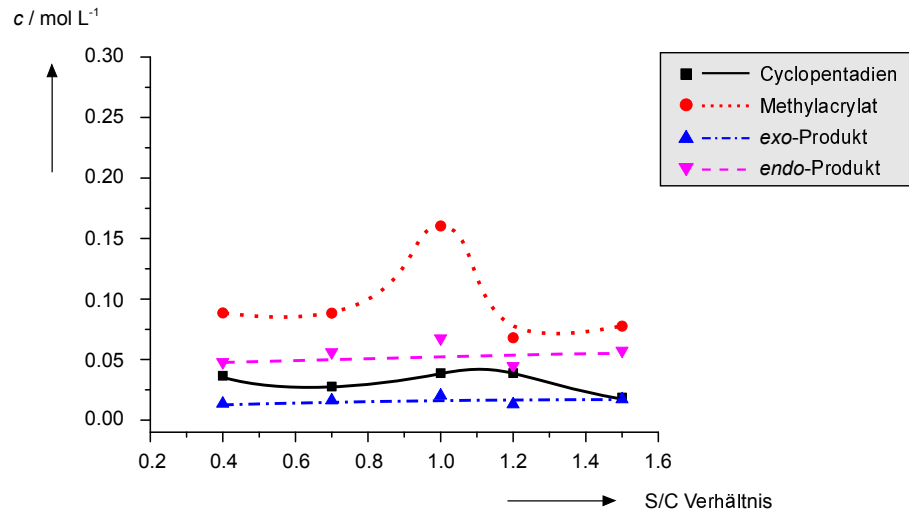


Abbildung 2.40: Versuch 3: Untersuchung der S/C Verhältnisse ohne Pumpenfluktuationen ( $t_R = 40$  min,  $T = 20^\circ\text{C}$ ). Die Linien sollen das Auge führen.

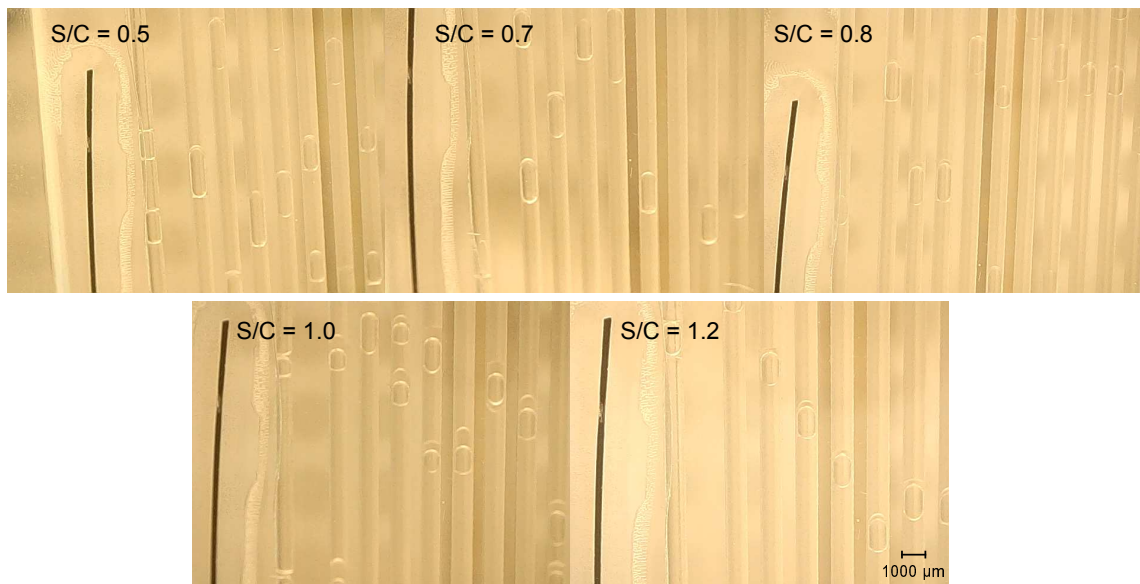


Abbildung 2.41: Bilder der W/O/F Doppelemulsionen bei unterschiedlichen S/C Verhältnissen.

Der Glasreaktor scheint nicht dazu geeignet zu sein monodisperse Doppelemulsionen der Modellreaktion zu erzeugen. Eine Umkehr der Doppelemulsion zu einem F/O/W System mit FC-40 als kontinuierlicher Phase verspricht bessere Bedingungen, da der PTFE-Kanal weniger starke Wechselwirkungen mit den verwendeten Fluiden verspricht, die für die Benetzungsprobleme am Auslass des Tropfengenerators verantwortlich waren.

## 2.2.5 Diels-Alder Reaktionen in F/O/W Doppalemulsionen

### 2.2.5.1 Einfluss des Shell/Core-Verhältnisses auf die Doppalemulsion

Die Wechselwirkung mit der Kanalwand stellte ein großes Problem in W/O/F Doppalemulsionen dar, das zu inkonsistenten Tropfengrößen führte. An der Glaswand hat Toluol einen großen Kontaktwinkel, weshalb grundsätzlich langgezogene Slugs im Gegensatz zu Tropfen gebildet wurden. Für eine F/O/W Doppalemulsion muss ein PTFE-Schlauch verwendet werden, der eine inerte Oberfläche besitzt. Obwohl perfluorierte Kohlenwasserstoffe auch unpolar sind wechselwirken sie nicht attraktiv mit organischen Phasen, wodurch Tröpfchen anstelle von Slugs bevorzugt werden. Doppalemulsionen mit sehr dünnen Hüllen ( $S/C < 1$ ) wurden als zu fehleranfällig eingestuft und nicht weiter untersucht.

Analog zur W/O/F Doppalemulsion wurde zuerst überprüft, ob das eingestellte Flussratenverhältnis die gewünschte Struktur der Doppalemulsionen erzeugen kann. Abbildung 2.42 zeigt das Verhältnis der Oberflächen der dispersen Phasen  $\frac{A_{Shell}}{A_{Core}}$  in Abhängigkeit von deren Flussraten.

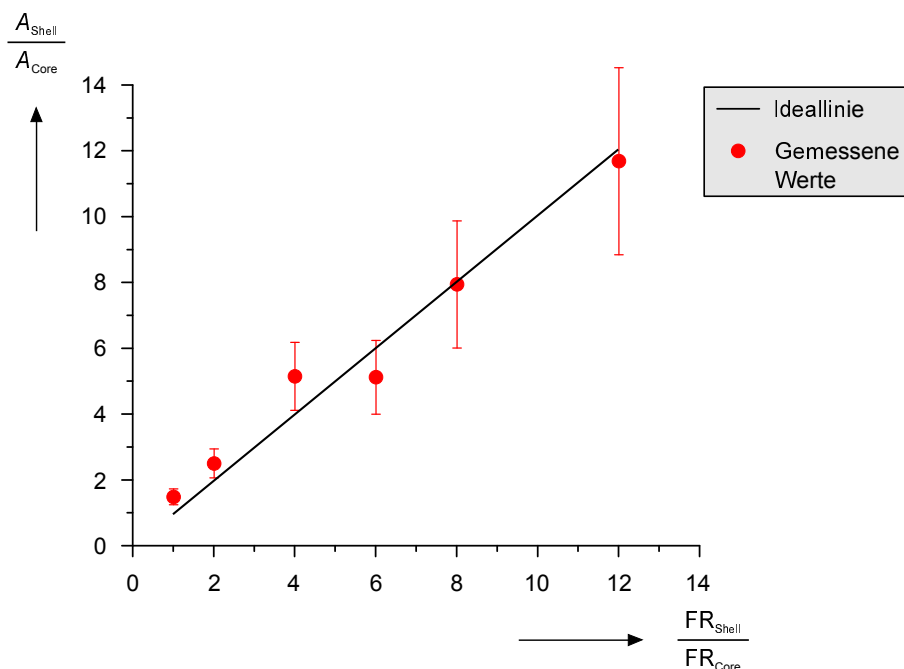


Abbildung 2.42: Gemessene Oberflächenverhältnisse der Hüllen- zur Kernphase einer F/O/W Doppalemulsion in Abhängigkeit vom Flussratenverhältnis.

Die gemessenen Oberflächen (außen) der Hüllen- und der Kernphase stehen in Einklang mit den beabsichtigten Werten. Die Doppalemulsionen waren monodispers und zeigten nicht das selbe Ausmaß an Schwankungen wie in Kapitel 2.2.4.2, daher berechneten sich die Fehler auch nicht aus den Standardabweichungen innerhalb einer Tropfenschar, son-

den aus der Auflösung der aufgenommenen Bilder (s. Kapitel 3.2.8). Nachdem die Zuverlässigkeit der Tropfenbildung gesichert worden war und die Steuerung der Grenzflächen über die Flussraten als geeignete Methode identifiziert worden war, wurde der Umsatz der Reaktion in Abhängigkeit von dem S/C Verhältnis untersucht (Abbildung 2.43).

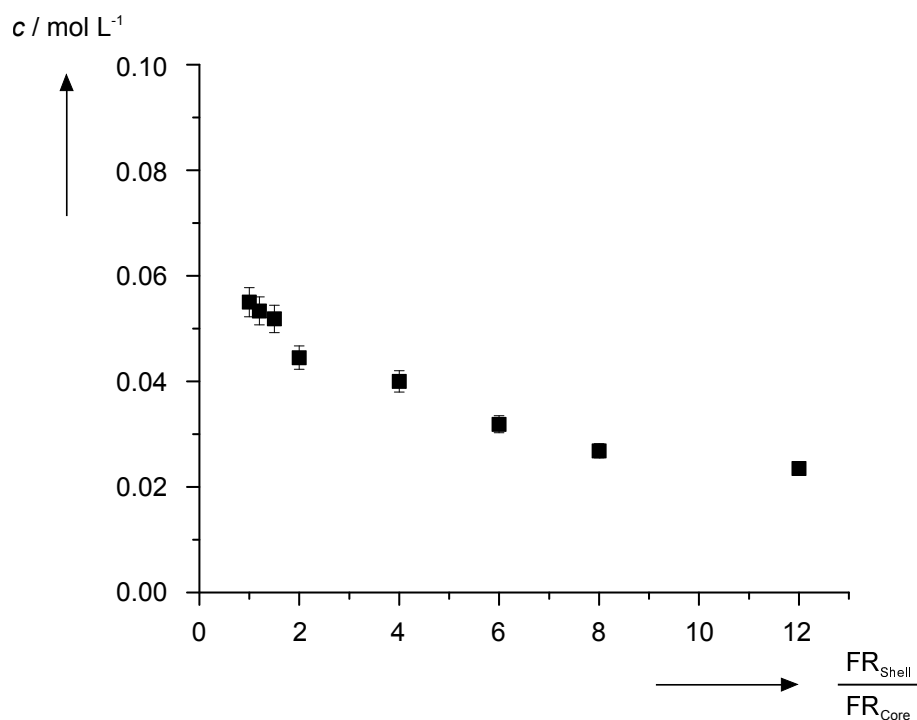


Abbildung 2.43: Konzentration von **32a** in der Reaktionslösung bei wechselnden S/C Verhältnissen bei 20°C. Die Verweilzeit betrug  $40 \pm 1$  min.

Bei einer konstanten Verweilzeit von 40 min fiel die Konzentration des *endo*-Produktes **32a** mit dem steigendem S/C Verhältnis ab. Die absolute Konzentration ist im Vergleich zu den Versuchen mit einer wässrigen, kontinuierlichen Phase geringer, weil der hydrophobe Effekt stärker als der fluorophobe Effekt ist. Bei  $S/C = 1$  enthielt die Reaktionslösung noch eine Konzentration von 55 mM des *endo*-Produktes, während bei  $S/C = 12$  nur noch die Hälfte (28 mM) gemessen wurde. Die entsprechenden Reaktionsumsätze entsprachen 25% beziehungsweise 12

Die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von den Oberflächen der dispersen Phasen konnte bewiesen werden. Aus den Ergebnissen lässt sich dennoch nicht schließen, welche Phasengrenzfläche  $A_{i,j}$  (außen, innen) den größten Einfluss auf die Reaktion hatte. Daher wurde in weiteren Versuchen (Abbildung 2.44) überprüft, welche der beiden Grenzflächen  $A_{K,S}$  (kontinuierlich, *shell*) und  $A_{S,C}$  für den Effekt verantwortlich war.

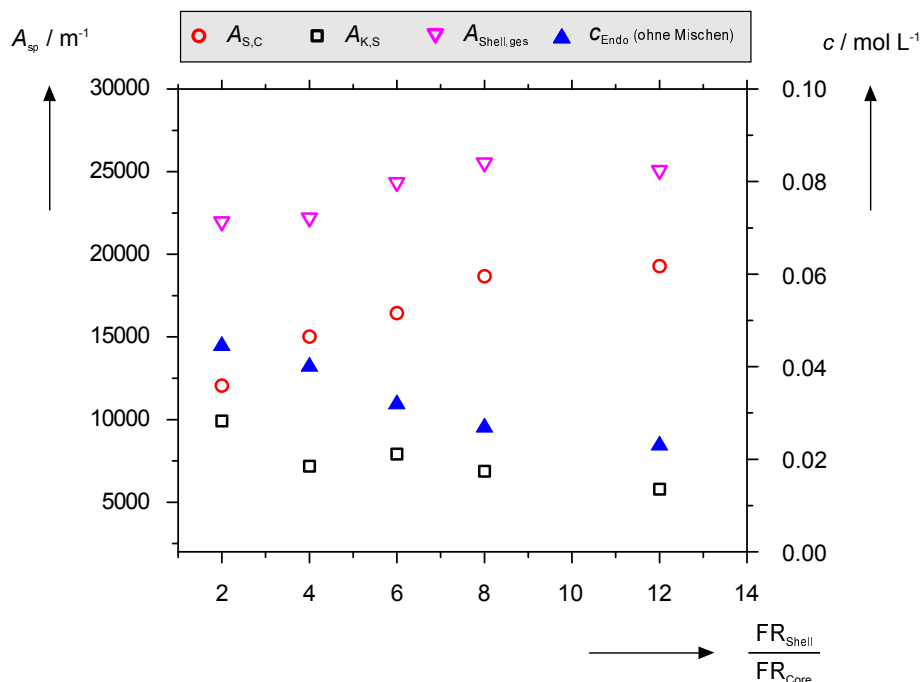


Abbildung 2.44: Korrelation der Konzentration  $c$  von **32a** (rechte y-Achse, gefüllt, blau) und der spezifischen Oberflächen  $A_{sp}$  der Fluidtropfen (linke y-Achse, leere Symbole) bei wechselnden S/C Verhältnissen bei 20°C. Die Verweilzeit betrug  $40 \pm 1$  min.

Die in der Mikrochemie wichtige Größe der spezifischen Oberfläche  $A_{sp}$  (leere Symbole) wurde als der beitragender Faktor zum solvophoben Effekt vermutet und deren Korrelation mit der Reaktionsgeschwindigkeit betrachtet (Abbildung 2.44). Die spezifische Kontaktfläche der Hüllenphase mit der kontinuierlichen Phase  $A_{K,S}$  (schwarz) sinkt zusammen mit der Produktkonzentration (blau), während die spezifische Oberfläche der Kernphase (rot) gegenläufig zu  $c_{endo}$  steigt. Man sollte vermuten, dass beide spezifische Kontaktflächen zu den solvophoben Fluiden mit der Produktkonzentration korrelieren müssten. Für das Verständnis der Abhängigkeiten ist es aber wichtig die absolute, anstelle der spezifischen (= relativen) Kontaktfläche zu betrachten. Eine steigende spezifische Oberfläche bedeutet im Gegenzug ein geringeres Volumen. Ein kleineres Volumen hat eine niedrigere absolute Oberfläche  $A$  zur Folge, was wiederum die oberflächenabhängigen solvophoben Effekte limitiert. Daher wurde zusätzlich die absolute Oberfläche der Phasen mit Produktkonzentration verglichen. (Abbildung 2.45).

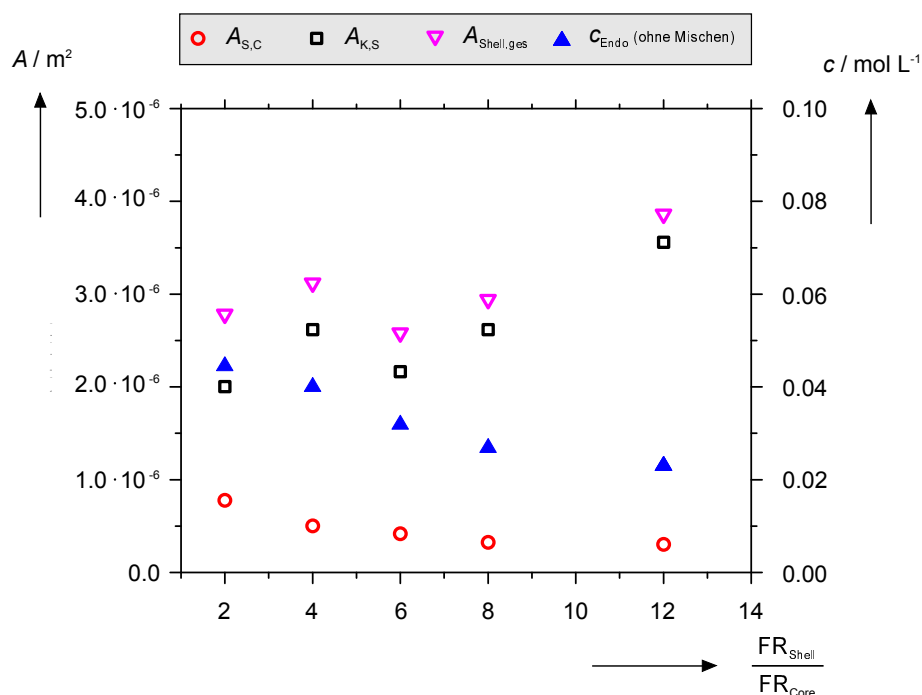


Abbildung 2.45: Korrelation der Konzentration  $c$  von **32a** (rechte y-Achse, gefüllt, blau) und absolute Oberflächen  $A$  der Fluidtropfen (linke y-Achse, leere Symbole) bei wechselnden S/C Verhältnissen bei 20°C. Die Verweilzeit betrug  $40 \pm 1$  min.

Die Konzentration  $c_{endo}$  verläuft genau umgekehrt zu den Oberflächen der Phasengrenzen im Vergleich mit den spezifischen Oberflächen in Abbildung 2.44. Mit steigender Oberfläche der Hüllenphase  $A_{K,S}$  (schwarz) sinkt die Menge des Produktes, während die steigende Oberfläche der Kernphase (rot) jetzt eine Reaktionsbeschleunigung zur Folge hat. In einem Fall beschleunigt also die absolute Oberfläche die Reaktion, während eine hohe spezifische Oberfläche diese scheinbar verlangsamt. Für die zweite Phasengrenze gilt das Gegenteil. Dieses widersprüchliche Ergebnis kann nicht mit den unterschiedlich starken solvophoben Effekten erklärt werden. Weil aber bewiesen wurde, dass ein kleines S/C Verhältnis Cycloadditionen in Doppelemulsionen beschleunigt (Abbildung 2.43), war davon auszugehen, dass nicht allein der Einfluss der Phasengrenzflächen für den Konzentrationsabfall verantwortlich war.

Der Grund für die Ergebnisse lag im Konzept des Experiments. Über die Flussrate wurde nicht nur die Oberfläche der Reaktionsmischung, sondern auch deren Volumen verändert. Betrachtet man die Bilder der Doppelemulsionen (Abbildung 2.46), erkennt man, dass das Volumen der organischen Phase (gelb) mit größeren S/C Verhältnissen steigt. Dabei sinkt die gesamte spezifische Oberfläche (innen und außen) der organischen Phase. Die niedrigere Oberfläche bedeutet nicht nur geringeren Kontakt mit den solvophoben Phasen, sondern hat außerdem zur Folge, dass das Totvolumen der Reaktionslösung steigt. Unter dem Totvolumen versteht man in diesem Fall den Raum in der Reaktionslösung, von dem

aus ein Molekül nicht über rasche Diffusion (0.1 - 5 s) die Grenzfläche erreichen kann. Zusätzlich zur solvophoben Grenzfläche haben also die Diffusionswege einen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit.

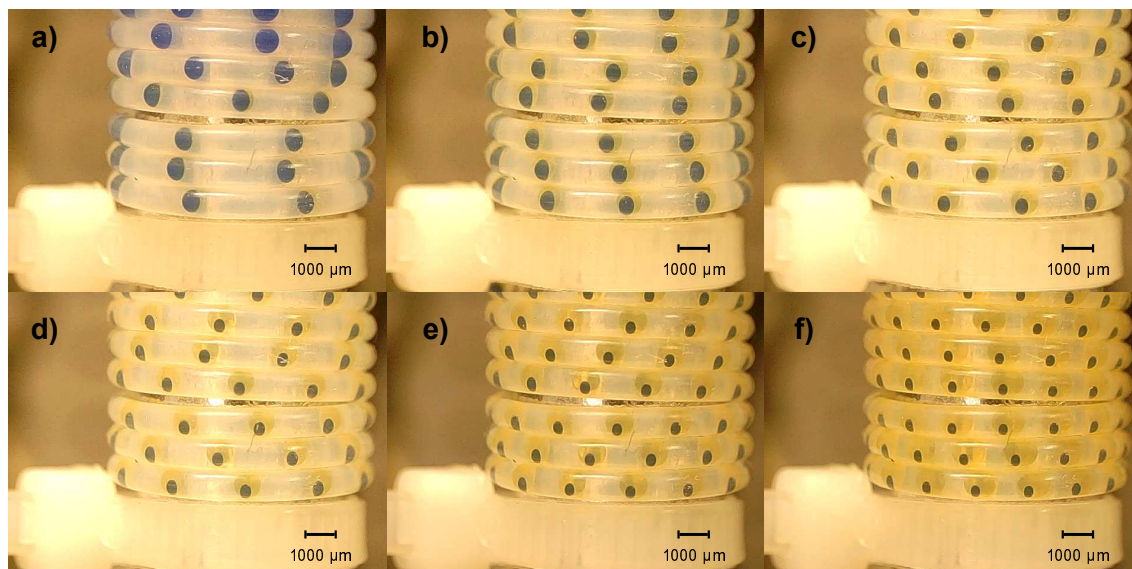


Abbildung 2.46: Bilder der F/O/W Doppelemulsionen bei a)  $S/C = 1.0$ , b)  $2.0$ , c)  $4.0$ , d)  $6.0$ , e)  $8.0$ , f)  $12$ . Die organische und wässrige Phase sind jeweils mit Sudan I (gelb) und Druckertinte (blau) eingefärbt.

### 2.2.5.2 Verbesserter Massentransfer durch gravitationsinduziertes Mischen

Bei dünnen Hüllentropfen, also niedrigen  $S/C$  Verhältnissen, tritt bei Cycloadditionen in solvophoben Medien die erwartete Abhängigkeit von der Phasengrenzfläche auf. Bei größeren  $S/C$  Verhältnissen ( $> 6$ ) sinkt die Reaktionsgeschwindigkeit, was aber nicht allein auf die kleinere Grenzfläche zurück geführt werden kann (Kapitel 2.2.5.1). Mit einer kleineren Oberfläche des Kerntropfens fällt der beschleunigende hydrophobe Effekt ab und gleichzeitig steigt das Volumen des Hüllentropfen. Das größere Tropfenvolumen beeinflusst zwar nicht die intrinsische Kinetik der Reaktion, verlängert aber die Diffusionswege (langsamerer Stofftransport) und damit nach Gleichung 1.14 die makroskopische Reaktionszeit  $t_{Rk}$ .

Wie sehr der Massentransfer die Reaktion beeinflusst lässt sich abschätzen, wenn die Ergebnisse der Reaktion sowohl ohne, als auch mit Mischung verglichen werden. In Batchprozessen kann schlicht die Rührfrequenz als Maß für den Massentransfer verwendet werden, in der Mikrochemie ist die aktive Mischung von Reaktionslösungen aber schwierig. In Doppelemulsionen kann aber über gravitationsinduzierte Bewegung der Kerntropfen eine Durchmischung der Hüllenphase stattfinden, bei der der Kerntropfen die Rolle des Rühr-

fischs erfüllt [96, 97, 28]. Die Mischung der Reaktionslösung wurde erreicht, indem das Verweilelement um einen Metallstab gewickelt wurde und dieser nicht wie in vorangehenden Versuchen aufrecht stand, sondern waagrecht montiert wurde. Der Kerntropfen hatte daher zwei Umkehrpunkte, an denen er durch die Reaktionsmischung wanderte, und zwar jeweils am höchsten und am niedrigsten Punkt einer Wickelung (analog Abbildung 1.22).

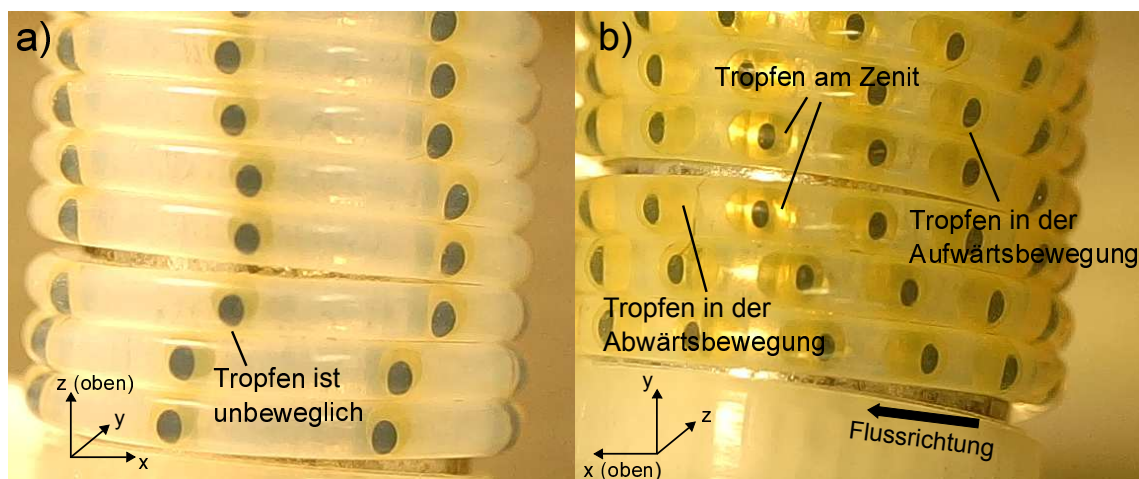


Abbildung 2.47: Veranschaulichung der Tropfenbewegung a) im aufrecht stehenden Reaktor und b) im waagrecht ausgerichteten Reaktor. Die Kerntropfen (blau) wandern im Zenit von der Rückseite zur Vorderseite des Hüllentropfens.

In Abbildung 2.48 sind die Ergebnisse der Reaktion in gerührten Dopplemulsionen (rot) mit den ungerührten Versuchen (schwarz) (vgl. Abbildung 2.43) gegenübergestellt. Bei  $S/C = 2$  betrug die Produktkonzentration 70 mM im gerührten Versuch während im rein per Diffusion gemischten Fall nur 45 mM erreicht wurden ( $\Delta c = 25$  mM). Die Differenz fällt bis  $S/C = 12$  um etwa  $\Delta c = 15$  mM, bleibt aber prozentual annähernd gleich. Die gravitationsinduzierte Mischung verursacht also eine deutliche Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit, interessanterweise ist der relative Zuwachs aber konstant bei rund 45%. Weil das Reaktionsvolumen bei höheren  $S/C$  Verhältnissen aber steigt, sollte die Mischung bei gleichbleibender Mischfrequenz schlechter werden. Daraus ist abzuleiten, dass die Mischung in den Dopplemulsionen nicht von der Rührfrequenz abhängt.

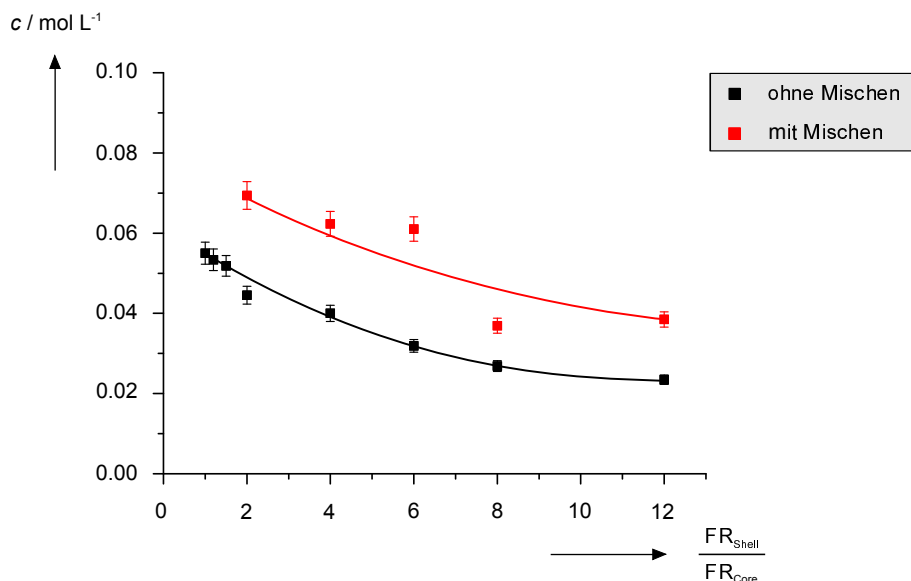


Abbildung 2.48: Vergleich der Konzentration von **32a** bei wechselnden S/C Verhältnissen ohne (schwarz) und mit (rot) gravitationsinduzierter Mischung bei 20°C und einer Verweilzeit von  $34 \pm 1$  min. Die Linien sollen das Auge führen.

