

Kontinuierliche skalierbare Syntheseentwicklung zinkorganischer Halogenide und deren Folgeumsetzung zur Darstellung von Pharma- und Feinchemikalien

Dissertation

zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“
im Promotionsfach Chemie

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

Lars Gössl
geb. in Wetzlar

Mainz, 2025

1. Gutachter: 

2. Gutachter: 

Tag der mündlichen Prüfung: _____



„Ein Prozess kann nicht verstanden werden, indem man ihn anhält. Das Verständnis muss sich in dem Fluss des Prozesses bewegen, muss sich ihm anschließen und mit ihm fließen“

[Paul Muad'Dib, aus „Der Wüstenplanet“ von Frank Herbert]

Danksagung

Zu Beginn möchte ich all denen meinen Dank aussprechen, die mich während der Promotion unterstützt haben, sei es durch ihre fachliche oder auch persönliche Kompetenz. Die Unterstützung, die ich erfahren durfte, hat mich stets begleitet und mir die nötige Zuversicht, Motivation und den Glauben an mich und meine Arbeit gegeben. Trotz mancher Schwierigkeiten und Herausforderungen habe ich dadurch nie die Begeisterung verloren.

Meinen besonderen Dank möchte ich an [REDACTED] richten, der das Potenzial des Forschungsthemas erkannt und dadurch als Doktorvater die wissenschaftliche Begleitung dieser Arbeit an der JGU Mainz übernommen hat. Vielen Dank für Deinen Einsatz, Deinen fachlichen Rat und die angenehmen als auch zielorientierten Gespräche. Auch wenn ich es nicht oft genutzt habe, weiß ich, dass Deine Tür mir immer offenstand. Ich bin sehr dankbar, dass Du mich als Doktorand betreut hast.

Ich möchte meinen ebenfalls besonderen Dank [REDACTED] aussprechen. Ich vermag es kaum in Worte zu fassen, dennoch möchte ich es nicht unversucht lassen. Es ist die dritte und wohl auch umfangreichste Forschungsarbeit, die Du mir anvertraut hast. Für dieses Vertrauen mir gegenüber danke ich Dir. Nach meiner Bachelor- und Masterarbeit hast Du mir die Chance gegeben, meine wissenschaftliche Ausbildung weiter zu vertiefen, um das Ganze in einer Promotion zu konzentrieren. Durch Dich habe ich in der Organometallchemie, insbesondere in deren Verknüpfung mit der Durchflusschemie, ein Thema kennenlernen dürfen, das mich zutiefst begeisterte und am Ende immer noch Fragezeichen hinterlässt. Nicht, weil wir es nicht verstanden haben, sondern weil es so viel Potenzial für weitere Forschungsarbeiten und -fragen liefert. Auch wenn es kein „modernes“ Forschungsthema ist und nicht im Fokus der Politik oder der allgemeinen Öffentlichkeit steht, so bin ich dennoch von dessen Potenzial überzeugt, den Status Quo zu verändern und eine Transformation in der chemischen Industrie zu erreichen. [REDACTED], ich danke Dir für Deine motivierende und begeisternde Art, die allzu oft ansteckend ist. Ich danke Dir für Dein Vertrauen mir gegenüber und für das selbstständige Arbeiten, das ich dadurch genießen konnte. Vielen Dank für Deinen unermüdlichen Einsatz uns, Deinen Schützlingen, gegenüber. Ich kann mir wahrhaftig keine bessere Betreuerin vorstellen!

Außerdem danke ich [REDACTED]. Das Schaffen meiner Promotionsstelle war größtenteils Dein Verdienst. Durch die Einbindung in andere Projekte durfte ich meinen Erfahrungsschatz im Bereich der Durchflusschemie und der Herstellung reaktiver Intermediate erweitern. Das know how, das ich dadurch sammeln konnte, besitzt für mich einen unschätzbaren Wert. Vielen Dank für Deine Unterstützung und das Vertrauen mir gegenüber, Du warst mir immerzu eine große Hilfe.

Ich danke meinen Kolleginnen und Kollegen am Fraunhofer IMM für die netten Gespräche und die fachliche Unterstützung. Egal wie viele Fragen ich hatte, es war keine zu viel. Insbesondere möchte ich mich bei [REDACTED] bedanken. Während meiner Arbeit fand ich in Dir immerzu eine sehr geschätzte Ansprechpartnerin. In vielen Fachfragen habe ich Deine uneingeschränkte Unterstützung genossen. Im

speziellen danke ich Dir für Deine Unterstützung bei den Pilotsynthesen, die ich ohne Dich nicht so „einfach“ hätte durchführen können.

Des Weiteren möchte ich mich bei [REDACTED] bedanken, den ich als ersten Studenten im Rahmen seiner Bachelorarbeit mit betreuen durfte. Es hat mir immer sehr große Freude bereitet, den Fortschritt Deiner Arbeit zu sehen und mich mit Dir über fachliche Fragestellungen, mitunter auch persönliche, auszutauschen. Besonders möchte ich mich bei Dir für Deine Unterstützung in der RZnX-Synthese und -Umsetzung bedanken. Durch Dich habe ich, wie ich finde, ein rundes und für mich zufriedenstellendes Bild der kontinuierlichen Zink-Chemie aufzeigen können.

Außerdem möchte ich mich bei der [REDACTED] für die angenehme Zusammenarbeit und gegenseitige fachliche Unterstützung bedanken. Ich möchte im besonderen [REDACTED] danken, bei dem ich immer ein offenes Ohr für sämtliche Fragestellungen fand und von dem ich zu jeder Zeit eine uneingeschränkte Hilfe erwarten konnte. Vielen Dank für die Unterstützung bei der chromatographischen Trennung sowie den NMR-Messungen. Ich bin sicher, das GC-MS ist dankbar, dass wir dafür die Verantwortlichkeit innehaben. Ich danke zudem [REDACTED]. Durch die Ähnlichkeit unserer beider Promotionsthemen fand ich in Dir eine überaus gute Gesprächspartnerin, um wissenschaftliche Fragestellungen, auf die wir beide zunächst keine Antwort hatten, zu klären. Zusätzlich möchte ich mich bei [REDACTED] und [REDACTED] bedanken, die gemeinsame Arbeit mit euch im Feinchemielabor werde ich in sehr guter Erinnerung behalten und sicherlich auch etwas melancholisch darauf zurückblicken.

[REDACTED] und [REDACTED] möchte ich ebenfalls meinen Dank aussprechen. In sämtlichen ingenieurstechnischen Fragen fand ich in Euch und Eurer Expertise Hilfe. Die Konstruktion und die Funktionalität der in meiner Arbeit verwendeten Reaktoren ist Euer Verdienst.

Auch wenn es mittlerweile etwas her ist, so möchte ich dennoch meinen Dank [REDACTED] aussprechen, der mich im Rahmen meiner Bachelor- und Masterarbeit von Seiten der Hochschule Darmstadt betreut hat. Er hat in mir das Interesse an der kontinuierlichen und im Speziellen an der Mikroverfahrenstechnik geweckt und somit den Grundstein meiner Forschungsarbeiten gelegt.

Zum Schluss, aber dadurch nicht schmälern, sondern mit unendlicher Dankbarkeit, möchte ich [REDACTED] und [REDACTED] nennen. Ich danke euch von ganzem Herzen, dass ihr mich zu jederzeit, in all meinen Lebenslagen uneingeschränkt unterstützt habt und mir den Mut gegeben habt, meinen eigenen Weg zu gehen. Ohne euch hätte ich die Chemie wahrscheinlich nicht lieben gelernt und wäre jetzt nicht da, wo ich bin. Des Weiteren möchte ich meinen Dank [REDACTED] und [REDACTED] aussprechen. Jegliche Arbeit, noch so fortschrittlich sie auch sein mag, wäre ohne euch unwichtig. Ich danke euch von ganzem Herzen. Ihr habt mir, vielleicht ohne es zu wissen, die Kraft gegeben weiterzumachen, wenn die Probleme und Herausforderungen erdrückend wirkten. Ihr gebt mir die Zuversicht und Motivation, die ich brauche, um nicht die Begeisterung zu verlieren. Sämtliche Forschungsarbeiten, derer ich mich in Zukunft annehmen werde und mein damit verbundenes Handeln, werde ich in dem Glauben durchführen, dass

eine positive Veränderung daraus resultiert, sodass ich [REDACTED] dadurch eine lebenswerte Zukunft ermögliche. Ich danke Euch für Eure unendliche Unterstützung, die ich durch Euch erfahren durfte. Mein Herz schlägt für Euch!

Zusammenfassung

In der gesamten synthetischen Chemie ist der Aufbau von Molekülen durch die Knüpfung neuer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen wiederzufinden. Bei der Herstellung von Feinchemikalien, wozu auch pharmazeutisch aktive Inhaltsstoffe (APIs) zählen, Duftstoffen und Agrochemikalien ist diese übergeordnete Reaktion essenziell. Dafür werden häufig reaktive Intermediate eingesetzt, wozu auch die Klasse der metallorganischen Reagenzien gezählt wird. Neben den weit verbreiteten magnesiumorganischen Verbindungen, besser als Grignard-Reagenzien (RMgX) bekannt, und den lithiumorganischen Verbindungen (RLi), besitzen auch die deutlich weniger reaktiven zinkorganischen Halogenide (RZnX) Potential in der synthetischen Chemie. Sie zählen zu den ältesten metallorganischen Reagenzien, allerdings wurden sie nach der Entdeckung der Grignard-Reagenzien und der Lithiumorganyle von diesen verdrängt, und ihre Verwendung in der synthetischen Chemie wurde lange Zeit vernachlässigt. Die geringe Reaktivität in Kopplungsreaktionen im Zusammenspiel mit einer sehr hohen Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit führen zu einer schwierigen Handhabung und problematischen Lagerung zinkorganischer Verbindungen. Ihre Verwendung in C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen wurde daher lange Zeit unterschätzt, dennoch bieten sie ein hohes Potenzial für den Einsatz in Kopplungsreaktionen, die eine hohe Chemo Selektivität erfordern. Um den limitierten Einsatz in synthetischen Anwendungen zu überwinden und zinkorganische Reagenzien in breiter Masse für die Synthesechemie zugänglich zu machen, wurde eine kontinuierliche Synthese verschiedener zinkorganischer Halogenide in einem Laborreaktor, der ursprünglich für die Bildung von Grignard-Reagenzien entwickelt und konstruiert wurde, untersucht. Dabei wurden Flussraten, Lösungsmittel, der Metallaktivierungsmechanismus und die Ausgangskonzentration der Startmaterialien variiert. Zu diesem Zweck wurde ein Bett aus Zink-Granulat verwendet, das einen etwa 250-fachen molaren Zn-Überschuss, bezogen auf das organische Halogenid, lieferte. Es wurde festgestellt, dass die vollständige Umsetzung der eingesetzten organischen Halogenide in einem einzigen Durchgang (Verweilzeit 1,3-26 min) durch den Reaktor mit Zinkorganyl-Ausbeuten von knapp 78-100 % erreicht werden konnte. Die Synthese einiger ausgewählter Zinkorganyle wurde darüber hinaus in den Pilotmaßstab übertragen, in dem ein maximaler Flüssigkeitsdurchsatz von 18 l/h erreicht werden konnte. Mit Verweilzeiten von 1,5-13,6 min konnte in allen Synthesen ein vollständiger Umsatz des organischen Halogenids bei gleichzeitig hohen Zinkorganyl-Ausbeuten von 88-98 % erreicht werden. Darüber hinaus wurde erstmals die kontinuierliche Umsetzung von hochkonzentrierten 2,0 M-Ausgangsstoffen erfolgreich durchgeführt. Es wurde eine ausreichende Prozesssicherheit gewährleistet sowie gute bis sehr gute Ausbeuten von 84-100 % bei niedrigen Verweilzeiten von 2,6-8,7 min nachgewiesen. Die schnelle und sichere Prozessoptimierung einer skalierbaren sowie kontinuierlichen Bildung von zinkorganischen Halogeniden konnte damit erfolgreich bewiesen werden.

Neben der Herstellung zinkorganischer Halogenide wurde deren Umsetzung in einer ebenfalls kontinuierlichen Folgereaktion aufgezeigt. Die kontinuierliche Umsetzung wurde anhand von zwei Modellreaktionen untersucht, die die nicht katalysierte Saytzeff- und die Palladium-katalysierte Negishi-Kreuzkupplungsreaktion beinhalteten. Im Falle der Saytzeff-Reaktion wurde als reaktives Intermediat Allylzinkbromid gewählt, das mit verschiedenen elektrophilen Substraten in Form von Aldehyden und Ketonen zu sekundären bzw. tertiären Homoallylalkoholen umgesetzt wurde. Die Umsetzung wurde als zweistufiger und als One-Pot Ansatz untersucht. Niedrige Verweilzeiten von 2,0 min führten zu einem vollständigen Umsatz des

jeweiligen elektrophilen Substrates, gleichzeitig konnten isolierte Ausbeuten der entsprechenden Homoallylkohole von 66-97 % erzielt werden, was zu einer effizienten und zugleich hoch produktiven Synthese führte. Im Falle der Negishi-Kupplung, die als zweistufige Synthese durchgeführt wurde, wurde ein mit Pd-Katalysator gefüllter Festbettreaktor verwendet, in dem die Reaktion von Benzylzinkbromid mit verschiedenen funktionalisierten organischen Halogeniden durchgeführt wurde. Mit Verweilzeiten von weniger als einer Minute (23-32 s) konnte eine hocheffiziente Kreuzkupplungsreaktion durchgeführt werden, die sich in Zielprodukt-Ausbeuten von 84-92 % äußerte. Sowohl die Saytzeff- als auch die Negishi-Reaktion wurden um die Umsetzung von hochkonzentrierten zinkorganischen Verbindungen (ca. 2,0 M) erweitert, die über die kommerziell erhältliche Konzentration (0,5 M) weit hinausgehen. Trotz der hohen Konzentration der Ausgangsverbindungen wurde in beiden Reaktionen keine signifikant höhere Nebenproduktbildung nachgewiesen, was sich in hohen isolierten Ausbeuten widerspiegelt (Saytzeff: 83 % und 92 %, Negishi: 72 % und 79 %).

Die Saytzeff-Umsetzung im One-Pot Ansatz wurde zusätzlich in den Pilotmaßstab übertragen, um die einfache Skalierbarkeit der Umsetzungsreaktion aufzuzeigen. Anhand von zwei ausgewählten Verbindungen konnte ein erfolgreicher Scale-up, der einen Flüssigkeitsdurchsatz von 13 l/h (Verweilzeit= 2,0 min) lieferte, gezeigt werden. Die hergestellten Homoallylkohole konnten mit Ausbeuten von 87 % und 98 % isoliert werden.

Die Arbeit beschreibt die effiziente sowie skalierbare „on demand“ Erzeugung von diversen zinkorganischen Halogeniden in guten bis exzellenten Ausbeuten, die zudem in einem zweiten Reaktionsschritt unter hoher Selektivität *in situ* wie in getrennter Fahrweise umgesetzt werden konnten. Die kontinuierliche Prozessierung der Zinkorganyl-Synthese sowie die Umsetzung der reaktiven Intermediate in einer Folgereaktion konnten mithilfe der speziell dafür entwickelten Reaktoren in hochproduktive Synthesen übertragen werden.

Abstract

The formation of molecules by creating new carbon-carbon bonds can be found throughout synthetic chemistry. This superordinate reaction is essential in the production of fine chemicals, including pharmaceutically active ingredients (APIs), fragrances and agrochemicals. Reactive intermediates are frequently used for this purpose, including the class of organometallic reagents. In addition to the widely used organomagnesium compounds, better known as Grignard reagents (RMgX), and organolithium compounds (RLi), the significantly less reactive organozinc halides (RZnX) also have potential in synthetic chemistry. They are among the oldest organometallic reagents, however they were displaced by the Grignard reagents and lithium organyls after their discovery, and their use in synthetic chemistry was neglected for a long time. The low reactivity in coupling reactions in combination with a very high sensitivity to oxygen and moisture lead to difficult handling and problematic storage of organozinc compounds. Their use in C-C bond linking reactions was therefore underestimated for a long time, yet they offer great potential for use in coupling reactions that require high chemoselectivity. In order to overcome the limited use in synthetic applications and to make organozinc reagents widely available for synthetic chemistry, a continuous synthesis of various organozinc halides was investigated in a laboratory reactor originally developed and designed for the formation of Grignard reagents. Flow rates, solvents, the metal activation mechanism and the initial concentration of the starting materials were varied. For this purpose, a bed of zinc granules was used to provide an approximately 250-fold molar excess of Zn relative to the organic halide. It was found that complete conversion of the organic halides used could be achieved in a single passage (residence time 1.3-26 min) through the reactor with organozinc halide yields of just under 78-100 %. The synthesis of some selected zinc organyls was also transferred to pilot scale, where a maximum liquid throughput of 18 l/h was achieved. With residence times of 1.5-13.6 min, complete conversion of the organic halogenide was achieved in all syntheses with simultaneously high organozinc halide yields of 88-98 %. In addition, the continuous conversion of highly concentrated 2.0 M starting materials was successfully carried out for the first time. Sufficient process reliability was ensured and good to very good yields of 84-100 % were achieved with low residence times of 2.6-8.7 min. The fast and safe process optimization of a scalable and continuous formation of zinc organic halides could be proven.

In addition to the production of organozinc halides, their conversion was also demonstrated in a continuous subsequent reaction. The continuous reaction was investigated using two model reactions, which include the non-catalyzed Saytzeff and the palladium-catalyzed Negishi cross-coupling reaction. In the case of the Saytzeff reaction, allylzinc bromide was chosen as the reactive intermediate, which was reacted with various electrophilic substrates in the form of aldehydes and ketones to give secondary or tertiary homoallyl alcohols. The syntheses were investigated as a two-stage and a one-pot approach. Low residence times of 2.0 min led to a complete conversion of the respective electrophilic substrate, while at the same time isolated yields of the corresponding homoallyl alcohols of 66-97 % were achieved, resulting in an efficient and at the same time highly productive synthesis. In the case of the Negishi coupling, which was carried out as a two-stage synthesis, a fixed-bed reactor filled with Pd catalyst was used, in which the reaction of benzylzinc bromide with various functionalized organic halides was carried out. With residence times of less than one minute (23-32 s), a highly efficient cross-coupling reaction could be carried out, resulting in target product

yields of 84-92 %. Both the Saytzeff and Negishi reactions were extended to include the conversion of highly concentrated organozinc compounds (approx. 2.0 M), which far exceeds the commercially available concentration (0.5 M). Despite the high concentration of the starting compounds, no significantly higher by-product formation was detected in either reaction, which is reflected in high isolated yields (Saytzeff: 83 % and 92 %, Negishi: 72 % and 79 %).

The Saytzeff conversion using a one-pot approach was also transferred to pilot scale in order to demonstrate the simple scalability of the conversion reaction. Using two selected compounds, a successful scale-up was demonstrated, which yielded a liquid throughput of 13 l/h (residence time = 2.0 min). The produced homoallyl alcohols could be isolated with yields of 87 % and 98 %.

The work describes the efficient and scalable "on demand" production of various organozinc halides in good to excellent yields, which could also be converted in a second reaction step with high selectivity in situ as well as in a separated mode. The continuous processing of the organozinc halide synthesis as well as the conversion of the reactive intermediates in a subsequent reaction could be transferred into highly productive syntheses with the help of the specially developed reactors.

Im Rahmen dieser Arbeit sind folgende peer-reviewed Veröffentlichungen entstanden:

Gössl, L.; Dahms, K.; Menges-Flanagan, G.; Maskos, M.: Continuous Scalable Synthesis and Concentration Variation of Organozinc Compounds. *Org. Process Res. Dev.* **2024**, 28, 2028–2040, DOI: 10.1021/acs.oprd.4c00078.

Gössl, L.; Dahms, K.; Menges-Flanagan, G.; Maskos, M.: Organozinc Reagents: Highly Efficient Scalable Continuous Conversion in Various Concentrations and Reaction Types. *Org. Process Res. Dev.* **2024**, 28, 3888–3902, DOI: 10.1021/acs.oprd.4c00292.

Zusätzliche Veröffentlichungen:

Menges-Flanagan, G.; Deitmann, E.; **L. Gössl**: Organometallchemie im Durchfluss für die Synthese von Pharmawirkstoffen. *Tech4Pharma*. TechnoPharm 14, Nr. 2, 1-7 (**2024**).

Menges-Flanagan, G.; Deitmann, E.; **L. Gössl**: Organometallics in flow: Scalable Synthesis of Mg- and Zn-Organometallics. *Chimica Oggi - Chemistry Today*. Vol. 42(2) **2024**, 8-10.

Frühere Publikationen und nicht veröffentlichte Publikationen im Zusammenhang mit dem Promotionsthema:

Menges-Flanagan, G.; Deitmann, E.; **Gössl, L.**; Hofmann, C.; Löb, P.: Scalable Continuous Synthesis of Grignard Reagents from in Situ-Activated Magnesium Metal. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, 24, 315–321.

Menges-Flanagan, G.; Deitmann, E.; **Gössl, L.**; Hofmann, C.; Löb, P.: Scalable Continuous Synthesis of Organozinc Reagents and Their Immediate Subsequent Coupling Reactions. *Org. Process Res. Dev.* **2021**, 25, 427–433.

Gössl, L.: Kontinuierliche Darstellung von Grignard-Reagenzien und deren sofortige Umsetzung in einer Grignard-Reaktion. Fraunhofer IMM; Fachhochschule Darmstadt, Bachelorarbeit **2018** (nicht veröffentlicht).

Gössl, L.: Kontinuierliche Darstellung von lithiumorganischen Verbindungen. Fraunhofer IMM; Fachhochschule Darmstadt, Masterarbeit **2020** (nicht veröffentlicht).

Abkürzungen

Symbol	Erklärung	Einheit
Re	Reynolds-Zahl	-
Re_{PB}	Reynolds-Zahl gepackter Reaktor	-
Bo	Bodenstein-Zahl	-
Da	Damköhler-Zahl	-
ρ	Dichte	kg/m ³
u	Strömungsgeschwindigkeit	m/s
L	Länge	m
η	Dynamische Viskosität	Pas
d_p	Sphärischer Partikeldurchmesser	kg/m ³
U_o	Strömungsgeschwindigkeit leeres Rohr	m/s
ε	Hohlraumanteil	-
D_{ax}	Axialer Dispersionskoeffizient	m ² /s
t	Zeit	min
τ	Hydrodynamische Verweilzeit	min
$\bar{t}$	Mittlere Verweilzeit	min
V	Volumen	l
V_H	Hohlraumvolumen	l
$\dot{V}$	Volumenstrom/ Flussrate	ml/min
$\dot{n}$	Stoffmengenstrom	mol/min
σ^2	Mittlere quadratische Abweichung	s ²
σ	Varianz der Verteilung	s
θ	Dimensionslose Zeit	-
ID	Innendurchmesser	mm
AD	Außendurchmesser	mm
c	Stoffmengenkonzentration	mol/l
m	Masse	g
M	Molare Masse	g/mol
E	Verweilzeitverteilungsdichtefunktion	-
F	Verweilzeitverteilungssummenfunktion	-
X	Umsatz	%
Y	Ausbeute	%
P	Produktivität	g/h

Symbol	Erklärung
2-Benzyloxy-2-oxoethylZnBr	2-Benzyloxy-2-oxoethylzinkbromid
2-ChlorbenzylCl	2-Chlorbenzylchlorid
2-ChlorbenzylZnCl	2-Chlorbenzylzinkchlorid
2-CyanobenzylZnBr	2-Cyanobenzylzinkbromid
2-MeTHF	2-Methyltetrahydrofuran
3D	Dreidimensional
4-Brom-2-fluorbenzylZnBr	4-Brom-2-fluorbenzylzinkbromid
4-BrombenzylZnBr	4-Brombenzylzinkbromid
4-FluorbenzylZnCl	4-Fluorbenzylzinkchlorid
4-MethylbenzylZnCl	4-Methylbenzylzinkchlorid
AcOEt	Essigsäureethylester
ACS	Amerikanische chemische Gesellschaft (American Chemical Society)
AllylBr	Allylbromid
AllylZnBr	Allylzinkbromid
API	Pharmazeutisch aktiver Wirkstoff
aq.	In wässriger Lösung (aqua)
Ar	Arylgruppe
atm	Atmosphärendruck
B	Breite (Reaktorgeometrie)
BenzylBr	Benzylbromid

Symbol	Erklärung
BenzylCl	Benzylchlorid
BenzylZnBr	Benzylzinkbromid
BenzylZnCl	Benzylzinkchlorid
BPR	Rückdruckregler (Back pressure regulator)
Bu	Butylgruppe
C22	Hastelloy
C-C	Kohlenstoff-Kohlenstoff
CPhos	Biphenyl-funktionalisierter Phosphin-Ligand
CSTR	Kontinuierlicher Rührkesselreaktor (Continuously stirred tank reactor)
d	Duplett (NMR-Auswertung)
DBE	1,2-Dibromethan
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	1,2-Dichlorethan
DCE	Dichlorethan
DEE	Diethylether
DIPA	Diisopropylamin
DMA	Dimethylacetamid
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPP	Diphenylphosphin-Ligand
dtbbpy	4,4'-Di-tert-butyl-2,2'-dipyridyl
E	Elektrophil
EI	Elektronenstoßionisation (Electron impact)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
Et	Ethylgruppe
FBR	Festbettreaktor (Fixed bed reactor)
FDA	Amerikanische Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration)
FEP	Perfluorethylenpropylen
FG	Funktionelle Gruppe
FID	Flammenionisationsdetektor
Fraunhofer IMM	Fraunhofer Institut für Mikrotechnik und Mikrosysteme
FTIR	Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie
GC	Gaschromatographie
GCI	Institut für grüne Chemie (Green Chemistry Institute)
H	Hochkonzentriert
H	Höhe (Reaktorgeometrie)
Het	Heterocyclische Verbindung
HMDS	Hexamethyldisilazan
I-Effekt	Induktiver Effekt
Int. Std.	Interner Standard
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante (NMR-Auswertung)
L	Länge
LC	Flüssigchromatographie
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LHMDS	Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid
LM	Lösemittel
L _n	Ligand
m	Multiplett (NMR-Auswertung)
M	Stoffmengenkonzentration [mol/l]
M1	Reaktormodul 1
M2	Reaktormodul 2
MCT	Quecksilber-Cadmium-Tellurid (Mercury-Cadmium-Telluride)
Me	Methylgruppe
MS	Massenselektiver Detektor
MX/ MX ₂	Metallsalz
N	Negishi-Kupplung
n.n.	Nicht nachweisbar

Symbol	Erklärung
NH	Negishi-Kupplung hochkonzentriert
NMR	Kernspinresonanz (Nuclear magnetic resonance)
O	One-Pot Synthese
OH	One-Pot Synthese hochkonzentriert
OP	One-Pot Pilotsynthese
P	Pilotsynthese
PAT	Prozessanalysetechnik
Pd ₂ dba ₃	Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)
PEEK	Polyetheretherketon
PFR	Strömungsrohr (Plug flow reactor)
PH	Pilotsynthese hochkonzentriert
Ph	Phenylgruppe
Piv	Pivalatgruppe
psi	Pfund pro Quadratzoll (Pounds per square inch)
PTFE	Polytetrafluorethylen
R	Organischer Rest
RLi	Lithiumorganische Verbindung
RM	Metallorganyl
RMgX	Magnesiumorganische Verbindung (Grignard-Reagenz)
RR	Wurtz-Kupplungsprodukt
RX	Organisches Halogenid
RZnX	Zinkorganisches Halogenid
s	Singulett (NMR-Auswertung)
S	Standardkonzentration
SIMM	Schlitz-Interdigital-Mikromischer
SLM	Selektives Laserschmelzen
Std.	Standard
T	Thermoelement
t	Triplett (NMR-Auswertung)
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TMPLi	Lithium-2,2,6,6-Tetramethylpiperidid
TMPMgCl·LiCl	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinylmagnesiumchlorid-Lithiumchlorid-Komplex
TMS	Tetramethylsilan
TMSCI	Chlortrimethylsilan
TON	Umsatzzahl (Turnover number)
TT	Thermostatbadtemperatur
TTo	Thermostatbadtemperatur oberes Reaktormodul
TTu	Thermostatbadtemperatur unteres Reaktormodul
USD	US-Dollar (United States dollar)
UV/VIS	Ultraviolett/Sichtbares Licht (Ultraviolet/Visible Light)
v/v	Volumenkonzentration
VWZ	Verweilzeit
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
X	Halogenid
YPhos	Ylid-funktionalisierter Phosphin-Ligand
Z	Zweistufige Synthese
ZnNF	Zink-Nachführvorrichtung