Die Abhängigkeit des Massentransfers von der Bewegung des Kerntropfens konnte überprüft werden, indem die Produktkonzentration bei gleichbleibender Verweilzeit, aber unterschiedlichen Rührfrequenzen gemessen wurde. Die Rührfrequenz  $f$  wurde über die Wicklungsdichte der Verweilelemente, genauer über den Durchmesser des Metallstabs verändert (Kapitel 3.2.9). Die Ergebnisse sind in Abbildung 2.49 dargestellt. Über den beobachteten Frequenzbereich ist kein Zusammenhang zwischen der Rührfrequenz und der Produktkonzentration festzustellen. Bei  $f = 0.032 \text{ s}^{-1}$  wurde eine leicht erhöhte Konzentration gemessen, unter Berücksichtigung des Abfalls bei noch höheren Frequenzen ist hier aber von einer Temperaturschwankung oder eines anderen, zufälligen Fehlers auszugehen.

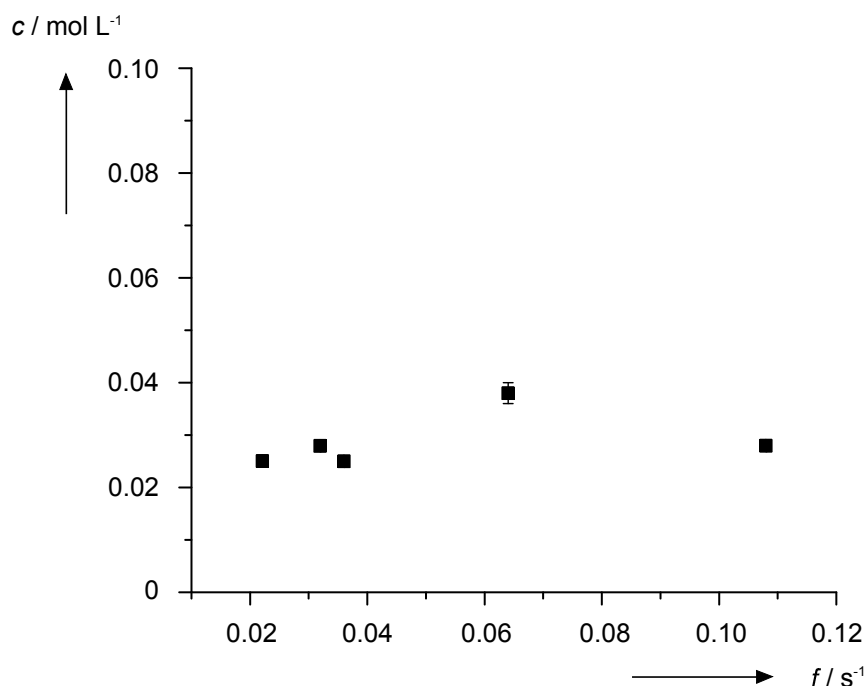


Abbildung 2.49: Konzentration von **32a** in Abhängigkeit von der Rührfrequenz  $f$  der gravitationsinduzierten Mischung bei einer Verweilzeit von  $30 \pm 1$  min bei  $24^\circ\text{C}$  ( $S/C = 4.0$ ).

Der Einsatz passiv gerührter Doppelmulsionen über gravitationsinduzierte Mischung beschleunigte die Reaktion durch einen verbesserten Massentransfer innerhalb der organischen Phase. Der Massentransfer steigt nicht proportional zur Frequenz  $f$ . Zusammenfassend ist zu festzustellen, dass die absolute Rührfrequenz selber keine Rolle für die Reaktion spielt, solange der Tropfen nur gerührt wird.

Allgemeingültig ist diese Aussage nicht, weil eine minimale Rührfrequenz existieren muss, bei der die Turbulenzen im Hüllentropfen groß genug werden um die Durchmischung über den Grundwert (Diffusion) zu beschleunigen. Dieser Wert muss von der Tropfengeometrie (Länge, Durchmesser,  $S/C$  Verhältnis) abhängen, wurde aber nicht explizit bestimmt.

Mit den Ergebnissen zur gravitationsinduzierten Mischung konnte bewiesen werden, dass die interne Zirkulation in einem Slug Flow eine unzureichende Mischung für organische Reaktionen in Mikroreaktoren darstellt. Genauso wenig sollte selbst bei langsamen Reaktionen, wie Cycloadditionen, die Diffusion als alleiniger Mischeffekt verwendet werden. Der Massentransfer hat darüber hinaus auch bei mehrphasigen Reaktionen ohne reaktive Grenzfläche eine Bedeutung.

### 2.2.5.3 Vergleich der Doppelmulsion mit etablierten Flussmustern

Nachdem die positiven Auswirkungen einer dünnen Hüllenphase und der Mischung durch den Kerntropfen auf den Massentransfer in Diels-Alder Reaktionen bewiesen worden wa-

ren, sollten die Resultate der gerührten Doppelemulsion mit einem klassischen Slug Flow verglichen werden (Abbildung 2.50). Um vergleichbare Werte zu erhalten betrug das Flussratenverhältnis der kontinuierlichen Phase zur Hüllenphase jeweils  $K/S = 4$ , damit die Grenzfläche zur fluorierten Phase identisch war. In der Doppelemulsion wurde ein Wert von  $S/C = 2$  gewählt um Fehlerquellen bei der Bildung der Doppelemulsion zu vermeiden, obwohl kleinere Werte eine zu schnelleren Reaktionen geführt hätten. Für Verweilzeiten über 60 min musste ein längeres Verweilelement verwendet werden, um die minimalen Flussraten nicht zu unterschreiten.

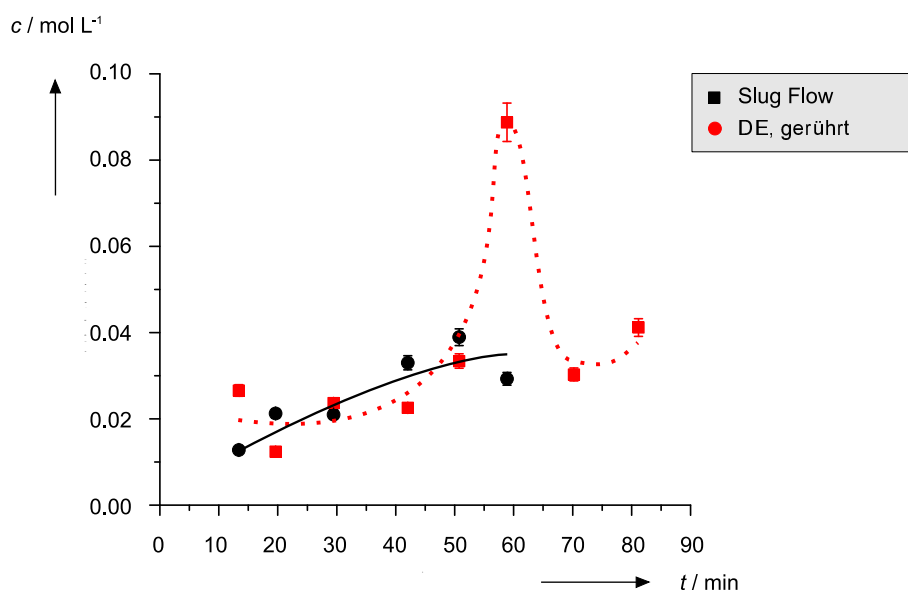


Abbildung 2.50: Vergleich des Reaktionsverlaufs im zweiphasigen Slug Flow (schwarz) mit einer passiv gerührten Doppelemulsion (rot) bei 20°C mit einem  $S/C = 2$ . Die Linien sollen das Auge führen.

Die Konzentrationen sind in den beiden Flussmustern sind im Durchschnitt identisch. Über den beobachteten Zeitraum konnte keine Beschleunigung der Reaktion festgestellt werden. Auffällig ist die enorme Steigerung der Produktkonzentration in der Doppelemulsion bei  $VZ = 60$  min. Der Umsatz stieg innerhalb von 10 min auf das beinahe Dreifache an und fiel danach wieder auf ein Level ab, das nach Extrapolation der vorherigen Punkte zu erwarten wäre. Weil in der Probenpräparation kein Fehler gefunden werden konnte, musste das Gesamtergebnis fehlerbehaftet sein.

Anhand aller vorherigen Ergebnisse war zu vermuten, dass die Doppelemulsion höhere Konzentrationen als der Slug Flow liefern sollte. Der Fehler konnte zwei Ursachen haben: Der einzelne Datenpunkt bei  $VZ = 60$  min konnte als richtig und alle anderen Datenpunkte als inkorrekt gesehen werden. Andererseits ist die Annahme, dass ein vom Trend

abweichender Datenpunkt richtig sein muss, weil er den Erwartungen entspricht, aber alle anderen Datenpunkte in sich konsistent sind, logisch falsch.

Vor dem Hintergrund dass die Doppelemulsionen bekanntermaßen fragil sind, wurde zuerst validiert, ob die beiden Flussmuster tatsächlich wie beabsichtigt erzeugt wurden. Im Bild der Doppelemulsion (Abbildung 2.51) sieht man die beiden dispersen Phasen. Weil während der Reaktion kein Farbstoff beigemischt wurde, ist die sehr dünne Hüllenphase schwer zu erkennen. Bei genauerer Überprüfung des Mischvorgangs konnte keine Wanderung des Kerntropfens an den Umkehrpunkten im gewickelten Kanal erkannt werden. Daher wurde davon ausgegangen, dass die Doppelemulsion im Kanal zerfiel und sich ein Janus-Tropfen (Abbildung 1.21) ausbildete. Im resultierenden dreiphasigen Slug Flow (F/O/W/...) hat die organische Phase nur noch eine Außengrenzfläche und keine Innengrenzfläche mehr, weshalb sie sich wie ein F/O Slug Flow verhält. Verursacht wurde die Trennung der Doppelemulsion durch die zu dünne Hüllenphase, kombiniert mit Unregelmäßigkeiten im Kanal.

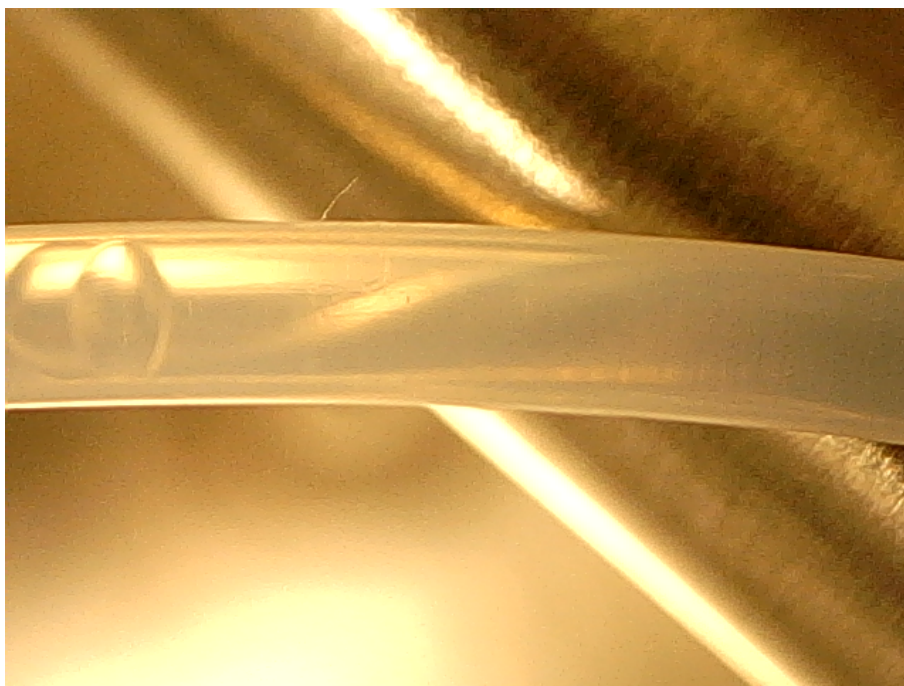


Abbildung 2.51: Bild der scheinbar gerührten F/O/W Doppelemulsion während der Probenentnahme.

Das Experiment wurde noch einmal mit einem S/C Verhältnis von 4 wiederholt, weil so ein stabilerer Einschluss der Kernphase gewährleistet wird. Die geringere Reaktionsgeschwindigkeit wurde dabei im Tausch gegen verlässliche Ergebnisse in Kauf genommen. Zum Vergleich der Flussmuster wurde noch eine Versuchsreihe mit einer ungerührten Doppelemulsion aufgenommen, um die Abgrenzung zwischen dem Slug Flow und der Doppelemulsion detaillierter beschreiben zu können (Abbildung 2.52). Beim alleinigen Vergleich

der gerührten Doppelemulsion mit dem Slug Flow hätte ansonsten nicht mit Sicherheit festgestellt werden können, ob der Unterschied von der zweiten Grenzfläche oder vom verbesserten Massentransfer verursacht wird.

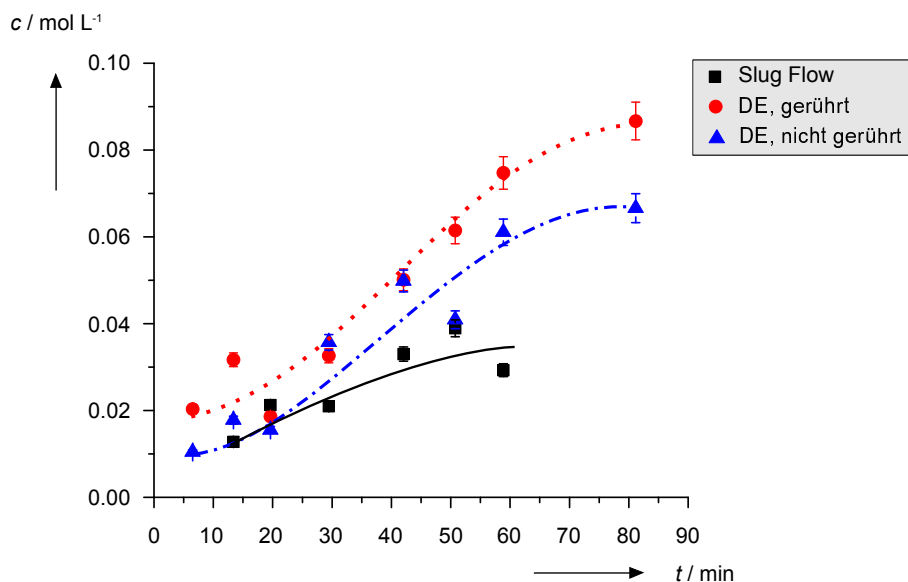


Abbildung 2.52: Konzentration des Produktes **32a** in einem Slug Flow (schwarz), einer gerührten Doppelemulsion (rot) und einer nicht gerührten Doppelemulsion (blau) bei 20°C mit einem S/C Verhältnis von 4. Die Linien sollen das Auge führen.

Die Wiederholung der Versuche zur gerührten Doppelemulsion (mit  $S/C = 4$ ) bestätigten die Vermutung, dass die Hülle/Kern-Struktur bei niedrigen S/C Verhältnissen leicht zerfällt. Bei Reaktionszeiten unter 30 min unterscheiden sich die drei Flussmuster wenig, ab einer Reaktionszeit von 40 min werden die Unterschiede hingegen deutlich. Während die Produktkonzentration im Slug Flow ein Plateau bei etwa 40 mM (extrapoliert) erreicht, steigt der Umsatz in den Doppelemulsionen auf circa 65 (nicht gerührt, blau) und 85 mM (gerührt, rot).

Die Verwendung einer Doppelemulsion steigert den Reaktionsumsatz um etwa 50% gegenüber des Slug Flows, während eine gerührte Doppelemulsion eine mehr als 100%ige Steigerung erbringt. Die relative Steigerung durch den verbesserten Massentransfer ist in sehr guter Übereinstimmung mit den Versuchen zum Einfluss des S/C Verhältnisses (Abbildung 2.48). Ein Vergleich der absoluten Konzentrationen von Abbildung 2.48 (VZ = 40 min) und Abbildung 2.50 (60 min) ergeben niedrigere Werte für die gerührte Doppelemulsion, was auf den schwierig zu temperierenden Aufbau und die Durchführung bei Raumtemperatur zurückzuführen ist.

Bemerkenswert ist außerdem die Lage der Plateaukonzentrationen. Die ursprüngliche Hypothese nahm an, dass der hydrophobe Effekt die Aktivierungsenergie der Reaktion herabsetzt und die Reaktionsrate  $k_R$  erhöht wird [161]. Dieser rein kinetische Effekt hat aber

keinen Einfluss auf die Gleichgewichtslage  $K$  der Reaktion. Obwohl die Retro-Diels-Alder Reaktion von **32** bei Raumtemperatur keine Bedeutung hat, beeinflussen die solvophoben Effekte das chemische Gleichgewicht zu stark, dass die Gleichgewichtskonstante steigt.

#### 2.2.5.4 Einfluss von gelösten Substanzen auf die Doppelemulsion

##### Einflüsse oberflächenaktiver Substanzen auf die Kernphase

In Verbindung mit den positiven Effekten von dreiphasigen Doppelemulsionen wurde der Einsatz von Salz- und Tensidlösungen als disperse Phase evaluiert. Im Gegensatz zu den literaturbekannten *salting-in/out* Effekten sollte die Ursache der schnelleren Reaktion im Hinblick auf die Oberflächenspannung genauer herausgearbeitet werden. Deren Einfluss wurde überprüft, indem steigende Konzentrationen einer Natriumchloridlösung als Kernphase verwendet wurden (Abbildung 2.53). Mit steigender Konzentration der Salzlösungen sinkt der Umsatz der Reaktion. Bei  $c(\text{NaCl}) < 1 \text{ M}$  ist kein Unterschied festzustellen, bei konzentrierten Salzlösungen (5.13 M) sinkt der Umsatz auf bereits auf 50% des Referenzwertes. Natriumchlorid gehört zu den *salting-in* Reagenzien [155], daher sollte der Umsatz steigen anstatt abzufallen.

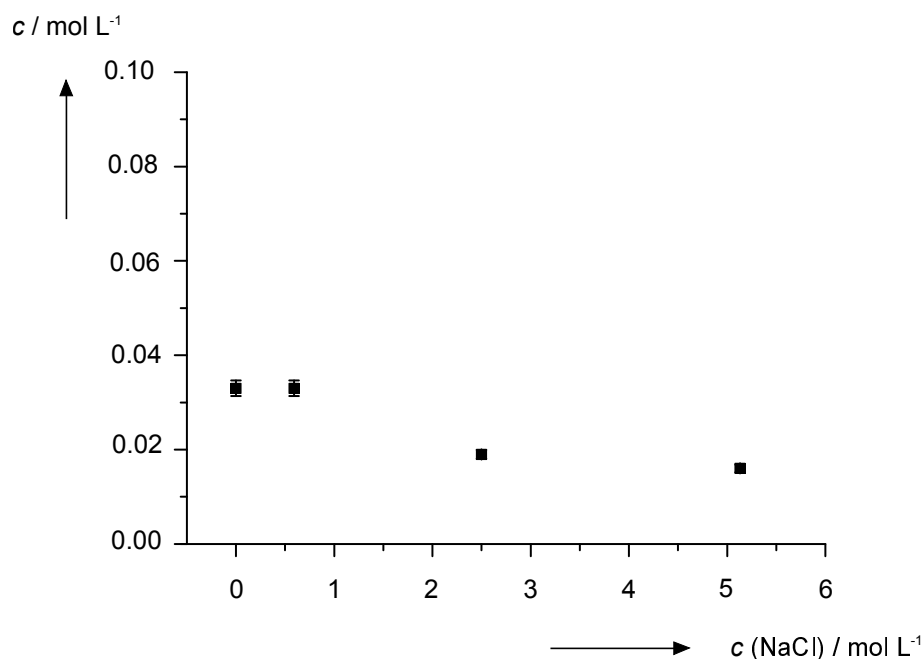


Abbildung 2.53: Konzentration von **32a** in Abhängigkeit von  $c(\text{NaCl})$  in der Kernphase der Doppelemulsion bei einer Verweilzeit von 35 min im Vergleich zum Referenzwert (VZ = 30 min, kein NaCl).

Weil  $\text{Na}^+$  aber ein weicherer Ion als das besser untersuchte  $\text{Li}^+$ -Ion ist, wurde überprüft, ob die schwächere Koordinationsfähigkeit an die Carbonylgruppe von **31**, ähnlich zur Was-

serstoffbrückenbildung [159], die Reaktion beeinflusst. Zum Vergleich der Oberflächenmodifizierenden Substanzen wurden harte und weiche ionische, sowie nicht-ionische Verbindungen in der wässrigen Kernphase gelöst und die Ergebnisse mit einer Referenzmessung verglichen (Abbildung 2.54).

In allen Fällen sinkt die Produktkonzentration verglichen mit der Messung ohne Zusätze, wobei der Beitrag des Metallions beim Vergleich der Natrium- und Lithiumchloridzusätze deutlich wird. Das nicht ionische Tensid Polyvinylalkohol senkt die Oberflächenspannung und die Reaktionsrate. Es ist aber nicht direkt rationalisierbar, warum der Zusatz von Lithiumchlorid die Reaktion nicht beschleunigt, sondern minimal verlangsamt. Eine mögliche Ursache ist die Hierarchie der Dispersionen im Vergleich zur Literatur [155, 164]. Die existierenden Arbeiten verwenden W/O Systeme mit Wasser als dispergierende Phase, während die Versuche dieser Arbeit in einem O/W Teilsystem durchgeführt wurden. Im W/O System füllt die organische Phase Kavitäten im Wasser aus und die Tendenz zur Oberflächenminimierung des Wasser versucht diese Kavitäten nach innen zur schließen, was einen Druck auf die organische Phase ausübt. In einer O/W Dispersion minimiert die wässrige (dispergierte) Phase ihre Oberfläche auch mit einer Kontraktion nach innen, was in diesem Fall aber keinen Druck auf die organische Phase ausüben kann. Der solvophobe Effekt der Kernphase kann möglicherweise nicht voll zu tragen kommen, weil die größere Oberflächenspannung der Salzlösung gegen diesen arbeitet.

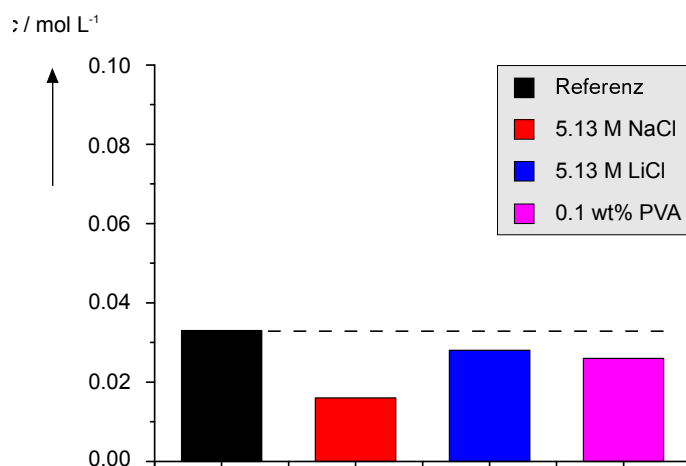


Abbildung 2.54: Konzentration von **32a** mit oberflächenmodifizierenden Additiven in die Kernphase der gerührten Doppelemulsion bei einer Verweilzeit von 35 min im Vergleich zum Referenzwert (VZ = 30 min, kein Zusatz)

Die Wirkung der Salzzugabe wurde anschließend mit den bereits untersuchten Flussmustern verglichen. In Abbildung 2.55 erkennt man, dass die Verwendung einer 5.13 M Natriumchloridlösung in einer gerührten Doppelemulsion etwa die gleichen Ergebnisse liefert wie eine Doppelemulsion ohne Durchmischung der Reaktionslösung. Die Salzlösung kom-

pensiert also den positiven Effekt des besseren Massentransfers.

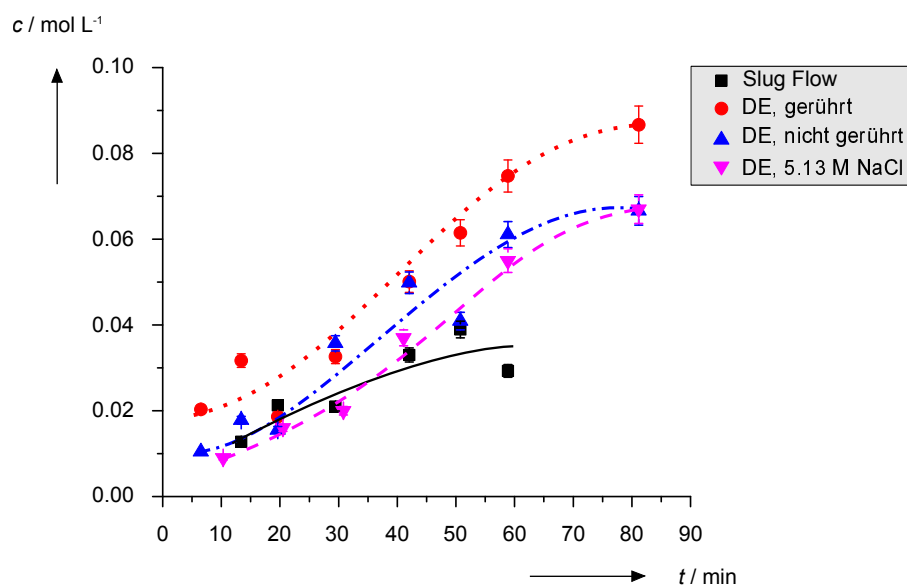


Abbildung 2.55: Konzentration **32a** in einem Slug Flow (schwarz), in einer gerührten DE mit (pink) und ohne Salzzugabe (rot) und einer nicht gerührten DE (blau) und bei 20°C mit einem S/C Verhältnis von 4. Die Linien sollen das Auge führen.

### Einflüsse organischer Lösungsmittel auf die Hüllenphase

Die Wirkungsweise der solvophoben Effekte auf Cycloadditionen wird mit einem erhöhten Druck innerhalb der organischen Phase und der damit verbundenen Annäherung der Reaktionspartner erklärt. Sämtliche Arbeiten in der Literatur verwendeten immer die Reinsubstanzen, beziehungsweise einen der Reaktionspartner im Überschuss um Löslichkeitsprobleme zu vermeiden.

Der Effekt von Lösungsmitteln auf den solvophoben Effekt ist schwierig isoliert zu untersuchen. Anhand der Theorie ist zu vermuten, dass sich Fremdmoleküle in ihrer Funktion als Lösungsmittel zwischen den Reaktanden anordnen und so eine Annäherung, sprich eine Reaktion, unterbinden. Der beschleunigende Einfluss sollte deshalb ausbleiben. Eine Verdünnung der Reaktanden hat aber immer eine Verlangsamung der Reaktion zur Folge, egal ob Solvophobizität vorliegt oder nicht. Unter der Annahme, dass eine verdünnte Reaktionslösung die solvophoben Effekte vollständig negiert, kann die Reaktionsrate angenähert werden. Die Modellreaktion von **31** und **30** ist eine Reaktion zweiter Ordnung, folgt also dem Geschwindigkeitsgesetz in Gleichung 2.1.

$$v = k[A][B] = k[A]^2 \quad (2.1)$$

Bei identischen Konzentrationen  $[A] = [B]$  war daher zu erwarten, dass eine Halbierung der Eduktkonzentration eine Reduktion der Geschwindigkeit auf 25% des Ursprungswertes zur Folge hat. Ein Ausgleichen des hydrophoben Effektes sollte die Produktkonzentration auf ein Viertel des Referenzwertes mit den unverdünnten Edukten senken. Abbildung 2.56 zeigt einen Vergleich der unverdünnten Reaktionsmischung (schwarz) mit der halbkonzentrierten Lösung (blau) in Toluol in einer Doppemulsion. Zusätzlich ist der Einfluss von Salzlösungen auf die Kernphase der jeweiligen Doppemulsion dargestellt.

Die Produktkonzentration der um 50vol% verdünnten Reaktionslösung (blau) entspricht 58% des Referenzwertes (schwarz). Bei Salzzugabe reduzierte sich die Produktkonzentration auf 76% und bei zusätzlicher Verdünnung der organischen Phase auf 46% des Referenzwertes. Die Konzentrationen liegen daher deutlich über den erwarteten Werten. Sowohl im unbehandelten Fall als auch unter Salzzugabe hat die Verdünnung eine Absenkung der Produktkonzentration auf  $60 \pm 2$  % des jeweiligen unverdünnten Wertes zur Folge. Zwar fallen zufällige Schwankungen bei niedrigen Konzentrationen stärker ins Gewicht, eine Verfälschung der Ergebnisse über statistische Fehler ist bei den deutlichen Ergebnissen aber auszuschließen.

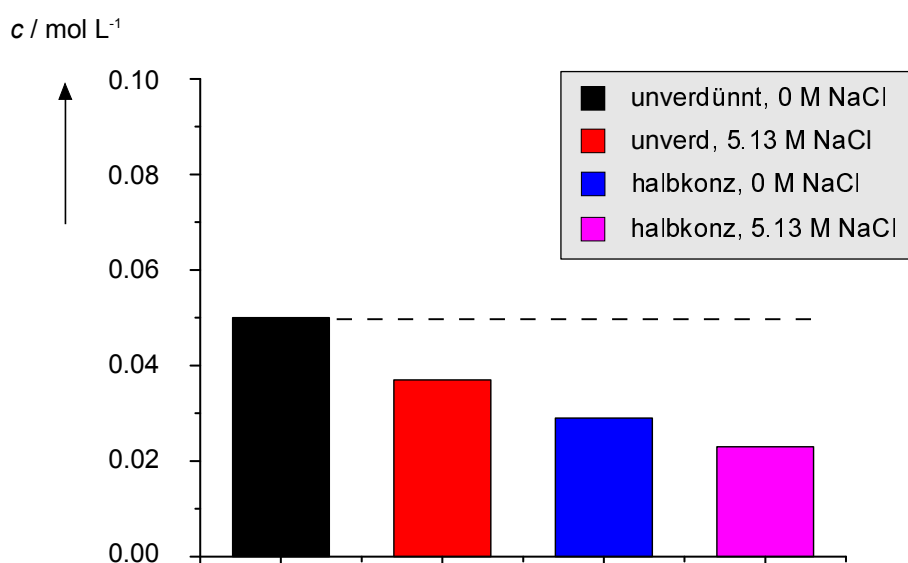


Abbildung 2.56: Vergleich der Konzentrationen an **32a** mit unverdünnten und halbkonzentrierten Reaktionslösungen als Hüllenphase in einer gerührten Doppemulsion ( $S/C = 4$ ). Die Verweilzeit betrug jeweils  $40 \pm 1$  min bei  $20^\circ\text{C}$ .

Eine Verdünnung der Reaktanden negiert den hydrophoben Effekt nicht. Berücksichtigt man den erwarteten Wert für die verdünnte, unbehandelte Lösung ( $c_{\text{soll}} = 12.5 \text{ mmol L}^{-1}$ ) und geht von der selben prozentualen Beschleunigung durch Rühren und den hydrophoben Effekt wie in Kapitel 2.2.5.3 aus (100%), wäre die erwartete Konzentration etwa  $c = 25 \text{ mmol L}^{-1}$ . Erhalten wurde tatsächlich ein Wert von  $24 \text{ mmol L}^{-1}$  (blau). Die

solvophoben Effekte werden folglich bis zu einer Verdünnung von 50vol% nicht von Toluol als Lösungsmittel beeinflusst. Dieses Ergebnis eröffnet die Möglichkeit kompliziertere Moleküle, die häufig nicht flüssig sind, in Doppemulsionen umzusetzen. Es wurde außerdem wiederholt festgestellt, dass in der Kernphase gelöste Substanzen zu kleineren Reaktionsraten führen, egal ob diese die Oberflächenspannung vergrößern oder verkleinern.

Alle Versuche zur Verwendung von Salz- und Tensidlösungen, sowie zu verdünnten Reaktionslösungen wurden von B.Sc. Christoph Deckers im Rahmen seines Modulpraktikums durchgeführt.



## Kapitel 3

# Experimenteller Teil

### 3.1 Verwendete Chemikalien und Materialien

Alle verwendeten Chemikalien wurden, sofern nicht speziell erwähnt, von kommerziellen Anbietern bezogen und wie erhalten eingesetzt. Für wässrige Phasen in Mehrfachemulsionen wurde ausschließlich entgastes, destilliertes Wasser verwendet. Alle Lösungsmittel in Reaktionen waren chemisch rein ( $> 99\%$  Reinheit), für Extraktionen und die Chromatographie wurden Lösungsmittel technischer Qualität verwendet. Die Phasen in Doppel- emulsionen wurden zur besseren Sichtbarkeit mit Druckertinte auf Wasserbasis oder mit Sudan I angefärbt.

Zur Förderung der Reaktanden in Mikroreaktoren wurden Spritzenpumpen vom Typ *Pump Elite 11* der Firma Harvard Electronics (für  $FR < 100 \mu\text{L min}^{-1}$ ) oder Eigenbau des Fraunhofer ICT-IMM (für  $FR > 100 \mu\text{L min}^{-1}$ ) benutzt. Alle Edelstahlverschraubungen und -kanäle wurden von Hy-Lok oder Swagelok, und alle Verschraubungen und Kanäle aus PEEK oder PTFE von Chromatographiehändler Müller bezogen. Der verwendete Glasreaktor war ein Kanal vom Typ *MR-V* (1.7 mL) der Little Things Factory.

Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte mit einem *Bruker Avance III HD 300* Spektrometer. Ausgewertet wurden die Spektren mit der Software *MestReNova* Version 10.0.1-14719. Die Massenspektren wurden an einem *MAT95 von Finnigan* (FD) und einem *QTof Ultima 3* der Firma Waters Micromass (ESI) am Institut für Organische Chemie der Johannes-Gutenberg Universität Mainz aufgenommen. Die Gaschromatogramme wurden an einem *Varian GC-3900*-Gaschromatographen, ausgestattet mit einem FI-Detektor, mit einer FS Supreme-5ms-Kapillarsäule (Länge = 30 m, ID = 0.32 mm, df = 0.5  $\mu\text{m}$ ; Stationäre Phase: *fused silica*) gemessen und mit der Software *Galaxy Work Station* Version 1.8.504.1 von Varian überwacht. Die Auswertung erfolgte mit *Origin Pro 8.5* und *Excel 2010*.

**3.1.1 Gaschromatographie**

Die gaschromatographischen Analysen der Reaktionsmischungen und Verbindungen wurden mit einem *Varian GC-3900*-Gaschromatographen durchgeführt. Zur Bestimmung der Substanzkonzentrationen wurden die unten aufgeführten Methoden verwendet.

Tabelle 3.1: Detaillierte Beschreibung der GC-Temperaturprogramme.

Parameter	Methode	
	A	B
Injektortemp. / °C	250	320
Detektortemp. / °C	280	350
Gasfluss <sub>ges</sub> / ml min <sup>-1</sup>	1.5	1.5
Gasfluss <sub>He</sub> / ml min <sup>-1</sup>	25	25
Gasfluss <sub>H<sub>2</sub></sub> / ml min <sup>-1</sup>	30	30
Gasfluss <sub>Luft</sub> / ml min <sup>-1</sup>	300	300
Ofen		
Initialtemp. / °C	80 (1 min halten)	120 (1 min halten)
Heizrate / °C min <sup>-1</sup>	20	25
Enttemperatur / °C	220 (2 min halten)	325 (2 min halten)

## 3.2 Diels-Alder Reaktionen in Doppalemulsionen

### 3.2.1 Verwendeter Tropfengenerator

Das *Tube-in-Tube-in-Tube* (TiTiT) Bauteil bestand aus zwei aufeinander folgenden T-Stücken, in die die Schläuche eingeführt wurden. Die Maße der Kanäle sind Abbildung 3.1 zu entnehmen. Um die beiden T-Stücke zu verbinden musste eine Transferummantelung eingebaut werden, da die inneren beiden Kanäle nicht mit den Verschraubungen kompatibel waren. Die Ummantelung hat keinen Effekt auf den Versuch und diente nur als künstliche Wandverdickung.

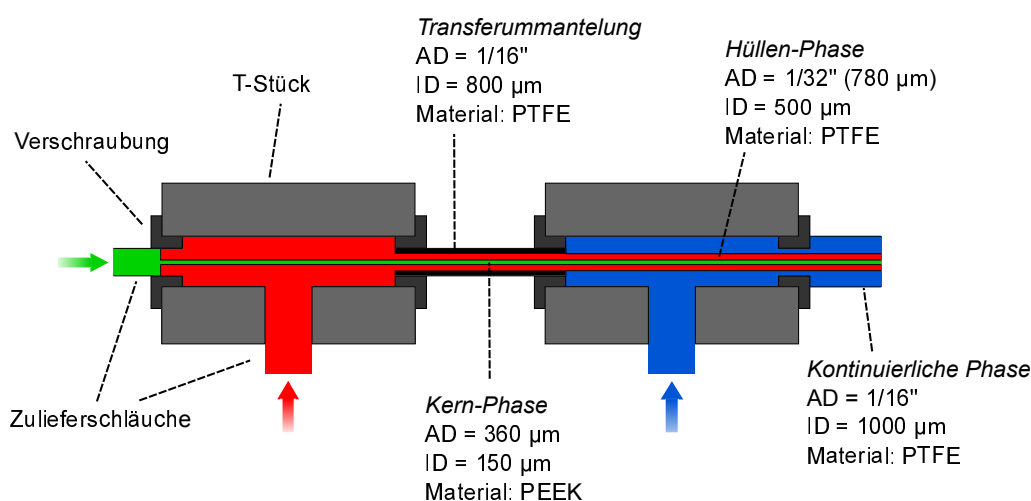


Abbildung 3.1: Detaillierte Darstellung der verwendeten Tube-in-Tube-in-Tube Anlage.

### 3.2.2 Mikroreaktor zur Durchführung von Diels-Alder Reaktionen

Die in Abbildung 3.2 gezeigte Anlage wurde für alle Versuche in Kapitel 2.2 verwendet. Die Spritzen für die kontinuierliche Phase, Methylacrylat und die Kernphase waren jeweils 20/3/3 mL Polypropylen Luer-Lock Spritzen und wurden von *B.Braun* bezogen. Für Cyclopentadien wurde eine in der institutseigenen Werkstatt angefertigte Edelstahlspritze mit einem Teflonstempel verwendet. Die Zulieferschläuche (rot) waren 1/16" PTFE-Schläuche (ID = 1000  $\mu\text{m}$ ). Beim Verweilelement handelte es sich in den Versuchen mit wässrigen kontinuierlichen Phasen um einen Glasreaktor vom Typ MR-V (1.7 mL, ID = 1000  $\mu\text{m}$ ) der *Little Things Factory*. Für alle Versuche mit FC-40 als kontinuierlicher Phase wurden 1/16" PTFE-Schläuche (ID = 1000  $\mu\text{m}$ ) genutzt. Die Zylinderdurchmesser in den Experimenten zum gravitationsinduzierten Mischen sind in den jeweiligen Kapiteln gesondert angegeben. Zum Sammeln der Proben wurde eisgekühltes Toluol in einem 50 mL Schnappdeckelglas verwendet.

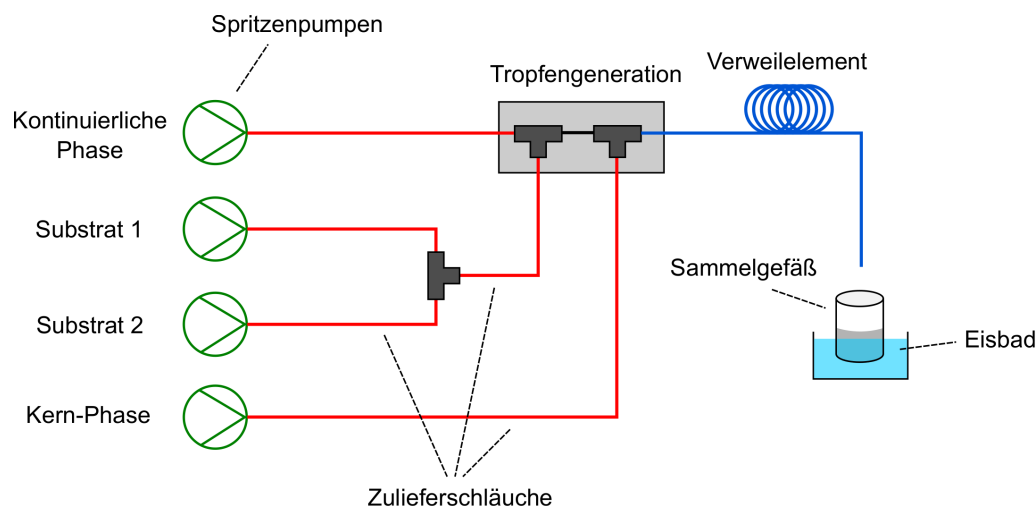


Abbildung 3.2: Verwendeter Mikroreaktor für die Reaktion von **30** und **31** in Doppemulsionen.

### 3.2.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

#### AAV zur Durchführung von Diels-Alder Reaktionen im Fluss

Zu Beginn einer Messreihe wurde **30** in eine Metallspritze und die restlichen Phasen (entgastes Wasser, FC-40, **31**) in PP-Spritzen aufgezogen. Anschließend wurden Luftblasen aus den Spritzen entfernt und die Anlage bei einer beliebigen Flussrate mit den Edukten gespült. Sobald keine Luftblasen mehr im Verweilelement zu erkennen waren, wurden die jeweiligen Flussraten eingestellt und abgewartet bis sich die Tropfen gleichmäßig bildeten (10-20 min). Vor der Probenentnahme wurde das System bei der jeweiligen Flussrate für das 1.5-fache der Verweilzeit equilibriert. Sobald sich das System im Gleichgewicht befand, wurde das Sammelgefäß ausgetauscht und mit der Probenentnahme begonnen. Jede Probe wurde für 5-30 min gesammelt, was je nach Flussrate etwa 60-120  $\mu\text{L}$  an Methylacrylat entsprach. Aufgefangen wurde die Reaktionslösung in 5 mL Toluol bei  $0^\circ\text{C}$  um eine Nachreaktion im Sammelgefäß zu vermeiden. Die organische Phase anschließend von der wässrigen und der fluorierten Phase abgetrennt und mit der GC-Methode A vermessen. Zur Probenpräparation wurden 950  $\mu\text{L}$  der organischen Phase entnommen, mit 50  $\mu\text{L}$  einer 0.5 M Biphenyllösung (Toluol) versetzt, sorgfältig homogenisiert und vermessen. Nach einer Laufzeit von drei Stunden musste die Cyclopentadien-Spritze ausgetauscht werden, um die Dimerisierung zu vermeiden. Am Ende jedes Messtages wurde der Reaktor mit 10 mL einer 1:1 vol% Mischung aus *i*PrOH:Aceton gespült.

### Validierung der Quenchemethode

Um eine Überreaktion im Sammelgefäß auszuschließen wurden 190 mg (200  $\mu\text{L}$ , 2.20 mmol, 1 Äq.) **31** in 10 mL Toluol gelöst und auf 0°C gekühlt. Nach Zugabe von 142 mg (181  $\mu\text{L}$ , 2.20 mmol, 1 Äq.) **30** wurden nach 10/25/40/60 min jeweils 950  $\mu\text{L}$  entnommen, mit 50  $\mu\text{L}$  0.5 M Biphenyllösung (Toluol) versetzt und mit der GC-Methode A vermessen.

### Berechnung der Reaktionsverläufe und Konzentrationen

Die Chromatogramme wurden nach Gleichung 3.2 mit *Excel 2010* ausgewertet. Da nicht immer das gleiche Volumen der Reaktionslösung gesammelt werden konnte, mussten die Werte innerhalb einer Messreihe auf ein gemeinsames Probenvolumen  $V_{Probe}$  normiert werden. Alle Proben wurden auf die Sammelzeit  $t_s$  normiert, nach der 69  $\mu\text{L}$  der Methylacrylat den Reaktor verlassen haben. Berechnet wurde diese Sammelzeit mit der jeweiligen Flussrate FR der Methylacrylat Spritze.

$$V_{Probe} = 69 \mu\text{L} = FR \cdot t_s \rightarrow \frac{69 \mu\text{L}}{FR} = t_s = \text{Sammelzeit} \quad (3.1)$$

### 3.2.4 Kalibrierung des Gaschromatographen

Für die Analyse der Reaktion wurde das Temperaturprogramm A (Kapitel Tabelle 3.1) gewählt. Die Retentionszeiten aller Substanzen (abzüglich des Lösungsmittels) sind in Tabelle 3.2 aufgelistet.

Tabelle 3.2: Mit der Gaschromatographie nachgewiesene Reaktionskomponenten und deren Retentionszeiten im Temperaturprogramm A.

Substanz	$t_r$ / min
Cyclopentadien, <b>30</b>	1.03
Methylacrylat, <b>31</b>	1.13
Dicyclopentadien, <b>33</b>	3.47
<i>endo</i> -Produkt, <b>32a</b>	4.00
<i>exo</i> -Produkt, <b>32b</b>	4.10
Biphenyl-Standard	6.11

Für die Kalibrierung des Gaschromatographen wurden Standardlösungen des reinen *endo*-Produktes **32a** und des Isomerengemisches **32a,b** in Toluol hergestellt (jeweils 320 mg/5 mL) und aus diesen eine Konzentrationsreihe hergestellt. Für die Kalibrierlösungen wurde das

in Tabelle 3.3 angegebene Volumen  $V_{SL}$  der Stammlösung entnommen, mit 50  $\mu\text{L}$  einer 0.5 M Biphenyllösung (Toluol) versetzt und die Probe mit Toluol auf 1.0 mL aufgefüllt. Anschließend wurden circa 2  $\mu\text{L}$  in den Chromatographen injiziert und vermessen.

$$\frac{c_a}{c_s} = k_a \frac{A_a}{A_s} \quad (3.2)$$

Mit Gleichung 3.2 konnten anhand der Konzentrationen des Analyten  $c_a$  und des Standards  $c_s$ , sowie der Flächen unter den Signalen  $A_a$  und  $A_s$ , die Proportionalitätskonstante  $k_a$  für den Analyten erhalten werden. Um zu überprüfen, ob die Isomere der Reaktion die gleichen Proportionalitätskonstanten haben, wurden vier Proben eines Isomerengemisches **32a,b** und vier Proben des reinen *endo*-Isomers **32a** analysiert. Die Werte für  $k$  sind in beiden Fällen identisch, daher konnte  $k = 0.107$  für beide Isomere verwendet werden.

Tabelle 3.3: Zur Kalibrierung des Gaschromatographen und Ermittlung von  $k$  verwendete Lösungen von **32a** und dem Isomerengemisch **32a,b**.

Probe	$V_{SL} / \mu\text{L}$	$c / \text{mol L}^{-1}$		$k$	
		<b>32a</b>	<b>32a,b</b>	<b>32a</b>	<b>32a,b</b>
Gemisch 1	900	//	0.381	//	0,089
Gemisch 2	600	//	0.254	//	0,128
Gemisch 3	300	//	0.127	//	0,094
Gemisch 4	50	//	0.021	//	0,119
<b>32a, 1</b>	900	0.381	//	0.115	//
<b>32a, 2</b>	600	0.254	//	0.093	//
<b>32a, 3</b>	300	0.127	//	0.123	//
<b>32a, 4</b>	50	0.021	//	0.094	//
<b>Mittelwert</b>				0.106	0.108

Für die Bestimmung der Edukte **30** und **31**, sowie des Dimerisierungsproduktes **33** ergab die Kalibrierung die Werte in Tabelle 3.4. Das Ergebnis für **31** war unter Berücksichtigung der Stammlösung offensichtlich falsch und wurde zusammen mit **30** wiederholt. Dabei wurde bestimmt, dass die Edukte bei der gewählten Methode zu schnell eluierten um verlässliche Analysen zu erlauben. Dicyclopentadien **33** konnte positiv validiert werden und ergab die Proportionalitätskonstante  $k(\mathbf{33}) = 0.073$ .

Tabelle 3.4: Zur Kalibrierung des Gaschromatographen und Ermittlung von  $k$  verwendete Lösungen von Cyclopentadien, Methylacrylat und Dicyclopentadien.

Probe	$V_{SL} / \mu\text{L}$	$c / \text{mol L}^{-1}$			$k$		
		<b>30</b>	<b>31</b>	<b>33</b>	<b>30</b>	<b>31</b>	<b>33</b>
SL	//	0.289	0.700	0.323	//	//	//
1	950	0.275	0.248	0.307	0.074	0.300	0.083
2	700	0.213	0.192	0.238	0.055	0.196	0.061
3	500	0.152	0.137	0.170	0.059	0.229	0.066
4	300	0.091	0.081	0.102	0.084	0.390	0.094
5	50	0.014	0.013	0.016	0.056	0.225	0.062
<b>Mittelwert</b>					0.065	0.268	0.073

Die Validierung des Gaschromatographen zeigte eine Abweichung von maximal 5%, was als Fehler für alle Messungen übernommen wurde.

### 3.2.5 Reaktionsparameter der Vorversuche

Alle Versuche wurden im TiTiT Mikroreaktor (Abbildung 3.2) in Verweilelementen aus 1/16" PTFE Kanälen mit einem Innenvolumen von 1.6 mL durchgeführt. Die Probennahme und -präparation erfolgte nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift in Kapitel 3.2.3. In Tabelle 3.5 sind die detaillierten Pumpenparameter und Verweilzeiten aufgelistet. Über das Verhältnis der Flussraten der wässrigen Phase zur gesamten organischen Phase  $\frac{FR(H_2O)}{FR(O)}$  wurde die Sluglänge und damit die Oberfläche der Tropfen gesteuert. Die Flussraten der beiden Edukte sind verschieden, entsprechen aufgrund der Dichtedifferenz aber identischen Stoffmengenflüssen. In diesen Versuchen wurden alle Substanzen aus 12 mL PP-Spritzen gefördert.

Tabelle 3.5: Pumpen- und Reaktionsparameter der Vorversuche zu den Diels-Alder Reaktionen. Alle Flussraten sind in [ $\mu\text{L min}^{-1}$ ] angegeben.

	VZ / min	Flussrate				T / °C	$\frac{FR(H_2O)}{FR(O)}$
		Ges.	H <sub>2</sub> O	<b>31</b> <sup>a</sup>	<b>30</b> <sup>a</sup>		
A	10	173 <sup>b</sup>	113	31.2	28.5	20	1.9
A	20	86.6 <sup>b</sup>	56.8	15.6	14.2	20	1.9
A	25	69.0 <sup>b</sup>	45.3	12.4	11.3	20	1.9
B	10	170 <sup>b</sup>	135	18.5	16.8	40	3.8
B	20	85.1 <sup>b</sup>	67.4	9.20	8.4	40	3.8
B	30	56.6 <sup>b</sup>	44.9	6.10	5.6	40	3.8
C	10	170 <sup>c</sup>	135	18.5	16.8	40	3.8
C	15	128 <sup>c</sup>	101	13.9	12.6	40	3.8
C	20	85.1 <sup>c</sup>	67.4	9.20	8.40	40	3.8
C	25	73.9 <sup>c</sup>	56.2	10.8	7.00	40	3.8
C	30	56.6 <sup>c</sup>	44.9	6.10	5.60	40	3.8

<sup>a</sup> Identische Stoffmengenflüsse;<sup>b</sup> Dest. Wasser;<sup>c</sup> 0.1wt% PVA .

### 3.2.6 Vermessung von Tropfen in W/O/F Doppelemulsionen

#### Pumpenparameter

Die Doppelemulsionen wurden in fünf Versuchsreihen (A-E) unter wechselnden Flussraten und Flussratenverhältnissen auf ihre Reproduzierbarkeit untersucht.

Tabelle 3.6: Pumpen- und Reaktionsparameter der Versuchsreihen A-E in W/O/F Doppemulsionen bei 20°C. Alle Flussraten FR sind in [ $\mu\text{L min}^{-1}$ ] angegeben.

Reihe	Flussraten					$t_R$	K/S <sup>a</sup>	S/C <sup>b</sup>
	H <sub>2</sub> O	<b>31</b>	<b>30</b>	FC-40	Ges.			
A	12	1.60	1.48	2.79	18	95	3.9	1.1
A	25	3.33	3.08	5.82	37	46	3.9	1.1
A	55	7.32	6.77	12.8	82	21	3.9	1.1
B	12	1.60	1.48	2.05	17	99	3.9	1.5
B	25	3.33	3.08	4.27	36	48	3.9	1.5
B	55	7.32	6.77	9.39	78	22	3.9	1.5
C	12	1.60	1.48	3.84	19	90	3.9	0.8
C	25	3.33	3.08	8.00	39	43	3.9	0.8
C	55	7.32	6.77	17.6	87	20	3.9	0.8
D	15	0.77	0.70	1.84	18	93	10	0.8
D	30	1.54	1.40	3.68	37	46	10	0.8
D	45	2.31	2.10	5.52	55	31	10	0.8
E	17	0.45	0.40	2.13	20	85	20	0.4
E	30	0.79	0.71	3.75	35	48	20	0.4
E	45	1.18	1.07	5.63	53	32	20	0.4

<sup>a</sup> Flussratenverhältnis der kontinuierlichen zur Hüllenphase (shell)

<sup>b</sup> Flussratenverhältnis der Hüllenphase zur Kernphase (core).

### Vermessung der Tropfen

Der wurde Reaktor fotografiert, nachdem sich das laufende System im Gleichgewicht befand. Im Bild war eine Kapillare mit einem bekannten Referenzdurchmesser von 360  $\mu\text{m}$ . Die Pixel der Referenzkapillare  $px_R$  und der Tropfen  $px_{Tropfen}$  konnten mit *Inkscape* 0.91 mit Gleichung 3.3 verrechnet werden.

$$\frac{d_R \cdot px_{Tropfen}}{px_R} \quad (3.3)$$

Das System equilibrierte sich für 30 min bei jeder einzelnen Flussrate, bevor 2-5 Bilder von je 2-5 Doppemulsionen gemacht wurden. Aus allen fotografierten Tropfen konnte pro Flussrate ein Mittelwert für die Längen der Slugs  $L_S$  (variiert) und Durchmesser  $d_S$  (systembedingt konstant) und die jeweilige Standardabweichung gebildet werden (Abbildung 3.3). Originalbilder aller Versuchsreihen sind dem Anhang zu entnehmen.

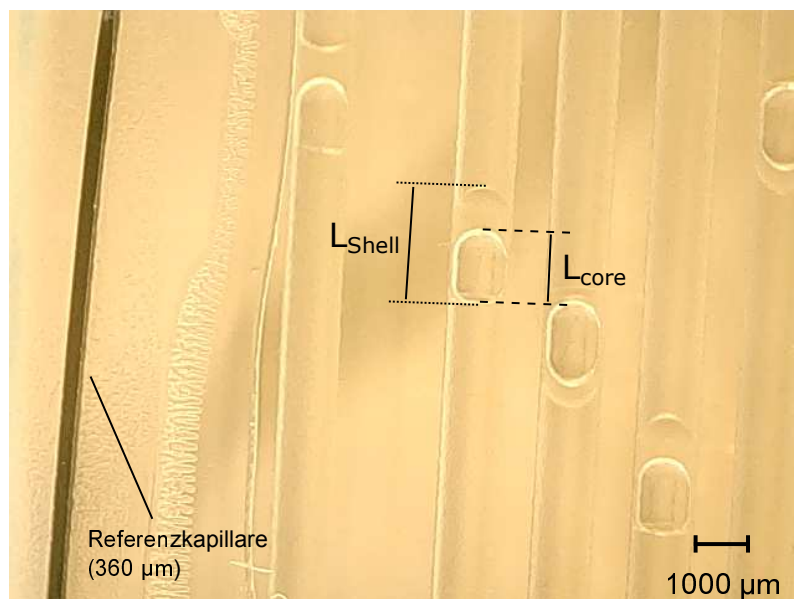


Abbildung 3.3: Beispiel für die Vorgehensweise der Tropfenvermessung mit einem Referenzobjekt am Computer. Abgebildet ist ein Bild der Versuchsreihe D,  $FR = 37 \mu\text{L min}^{-1}$ .

### Berechnung des Tropfenvolumens

Der Slug wurde als Zylinder mit einer Halbkugel als Kuppel angenähert (s. Anhang). Daher berechnete sich das Volumen der Slugs nach:

$$V_i = V_{Zylinder} + 0.5 V_{Kugel} \rightarrow V_i = 0.5 \pi d_i L_i + 0.5 \frac{4}{3} \pi^3 d_i^3 \quad (3.4)$$

Mit  $d_i$  als den Durchmesser und  $L_i$  als die Länge der Phase  $i$ . Für das Volumen des Kerntropfens  $V_{core}$  gilt daher einfach  $V_i = V_{core}$ . Der Hüllentropfen stellt hingegen einen hohlen Slug dar, dessen Volumen sich aus seinem berechneten Volumen  $V_s$  abzüglich des Volumens der Kernphase ergibt:

$$V_{s,hohl} = V_s - V_{core} \quad (3.5)$$

Für die Volumina der dispersen Phasen in Abbildung 2.37 wurden die Werte in Tabelle 3.7 berechnet.

Tabelle 3.7: Tropfenvolumina der dispersen Phasen in den Versuchsreihen A-E in W/O/F Doppelemulsionen. Die Flussrate FR ist in [ $\mu\text{L min}^{-1}$ ] angegeben.