Inhalt

1	Einleitung.....	1
2	Motivation und Überblick.....	3
3	Theoretische Betrachtungen.....	5
3.1	Konzept der Durchflusschemie.....	5
3.1.1	Wärmeaustauschfläche	5
3.1.2	Massentransfer.....	6
3.1.3	Das Fließverhalten und die Verweilzeitverteilung	7
3.1.4	Verbesserte Produktqualität, Sicherheit und Scale-up	10
3.2	Metallorganische Verbindungen.....	10
3.2.1	Die Natur zinkorganischer Verbindungen und deren Klassifizierung.....	12
3.2.2	Darstellung zinkorganischer Verbindungen.....	13
3.2.3	Nebenreaktionen bei der Synthese zinkorganischer Verbindungen	19
3.2.4	Zinkorganische Verbindungen in C-C-Bindungsknüpfungen.....	21
3.3	Prozessanalysetechnik (PAT)	26
3.4	Reaktordesign kontinuierlicher Durchflussreaktoren	28
3.5	Skalierungskonzepte	29
4	Stand der Forschung: Zinkorganische Verbindungen, Herstellung und Umsetzung	30
5	Stand der Technik: Kontinuierliche Zink-Chemie.....	36
5.1	Metallorganische Verbindungen im Durchfluss: Entwicklungsstand am Fraunhofer IMM	46
6	Aufgabenstellung.....	47
7	Reaktordesign: RZnX-Bildung und Umsetzung.....	50
7.1	Laborreaktoren	50
7.1.1	Laborreaktor für die kontinuierliche RZnX-Synthese.....	50
7.1.2	Laborreaktoren für kontinuierliche Umsetzungsreaktionen	53
7.2	Pilotreaktoren	57
7.2.1	Pilotreaktor für die kontinuierliche RZnX-Synthese.....	57
7.2.2	Pilotreaktoren für kontinuierliche Umsetzungsreaktionen	60
8	Ergebnisse und Diskussion	63
8.1	Verweilzeitverteilungsmessung unter nicht reaktiven Bedingungen	63
8.1.1	Verweilzeitverteilungsmessung im RZnX-Laborreaktor	64
8.1.2	Verweilzeitverteilungsmessung im RZnX-Pilotreaktor	75
8.1.3	Zusammenfassung der Verweilzeitverteilungsmessung unter nicht reaktiven Bedingungen	81
8.2	Kontinuierliche Synthese zinkorganischer Halogenide im Labormaßstab	82
8.2.1	Umsetzung von Standardkonzentrationen: 0,5 M organisches Halogenid.....	82

8.2.2	Umsetzung von höheren Ausgangskonzentrationen.....	101
8.2.3	Zusammenfassung der kontinuierlichen Synthese zinkorganischer Halogenide im Labormaßstab.....	112
8.3	Kontinuierliche Synthese zinkorganischer Halogenide im Pilotmaßstab	113
8.3.1	Zusammenfassung der kontinuierlichen Synthese zinkorganischer Halogenide im Pilotmaßstab.....	127
8.4	Kontinuierliche Umsetzung zinkorganischer Halogenide im Labormaßstab.....	128
8.4.1	Zweistufige Saytzeff-Reaktion	129
8.4.2	One-Pot Saytzeff-Reaktion	134
8.4.3	Palladium-katalysierte Negishi-Kreuzkupplung.....	146
8.4.4	Zusammenfassung der kontinuierlichen Umsetzung zinkorganischer Halogenide im Labormaßstab.....	150
8.5	Kontinuierliche Umsetzung zinkorganischer Halogenide im Pilotmaßstab.....	153
8.5.1	One-Pot Saytzeff-Reaktion im Pilotmaßstab.....	153
8.5.2	Zusammenfassung der One-Pot Saytzeff-Reaktion im Pilotmaßstab	158
9	Zusammenfassung und Ausblick	158
10	Experimenteller Teil.....	164
10.1	Analytik	174
10.2	Verweilzeitverteilungsmessung im Labor- und Pilotreaktor unter nicht reaktiven Bedingungen 178	
10.3	RZnX-Bildung Laborsynthese	190
10.3.1	Implementierung der Zink-Nachführvorrichtung	217
10.4	RZnX-Bildung Pilotsynthese	220
10.5	Aufreinigung und Charakterisierung der Zielprodukte.....	230
10.6	RZnX-Umsetzung in zweistufiger Saytzeff- und Negishi-Reaktion Laborsynthese	230
10.6.1	Kontinuierliche Umsetzung zinkorganischer Halogenide in einer zweistufigen Saytzeff-Reaktion	233
10.6.2	Kontinuierliche Umsetzung in einer Negishi-Kreuzkupplungsreaktion	244
10.7	RZnX-Umsetzung in One-Pot-Saytzeff-Reaktion Labor- und Pilotsynthese.....	255
10.7.1	Kontinuierliche Saytzeff-Reaktion in einer One-Pot Umsetzung im Labormaßstab.....	257
10.7.2	Kontinuierliche Saytzeff-Reaktion in einer One-Pot Umsetzung im Pilotmaßstab.....	281
11	Anhang	287
11.1	Verweilzeit-Verteilungsmessung	287
11.2	RZnX-Synthesen im Labor- und Pilotmaßstab	287
11.3	Zielprodukte der RZnX-Umsetzung im Labor- und Pilotmaßstab	290

11.4	Equipment der RZnX-Umsetzung	295
11.5	Versuchsaufbau im Labor- und Pilotmaßstab	296
1 2	Literatur	299

1 Einleitung

In den letzten Jahren ist die Nachfrage nach effizienteren Syntheserouten ständig gestiegen. Neben der Reduktion der Kosten ist v.a. eine erhöhte Nachhaltigkeit der Herstellungsprozesse die Triebkraft einer Transformation, die nicht nur die akademische Forschungslandschaft, sondern auch die chemische Industrie betreffen. Die Steigerung der Produktivität, die Reduktion von Abfall, die Verbesserung der Qualität sowie deren Kontrolle setzen die chemische Industrie zusehends unter Druck.¹ Daraus ergeben sich große Herausforderungen, aber auch mögliche Verbesserungen, der sich u.a. die pharmazeutische Industrie und somit auch die Hersteller von Feinchemikalien stellen müssen, um in Zukunft wettbewerbsfähig zu bleiben. Feinchemikalien, wozu auch pharmazeutisch aktive Wirkstoffe (APIs) zählen, werden im Gegensatz zu Basischemikalien in geringen Mengen produziert. Die Verbindungen besitzen i.d.R. eine komplexe Molekülstruktur und diverse funktionelle Gruppen, die ihnen spezielle Eigenschaften verleihen. Des Weiteren sind sie zumeist nur durch mehrere Reaktions- und Separationsschritte zugänglich.² Die Verwendung in der pharmazeutischen und der agrochemischen Industrie verlangt eine hohe Reinheit, was insgesamt in einer kostenintensiven Herstellung mündet, die ökonomische wie auch ökologische Herausforderungen mit sich zieht.³ Dies wird darin deutlich, dass sich eine zunehmend stärkere Abhängigkeit in der europäischen Versorgung mit pharmazeutisch aktiven Wirkstoffen von asiatischen Herstellern zeigt.^{4,5} Europa hat seine dominante Position als API-Hersteller an Asien abgetreten, gemessen an den Neuzulassungen in den Jahren 2000 bis 2020.⁴ Nur ein Drittel der in Europa benötigten APIs wird in europäischen Standorten produziert, 60 % der API-Produktion findet in Asien statt.⁵ Des Weiteren konzentriert sich ein signifikanter Teil der API-Produktion auf nur wenige Hersteller. Der Grund für die europäische Abwanderung sind hauptsächlich regulatorische Rahmenbedingungen und der Preisdruck. Während in Europa der Fokus auf speziellen APIs mit niedrigem Produktionsvolumen sowie technisch komplexen Herstellungen mit besonderen Qualitätsansprüchen liegt, zeigen vor allem Indien und China eine starke Dynamik und eine Dominanz bei neuen sowie großvolumigen APIs.^{4,6} Die Versorgungssicherheit mit den von Europa benötigten APIs ist großen Risiken ausgesetzt. Der hohe Anteil asiatischer API-Hersteller bewirkt eine starke Abhängigkeit, die sich im Falle von Störungen der internationalen Beziehungen negativ auswirken können. Aus diesem Grund muss die europäische Produktion gestärkt werden, was nur durch Innovationen im Sinne einer effizienteren und nachhaltigeren Chemie mithilfe von neuen Technologien gelingen kann.³ Die kontinuierliche Prozesstechnik kann dafür eine Schlüsseltechnologie sein. Sowohl das ACS GCI Pharmaceutical Roundtable, ein Zusammenschluss aus der American Chemical Society (ACS), dem Green Chemistry Institute und diversen global agierenden pharmazeutischen Herstellern, die FDA (Food and Drug Administration) und die WHO (World Health Organization) verweisen explizit darauf, dass die kontinuierliche Prozessführung im Pharmabereich zu erhöhter Sicherheit, flexiblerem Betrieb, einem reduzierten ökologischen Fußabdruck und einer konsistenteren Produktqualität führen kann. All diese Aspekte bergen dabei ein großes Potential zur Reduzierung von Kosten und der Steigerung der Effizienz sowie Nachhaltigkeit.^{1,2,7-9} In der synthetischen Chemie im Allgemeinen und in der Herstellung von Feinchemikalien im Speziellen ist die selektive Knüpfung neuer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen zum Aufbau von Molekülstrukturen unerlässlich. In der Synthese von Feinchemikalien, darunter auch die von APIs, gibt es eine Reihe von relevanten C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen, bei denen die

Klasse der metallorganischen Reagenzien eine bedeutende Rolle spielt.^{10,11} Zinkorganische Verbindungen stellen eine dieser reaktiven Zwischenverbindungen dar, die in nicht katalysierten wie auch übergangsmetallkatalysierten C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen ihre Anwendung finden. Verglichen mit Magnesium- (Grignard-Reagenzien RMgX) und lithiumorganischen Verbindungen (RLi) spielten zinkorganische Verbindungen bisher eine untergeordnete Rolle aufgrund ihrer geringen Reaktivität und hohen Empfindlichkeit.^{12,13} Doch gerade die Eigenschaft der geringen Reaktivität verleiht den zinkorganischen Verbindungen eine außerordentlich hohe funktionale Gruppentoleranz, was sie für den Einsatz in chemoselektiven Synthesen prädestiniert, darunter auch jene von APIs.^{10–19} Der Einsatz von zinkorganischen Verbindungen in der API-Herstellung soll stellvertretend anhand der beiden folgenden Moleküle aufgezeigt werden. Beide Molekülstrukturen lassen sich durch eine zinkorganische Verbindung mithilfe einer Palladium-katalysierten Negishi-Kreuzkupplungsreaktion herstellen. Die dabei neu geknüpfte C-C-Bindung ist jeweils grün markiert. Die linke der beiden Verbindungen stellt einen CRTH2-Rezeptor Antagonisten dar, der als Kandidat für die Behandlung von Entzündungskrankheiten von Hoffmann-La Roche entwickelt wurde.¹⁵ Die rechte Struktur zeigt wiederum das bekannte Analgetikum Ibuprofen, welches durch ein Reformatsky-Reagenz in einer alternativen Syntheseroute hergestellt wurde.²⁰

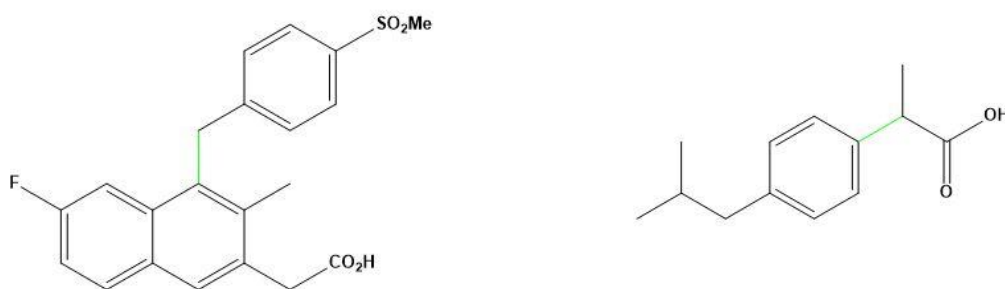


Abbildung 1: Verwendung zinkorganischer Halogenide in einer Pd-katalysierten Negishi-Kreuzkupplungsreaktion zur Synthese von APIs. Linke Seite: CRTH2-Rezeptor Antagonist, rechte Seite: Ibuprofen.^{15,20}

Zinkorganische Reagenzien besitzen vielseitige Einsatzmöglichkeiten und können einen wichtigen Syntheseschritt bei der Bildung von synthetisch relevanten Molekülstrukturen darstellen. Deren hohe Empfindlichkeit gegenüber Feuchtigkeit und Sauerstoff führt allerdings zu einer schweren Handhabung der Reagenzien.^{12,13,19,21} Die mitunter stark exotherme Bildungsreaktion, die Neigung zur Nebenproduktbildung, die Verfügbarkeit von niedrigen Konzentrationen sowie der kommerzielle Erwerb der Lösungen in nur geringen Mengen limitieren den Einsatz zinkorganischer Verbindungen als reaktive Intermediate in synthetischen Anwendungen zusätzlich. Sollen zinkorganische Verbindungen in einem breiten Anwendungsspektrum Prozesschemikern einfach zugänglich gemacht werden, so kann dies nur durch eine verbesserte Herstellweise und Weiterverarbeitung gelingen.

2 Motivation und Überblick

Die vorliegende Dissertation behandelt drei Themenschwerpunkte, die den kontinuierlichen Betrieb eines mit Zink-Granulat gepackten Reaktors betrachten:

1. Auf reaktionstechnischer Seite ist die Untersuchung des Verweilzeitverhaltens eines Festbettes, bestehend aus kommerziell erhältlichem Zink-Granulat, welches in einem Labor- und Pilotreaktor zur Synthese und Umsetzung von zinkorganischen Halogeniden genutzt wurde, beschrieben. Der wissenschaftliche Anspruch wurde hier auf einer verbesserten Beschreibung der Einflussgrößen des Prozesses gelegt.

2. Auf chemischer Seite ist die kontinuierliche Erzeugung zinkorganischer Halogenide ausgehend von metallischem Zink und organischen Halogeniden gezeigt. Durch die kontinuierliche Prozessführung weist das reaktive Intermediat eine sehr geringe Verweilzeit auf und es liegt auch zu jedem gegebenen Zeitpunkt nur in geringer Menge im Reaktionssystem vor, was sowohl die Sicherheit erhöht als auch die Neigung zur Nebenproduktbildung minimiert. Da Zink einen Reaktionspartner darstellt, kann eine vollständig kontinuierliche Synthese nur mithilfe der Zugabe frischen Zinks während der Synthese erfolgen. In der Literatur wird die kontinuierliche Herstellung zinkorganischer Halogenide ausgehend von metallischem Zink nur stark vereinzelt beleuchtet, zusätzlich werden nur Reaktionssysteme beschrieben, die keine Zufuhr frischen Zinks beinhalten.^{22–27} In diesem Fall handelt es sich lediglich um eine semi-kontinuierliche Betriebsweise. Des Weiteren werden nur Labormaßstäbe betrachtet, deren Durchsätze entsprechend klein sind, die Produktivität der Zielverbindung somit niedrig ausfällt. Beide Punkte, sowohl die Nachführung frischen Zinks zur Gewährleistung eines vollständig kontinuierlichen Betriebes wie auch die Skalierung in den Pilotmaßstab mit dem Ziel einer hohen Zielprodukt-Produktivität, sollen mit der vorliegenden Dissertation abgedeckt werden.

3. Ebenfalls auf chemischer Seite ist die (direkt) angeschlossene Umsetzungsreaktion der frisch hergestellten zinkorganischen Halogenide gezeigt, die in verschiedenen Reaktionen (katalysiert wie nicht katalysiert) und Reaktorkonzepten beschrieben werden. Die *in situ* Erzeugung und Umsetzung zinkorganischer Verbindungen mithilfe eines One-Pot Ansatzes wurde trotz vielversprechender Anwendungsmöglichkeiten in der Literatur bisher nur wenig betrachtet.^{24,28,29} Des Weiteren beinhalten diese Arbeiten ebenfalls keine Zufuhr frischen Zinks, was auch diese Betriebsweise als semi-kontinuierlich auslegt. Die Untersuchungen gehen zudem nicht über den Labormaßstab hinaus, was sich letztlich in geringen Produktdurchsätzen äußert.²⁴ Die vorgestellte Dissertation soll diese Lücke schließen und eine schnelle und einfache kontinuierliche Herstellung und Umsetzung von zinkorganischen Verbindungen aufzeigen. Ziel dabei ist es, Lagerzeiten der reaktiven Intermediate durch eine direkt angeschlossene Umsetzungsreaktion zu reduzieren oder gänzlich zu vermeiden. So sollen Verluste in der Konzentration der reaktiven Intermediate sowie Nebenprodukte auf ein Minimum reduziert werden. Im besten Fall werden in einer Gesamtsynthese durch die Verwendung zinkorganischer Verbindungen Prozessschritte wie Schutzgruppeneinführung und -abspaltung oder auch ganze Prozessschritte wie das separate Einführen einer benötigten funktionellen Gruppe eliminiert.^{10,30} Neben dem Labormaßstab wird die Skalierung einer Modelreaktion in den Pilotmaßstab betrachtet. Der einfache und schnell durchführbare Scale-up, der als Zwischenschritt zu industrierelevanten Durchsätzen zu verstehen ist, wird aufgezeigt.

Der Fokus der durchgeführten Arbeiten wurde auf die Seite der chemischen Untersuchungen gelegt, die reaktionstechnischen Experimente wurden flankierend dazu durchgeführt. Mithilfe der kontinuierlichen Synthese sollen die Limitierungen, die mit der Herstellung und Verwendung zinkorganischer Verbindungen aufgrund deren hohen Empfindlichkeit gegenüber Feuchtigkeit und Sauerstoff einhergehen, überwunden werden. Dies soll in einer größeren Verfügbarkeit der zinkorganischen Halogenide als Substanzklasse der reaktiven Intermediate für die Prozesschemie resultieren. Die hier vorgestellten Ergebnisse sollen beweisen, wie die skalierbare kontinuierliche Syntheseentwicklung zu einer "on demand"-Produktion von einer breiten Palette an zinkorganischen Halogeniden führen kann, die in einer anschließenden chemoselektiven, effizienten und ebenfalls auf Nachfrage ausgerichtete Umsetzung zu synthetisch relevanten Verbindungsklassen genutzt werden. Die kontinuierliche Synthese in verschiedenen Maßstäben soll den Zugang zu dieser Klasse an reaktiven Intermediaten sowie deren Umsetzung erleichtern. Die Dissertation verspricht sich, die untersuchte Chemie in idealer Weise mit einer gut etablierten Chemie (z. B. Metallorganyl-Synthese, Pd-katalysierte C-C-Kreuzkupplungen) durch die bessere Zugänglichkeit von zinkorganischen Reagenzien durch deren kontinuierlichen Herstellung und Umsetzung zu kombinieren.

3 Theoretische Betrachtungen

3.1 Konzept der Durchflusschemie

In der petrochemischen Industrie sowie der Großproduktion von Grundchemikalien ist die kontinuierliche Prozesstechnik seit langem fester Bestandteil.^{31–33} Triebkraft sind vor allem ökonomische Aspekte, die durch Wettbewerb, strenge Umweltauflagen und Sicherheitsvorschriften beeinflusst werden. Dies führt zu einem steigenden Bedarf an leistungsfähigen, kostengünstigen, aber auch sicheren und atomeffizienten Prozessen.^{32,34} Bei der Herstellung von Feinchemikalien, zu denen u.a. Duftstoffe und pharmazeutisch aktive Wirkstoffe (API) zählen, wird überwiegend auf vorhandene Ausstattung und folglich auch Prozesse gesetzt. Die Herstellung der benötigten Verbindungen findet somit überwiegend in diskontinuierlichen oder semi-kontinuierlichen Mehrzweckreaktoren statt.^{32,34} Doch auch der Industriezweig der Feinchemie ist auf eine Steigerung der Effizienz, vor allem im Hinblick auf steigende Kosten bei der Entwicklung von neuen pharmazeutisch aktiven Wirkstoffen, angewiesen. Das steigende Interesse nach grünen Prozessen verstärkt den Druck auf die Feinchemie- und die pharmazeutische Industrie im Speziellen zusätzlich.³⁵ Die kontinuierliche Prozesstechnik gewinnt zunehmend Bedeutung in der Forschung und Entwicklung chemischer Prozesse, sowohl in der akademischen Welt, als auch der Feinchemie-Industrie.^{2,7,34–43} Die Triebkraft für das Umdenken adressiert vor allem Aspekte der Prozessintensivierung wie geringere Kosten, eine größere Zuverlässigkeit und Sicherheit, eine verbesserte Produktqualität, eine stärkere Nachhaltigkeit im Allgemeinen und die Nutzung neuer Prozessfenster, die mit herkömmlichen Herstellmethoden nicht zugänglich sind.^{35,42,43} Die Überführung von Batch-Prozessen in einen kontinuierlichen Betrieb liefert somit ökonomische Vorteile, was sich in einem steigenden Interesse der pharmazeutischen Industrie gegenüber der kontinuierlichen Prozesstechnik äußert.^{32,34,35,42,43} In 2005 wurde von der American Chemical Society (ACS) und dem Green Chemistry Institute (GCI) mit verschiedenen Vertretern namhafter pharmazeutischer Industriefirmen der ACS GCI Pharmaceutical Roundtable gegründet, mit dem Ziel eine umweltfreundliche Chemie sowie Technik als Grundlage für eine ökologisch nachhaltige Produktion in der pharmazeutischen Industrie zu etablieren. Unter den Top Ten Schlüsselkomponenten, die von dem ACS GCI Pharmaceutical Roundtable definiert wurden, wurde der Implementierung der kontinuierlichen Prozesstechnik die höchste Priorität zugeordnet.^{1,31} Diese ist allerdings nicht nur auf die Übertragung auf einen Prozessschritt beschränkt, sondern kann auch mehrstufige Synthesen beinhalten, die vollständig kontinuierlich umgesetzt werden.^{31,34,36,38–41,44} *Mascia et al.* haben dies bereits 2013 anhand der Herstellung von Aliskiren hemifumarate, welches zur Behandlung von Bluthochdruck verabreicht wird, bewiesen. Neben der erfolgreichen Übertragung in einen kontinuierlichen Prozess konnte zusätzlich die Anzahl der „Unit-Operations“ von 21 auf 14 reduziert werden.^{34–36} Die kontinuierliche Prozesstechnik bietet jedoch nicht nur aus ökonomischer Sicht, sondern auch aus verfahrenstechnischer und chemischer Sicht enorme Vorteile.^{7,45}

3.1.1 Wärmeaustauschfläche

Der Großteil der industriell durchgeführten chemischen Reaktionen ist exothermer Natur. Ist die Wärmeentwicklung schneller als die Wärmeabfuhr, kommt es zu einem thermischen Durchgehen der Reaktion. Die

Abfuhr der freiwerdenden Wärme muss daher sichergestellt werden. Im Falle konventioneller Batch-Reaktoren sinkt die Wärmeaustauschfläche mit zunehmender Größe bzw. Volumen des Reaktors. Wird ein Rundkolben von 10 ml auf 2000 ml vergrößert, so hat dies eine Abnahme der Wärmeaustauschfläche von 83 % zur Folge.⁴⁶ Diese Tatsache verdeutlicht, dass der Scale-up in Batch-Reaktoren sicherheitstechnische Betrachtungen verstärkt in den Fokus rückt. Die während der Reaktion freigesetzte Wärme muss daher entsprechend limitiert werden, wobei geringe Temperaturen und die kontrollierte Zugabe einer der Reaktanten das Mittel der Wahl darstellen, was allerdings negative Auswirkungen auf die Produktivität und die Stöchiometrie-Kontrolle nach sich ziehen kann.⁴⁶ Mikroreaktoren im speziellen aber auch kontinuierlich arbeitende Reaktoren im Allgemeinen (CSTR, PFR, FBR) besitzen verglichen mit Batch-Reaktoren ein deutlich größeres Oberfläche-Volumen-Verhältnis, was ihnen einen schnellen Wärmeaustausch ermöglicht und sie somit für die Durchführung exothermer Reaktionen prädestiniert. Wird beispielsweise die Größe eines Rohres um den Faktor 100 reduziert, so hat dies eine Zunahme des Oberfläche-Volumen-Verhältnisses von 100 zur Folge. Die effiziente Abfuhr der freigesetzten Wärme hat jedoch nicht nur auf die Sicherheit und Kontrolle des kontinuierlichen Prozesses einen positiven Einfluss, sondern auch auf die Wahl der Reaktionsparameter, da das Temperaturprofil der Reaktion die Bildung kinetischer und thermodynamischer Produkte beeinflusst. Im Falle stark exothermer Reaktionen werden in kontinuierlichen Prozessen höhere Betriebstemperaturen ermöglicht, wie anhand von Lithierungsreaktionen bewiesen werden konnte. Im Batch werden diese üblicherweise bei -78 °C durchgeführt, wohingegen sie im kontinuierlichen Betrieb bereits bei nur -30 °C durchgeführt werden können.^{46,47} Das beeinflusst den Energieverbrauch des Prozesses maßgeblich.

3.1.2 Massentransfer

Für den Ablauf einer chemischen Reaktion mit hoher Ausbeute und Selektivität ist ein hoher Massentransport und somit eine effiziente Vermischung der daran beteiligten Reaktanten entscheidend. Kontinuierlich arbeitende Reaktoren erlauben aufgrund ihrer geringen Dimensionen eine schnelle und homogene Vermischung der Reaktanten. Der Massentransport wird in den diffusiven und den konvektiven Stofftransport unterteilt. Ersterer stellt einen passiven Prozess dar, der durch die Konzentrationsunterschiede in der Mischung zustande kommt. Letzterer findet durch Druckgradienten statt, die durch Turbulenzen in der Fluidströmung erzeugt werden. Liegt ein laminares Fließverhalten vor, was auf die meisten Mikroreaktoren zutrifft, ist der Term der radialen Diffusion dem des axialen konvektiven Massentransports überlegen. Der überragenden Vermischung in Mikroreaktoren liegen die kurzen Diffusionswegen zugrunde, was in Batch-Reaktoren nicht ansatzweise erreicht werden kann. Die Zeit, die für die molekulare Diffusion benötigt wird, ist dem Quadrat der Länge des Diffusionsweges proportional. Wird dieser beispielsweise von 0,1 mm auf 1 mm erhöht, so steigt die Diffusionszeit um den Faktor 100. Ein Ansatz, der sich mit der Reduktion des Diffusionsweges beschäftigt, liegt in der Erzeugung einer multilaminaren Strömung, die eine Vergrößerung der Grenzfläche der zu mischenden Fluide nach sich zieht. In vielen Fällen ist der diffusive Massentransport allerdings nicht ausreichend, um eine effiziente Vermischung zu erreichen, vor allem dann, wenn eine diffusionskontrollierte Reaktion vorliegt ($Da > 1$). Für diesen Fall gilt es, den konvektiven Massentransport durch Deformation der Lamellen infolge einer induzierten turbulenten Strömung zu steigern. Für diese Anwendung werden üblicherweise statische Mischer eingesetzt, die auf unterschiedlichen Prinzipien der

Theoretische Betrachtungen

Vermischung basieren.⁴⁶ Als Beispiel sei der vom Fraunhofer IMM entwickelte Schlitz-Interdigital-Mikromischer (SIMM) aufgezeigt. Der statische Mischer verfolgt zwei Mischprinzipien. Die beiden zu mischenden Stoffströme werden mithilfe einer Einströmplatte in mehrere Lamellen aufgeteilt, um die Grenzfläche der beiden Ströme zu erhöhen.