Reihe	$\text{FR}_{ges}$	$V_s / \mu\text{L}$	$V_c / \mu\text{L}$	$\left(\frac{V_s}{V_c}\right)_{real}$	$\left(\frac{V_s}{V_c}\right)_{calc}$
A	18	5.10	5.22	0.98	1.1
A	37	5.38	5.14	1.05	1.1
A	82	3.88	4.96	0.78	1.1
B	17	5.06	4.28	1.18	1.5
B	37	6.01	4.54	1.32	1.5
C	19	4.52	4.78	0.95	0.8
C	39	4.05	4.24	0.96	0.8
D	18	4.29	4.35	0.99	0.8
D	37	4.49	4.18	1.07	0.8
D	55	4.48	5.21	0.86	0.8
E	35	3.54	4.75	0.74	0.4
E	53	3.71	5.13	0.72	0.4

### 3.2.7 Reaktionsparameter zur Untersuchung des Shell/Core Verhältnisses in W/O/F Doppelemulsionen

Alle Versuche wurden im TiTiT Mikroreaktor (Abbildung 3.2) in Verweilelementen aus 1/16" PTFE Kanälen mit einem Innenvolumen von 1.6 mL durchgeführt. Die Probennahme und -präparation erfolgte nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift in Kapitel 3.2.3. In Tabelle 3.8 sind die detaillierten Pumpenparameter, Verweilzeiten und S/C Verhältnisse aufgelistet.

Tabelle 3.8: Pumpen- und Reaktionsparameter der Untersuchungen der S/C Verhältnisse in W/O/F Doppelemulsionen bei 20°C. Alle Flussraten sind in [ $\mu\text{L min}^{-1}$ ] angegeben. Die Verweilzeiten sind mit einem Fehler von  $\pm 1$  min behaftet.

Versuch	Flussraten					VZ	S/C <sup>a</sup>
	H <sub>2</sub> O	31	30	FC-40	Ges.		
1	27.0	1.41	1.29	13.5	43.0	39	0.2
1	30.0	1.57	1.43	10.0	43.0	40	0.3
1	31.0	1.62	1.48	7.75	42.0	41	0.4
1	33.0	1.73	1.57	5.50	42.0	41	0.6
1	34.0	1.78	1.62	4.25	42.0	41	0.8
1	35.0	1.83	1.67	3.50	42.0	41	1.0
2	32.0	1.68	1.52	6.40	42.0	41	0.5
2	33.0	1.73	1.57	5.50	42.0	41	0.6
2	33.0	1.73	1.57	4.71	41.0	41	0.7
2	34.0	1.78	1.62	4.25	42.0	41	0.8
2	35.0	1.83	1.67	3.50	42.0	41	1.0
2	36.0	1.89	1.71	3.00	43.0	40	1.2
2	37.0	1.94	1.76	2.47	43.0	40	1.5
3 <sup>b</sup>	37.0	1.94	1.76	9.25	50.0	34	0.4
3 <sup>b</sup>	41.0	2.15	1.95	5.86	51.0	33	0.7
3 <sup>b</sup>	42.0	2.20	2.00	4.20	50.0	34	1.0
3 <sup>b</sup>	42.0	2.20	2.00	3.50	50.0	34	1.2
3 <sup>b</sup>	43.0	2.25	2.05	2.87	50.0	34	1.5

<sup>a</sup> Verhältnis der Flussraten.

<sup>b</sup> Nach Validierung der Flussraten mit 3 mL Spritzen.

### 3.2.8 Vermessung von Tropfen in F/O/W Doppalemulsionen

Alle Versuche wurden im TiTiT Mikroreaktor (Abbildung 3.2) in Verweilelementen aus 1/16" PTFE Kanälen mit einem Innenvolumen von 1.6 mL durchgeführt. Die Probenahme und -präparation erfolgte nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift in Kapitel 3.2.3. Die detaillierten Flussraten der Experimente zum Einfluss des S/C Verhältnisses und zur gravitationsinduzierten Mischung sind in Tabelle 3.12 aufgelistet. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur (20°C) durchgeführt. Die Indizes  $s$  und  $c$  in den folgenden Tabellen stehen jeweils für die Hüllen- und Kernphase.

Tabelle 3.9: Größe der F/O/W Doppalemulsionen bei den untersuchten S/C Verhältnissen.

S/C	$r_s / \text{m}^a$	$r_c / \text{m}^a$	$V_s / \text{m}^3$	$V_c / \mu\text{L}$
1	$3.61 \cdot 10^{-4}$	$2.94 \cdot 10^{-4}$	$9.04 \cdot 10^{-11}$	$1.06 \cdot 10^{-10}$
2	$3.99 \cdot 10^{-4}$	$2.49 \cdot 10^{-4}$	$2.02 \cdot 10^{-10}$	$6.46 \cdot 10^{-11}$
4	$4.56 \cdot 10^{-4}$	$2.00 \cdot 10^{-4}$	$3.65 \cdot 10^{-11}$	$3.34 \cdot 10^{-11}$
6	$4.15 \cdot 10^{-4}$	$1.83 \cdot 10^{-4}$	$2.74 \cdot 10^{-10}$	$2.55 \cdot 10^{-11}$
8	$4.56 \cdot 10^{-4}$	$1.61 \cdot 10^{-4}$	$1.74 \cdot 10^{-11}$	$3.81 \cdot 10^{-10}$
12	$5.32 \cdot 10^{-4}$	$1.56 \cdot 10^{-4}$	$6.15 \cdot 10^{-10}$	$1.58 \cdot 10^{-11}$

<sup>a</sup>  $\Delta r = 2.1 \cdot 10^{-5}$  m, berechnet aus der Auflösung der Bilder mit  $\Delta$  Pixel = 2 px.

Tabelle 3.10: Absolute und relative Oberflächen der F/O/W Doppalemulsionen bei den untersuchten S/C Verhältnissen.

S/C	$A_s / \text{m}^2$ <sup>a</sup>	$A_c / \text{m}^2$	$A_{s,ges} / \text{m}^2$	$\frac{A_s}{A_c}$
1	$1.64 \cdot 10^{-6}$	$1.09 \cdot 10^{-6}$	$1.53 \cdot 10^{-7}$	1.51
2	$2.00 \cdot 10^{-6}$	$7.79 \cdot 10^{-7}$	$1.30 \cdot 10^{-7}$	2.57
4	$2.62 \cdot 10^{-6}$	$5.02 \cdot 10^{-7}$	$1.04 \cdot 10^{-7}$	5.22
6	$2.16 \cdot 10^{-6}$	$4.19 \cdot 10^{-7}$	$9.52 \cdot 10^{-8}$	5.17
8	$2.62 \cdot 10^{-6}$	$3.25 \cdot 10^{-7}$	$8.38 \cdot 10^{-8}$	8.06
12	$3.56 \cdot 10^{-6}$	$3.04 \cdot 10^{-7}$	$8.11 \cdot 10^{-8}$	11.7

<sup>a</sup> Kontaktfläche Hülle/kontinuierliche Phase.

Tabelle 3.11: Spezifische Oberflächen der F/O/W Doppelemulsionen bei den untersuchten S/C Verhältnissen.

S/C	$A_{sp,s} / \text{m}^{-1}$	$A_{sp,c} / \text{m}^{-1}$	$A_{sp,s,ges} / \text{m}^{-1}$
1	$1.81 \cdot 10^4$	$1.02 \cdot 10^4$	$3.01 \cdot 10^4$
2	$9.92 \cdot 10^3$	$1.21 \cdot 10^4$	$1.38 \cdot 10^4$
4	$7.18 \cdot 10^3$	$1.50 \cdot 10^4$	$8.55 \cdot 10^4$
6	$7.91 \cdot 10^3$	$1.64 \cdot 10^4$	$9.44 \cdot 10^4$
8	$6.88 \cdot 10^3$	$1.87 \cdot 10^4$	$7.73 \cdot 10^4$
12	$5.78 \cdot 10^3$	$1.93 \cdot 10^4$	$6.28 \cdot 10^4$

### 3.2.9 Versuche zum Einfluss des S/C Verhältnisses und der gravitationsinduzierten Mischung

Tabelle 3.12: Pumpenparameter und Flussratenverhältnisse zu den Untersuchungen der S/C Verhältnisse ohne und mit passiver Mischung. Alle Flussraten sind in  $[\mu\text{L min}^{-1}]$  angegeben und ergeben eine Verweilzeit von  $34 \pm 1$  min.

S/C	Flussraten					K/S
	FC-40	<b>31</b>	<b>30</b>	H <sub>2</sub> O	Ges.	
1	42.0	2.20	2.00	4.20	50.0	10
1.2	42.0	2.20	2.00	3.50	50.0	10
1.5	43.0	2.25	2.05	2.87	50.0	10
2	44.0	2.30	2.10	2.20	51.0	10
4	39.0	4.60	4.20	2.20	50.0	4.4
6	35.0	6.33	5.75	2.00	49.0	2.9
8	32.0	8.40	7.60	2.00	50.0	2.0
12	25.5	12.1	11.0	2.00	51.0	1.1
2 <sup>a</sup>	38.0	4.51	4.10	4.31	51.0	4.4
4 <sup>a</sup>	38.0	6.60	6.00	3.15	54.0	3.0
6 <sup>a</sup>	35.0	6.33	5.75	2.00	49.0	2.9
8 <sup>a</sup>	32.0	8.40	7.60	2.00	50.0	2.0
12 <sup>a</sup>	25.5	12.1	11.0	2.00	51.0	1.1

<sup>a</sup> Mit passiver Mischung.

Die Rührfrequenz  $f$  wurde über die Wickeldichte der Verweilelemente ermittelt und berechnet sich aus der Länge des Verweilelements  $L$  und dem Durchmesser des Metallstabs  $d$ , geteilt durch die Verweilzeit  $VZ$ .

$$f = 2 \frac{L}{VZ \cdot \pi d} \quad (3.6)$$

Der Faktor 2 muss einbezogen werden, weil pro Wicklung zwei Umkehrpunkte für den Kerntropfen existieren (oberster und unterster Punkt). Alle Pumpenparameter sind in Tabelle 3.13 aufgelistet.

Tabelle 3.13: Schlauchlängen und Pumpenparameter der Versuche zur Rührfrequenz  $f$  in Doppemulsionen. Alle Flussraten sind in  $[\mu\text{L min}^{-1}]$  angegeben und ergeben eine Verweilzeit von  $30 \pm 1$  min.

$f / \text{s}^{-1}$	L / m	d / mm	Flussraten			
			FC-40	<b>31+30</b>	H <sub>2</sub> O	Ges.
0.022	0.9	13.0	18.0	4.40	1.1	23.5
0.032	1.2	12.0	23.4	6.40	1.6	31.4
0.036	1.4	12.0	27.4	7.20	1.8	36.4
0.064	2.5	12.2	48.8	13.2	3.3	65.3
0.108	2.5	6.6	48.8	13.2	3.3	65.3

### 3.2.10 Vergleiche der Reaktion in Doppemulsionen mit etablierten Flussmustern

Alle Versuche wurden im TiTiT Mikroreaktor (Abbildung 3.2) in Verweilelementen aus 1/16" PTFE Kanälen mit einem Innenvolumen von entweder 1.6 mL oder 3.0 mL bei 20°C durchgeführt. Die Probennahme und -präparation erfolgte nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift in Kapitel 3.2.3. In den folgenden Tabellen sind die detaillierten Pumpenparameter und exakten Verweilzeiten aufgelistet.

Tabelle 3.14: Pumpenparameter der zeitabhängigen Konzentrationsmessung von **32a** im Slug Flow und in einer Doppelemulsion (DE) mit passiver Mischung bei  $K/S = 4$  und  $S/C = 2$ . Alle Flussraten sind in  $[\mu\text{L min}^{-1}]$  angegeben und die Verweilzeit ist mit einem Fehler von  $\pm 1$  min behaftet.

VZ / min	Flussraten					Fluss
	FC-40	<b>31</b>	<b>30</b>	H <sub>2</sub> O	Ges.	
14 <sup>a</sup>	101	13.2	12.0	0.0	126	Slug Flow
20 <sup>a</sup>	69.7	9.1	8.3	0.0	87.2	
30 <sup>a</sup>	46.2	6.1	5.5	0.0	57.8	
43 <sup>a</sup>	31.9	4.2	3.8	0.0	39.9	
51 <sup>a</sup>	26.9	3.5	3.2	0.0	33.6	
59 <sup>a</sup>	23.1	3.0	2.8	0.0	28.9	
13 <sup>a</sup>	92.4	12.1	11.00	11.6	127	DE
20 <sup>a</sup>	63.0	8.3	7.5	7.9	86.6	
29 <sup>a</sup>	42.0	5.5	5.0	5.3	57.8	
42 <sup>a</sup>	29.4	3.9	3.5	3.7	40.4	
51 <sup>a</sup>	24.4	3.2	2.9	3.0	33.5	
59 <sup>a</sup>	21.0	2.8	2.5	2.6	28.9	
70 <sup>b</sup>	31.1	4.1	3.7	3.9	42.7	
81 <sup>b</sup>	26.9	3.5	3.2	3.4	37.0	
93 <sup>b</sup>	23.5	3.1	2.8	2.9	32.3	

<sup>a</sup> 1.6 mL Verweilelement.

<sup>b</sup> 3.0 mL Verweilelement.

Tabelle 3.15: Pumpenparameter der zeitabhängigen Konzentrationsmessung von **32a** im Slug Flow und in einer Doppemulsion mit und ohne passiver Mischung bei  $K/S = 4$  und  $S/C = 4$ . Alle Flussraten sind in  $[\mu\text{L min}^{-1}]$  angegeben die Verweilzeit ist mit einem Fehler von  $\pm 1$  min behaftet.

VZ / min	Flussraten					Fluss
	FC-40	<b>31</b>	<b>30</b>	H <sub>2</sub> O	Ges.	
	siehe Tabelle 3.14					Slug Flow
7	185	24.2	22.0	11.6	243	DE
14	92.4	12.1	11.0	5.8	121	
21	63.0	8.3	7.5	3.9	82.7	
31	42.0	5.5	5.0	2.6	55.1	
44	29.4	3.9	3.5	1.8	38.6	
53	24.4	3.2	2.9	1.5	32.0	
62	21.0	2.8	2.5	1.3	27.6	
80	10.7	3.5	3.2	2.0	19.4	

### 3.2.11 Versuche zum Einfluss gelöster Substanzen auf die Doppemulsion

Für die Versuche mit organischen Lösungsmitteln wurde **30** im gesamten Lösungsmittel gelöst und vor dem Reaktor in einem T-Stück mit reinem **31** vereinigt, um ein Quellen der PP-Spritzen zu vermeiden. In den folgenden Tabellen sind die detaillierten Pumpenparameter und exakten Verweilzeiten aufgelistet.

**Einflüsse oberflächenaktiver Substanzen auf die Kernphase**

Tabelle 3.16: Pumpenparameter und Konzentrationen der Versuche mit Zusatz von oberflächenaktiven Substanzen in der Kernphase. Die Verweilzeit betrug  $35 \pm 1$  min bei  $20^\circ\text{C}$ . Alle Flussraten sind in  $[\mu\text{L min}^{-1}]$  angegeben.

c(Additiv) / mol L <sup>-1</sup>	Flussraten				
	FC-40	<b>30</b>	<b>31</b>	H <sub>2</sub> O	Ges.
0 NaCl <sup>a</sup>	42.0	5.0	5.5	2.6	55.1
0.85 NaCl	20.5	10.0	10.0	5.0	45.5
2.50 NaCl	20.5	10.0	10.0	5.0	45.5
5.13 NaCl	20.5	10.0	10.0	5.0	45.5
5.13 LiCl	20.5	10.0	10.0	5.0	45.5
0.1 wt% PVA	20.5	9.5	9.5	4.8	44.3

<sup>a</sup> 30 min Verweilzeit.

Tabelle 3.17: Pumpenparameter der zeitabhängigen Konzentrationsmessung von **32a** mit einer 5.13 M NaCl-Lösung als Kernphase. Alle Flussraten sind in  $[\mu\text{L min}^{-1}]$  angegeben.

VZ / min	Flussraten			
	FC-40	<b>31+30<sup>a</sup></b>	H <sub>2</sub> O	Ges.
10	108	36.0	12.0	156
20	54.0	18.0	6.0	78.0
31	36.0	12.0	4.0	52.0
41	27.0	9.0	3.0	39.0
52	21.6	7.2	2.0	30.8
60	19.0	6.0	2.0	26.8
80	11.5	6.4	2.0	20.0

<sup>a</sup> Kombinierte Flussrate der Edukte.

**Einflüsse organischer Lösungsmittel auf die Hüllenphase**

Zur Verdünnung der Reaktionslösung wurden 2.25 mL (1.8 g, 0.027 mol) **30** mit 4.3 mL Toluol gemischt. Die Menge an Toluol entsprach nach Vereinigung der Edukte jeweils einer 50vol% Verdünnung. Cyclopentadien musste im Voraus vollständig gelöst werden um die PP-Spritze von **31** zu schützen.

Tabelle 3.18: Pumpenparameter der Versuche mit 50 vol% verdünnten Reaktionslösungen. Die Verweilzeit betrug  $41 \pm 1$  min bei  $20^\circ\text{C}$ . Alle Flussraten sind in  $[\mu\text{L min}^{-1}]$  angegeben und identisch für die verdünnten Lösungen.

$c(\text{NaCl}) / \text{mol L}^{-1}$	Flussraten				
	FC-40	<b>30</b>	<b>31</b>	H <sub>2</sub> O	Ges.
0	27.0	6.5	2.5	3.0	39.0
5.13	27.0	6.5	2.5	3.0	39.0

### 3.3 Wittig-Reaktionen an bifunktionellen Molekülen

#### 3.3.1 Kalibrierung des Gaschromatographen

Die Retentionszeiten aller in den Wittig- und Horner-Reaktionen analysierten Substanzen sind in Tabelle 3.19 aufgelistet. Für die Reaktionen wurden unterschiedliche Vorgehensweise bei der Kalibrierung des Gaschromatographen angewendet, deren Endergebnis gleichwertig ist. Die unterschiedlichen Methoden sind der variierenden Menge an isolierter Reinsubstanz in jeder Reaktion geschuldet.

Tabelle 3.19: Mit der Gaschromatographie nachgewiesene Reaktionskomponenten und deren Retentionszeiten der Wittig- und Horner-Reaktionen im Temperaturprogramm B.

Substanz	$t_r$ / min
Terephthalaldehyd, <b>17</b>	2.41 <sup>a</sup>
Biphenyl-Standard	2.82
( <i>Z</i> )-4-Styrylbenzaldehyd, <b>18b</b>	3.84 <sup>a</sup>
( <i>E</i> )-4-Styrylbenzaldehyd, <b>18a</b>	4.24 <sup>a</sup>
( <i>Z</i> )-4-(4-Methoxystyryl)benzaldehyd, <b>27a</b>	4.20 <sup>b</sup>
( <i>E</i> )-4-(4-Methoxystyryl)benzaldehyd, <b>27b</b>	4.20 <sup>b</sup>
Bis-1,4-(4-methoxystyryl)benzol, <b>29</b>	6.20 <sup>b</sup>
1,4-Distyrylbenzol, <b>19</b>	6.26 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Kalibriermethode A.

<sup>b</sup> Kalibriermethode B.

#### Kalibriermethode A:

Für die Kalibrierung wurden Standardlösungen unterschiedlicher Konzentrationen  $c_{SL}$  der Substanzen in Chloroform angesetzt und aus diesen eine Konzentrationsreihe hergestellt. Für die Kalibrierlösungen wurde jeweils das in Tabelle 3.20 angegebene Volumen  $V_{SL}$  der Stammlösung entnommen, mit 50  $\mu\text{L}$  einer 0.5 M Biphenyllösung (Toluol) versetzt und die Probe mit Chloroform auf 1.0 mL aufgefüllt. Anschließend wurden circa 2  $\mu\text{L}$  in den Chromatographen injiziert und vermessen. Für **18b** wurde keine separate Kalibrierung durchgeführt, weil in Kapitel 3.2 bereits gezeigt wurde, dass Isomere identische Proportionalitätskonstanten haben.

Tabelle 3.20: Zur Kalibrierung des Gaschromatographen und Ermittlung von  $k$  verwendete Lösungen von **17**, **18a** und **19**. Die Volumina und Konzentrationen sind in [ $\mu\text{L}$ ] beziehungsweise [ $\text{mol L}^{-1}$ ] angegeben.

Substanz	$c_{SL}$	$V_{SL}$	$c_1$	$V_{SL}$	$c_2$	$V_{SL}$	$c_3$
<b>17</b>	0.10	100	0.010	250	0.025	400	0.04
<b>18a</b>	0.20	100	0.020	250	0.050	350	0.063
<b>19</b>	0.06	100	0.006	250	0.015	400	0.024

Die Auswertung der Kalibrierlösungen nach Gleichung 3.2 ergab die Proportionalitätskonstanten  $k$  in Tabelle 3.20.

Tabelle 3.21: Aus den Konzentrationsreihen von **17**, **18a** und **19** erhaltene Proportionalitätskonstanten und deren gemittelte Werte für  $k$ .

Substanz	$c_i / \text{mol L}^{-1}$	$k_i$	$k$
<b>19</b>	0.010	0.459	0.594
	0.025	0.797	
	0.040	0.528	
	0.020	0.133	
<b>18a</b>	0.050	0.194	0.149
	0.063	0.120	
	0.181	0.459	
<b>17</b>	0.025	0.184	0.179
	0.040	0.171	

#### Kalibriermethode B:

Für die Kalibrierung wurden Standardlösungen unterschiedlicher Konzentrationen  $c_{SL}$  der Substanzen in Acetonitril hergestellt und daraus jeweils vier verdünnte Lösungen (5/10/20/30 mM) angesetzt. Aus diesen Lösungen wurden je 500  $\mu\text{L}$  entnommen, mit 50  $\mu\text{L}$  einer 0.5 M Biphenyl-Lösung (Toluol) versetzt und mit Acetonitril auf 1000  $\mu\text{L}$  aufgefüllt. Anschließend wurden circa 2  $\mu\text{L}$  in den Chromatographen injiziert und vermessen. Die Isomere von **27** konnten gemeinsam bestimmt werden, weil in Kapitel 3.2 bereits gezeigt wurde, dass Isomere identische Proportionalitätskonstanten haben.

Tabelle 3.22: Aus den Konzentrationsreihen von **27b** und **29** erhaltene Proportionalitätskonstanten  $k_i$  und deren gemittelte Werte für  $k$ .

Substanz	$c_i / \text{mmol L}^{-1}$	$k_i$	$k^a$
<b>27b</b>	5	0.084	0.122
	10	0.120	
	20	0.127	
	30	0.117	
<b>29</b>	8.77 <sup>b</sup>	0.584	0.584

<sup>a</sup> Mittelwert<sup>b</sup> Es wurde nur die Stammlösung vermessen.

### AAV für die Entnahme und Analyse von Proben per Gaschromatographie

Die Reaktionslösung der Wittig-Reaktionen wurde für etwa zwei Verweilzeiten unter Rühren in einem Sammelgefäß mit Wasser gesammelt. Die erhaltene Suspension wurde mit dem selben Volumen an Chloroform versetzt, der Feststoff gelöst und die organische Phase von der wässrigen und der fluorierten Phase abgetrennt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in möglichst wenig Chloroform gelöst und über Kieselgel filtriert (CH:EA, 1:1). Anschließend wurde das Laufmittel entfernt und der Rückstand in 2 mL Chloroform gelöst. Aus dieser Lösung wurden 500  $\mu\text{L}$  entnommen, mit 50  $\mu\text{L}$  einer 0.5 M Biphenyl-Lösung (Toluol) versetzt und mit Chloroform auf 1000  $\mu\text{L}$  aufgefüllt. Aus dieser Lösung wurden 2  $\mu\text{L}$  in den Gaschromatographen injiziert.

Weil keine Nebenprodukte entstanden, musste nicht die aufwendiger zu ermittelnde absolute Konzentration des Analyten in der Probe berechnet werden, sondern nur der relative Anteil des Analyten  $\chi_c$  (Konzentrationsbruch) an der Reaktionsmischung. Dazu wurden die erhaltenen Konzentrationen  $c_i$  der Substanzen jeweils durch die Summe der Konzentrationen aller Verbindungen  $\sum_{i=1}^N$  geteilt. Eine Multiplikation  $\chi_c \cdot 100$  lieferte den relativen Anteil in [%].

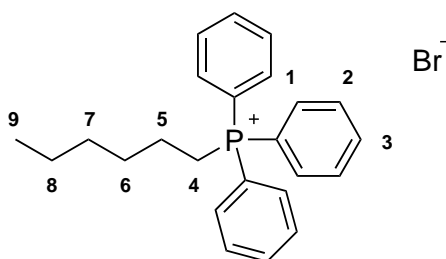
$$\chi_c = \frac{c_i}{\sum_{i=1}^N} \cdot 100 = \frac{c_i}{c_1 + c_2 + c_3 + \dots} \cdot 100 \quad (3.7)$$

### 3.3.2 Synthese der Alkylphosphoniumsalze und -phosphonate

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) zur Synthese der Alkylphosphoniumsalze für die Wittig-Reaktion

In einer klassischen Synthese wurde Triphenylphosphin **12** in Toluol oder *o*-Xylol gelöst und anschließend das Alkylhalogenid zugegeben. Die Reaktionslösung wurde unter Rückfluss gerührt bis das Triphenylphosphin vollständig verbraucht war und im Einzelfall weiteres Alkylhalogenid zugegeben (Kontrolle per DC). Da das Phosphoniumsalz im Laufe der Reaktion ausfiel und den Rührer blockieren konnte, wurde in diesem Fall soviel Lösungsmittel zugegeben, dass die Suspension wieder vollständig gemischt wurde. Sobald das Edukt verbraucht war wurde die Suspension auf 0°C gekühlt und filtriert. Der farblose Feststoff wurde dreimal kurz in jeweils 50 mL Diethylether zum Sieden erhitzt, filtriert und anschließend unter vermindertem Druck getrocknet.

#### Hexyltriphenylphosphoniumbromid **5**



**5**

Abbildung 3.4: Strukturformel von Hexyltriphenylphosphoniumbromid **5** mit Zuordnung der <sup>1</sup>H-NMR Signale.

Beim Erhitzen von 7.70 mL Hexylbromid (55.0 mmol, 1.1 Äq.) und 13.11 g (50.0 mmol, 1 Äq.) Triphenylphosphin in 75 mL *o*-Xylol fiel das Produkt nach einem Tag aus. Die Reaktionsmischung wurde anschließend noch 48 h unter Rückfluss gerührt. Es wurden 10.12 g (23 mmol, 79% d. Theorie) eines beigen Feststoffes erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz), *d*<sup>4</sup>-MeOD,  $\delta$ /ppm: 7.93-7.74 (m, 15H, H<sup>1-3</sup>), 3.49-3.39 (m, 2H, H<sup>4</sup>), 1.74-1.53 (m, 4H, H<sup>5-6</sup>), 1.36-1.26 (m, 4H, H<sup>7-8</sup>), 0.89 (t, <sup>3</sup>J = 7 Hz, H<sup>9</sup>).

<sup>31</sup>P-NMR (121.4 MHz), *d*<sup>4</sup>-MeOD,  $\delta$ /ppm: 23.94 (s).

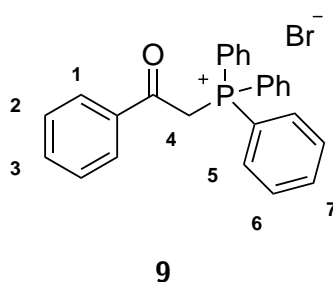
Phenacyltriphenylphosphoniumbromid **9**

Abbildung 3.5: Strukturformel von Phenacyltriphenylphosphoniumbromid **9** mit Zuordnung der  $^1\text{H}$ -NMR Signale.

Beim Erhitzen von 750 mg (3.77 mmol, 1 Äq.) Phenacylbromid und 1.40 g (5.34 mmol, 1.4 Äq.) Triphenylphosphin in 10 mL Toluol fiel das Produkt innerhalb weniger Sekunden aus. Die Reaktionsmischung wurde anschließend noch 60 min unter Rückfluss gerührt. Es wurden 1.09 g (2.36 mmol, 63% d. Theorie) eines farblosen Feststoffes erhalten.

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz),  $d^4$ -MeOD,  $\delta$ /ppm: 9.67 (dd,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz,  $\text{H}^2$ ), 9.46-9.39 (m,  $\text{H}^{1,5-7}$ , überlagert), 9.32-9.25 (m,  $\text{H}^{1,5-7}$ , überlagert), 9.15-9.10 (m, 2H,  $\text{H}^3$ ), 6.34 (s, 3H,  $\text{H}^4$ ).

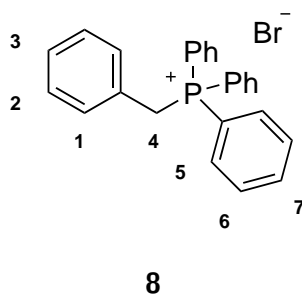
Benzyltriphenylphosphoniumbromid **8**

Abbildung 3.6: Strukturformel von Benzyltriphenylphosphoniumbromid **8** mit Zuordnung der  $^1\text{H}$ -NMR Signale.

Beim Erhitzen von 1.78 g (10.4 mmol, 1.04 Äq.) Benzylbromid und 2.62 g (10.0 mmol, 1 Äq.) Triphenylphosphin in 10 mL Toluol fiel das Produkt innerhalb von 10 min aus. Die Reaktionsmischung wurde anschließend noch 60 min unter Rückfluss gerührt. Es wurden 4.35 g (10.0 mmol, quant.) eines farblosen, feinkristallinen Feststoffes erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz),  $d^4\text{-MeOD}$ ,  $\delta/\text{ppm}$ : 7.93-7.87 (m, 3H,  $\text{H}^{5-7}$ ), 7.74-7.62 (m, 11H,  $\text{H}^{5-7}$ ), 7.36-7.30 (m, 1H,  $\text{H}^3$ ), 7.22 (t,  $^3J = 8 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}^2$ ), 7.03-6.99 (m, 2H,  $\text{H}^1$ ), 4.95 (d,  $^2J = 15 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}^4$ ).

**(Ethoxycarbonylmethyl)triphenylphosphoniumbromid 6**

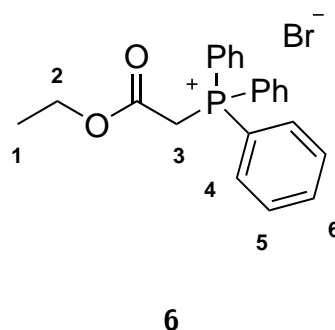


Abbildung 3.7: Strukturformel von (Ethoxycarbonylmethyl)triphenylphosphoniumbromid **6** mit Zuordnung der  $^1\text{H-NMR}$  Signale.

Beim Erhitzen von 5.10 g (30.0 mmol, 1 Äq.) 2-Bromessigsäureethylester und 7.87 g (30.0 mmol, 1 Äq.) Triphenylphosphin in 10 mL Toluol fiel das Produkt innerhalb von 2 min aus. Die Reaktionsmischung wurde anschließend noch 60 min unter Rückfluss gerührt. Es wurden 11.52 g (26.9 mmol, 89% d. Theorie) eines farblosen Feststoffes erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz),  $d^4\text{-MeOD}$ ,  $\delta/\text{ppm}$ : 7.94-7.73 (m, 15H,  $\text{H}^{4-6}$ ), 4.10 (q, 2H,  $^3J = 7 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}^2$ ), 1.07 (t, 3H,  $^3J = 7 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}^3$ ). Die Signale von  $\text{H}^3$  sind überlagert oder fehlen, die Struktur wurde über das ESI(+)-Massenspektrum bestätigt.

$^{31}\text{P-NMR}$  (121.4 MHz),  $d^4\text{-MeOD}$ ,  $\delta/\text{ppm}$ : 20.45 (s).

ESI(+)-MS,  $m/z$ :  $[\text{M}] = 349.16$  (100%),  $350.18$  (43%).

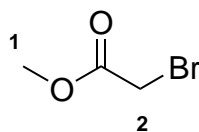
**2-Bromessigsäuremethylester 34****34**

Abbildung 3.8: Strukturformel von 2-Bromessigsäuremethylester **34** mit Zuordnung der  $^1\text{H-NMR}$  Signale.

In einem Rundkolben wurden 5.6 mL Methanol (126 mmol, 1 Äq.) und 17.4 mL (126 mmol, 1 Äq.) Triethylamin in 70 mL Dichlormethan gelöst und auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. Über 120 min wurden 11.0 mL (25.5 g, 126 mmol, 1 Äq.) 2-Bromessigsäurebromid (in 20 mL Dichlormethan gelöst) langsam zugetropft und die Temperatur bei  $0^\circ\text{C}$  gehalten. Nach vollständiger Zugabe wurde das Eisbad entfernt und für weiter 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 100 mL Wasser versetzt und die organische Phase abgetrennt. Nach zweimaligem Waschen mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung wurden die vereinten wässrigen Phasen zweimal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden 14.1 g (92.3 mmol, 74% d. Theorie) einer schwarzen, stark augenreizenden Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz),  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ : 3.82 (s, 2H,  $\text{H}^2$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{H}^1$ ).

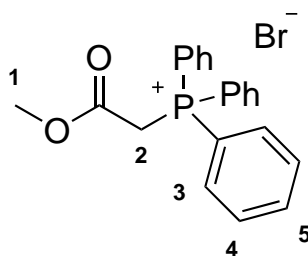
**(Methoxycarbonylmethyl)triphenylphosphoniumbromid 7****7**

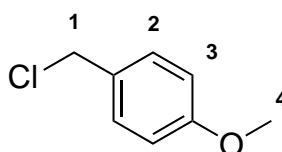
Abbildung 3.9: Strukturformel von (Methoxycarbonylmethyl)triphenylphosphoniumbromid **7** mit Zuordnung der  $^1\text{H-NMR}$  Signale.

Beim Erhitzen von 22.7 g (149 mmol, 1 Äq.) 2-Bromessigsäuremethylester **34** und 39.1 g

(149 mmol, 1 Äq.) Triphenylphosphin in 150 mL Toluol fiel das Produkt innerhalb von 10 min aus. Die Reaktionsmischung wurde anschließend noch 120 min unter Rückfluss gerührt. Es wurden 52.6 g (126 mmol, 82% d. Theorie) eines beigen Feststoffes erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz),  $d^4\text{-MeOD}$ ,  $\delta/\text{ppm}$ : 7.94-7.73 (m, 15H,  $\text{H}^{3-5}$ ), 5.06-5.01 (d, 2H,  $^2J = 14 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}^2$ ), 3.65 (s, 3H,  $\text{H}^1$ ).

#### 4-Methoxybenzylchlorid **35**



**35**

Abbildung 3.10: Strukturformel von 4-Methoxybenzylchlorid **35** mit Zuordnung der  $^1\text{H-NMR}$  Signale.

In einem Dreihalskolben wurden 16 mL (220 mmol, 1.6 Äq.) Thionylchlorid, 11.6 mL (140 mmol, 1.0 Äq.) Pyridin und 150 mL Toluol vorgelegt und auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. Unter starkem Rühren wurden langsam 20.0 g (140 mmol, 1 Äq.) 4-Methoxybenzylalkohol zugegeben, das Eisbad entfernt und über Nacht gerührt. Anschließend wurden erneut 2 mL (30.0 mmol, 0.2 Äq. Thionylchlorid und 1.45 mL (20.0 mmol, 0.1 Äq.) Pyridin zugegeben und die Reaktion vervollständigt ( $R_f = 0.6$ ; CH:EA 5:1). Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser, je einmal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und schließlich mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand im Vakuum bei  $58^\circ\text{C}$  (0.6 mbar) destilliert. Es wurden 14.6 g (90.0 mmol, 67% d. Theorie) eines farblosen Öls erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz),  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ : 7.34-7.31 (d, 2H,  $^3J = 9 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}^3$ ), 6.91-6.88 (d, 2H,  $^3J = 9 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}^2$ ), 4.58 (s, 2H,  $\text{H}^1$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{H}^4$ ).

Gaschromatographie, Methode B:  $t_r = 2.5 \text{ min}$

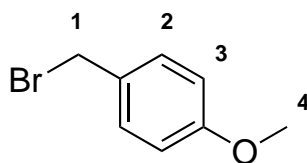
4-Methoxybenzylbromid **36****36**

Abbildung 3.11: Strukturformel von 4-Methoxybenzylbromid **36** mit Zuordnung der  $^1\text{H-NMR}$  Signale.

In 200 mL Toluol wurden 20.0 g (145 mmol, 3 Äq.) 4-Methoxyphenylbenzylalkohol vorgelegt und langsam 13.0 g Phosphortribromid (48.0 mmol, 1 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt bis die Reaktion vollständig war ( $R_f = 0.6$ ; CH:EA 5:1). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das verbleibende Rohprodukt destilliert (Sdp:  $85\text{-}90^\circ\text{C}_{0.65\text{ mbar}}$ ). Es wurden 10.4 g (51.7 mmol, 36% d. Theorie) einer farblosen Flüssigkeit erhalten, die sich bei längerem Stehen an der Luft rötlich färbte.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz),  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ : 7.39-7.24 (m, 2H,  $\text{H}^2$ ), 6.93-6.88 (m, 2H,  $\text{H}^3$ ), 4.54 (s, 2H,  $\text{H}^1$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{H}^4$ ).

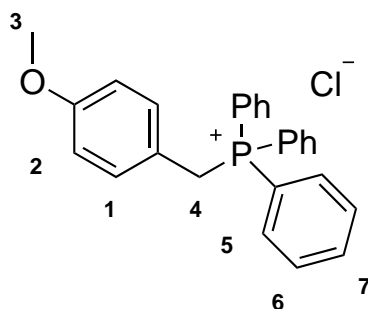
4-Methoxybenzyltriphenylphosphoniumchlorid **10****10**

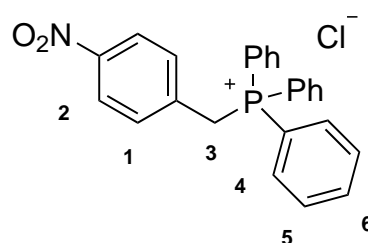
Abbildung 3.12: Strukturformel von 4-Methoxybenzyltriphenylphosphoniumchlorid **10** mit Zuordnung der  $^1\text{H-NMR}$  Signale.

Beim Erhitzen von 10.0 g (63.9 mmol, 1 Äq.) 4-Methoxybenzylchlorid **35** und 18.4 g (70.2 mmol, 1 Äq.) Triphenylphosphin in 60 mL Toluol fiel das Produkt innerhalb von 3 h aus. Die Reaktionsmischung wurde anschließend noch einen Tag unter Rückfluss gerührt. Es wurden 15.1 g (36.1 mmol, 57% d. Theorie) eines farblosen, nadelförmigen Feststoffes erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz),  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ : 7.73-7.59 (m, 15H,  $\text{H}^{5-7}$ ), 6.99-6.95 (d, 2H,  $^3J = 12$  Hz,  $\text{H}^2$ ), 6.63-6.53 (d, 2H,  $^3J = 12$  Hz,  $\text{H}^1$ ), 5.33-5.28 (d, 2H,  $^3J = 15$  Hz,  $\text{H}^4$ ), 3.68 (s, 3H,  $\text{H}^3$ ).

ESI(+)-MS, m/z:  $[\text{M}] = 383.13$  (27.18%), 383.54 (28.63%);  $[\text{M} + \text{H}] = 384.15$  (17.89%).

#### 4-Nitrobenzyltriphenylphosphoniumchlorid **11**



**11**

Abbildung 3.13: Strukturformel von 4-Nitrobenzyltriphenylphosphoniumchlorid **11** mit Zuordnung der  $^1\text{H-NMR}$  Signale.

Beim Erhitzen von 10.0 g (58.3 mmol, 1 Äq.) 4-Nitrobenzylchlorid und 16.8 g (64.1 mmol, 1 Äq.) Triphenylphosphin in 60 mL Toluol fiel das Produkt innerhalb von einem Tag aus. Die Reaktionsmischung wurde anschließend noch zwei Tage unter Rückfluss gerührt und aus Ethanol umkristallisiert. Es wurden 10.6 g (24.5 mmol, 46% d. Theorie) eines hellbraunen Feststoffes erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz),  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ : 7.85-7.45 (m, 20H,  $\text{H}^{1-2,4-6}$ ), 6.20-6.14 (d, 2H,  $^2J = 15$  Hz,  $\text{H}^3$ )

ESI(+)-MS, m/z:  $[\text{M}] = 383.13$  (27.18%), 398.10 (38.65%);  $[\text{M} + \text{H}] = 399.15$  (26.20%).

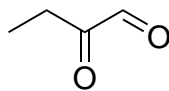
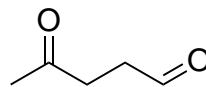
**3.3.3 Synthesen der Dicarbonylverbindungen****14****16**

Abbildung 3.14: Strukturformel der mit PCC und/oder Swern-Oxidation synthetisierten Dicarbonylverbindungen 2-Oxobutan-1-al **14** und 4-Oxopentan-1-al **16**.

**Synthesen von 2-Oxobutan-1-al 14 und 4-Oxopentan-1-al 16 mit PCC**

In einer klassischen Synthese wurden 2.11 g (9.80 mmol, 1.0 Äq.) Pyridiniumchlorochromat und die selbe Menge Sand oder Aluminiumoxid in 80 mL trockenem Dichlormethan vorgelegt. Unter starken Rühren wurden 9.80 mmol (1 Äq.) des Eduktes, gelöst in 5 mL trockenem Dichlormethan, zugetropft. Die Reaktion wurde per Dünnschichtchromatographie verfolgt und bei vollständigem Umsatz des Eduktes abgebrochen. Nach Filtration der Reaktionsmischung wurde der Rückstand fünf mal mit je 100 mL Dichlormethan extrahiert, der Großteil des Lösungsmittels destillativ über eine Kolonne entfernt und die eingeeengte Reaktionslösung über Silica filtriert. Die restliche Reaktionslösung wurde vollständig vom Lösungsmittel befreit und analysiert. Die Zielverbindungen konnten nicht isoliert werden.

**Synthese von 4-Oxopentan-1-al 16 nach Swern**

Es wurde nach der Literaturvorschrift verfahren [169]. Die Zielprodukte konnten nachgewiesen, aber nicht säulenchromatographisch oder destillativ isoliert werden. Ein NMR-Spektrum einer klassischen Fraktion nach Trennung über Silica ist dem Anhang (Abbildung 5.10) beigelegt.

## 3.3.4 Wittig-Reaktionen im kontinuierlichen Fluss

## 3.3.4.1 Vorversuche im Batchreaktor

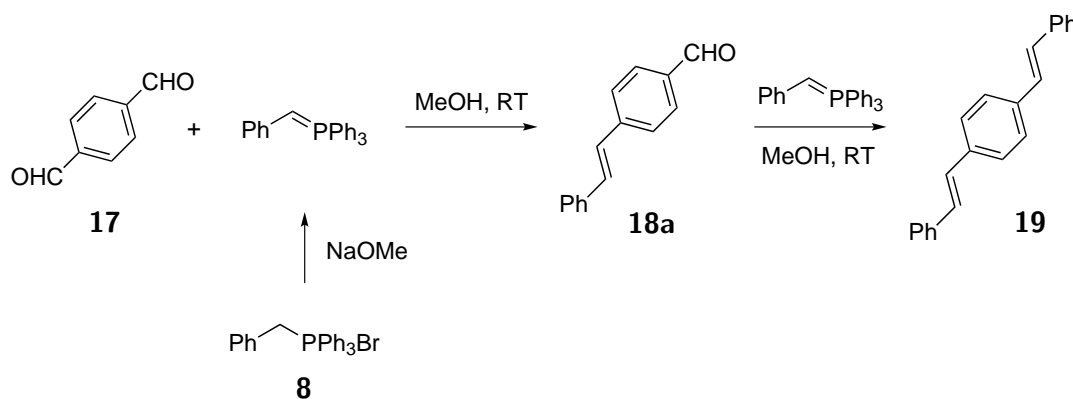
Reaktion von Terephthalaldehyd **17** zu 4-Styrylbenzaldehyd **18**

Abbildung 3.15: Reaktionsgleichung der Reaktion von Terephthalaldehyd **17** mit Benzyltriphenylphosphoniumbromid **8**.

In einem sekurierten Glaskolben wurden 340 mg (0.782 mmol, 1.05 Äq.) **8** und 80.5 mg (1.49 mmol, 2.0 Äq.) Natriummethanolat in 10 mL trockenem Methanol gelöst und für 10 min gerührt. Anschließend wurde eine unter Inertgasbedingungen hergestellte Lösung von 100 mg (0.745 mmol, 1.0 Äq.) **17** in 5 mL trockenem Methanol in einem Guss zugegeben. Nach 15 min konnte kein Reaktionsfortschritt mehr festgestellt werden (Silica, CH:EA; 10:1) und die Reaktion wurde mit 20 mL Wasser versetzt. Der Methanol wurde aus Reaktionsmischung entfernt und die Suspension zweimal mit je 15 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 50 mL Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch (CH:EA, 20:1) aufgetrennt:  $R_f(\mathbf{17}) = 0.7$ ,  $R_f(\mathbf{18a}) = 0.13$ ,  $R_f(\mathbf{18b}) = 0.23$ ,  $R_f(\mathbf{19})$ . 1,4-Distyrylbenzol zeigte kein sauberes Laufverhalten. Die Produkte lassen sich leicht anhand ihrer Fluoreszenz in der Dünnschichtchromatographie unter UV-Licht unterscheiden (360 nm). Isoliert erhalten wurden **18a** und **19**, während **18b** nur in Mischfraktionen gefunden wurde. Die Produktverhältnisse konnten anhand charakteristischer Signale der Reinsubstanzen im NMR-Spektrum (s. Anhang) berechnet werden.

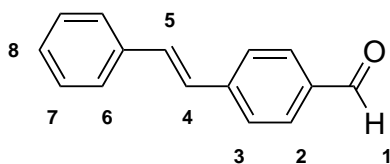


Abbildung 3.16: Strukturformel von 4-Styrylbenzaldehyd **18a** mit Zuordnung der  $^1\text{H-NMR}$  Signale.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz),  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ , (**37a**): 10.0 (s, 1H,  $\text{H}^1$ ), 7.87 (d, 2H,  $^3J = 8 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}^2$ ), 7.65 (d, 2H,  $^3J = 8 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}^3$ ), 7.57-7.54 (m, 2H,  $\text{H}^6$ ), 7.42-7.37 (m, 2H,  $\text{H}^7$ ), 7.34-7.30 (m, 1H,  $\text{H}^8$ ), 7.27 (d, 1H,  $^3J = 16 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}^4$ ), 7.14 (d, 1H,  $^3J = 16 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}^5$ ).

Gaschromatographie, Methode B:  $t_r = 4.24 \text{ min}$

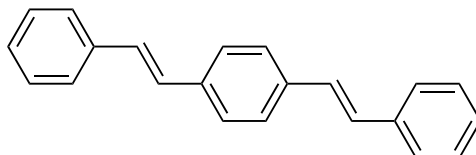


Abbildung 3.17: Strukturformel von 1,4-Distyrylbenzol **19**. Die Zuordnung der NMR-Signale ist nicht eindeutig.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz),  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ , (**19**): 7.54-7.52 (m, *überlagert*, 8H, ), 7.39-7.34 (t, 4H,  $^3J = 6 \text{ Hz}$ ), 7.29-7.24 (m, *überlagert*, 2H), 7.13 (s, 4H).

Gaschromatographie, Methode B:  $t_r = 6.24 \text{ min}$

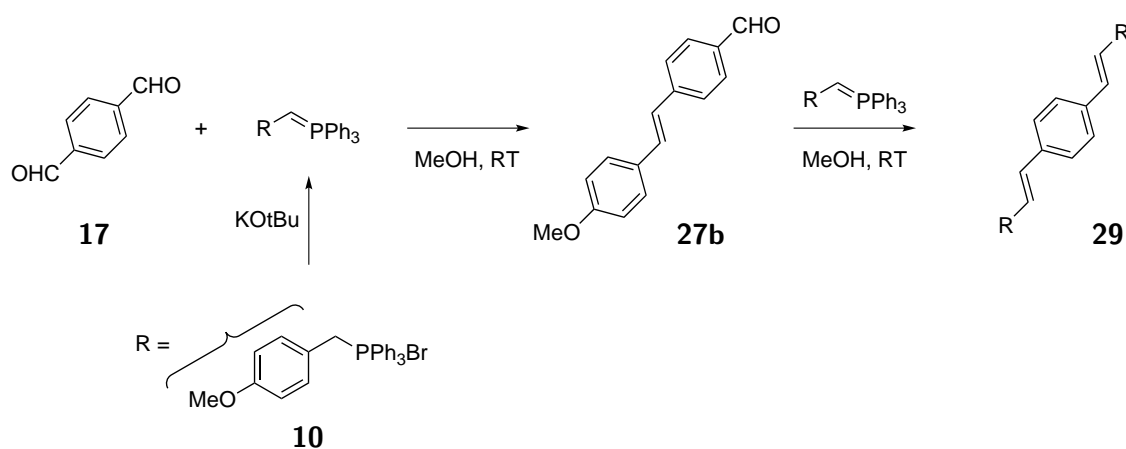
Reaktion von Terephthalaldehyd **17** zu 4-(4-Methoxystyryl)benzaldehyd **27**

Abbildung 3.18: Reaktionsgleichung der Reaktion von Terephthalaldehyd **17** mit (4-Methoxybenzyl)triphenylphosphoniumchlorid **38**.

In einem sekurierten Kolben wurden unter Argon-Atmosphäre 1.31 g (3.13 mmol, 1.4 Äq.) **10** in 40 mL trockenem Methanol gelöst und mit 700 mg (6.27 mmol, 2.8 Äq.) Kalium-*t*-butanolat versetzt. Die Reaktionslösung wurde 25 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Argon-Gegenstrom 300 mg (2.24 mmol, 1 Äq.) **17** hinzugefügt. Zur Reaktionskontrolle wurden nach 1/2/5/10/20 Minuten Proben entnommen. Nachdem das Edukt verbraucht war, wurden ca. 10 mL destilliertes Wasser hinzugefügt und das Methanol/Wasser-Gemisch destillativ vollständig entfernt. Der Rückstand wurde mit 40 mL Toluol versetzt und anschließend mit Wasser extrahiert. Nachdem die wässrigen Phasen einmal mit Toluol gegengeschüttelt worden waren, wurden die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch (CH:Toluol:EA, 10:1:0.5) aufgereinigt. Es wurden drei Fraktionen ( $R_f(\mathbf{27b}) = 0.44$ ,  $R_f(\mathbf{27b}) = 0.32$ ,  $R_f(\mathbf{29}) = 0.56$ ) leuchtend gelber Feststoffe erhalten, deren Ausbeute wegen der entnommenen Proben niedrig war.

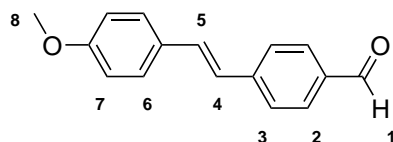


Abbildung 3.19: Strukturformel von (*E*)-4-(4-Methoxystyryl)benzaldehyd **27b**.

Es wurden 210 mg (0.88 mmol, 39% d. Theorie) eines gelben Feststoffes erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz),  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ , (**27b**): 10.05 (s, 1H, H<sup>1</sup>), 7.91 (d, 2H,  $^3J = 9$  Hz, H<sup>2</sup>), 7.69 (d, 2H,  $^3J = 9$  Hz, H<sup>3</sup>), 7.55 (d, 2H,  $^3J = 9$  Hz, H<sup>7</sup>), 7.30 (d, 1H,  $^3J = 18$  Hz, H<sup>4</sup>), 7.07 (d, 1H,  $^3J = 18$  Hz, H<sup>5</sup>), 6.98 (d, 2H,  $^3J = 9$  Hz, H<sup>6</sup>), 3.86 (s, 3H, H<sup>8</sup>).

Gaschromatographie, Methode B:  $t_r = 4.80$  min

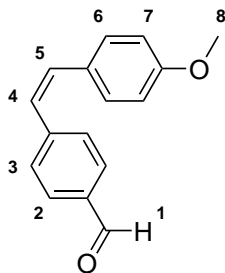


Abbildung 3.20: Strukturformel von (*Z*)-4-(4-Methoxystyryl)benzaldehyd **27a**.

Es wurden 50.0 mg (0.21 mmol, 9% d. Theorie) eines gelben Feststoffes erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz),  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ , (**27a**): 9.96 (s, 1H, H<sup>1</sup>), 7.74 (d, 2H,  $^3J = 9$  Hz, H<sup>2</sup>), 7.43 (d, 2H,  $^3J = 9$  Hz, H<sup>3</sup>), 7.36 (d, 2H,  $^3J = 9$  Hz, H<sup>6</sup>), 7.16 (d, 1H,  $^3J = 9$  Hz, H<sup>7</sup>), 6.96 (d, 1H,  $^3J = 9$  Hz, H<sup>4</sup>), 6.96 (d, 1H,  $^3J = 9$  Hz, H<sup>5</sup>) 3.81 (s, 3H, H<sup>8</sup>).

Gaschromatographie, Methode B:  $t_r = 4.80$  min

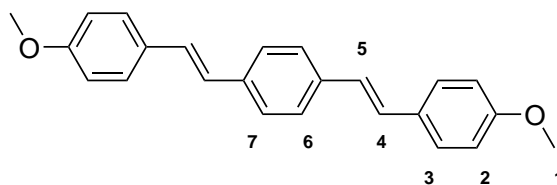


Abbildung 3.21: Strukturformel von 1,4-Di-(4-methoxystyryl)benzaldehyd **29**.

Es wurden 60.0 mg (0.18 mmol, 8% d. Theorie) eines gelben Feststoffes erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz),  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ , (**29**): 7.46 (d, 1H), 7.39-7.31 (m, 8H), 7.19-7.14 (d, 2H), 6.91-6.86 (m, 5H), 6.65-6.55 (m, 5H), 3.91 (s, 6H).

Gaschromatographie, Methode B:  $t_r = 6.20$  min

FD (m/z): Berechnet: 342.46. Gemessen: 342.1387 (83.52%), [M+H] = 343.1485 (16.48%).

### Reaktion von Terephthalaldehyd **17** zu 4-Formylzimtsäureethylester **20**

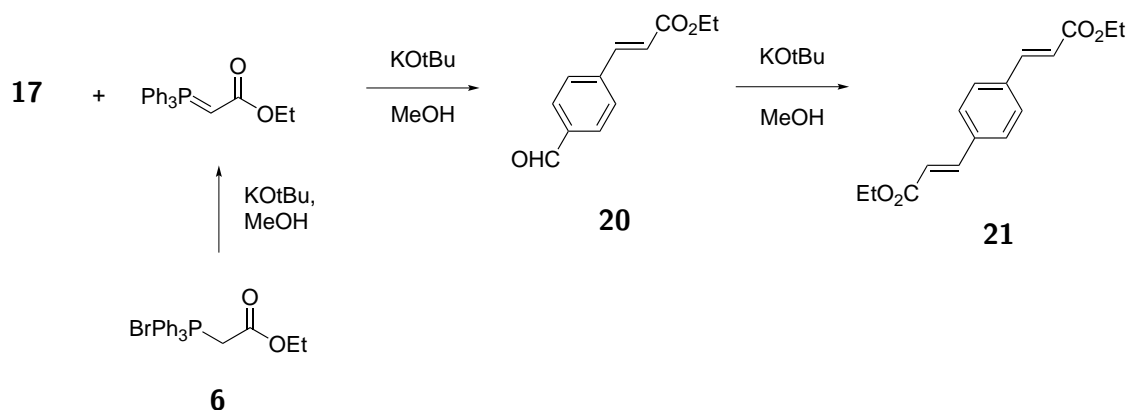


Abbildung 3.22: Reaktionsgleichung der Reaktion von Terephthalaldehyd **17** mit (Ethoxycarbonylmethyl)triphenylphosphoniumbromid **6**.

In 60 mL trockenem Methanol wurden 1.34 g (12.0 mmol, 2 Äq.) Kalium-*t*-butanolat und 2.57 g (6.00 mmol, 1 Äq.) **6** für 30 min unter Wasserausschluss bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 600 mg (4.50 mmol, 1 Äq.) **17** in einem Guss zugegeben und weiter gerührt. Aus der Reaktionslösung fiel ein farbloser Feststoff aus, der nach 2 h filtriert wurde. Im Filtrat konnte nur unreactiertes Edukt nachgewiesen ( $R_f = 0.7$ , CH:EA, 1:1) werden. Der filtrierte Feststoff wurde mit kaltem Methanol gewaschen, getrocknet und über das NMR-Spektrum und die FD-Massenspektrometrie charakterisiert.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz),  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$  (20:1),  $\delta/\text{ppm}$ .: 7.55 (d, 2H,  $^3J = 16$  Hz), 7.46 (s, 4H), 6.39 (d, 2H,  $^3J = 16$  Hz), 3.69 (s, 6H).

FD (m/z): Berechnet: 274.41. Gemessen: 246.12.

Bei dem ausgefallenen Feststoff handelte es sich um (*E,E*)-4-(2-Methoxycarbonylvinyl)-zimtsäuremethylester (s. Anhang Abbildung 5.14).

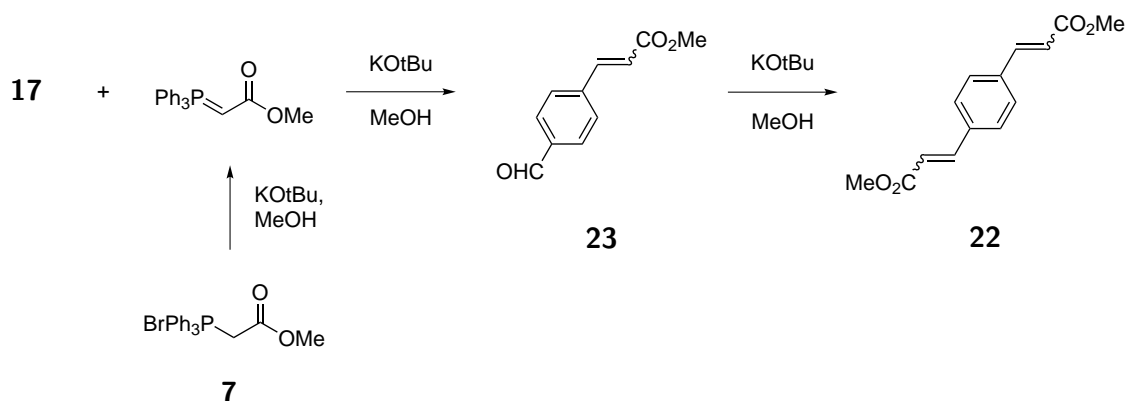
Reaktion von Terephthalaldehyd **17** zu 4-Formylzimtsäuremethylester **23**

Abbildung 3.23: Reaktionsgleichung der Reaktion von Terephthalaldehyd **17** mit (Methoxycarbonylmethyl)triphenylphosphoniumbromid **7**.