Abbildung 2: Einströmplatte mit Mikromischstruktur eines Schlitz-Interdigital-Mikromischers (SIMM). © Fraunhofer IMM.

Der darauffolgende Schlitz, der üblicherweise geringe Abmessungen von 30-60 µm Breite besitzt, führt zu einer hydrodynamischen Fokussierung der Lamellen. Durch den vom Schlitz erzeugten Druckverlust steigt auch der Energieeintrag, was eine effiziente Vermischung mit sich bringt.

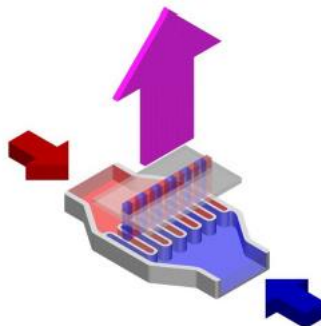


Abbildung 3: Mischprinzip des vom Fraunhofer IMM entwickelten Schlitz-Interdigital-Mikromischers (SIMM). © Fraunhofer IMM.

3.1.3 Das Fließverhalten und die Verweilzeitverteilung

Sowohl der Wärme- wie auch der Massentransport haben signifikanten Einfluss auf die Reaktion respektive die Produktqualität im Sinne der Ausbeute und Selektivität. Doch auch das Fließverhalten durch den Reaktor beeinflusst die Reaktion. Zur Charakterisierung dessen wird die dimensionslose Reynolds-Zahl verwendet, die das Verhältnis von Trägheitskräften zu Zähigkeitskräften in Kanälen beschreibt.

$$Re = \frac{\text{Trägheitskräfte}}{\text{Zähigkeitskräfte}} = \frac{\rho u L}{\eta}$$

Gleichung 1: Berechnung der Reynolds-Zahl; ρ = Dichte des Fluids in kg/m³, u = Strömungsgeschwindigkeit des Fluids in m/s, L = charakteristische Länge in m, η = Dynamische Viskosität in kg/ms.⁴⁶

Der Zahlenwert der dimensionslosen Reynolds-Zahl definiert das Strömungsverhalten des Fluids, wobei drei Bereiche definiert werden können:

- $Re < 100$: Laminares Strömungsverhalten
- $100 < Re < 2500$: Übergangsbereich
- $Re > 2500$ Turbulentes Strömungsverhalten

Bei einer Reynolds-Zahl < 100 findet die Vermischung der Reaktanten aufgrund des diffusiven Massentransports statt. Die meisten kontinuierlichen Verfahren werden bei einer Reynolds-Zahl von 100-1000 durchgeführt, was als Übergangsbereich des Strömungsverhaltens angesehen wird. Liegt eine Reynolds-Zahl von > 2500 vor, ist ein turbulentes Strömungsverhalten zu beobachten, in dem das Fluid zufällige Bewegungen durchführt, in denen der konvektive Massentransport überwiegt. Wird ein gepackter Festbettreaktor verwendet, so ist eine modifizierte Reynolds-Zahl zu verwenden, die die Packung und die Porosität derselben einschließt.

$$Re_{PB} = \frac{\rho d_p U_0}{\eta(1 - \varepsilon)}$$

Gleichung 2: Berechnung der Reynolds-Zahl für einen gepackten Reaktor; ρ = Dichte des Fluids in kg/m^3 , d_p = sphärischer Partikeldurchmesser in m, U_0 = Strömungsgeschwindigkeit des Fluids im leeren Rohr in m/s, η = Dynamische Viskosität in kg/ms , ε = Hohlraumanteil.⁴⁶

Die Grenzen der Strömungsbereiche fallen dadurch kleiner aus. Laminares Fließverhalten wird bereits bei einer Reynolds-Zahl $Re_{PB} < 10$ erreicht, der Übergangsbereich liegt bei $10 < Re_{PB} < 300$, der turbulente Strömungsbereich bei $Re_{PB} > 300$. Das Vorhandensein einer Packung hat demzufolge großen Einfluss auf das Strömungsregime.

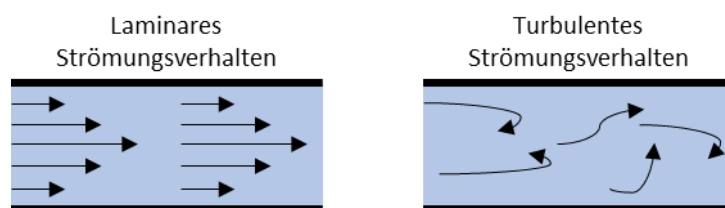


Abbildung 4: Strömungsverhalten für einen einfachen Kanal ohne Packung.⁴⁶

Die Reibung des Fluids an den Kanalwänden erzeugt ein parabolisches Geschwindigkeitsprofil, bei dem eine Geschwindigkeitsabnahme in Richtung der Kanalwand zu beobachten ist. Dieses Verhalten hat erheblichen Einfluss auf die Verteilung von gelösten Substanzen innerhalb der Kanäle, was zu einer ungleichmäßigen Diffusion und größeren Dispersion führt. Dies äußert sich in einer messbaren Verteilung, die beim Durchfluss durch einen Kanal entsteht.^{45,48}

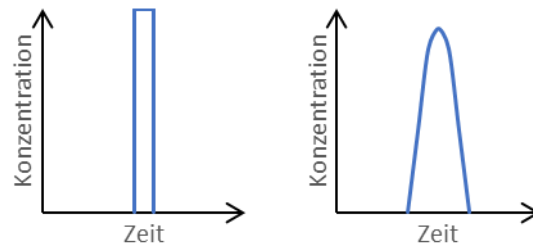


Abbildung 5: Injektion einer Komponente in einen Kanal und daraus resultierende Verweilzeitverteilung aufgrund der Dispersion.⁴⁶

Das Ausmaß der Dispersion in Fließrichtung wird durch zwei Faktoren, die radiale und die axiale Diffusion, bestimmt. In Kombination mit dem konvektiven Stofftransport, der ein parabolisches Geschwindigkeitsprofil besitzt, führt die Dispersion zu einer Verweilzeitverteilung, d.h. die Fluidelemente besitzen unterschiedliche Aufenthaltszeiten bzw. Verweilzeiten innerhalb des durchströmten Reaktors.^{48,49} Liegt die Strömung im Übergangs- oder turbulenten Bereich, so kann die axiale und radiale Diffusion vernachlässigt werden, die Konvektion dominiert an dieser Stelle.⁴⁶ Mithilfe der dimensionslosen Bodensteinzahl kann das Maß der Dispersion quantifiziert werden. Sie beschreibt das Verhältnis zwischen dem konvektiven Stofftransport in axialer Richtung und der Rückvermischung durch axiale Dispersion.^{45,46,48}

$$Bo = \frac{uL}{D_{ax}}$$

Gleichung 3: Berechnung der Bodensteinzahl; u = Strömungsgeschwindigkeit in m/s, L = charakteristische Länge in m, D_{ax} = Axialer Dispersionskoeffizient.⁴⁵

Treten in Folge turbulenter Strömung Wirbel auf, wird früher in den Reaktor gelangtes Fluid mit später eingetretenem rückvermischt, der Term der axialen Dispersion nimmt folglich zu.⁴⁵ Mit steigender Dispersion steigt auch die Wahrscheinlichkeit von Nebenproduktbildungen. Kleine Bodensteinzahlen stellen eine starke Abweichung zur idealisierten Puffinjektionsströmung dar, bei der keine Rückvermischung stattfindet.⁴⁸ Es gilt zwei Grenzwerte zu beachten:

- $Bo = 0$: Ideal durchmischter Rührkessel, vollständige Rückvermischung
- $Bo = \infty$: Ideales Strömungsrohr, keine Vermischung in Strömungsrichtung

Liegt die Bodensteinzahl in einem Reaktor bei $Bo > 100$, so sind geringe Abweichungen zur Puffinjektionsströmung vorhanden, bei $Bo < 100$ liegen große Abweichungen vor.⁴⁵ Wenn eine Bodensteinzahl von $Bo > 1000$ vorliegt, dann kann von einer Puffinjektionsströmung ausgegangen werden.⁴⁶ Kleine Kanalquerschnitte und hohe Verweilzeiten führen zu einer idealen Puffinjektionsströmung. Große Kanalquerschnitte und niedrige Verweilzeiten führen hingegen zu einer dominierenden Konvektion, die sich in einer breiten Verweilzeitverteilung äußert. Gleiches gilt auch für schnelle Reaktionen, die in kurzen Kanälen durchgeführt werden. In diesem Fall ist die Konvektion die treibende Kraft für die Vermischung und den Massentransport.⁴⁶ Um das

Maß der Rückvermischung und ebenso die Nebenproduktbildung gering zu halten, werden in Durchflussreaktoren hohe Bodensteinzahlen angestrebt.⁵⁰

3.1.4 Verbesserte Produktqualität, Sicherheit und Scale-up

Mit den Vorteilen einer effizienten Wärmeübertragung und eines hohen Massentransfers erlaubt die kontinuierliche Prozesstechnik die präzise Kontrolle der Reaktionsbedingungen, wie es Batch-Reaktoren nicht vermögen. In Kombination mit einer engen Verweilzeitverteilung sorgt das für eine verbesserte Ausbeute und Selektivität, was in einer Steigerung der Produktqualität resultiert.^{1,31,46,51,52} Des Weiteren führt der für kontinuierliche Prozesse übliche stationäre Zustand, der i.d.R. angestrebt wird, zu einer hohen Reproduzierbarkeit der Reaktionen und Synthesen. Im stationären Zustand ist die Konzentration im Reaktor nur ortsabhängig, der eintretende und austretende Gesamtmassenstrom sind gleich groß und zeitlich konstant.⁴⁸ Batch-Prozesse sind hingegen dynamischer Natur, die Produktqualität kann von Charge zu Charge abweichen.^{1,52} Die bereits aufgeführten Vorteile der kontinuierlichen Prozesstechnik führen zu einer inhärent sicheren Betriebsweise. Ein dafür wesentlicher Aspekt ist einerseits die sehr effiziente Wärmeabfuhr, was insbesondere bei stark exothermen Reaktionen von Bedeutung ist und bei der Auslegung von Reaktoren berücksichtigt werden muss. Andererseits besitzen kontinuierlich arbeitende Reaktoren verglichen mit Batch-Reaktoren ein geringeres Volumen, somit reduziert sich auch das Gefahrenpotenzial, das von potenziell gefährlichen Verbindungen, wie z.B. reaktive Intermediate, Lösemittel usw., ausgeht. Das Gefahrenpotential einer Explosion, die u.a. durch eine entflammbare Atmosphäre entstehen kann, fällt ebenfalls deutlich geringer aus, da kontinuierliche Reaktoren i.d.R. keinen „head space“ besitzen.^{1,46} Insbesondere bei der Synthese und Umsetzung von hochreaktiven Verbindungen, zu denen Organometallverbindungen gezählt werden, zeigen sich die Nachteile von Batch-Reaktoren. Diese Verbindungsklasse besitzen mitunter pyrophore Eigenschaften, sind zudem oftmals instabil und reagieren zum Teil heftig mit Feuchtigkeit und Luft-sauerstoff. Aus diesem Grund muss die Synthese und Umsetzung ebenjener Verbindungen in sauerstoff- und feuchtigkeitsfreier Atmosphäre erfolgen, zudem muss eine ausreichende Abfuhr der freiwerdenden Wärme in Folge der exothermen Reaktion gewährleistet werden, um einerseits die Bildung ungewünschter Nebenprodukte zu vermeiden, andererseits um ein Durchgehen der Reaktion zu verhindern. Der Einsatz von Batch-Reaktoren ist in diesem Fall mit Herausforderungen behaftet. Die Aspekte eines sicheren Betriebes gewinnen v.a. bei der Skalierung bzw. bei Prozessen im Produktionsmaßstab an Bedeutung. Die Skalierung von Batch-Prozessen um mehrere Zehnerpotenzen ist alles andere als trivial. Oftmals ist dafür die Anpassung der Reaktionsbedingungen nötig, da diese im Batch bei entsprechender Größe nicht unter sicherer Betriebsführung beibehalten werden können.^{46,47} Somit liegt eine Abweichung vom ursprünglichen Syntheseweg vor. Kontinuierliche Verfahren können im Allgemeinen einfacher skaliert werden. Im Labor optimierte Synthesen können größtenteils ohne größere Änderungen auf höhere Durchsätze skaliert werden.³²

3.2 Metallorganische Verbindungen

Metallorganische Verbindungen sind durch eine Metall-Kohlenstoff-Bindung gekennzeichnet, die zwischen einem organischen Molekül, einem Ion oder einem Radikal und einem Metall oder Halbmetall existiert. Je nach Elektronegativitätsdifferenz der Bindungspartner resultiert eine mehr oder weniger stark polarisierte

Bindung, was dem Molekül einen ionischen oder kovalenten Charakter verleiht.⁵³⁻⁵⁵ Die metallorganischen Verbindungen, die mit Alkali- und Erdalkalielelementen gebildet werden, besitzen bis auf Be und Mg einen ionischen bzw. überwiegend ionischen Bindungscharakter. Grignard-Reagenzien (basierend auf Mg) und zinkorganische Verbindungen besitzen hingegen einen kovalenten Charakter.^{53,54} Die Anwesenheit des Metallatoms verleiht dem Kohlenstoffatom einen nucleophilen Charakter, da dieser negativ und das Metall positiv polarisiert ist. Aus dieser Eigenschaft geht die Reaktion mit organischen Elektrophilen, wie beispielsweise Carbonylverbindungen und organischen Halogeniden, hervor, die zur Knüpfung neuer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen genutzt werden.^{11,55} Die Reaktivität metallorganischer Verbindungen hängt von der Stärke des nucleophilen Charakters derselben ab. Mit steigender Elektronegativitätsdifferenz zwischen Kohlenstoff- und Metallatom steigt die Nucleophilie der Verbindung und somit auch deren Reaktivität.^{54,56,57} Neben dem Kopplungsprodukt wird beim Großteil der Reaktionen mit einem Elektrophil ein Metallsalz gebildet, das sich leicht vom organischen Produkt isolieren lässt, da die gebildeten Salze üblicherweise gute wasserlösliche Eigenschaften besitzen.⁵⁵ Metallorganische Verbindungen sind für die synthetische Chemie unerlässlich, da durch deren Einsatz eine effiziente und zugleich selektive Synthese (chemo-, regio- und stereoselektiv) möglich ist.^{11,55,58-60} Durch die Wahl der Verbindung kann auf deren Reaktivität und Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen Einfluss genommen werden, wodurch die gezielte Anpassung an die vorliegende Chemie möglich ist.

Die erste belegbare Synthese einer metallorganischen Verbindung geht auf das Jahr 1760 zurück, in dem der französische Chemiker *Louis Claude Cadet de Gassicourt* an unsichtbaren Tinten arbeitete und in diesem Zuge eine arsenhaltige Verbindung (*Cadetsche Flüssigkeit*) herstellte, die als erste metallorganische Verbindung gilt.^{53,54} Die erste organische Übergangsmetallverbindung stellt das sogenannte *Zeisesche Salz* dar, das 1827 beschrieben wurde. Der Pionier der metallorganischen Chemie findet sich allerdings in *Edward Frankland*. Er stellte 1849 die erste zinkorganische Verbindung her, indem er Zinkmetall mit Ethyliodid vermischte und nach Erhitzen Diethylzink erhielt.^{12,54,57} Seine Arbeiten stellen eine systematische Untersuchung metallorganischer Verbindungen dar, später führte er den Begriff „organometallic“ ein und wird so als Namensgeber der metallorganischen Chemie betrachtet.⁵⁴ Seit dieser Zeit wurde intensiv an den unterschiedlichsten metallorganischen Verbindungen geforscht, von denen nur einige ausgewählte vorgestellt werden sollen. Nicht selten wurde für die Arbeit auf diesem Forschungsfeld der Chemie-Nobelpreis verliehen. 1899 ersetzte der französische Chemiker *Philippe Antoine Francois Barbier* bei der Umsetzung von Alkyljodiden mit Carbonylverbindungen Zink durch das reaktivere Magnesium. Sein Schüler *Victor Grignard* entwickelte die Reaktion weiter und erkannte, dass die Reaktion in zwei Teilschritten abläuft, die getrennt voneinander durchgeführt werden können. Im ersten Schritt wird aus dem organischen Halogenid und dem metallischen Magnesium die magnesiumorganische Verbindung (RMgX), das sogenannte Grignard-Reagenz, gebildet. Im zweiten Schritt erfolgt die Grignard-Reaktion, bei der die Carbonylverbindung mit dem Grignard-Reagenz umgesetzt wird (Chemie-Nobelpreis im Jahr 1912 mit *P. Sabatier*).^{53,54} *Wilhelm Schlenk* stellte 1917 aus metallischem Lithium und Quecksilberorganylanen erstmals lithiumorganische Verbindungen der Form RLi her. Mehr als zehn Jahre später, im Jahre 1930, wurde die Herstellung lithiumorganischer Verbindungen durch *Karl Ziegler* vereinfacht, indem er metallisches Lithium mit organischen Halogeniden zur Reaktion brachte, analog zur Herstellung der Grignard-Reagenzien.^{53,54} In den 1970er Jahren wurde die palladiumkatalysierte Kreuz-Kupplungsreaktion beschrieben, für die ihre Entdecker, *Richard F. Heck*, *Akira Suzuki* und *Ei-ichi*

Negishi 2010 den Chemie-Nobelpreis erhielten. Letztere beinhaltet die Verwendung von zinkorganischen Verbindungen, die mit Arylhalogeniden unter Pd-Katalyse eine C-C-Bindungsknüpfung eingehen.⁶¹

3.2.1 Die Natur zinkorganischer Verbindungen und deren Klassifizierung

Zink befindet sich in der zwölften Gruppe und gehört damit zu den Elementen der Nebengruppen. Seine d-Orbitale sind gefüllt, weshalb die chemischen Eigenschaften des Zinks vergleichbar zu denen der Erdalkalimetalle und im speziellen Magnesium sind.^{54,55} Zinkorganyle besitzen wie ihre Magnesium-Gegenstücke aufgrund der negativen Polarisierung des Kohlenstoffatoms nucleophile Eigenschaften. Allerdings fällt der nucleophile Charakter der zinkorganischen Verbindungen niedriger aus, da Zink eine höhere Elektronegativität als Magnesium besitzt, was letztlich in einer niedrigeren Elektronegativitätsdifferenz resultiert.^{53,56} Mit zunehmender Elektronegativitätsdifferenz steigt der ionische Charakter der Bindung, gleichermaßen auch die Nucleophilie der Verbindung und deren Reaktivität. So ist eine Reaktivitätszunahme von Bor-, über Zn- zu den Li-organischen Verbindungen zu beobachten.⁵⁶

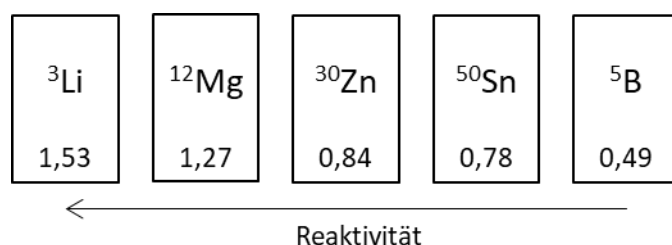


Abbildung 6: Abhängigkeit der Reaktivität von der Elektronegativitätsdifferenz für ausgewählte Kohlenstoff-Metall-Bindungen.⁵⁶

Es existieren drei verschiedene Spezies an zinkorganischen Verbindungen, die sich in ihrer Struktur und der damit einhergehenden Reaktivität unterscheiden:

- Monozinkorganyle oder zinkorganische Halogenide **RZnX**
- Diorganozink-Verbindungen **R₂Zn**
- Zinkate **(R¹)(R²)(R³)ZnM** mit M= Mg oder Li

R steht für einen organischen Rest und X für ein Halogenid, meist Chlor, Brom oder Iod. Die Monozinkorganyle zeigen die geringste Reaktivität, während die Zinkate die Verbindungen mit der größten Reaktivität darstellen.^{13,21,54} Im Falle der zinkorganischen Halogenide ist in Lösung das sogenannte Schlenk-Gleichgewicht zu beachten, dessen Lage vom organischen Rest, dem Halogen und dem Lösemittel abhängt. Bei Monozinkorganylen liegt das Gleichgewicht normalerweise auf der linken Seite:



Abbildung 7: Schlenk-Gleichgewicht für zinkorganische Halogenide RZnX.¹²

Theoretische Betrachtungen

Diorganozink-Verbindungen (R_2Zn) liegen bis auf wenige Ausnahmen und im Gegensatz zu ihren Mg-Gegenstücken monomer vor und besitzen eine lineare Struktur.⁵³ Die zinkorganischen Halogenide ($RZnX$) wiederum bilden Dimere oder höhere Assoziationsstufen über Halogen-Brücken.^{13,54}

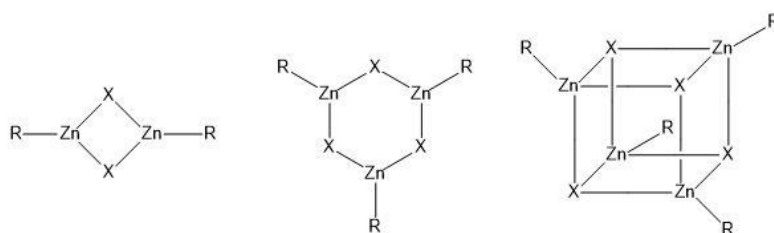


Abbildung 8: Assoziationsstufen zinkorganischer Halogenide.^{12,13,53}

Die Verknüpfung mit einem organischen Rest und einem elektronegativen Halogenid führt zu einem koordinativ ungesättigten Zink. Um diesem entgegenzuwirken und eine Stabilisierung zu bezwecken, werden Koordinationsbindungen zu elektronegativen Atomen, die freie Elektronenpaare (Donorliganden) besitzen, eingegangen (siehe *Abbildung 8*).

3.2.2 Darstellung zinkorganischer Verbindungen

Die Darstellung zinkorganischer Verbindungen kann auf verschiedenen Wegen und mit unterschiedlichen Ausgangsmaterialien erfolgen. Je nach Syntheseweg lassen sich so unterschiedliche Organozink-Spezies mit verschiedenen Reaktivitäten und Funktionalitäten herstellen. Im Folgenden soll allerdings nur die Darstellung der Monozinkorganyle ($RZnX$) betrachtet werden.

3.2.2.1 Direkte Insertion: Oxidative Addition von Zink

Die oxidative Addition stellt die direkte Insertion von Zink in eine Kohlenstoff-Halogenid-Bindung dar. Es ist eine einfache und weit verbreitete Herstellungsmethode von Monozinkorganylen, bei der metallisches aktiviertes Zink mit einem in Lösung befindlichen organischem Halogenid zur Reaktion gebracht wird.^{12,13,21}

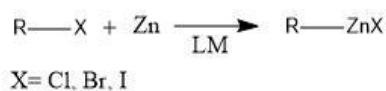


Abbildung 9: Darstellung von zinkorganischen Halogeniden ausgehend von organischen Halogeniden und metallischem Zink.¹³

Die Bildungsrate hängt von verschiedenen Faktoren, wie der Struktur des organischen Restes, dem Halogenid, dem Vorhandensein funktioneller Gruppen, der Aktivität des Zinks und von dem Lösemittel sowie der Temperatur ab. Aryl- und Alkylverbindungen zeigen beispielsweise eine geringe Reaktivität, während Benzyl- und Allylverbindungen eine sehr hohe Reaktivität aufweisen.¹² Neben dem organischen Rest nimmt auch das Halogenid mit seiner Elektronegativität Einfluss auf die Insertionsreaktion. Deren Reaktivität steigt mit sinkender Elektronegativität von Chlor über Brom zu Iod. Organische Fluorverbindungen können

aufgrund der hohen Elektronegativität des Fluor nicht zur Reaktion gebracht werden. Durch die Wahl entsprechender funktioneller Gruppen kann die Bildungsreaktion ebenfalls beeinflusst werden.^{62,63} Elektronenziehende Gruppen mit einem negativen induktiven Effekt (-I-Effekt), die sich in der Nähe der Kohlenstoff-Halogen-Bindung befinden, sorgen für eine „Lockerung“ der Bindung, was eine Insertion von Zink im Allgemeinen erleichtert. Elektronenschiebende Gruppen mit einem +I-Effekt verursachen einen umgekehrten Effekt. Auch die für die Synthese zinkorganischer Verbindungen eingesetzten Lösemittel sind für die Insertionsreaktion nicht zu vernachlässigen. Sie können als Donorliganden fungieren und das Defizit des ungesättigten Zinks ausgleichen. Zur Veranschaulichung ist nachfolgend ein Reformatsky-Reagenz dargestellt, welches ebenfalls als Dimer vorliegt.

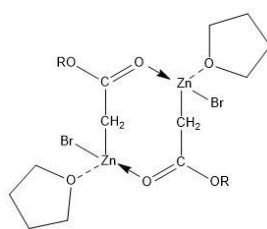


Abbildung 10: Stabilisierung eines Reformatsky-Reagenzes (C-metallierte Form) durch das Lösemittel Tetrahydrofuran.^{12,53,55}

Das mit freien Elektronenpaaren behaftete Sauerstoffatom des etherischen Lösemittels, in diesem Fall THF, koordiniert neben dem Sauerstoffatom der Carbonylgruppe zusätzlich an das Zink und stabilisiert so die Verbindung durch Bildung stabiler Komplexe. Die Stabilisierung durch Komplexbildung können nicht nur etherische Lösemittel bezwecken, sondern auch andere polare Lösemittel, die freie Elektronenpaare tragen wie z.B. DMA, DMF und DMSO. Mit steigender Polarität des Lösemittels nimmt die Stärke der Komplexbindung und somit das Maß der Stabilisierung zu. Zusätzlich zu der Polarität des Lösemittels spielt auch dessen Struktur eine wichtige Rolle. Große und verzweigte Lösemittelmoleküle können aufgrund sterischer Hindernisse keine ausreichende Stabilisierung zinkorganischer Verbindungen erzeugen, was die Bildungsreaktion hemmt. Daher werden i.d.R. kleine und kurzkettige Lösemittelmoleküle bevorzugt, wobei THF in den meisten Anwendungen das Lösemittel der Wahl darstellt. Des Weiteren sollten die Lösemittel eine hohe Löslichkeit gegenüber zinkorganischen Verbindungen besitzen. Da die Reaktion auf der Zn-Oberfläche stattfindet, trägt eine hohe Löslichkeit dazu bei, dass die gebildeten zinkorganischen Halogenide schnell von der Oberfläche entfernt werden und diese für weitere bisher nicht umgesetzte organische Halogenid-Moleküle zur Verfügung steht. Die Wahl des Lösemittels trägt somit aktiv zur Bildungsreaktion der Zinkorganyle bei.^{12,64}

3.2.2.1.1 Zink-Aktivierung

Da es sich bei der oxidativen Addition von metallischem Zink in eine Kohlenstoff-Halogenid-Bindung um eine Oberflächenreaktion handelt, verhält sich die Reaktionsgeschwindigkeit direkt proportional zur aktiven Zn-Oberfläche. Um hohe Bildungsraten zu erreichen, ist eine große Zn-Oberfläche vonnöten, was mit der Partikelgröße korreliert. Aus diesem Grund sollte metallisches Zink mit entsprechend großer Oberfläche bzw.

kleiner Partikelgröße verwendet werden. Zink ist in verschiedenen Formen wie u.a. als Draht, Folie, Granulat, Pulver und Staub kommerziell erhältlich. Die Partikelgröße bzw. Abmessungen variieren dabei stark mit dessen Form.¹² Während ein Zinkdraht oftmals einen Durchmesser von 1mm besitzt, liegt die Partikelgröße von Zinkstaub nicht selten in einer Größenordnung von wenigen Mikrometern.⁶⁵ Die Partikelgröße des verwendeten Zinks wird maßgeblich von der Prozessführung bestimmt. In Batch-Synthesen wird vermehrt Zink-Pulver oder -Staub eingesetzt, da man sich den Vorteil der großen Oberfläche für die Bildungsreaktion zunutze machen möchte.¹³ In kontinuierlichen Synthesen ist die Verwendung von Zink mit derart kleinen Partikeln aufgrund des hohen Druckverlustes ungeeignet. In diesem Fall wird auf das größere Zink-Granulat zurückgegriffen, da es einen guten Kompromiss aus Druckverlust und Partikelgröße bzw. Zink-Oberfläche liefert.²²

Für die Insertionsreaktion ist jedoch nicht nur eine große, sondern auch eine aktive Zink-Oberfläche vonnöten. Da Zink wie viele Metalle auf dessen Oberfläche eine passivierende Oxidschicht bildet, muss diese für eine erfolgreiche $RZnX$ -Bildungsreaktion entfernt werden. Dabei werden zwei unterschiedliche Vorgehensweisen verfolgt. Eine beinhaltet die chemische oder physikalische Entfernung der passivierenden Oxidschicht, während die andere die Herstellung von fein verteiltem Zink nutzt. Die Verfahren, die zur Herstellung einer aktiven Zn-Oberfläche genutzt werden, sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden.