In 60 mL trockenem Methanol wurden 1.00 g (8.90 mmol, 2 Äq.) Kalium-*t*-butanolat und 2.23 g (5.40 mmol, 1.2 Äq.) **7** für 30 min unter Wasserausschluss bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 600 mg (4.50 mmol, 1 Äq.) **17** in einem Guss zugegeben und bei 50°C weiter gerührt. Die Reaktion wurde nach 2 h mit 60 mL Wasser abgebrochen. Der Methanol wurde unter vermindertem Druck entfernt, die Suspension zweimal mit 30 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch (Toluol:EA, 12:1) gereinigt. Das Gemisch konnte nicht aufgetrennt werden und bestand aus **17**, den Isomeren des 4-Formylzimtsäuremethylesters **23a,b** und Isomeren des doppelt olefinierten Produktes **22** (s. Anhang).

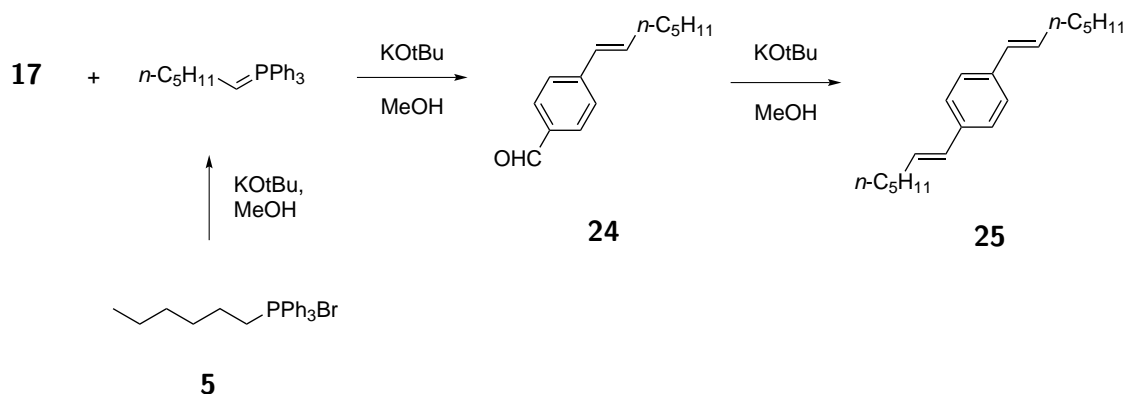
Reaktion von Terephthalaldehyd **17** zu 4-(hept-1-en-1-yl)benzaldehyd **39**

Abbildung 3.24: Reaktionsgleichung der Reaktion von Terephthalaldehyd **17** mit *n*-Hexyltriphenylphosphoniumbromid **5**.

In 20 mL trockenem Methanol wurden 336 mg (3.00 mmol, 2 Äq.) Kalium-*t*-butanolat und 834 mg (1.95 mmol, 1.3 Äq.) **5** für 60 min unter Wasserausschluss bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 201 mg (1.50 mmol, 1 Äq.) **17**, gelöst in 10 mL trockenem Methanol, in einem Guss zugegeben und 3 h bei 45°C weiter gerührt. Die Reaktion wurde nach 2 h abgebrochen, weil der Reaktionsumsatz (Silica, T:EA, 10:1) zu langsam für eine Anwendung im Mikroreaktor war.

### Reaktionen von Benzyltriphenylphosphoniumbromid mit Terephthalaldehyd im kontinuierlichen Fluss

Die Versuche zur Wittig-Reaktion wurden in der unten abgebildeten Anlage durchgeführt (Abbildung 3.25). Sämtliche Kanäle waren 1/16" PTFE Schläuche (ID = 1000  $\mu\text{m}$ ). Das an den Mikromischer angeschlossene T-Stück und die Pumpe für FC-40 wurde für alle Versuche im homogenen Fluss ausgebaut. Bei langen Verweilzeiten musste ein längeres Verweilelement eingebaut werden um die minimale Flussrate nicht zu unterschreiten.

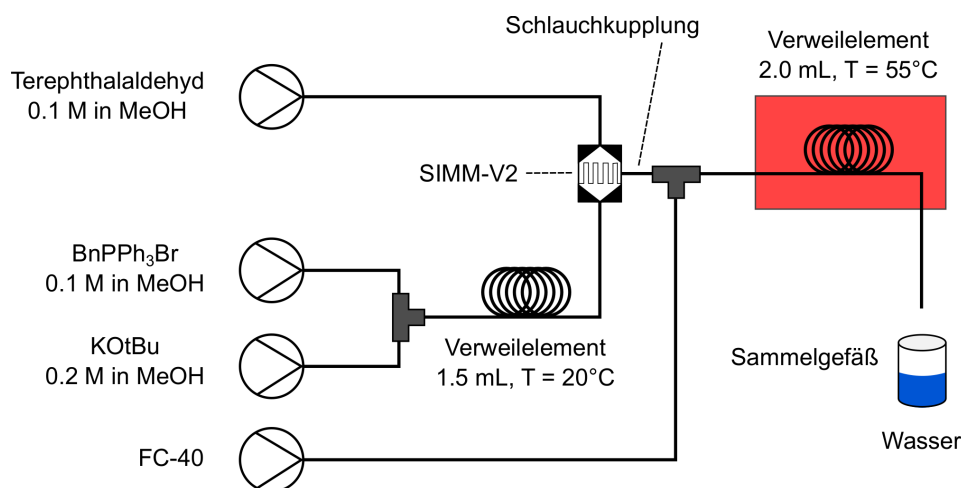


Abbildung 3.25: Darstellung der Anlage für die Reaktion von **8** mit **17** im homogenen und heterogenen Fluss bei 55°C mit einem SIMM-V2 Mischer. <sup>[1]</sup> Nur für zweiphasige Flüsse eingebaut.

Genaue Daten zu den Flussraten der einzelnen Komponenten sind den nachfolgenden Tabellen zu entnehmen.

Tabelle 3.23: Pumpenparameter der Reaktion von **8** mit **17** im homogenen Fluss mit einem 0.5 mL Verweilelement. Die Konzentrationen der Lösungen betragen 0.1 mol L<sup>-1</sup>. Alle Flussraten sind in [mL min<sup>-1</sup>] angegeben. Die Verweilzeit ist mit einem Fehler von  $\pm 1$  min behaftet.

FR( <b>17</b> )	FR( <b>8</b> )	FR(NaOMe) <sup>a</sup>	FR <sub>ges</sub>	VZ / min
1.1	1.1	1.1	3.3	0.15
0.5	0.5	0.5	1.5	0.33
0.3	0.3	0.3	0.9	0.50
0.2	0.2	0.2	0.6	0.80
0.1	0.1	0.1	0.3	1.20
0.4	0.4	0.4	1.2	1.75 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> c = 0.2 M.

<sup>b</sup> 2.0 mL Verweilelement.

Tabelle 3.24: Pumpenparameter der Reaktion von **8** mit **17** im heterogenen Fluss mit einem 0.5 mL Verweilelement. Die Konzentrationen der Lösungen betragen  $0.1 \text{ mol L}^{-1}$ . Alle Flussraten sind in  $[\text{mL min}^{-1}]$  angegeben. Die Verweilzeit ist mit einem Fehler von  $\pm 1 \text{ min}$  behaftet..

FR(FC-40)	FR( <b>17</b> )	FR( <b>8</b> )	FR(NaOMe) <sup>a</sup>	FR <sub>ges</sub>	VZ / min
2.1	0.40	0.40	0.40	3.3	0.15
1.0	0.15	0.15	0.15	1.5	0.33
0.7	0.10	0.10	0.10	0.9	0.50
1.4	0.20	0.20	0.20	0.6	0.80 <sup>b</sup>
1.1	0.15	0.15	0.15	0.3	1.20 <sup>b</sup>
0.8	0.10	0.10	0.10	1.2	1.75 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>  $c = 0.2 \text{ M}$ .

<sup>b</sup> 2.0 mL Verweilelement.

### 3.3.5 Reaktionen von 4-Methoxybenzyltriphenylphosphoniumchlorid und Terephthalaldehyd im kontinuierlichen Fluss

#### Untersuchung des Reaktionsverlaufs in Abhängigkeit von der Verweilzeit

Der zeitabhängige Reaktionsverlauf der Reaktion von **10** mit **17** (Abbildung 3.18) wurde in der unten abgebildeten Anlage (Abbildung 3.26) durchgeführt. Die Pumpensoftware des Fraunhofer ICT-IMM steuerte die Spritzenpumpen und gab die jeweilige Flussrate der Edukte vor. Die Flussrate für die fluorierte Phase (FC-40) blieb konstant. Daraus resultierten zwar unterschiedliche Slug-Längen, diese verursachten aber nur eine vernachlässigbare Verweilzeitverteilung. Der Fraktionssammler wurde über einen Mikrocontroller (Programmiercode in Kapitel 5.1.2) so gesteuert, dass dieser 1.2 Verweilzeiten als Vorlauf verwarf und für 2.2 Verweilzeiten Proben in Reagenzgläsern sammelte. Die Anlage wurde nach jeder Messreihe gespült und ein neues Mischersystem (SIMM-V2, T-Stück) und/oder Flussmuster (homogen, heterogen) eingebaut.

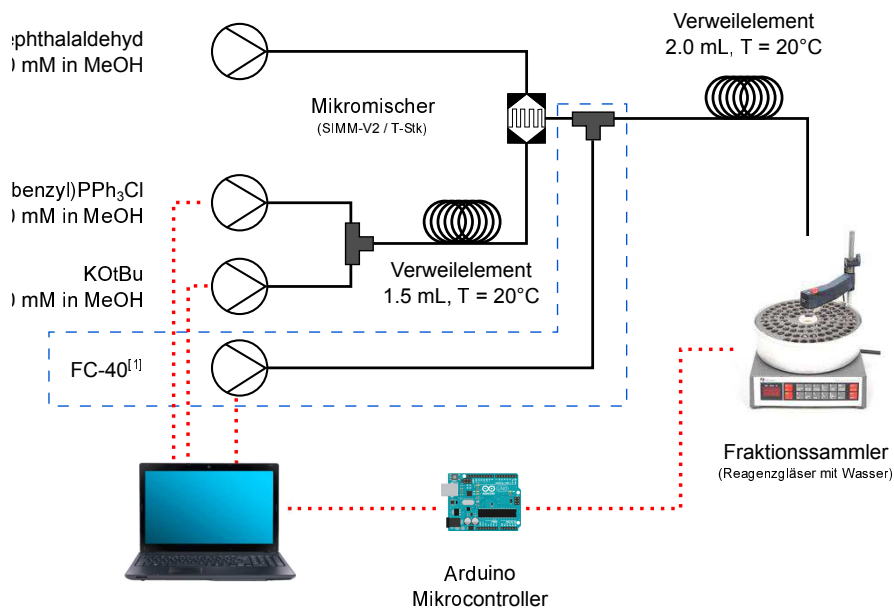


Abbildung 3.26: Darstellung der automatisierten Anlage für die Reaktion von **10** mit **17** bei  $22^{\circ}\text{C}$  mit einem SIMM-V2 oder T-Mischer. Die Pumpen und der Probensammler wurden über einen Laptop und einen Mikrocontroller gesteuert.<sup>[1]</sup> Nur für zweiphasige Flüsse eingebaut.

Die Flussraten der einzelnen Pumpen sind in Tabelle Tabelle 3.25 aufgeführt. Die Pumpen der Edukte und der Base förderten mit jeweils identischen Flussraten. Wenn eine homogene Reaktionslösung gefördert wurde, teilte sich die Flussrate der fluorierten Phase ( $0.2 \text{ ml min}^{-1}$ ) gleichmäßig auf die anderen Phasen auf.

Tabelle 3.25: Pumpenparameter der Reaktion von **10** mit **17** im kontinuierlichen Fluss mit wechselnden Mischern und Flussraten (VE = 2.0 mL). Die Konzentrationen der Eduktlösungen betragen 50 mmol L<sup>-1</sup> (100 mmol L<sup>-1</sup> für KOtBu). Alle Flussraten sind in [mL min<sup>-1</sup>] angegeben. Die Verweilzeiten sind mit einer Unsicherheit von ±5 s behaftet.

Flussmuster	FR( <b>17</b> ) <sup>a</sup>	FR <sub>ges</sub>	VZ / s
homogen	0.89	2.67	45
	0.67	2.01	60
	0.44	1.32	91
	0.33	0.99	121
	0.27	0.81	148
	0.22	0.66	182
	0.17	0.51	235
heterogen	0.82	2.67 <sup>b</sup>	45
	0.60	2.01 <sup>b</sup>	60
	0.37	1.32 <sup>b</sup>	91
	0.26	0.99 <sup>b</sup>	121
	0.20	0.81 <sup>b</sup>	148
	0.15	0.66 <sup>b</sup>	182
	0.10	0.51 <sup>b</sup>	235

<sup>a</sup> = FR(**10**) = FR(KOtBu).

<sup>b</sup> FR(FC-40) = 0.2 ml min<sup>-1</sup>.

### Untersuchung des Reaktionsverlaufs in Abhängigkeit von der Mischeffizienz

Die Abhängigkeit der Wittig-Reaktion mit **10** wurde mit der in Abbildung 3.27 gezeigten Anlage durchgeführt. Alle verwendeten Pumpen und Mikromischer waren identisch zu den Versuchen in Abbildung 3.26.

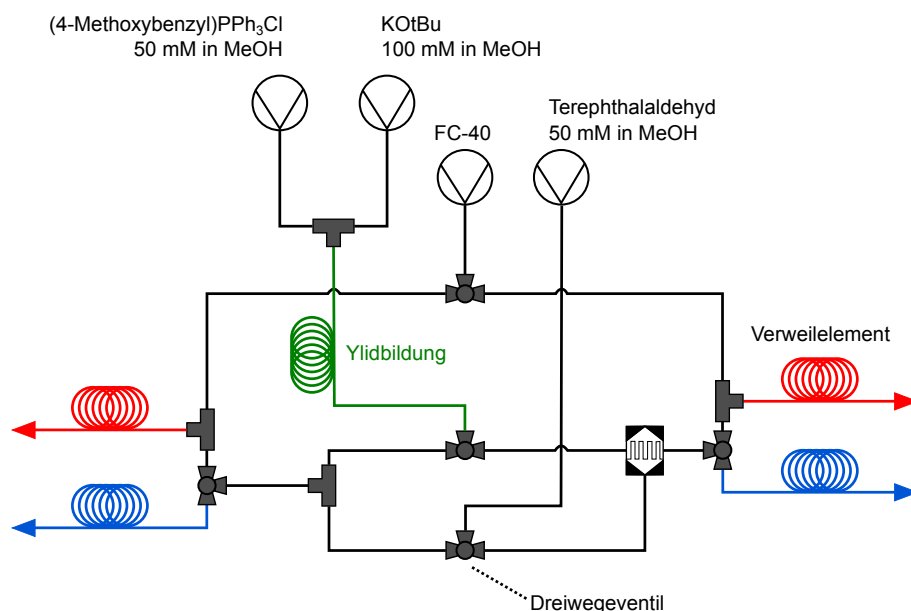


Abbildung 3.27: Flusschema der Anlage für die Reaktion von **10** mit **17**. Die Dreiwegeventile steuern welchen Pfad die Reaktionslösung im integrierten System der vier Flussmuster nimmt. Die Kanäle für homogene (blau) und heterogene (rot) Reaktionsführung sind eingefärbt.

Die Flussraten der einzelnen Pumpen sind in Tabelle 3.26 aufgeführt. Die Flussrate der fluorierten Phase in den zweiphasigen Versuchen betrug konstant  $0.3 \text{ ml min}^{-1}$ . Alle Flussraten blieben innerhalb einer Mischer/Flussmuster-Kombination konstant, da die Verweilzeit nur über wechselnde Verweilelemente gesteuert wurde.

Tabelle 3.26: Pumpenparameter der Reaktion von **10** mit **17** im kontinuierlichen Fluss in einer Anlage mit integrierten Mischern und Flussmustern zur Untersuchung der Mischabhängigkeit. Die Konzentrationen der Eduktlösungen betragen  $50 \text{ mmol L}^{-1}$  ( $100 \text{ mmol L}^{-1}$  für KOtBu). Alle Flussraten sind in  $[\text{mL min}^{-1}]$  angegeben. Die Verweilzeiten sind mit einer Unsicherheit von  $\pm 5 \text{ s}$  behaftet.

Mischer	Fluss	FR( <b>17</b> ) <sup>a</sup>	FR <sub>ges</sub>	VE / mL	VZ / s <sup>c</sup>
SIMM-V2	homogen	0.5	1.5	0.0	8
		0.5	1.5	0.2	15
		0.5	1.5	0.5	28
		0.5	1.5	0.9	43
		0.5	1.5	1.5	68
		0.5	1.5	2.0	88
	heterogen	0.4	1.5 <sup>b</sup>	0.0	8
		0.4	1.5 <sup>b</sup>	0.2	15
		0.4	1.5 <sup>b</sup>	0.5	28
		0.4	1.5 <sup>b</sup>	0.9	43
		0.4	1.5 <sup>b</sup>	1.5	68
		0.4	1.5 <sup>b</sup>	2.0	88
T-Stk	homogen	0.5	1.5	0.0	8
		0.5	1.5	0.2	15
		0.5	1.5	0.5	28
		0.5	1.5	0.9	43
		0.5	1.5	1.5	68
		0.5	1.5	2.0	88
	heterogen	0.4	1.5	0.0	23
		0.4	1.5 <sup>b</sup>	0.2	31
		0.4	1.5 <sup>b</sup>	0.5	43
		0.4	1.5 <sup>b</sup>	0.9	58
		0.4	1.5 <sup>b</sup>	1.5	83
		0.4	1.5 <sup>b</sup>	2.0	103

<sup>a</sup> = FR(**10**) = FR(KOtBu).

<sup>b</sup> FR(FC-40) =  $0.3 \text{ ml min}^{-1}$ .

<sup>c</sup> Die wechselnden Verweilzeiten sind auf die Totvolumina der Anlagenteile zurückzuführen.



## Kapitel 4

# Zusammenfassung und Ausblick

### 4.1 Zusammenfassung und Ausblick

Diese Dissertation beschäftigt sich mit der Durchführung chemischer Reaktionen im Fluss und behandelt Methoden um Reaktionen an organischen Molekülen auf nicht-klassische Art und Weise zu beeinflussen. Die Besonderheit dieser Methoden beruht darauf, dass rein über die präzise Kontrolle der Umgebungsparameter auf die Reaktionen eingewirkt wird und die Reaktivität nicht -wie üblich- über chemische Effekte gesteuert wird. Die Forschungsarbeit bestand dabei zu gleichen Teilen aus Grundlagenforschung, in der zuvor unbekannte Prozesse aus nicht verwandten Teilgebieten der Chemie geschaffen werden, und Prozessintensivierung, bei der bekannte Prinzipien auf neue Probleme angewandt werden.

Dabei unterteilt sich die Arbeit in zwei Blöcke: Zum einen wird gezeigt wie reaktive, bifunktionelle Moleküle selektiv an einer Funktionalität umgesetzt werden können und zum anderen wird beschrieben, wie eine Reaktionsbeschleunigung über chemisch inerte, aber physiko-chemische aktive Phasengrenzflächen möglich ist. In beiden Teilen werden erfolgreich die Vorteile der Mikrochemie ausgenutzt um Reaktionen über die Miniaturisierung der Reaktionsgefäße zu beeinflussen.

Im ersten Teil wird eine selektive Wittig-Olefinierung an dem bifunktionellen Aldehyd Terephthalaldehyd behandelt. Die Überreaktion an der zweiten funktionellen Gruppe kann im Batch nicht unterdrückt werden und senkt die Selektivität. Die Ursache für solche sequentiellen Nebenreaktionen liegt entweder in Konzentrationsgradienten (mischkontrolliert) innerhalb der Reaktionsmischung oder einer unpräzisen Kontrolle der Reaktionszeit (kinetisch kontrolliert). Für beide Fälle bietet die Mikrochemie Lösungen, die miteinander gekombiniert wurden, um den dominierenden Effekt zu herauszuarbeiten.

Die Olefinierung an Terephthalaldehyd konnte als eine mischkontrollierte Reaktion identifiziert werden, da ihre Selektivität beim Einsatz von Hochleistungsmischern steigt. Nach der Optimierung der Parameter konnten 4-Styrylbenzaldehyd und 4-(4-Methoxystyryl)benzaldehyd in 90%iger und 100%iger Selektivität erhalten werden. In beiden Reaktionen bewirkte die Verwendung von Mikromischern außerdem einen schnelleren Umsatz des Eduktes, wobei Terephthalaldehyd in nur 8 Sekunden zum 4-(4-Methoxystyryl)benzaldehyd umgesetzt werden konnte. Damit konnte eine erfolgreiche Verschiebung des kinetisch kontrollierbaren Regimes erreicht werden und die Reaktionsgeschwindigkeit näher an ihr kinetisches Limit gebracht werden. Die Durchführung der Reaktion im zweiphasigen Fluss hatte keinen Einfluss auf deren Selektivität und Umsatz, womit eine Abhängigkeit von der Reaktionszeit ausgeschlossen werden konnte.

Die Methodik der Kreuzkombination von kinetischen und Mischeffekten stellte sich als effektives Mittel heraus um die Triebkraft einer unselektiven Reaktion zu identifizieren.

Der zweite Teil der Dissertation zeigt die Vorteile der Durchführung von [4+2]-Cycloadditionen in dreiphasigen Doppemulsionen. Die Forschungsarbeiten verbinden die solvophobe Wirkung von Wasser und perfluorierten Flüssigkeiten in Cycloadditionen mit der Herstellung monodisperser Kern/Hülle-Doppemulsionen in mikrostrukturierten Anlagen. Durch die solvophoben Effekte wird an der Phasengrenzfläche Druck auf die Reaktion ausgeübt, welcher die Reaktion beschleunigt. Die entwickelte Methode ermöglicht es, eine weitere Phasengrenze im Inneren der Reaktionslösung einzufügen und so die beschleunigenden Grenzflächeneffekte additiv zu kombinieren.

Es wurde ein direkter Zusammenhang zwischen der Größe des in der Reaktionslösung (Hülle) eingeschlossenen Kerntropfens und dem Reaktionsumsatz gefunden. Die sukzessive Vergrößerung des Kerntropfens verdoppelt die Reaktionsgeschwindigkeit der Cycloaddition. Eine zusätzliche Steigerung des Umsatzes um 60% wird erreicht, wenn die Reaktionsmischung über eine gravitationsinduzierte Bewegung des Kerntropfens gemischt wird. Der innerste Tropfen fungiert dabei als Ersatz für einen Rührfisch und erhöht den Massentransfer innerhalb der Reaktionslösung.

Im Vergleich eines zweiphasigen Slug Flows mit der ungerührten und gerührten Doppemulsion wurde der Effekt bewiesen. Ein Wechsel vom Slug Flow zu einer Doppemulsion verdoppelte die Reaktionsgeschwindigkeit, während aktives Mischen der Reaktionslösung noch einmal eine 50%ige Steigerung brachte. Im direkten Vergleich mit dem Slug Flow wird die Reaktionsgeschwindigkeit in der gerührten Doppemulsion um das 2.5-fache beschleunigt. Zusätzlich zu den kinetischen Effekten verschiebt sich die Gleichgewichtskonstante der Reaktion zu höheren Umsätzen wenn solvophobe Effekte genutzt werden. Dieser Effekt muss noch in weiteren Versuchen vollständig bewiesen werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit dienen als Grundlage für weitere Forschungsarbeiten. Die selektive Mono-Olefinierung an Terephthalaldehyd kann als erster Schritt in einer zweistufigen Eintopfreaktion verwendet werden. Als Folgeschritte kommen alle Reaktion an Aldehyden in Frage, die im basischen alkoholischen Milieu durchgeführt werden. Unter Einsatz eines Wasserfängers könnten an der verbleibenden Aldehydfunktion Imine gebildet werden oder Kondensationsreaktionen mit Malonsäurederivaten durchgeführt werden. Die Leistungsfähigkeit der vorgestellten Methode wird sich in Eintopfreaktion zeigen, wenn kein Zwang mehr besteht Schutzgruppen benutzen zu müssen.

Die Beschleunigung von Cycloadditionen über solvophobe Effekte scheint auf den ersten Blick keinen konkreten Nutzen für die organische Chemie zu haben. Es ist aber wichtig die gezeigte Methodik vor dem Hintergrund zu betrachten, dass nur das negative Reaktionsvolumen ausgenutzt wird, und dies nicht auf Cycloadditionen beschränkte ist. Da grundsätzlich jede Reaktion mit negativem Reaktions- beziehungsweise Aktivierungsvolumen von den solvophoben Effekten beeinflusst werden kann und der Prozess keinerlei chemischen Reagenzien oder hohe Temperaturen benötigt, sind Reaktionen an komplexen und fragilen Molekülen eine Einsatzmöglichkeit.



# Kapitel 5

## Anhang

### 5.1 Olefinierungsreaktionen an bifunktionellen Molekülen

#### 5.1.1 NMR-Spektren

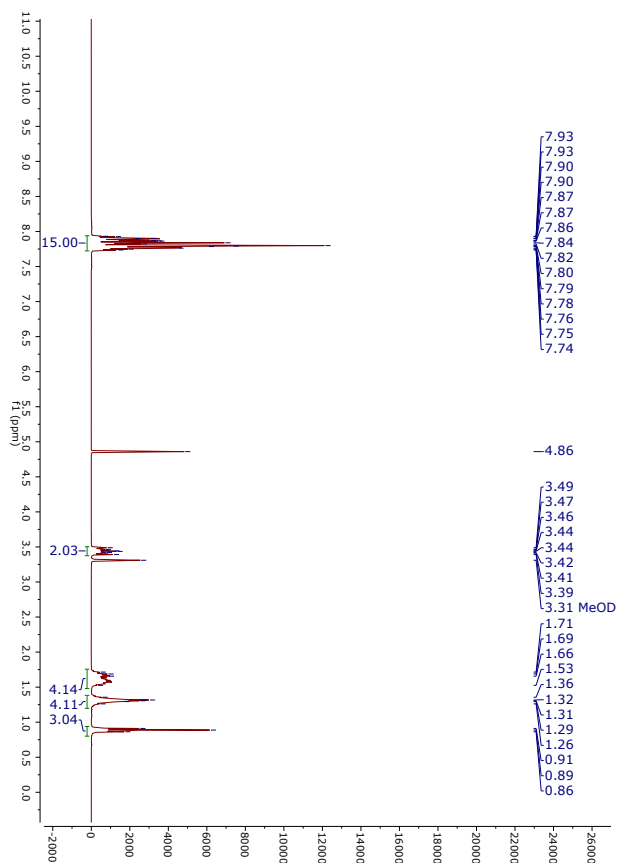


Abbildung 5.1:  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum von Hexyltriphenylphosphoniumbromid **5** in  $d^4\text{-MeOH}$ .

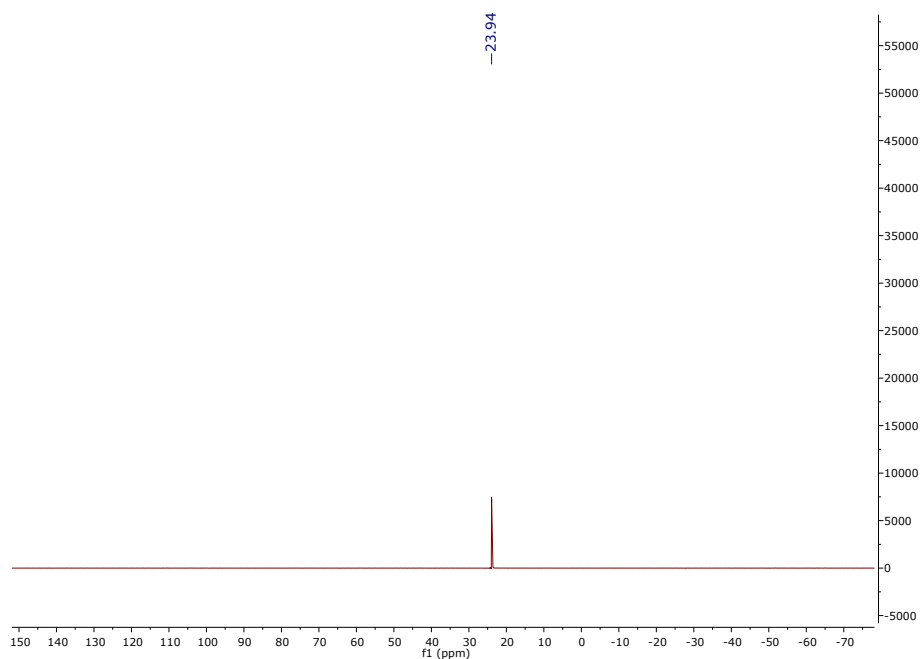


Abbildung 5.2:  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektrum von Hexyltriphenylphosphoniumbromid **5** in  $d^4$ -MeOH.