Chemisch/Physikalische Verfahren

Eine der bekanntesten chemischen Aktivierungsmethoden für Zink wie auch für Magnesium ist die Zugabe von einigen Iod-Kristallen und anschließender Erwärmung der Reaktionsmischung. Iod entfernt die Oxidschicht auf der Zn-Oberfläche, indem es diese anätzt.¹² Eine ebenfalls gängige Methode ist das Waschen mit Säure für einige Minuten. Dabei kommen hauptsächlich 5-20 % HCl und konzentrierte Schwefelsäure mit einigen Tropfen konzentrierter Salpetersäure zum Einsatz. Im Anschluss der Aktivierung muss das Zink ausreichend gewaschen werden, um Spuren von Wasser zu beseitigen. Dieses kann die Insertionsreaktion hemmen bzw. den Reaktionsstart verzögern. Eine weitere und sehr effiziente chemische Aktivierungsmethode liegt in der Behandlung des Zinks mit 1,2-Dibromethan und Chlortrimethylsilan (TMSCl).^{12,13} Die Mischung der beiden Aktivierungsreagenzien entfernt neben der Zn-Oxidschicht auch Spuren von Wasser, sodass eine Verzögerung des Reaktionsstarts vermieden werden kann. Des Weiteren erhöht TMSCl die Löslichkeit der gebildeten zinkorganischen Halogenide, sodass diese schnell von der Zn-Oberfläche gelöst werden.⁶⁶ Die bisher vorgestellten Aktivierungsmethoden hatten allesamt die Entfernung der passivierenden Oxidschicht gemein. Die Aktivierung von Zink kann aber auch durch die Bildung eines Zink-Kupfer-Paares erfolgen. Wird Zink mit einer Salzsäure-Lösung gewaschen und anschließend mit einer 2% wässrigen Kupfersulfat-Lösung versetzt, so entsteht das reaktive Zn/Cu-Paar.^{12,13} Auch hier ist die Entfernung des Wassers durch mehrere Waschschrte notwendig.¹³ Der Einsatz von Ultraschall stellt eine physikalische Methode der Aktivierung dar, die v.a. für heterogene Reaktionen prädestiniert ist. Die Aktivierung von Zink mit Ultraschall beruht auf Kavitationsprozessen, bei denen sich Kavitationsblasen bilden und diese wieder kollabieren, wodurch innerhalb sehr kurzer Zeitspannen und in kleinen Volumina extreme Temperaturen und Drücke entstehen. Der Kollaps der Kavitationsblasen sorgt für eine Entfernung der Zn-Oxidschicht und somit zur Bildung einer aktiven Zn-Oberfläche.⁶⁷ Die Verwendung von Ultraschall dient aber nicht nur als

Aktivierungsmethode, sondern kann auch die Zink-Insertion in die Kohlenstoff-Halogenid-Bindung beschleunigen.^{12,13} Der reproduzierbare Einsatz von Ultraschall kann jedoch problematisch sein.¹³

Reaktives Zink: *Rieke-Zink*

Die aktivste Form von Zink wird über das sogenannte *Rieke-Zink* zugänglich. Zur Herstellung wird wasserfreies Zinksalz (i.d.R. ZnCl_2 oder ZnBr_2) durch Lithiumnaphthalid in einem etherischen Lösemittel reduziert. Durch die Reduktion wird Zink als feines schwarzes Pulver erhalten.^{12,13,68–70} Aufgrund der hohen Reaktivität von *Rieke-Zink* und den damit verbundenen pyrophoren Eigenschaften sollte das reaktive Zink umgehend zur Herstellung zinkorganischer Verbindungen eingesetzt werden.¹² Die hohe Reaktivität von *Rieke-Zink* ermöglicht zudem die Darstellung von zinkorganischen Halogeniden, die durch eine direkte Synthese nicht zugänglich sind. So können auch organische Halogenide wie beispielsweise reaktionsträge Arylhalogenide, tertiäre Alkylbromide und Alkylchloride hergestellt werden.^{13,70,71}

3.2.2.1.2 Modell vom schrumpfenden Feststoffkern

Werden nichtkatalytische Fluid-Feststoff-Reaktionen betrachtet, so kann zu deren Beschreibung das Modell vom schrumpfenden Feststoffkern (Shrinking Core) herangezogen werden. Dieses findet bei heterogenen Gas-Feststoffreaktionen Anwendung, ist aber für alle Fluid-Feststoffreaktionen einsetzbar. Im Allgemeinen kann die Reaktion zwischen einer fluiden- und einer festen Phase zu fluiden Produkten, festen Produkten oder fluiden und festen Produkten führen. Dabei sind mehrere Teilschritte, die am Ablauf der chemischen Reaktion beteiligt sind, zu betrachten:

1. Diffusion des fluiden Eduktes durch den Fluidgrenzfilm, der den Feststoffpartikel umgibt.
2. Diffusion des fluiden Eduktes durch die Schicht des gebildeten festen Reaktionsproduktes zur Oberfläche des festen Eduktes, an dem die Reaktion stattfindet.
3. Chemische Reaktion zwischen dem fluiden Edukt und dem festen Edukt
4. Diffusion des fluiden Reaktionsproduktes durch die Schicht des gebildeten festen Reaktionsproduktes zurück zur äußeren Oberfläche des Partikels.
5. Diffusion des fluiden Reaktionsproduktes durch den Fluidgrenzfilm zurück in den Kern der fluiden Phase.

Die im Teilschritt zwei und vier vorkommende feste Reaktionsproduktschicht, durch die die Diffusion des fluiden Eduktes und die des fluiden Reaktionsproduktes stattfindet, wird auch als „Asche“ bezeichnet. Die Kombination dieser Teilschritte wird im Allgemeinen mithilfe des Asche-Kern-Modells beschrieben.^{72,73} Wird bei der Reaktion ausschließlich ein fluides Reaktionsprodukt gebildet, so entfallen die Teilschritte zwei und vier, die Bildung einer festen Reaktionsproduktschicht liegt nicht vor. In diesem Fall schrumpft die Größe des Feststoffpartikels im Laufe der Reaktion, bis er schließlich vollständig verschwunden ist (schrumpfender Feststoffkern), während die löslichen Produkte von der fluiden Phase aufgenommen werden.^{48,73}

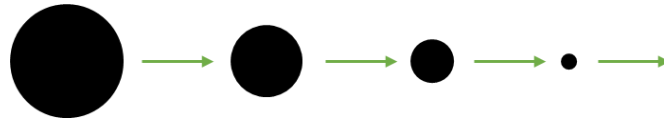


Abbildung 11: Nichtkatalytische Fluid-Feststoff-Reaktion mit schrumpfendem Feststoffkern.⁴⁸

Das Modell des schrumpfenden Feststoffkerns als auch das Asche-Kern-Modell beziehen sich auf nicht umgesetzte Feststoffe mit sehr kleiner Porosität. Die Feststoffe sind für den fluiden Reaktionspartner als undurchlässig anzusehen.⁷³ Die Reaktionsgeschwindigkeit heterogener Reaktionen liegt entweder unter der Kontrolle der Reaktion, der Diffusion oder wird von beiden bestimmt. Abhängig von den an der Reaktion beteiligten Partikeln (porös oder unporös) und Teilschritten wird als geschwindigkeitsbestimmender Vorgang zwischen der Reaktion, der Filmdiffusion und der Porendiffusion unterschieden. Je nachdem, welcher dieser Teilschritte dominiert, wird eine unterschiedliche zeitliche Abhängigkeit bis zum vollständigen Feststoff-Verbrauch erhalten.^{48,73}

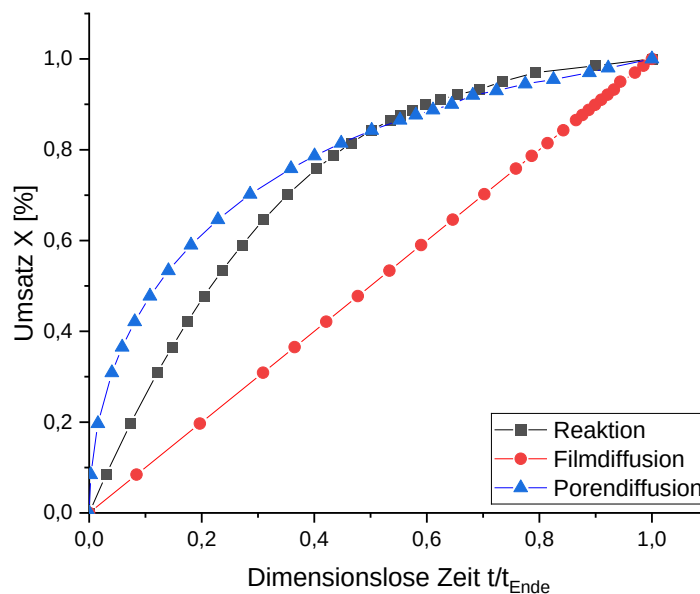


Abbildung 12: Abhängigkeit des Feststoff-Umsatzes von der dimensionslosen Zeit für unterschiedliche geschwindigkeitsbestimmende Teilschritte der Reaktion.^{48,73}

Im Falle der Synthese zinkorganischer Halogenide ausgehend von metallischem Zink liegt ein zweiphasiges Reaktionssystem vor, bei dem Zink die disperse Phase und die organische Halogenid-Lösung die kontinuierliche Phase darstellt.

3.2.2.2 Halogen-Metall-Austausch

Die direkte Insertion von Zink in eine Kohlenstoff-Halogenid-Bindung ist eine bequeme und oft genutzte Methode zur Herstellung von zinkorganischen Halogeniden. Reaktionsträge Ausgangsmaterialien sind damit aber nur schwer umsetzbar. Der Halogen-Metall-Austausch stellt eine weitere Möglichkeit zur Bildung

zinkorganischer Verbindungen dar. Dieses Vorgehen wurde erstmal von *Wittig* und *Gilman* anhand des Brom-Lithium-Austauschs beschrieben.^{21,74} Der Austausch kann auch auf die Herstellung von Zinkorganyle übertragen werden. Dafür werden reaktive Zink-Spezies wie z.B. Diorganozink-Verbindungen oder Zinkate verwendet, die mit organischen Iodiden oder selten auch Bromiden einen Halogen-Zink-Austausch eingehen und so Diorganozink-Verbindungen und zinkorganische Halogenide bilden können.^{12,28,75}

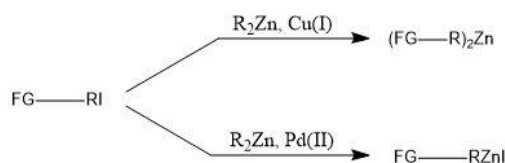


Abbildung 13: Darstellung zinkorganischer Verbindungen durch Halogen-Metall-Austausch.^{12,21}

Knochel et al. haben gezeigt, dass sich durch die Verwendung von $(i\text{Pr})_2\text{Zn}$ und $\text{Li}(\text{acac})$ aromatische Iodide zu den entsprechenden Diorganozink-Verbindungen umsetzen lassen. Der Iod-Zn-Austausch ermöglicht so die Darstellung von hochfunktionalisierten Diorganozink-Verbindungen.²¹

3.2.2.3 Transmetallierung

Neben der oxidativen Addition stellt die Transmetallierung von z.B. Organolithium-Verbindungen sowie Grignard-Reagenzien mit Zinksalzen die meistgenutzte Methode zur Herstellung zinkorganischer Verbindungen dar.¹² In diesem Fall können drei verschiedenen Syntheserouten unterschieden werden:

1. Halogen-Lithium-Austausch und anschließende Transmetallierung mit ZnX_2
2. Hydrogen-Lithium-Austausch und anschließende Transmetallierung mit ZnX_2
3. Halogen-Magnesium-Austausch und anschließende Transmetallierung mit ZnX_2

Bei den ersten beiden werden lithiumorganische Verbindungen, bei der letzten magnesiumorganische Verbindungen (Grignard-Reagenzien) eingesetzt. Alle drei haben gemein, dass aus einem organischen Halogenid (1 und 3) oder aus einer C-H-aktiven Verbindung (2) zunächst eine metallorganische Verbindung erzeugt wird. Diese reagiert anschließend mit einem Zinksalz, meist ZnCl_2 oder ZnBr_2 in einer Transmetallierungsreaktion zur entsprechenden zinkorganischen Verbindung. Je nach Überschuss der lithium- bzw. magnesiumorganischen Verbindung lassen sich verschiedene Zink-Spezies herstellen.¹²

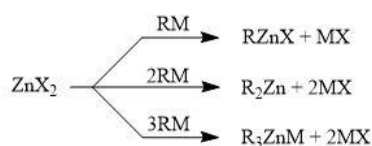


Abbildung 14: Darstellung von zinkorganischen Verbindungen durch Transmetallierung.¹²

Zusätzlich zu der Transmetallierung mit lithium- und magnesiumorganischen Verbindungen ist noch jene mit bororganischen Zwischenverbindungen zu nennen. Mithilfe von Hydroborierungsmitteln wie z.B. Diethylboran (Et_2BH) werden zunächst aus Alkenen Organoborane hergestellt. Diese reagieren anschließend mit Diethyl- oder Diisopropylzink zu den entsprechenden Diorganozinkverbindungen.¹³ Dabei kann eine hohe Funktionalität beibehalten werden, zudem werden enantioselektive Folgesynthesen ermöglicht.²¹ Die Herstellung zinkorganischer Verbindungen *via* Transmetallierungsreaktion bietet den Vorteil, dass so Verbindungen zugänglich sind, die über eine oxidative Addition (direkte Insertion) nicht darstellbar sind.¹²

3.2.2.4 Wasserstoff-Zink-Austausch

Der Wasserstoff-Zink-Austausch zur Herstellung von zinkorganischen Verbindungen ist eine wenig verbreitete Synthesemethode, weshalb diese nur vollständigkeithalber aufgeführt werden soll. Dabei werden C-H-aktive Verbindungen wie Alkine mit reaktiven Zink-Verbindungen wie beispielsweise Diorganozink-Verbindungen (z.B. EtHl_2Zn) oder zinkorganischen Halogeniden (z.B. EtHlZnI) zur Reaktion gebracht, wodurch bei ersterem eine Dialkylzink-Verbindung und bei letzterem ein zinkorganisches Iodid mit einer Alkylgruppe als organischer Rest entsteht.^{12,28}

3.2.3 Nebenreaktionen bei der Synthese zinkorganischer Verbindungen

Die wohl bekannteste Nebenreaktion bei der Synthese zinkorganischer Verbindungen, ausgehend von metallischem Zink und organischen Halogeniden, stellt die Wurtz-Kupplungsreaktion, auch als Homokupplung bekannt, dar. Dabei reagiert das zinkorganische Halogenid mit nicht umgesetztem Halogenid, wodurch das entsprechende Homokupplungsprodukt gebildet wird.



Abbildung 15: Wurtz-Kupplungsreaktion als häufige Nebenreaktion bei der Darstellung zinkorganischer Halogenide ausgehend von organischen Halogeniden und metallischem Zink.⁷⁶

Die Neigung zur Wurtz-Kupplung ist v.a. bei reaktiven organischen Halogeniden wie Benzyl- oder Allylhalogeniden zu beobachten. Des Weiteren nehmen das Maß der Rückvermischung, die Reaktionstemperatur und die aktive Zinkoberfläche Einfluss auf die Nebenproduktbildung. Mit steigender Temperatur nimmt im Allgemeinen die Wahrscheinlichkeit der Homokupplung zu. Um die Wurtz-Kupplung auf ein Minimum zu reduzieren, sollte die Reaktionstemperatur daher so gering wie möglich gewählt werden. Eine große aktive Zink-Oberfläche sorgt hingegen für einen erhöhten Massentransfer, was die Reaktion zwischen organischem Halogenid und Zink begünstigt und ebenfalls zur Reduzierung der Homokupplung beiträgt.⁷⁶

Zinkorganische Verbindungen zeigen eine sehr hohe Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit, weshalb die Reaktion mit diesen Komponenten neben der Wurtz-Kupplung die häufigste Nebenreaktion bei deren Synthese darstellt.^{14,21} Feuchtigkeit beeinflusst sowohl die Bildungsreaktion als auch die Produktqualität respektive die Ausbeute an zinkorganischem Halogenid. Für die Umsetzung organischer Halogenide ist die Initiierung der Reaktion Voraussetzung, die mit einer Inkubationszeit einhergehen kann. Insbesondere bei Batch-Prozessen ist dieses Verhalten mehr oder weniger stark ausgeprägt. Befindet sich zu

viel Feuchtigkeit im Reaktionssystem, so kann dies die Reaktionsinitiierung verzögern oder unterbinden. Ersteres geschieht, wenn das im System vorhandene Wasser mit dem frisch hergestellten zinkorganischen Halogenid reagiert. Wenn dabei sämtliches Wasser umgesetzt wurde, resultiert ein trockenes, wasserfreies System und die Reaktion zwischen organischem Halogenid und Zink kann starten. Ein plötzlicher Reaktionsstart ist die Folge.⁷⁶ In Kombination mit der Exothermie der Reaktion kann die freigesetzte Wärme unter Umständen nicht mehr ausreichend abgeführt werden. Diese Gefahr ist v.a. bei Batch-Prozessen präsent. Einerseits liegt eine eingeschränkte Wärmeübertragung vor, andererseits begünstigt die Prozessführung, bei der das organische Halogenid dem Zink zudosiert wird und eventuell vorhandenes Wasser somit nach und nach umgesetzt wird, einen plötzlichen Reaktionsstart. Zur Prävention werden daher trockene Gerätschaften und Lösemittel verwendet. Dennoch vorhandene Wassermengen können durch die Behandlung mit TMSCl entfernt werden. Die hohe Empfindlichkeit zinkorganischer Verbindungen gegenüber Feuchtigkeit stellt einen weiteren Grund für deren unterrepräsentierten Einsatz dar. Befindet sich Feuchtigkeit im System bzw. kommt das Zinkorganyl mit dieser in Kontakt, so kommt es zur Hydrolyse der zinkorganischen Verbindung, wobei der entsprechende Kohlenwasserstoff und ein Zinksalz der Form Zn(OH)X gebildet werden, was eine Reduzierung der RZnX -Ausbeute mit sich bringt.



Abbildung 16: Reaktion zinkorganischer Halogenide mit Wasser bzw. Feuchtigkeit aus der Umgebungsluft als Nebenreaktion bei der Darstellung zinkorganischer Halogenide.⁷⁶

Sauerstoff hat im Gegensatz zu Wasser keinen Einfluss auf den Reaktionsstart, ist aber in der Lage, mit der zinkorganischen Verbindung zu reagieren und eine Peroxid-Spezies der Form RZnOOX zu bilden. Die Peroxid-Spezies kann wiederum andere Komponenten wie z.B. Reaktanten oder das Zinkorganyl oxidieren. Eine anschließende Hydrolyse führt zur Bildung einer ROH-Spezies.⁷⁶

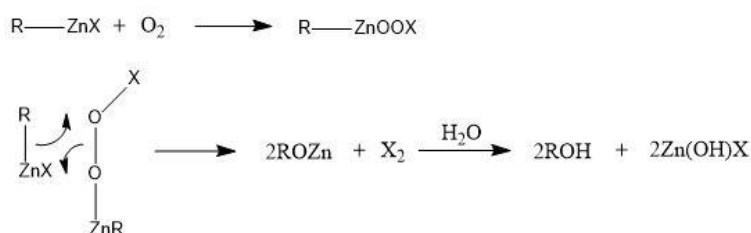


Abbildung 17: Reaktion zinkorganischer Halogenide mit Sauerstoff aus der Umgebungsluft als Nebenreaktion bei der Darstellung zinkorganischer Halogenide.⁷⁷

Die Oxidation zinkorganischer Verbindungen wird durch die Verwendung einer Inertgasatmosphäre vermieden. Meistens wird dafür Stickstoff oder Argon eingesetzt.

Bei besonders reaktiven zinkorganischen Verbindungen oder jenen, die instabil sind, können zusätzlich noch Eliminierungs-, Cyclisierungs- und Polymerisationsreaktionen als Nebenreaktionen auftreten.¹³ Aus diesem Grund wird eine direkte Weiterverwendung der hergestellten Zinkorganyle bevorzugt.

3.2.4 Zinkorganische Verbindungen in C-C-Bindungsknüpfungen

Zinkorganische Verbindungen sind für die synthetische Chemie von besonderem Interesse, da sie in der Lage sind, mit einer Vielzahl an Elektrophilen zu reagieren und somit C-C-Bindungsknüpfungen einzugehen, was ihnen eine breite Nutzung in der Prozesschemie beschert.^{12,14} Verglichen mit den reaktiveren Grignard-Reagenzien und lithiumorganischen Verbindungen zeigen sie eine gute Kombination aus Reaktivität und funktioneller Gruppentoleranz. So bleiben beispielsweise Ester-, Cyano- und Nitrogruppen erhalten, je nach Reagenzien, Reaktionsparameter sowie Reaktionsklasse können sogar Aldehyd-, Keto- und Hydroxygruppen toleriert werden, was die Einführung von Schutzgruppen obsolet macht.^{10,14,17,18,30,78} Außerdem können zinkorganische Verbindungen mit Übergangsmetallen eine Transmetallierung eingehen, was zu einer vielseitigen Nutzung in Kreuzkupplungsreaktionen, wie der bekannten Negishi-Kupplung, führt.¹⁴ Die breiten Anwendungsmöglichkeiten funktionalisierter zinkorganischer Halogenide, wozu an dieser Stelle auch die Klasse der Reformatsky-Reagenzien gezählt werden, soll beispielhaft mithilfe der nachstehenden Abbildung gezeigt werden.

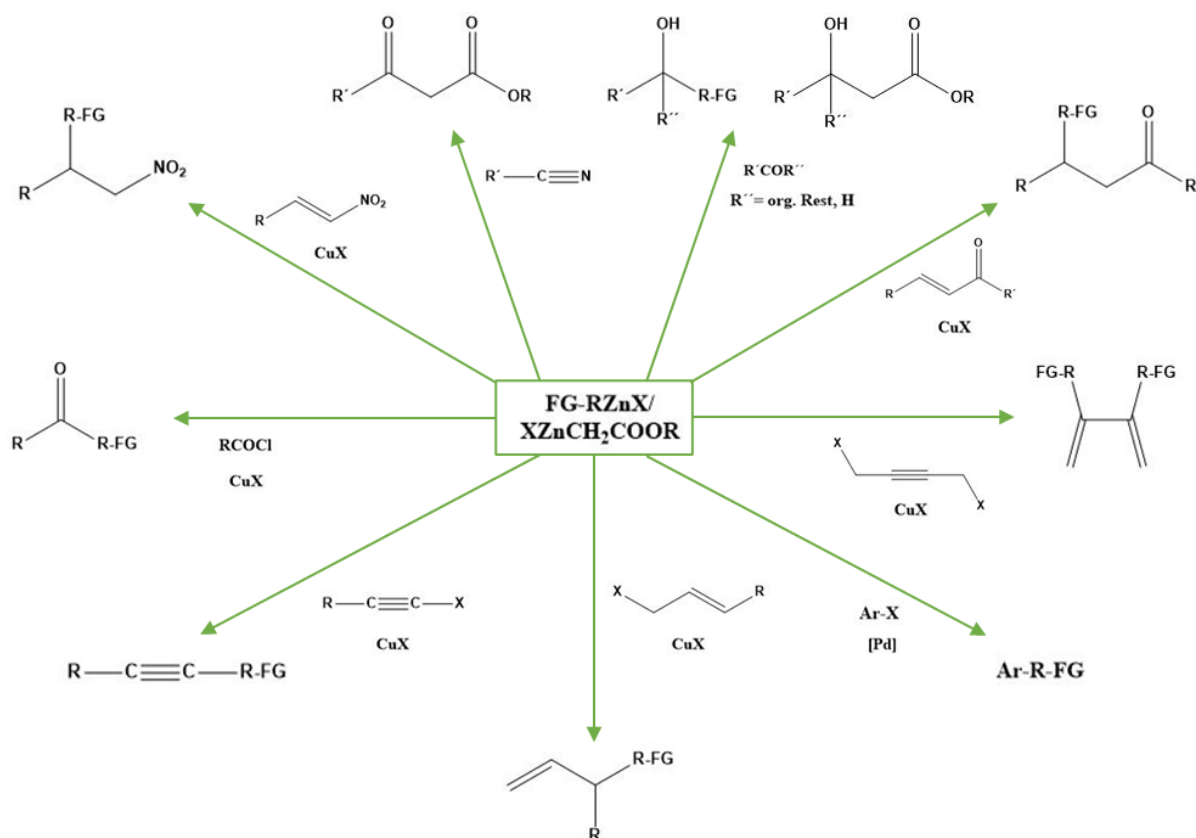


Abbildung 18: Reaktion funktionalisierter zinkorganischer Halogenide mit verschiedenen Elektrophilen.^{11,13,23}

3.2.4.1 Saytzeff

Ein Pionier auf dem Gebiet der zinkorganischen Verbindungen stellt *Alexander Saytzeff* dar, der seine Arbeiten auf diesem Gebiet in den 1870er Jahren durchführte.⁷⁹ Er entwickelte die Arbeiten seines Lehrers,

Alexander M. Butlerow, weiter, der aus Acetylchlorid und Dimethylzink sowie einer anschließenden Hydrolyse den tertiären Alkohol tert-Butanol herstellte.⁷⁹

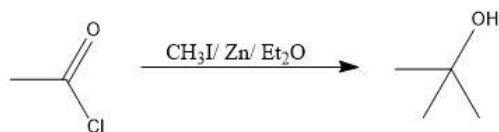


Abbildung 19: Butlerow-Reaktion zwischen Acetylchlorid und Dimethylzink.⁷⁹

Saytzeff ersetzte das Acetylchlorid durch Ameisensäureethylester. Durch die Reaktion mit Zink und einem großen Überschuss an Iodethan entstand durch die gewählten Reaktionsbedingungen zunächst das entsprechende Dialkylzink *in situ*, welches schließlich mit dem Ameisensäureester reagierte und so im Anschluss der Hydrolyse den sekundären Alkohol bildete.^{80,81} Auf den Erkenntnissen aufbauend erweiterten Saytzeff und insbesondere sein Schüler Georg Wagner die Untersuchungen um die Umsetzung von Aldehyden und Ketonen, was zur Bildung sekundärer und tertiärer Alkohole führte.⁸²