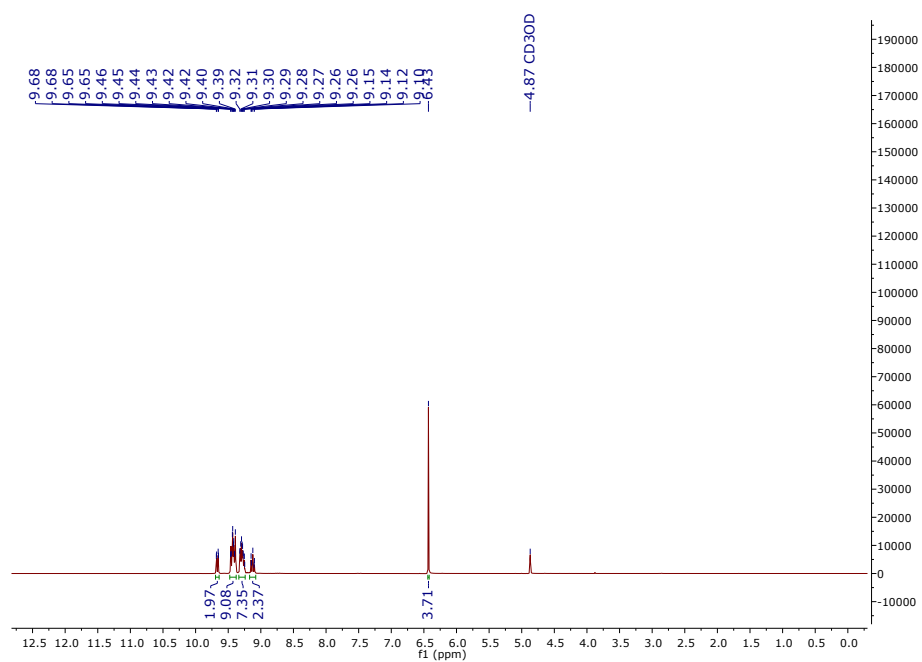


Abbildung 5.3:  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum von Phenacyltriphenylphosphoniumbromid **9** in  $d^4$ -MeOH.

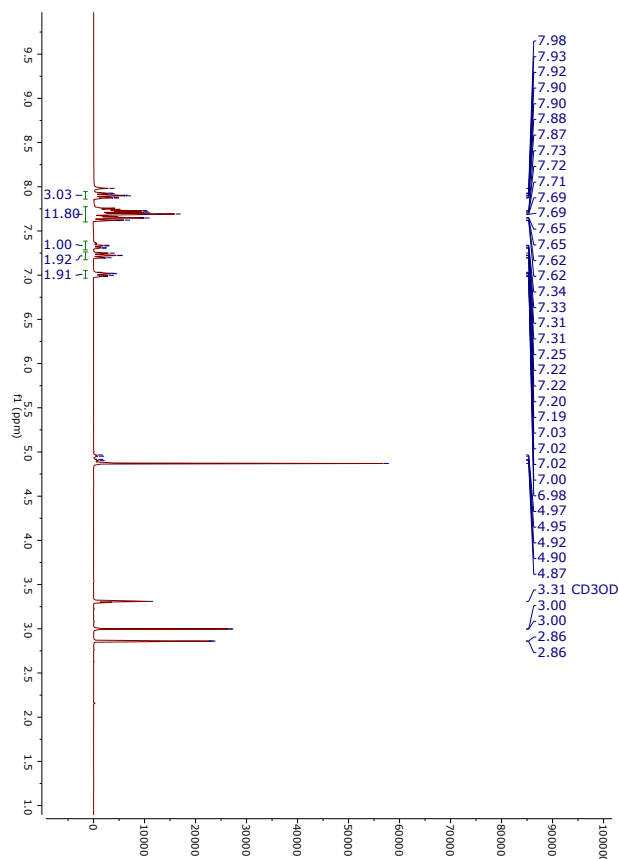


Abbildung 5.4:  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum von Benzyltriphenylphosphoniumbromid **8** in  $d^4$ -MeOH.

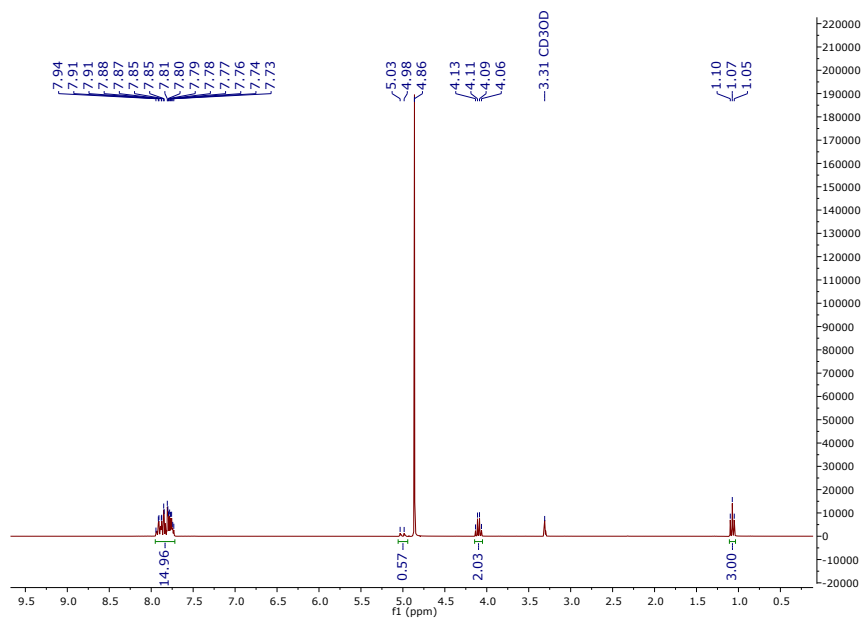


Abbildung 5.5:  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum von (Ethoxycarbonylmethyl)triphenylphosphoniumbromid **6** in  $d^4$ -MeOH.

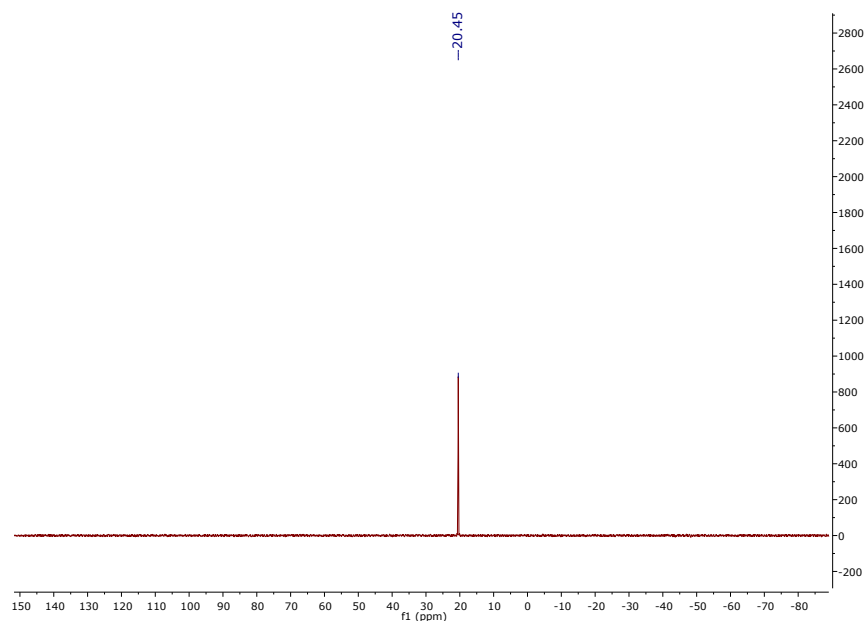


Abbildung 5.6:  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektrum von (Ethoxycarbonylmethyl)triphenylphosphoniumbromid **6** in  $d^4$ -MeOH.

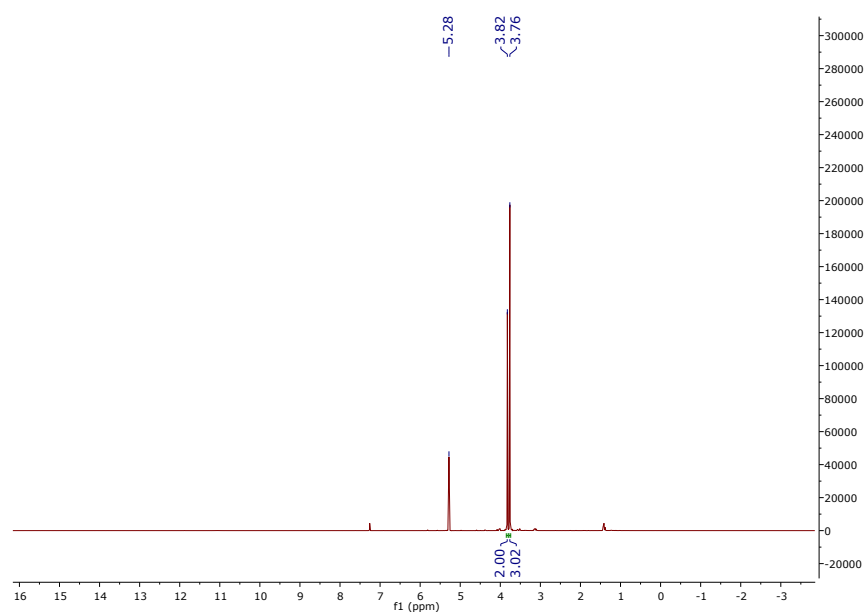


Abbildung 5.7:  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum von 2-Bromessigsäuremethylester **34** in  $\text{CDCl}_3$ .

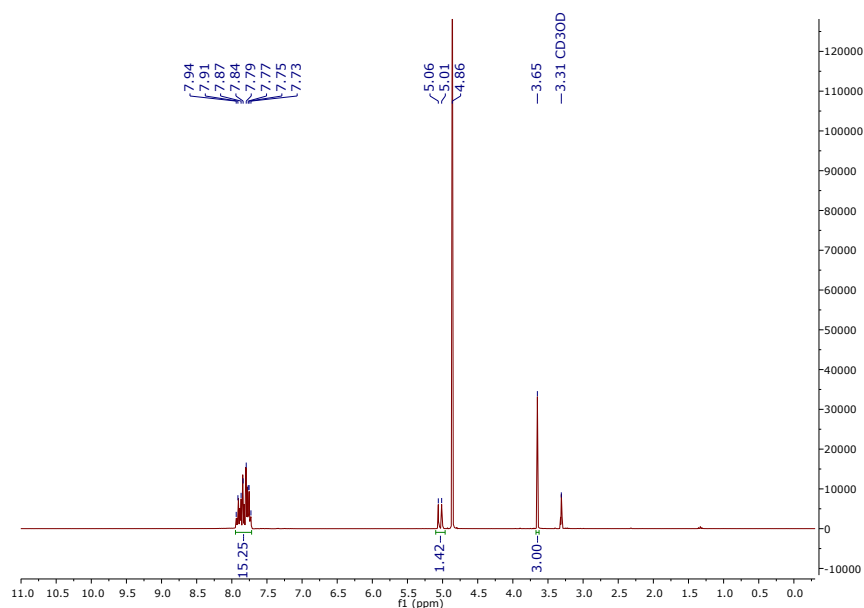


Abbildung 5.8:  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum von (Methoxycarbonylmethyl)triphenylphosphoniumbromid **7** in  $d^4\text{-MeOH}$ .

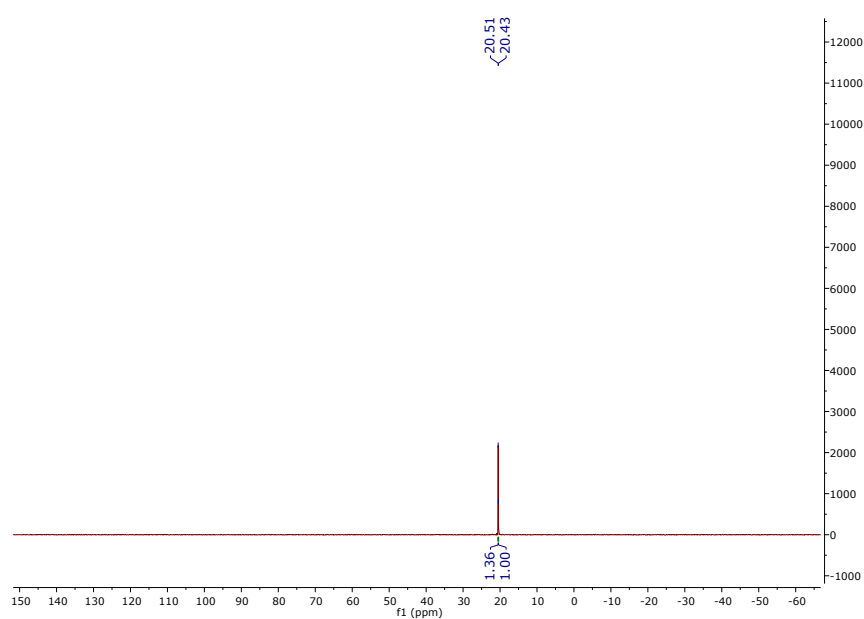


Abbildung 5.9:  $^{31}\text{P-NMR}$  Spektrum von (Methoxycarbonylmethyl)triphenylphosphoniumbromid **7** in  $d^4\text{-MeOH}$ .

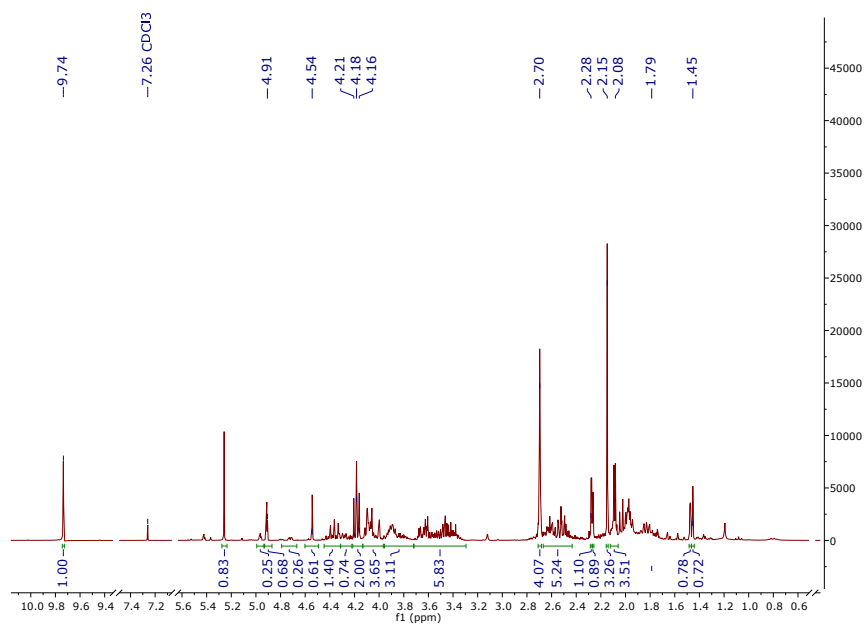


Abbildung 5.10: <sup>1</sup>H-NMR Spektrum der Reaktionsmischung einer beispielhaften Synthese von 4-Oxopentan-1-al **16** nach Swern in CDCl<sub>3</sub>.

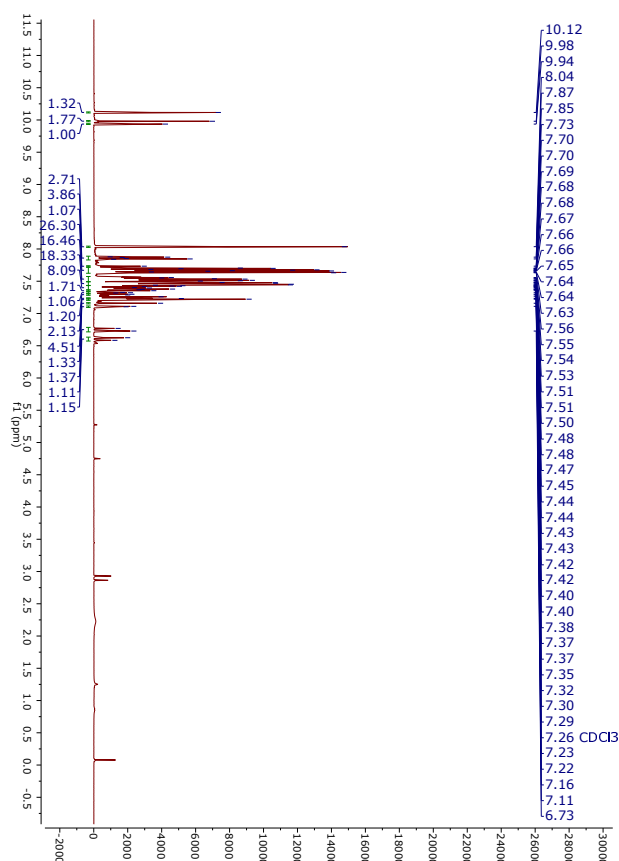
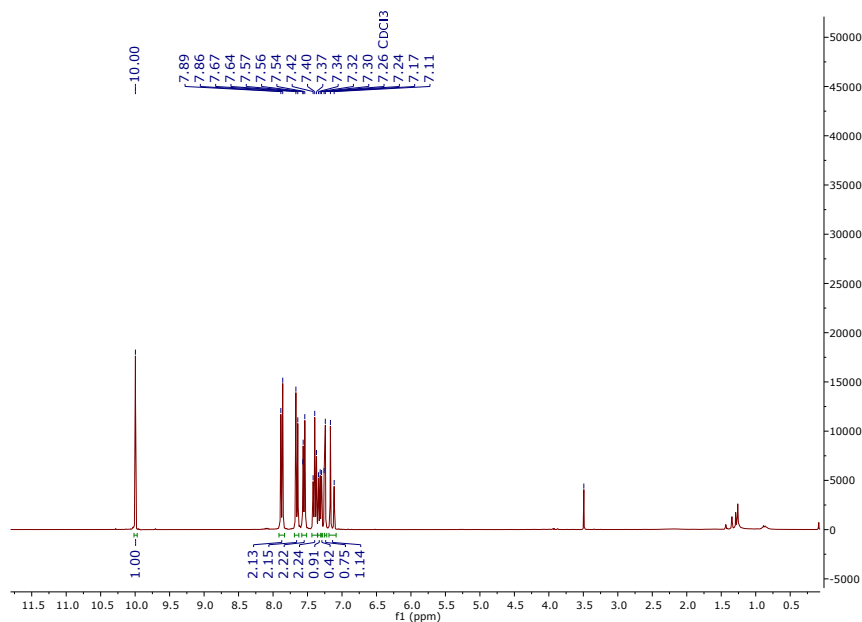
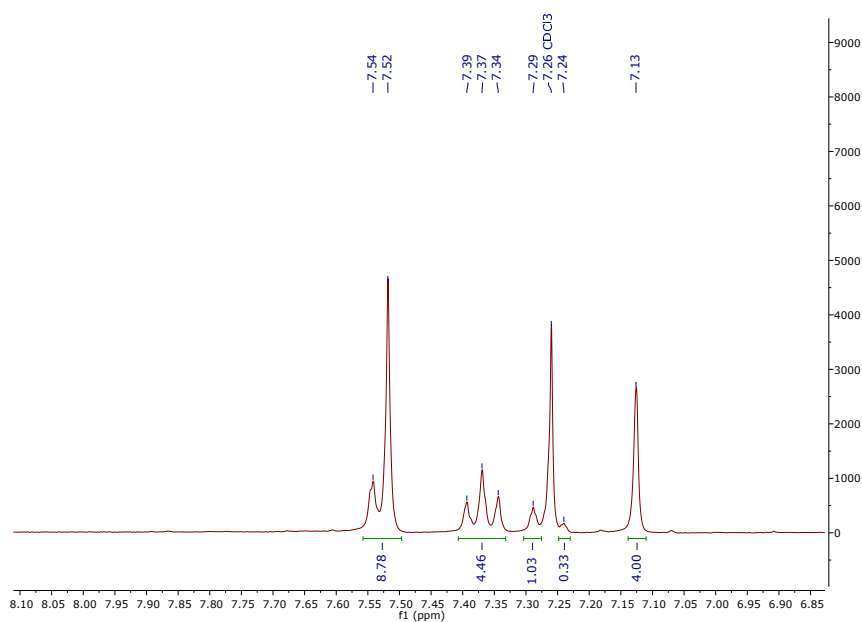


Abbildung 5.11: <sup>1</sup>H-NMR Spektrum der Reaktionsmischung (Batch) von Abbildung 3.15 in CDCl<sub>3</sub>.

Abbildung 5.12: <sup>1</sup>H-NMR Spektrum von (*E*)-4-Styrylbenzaldehyd **18a** in CDCl<sub>3</sub>.Abbildung 5.13: <sup>1</sup>H-NMR Spektrum von 1,4-Styrylbenzol **19** in CDCl<sub>3</sub>.

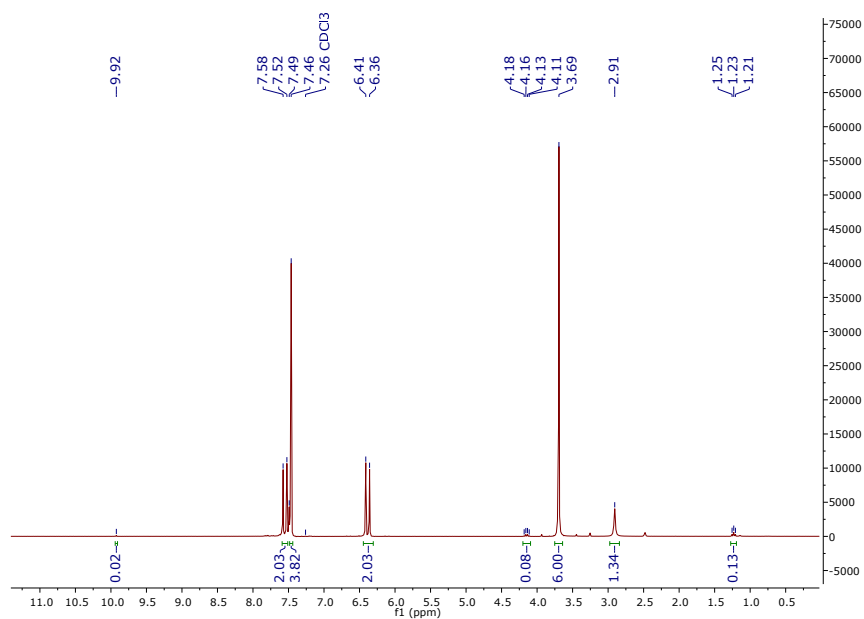


Abbildung 5.14: <sup>1</sup>H-NMR Spektrum von (E,E)-4-(2-Methoxycarbonylvinyl)zimtsäuremethylester **22** in CDCl<sub>3</sub>.

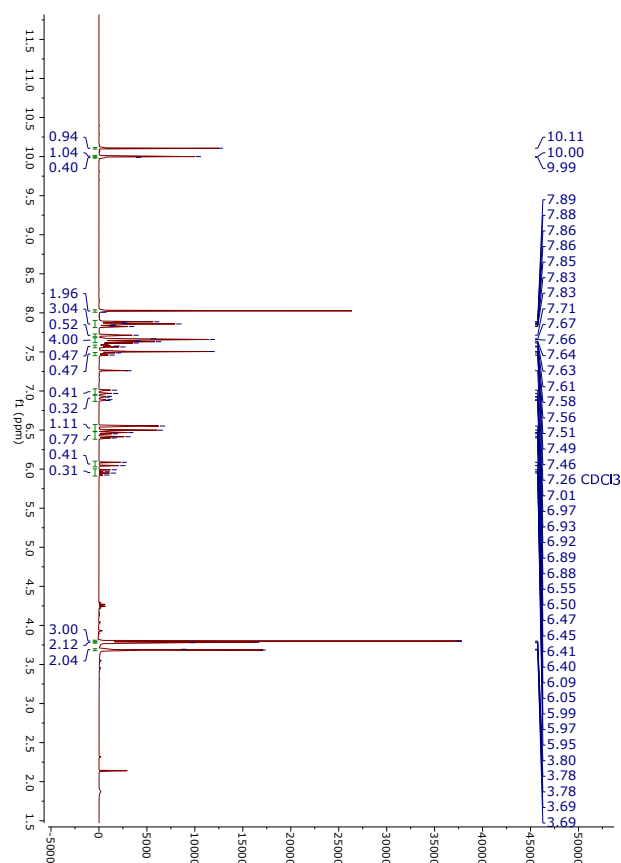


Abbildung 5.15: <sup>1</sup>H-NMR Spektrum der nicht trennbaren Reaktionsmischung von **17** und **7** in CDCl<sub>3</sub>.

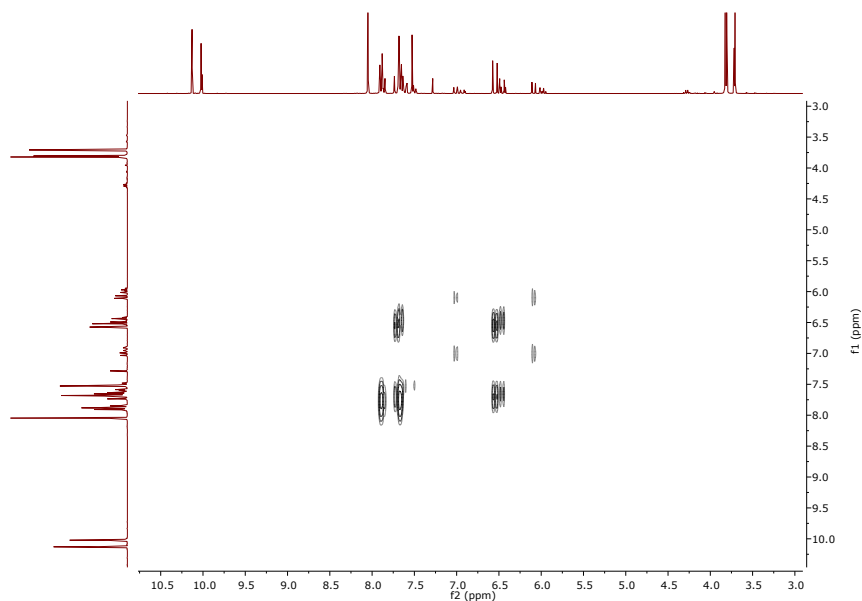


Abbildung 5.16:  $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY Spektrum der nicht trennbaren Reaktionsmischung von **17** und **7** in  $\text{CDCl}_3$ .

### 5.1.2 Programmiercode für den Mikrocontroller

Der Programmcode für den Fraktionssammler in 2.1.3.3 lautete:

```

/*
  Fraktionssammler Arduino Quelltext
*/
// Anzahl der Reagenzgläser , maximal 90
int reagenzglas = 80;

// Zeitabstand in Sekunden , minimal 5 Sekunden
int zeitabstand [90] = { 109,25,25,25,25,25,25,25,25,145,
                        33,33,33,33,33,33,33,33,178,41,
                        41,41,41,41,41,41,41,218,50,50,
                        50,50,50,50,50,50,282,65,65,65,
                        65,65,65,65,65,60,60,60,60,60,
                        60,60,60,60,60,60,60,60,60,60,
                        60,60,60,60,60,60,60,60,60,60,
                        60,60,60,60,60,60,60,60,60,60};

long counter = 0;

void setup() {
  Serial.begin(9600);

```

```
pinMode(11, OUTPUT);
pinMode(12, OUTPUT);
pinMode(13, OUTPUT);
analogWrite(11, 255);
}

void loop() {
  digitalWrite(12, LOW);
  digitalWrite(13, LOW);
  for (int anzahl = 0; anzahl < reagenzglas; anzahl++) {
    for (long zeit = 0; zeit < (zeitabstand[anzahl]*10); zeit++) {
      if (counter > ((zeitabstand[anzahl]*10)-3)) {
        analogWrite(11, 0);
        digitalWrite(13, HIGH);
      }
      else {
        digitalWrite(13, LOW);
      }
      if (counter == ((zeitabstand[anzahl]*10)-1)) {
        analogWrite(11, 255);
        counter = 0;
      }
      else {
        counter++;
      }
      delay(100);
      int rueckmeldung = analogRead(A0);
      Serial.println(rueckmeldung);
    }
  }
}
```

Listing 5.1: Quelltext Fraktionssammler

## 5.2 Diels-Alder Reaktionen in Doppelemulsionen

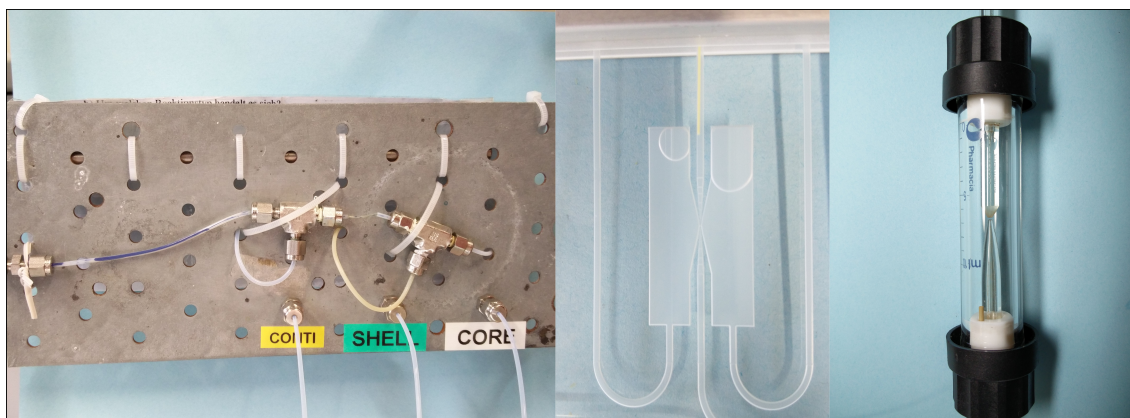


Abbildung 5.17: Reaktoren zur Generation von Doppelemulsionen, von links nach rechts: Tube-in-Tube-in-Tube Anlage, Flussfokussierung mit senkrechtem Zustrom und Flussfokussierung mit Gegenstrom.