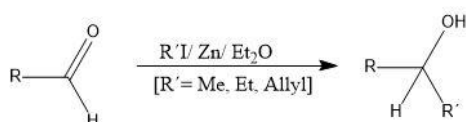


Abbildung 20: Saytzeff-(Wagner)-Reaktion zwischen einem Aldehyd, einem organischen Iodid und Zink.⁸²

Saytzeff erkannte außerdem, dass durch die Verwendung von Allylhalogeniden und Zink eine Zwischenverbindung entsteht, die durch Umsetzung mit Aldehyden und Ketonen die entsprechenden sekundären und tertiären Homoallylalkohole bildet.⁷⁹ Die Synthese von Alkoholen ausgehend von zinkorganischen Verbindungen war bis zur Entdeckung der Grignard-Reagenzien Anfang des 19. Jahrhunderts durch Victor Grignard das Mittel der Wahl. Die leichter zugänglichen und deutlich reaktiveren Grignard-Reagenzien ersetzten die zinkorganischen Verbindungen ab diesem Zeitpunkt weitestgehend.^{10,79,83} Erst in den 1980er Jahren gewann die Alkoholsynthese durch Zinkorganyle dank Ryoji Noyori wieder an Bedeutung. Organozinkverbindungen ermöglichen im Gegensatz zu Grignard-Reagenzien und lithiumorganischen Verbindungen eine enantioselektive Alkylierung von Aldehyden, was zur Bildung sekundärer Alkohole mit hoher optischer Reinheit führt.^{83,84} Dafür werden Dialkylzinkverbindungen mit einem Aldehyd unter Verwendung eines chiralen β -Dialkylaminoalkohols als Katalysator zur Reaktion gebracht. Mit diesem Verfahren können hochstereoselektive Reaktionen mit Zinkorganylen durchgeführt werden.^{79,83–85}

3.2.4.2 Reformatsky

Sergius Reformatsky war ebenfalls ein Schüler Saytzeffs, der dessen Arbeit auf dem Gebiet der zinkorganischen Verbindungen fortsetzte. Reformatsky beschrieb 1887 erstmals die Reaktion von Ketonen mit Zinkmetall in Anwesenheit von α -Halogenestern. Durch den von Reformatsky entdeckten Syntheseweg, die

Theoretische Betrachtungen

Reformatsky-Reaktion, entstehen ebenfalls Alkohole, sogenannte β -Hydroxyester. Das Reformatsky-Reagenz wird gewöhnlich *in situ* gebildet und direkt mit einem Elektrophil umgesetzt.^{12,79,86}

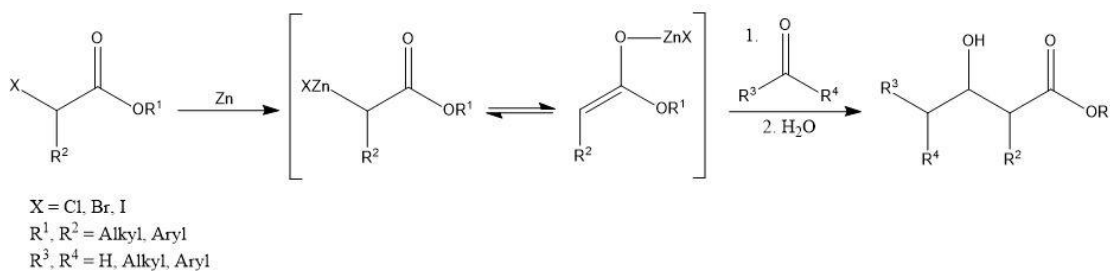


Abbildung 21: Reformatsky-Reagenz-Bildung und Umsetzung mit einem Aldehyd oder Keton.^{12,86,87}

Die zinkorganische Spezies, das sogenannte Reformatsky-Reagenz, kann als funktionalisierte Allylzink-Verbindung angesehen werden, weshalb es nicht verwunderlich ist, dass die Reaktion eine große Ähnlichkeit zur von *Saytzeff* untersuchten Umsetzung von Allylhalogendien mit Zink und Aldehyden bzw. Ketonen zeigt. Das Reformatsky-Reagenz liegt in einem Gleichgewichtszustand zwischen einer C- und einer O-metallierten (Enolform) Variante vor. Die Lage des Gleichgewichtes wird maßgeblich durch das verwendete Lösemittel und dessen Polarität bestimmt. Werden polare Lösemittel wie THF, DMF oder DMSO verwendet, so liegt das Gleichgewicht auf der Seite der C-metallierten Form.¹² Im Gegensatz zu der von *Saytzeff* und *Wagner* entdeckten Synthese von sekundären und tertiären Alkoholen mithilfe von zinkorganischen Verbindungen, konnte die Reformatsky-Reaktion nicht durch die Grignard-Reagenzien ersetzt werden, da diese aufgrund ihrer höheren Reaktivität keine Estergruppen tolerieren.¹⁰ Die Reformatsky-Reaktion zeigt eine große Bandbreite und Vielseitigkeit bei inter- und intramolekularen Reaktionen mit einer Vielzahl an Elektrophilen, was diese Reagenzien essentiell für die synthetische Chemie macht.^{60,86,87}

3.2.4.3 Blaise

Die von dem französischen Chemiker *Edmond Blaise* entdeckte Blaise-Reaktion ist eine Abwandlung der Reformatsky-Reaktion, in der die dafür typischen Aldehyde bzw. Ketone durch Nitrile ersetzt werden.¹² Die Umsetzung mit Nitrilen führt zur Einführung einer Ketogruppe, die anschließende Hydrolyse liefert letztlich ein β -Ketoester.

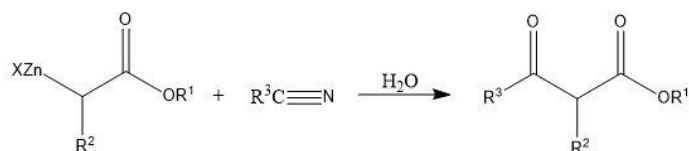


Abbildung 22: Blaise-Reaktion zwischen einem Reformatsky-Reagenz und einem Nitril.¹²

Die Einführung einer β -Ketoester-Struktur ist vor allem für biologisch aktive Substanzen von Bedeutung. Wie die Reformatsky-Reaktion kann auch die Blaise-Reaktion nicht durch die magnesiumorganischen Gegenstücke ersetzt werden.²⁴

3.2.4.4 Simmons-Smith

Zinkorganische Verbindungen, an denen ein elektronegativer Substituent und das Zink mit demselben Kohlenstoffatom verbunden sind, werden im allgemeinen als Zink-Carbenoide bezeichnet. Der älteste Vertreter dieser Klasse wurde von *Simmons* und *Smith* im Jahre 1958 eingeführt, weithin als Simmons-Smith-Reagenz bekannt. Die Herstellung des Reagenzes erfolgt üblicherweise aus Diiodmethan und aktiviertem Zink, welches über ein Zink-Kupfer-Paar bereitgestellt wird. Dabei entsteht als reaktive Spezies Iodmethylzinkiodid, welches in einem Schlenk-Gleichgewicht vorliegt.^{12,13,55}



Abbildung 23: Darstellung von Iodmethylzinkiodid (Carbenoid) als reaktive Spezies für die Simmons-Smith-Reaktion.¹²

Das Simmons-Smith-Reagenz kann auch durch einen Zink-Halogen-Austausch mithilfe von Diethylzink hergestellt werden, wobei als reaktives Intermediat ICH_2ZnEt entsteht, das reaktiver als das klassische Simmons-Smith-Reagenz ICH_2ZnI ist. Dieses Vorgehen ist als Furukawa-Methode bekannt.^{12,55} Simmons-Smith-Reagenzien werden als effiziente Cyclopropanierungsreagenzien eingesetzt, mit deren Hilfe Alkene und Allylalkohole in der sogenannten Simmons-Smith-Reaktion in die entsprechenden Cyclopropane umgesetzt werden können. Cyclopropanstrukturen sind v.a. in biologisch aktiven Substanzen sowie in Naturstoffen bedeutend.^{13,55,88} Die Umsetzung findet in einem konzertierten Mechanismus statt, die Bindungsknüpfung und der Bindungsbruch laufen synchron ab, wodurch die Bildung von instabilen Carbenen vermieden wird. Die Entstehung der reaktiven Spezies erfolgt i.d.R. *in situ*.⁵⁵ Bei der Simmons-Smith-Reaktion bleibt die Konfiguration des Alkens (*E* oder *Z*) erhalten, somit ist eine stereospezifische Umsetzung möglich.^{13,55}

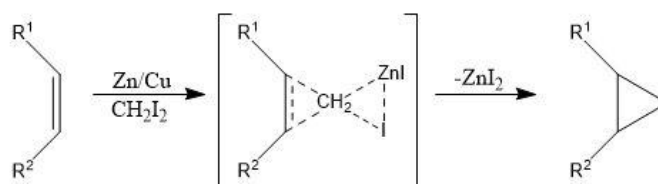


Abbildung 24: Simmons-Smith-Reaktion zur Cyclopropanierung von Alkenen.⁵⁵

Die Simmons-Smith-Reaktion erlaubt eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen, liefert hohe Ausbeuten und eine gute Kontrolle über die Stereochemie, was die Simmons-Smith-Reagenzien zu effektiven Cyclopropanierungsreagenzien macht.^{13,55,88}

3.2.4.5 Negishi

Die geringe Reaktivität zinkorganischer Verbindungen war der Grund für deren Verdrängung durch die weitaus reaktiveren Grignard-Reagenzien und lithiumorganischen Verbindungen. In Bezug auf Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen existiert jedoch nur eine geringe Anzahl an Veröffentlichungen, die sich mit der Verwendung von Grignard-Reagenzien und den organischen Alkalimetall-Verbindungen beschäftigen. Die hohe Reaktivität dieser Verbindungen stellt in diesem Fall einen Nachteil dar, sie führt zur Vergiftung des Pd-Katalysators, weshalb eine effiziente Nutzung desselben nicht möglich ist. Eine weitere Schwierigkeit beim Einsatz von Grignard-Reagenzien und organischen Alkalimetall-Verbindungen in katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen ist deren für gewöhnlich geringe Chemoselektivität, was deren Einsatz in Kreuzkupplungsreaktionen stark limitiert.^{13,61} Für diese Zwecke sind Metalle mit einer moderaten Elektronegativität zu bevorzugen, da dann eine gute Kombination aus Reaktivität und hoher Chemoselektivität in Pd-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen vorliegt.¹⁰ Aus diesem Grund sind zinkorganische Verbindungen prädestinierte Kandidaten in Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen, in deren Kategorie sich auch die Negishi-Kupplung einordnet.^{13,61} Bei der Pd- oder Ni-katalysierten Negishi-Kreuzkupplungsreaktion, die 1977 erstmalig beschrieben wurde, wird unter milden Reaktionsbedingungen ein zinkorganisches Reagenz mit einem organischen Halogenid zur Reaktion gebracht, wobei eine neue C-C-Bindung geknüpft wird.^{61,89} Als Nebenprodukt entsteht lediglich ein Zinksalz.⁹⁰ Die enorme Relevanz der Pd-/ Ni-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion von zinkorganischen Verbindungen mit organischen Halogeniden wird durch die Tatsache deutlich, dass deren Entdecker, *Ei-ichi Negishi*, für diese Errungenschaft im Jahre 2010 mit dem Chemie-Nobelpreis ausgezeichnet wurde.⁶¹ Die übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion besteht aus einem dreistufigen Mechanismus, der eine oxidative Addition (1), eine Transmetallierung (2) und eine reduktive Eliminierung (3) beinhaltet.

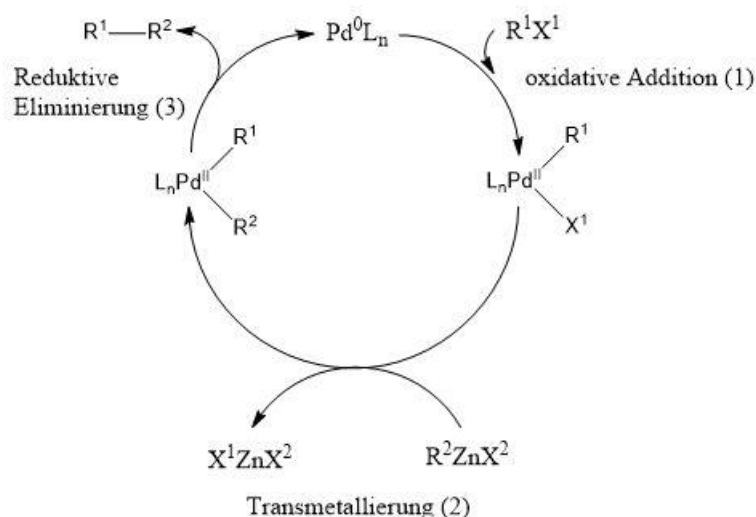
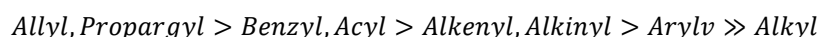


Abbildung 25: Katalysezyklus der Palladium-katalysierten Negishi-Kreuzkupplungsreaktion unter Verwendung von zinkorganischen Halogeniden und organischen Halogeniden als elektrophiles Substrat.^{12,61,91}

Die Reaktivität der organischen Halogenide (R^1X^1) in der Pd-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion mit zinkorganischen Verbindungen nimmt, abhängig vom organischen Rest, mit folgender Reihenfolge ab:



Die Katalysatoren werden üblicherweise in Kombination mit Liganden eingesetzt, um deren Stabilität und Effizienz zu erhöhen. Dabei haben sich besonders Phosphin-Liganden bewährt, die zu einer Fülle an verfügbaren Pd-Katalysatoren beigetragen haben.¹² Des Weiteren sind auch immobilisierte Katalysatoren kommerziell erhältlich, was v.a. für die kontinuierliche Prozesstechnik relevant ist.^{46,51} Die Kreuzkupplungsreaktion mit zinkorganischen Verbindungen ist allerdings nicht auf Palladium oder Nickel als Katalysator beschränkt. Ebenfalls einsetzbar sind auch andere Übergangsmetalle wie Kupfer oder Eisen, wobei Palladium und Nickel die meistgenutzten Katalysatoren in der Negishi-Kupplung darstellen.⁶¹ Verglichen mit Pd besitzt Ni aufgrund seiner geringeren Größe eine höhere Reaktivität, was Ni als Katalysator zwar vielseitiger macht, aber auch zu weniger sauberen und komplexeren Prozessen führt. Des Weiteren ist die Effizienz der Ni-Katalysatoren, die anhand der Umsatzzahl (TON) gemessen wird, geringer als die der Pd-Katalysatoren.⁶¹ Die Übergangsmetallkatalysierte Negishi-Kupplung erlaubt hohe Ausbeuten, hervorragende Selektivitäten und toleriert eine große Bandbreite an funktionellen Gruppen in beiden Reaktionspartnern (R^1X^1 und R^2ZnX^2), weshalb sie zu einem unerlässlichen Werkzeug der Synthesechemie geworden ist.⁹²

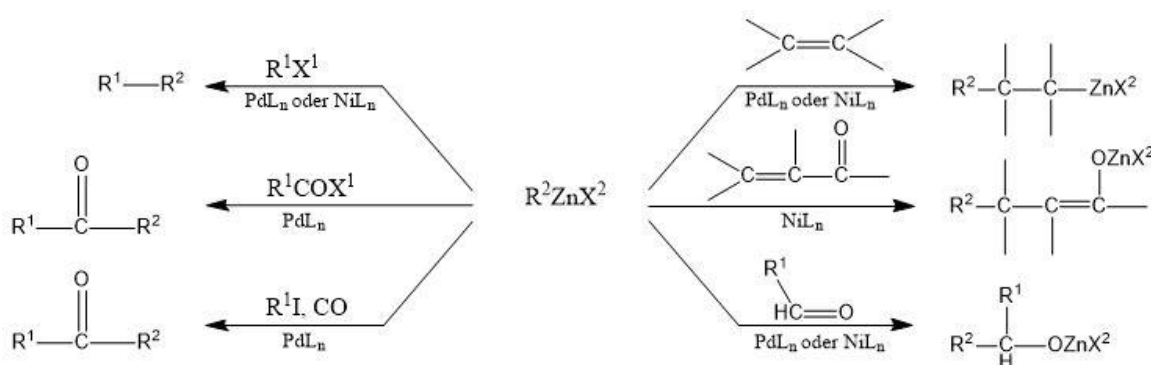


Abbildung 26: Einsatzmöglichkeiten der Übergangsmetallkatalysierten Negishi-Kupplung.¹³

3.3 Prozessanalysetechnik (PAT)

Sowohl die FDA (American Food and Drug Administration) als auch die EMA (European Medicines Agency, Europäische Arzneimittel-Agentur) haben die kontinuierliche Prozesstechnik als aufstrebende Technologie ausgerufen, die in der Lage ist, die pharmazeutische Industrie zu modernisieren.¹ Um eine gleichbleibend hohe Produktqualität zu gewährleisten, muss ein zuverlässiger Betrieb aller Komponenten (Pumpen, Reaktoren, Phasenseparatoren, Thermostate etc.) sichergestellt werden. Die Prozessanalysetechnik (PAT), die mit der kontinuierlichen Prozesstechnik eng verknüpft ist und als Bereich der Prozesschemie angesehen werden kann, kann diesem Ziel nachkommen. Regulierungsagenturen wie u.a. die FDA und die EMA haben die Empfehlung ausgesprochen, geeignete Prozessanalysetechniken in kontinuierliche Prozesse zu

integrieren, um zu jeder Zeit eine hohe Produktqualität sicherzustellen.^{1,46} Insbesondere bei mehrstufigen Synthesen ist die PAT essenziell, da keine Separation von Zwischenverbindungen oder Reaktionsprodukten stattfindet und ein Nachweis ebenjener Komponenten im Prozess von Vorteil ist. Das Prinzip der PAT basiert auf zwei Bausteinen. Der erste beinhaltet die Entnahme einer repräsentativen Menge an Material aus dem Prozessstrom, ohne dabei kritische Prozessparameter zu beeinflussen. Die Entnahme, auch als Probenahme bezeichnet, muss nicht mit einer Änderung der Zusammensetzung im Reaktor verbunden sein. Der zweite Baustein beinhaltet den Analysator, der die Analyse von kritischen Qualitätsmerkmalen ausführt. Als kritische Qualitätsmerkmale werden jene Eigenschaften betrachtet, die maßgeblich für die Produktqualität verantwortlich bzw. für den Ablauf einer bestimmten Reaktion charakteristisch sind. Dies kann beispielsweise die Extinktion (UV/VIS) oder die Bandenhöhe (IR) sein, die mit der Umsetzung der Edukte respektive der Bildung von Zwischenprodukten oder Produkten einhergeht. Die Platzierung, wo die Probenahme stattfindet, ist für den Erhalt von aussagekräftigen Ergebnissen von zentraler Bedeutung. Die PAT kann in nicht-destruktive (IR, Raman, UV/VIS, NMR) und in destruktive Analysenmethoden (LC, GC, MS) unterteilt werden. Erstere können direkt im Prozessstrom oder in einem Bypass integriert werden, welcher dem Prozessstrom wieder zugeführt wird. Letztere sollten, da sie eine Änderung der Zusammensetzung der Reaktionsmischung verursachen, am Ende des Prozessstroms oder am Ende eines Bypasses eingefügt werden. Die Positionierung der Probenahme kann in vier Kategorien unterteilt werden: in-line, on-line, at-line und off-line.⁴⁶

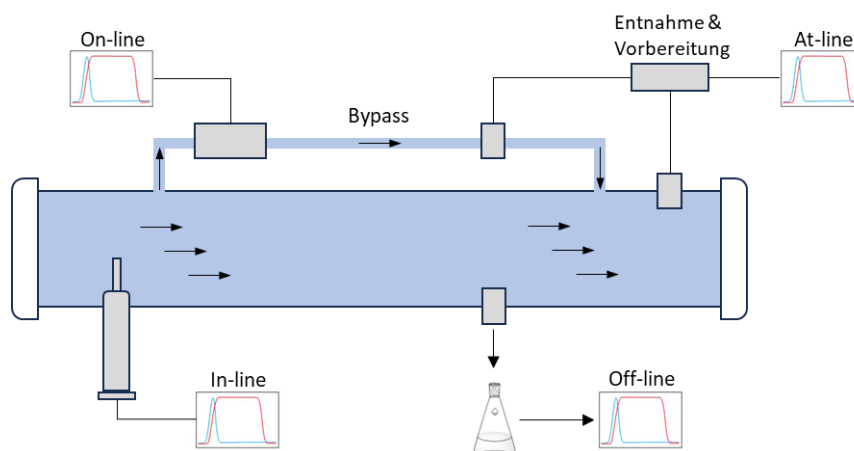


Abbildung 27: Platzierung von in-line, on-line, at-line und off-line PAT in einen Prozessstrom.⁴⁶

Die in-line und on-line Varianten bieten den Vorteil, dass keine Entfernung von Probenmaterial aus dem Reaktor erforderlich ist. Die Kontaktierung mit der Reaktionsmischung kann über eine Sonde oder eine Durchflusszelle realisiert werden, abhängig von der Art der Analyse. Die Zusammensetzung der Reaktionsmischung wird nicht verändert, somit kann die Platzierung überall im Reaktor erfolgen. Die at-line und off-line Techniken basieren auf der Entnahme geringer Probenmengen, die anschließend dem Analysator zugeführt werden. Die Entnahme kann auf verschiedenen Wegen erfolgen. Ein gängiges Entnahmeverfahren stellt eine Injektionsnadel dar, die über eine Membran in den Prozess- oder Bypassstrom eingeführt wird. Zusätzliche Methoden der Probenentnahme werden über gängige Sechs-Wege-Injektionsventile und Probenahmebecher ermöglicht. Beide Varianten besitzen eine Lade-Konfiguration, bei der ein definiertes

Volumen mit Probe gefüllt wird, und eine Injektions-Konfiguration, bei der die Probe von der Reaktionslösung getrennt und dem Analysator zugeführt wird.⁴⁶ Da mit der Entnahme eine Änderung der Zusammensetzung der Reaktionsmischung einhergeht, sollte die Anbindung am Ende des Prozessstroms erfolgen.

3.4 Reaktordesign kontinuierlicher Durchflussreaktoren

Das Design von Durchfluss-Reaktoren und die Auslegung eines kontinuierlich arbeitenden Reaktorsystems unterscheidet sich grundlegend von einem Batch-System. Für die kontinuierliche Prozesstechnik sind verschiedene und individuelle Komponenten zusammenzuführen, um eine Reaktion unter definierten Bedingungen ablaufen zu lassen. Der größte Unterschied zum Batch-Betrieb liegt in der Integration der einzelnen Komponenten und deren räumlicher Anordnung. In Batch-Reaktoren finden die einzelnen Phasen einer Synthese, wie Mischen, Heizen, Kühlen und Quenchen i.d.R. in ein und demselben Reaktorvolumen statt. Im Falle eines kontinuierlichen Prozesses können diese Operationen unabhängig voneinander und räumlich getrennt durchgeführt werden, was eine größere Kontrolle und Flexibilität über den Gesamtprozess liefert.⁴⁶ Jeder Schritt kann grundsätzlich auf ein Optimum hin angepasst werden. Mit dem steigenden Interesse an der kontinuierlichen Prozesstechnik in Forschung und Entwicklung sind in den letzten Jahren eine Vielzahl an kommerziell erhältlichen Labor-Systemen auf den Markt gekommen. Diese Systeme sind in aller Regel platzsparend und beinhalten sämtliche Komponenten oder können um die erweitert werden, die zur Durchführung von kontinuierlichen Prozessen benötigt werden. In diesem Zuge haben sich einige Anbieter etabliert, die unterschiedliche Ansätze verfolgen und verschiedene Reaktorsysteme zur Verfügung stellen. Im Bereich der Laboranwendungen haben sich Hersteller wie beispielsweise Vapourtec (UK), Syrris (UK), Uniqsis (UK), FutureChemistry (NL), Chemtrix (NL) und ThalesNano (HU) etabliert, nur um einige der gängigen Vertreter zu nennen. Die Systeme sind in aller Regel für Laboranwendungen ausgelegt, die Durchsätze sind daher limitiert. Doch auch im Bereich höherer Durchsätze, die den Pilot- und Produktions-Maßstab adressieren, sind Hersteller vertreten. Corning (USA) bieten eine breite Palette an Reaktorsystemen, die sich von kleinen Durchsätzen im Labormaßstab bis hin zu Durchsätzen im industriellen Maßstab von bis zu 10.000 t/Jahr erstrecken. In diesem Bereich ist auch AM Technology (UK) anzusiedeln, deren Produktionsreaktor ein Volumen von 100 Liter besitzt. Ehrfeld Mikrotechnik (DE) vermarktet ebenfalls Reaktoren und bietet die Skalierung von Laboranwendungen in produktionsrelevante Größen an.⁴⁶ Die Implementierung von kontinuierlicher Prozesstechnik ist nicht nur im Bereich der akademischen Forschung zu finden, sondern hat bereits in industriellen Anwendungen Fuß gefasst. Dennoch muss jedes Reaktorsystem auf die spezifische Anwendung hin individuell ausgelegt und angepasst werden.

Je nach Anwendung und abhängig von den physikalischen Eigenschaften der Reaktionspartner stehen verschiedene Reaktorkonzepte in der kontinuierlichen Prozesstechnik zur Verfügung. So gehören Kapillar-/Rohrreaktoren (1), mikrofluidische Chip-Reaktoren (2) und Festbettreaktoren (3) zu den Standardausführungen. Fallfilm-, Photo- und elektrochemische Reaktoren ergänzen das Feld für spezielle Anwendungen.

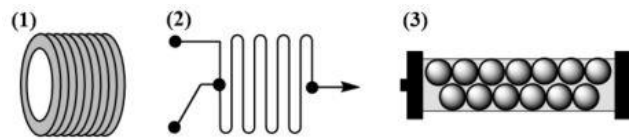


Abbildung 28: Reaktorkonzepte der kontinuierlichen Prozesstechnik.³²

Die Herstellmethode der Reaktoren hängt maßgeblich von deren Einsatzzweck, Dimensionierung und den geometrischen Eigenschaften ab, ebenso auch die Materialauswahl. Gängige Konstruktionsmaterialien sind Glas, Kunststoffe, Keramik und Metalle sowie deren Legierungen. Chip-Reaktoren, deren Kanäle nur in einer Ebene liegen, können beispielsweise durch CNC-Bearbeitung gefertigt werden. Eine alternative Herstellmethode, die weitaus komplexere Strukturen ermöglicht, stellen additive Fertigungsverfahren, auch als 3D-Druck bekannt, dar.³³ Für die Herstellung kontinuierlicher Reaktoren *via* additiver Fertigungsverfahren sind vor allem die Stereolithographie und das selektive Laserschmelzen (SLM) zu nennen. Bei ersterer erfolgt die Prozessierung aus einer flüssigen Polymerlösung, die durch UV-Licht selektiv polymerisiert wird. Diese Form der Fertigung wird üblicherweise für kleinere Bauteile wie Chip-Reaktoren eingesetzt. Das Vorgehen beim selektiven Laserschmelzen ist ähnlich, hier wird eine dünne Pulverschicht (20-50 μm) eingesetzt, welche mithilfe eines Lasers selektiv geschmolzen wird. Anschließend wird eine neue Schicht Pulver aufgetragen. Neben metallischen lassen sich auch keramische Bauteile auf diese Weise herstellen. In beiden Fällen erfolgt der Aufbau der Konstruktion schichtweise. Der Vorteil additiver Fertigungsverfahren liegt in der Möglichkeit, extrem komplexe dreidimensionale Strukturen zu schaffen, die mit konventionellen Fertigungsverfahren wie CNC-Bearbeitung nicht zugänglich sind.^{93,94}

3.5 Skalierungskonzepte

Für die Übertragung von Laboransätzen in den Pilot- und Produktionsmaßstab ist eine einfache Skalierung von Vorteil, bei der im besten Fall keine Abweichung vom ursprünglichen Syntheseweg in Kauf genommen werden muss. Die Skalierung kontinuierlicher Prozesse ist im Allgemeinen einfacher als bei Batch-Prozessen, sodass die Synthesen, welche im Labormaßstab entwickelt und optimiert wurden, schnell und einfach, d.h. mit nur geringfügigen Änderungen der Reaktionsbedingungen und im Syntheseweg, auf größere Produktionsmengen übertragen werden können.³² Für die Skalierung kontinuierlicher Prozesse stehen grundsätzlich drei verschiedene Konzepte zur Verfügung. Die einfachste Methode besteht darin, den kontinuierlichen Prozess länger laufen zu lassen (scaling-out), um die gewünschte Produktmenge zu erhalten. Die Einfachheit dieser Methode muss mit der Wirtschaftlichkeit in Relation gesetzt werden. Das numbering-up verfolgt den Ansatz, mehrere Reaktoren parallel zu betreiben, was eine Erhöhung des Durchsatzes zur Folge hat. Insbesondere die Fluidverteilung und die Aufrechterhaltung eines definierten Strömungsprofils können je nach Anzahl der Reaktoren herausfordernd sein. Die letzte Methode, die ebenfalls auf eine Erhöhung des Durchsatzes abzielt, ist der scale-up, bei dem eine Vergrößerung des Reaktors bzw. dessen Volumens im Zentrum der Skalierung steht.^{32,34} Dabei sollten bestimmte Kenndaten, wie beispielsweise die Wärmeabfuhrleistung, beibehalten werden, um die Leistung des Reaktors nicht zu beeinflussen.^{32,50}

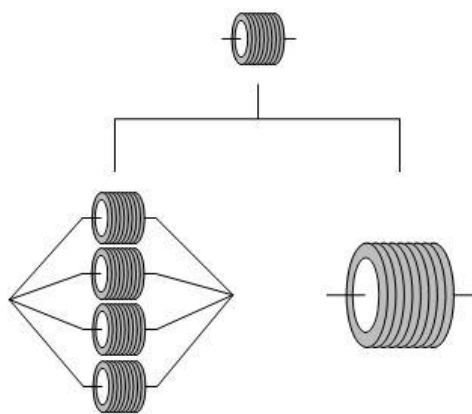


Abbildung 29: Numbering-up und scale-up als Skalierungskonzepte der kontinuierlichen Prozesstechnik.