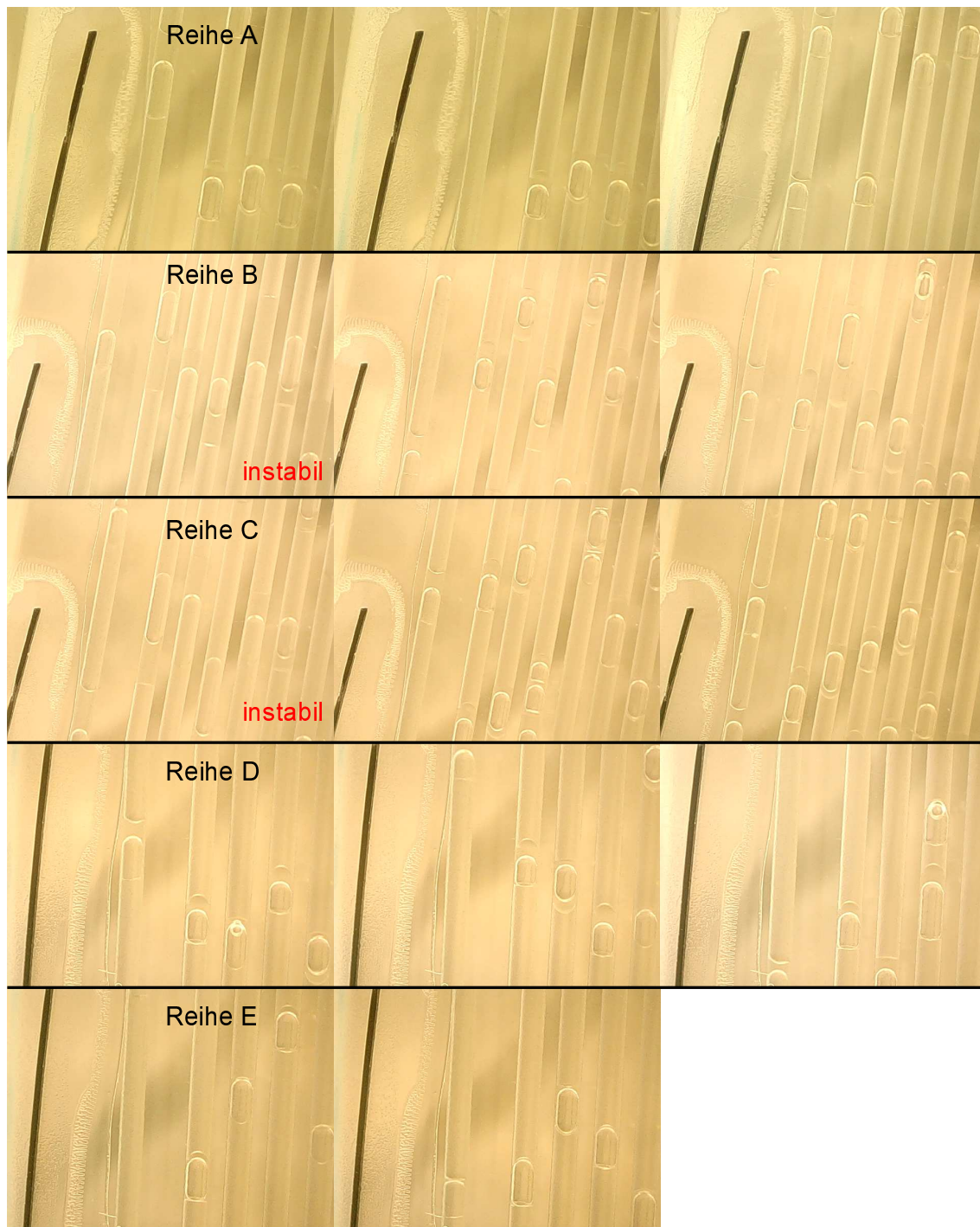


Abbildung 5.18: Originalbilder der Versuchsreihen A-E in Kapitel 2.2.4.1.

# Literaturverzeichnis

- [1] F. Darvas, G. Darmán, V. Hessel, *Flow Chemistry - Volume 1*, 1st ed., 1–295 , De Gruyter, Berlin/Boston, **2014**.
- [2] B. Zheng, J. D. Tice, L. S. Roach, R. F. Ismagilov, *Angewandte Chemie - International Edition*, **2004**, *43*, 19, 2508–2511.
- [3] A. Wainright, U. T. Nguyen, T. Bjornson, T. D. Boone, *Electrophoresis*, **2003**, *24*, 21, 3784–3792.
- [4] R. S. Ramsey, J. M. Ramsey, *Analytical Chemistry*, **1997**, *69*, 13, 2617.
- [5] N. Kockmann, M. Gottsponer, B. Zimmermann, D. M. Roberge, *Chemistry - A European Journal*, **2008**, *14*, 25, 7470–7477.
- [6] F. Darvas, G. Dormán, V. Hessel, *Flow Chemistry - Volume 2*, 1st ed., De Gruyter, Berlin/Boston, **2014**.
- [7] R. L. Hartman, J. P. McMullen, K. F. Jensen, *Angewandte Chemie - International Edition*, **2011**, *50*, 33, 7502–7519.
- [8] K. Abi-samra, **2014**, , November 2016.
- [9] M. He, J. S. Edgar, G. D. M. Jeffries, R. M. Lorenz, J. P. Shelby, D. T. Chiu, *Analytical Chemistry*, **2005**, *77*, 6, 1539–1544.
- [10] J. M. Köhler, T. Henkel, *Applied Microbiology and Biotechnology*, **2005**, *69*, 2, 113–125.
- [11] O. Wörz, K.-P. Jäckel, T. Richter, A. Wolf, *Chemical Engineering & Technology*, **2001**, *24*, 2, 138.
- [12] D. Habermann, *Dissertation*, **2016**.
- [13] D. Breuch, *Dissertation*, **2013**.
- [14] C. X. Zhao, L. He, S. Z. Qiao, A. P. J. Middelberg, *Chemical Engineering Science*, **2011**, *66*, 7, 1463–1479.

- [15] V. Skelton, G. M. Greenway, S. J. Haswell, P. Styring, D. O. Morgan, B. Warrington, S. Y. Wong, *The Analyst*, **2001**, *126*, 1, 7–10.
- [16] S. Zeng, C.-h. Chen, J. C. Mikkelsen, J. G. Santiago, **2001**, *79*, 107–114.
- [17] B. P. Mason, K. E. Price, J. L. Steinbacher, A. R. Bogdan, T. D. McQuade, *Chemical Reviews*, **2007**, *107*, 6, 2300–2318.
- [18] M. Brzozowski, M. O'Brien, S. V. Ley, A. Polyzos, *Accounts of Chemical Research*, **2015**, *48*, 2, 349–362.
- [19] Norbert Kockmann, *Micro Process Engineering*, 517 , Wiley-VCH, **2006**.
- [20] T. Wirth, *Microreactors in Organic Synthesis*, 300 , **2008**.
- [21] J.-i. Yoshida, V. Hessel., A. Renken, J. C. Schouten, *Micro Process Engineering - Volume 1: Fundamentals, Operations and Catalysts*, vol. 1, Wiley-VCH, **2009**.
- [22] B. Werner, V. Hessel, P. Löb, *Chemical Engineering and Technology*, **2005**, *28*, 4, 401–407.
- [23] J. ichi Yoshida, *Flash Chemistry: Fast Organic Synthesis in Microsystems*, 1–234 , **2008**.
- [24] P. Löb, V. Hessel, A. Hensel, A. Simoncelli, *Chimica Oggi*, **2008**, *26*, 1 SUPPL. COMP., 30–32.
- [25] H. Mao, T. Yang, P. S. Cremer, *Analytical Chemistry*, **2002**, *74*, 2, 379–385.
- [26] A. Sachse, V. Hulea, A. Finiels, B. Coq, F. Fajula, A. Galarneau, *Journal of Catalysis*, **2012**, *287*, 62–67.
- [27] K. Jähnisch, V. Hessel, H. Löwe, M. Baerns, *Chemistry in Microstructured Reactors*, vol. 43, 406–446 , **2004**.
- [28] V. Misuk, A. Mai, Y. Zhao, J. Heinrich, D. Rauber, K. Giannopoulos, H. Löwe, *Journal of Flow Chemistry*, **2015**, *5*, 2, 101–109.
- [29] T. Young, *Philos. Trans. R. Soc. of London*, **1805**, *95*, 65–87.
- [30] S. K. Chae, C. H. Lee, S. H. Lee, T. S. Kim, J. Y. Kang, *Lap on Chip*, **2009**, *9*, 1957–1961.
- [31] R. Seemann, M. Brinkmann, T. Pfohl, S. Herminghaus, *Rep. Prog. Phys. Rep. Prog. Phys*, **2012**, *75*, 75, 16601–41.
- [32] R. Dreyfus, P. Tabeling, H. Willaime, *Physical Review Letters*, **2003**, *90*, 14, 1–4.

- [33] S. Sugiura, M. Nakajima, S. Iwamoto, M. Seki, *Langmuir*, **2001**, *17*, 5562–5566.
- [34] J. H. Xu, G. S. Luo, S. W. Li, G. G. Chen, *Lab on a chip*, **2006**, *6*, 1, 131–136.
- [35] Z. Nie, J. Park, W. Li, E. Kumacheva, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 16508–16509.
- [36] A. S. Utada, A. Fernandez-Nieves, H. A. Stone, D. A. Weitz, *Physical Review Letters*, **2007**, *99*, 9, 1–4.
- [37] R. K. Shah, H. C. Shum, A. C. Rowat, D. Lee, J. J. Agresti, A. S. Utada, L. Y. Chu, J. W. Kim, A. Fernandez-Nieves, C. J. Martinez, D. A. Weitz, *Materials Today*, **2008**, *11*, 4, 18–27.
- [38] T. Y. Lee, T. M. Choi, T. S. Shim, R. A. Frijns, S.-H. Kim, *Lab Chip*, **2016**, *16*, 3415–3440.
- [39] T. C. Thulasidas, M. A. Abraham, R. L. Cerro, *Chem. Eng. Science*, **1997**, *52*, 17, 2947–2962.
- [40] T. M. Schneider, B. Eckhardt, J. A. Yorke, *Physical Review Letters*, **2007**, *99*, 3, 1–4.
- [41] K. Avila, D. Moxey, A. de Lozar, M. Avila, D. Barkley, B. Hof, *Science*, **2011**, *333*, 6039, 192–196.
- [42] P. Rys, *Angewandte Chemie - International Edition*, **1977**, *16*, 12, 807–884.
- [43] F. Pfister, P. Rys, H. Zollinger, *Helvetica Chimica Acta*, **1975**, *58*, 7, 2093–2105.
- [44] R. J. Ott, P. Rys, *Helvetica Chimica Acta*, **1975**, *58*, 7, 2074–2093.
- [45] S. Taghavi-Moghadam, A. Kleemann, G. Golbig, *Organic Process Research & Development*, **2001**, *5*, 6, 652–658.
- [46] L. D. Landau, E. M. Lifshitz, *Fluid Mechanics*, 2nd ed., 539 , Pergamon Press, Oxford, **1959**.
- [47] T. Schwalbe, V. Autze, G. Wille, *Chimia*, **2002**, *56*, 636–646.
- [48] M. M. Alvarez, J. M. Zalc, T. Shinbrot, P. E. Arratia, F. J. Muzzio, *AIChE Journal*, **2002**, *48*, 10, 2135–2148.
- [49] L. T. Scott, C. A. Sumpter, *Organic Syntheses*, **1990**, *69*, 180.
- [50] F. Nabholz, R. J. Ott, P. Rys, *Helvetica Chimica Acta*, **1977**, *60*, 8, 2926–2937.
- [51] A. Nagaki, M. Togai, S. Suga, N. Aoki, K. Mae, J. I. Yoshida, *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, *127*, 33, 11666–11675.

- 
- [52] N. Kockmann, M. Gottsponer, D. M. Roberge, *Chemical Engineering Journal*, **2011**, *167*, 2-3, 718–726.
- [53] J. R. Bourne, *Organic Process Research and Development*, **2003**, *7*, 4, 471–508.
- [54] V. Hessel, B. Cortese, M. H. J. M. de Croon, *Chemical Engineering Science*, **2011**, *66*, 7, 1426–1448.
- [55] R. D. Levine, *Molecular Reaction Dynamics*, 1st ed., 543 , Cambridge University Press, Cambridge, **2005**.
- [56] N.-T. Nguyen, Z. Wu, *Journal of Micromechanics and Microengineering*, **2005**, *15*, 2, R1–R16.
- [57] J. M. Ottino, *The Kinematics of Mixing: Stretching, Chaos, and Transport*, 1st ed., 364 , Cambridge University Press, Cambridge, **1989**.
- [58] J. Ottino, *Annual Review of Fluid Mechanics*, **1990**, *22*, 1, 207–253.
- [59] R. F. Ismagilov, A. D. Stroock, P. J. a. Kenis, G. Whitesides, H. a. Stone, *Applied Physics Letters*, **2000**, *76*, 2000, 2376–2378.
- [60] S. H. Wong, M. C. L. Ward, C. W. Wharton, *Sensors and Actuators, B: Chemical*, **2004**, *100*, 3, 359–379.
- [61] F. G. Bessoth, A. J. DeMello, A. Manz, *Analytical Communications*, **1999**, *36*, 6, 213–215.
- [62] J. Knight, A. Vishwanath, J. Brody, R. Austin, *Physical Review Letters*, **1998**, *80*, 17, 3863–3866.
- [63] D. Wilms, J. Klos, H. Frey, *Macromolecular Chemistry and Physics*, **2008**, *209*, 4, 343–356.
- [64] F. E. Valera, M. Quaranta, A. Moran, J. Blacker, A. Armstrong, J. T. Cabral, D. G. Blackmond, *Angewandte Chemie - International Edition*, **2010**, *49*, 14, 2478–2485.
- [65] S. Koch, H. Löwe, H. Kunz, *Synlett*, **2011**, *14*, 1978–1982.
- [66] A. Günther, M. Jhunjunwala, M. Thalmann, M. A. Schmidt, K. F. Jensen, *Langmuir*, **2005**, *21*, 4, 1547–1555.
- [67] M. T. Kreutzer, A. Günther, K. F. Jensen, *Analytical Chemistry*, **2008**, *80*, 5, 1558–1567.
- [68] J. P. Russum, C. W. Jones, F. J. Schork, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **2005**, *44*, 2484–2493.
-

- [69] J. P. Russum, C. W. Jones, F. J. Schork, *AIChE Journal*, **2006**, *52*, 4.
- [70] B. Bitsch, C. Barner-Kowollik, S. Zhu, *Macromol. React. Eng.*, **2011**, *5*, 55–68.
- [71] C. N. Baroud, F. Gallaire, R. Dangla, *Lab on a Chip*, **2010**, *10*, 16, 2032.
- [72] Rayleigh, *Proc. Lind. Math. Soc.*, **1879**, *10*, 57–62.
- [73] Rayleigh, *Proc. R. Soc. Lond. A*, **1879**, *29*, 71–79.
- [74] P. Guillot, A. Colin, A. Ajdari, *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, **2008**, *78*, 1.
- [75] D. C. Tretheway, X. Liu, C. D. Meinhart, **2002**, , March, 8.
- [76] N. V. Churaev, V. D. Sobolec, A. N. Somov, *J. Colloid. Int. Sci.*, **1984**, *97*, 574–581.
- [77] X. Wang, Y. Yong, P. Fan, G. Yu, C. Yang, Z. S. Mao, *Chemical Engineering Science*, **2012**, *69*, 1, 578–586.
- [78] S. C. K. De Schepper, G. J. Heynderickx, G. B. Marin, *Chemical Engineering Journal*, **2008**, *138*, 1-3, 349–357.
- [79] G. I. Taylor, *J. Fluid Mech.*, **1961**, *10*, 2, 161–165.
- [80] H. Song, J. D. Tice, R. F. Ismagilov, *Angewandte Chemie - International Edition*, **2003**, *42*, 7, 768–772.
- [81] J. H. Xu, G. S. Luo, S. W. Li, G. G. Chen, *Lab on a chip*, **2006**, *6*, 1, 131–136.
- [82] S. L. Anna, G. F. Christopher, N. Noharuddin, *ASME Int. Mech. Eng. Congress*, Orlando, FL.
- [83] H. Sato, H. Matsumura, S. Keino, S. Shoji, *Journal of Micromechanics and Micro-engineering*, **2006**, *16*, 11, 2318–2322.
- [84] P. Garstecki, M. J. Fuerstman, H. a. Stone, G. M. Whitesides, *Lab on a chip*, **2006**, *6*, 3, 437–446.
- [85] C. A. Stan, S. K. Y. Tang, G. M. Whitesides, **2009**, *81*, 6, 2399–2402.
- [86] A. Liau, R. Kamik, A. Majumdar, J. H. D. Cate, *Analytical Chemistry*, **2005**, *77*, 23, 7618–7625.
- [87] L. S. Roach, H. Song, R. F. Ismagilov, *Analytical Chemistry*, **2005**, *77*, 3, 785–796.
- [88] H. Song, H.-w. Li, M. S. Munson, T. G. V. Ha, R. F. Ismagilov, **2006**, *78*, 14, 4839–4849.

- [89] C. H. Chang, B. K. Paul, V. T. Remcho, S. Atre, J. E. Hutchison, *Journal of Nanoparticle Research*, **2008**, *10*, 6, 965–980.
- [90] V. Misuk, M. Schmidt, S. Braukmann, K. Giannopoulos, D. Karl, H. Loewe, *Chemical Engineering & Technology*, **2015**, *38*, 7, 1150–1153.
- [91] B. Ahmed, D. A. Barrow, T. Wirth, **2008**, 2–4.
- [92] B. Ahmed-Omer, D. A. Barrow, T. Wirth, *Tetrahedron Letters*, **2009**, *50*, 26, 3352–3355.
- [93] J. Burns, C. Ramshaw, *Chemical Engineering Research and Design*, **1999**, *77*, 3, 206–211.
- [94] G. Dummann, U. Quittmann, L. Gröschel, D. W. Agar, O. Wörz, K. Morgenschweis, *Catalysis Today*, **2003**, *79-80*, 433–439.
- [95] J. Guzowski, P. Garstecki, P. Korczyk, *October*, **2010**, 11.
- [96] M. Abolhasani, N. C. Bruno, K. F. Jensen, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 43, 8916–8919.
- [97] M. Abolhasani, C. W. Coley, K. F. Jensen, *Analytical Chemistry*, **2015**, *87*, 21, 11130–11136.
- [98] L. Y. Chu, A. S. Utada, R. K. Shah, J. W. Kim, D. A. Weitz, *Angewandte Chemie - International Edition*, **2007**, *46*, 47, 8970–8974.
- [99] V. Misuk, A. Mai, K. Giannopoulos, D. Karl, J. Heinrich, D. Rauber, H. Lowe, *Journal of Flow Chemistry*, **2015**, *5*, 1, 43–47.
- [100] M. Seuss, W. Schmolke, A. Drechsler, A. Fery, S. Seiffert, *ACS Applied Materials and Interfaces*, **2016**, *8*, 25, 16317–16327.
- [101] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Letters*, **1981**, *22*, 39, 3815–3818.
- [102] G. Bastug, S. Dierick, F. Lebreux, I. E. Markó, *Organic Letters*, **2012**, *14*, 5, 1306–1309.
- [103] P. Rys, *Accounts of Chemical Research*, **1976**, *9*, 10, 345–351.
- [104] M. Belletete, S. Beaupre, J. Bouchard, P. Blondin, M. Leclerc, G. Durocher, *Journal of Physical Chemistry B*, **2000**, *104*, 39, 9118–9125.
- [105] A. Nagaki, Y. Tsuchihashi, S. Haraki, J.-i. Yoshida, *Organic & biomolecular chemistry*, **2015**, *13*, 26, 7140–5.

- [106] H. Kim, K.-I. Min, K. Inoue, D. J. Im, D.-P. Kim, J.-i. Yoshida, *Science*, **2016**, *352*, 6286, 691–694.
- [107] J. I. Yoshida, *Chemical Record*, **2010**, *10*, 5, 332–341.
- [108] A. Nagaki, Y. Tomida, H. Usutani, H. Kim, N. Takabayashi, T. Nokami, H. Okamoto, J. I. Yoshida, *Chemistry - An Asian Journal*, **2007**, *2*, 12, 1513–1523.
- [109] T. Kawaguchi, H. Miyata, K. Ataka, K. Mae, J. I. Yoshida, *Angewandte Chemie - International Edition*, **2005**, *44*, 16, 2413–2416.
- [110] S. Suga, A. Nagaki, Y. Tsutsui, J.-i. Yoshida, *Organic Letters*, **2003**, *5*, 6, 945–947.
- [111] S. Suga, A. Nagaki, J.-i. Yoshida, **2003**, 354–355.
- [112] G. Wittig, G. Geissler, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **1953**, *580*, 1, 44–57.
- [113] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chemische Berichte*, **1958**, *1*, 64–67.
- [114] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chemische Berichte*, **1959**, *92*, 10, 2499–2505.
- [115] M. Julia, J. M. Paris, *Tetrahedron Letters*, **1973**, *14*, 49, 4833–4836.
- [116] P. J. Kocienski, B. Lythgoe, S. Ruston, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I*, **1978**, *8*, 829–834.
- [117] J. P. Nolley, R. F. Heck, *The Journal of Organic Chemistry*, **1972**, *37*, 14, 2320–2322.
- [118] I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chemical Reviews*, **2000**, *100*, 8, 3009–3066.
- [119] N. Miyaura, H. Suginome, A. Suzuki, *Tetrahedron Letters*, **1983**, *24*, 14, 1527–1530.
- [120] F. Badalà, K. Nouri-mahdavi, D. A. Raouf, *Computer*, **2008**, *144*, 5, 724–732.
- [121] M. T. Crimmins, J. M. Ellis, K. A. Emmitte, P. A. Haile, P. J. McDougall, J. D. Parrish, J. L. Zuccarello, *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, **2009**, *15*, 36, 9223–34.
- [122] B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *The Wittig Olefination Reaction and Modifications Involving Phosphoryl-Stabilized Carbanions. Stereochemistry, Mechanism, and Selected Synthetic Aspects*, vol. 89, 863–927, **1989**.
- [123] E. Vedejs, K. a. J. Snoble, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 5778–5780.
- [124] A. B. Reitz, M. S. Mutter, B. E. Maryanoff, **1984**, *1875*, 1873–1875.
- [125] B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, M. S. Mutter, R. R. Inners, H. R. Almond Jr, *Section Title: Organometallic and Organometalloidal Compounds*, **1985**, *107*, 2, 1068–1070.

- [126] G. Märkl, A. Merz, *Synthesis*, **1973**, *5*, 295–297.
- [127] B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, D. W. Graden, H. R. Almond, *Tetrahedron Letters*, **1989**, *30*, 11, 1361–1364.
- [128] B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, M. S. Mutter, R. R. Whittle, R. A. Olofson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 24, 7664–7678.
- [129] H. J. Bestmann, J. Lienert, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1969**, *8*, 10, 763–764.
- [130] Y. L. Bigot, M. Delmas, A. Gaset, *Synthetic Communications*, **1982**, *12*, 2, 107–112.
- [131] Y. L. Bigot, M. Delmas, a. Gaset, *Synthetic Communications*, **1983**, *13*, 2, 177–182.
- [132] S. Frattini, M. Quai, E. Cereda, *Tetrahedron Letters*, **2001**, *42*, 39, 6827–6829.
- [133] J. Castells, J. Font, A. Virgili, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I*, **1979**, 1–6.
- [134] C. A. Ibarra, S. Arias, M. J. Fernandez, J. V. Sinisterra, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1989**, 503–508.
- [135] K. Peter, C. Vollhardt, *Synthesis*, **1975**, *12*, 765–780.
- [136] H. J. Bestmann, T. Zeibig, O. Vostrowsky, *Synthesis*, **1990**, 1039–1047.
- [137] C. Leznoff, *Can. J. Chem.*, **1976**, *54*, 38243829.
- [138] Y. L. Bigot, M. Delmas, A. Gaset, *Synthetic Communications*, **1983**, *13*, 2, 177–182.
- [139] V. Skelton, G. M. Greenway, S. J. Haswell, P. Styring, D. O. Morgan, B. H. Warrington, S. Y. Wong, *The Analyst*, **2001**, *126*, 1, 11–13.
- [140] O. Diels, K. Alder, *Leibigs Ann. Chem.*, **1928**, *460*, 1928, 98–122.
- [141] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angewandte Chemie - International Edition*, **2002**, *41*, 10, 1668–1698.
- [142] G. Stork, E. E. V. Tamelen, L. J. Friedman, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 9, 4501.
- [143] R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. McLamore, *Journal of the . . .*, **1951**, *73*, 5, 2403–2404.
- [144] M. P. Johnson, C. J. Moody, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1985**, 71–74.
- [145] R. B. Woodward, T. J. Katz, *Tetrahedron*, **1959**, *5*, 70–89.

- [146] W. Robert B., R. Hoffmann, *Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie*, 1–178, Verlag Chemie, Weinheim, **1970**.
- [147] R. van Eldik, T. Asano, B. le Noble, *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 549–688.
- [148] V. D. Kiselev, A. I. Konovalov, T. Asano, E. A. Kashaeva, G. G. Iskhakova, M. S. Shihab, M. D. Medvedeva, *Journal of Physical Organic Chemistry*, **2001**, *14*, 9, 636–643.
- [149] W. G. Dauben, A. P. Kozikowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 11, 3664–3666.
- [150] C. Walling, H. J. Schugar, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 1, 607–612.
- [151] C. Walling, D. D. Tanner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 612–615.
- [152] A. Ben-Naim, *Hydrophobic Interactions*, vol. 1, 1st ed., Plenum Press, New York, **1980**.
- [153] C. Tanford, *The Hydrophobic Effect*, 2nd ed., Wiley, New York, **1980**.
- [154] M. C. Pirrung, *Chemistry - A European Journal*, **2006**, *12*, 5, 1312–1317.
- [155] D. C. Rideout, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7816–7817.
- [156] R. Breslow, *Accounts of Chemical Research*, **1991**, *24*, 6, 159–164.
- [157] W. Blokzijl, J. B. F. N. Engberts, *Journal of the American Chemical Society*, **1992**, *114*, Figure IC, 5440–5442.
- [158] K. E. Myers, K. Kumar, R. V. June, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 12025–12026.
- [159] J. F. Blake, D. Lim, W. L. Jorgensen, *Journal of Organic Chemistry*, **1994**, *59*, 4, 803–805.
- [160] W. Blokzijl, M. J. Blandamer, J. Engberts, *Journal of the American Chemical Society*, **1991**, *113*, 11, 4241–4246.
- [161] P. A. Grieco, J. J. Nunes, M. D. Gaul, I. Table, *Journal of the American Chemical Society*, **1990**, *112*, 4595–4596.
- [162] M. J. Earle, P. B. McCormac, K. R. Seddon, *Green Chemistry*, **1999**, *1*, 1, 23–25.
- [163] P. H. Von Hippel, T. Schleich, *Accounts of Chemical Research*, **1969**, *2*, 9, 257–265.
- [164] R. Breslow, U. Maitra, D. Rideout, *Tetrahedron Letters*, **1983**, *24*, 18, 1901–1904.
- [165] A. Kumar, *The Journal of Organic Chemistry*, **1994**, *59*, 1, 230–231.

- 
- [166] A. Kumar, S. S. Deshpande, *Journal of Physical Organic Chemistry*, **2002**, *15*, 4, 242–245.
- [167] S. S. Pawar, U. Phalgune, A. Kumar, *Journal of Organic Chemistry*, **1999**, *64*, 19, 7055–7060.
- [168] A. Gonzalez, S. L. Holt, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 10, 3186–3188.
- [169] K. Schwetlick, R. Beckert, E. Fanghänel, W. D. Habicher, P. Metz, D. Pavel, *Organikum*, 22nd ed., 852, Weinheim, **2004**.
- [170] V. Misuk, *Dissertation*, **2014**.
- [171] Y. Zhao, *Diels-Alder-Reaktion und Phasentransferkatalyse im tropfenbasierten Mikroverfahren*, Ph.D. thesis, **2015**.