4 Stand der Forschung: Zinkorganische Verbindungen, Herstellung und Umsetzung

Nach ihrer Verdrängung durch Grignard-Reagenzien und lithiumorganischen Verbindungen dauerte es einige Jahrzehnte, bis das Interesse an zinkorganischen Verbindungen einen Aufschwung erlebte.^{12,13,79,83} Insbesondere die Eigenschaften der zinkorganischen Verbindungen, wie die Kombination aus geringer Reaktivität, die hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und die Verwendung in katalysierten Kreuzkuppelungsreaktionen, machen diese Klasse der metallorganischen Reagenzien zu einem extrem erfolgreichen Werkzeug in der synthetischen Chemie, weshalb sie Gegenstand der Forschung sind.^{12,14,15,95–97} In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl an Arbeiten veröffentlicht, die den breiten Nutzen und die Vielseitigkeit zinkorganischer Verbindungen aufzeigt. Dabei wurde sowohl die Herstellung im Labormaßstab als auch die Umsetzung der Intermediate in einer Folgereaktion betrachtet.^{14,21,62,64,74,75,78,87–91,98–114}

Knochel et al.

Besonders hervorzuheben sind die Arbeiten der Gruppe um *P. Knochel*, der sich seit mehreren Jahrzehnten der Erforschung zinkorganischer Verbindungen und deren Einsatz verschrieben hat. Die Forschung der Gruppe deckt alle Klassen an zinkorganischen Verbindungen ab, so beschränkt sie sich nicht nur auf die Herstellung und die Verwendung der zinkorganischen Halogenide, sondern auch auf die der Diorganozink-Verbindungen und der Zinkate der Form R_3ZnLi .^{109,115} Des Weiteren werden auch verschiedene Herstellmethoden betrachtet, was vor allem die Darstellung von funktionellen zinkorganischen Verbindungen adressiert. Neben der direkten oxidativen Zink-Insertion *via* Zink-Staub, wird auch die Transmetallierung aus Grignard-Reagenzien und $ZnCl_2$ beschrieben sowie die Herstellung von Allyl- und Benzylzink-Reagenzien über eine Fragmentierungsreaktion.^{116,117} Die Herstellung geht von Homoallyl- bzw. Homobenzylzinkalkoholaten aus, die große und somit sterisch gehinderte Substituenten tragen. Die sterische Hinderung führt zu einer Fragmentierungsreaktion, die das entsprechende zinkorganische Halogenid liefert, welches schließlich mit elektrophilen Substraten zu sekundären Alkoholen reagiert. Die Synthese erfolgt über sieben Reaktionsschritte, die mitunter lange Reaktionszeiten benötigen und zumeist bei kryogenen Bedingungen ablaufen.

Der Vorteil dieser Synthesemethode besteht darin, dass während der Herstellung kein Wurtz-Produkt als Nebenprodukt gebildet wird. Vor allem reaktive organische Halogenide, wie es die allylischen und benzyli-schen Halogenide sind, zeigen eine starke Neigung zur Wurtz-Nebenproduktbildung.¹¹⁶ *Knochel et al.* ha-ben außerdem gezeigt, dass der Zusatz von Lithiumsalzen wie LiCl in der RZnX-Synthese den Halogen-Zink-Austausch beschleunigt. Die Synthese von Arylzinkiodiden aus den entsprechenden Iodarenen konnte in THF bis dahin normalerweise nur durch Verwendung von hochreaktivem Rieke-Zink realisiert werden, oder alternativ durch elektronenziehende Substituenten in *ortho*-Stellung sowie erhöhte Reaktionstemperaturen. *Rieke-Zink* ist zwar hochreaktiv, dessen Einsatz ist aber aufgrund der mit der Zeit abnehmenden Aktivität begrenzt. Das von *Knochel et al.* vorgestellte Verfahren erlaubt eine einfache Synthese von funktionalisierten Aryl- und Alkylzink-Verbindungen in Anwesenheit von LiCl in THF, ausgehend von kommerziell erhältlichem Zink-Pulver. So können auch weniger reaktive organische Halogenide wie aromatische und heteroaromati-sche Aryliodide, aliphatische Alkylbromide und hochfunktionalisierte Benzylchloride ohne die Verwendung von *Rieke-Zink* bequem und bei moderaten Temperaturen mit hohen Ausbeuten umgesetzt wer-den.^{62,110,111,118–120} Mit dem Ziel, die Handhabung von zinkorganischen Verbindungen und deren Stabilität zu verbessern, haben sich *Knochel et al.* mit der Entwicklung von festen Aryl-, Heteroaryl, Benzyl- und Allylzink-Pivalaten (RZnOPiv) beschäftigt.

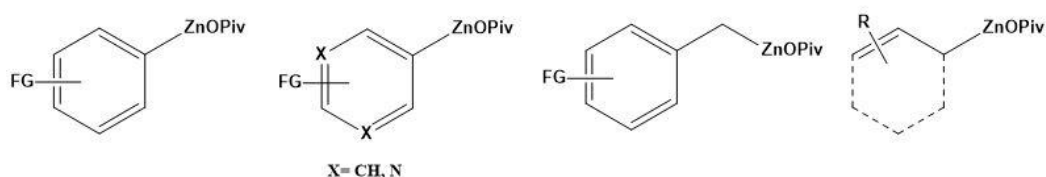


Abbildung 30: Struktur fester Aryl-, Heteroaryl-, Benzyl- und Arylzink-Pivalate durch *Knochel et al.*^{78,112,121}

Diese Reagenzien zeigen eine sehr hohe thermische Stabilität sowie Lagerstabilität ohne signifikante Einbu-ßen in deren Aktivität.^{78,112} Die Arylzink-Pivalate sind beispielsweise für mehrere Monate unter Argon und bei Raumtemperatur stabil.¹¹² Des Weiteren zeigen sie eine hohe Stabilität gegenüber Luft, was das Abwie-gen und deren Einsatz deutlich erleichtert.¹²¹ Selbst die substituierten Allylzink-Pivalate sind bei Raumtem-peratur und unter Argon für mehrere Wochen bis hin zu Monaten und Jahren thermisch stabil.⁷⁸ Die Zink-Pivalate sind als Pulver sehr leicht zu handhaben und können wie herkömmliche Zinkreagenzien (RZnX) unter milden Reaktionsbedingungen und mit hohen Ausbeuten in verschiedenen Umsetzungsreaktionen eingesetzt werden. Außerdem werden empfindliche funktionelle Gruppen wie beispielsweise Ester- und Nitrilgruppen toleriert.^{78,112} Im Fokus der Untersuchungen stand auch die Erweiterung bzw. Verbesserung von katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen. So haben *Knochel et al.* herausgefunden, dass die zumeist Pd-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen auch mit wesentlich günstigeren Katalysatoren auf Basis von Co-balt und Eisen chemo- und stereoselektiv ablaufen können.²⁸ Dabei werden zinkorganische Halogenide wie Aryl- und Alkylchloride sowie Zink-Pivalate (RZnOPiv) eingesetzt bzw. *in situ* hergestellt, die anschließend in Co- oder Fe-katalysierten Kreuzkupplungs- oder Aminierungsreaktionen umgesetzt wurden. So ist u.a. die

Synthese von funktionalisierten sekundären Aminen möglich, die in pharmazeutischen Produkten Verwendung finden.²⁸ Eine Erweiterung der Kreuzkupplungsreaktion wurde durch eine übergangsmetallfreie Umsetzung geliefert. Dabei reagieren verschiedene Benzoldiacetate, die einfach aus den entsprechenden Aldehyden und Essigsäureanhydrid gewonnen werden können, mit zinkorganischen Halogeniden, was je nach Stöchiometrie Triarylmethane oder 1,1-Diarylalkane liefert. Typischerweise werden diese Verbindungen über eine Friedel-Crafts-Reaktion oder mithilfe von Übergangsmetall-Katalysatoren hergestellt.^{113,122}

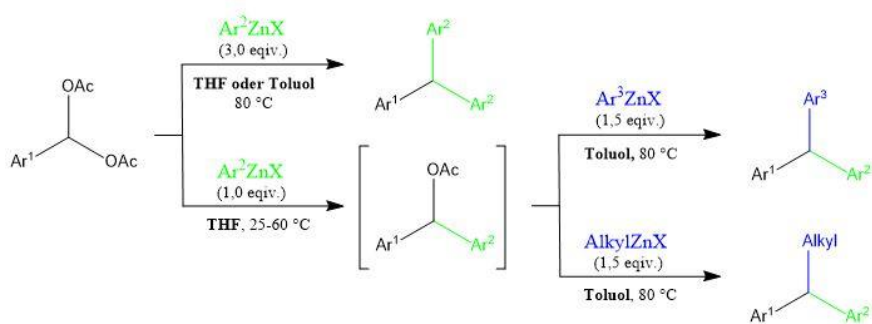


Abbildung 31: Darstellung von Triarylmethan- und 1,1-Diarylalkan-Verbindungen durch *Knochel et al.*¹²²

Wird das zinkorganische Halogenid im Überschuss zugesetzt, so werden symmetrische Triarylmethane erhalten. Findet die Reaktion von Benzoldiacetat und Zinkorganyl jedoch im Verhältnis 1:1 statt, so können mithilfe einer anschließenden und erneuten Zugabe von RZnX (ArylZnX oder AlkylZnX) auch unsymmetrische Triarylmethane sowie 1,1-Diarylalkane hergestellt werden. *Knochel et al.* haben so eine effiziente übergangsmetallfreie Synthese von biologisch relevanten Molekülen aufgezeigt, die vielseitig einsetzbar und zudem skalierbar ist.^{113,122}

Gooßen et al.

Die Struktur der α -Arylester besitzen in biologisch aktiven Verbindungen und Pharmazeutika eine entscheidende Funktionalität. Dies kann anhand von Pharmaka wie Ibuprofen, Naproxen, Pranoprofen, dem nichtsteroidale Antirheumatikum Flurbiprofen sowie dem Antihistaminikum Fexofenadin verdeutlicht werden.²⁰

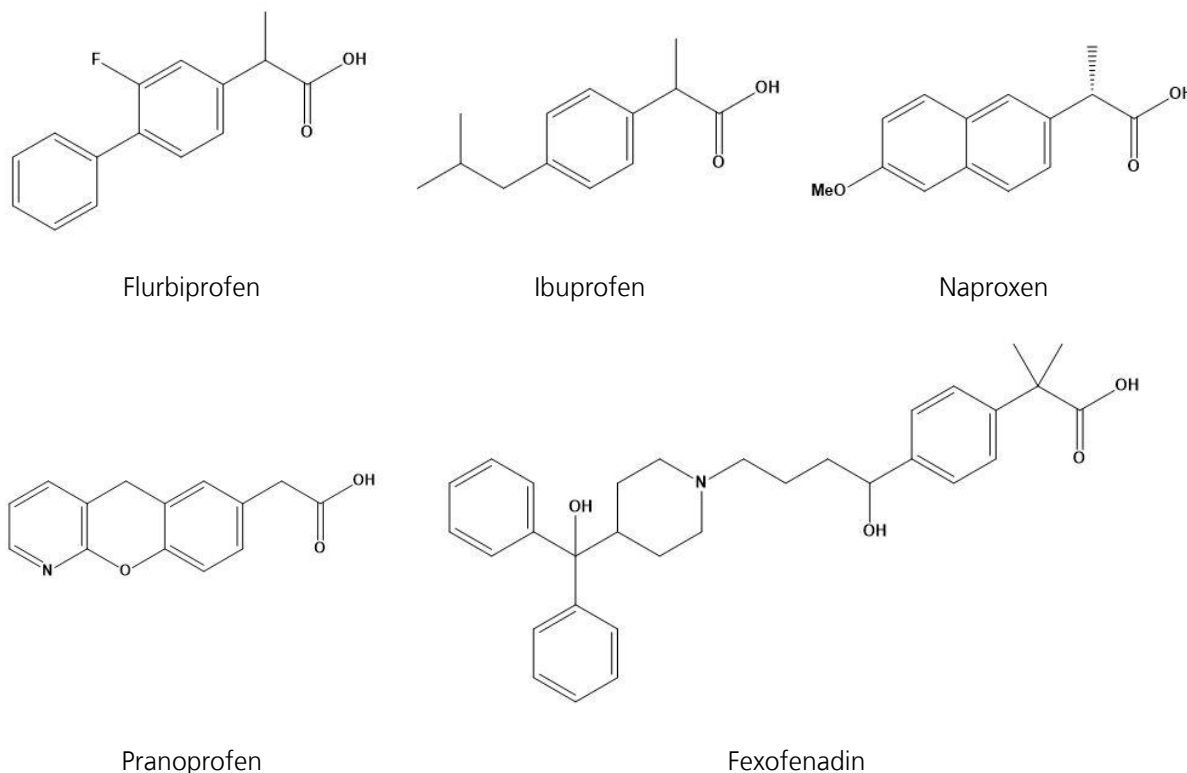


Abbildung 32: Darstellung von Pharmaka durch Reformatsky-Reagenzien in einer Negishi-Kreuzkupplungsreaktion nach Gooßen et al.²⁰

Für die Synthese von α -Arylestern stehen mehrere Methoden zur Verfügung, die allesamt mit Limitierungen, wie z.B. einer begrenzten Anwendbarkeit, harschen Reaktionsbedingungen oder aufwendigen mehrstufigen Synthesen behaftet sind. *Hartwig et al.* haben bereits die Pd-katalysierte Negishi-Kreuzkupplung von Reformatsky-Reagenzien mit Arylbromiden zur Synthese von funktionalisierten α -Arylalkylestern und -amiden aufgezeigt.^{123–126} Die Umsetzung findet mit elektronenreichen Q-Phos-Liganden statt, allerdings ist die Reaktion zumeist auf die Verwendung von Arylbromiden als Substraten beschränkt, nur selten sind Arylchloride einsetzbar.²⁰ Die Gruppe um *L. Gooßen*, die auf dem Gebiet der Katalysatorforschung tätig ist, hat diese Einschränkung überwunden, indem sie Ylid-funktionalisierte Phosphan-Liganden entwickelt hatten, die in Kombination mit gängigen Pd-Katalysatoren eine effiziente Negishi-Kreuzkupplung von Arylchloriden und Reformatsky-Reagenzien bei moderaten Reaktionsbedingungen erlauben.²⁰

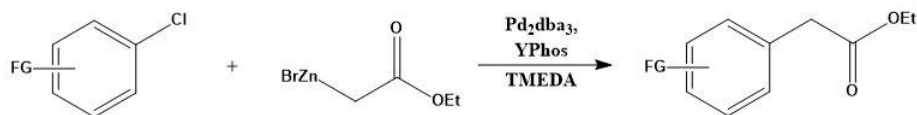


Abbildung 33: Negishi-Kreuzkupplung eines Reformatsky-Reagenzes mit einem Arylchlorid nach Gooßen *et al.*²⁰

Dieses Verfahren erlaubt hocheffiziente Negishi-Kreuzkupplungen mit einer hohen Toleranz gegenüber einer Vielzahl von funktionellen Gruppen (Trifluormethyl, Fluor, Ester, Trimethylsilyl, Nitril, Mesylat und Pinakolboronat). Neben Arylchloriden können auch Vinylchloride und Heteroarylchloride umgesetzt werden. Des Weiteren können durch das vorgestellte Verfahren Naturstoffe oder Wirkstoffbausteine in hohen Ausbeuten hergestellt werden. Die Umsetzung ist auf der Seite der Zinkorganyle nicht nur auf Reformatsky-Reagenzien limitiert, sondern kann auch auf primäre und sekundäre Alkyl-, Benzyl- und Arylzink-Reagenzien ausgeweitet werden. Das Verfahren trägt zu einer breiteren Anwendungsmöglichkeit von zinkorganischen Verbindungen in Pd-katalysierten Negishi-Kreuzkupplungsreaktionen zur Funktionalisierung komplexer Strukturen bei.²⁰

Meng *et al.* & Rao *et al.*

Neben der Negishi-Kreuzkupplung von Reformatsky-Reagenzien ist auch die Blaise-Reaktion Gegenstand der Forschung. Meng *et al.* haben ein Verfahren, ausgehend von Benzonitril, Ethylzinkbromacetat und Acrylester, zur Herstellung von 3,4-Dihydropyridin-2-onen beschrieben. Das Reformatsky-Reagenz wird *in situ* aus Zinkpulver gebildet.¹²⁷ Das durch die Blaise-Reaktion erzeugte Intermediat reagiert anschließend mithilfe einer Lewis-Säure-Katalyse unter Verwendung von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ mit Acrylestern in einer Michael-Addition, eine intramolekulare Cyclisierungsreaktion führt letztlich zu 3,4-Dihydropyridin-2-onen.

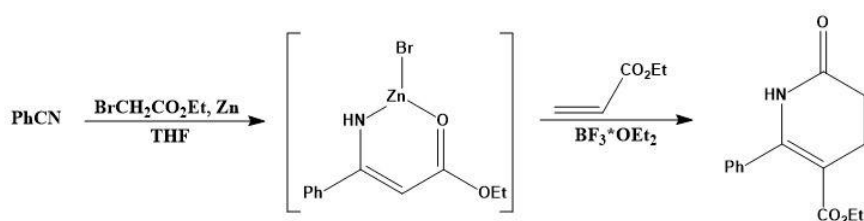


Abbildung 34: Darstellung von 3,4-Dihydropyridin-2-onen durch die Blaise-Reaktion und einer Michael-Addition nach Meng *et al.*¹²⁷

Die Struktur der Produkte ist insbesondere für biologisch aktive Verbindungen charakteristisch, da diese antibakterielle und antimykotische Eigenschaften aufweisen, sowie zur Tumorbekämpfung genutzt werden können. Zusätzlich wird das Gerüst der Dihydropyridinone in der Naturstoffsynthese genutzt.¹²⁷

Wie Rao *et al.* gezeigt haben, können anstelle von einfachen aromatischen Nitrilen auch β -Cyanoester mit einem Aryl-, Heteroaryl- oder Alkyl-Rest in der Blaise-Reaktion verwendet werden.¹²⁸ Diese Variation der

klassischen Blaise-Reaktion führt zur Bildung von C4-substituierten 2-Pyrrolidinonen, deren Struktur ein Baustein für Pharmazeutika ist oder einen Vorläufer für medizinisch relevante Naturstoffe darstellt.

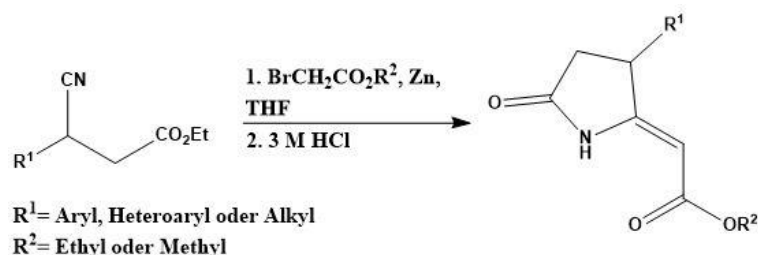


Abbildung 35: Darstellung von C4-substituierten 2-Pyrrolidinonen durch Einsatz eines β -Cyanoesters in einer Blaise-Reaktion nach Rao *et al.*¹²⁸

Eine intramolekulare Cyclisierung sowie eine Abspaltung von $ZnBrOEt$ führen letztendlich zum Zielprodukt. Rao *et al.* haben zudem aufgezeigt, dass die Carbonylgruppe der β -Cyanoester die in Nachbarschaft befindliche Nitrilgruppe aktiviert, was eine erleichterte Reaktion mit sich bringt. So zeigen β -Cyanoester eine höhere Reaktivität als beispielsweise einfache aromatische Nitrile wie Benzonitril.¹²⁸ Die über die abgewandelte Blaise-Reaktion hergestellten 2-Pyrrolidinone können weiter funktionalisiert und somit in medizinisch nützliche Bausteine transformiert werden.¹²⁸ Eine zusätzliche durch Rao *et al.* beschriebene Variation der Blaise-Reaktion bezieht sich auf die zinkvermittelte Umsetzung von Benzonitril durch 2-Bromethanon, welches verschiedene Reste und Funktionalitäten tragen kann. Es liegt somit eine deutliche Abweichung zu dem üblicherweise verwendeten Reformatsky-Reagenz vor.¹²⁹ Die beschriebene Umsetzung führt, je nach Reaktionsbedingungen, zur Bildung von 3-Aminoenonen oder 1,3-Diketonen. Beide Verbindungsklassen sind wichtige Ausgangsstoffe für die Herstellung einer Vielzahl an heterocyclischen und carbocyclischen Verbindungen.

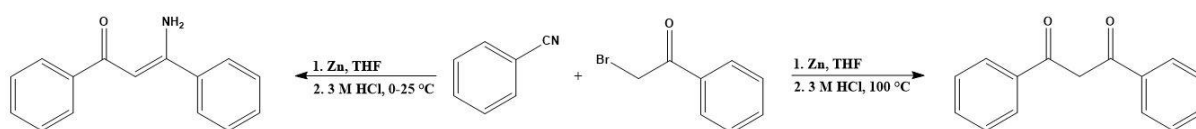


Abbildung 36: Darstellung von 3-Aminoenonen und 1,3-Diketonen durch die Reaktion von Benzonitril mit 2-Bromethanon in einer Variation der Blaise-Reaktion nach Rao *et al.*¹²⁹

Die modifizierte Blaise-Reaktion ermöglicht eine einfache Methode zur Herstellung von 3-Aminoenonen und 1,3-Diketonen aus leicht verfügbaren Ausgangsmaterialien.¹²⁹

Die gezeigten Ausführungen, die nicht den Anspruch besitzen, einen vollständigen Überblick über den Forschungsstand der zinkorganischen Verbindungen und deren Einsatzmöglichkeiten zu liefern, belegen die vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten von zinkorganischen Verbindungen in katalysierten und nicht katalysierten Umsetzungsreaktionen und deren Relevanz für die C-C-Bindungsknüpfung, der Funktionalisierung von Molekülen, sowie der Synthese biologisch aktiver Substanzen oder Vorstufen derselben.

5 Stand der Technik: Kontinuierliche Zink-Chemie

Die zuvor beschriebenen Arbeiten verwendeten allesamt eine klassische diskontinuierliche Synthese (Batch). Sowohl in der Forschung als auch in der industriellen Manufaktur stellt diese Fahrweise die gängigste Betriebsart dar. Doch auch die Überführung der Synthese zinkorganischer Verbindungen wie auch deren Umsetzung in eine kontinuierliche Fahrweise sind Gegenstand der Forschung.

Knochel et al.

Bereits 2014 haben *Knochel et al.* einen kontinuierlichen Ansatz zur Metallierung von funktionalisierten heterocyclischen Verbindungen wie Pyridine, Pyrimidine, Thiophene und Thiazole beschrieben. Dabei werden die Vorteile der kontinuierlichen Prozessführung gegenüber der Batch-Fahrweise mit Blick auf die Reaktionsbedingungen (Temperatur und Reaktionszeit vs. Verweilzeit) und die Produktqualität (Ausbeute) anhand von experimentellen Daten verdeutlicht. Die Arbeit adressiert hauptsächlich die Metallierung mit Magnesium und demnach die Nutzung von Grignard-Reagenzien in den Umsetzungsreaktionen, in drei Beispielen werden allerdings auch über Transmetallierung hergestellte zinkorganische Halogenide (Pyridin- und Thiophen-Derivate) verwendet, die in einer Negishi-Kreuzkupplung weiter umgesetzt werden. Mithilfe von $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ wird die heterocyclische Verbindung zunächst über einen Wasserstoff/Mg-Austausch in die entsprechende magnesiumorganische Verbindung überführt. Durch Behandlung mit ZnCl_2 wird durch *in situ* Transmetallierung das Zinkorganyl gebildet, welches direkt durch Pd-Katalyse mit Iodarylen zum entsprechenden Kreuzkupplungsprodukt umgesetzt wird.¹³⁰

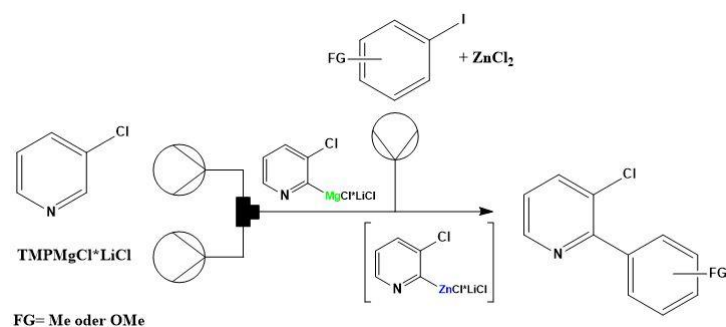


Abbildung 37: *In situ* Transmetallierung durch $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ in Anwesenheit eines Zinksalzes nach *Knochel et al.*¹³⁰

Knochel et al. haben diesen Ansatz weiterverfolgt und die Umsetzung um weitere heterocyclische Verbindungen wie auch Arene ergänzt. Anstelle von $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ wurde TMPLi eingesetzt. Vor allem sensitive funktionelle Gruppen, wie Ester-, Nitro- und Nitrilgruppen werden durch die starke Base oftmals nicht toleriert. Die Lithiierung unter kontinuierlichen Bedingungen führt jedoch zu einer erhöhten Toleranz gegenüber diesen funktionellen Gruppen, wodurch eine Lithiierung von Molekülen mit ebendiesen funktionellen Gruppen durch einen H/Li-Austausch möglich ist.¹³¹ Anschließend folgt eine *in situ* Transmetallierung mit $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$, was zur Bildung des entsprechenden Zinkorganyls führt. Die Kupplungsreaktion mit einem Elektrophil

findet in einem Batch-Kolben statt. Verglichen mit der zuerst vorgestellten Arbeit wurde der Einsatz von Pyridin-Derivaten deutlich erweitert. Des Weiteren konnte auch die Umsetzung von funktionalisierten Thiazolen, Furanen und Arenen durch Metallierung mit *TMPLi* und anschließender Transmetallierung und Kuppelung mit einem Elektrophil erfolgreich durchgeführt werden. Die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen wie Ester- und Nitrilgruppen wurde ebenfalls bewiesen.^{28,132}

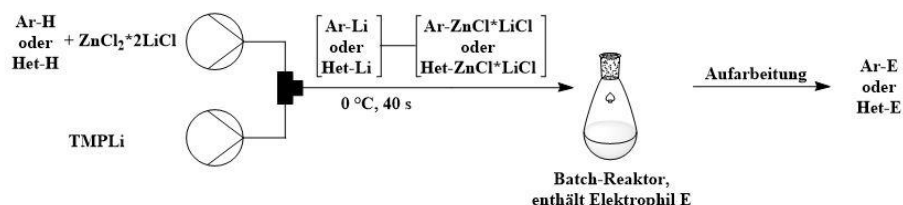


Abbildung 38: *In situ* Transmetallierung durch *TMPLi* in Anwesenheit eines Zinksalzes nach *Knochel et al.*¹³²

Knochel et al. haben das Verfahren erweitert, indem sie mit *n*-Butyllithium (*BuLi*) oder Phenyllithium (*PhLi*) einen Halogen/Li-Austausch bei Arenen und Heteroarenen (Pyridin und Pyrimidin) in Anwesenheit von ZnCl_2 aufgezeigt haben.^{28,133} Die zunächst entstehende lithiumorganische Verbindung reagiert mit dem Metallsalz in einer *in situ* Transmetallierungsreaktion. Dabei konnte gezeigt werden, dass die so erzeugten zinkorganischen Verbindungen eine deutlich höhere Stabilität aufweisen als die anfänglich erzeugten Lithiumorganyle, was die Kopplung mit einer Vielzahl an Elektrophilen erlaubte. Die Transmetallierungsreaktion führt zur Bildung von Diorganozink-Verbindungen der Form R_2Zn .

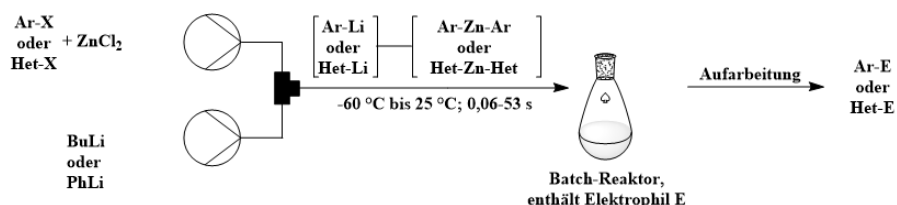


Abbildung 39: *In situ* Transmetallierung durch *BuLi* oder *PhLi* in Anwesenheit eines Zinksalzes nach *Knochel et al.*¹³³

Mit dem Ansatz konnten empfindliche und herausfordernde funktionelle Gruppen wie Nitro-, Nitril- und Isothiocyanatgruppen und sogar hoch empfindliche Azidgruppen toleriert werden. Die Toleranz von Arylaziden gegenüber eines Halogen/Li-Austausches wurde dabei erstmalig beschrieben. Die Herstellung der Metallorganyle erfolgt in einem kontinuierlichen Verfahren, die Kopplung mit dem entsprechenden Elektrophil in einem klassischen Batch-Reaktor.¹³³

Alcázar et al.

Die erste Erwähnung eines kontinuierlichen Prozesses zur Umsetzung von kommerziell erhältlichen zinkorganischen Verbindungen in Pd-katalysierten Negishi-Kreuzkupplungsreaktionen geht auf *Alcázar et al.* aus dem Jahr 2014 zurück.^{114,130} Dabei wird neben der Umsetzung von Dimethylzink (Me_2Zn) mit einer Vielzahl

von verschiedenen Aryl- und Heteroarylhalogeniden auch die Umsetzung von Alkylzinkbromiden betrachtet. Auch wenn die Synthese der zinkorganischen Verbindungen nicht im Fokus der Arbeiten lag, diese wurden von kommerziellen Anbietern bezogen, so war diese Arbeit für *Alcázar et al* der Ausgangspunkt für eine Vielzahl von Veröffentlichungen im Forschungsfeld der zinkorganischen Verbindungen.¹¹⁴

Wie aus den Arbeiten von *Knochel et al.* hervorgeht, ist die *in situ* Transmetallierungsreaktion mit Zinksalz eine beliebte Methode zur Erzeugung von zinkorganischen Verbindungen, da die Reaktion vollständig in Lösung abläuft und der Einsatz von Feststoffen vermieden wird.^{134,135} Bei diesem Verfahren ist allerdings immer die Verwendung einer reaktiven Spezies wie RLi oder RMgX vonnöten, die entweder vorab hergestellt oder käuflich erworben werden muss. In beiden Fällen ist die Lagerstabilität ein entscheidendes Kriterium und maßgeblich für die Produktqualität der metallorganischen Verbindung verantwortlich. Wie *Alcázar et al.* zuerst berichtet haben, kann die Bildung von zinkorganischen Halogeniden auch aus lagerfähigen organischen Halogeniden und metallischem Zink über eine oxidative Addition in einem Durchfluss-Ansatz durchgeführt werden.²² So kann die Synthese zinkorganischer Verbindungen einerseits auf Nachfrage und in der gewünschten Menge erfolgen, andererseits kann das frisch hergestellte Zinkorganyl in einer direkt angeschlossenen Reaktion umgesetzt werden. *Alcázar et al.* nutzen dafür eine Omnifit HPLC-Säule, die mit 12 g Zink-Granulat (30-100 mesh) gefüllt wurde. Dabei zeigte sich, dass die Partikelgröße des Granulates aufgrund des geringen Druckverlustes bei der Durchströmung für die kontinuierliche Prozessierung optimal ist. Die mit Zink befüllte Säule kann über einen Mantel beheizt werden. Die Steuerung der Parameter wie Temperatur und Flussrate erfolgte durch die Integration in ein Vapourtec R2+R4-System. Die Entfernung der passivierenden Oxidschicht von der Zinkoberfläche wurde mithilfe einer chemischen Aktivierung, die sich einer Mischung aus TMSCl und 1,2-Dibromethan (DBE) bediente, durchgeführt. Experimentelle Daten zeigen, dass diese Art der Aktivierung jener mit HCl überlegen ist. Im Anschluss der mit Zink gepackten Säule folgt der Zustrom eines Arylhalogenids sowie eine weitere Omnifit-Säule, die mit einem immobilisierten Palladium-Katalysator (1g SiliaCat DPP-Pd) gefüllt wurde. Das frisch hergestellte zinkorganische Halogenid wird somit direkt in einer Negishi-Kreuzkupplungsreaktion weiterverarbeitet.

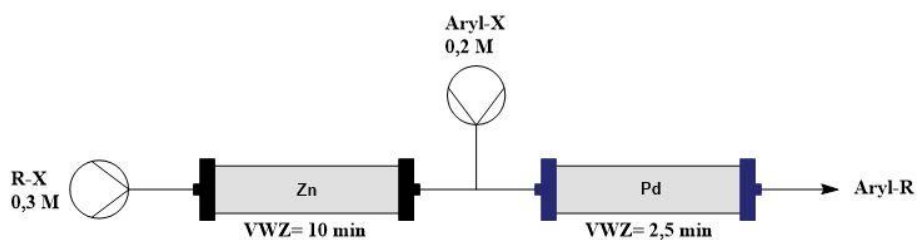


Abbildung 40: Kontinuierliche Negishi-Kreuzkupplungsreaktion mit vorgeschalteter $RZnX$ -Bildung aus metallischem Zink nach *Alcázar et al.*²²

Die organischen Halogenide, die für die $RZnX$ -Bildung eingesetzt werden, beschränken sich auf funktionalisierte Benzylbromide und ausgewählte Alkyljodide. Die in der Kreuzkupplungsreaktion eingesetzten Kupplungspartner stellen funktionalisierte Arylbromide sowie wenige heterocyclische Bromide dar. Während in der $RZnX$ -Bildungsreaktion keine Nitrogruppen toleriert wurden, konnte deren Toleranz im Falle der

Kupplungspartner nachgewiesen werden. Das aus zwei Säulen bestehende Reaktorsystem erlaubt die reproduzierbare Umsetzung stabiler Halogenide sowie die Reaktion von frisch hergestellten zinkorganischen Halogeniden in einer Negishi-Kreuzkupplungsreaktion. *Alcázar et al.* haben die effiziente Synthese von Kreuzkupplungsprodukten ausgehend von zinkorganischen Halogeniden unter kontinuierlicher Fahrweise erstmalig bewiesen. Des Weiteren konnte die Langzeitstabilität des zweistufigen Prozesses mit einer Laufzeit von 13 h bestätigt werden.²² Außerdem konnte mithilfe des Vapourtec R2+R4-Systems die kontinuierliche Synthese verschiedener zinkorganischer Halogenide auf Nachfrage implementiert werden, was den Einsatz der empfindlichen reaktiven Intermediate deutlich einfacher gestaltet.²³ Die Nachführung von frischem Zink wurde nicht umgesetzt, weshalb sich der Prozess nur limitiert betreiben lässt. Da Zink einen aktiven Reaktionspartner darstellt, handelt es sich um eine semi-kontinuierliche Betriebsweise.

Neben der Herstellung von zinkorganischen Halogeniden wurde das Reaktorsystem um die Synthese und Umsetzung von Reformatsky-Reagenzien erweitert.²⁴ Die Abwandlung der zuvor vorgestellten Arbeit stellt die Umsetzung der halogenierten Verbindung mit Zink und die mit einem Kupplungspartner in einem One-Pot Ansatz dar. Die Zink-Spezies wird *in situ* gebildet und direkt mit einem elektrophilen Substrat in Form von aliphatischen, aromatischen und heteroaromatischen Ketonen umgesetzt, was zur Bildung von β -Hydroxyestern führt. Insbesondere die Nutzung von heterocyclischen Verbindungen wie Pyridine sind für medizinisch relevante Verbindungen von Interesse. Dabei werden auf Seiten der Ketone verschiedene funktionelle Gruppen wie Ester-, Trifluormethyl- und Methoxygruppen sowie Halogene toleriert. Moderate Reaktionsbedingungen (60 °C) und eine Verweilzeit von 10 min sind ausreichend, um eine breite Palette an Ketonen erfolgreich und mit hohen Ausbeuten in der Reformatsky-Reaktion umzusetzen. Als Reformatsky-Reagenz wurden neben Ethylzinkbromacetat auch weitere Reformatsky-Reagenzien eingesetzt.

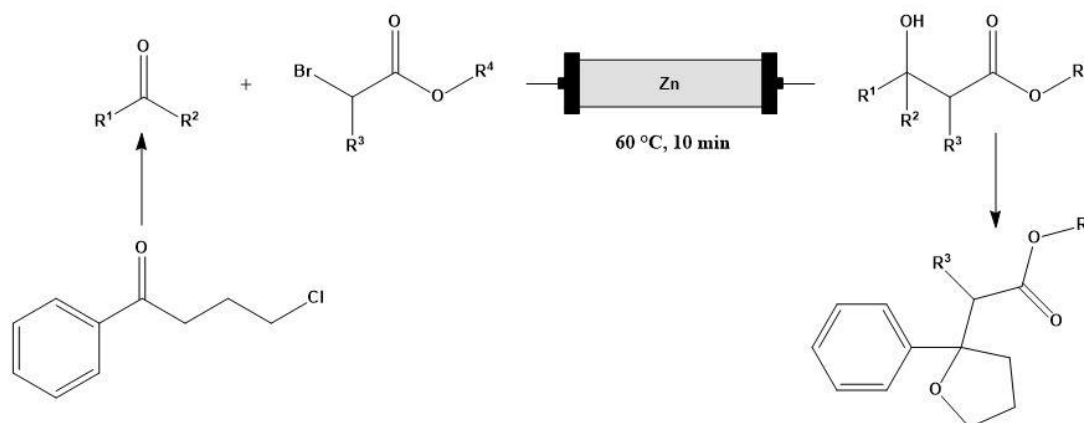


Abbildung 41: Kontinuierliche Reformatsky-Reagenz Synthese und *in situ* Umsetzung mit Ketonen nach *Alcázar et al.*²⁴

Ausgehend von 4-Chlor-1-phenylbutan-1-on konnten durch eine intramolekulare Cyclisierungsreaktion Tetrahydrofuran-Strukturen realisiert werden, deren Estergruppe weitere Derivatisierungen erlauben und für biologisch aktive Verbindungen von Interesse sind.²⁴ Neben der Reformatsky-Reaktion konnte der One-Pot Ansatz auch für Blaise-Reaktionen mit einem Nitril zur Bildung von medizinisch relevanten β -Ketoester-Gerüsten genutzt werden. Da bei der Umsetzung der Nitrile eine deutlich geringere

Umsetzungsgeschwindigkeit als bei der Verwendung von Ketonen beobachtet wurde, wurde eine Kapillare an den Ausgang der Zn-Säule angeschlossen und diese zur Verbesserung des Nitril-Umsatzes auf 120 °C geheizt. Die aus der Kapillare austretende Reaktionslösung wird in einem mit HCl befüllten Gefäß gesammelt und für 60 min gerührt. Das Quenchen liefert letztlich den entsprechenden β -Ketoester (oberer Pfad in *Abbildung 42*).

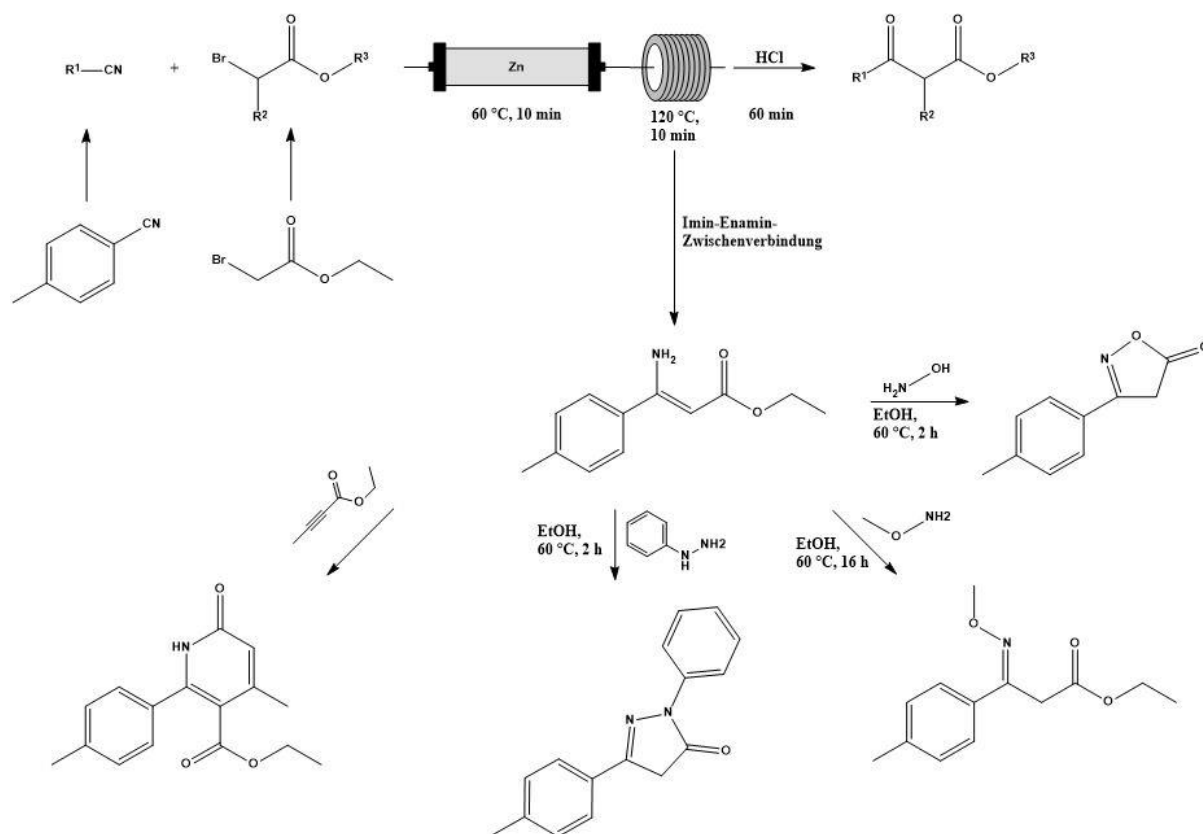


Abbildung 42: Kontinuierliche Reformatsky-Reagenz Synthese und *in situ* Umsetzung mit Nitrilen in einer Blaise-Reaktion nach Alcázar *et al.*²⁴

Neben substituierten aromatischen Nitrilen konnte so auch die Umsetzung von aliphatischen und heterocyclischen Verbindungen wie Pyridine und Thiophene nachgewiesen werden. Wie bei der Reformatsky-Reaktion wurde auch im Falle der Blaise-Reaktion die Umsetzung mit unterschiedlichen Reformatsky-Reagenzien implementiert.²⁴ Wird die Imin-Enamin-Zwischenverbindung nicht mit Salzsäure gequenchet und so in den β -Ketoester überführt, sondern im Anschluss der Kopplungsreaktion mit unterschiedlichen Nucleophilen und Elektrophilen wie z.B. Hydroxylamin in EtOH weiter behandelt, so sind diverse heterocyclische Verbindungen und Vorstufen für medizinisch relevante Komponenten zugänglich (unterer Pfad in *Abbildung 42*). Dieser Ansatz kombiniert die kontinuierliche Prozesstechnik mit der klassischen Batch-Fahrweise.²⁴

Eine Erweiterung der kontinuierlichen Negishi-Kupplung haben Alcázar *et al.* durch die Kombination mit einer lichtinduzierten photochemischen Umsetzung geschaffen.²⁶ Üblicherweise wird für solche Reaktionen die Kombination aus zwei Übergangsmetall-Spezies verwendet, wobei eine Spezies als Photokatalysator, die andere als Kreuzkupplungs-Katalysator dient. Das Besondere an dem von Alcázar *et al.* vorgestellten Prozess ist, dass für die lichtinduzierte Kreuzkupplungsreaktion kein Photokatalysator benötigt wird, sondern

lediglich ein Ni-Katalysator ($\text{NiCl}_2 \cdot \text{glyme} + \text{dtbbpy}$) für die Negishi-Kreuzkupplung. Die Untersuchungen haben gezeigt, dass die Verwendung von blauem Licht bei einer Wellenlänge von 450 nm am effizientesten ist. Die photochemische Reaktion wurde in einem Vapourtec-Photoreaktor (Vapourtec UV-150, 10 ml) bei 60 °C und einer Verweilzeit von 20 min durchgeführt.²⁶ Der Schlüssel für eine erfolgreiche Kupplungsreaktion ist die Verwendung von frisch hergestellten zinkorganischen Verbindungen, welche über das von Alcázar *et al.* vorgestellte Verfahren zur kontinuierlichen Synthese zinkorganischer Halogenide bereitgestellt wird.²³ Auf der Seite der zinkorganischen Halogenide lag der Fokus auf der Umsetzung von Benzylzinkbromiden und deren Derivaten sowie auf verschiedenen Alkylzink-Verbindungen. Die Kupplungspartner adressierten hauptsächlich Brom- und Chlorarene, da diese in der Ni-katalysierten Negishi-Kreuzkupplung relativ selten Anwendung finden. Die Arbeiten zeigen eindrucksvoll, dass die Verwendung von Licht zu einer signifikanten Steigerung des Arylhalogenid-Umsatzes und der Ausbeute des Kupplungsproduktes führt. Die im Durchfluss betriebene Synthese, was sowohl die RZnX -Bildung wie auch die Negishi-Kupplung betrifft, ermöglicht eine breitere Anwendbarkeit verglichen mit einem traditionellen Batch-Prozess, der auf zwei Katalysatoren (Photokatalysator und Kreuzkupplungskatalysator) zurückgreift. Vor allem mit Blick auf die Verwendung von Arylchloriden als Kupplungspartner ist der kontinuierliche Prozess dem klassischen Batch-Prozess deutlich überlegen.²⁶ Die Erweiterung der lichtinduzierten Ni-katalysierten Negishi-Kreuzkupplung wurde durch eine Skalierung des Prozesses (150 g Zn-Granulat) und der Einbindung einer inline NMR-Messung erreicht.²⁷ Für die inline NMR-Messung wurde ein Benchtop NMR von Makritek (43 MHz) mit Durchflusszelle verwendet. Die Messung erlaubt die Bestimmung des Umsatzes der eingesetzten Benzylbromide und die Kalkulation der RZnX -Konzentration. Im Anschluss der NMR-Messung wurde die Reaktionslösung direkt dem Photoreaktor zugeführt. Die Skalierung des Prozesses erfolgte durch einen Scale-up, der Vapourtec-Photoreaktor mit einem Volumen von 10 ml wurde durch einen 40 ml Photoreaktor von Corning (Corning G1 Photoreaktor) ersetzt. Die Ni-katalysierte lichtinduzierte Kupplungsreaktion wurde mit einer Wellenlänge von 405 nm, einer Temperatur von 60 °C und einer Verweilzeit von 15 min durchgeführt. Für die beiden untersuchten Zielprodukte konnte ein Durchsatz von 3,4 g/h ($Y = 94\%$) und 5,6 g/h ($Y = 93\%$) erreicht werden. Die erfolgreiche Skalierung erlaubt die Produktion von Substanzmengen, die für präklinische Experimente relevant sind.²⁷

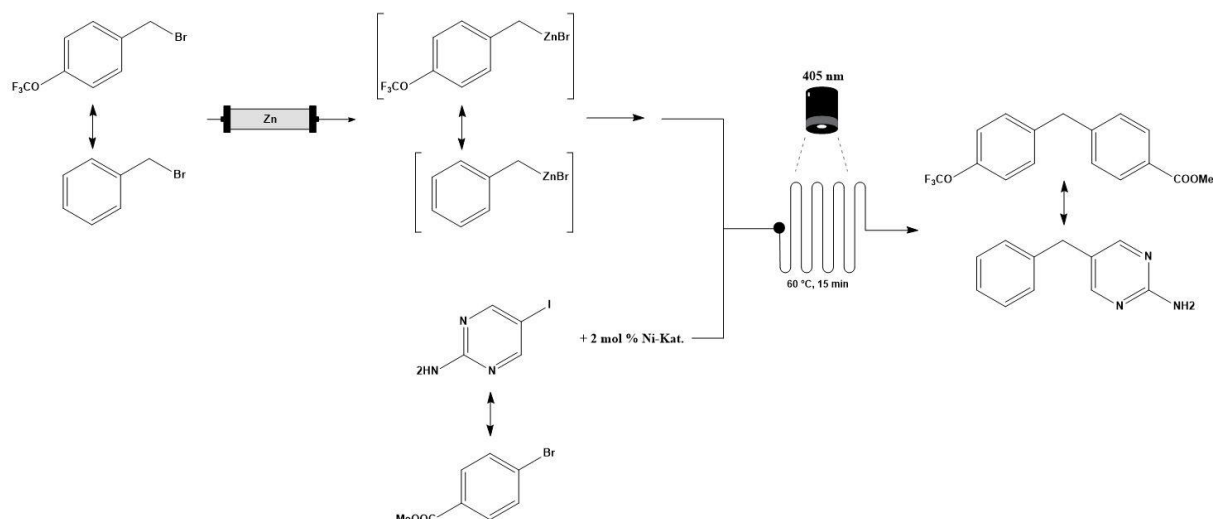


Abbildung 43: Lichtinduzierte Ni-katalysierte Negishi-Kreuzkupplungsreaktion mit vorgeschalteter kontinuierlicher RZnX-Synthese ausgehend von metallischem Zink nach Alcázar *et al.*²⁷

Auf diesen Ansatz aufbauend, haben Alcázar *et al.* einen vollständig automatisierten Prozess entwickelt, der die Erstellung einer Substanzdatenbank erlaubt. Ziel ist es, innerhalb kurzer Zeit eine Sammlung von Molekülen aufzubauen, die pharmazeutisch relevante Gerüststrukturen besitzen. Der Prozess ist als ein ganzheitliches Konzept zu verstehen, es beinhaltet die Probenvorbereitung, die Synthese (RZnX-Bildung und Umsetzung), die Aufarbeitung (inklusive flüssig-flüssig-Extraktion), die Analyse, eine Hochdurchsatz-Aufreinigung und eine nachträgliche Aufreinigung. Die beiden Ausgangsstoffe, das organische Halogenid und das Kupplungsedukt, werden mithilfe von Autosamplern der entsprechenden Prozesslinie zugeführt. Die Erzeugung des zinkorganischen Halogenids erfolgt *in situ*. Dafür wurde, wie zuvor beschrieben, eine mit Zink (10 g) gefüllte Omnifit-Säule verwendet. Die Umsetzung des zinkorganischen Halogenids (0,5 M) mit einem Kupplungspartner (0,1 M) findet in einer lichtinduzierten Pd-katalysierten Negishi-Kreuzkupplung statt. Als Reaktor dient der Photoreaktor UV-150 von Vapourtec. Eine automatisierte Fraktionierung übernimmt die Sammlung des isolierten Produktes. Das System erlaubt außerdem ein Screening verschiedener Liganden mit dem Ziel, die beste Kombination aus Pd-Katalysator und Ligand in der angestrebten C-C-Bindungsknüpfung zu finden. Um Qualitätseinbußen im Verlauf des Screenings zu vermeiden, bietet der Prozess eine inline-Aktivierung der Zn-Säule, damit diese die Stabilität des Prozesses nicht beeinträchtigt.²⁵

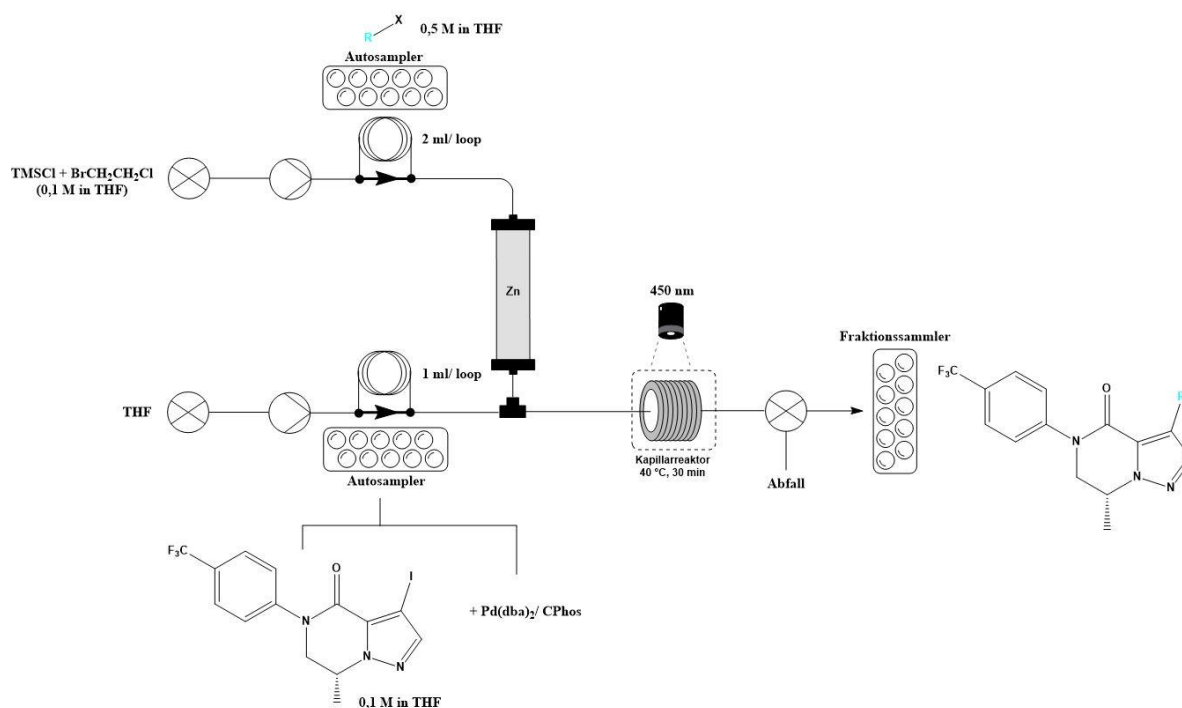


Abbildung 44: Durchgängig automatisierte lichtinduzierte Pd-katalysierte Negishi-Kreuzkupplungsreaktion zur Erstellung einer Substanzdatenbank nach Alcázar *et al.*²⁵

Das von Alcázar *et al.* vorgestellte System erlaubt die Herstellung und Umsetzung instabiler zinkorganischer Halogenide, die als vielseitige Bausteine fungieren und mit kommerziell erhältlichen und stabilen Alkylhalogeniden in einer Pd-katalysierten C-C-Kreuzkupplungsreaktion umgesetzt werden. Die so hergestellten Verbindungen können auf ihre medizinische Relevanz hin untersucht werden. Das Besondere an dem vorgestellten Prozess ist die vollständig kontinuierlich ablaufende Herstellung zinkorganischer Halogenide und deren Umsetzung in einer Negishi-Kupplung mit anschließender flüssig-flüssig-Extraktion und MS-selektiver Hochdurchsatz-Aufreinigung.

Das voll automatisierte Konzept wurde von Alcázar *et al.* erweitert, indem die Umsetzung von tertiären Amiden mit zinkorganischen Halogeniden, welche *in situ* aus den entsprechenden Alkyl- und Benzylhalogeniden gebildet wurden, implementiert wurde. Der zuvor vorgestellte Prozess wurde dafür leicht abgeändert. Zunächst wurde aus dem tertiären Amid in Anwesenheit von Tetramethyldisiloxan und einer Iridium-Verbindung, dem sogenannten Vaska's Komplex, eine Zwischenverbindung in Form eines Halbaminals erzeugt. Im Anschluss erfolgt die Kopplung mit dem zinkorganischen Halogenid, welches durch eine mit aktiviertem Zink gepackte Säule (30 g) *in situ* gebildet wurde.

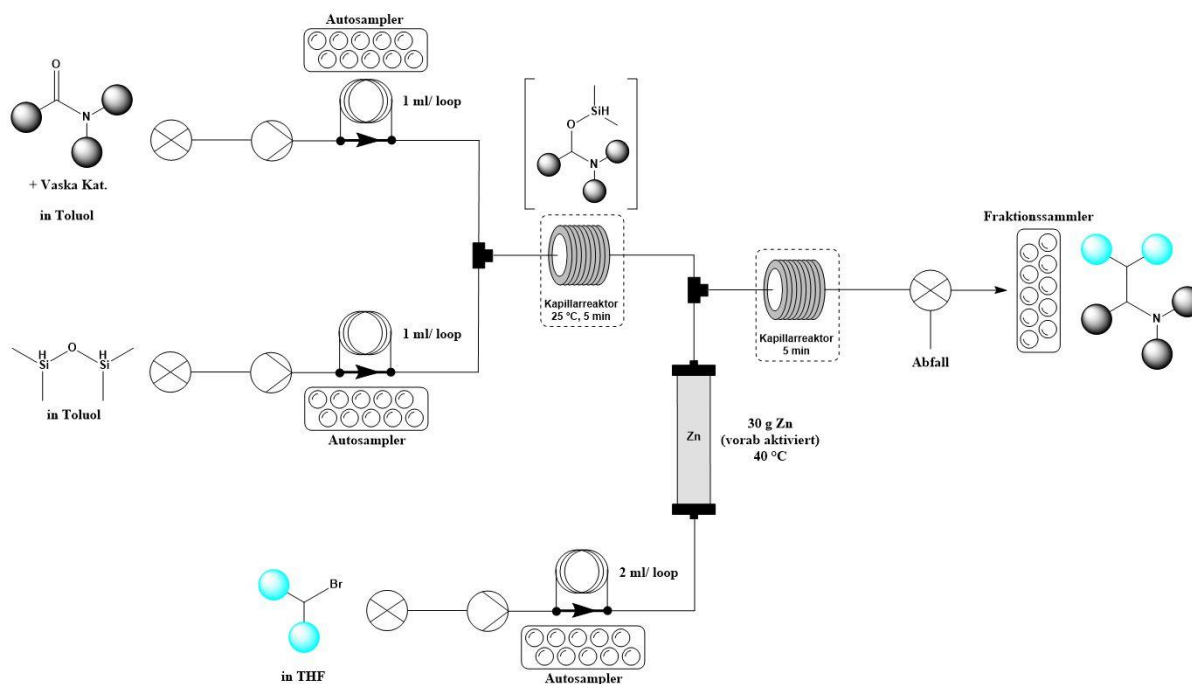


Abbildung 45: Durchgängig automatisierte Umsetzung von tertiären Amiden durch zinkorganische Halogenide zur Synthese von biologisch aktiven Molekülen nach Alcázar *et al.*¹³⁶

Die reduktive Aktivierung tertiärer Amide, gefolgt von einem nucleophilen Angriff durch zinkorganische Verbindungen, erlaubt die Bildung neuer C-C-Bindungen, wodurch Moleküle geschaffen werden, die als Bausteine in der synthetischen Chemie sowie in der medizinischen Chemie genutzt werden können. Der Aufbau von Molekülen, die eine Amidgruppe beinhalten, ist von enormer Relevanz, da jene funktionelle Gruppe als eine der am weitesten verbreiteten Pharmakophoren in natürlich vorkommenden bioaktiven Molekülen sowie in Arzneimittelwirkstoffen gilt. Da beide Zwischenverbindungen von Natur aus instabil bzw. reaktiv sind, ist der kontinuierliche Ansatz an dieser Stelle prädestiniert, sämtliche Prozessschritte laufen kontinuierlich ab.¹³⁶ Eine hohe Toleranz gegenüber diversen funktionellen Gruppen wurde ebenfalls bewiesen. In Kombination mit einer hohen Chemo Selektivität sind die C-C-Bindungsknüpfungen auch in relativ späten Stadien des Molekülaufbaus möglich.¹³⁶

Beide von Alcázar *et al.* vorgestellten voll automatisierten Prozesse bieten ein Tool zur Erstellung von Substanzdatenbanken, die vor allem für medizinische Untersuchungen und Entwicklungen von Wirkstoffen besonders interessant sind.^{25,136}

Nova-Fernández *et al.*

Neben der Verwendung von zinkorganischen Halogeniden und Diorganozink-Verbindungen lässt sich auch die Klasse der Zink-Carbenoide in einem Flow-Ansatz anwenden, wie die Gruppe um Nova-Fernández aufgezeigt hat.⁸⁸ Das für die Simmons-Smith-Reaktion charakteristische Zn/Cu-Paar wird vorab in einem Batch-Ansatz aus Zink-Granulat (20 mesh) hergestellt und unter Stickstoff-Atmosphäre gelagert. Der Prozess wird mit dem kommerziell erhältlichen Vapourtec E-Series System durchgeführt, zu dessen Bestandteil zwei Pumpen und eine temperierbare Omnifit-Säule zählen, die mit dem vorab hergestellten Zn/Cu-Paar befüllt (8 g)

wurde. Eine in 1,2-Dichlorethan (DCE) vorliegende Mischung bestehend aus Diiodmethan, welches in einem 2,0-fachen Überschuss vorliegt, und einem Alken-Derivat stellt die Ausgangslösung dar. Bei dessen Durchströmung durch die Zn/Cu-Paar Säule wird das reaktive Zink-Carbenoid *in situ* gebildet und geht instantan eine Cyclopropanierungsreaktion mit dem anwesenden Alken ein. Dabei zeigte sich, dass die Umsetzung des Alkens bei einem Druck von 75 psi (ca. 5,2 bar), einer Temperatur von 40 °C und einer Verweilzeit von 15 min am effizientesten verläuft. Im Anschluss der Reaktion wird die Reaktionslösung mit einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung vermischt, welche dem Prozess mittels Pumpe zudosiert wurde. Die kontinuierliche Separation der wässrigen und organischen Phase wurde mit einem nachfolgenden Membranseparator von Zaiput (SEP-10) durchgeführt. Die Seite der organischen Phase wurde mit einem Druck von 20 psi (ca. 1,4 bar) beaufschlagt, um eine effiziente Phasenseparation gewährleisten zu können.

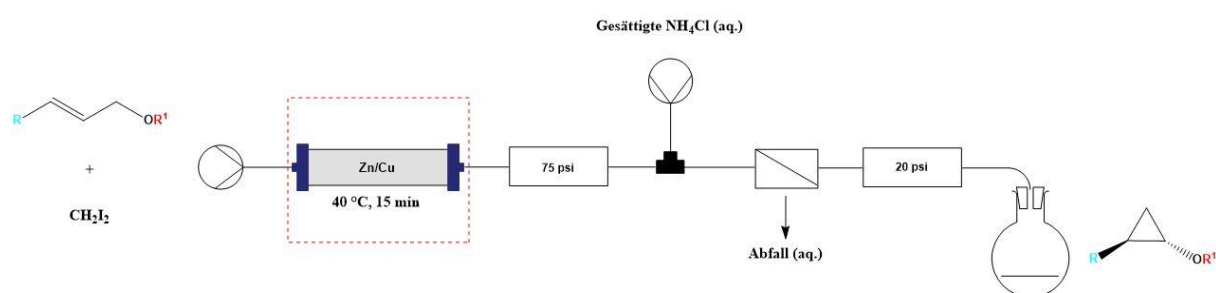


Abbildung 46: Kontinuierliche Simmons-Smith-Reaktion zur Darstellung von Cyclopropanstrukturen nach Nova-Fernández et al.⁸⁸

Da Allylkohole in der Simmons-Smith-Reaktion durch Deprotonierung der OH-Gruppe für Nebenreaktionen empfänglich sind, wurden diese durch entsprechend geschützte Derivate, zumeist über eine Benzylgruppe, ersetzt. Die so erhaltenen Alkene dienten als bessere Startmaterialien und erlaubten die Optimierung der kontinuierlichen Simmons-Smith-Reaktion. Den Fokus der Umsetzungsreaktion haben Nova-Fernández et al. auf Alkene, die substituierte aromatische Gruppen, aliphatische Rückstände, cyclisch wie auch acyclisch und heterocyclische Strukturen wie Furane und Thiophene besitzen, gelegt.⁸⁸ Die Zielprodukte konnten in moderaten bis sehr guten Ausbeuten (30-95 %) hergestellt werden. Um die industrielle Anwendbarkeit aufzuzeigen, wurde ein erfolgreicher Scale-up anhand einer ausgewählten Ausgangsverbindung aufgezeigt. Dafür wurde eine größere Säule aus einem PFA-Rohr verwendet, die mit 20 g des Zn/Cu-Paares (Faktor 2,5) gefüllt wurde. Zur Temperierung wurde diese in ein Thermostatbad gelegt. Die Synthese fand bei ähnlichen Bedingungen wie bereits vorgestellt statt, lediglich die Verweilzeit wurde von 15 min auf 10 min reduziert. Der Scale-up erlaubt die Synthese der Zielverbindung mit einem Durchsatz von 3,59 g/h und einer Ausbeute von 90 %. Die von Nova-Fernández et al. vorgestellte Arbeit zeigt die Machbarkeit einer kontinuierlichen Simmons-Smith-Reaktion unter Verwendung eines vorab hergestellten Zn/Cu-Paares. Die reaktive und empfindliche Zink-Carbenoid-Spezies konnte mithilfe des kontinuierlichen Ansatzes innerhalb von 15 min *in situ* hergestellt und direkt in einer Cyclopropanierungsreaktion umgesetzt werden. Dabei konnten eine Vielzahl an Cyclopropan-Derivaten mit unterschiedlichen Substituenten synthetisiert werden, was vor allem für medizinische Anwendungen von Interesse ist, da Cyclopropanstrukturen häufig vorkommende Strukturen in biologisch aktiven Verbindungen darstellen.^{12,88,137}

Die vorgestellten Arbeiten sollen lediglich einen Überblick über die Entwicklung und den Einsatz kontinuierlicher Prozesse in Bezug auf zinkorganische Verbindungen liefern. Es besteht an dieser Stelle kein Anspruch auf Vollständigkeit.

5.1 Metallorganische Verbindungen im Durchfluss: Entwicklungsstand am Fraunhofer IMM

Das Fraunhofer IMM besitzt auf dem Gebiet der kontinuierlichen Synthese metallorganischer Verbindungen einen breiten Erfahrungsschatz, der auf mehrere Jahre der Forschung in diesem Gebiet zurückgreift. Die ersten Arbeiten beschäftigten sich mit der kontinuierlichen Herstellung der weitverbreiteten Grignard-Reagenzien (RMgX). Dafür wurde ein Laborreaktor entwickelt, der im Wesentlichen aus einer Mg-Kartusche besteht. Der Laborreaktor wird in *Abschnitt 7.1* aufgezeigt und detailliert beschrieben. In diesem Zuge wurde eine effiziente mechanische Aktivierung mithilfe eines Unwuchtmotors implementiert. Die Vibrationen des Motors übertragen sich auf das Metallbett, was zur Folge hat, dass die Mg-Späne aneinander reiben und so deren passivierende Oxidschicht entfernt wird, was einen schnellen Reaktionsstart ohne eine nennenswerte Inkubationszeit erlaubt. Die anfänglich durchgeführten Experimente lieferten zwar einen „kontinuierlichen Prozess“ zur Synthese von verschiedenen Grignard-Reagenzien, allerdings konnte zum damaligen Zeitpunkt noch kein Magnesium der Synthese zugeführt werden, weshalb der Prozess maximal semikontinuierlich betrieben werden konnte. Aus diesem Grund wurde der Reaktor um eine manuelle Nachführvorrichtung erweitert, die auch während der Synthese erlaubt, frisches Mg dem Reaktor zuzuführen.¹³⁸ Somit konnten Syntheszeiten von mehreren Stunden aufrechterhalten werden, ohne Einbußen in der RMgX-Konzentration festzustellen. Eine vollständig kontinuierliche Betriebsweise war dadurch möglich. Die Herstellung der Grignard-Reagenzien wurde um deren Umsetzung mit einem Aldehyd, Keton und Nitril in einer Grignard-Reaktion erweitert. Sowohl die erste (RMgX-Bildung) wie auch die zweite Stufe (RMgX-Umsetzung) wurden durch die Konstruktion von Pilotreaktoren in industrierelevantere Durchsätze skaliert. Der Pilotreaktor für die Grignard-Reagenz-Synthese wurde dahingehend verbessert, als dass die Vibration des Unwuchtmotors mithilfe von im Metallbett befindlichen Kapillaren direkt in die Mg-Packung übertragen wird. Eine automatische Nachführvorrichtung erlaubt auch im größeren Maßstab die vollständig kontinuierliche Betriebsweise. Die Untersuchungen haben zudem gezeigt, dass mithilfe des kontinuierlichen Prozesses eine höhere Selektivität und somit auch eine höhere Produktqualität als mit vergleichbaren Batch-Prozessen erreicht werden kann.¹³⁹ Neben den chemischen Untersuchungen runden reaktionstechnische Experimente im Sinne von Verweilzeitmessungen unter nicht reaktiven wie auch reaktiven Bedingungen im Mg-Bett und der Einfluss der Pumpen auf das Verweilzeitverhalten die Arbeit rund um die Grignard-Reagenzien ab.^{140,141} Um das Fraunhofer IMM Produktportfolio an kontinuierlich herstellbaren metallorganischen Verbindungen zu erweitern, wurde erstmalig die kontinuierliche Synthese lithiumorganischer Verbindungen (RLi) ausgehend von metallischem Lithium betrachtet. Verglichen mit Mg besitzt Lithium Eigenschaften, die eine kontinuierliche Betriebsweise und die Handhabung des Metalls wie auch die der Lithiumorganyle vor Herausforderungen stellt. Da die Dichte von Lithium geringer ausfällt als die meisten zur Synthese eingesetzten Lösemittel, schwimmt das Lithium folglich auf. Aus diesem Grund war der für die RMgX-Synthese verwendete kontinuierliche Laborreaktor nur bedingt geeignet, weshalb eine neue Reaktorkonstruktion angestrebt

Aufgabenstellung

wurde, die an die Bedürfnisse einer kontinuierlichen RLi-Synthese angepasst wurde. Insbesondere bei der Umsetzung von Aminen wie Diisopropylamin (DIPA) und Hexamethyldisilazan (HMDS) hat sich der Laborreaktor als besonders geeignet und effizient erwiesen. So konnten die daraus herzustellenden Lithiumorganyle LHMDs (Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid; 1,1 M in THF) und LDA (Lithiumdiisopropylamid; 2,1 M in THF/n-Heptan) mit Ausbeuten von durchschnittlich 90 % im Durchfluss synthetisiert werden. Die prinzipielle Machbarkeit einer kontinuierlichen Lithiumorganyl-Synthese ausgehend von kommerziell erhältlichem metallischem Lithium wurde bestätigt.¹⁴²

Auf dem Gebiet der zinkorganischen Chemie wurde am Fraunhofer IMM ebenfalls Forschungsarbeit geleistet.¹⁴³ So wurde die prinzipielle Machbarkeit einer kontinuierlichen Synthese von drei zinkorganischen Halogeniden ausgehend von metallischem Zn-Granulat bestätigt. Die Umsetzung der frisch hergestellten zinkorganischen Halogenide wurde in wenigen Umsetzungsreaktionen ebenfalls beleuchtet. Verglichen mit den Grignard-Reagenzien besaß das Fraunhofer IMM zum damaligen Zeitpunkt jedoch deutlich weniger Erfahrung im Bereich der Zinkorganyle. Diese Lücke soll mit der vorliegenden Arbeit geschlossen werden, da ein eindeutiges Verlangen nach einem besseren Verständnis bezüglich der Herstellung und Umsetzung zinkorganischer Halogenide bestand.

6 Aufgabenstellung

Die vorgestellten Forschungsarbeiten zeigen, dass ein unvermindertes Interesse an der Verwendung zinkorganischer Verbindungen in Kupplungsreaktionen besteht. Zinkorganische Verbindungen zeigen aufgrund ihrer Vielseitigkeit und hohen Gruppentoleranz in einem breiten Spektrum großes Potential für die synthetische Chemie und eignen sich daher hervorragend für den Aufbau von Molekülen, indem sie hoch effiziente und synthetisch vielseitige Verbindungen liefern.^{11,13,17–19} Durch ihre geringe Reaktivität, die hohe Toleranz gegenüber einer Vielzahl an funktionellen Gruppen und den Einsatz in Übergangsmetallkatalysierten Kupplungsreaktionen bilden zinkorganische Verbindungen ideale Reagenzien für mehrstufige Synthesen.^{14,15,44,95} Sie stehen damit in Konkurrenz zu den weitaus reaktiveren Mg- und Li-organischen Verbindungen. Der Bedarf an neuen Reaktionswegen, die eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen aufweisen, chemoselektive Synthesen erlauben, Aspekte der Green Chemistry adressieren und einfach skalierbar sind, sind für die synthetische wie auch pharmazeutische Chemie von Bedeutung. Die Bemühungen, entsprechende Synthesen und Reaktionspfade in eine kontinuierliche Prozessführung zu überführen ebenfalls.^{1,32}

Um ein besseres Verständnis der zur Herstellung der zinkorganischen Verbindungen eingesetzten Reaktoren (Labor- und Pilotreaktor) zu erlangen, wurden Verweilzeitverteilungsmessungen unter nicht reaktiven Bedingungen durchgeführt, um das Maß der Rückvermischung bei der RZnX-Synthese und die Wahrscheinlichkeit einer Nebenproduktbildung im Sinne der Wurtz-Kupplungsreaktion beurteilen zu können.

Die vorgestellten Forschungsarbeiten, die eine kontinuierliche Herstellung zinkorganischer Verbindungen beschreiben, gehen oftmals von einer Transmetallierung zur Herstellung der für die Synthese benötigten zinkorganischen Halogenide aus, eine Ausnahme stellt die Arbeit von *Alcázar et al.* dar.^{144,145} Die Zinkorganyl-Herstellung über eine Transmetallierungsreaktion benötigt immer ein zusätzliches reaktives Intermediat, meist RMgX, RLi oder R₂Zn. Dieses muss entweder vorab synthetisiert werden, mit den damit

verbundenen Herausforderungen, oder es muss, wenn möglich, kommerziell erworben werden. Die Synthese ausgehend von metallischem Zink, wie es die vorliegende Arbeit verfolgt, soll die Abhängigkeit von einem weiteren reaktiven Intermediat und einen zusätzlichen Reaktionsschritt zur Herstellung dessen vermeiden.

Die bisher existierenden Arbeiten, die von metallischem Zink zur Herstellung der zinkorganischen Halogenide ausgehen, beinhalten zudem keine Zufuhr frischen Zinks. Da Zink einen der Reaktionspartner darstellt und im Verlauf der $RZnX$ -Bildung verbraucht wird, kann eine vollständig kontinuierliche Synthese nur durch die Zugabe frischen Zinks während der Synthese erfolgen. Andernfalls muss die Synthese ab einem bestimmten Zeitpunkt abgebrochen werden, da die Verweilzeit aufgrund der zu geringen Zn-Masse im Reaktor für einen vollständigen Umsatz des organischen Halogenids nicht mehr ausreicht. Dabei besteht die Gefahr einer Minderung der Produktqualität. Prozesse, die keine Möglichkeit besitzen, frisches Zink der Synthese zuzuführen, können nicht als kontinuierlich, sondern lediglich als semi-kontinuierlich eingestuft werden. Ein Teil der vorliegenden Arbeit adressierte daher die Implementierung einer manuellen Zink-Nachführvorrichtung mit dem Ziel, eine theoretisch unbegrenzte Syntheszeit erreichen zu können, ohne die Synthese unterbrechen oder Einbußen in der Produktqualität in Kauf nehmen zu müssen.

Die kontinuierliche Synthese, ausgehend von metallischem Zink, sollte anhand der Umsetzung verschiedener organischer Halogenide untersucht werden. Dabei wurden sowohl reaktive als auch reaktionsträge Ausgangsverbindungen betrachtet. Der Fokus lag jedoch auf der Umsetzung von benzyllischen Halogeniden. Neben den reaktiven Bromiden sollte auch die mögliche Umsetzung der weniger reaktiven Chloriden betrachtet werden, da diese in den meisten Fällen die günstigeren Ausgangsverbindungen darstellen. Die Synthesen wurden mit dem Ziel betrieben, einen vollständigen Umsatz des eingesetzten organischen Halogenids bei einer einzigen singulären Passage durch den Reaktor, sowie eine maximale Ausbeute bei möglichst hoher Flussrate zu erreichen. Der Einsatz alternativer Lösemittel wurde grundsätzlich als Mittel zum Zweck betrachtet, um die $RZnX$ -Bildungsreaktion zu begünstigen. Lediglich die Verwendung von 2-MeTHF wurde als Untersuchungspunkt definiert, da es als grüne Alternative zum gebräuchlichen und hauptsächlich verwendeten THF gilt.^{146,147} Die Synthese von Diorganozinkverbindungen (R_2Zn) oder Zinkaten ($(R^1)(R^2)(R^3)ZnM$) wurde nicht beleuchtet, da diese mit Blick auf die Einführung funktioneller Gruppen limitiert sind und im Falle der R_2Zn -Verbindungen auf kurzkettige Dialkyl- (bis C_6) und Diphenylzinkverbindungen beschränkt sind.¹³ Des Weiteren erfolgt deren Herstellung i.d.R. nicht auf Basis metallischen Zinks. Diorganozinkverbindungen werden i.d.R. durch Grignard-Reagenzien, Zinkate wiederum durch Diorganozinkverbindungen, Grignard-Reagenzien oder lithiumorganischen Verbindungen hergestellt.¹³

Die kommerziell erhältlichen zinkorganischen Halogenide sind bis auf wenige Ausnahmen als 0,5 molare Lösung in THF erhältlich, höhere Konzentrationen sind bei gängigen Chemikalienanbietern wie z.B. Sigma-Aldrich nur in Methylzinkchlorid (2,0 M in THF) und in (1,3-Dioxolan-2-ylmethyl)-zinkbromid (0,6 M in THF) zu finden. Ein Ziel der Arbeit war es daher, den Grund für die Konzentrationslimitierung, die für den Großteil der kommerziell erhältlichen zinkorganischen Halogenide gilt, zu finden. Daher wurden höhere Konzentrationen des Ausgangsmaterials (RX) in den $RZnX$ -Bildungsreaktionen eingesetzt, um zu untersuchen, ob eine Löslichkeitsüberschreitung des entstehenden Zinkorganyls bei Erhöhung der RX-Konzentration vorliegt. Dafür wurde die Umsetzung diverser reaktiver organischer Halogenide betrachtet.

Aufgabenstellung

Die vorgestellten Forschungsarbeiten beziehen sich allesamt auf die Herstellung zinkorganischer Halogenide im Labormaßstab, die Ansätze sind entsprechend klein, die Durchsätze limitiert. Die Skalierung der $RZnX$ -Bildung wird zwar in wenigen Ausnahmen untersucht, Durchsätze, die über den Labormaßstab hinausgehen, werden allerdings nicht aufgezeigt.²⁷ Die vorliegende Arbeit soll daher die Skalierung der Zinkorganyl-Synthese und deren Übertragung von den Labor- in einen Pilotmaßstab untersuchen. Die Maßstabsvergrößerung wurde mithilfe eines am Fraunhofer IMM entwickelten Pilotreaktors durchgeführt. Das Ziel bestand darin, hohe Durchsätze bei vollständigem RX -Umsatz sowie maximal möglicher $RZnX$ -Ausbeute zu erzielen. Eine hohe Produktivität stand im Fokus der Pilotierungssynthesen, da mit der kontinuierlichen Herstellung zinkorganischer Halogenide im Pilotmaßstab industrierelevantere Durchsätze angestrebt wurden.

Neben der Herstellung der zinkorganischen Halogenide sollte auch deren Umsetzung in Folgereaktionen untersucht werden. Die unmittelbare Weiterverwendung der frisch hergestellten $RZnX$ -Lösung mit dem Ziel, die Lagerzeit derselben auf ein Minimum zu reduzieren oder gänzlich zu vermeiden, wurde diesbezüglich untersucht. So sollten Verluste in der Konzentration der reaktiven Intermediate sowie die Bildung von Nebenprodukten auf ein Minimum reduziert werden. Des Weiteren zieht die Lagerung reaktiver Intermediate immer eine Reihe von Sicherheitsbetrachtungen nach sich. Für die Umsetzung der zinkorganischen Halogenide wurden zwei Reaktionen ausgewählt, die nicht katalysierte Saytzeff-Reaktion und die Pd-katalysierte Negishi-Kreuzkupplung. Die Saytzeff-Reaktion wurde zudem in einem zweistufigen Ansatz und in einem One-Pot Ansatz durchgeführt und beide Verfahren einander gegenübergestellt. Die One-Pot Synthese bietet den Vorteil, dass das reaktive zinkorganische Halogenid *in situ* gebildet und direkt mit dem anwesenden Elektrophil umgesetzt wird. Der Aspekt der Konzentrationserhöhung der Ausgangsmaterialien wurde auch in die Umsetzung der zinkorganischen Halogenide *via* Saytzeff- und Negishi-Reaktion übertragen. Zusätzlich wurde die Saytzeff-Umsetzung im One-Pot Ansatz in den Pilotmaßstab übertragen, um nicht nur den erfolgreichen Scale-up der $RZnX$ -Herstellung, sondern auch deren Umsetzung zu beweisen. Für die Umsetzungsreaktionen wurde je ein zinkorganisches Halogenid als Modelverbindung ausgewählt und dieses mit verschiedenen elektrophilen Substraten in den entsprechenden Reaktionen umgesetzt.

Die Arbeit soll die effiziente Herstellung zinkorganischer Verbindungen mittels kontinuierlicher Prozessführung und deren chemoselektive „on demand“-Umsetzung zu synthetisch relevanten Verbindungsklassen oder deren Vorstufen beweisen. Der vollständige Umsatz der Ausgangsmaterialien, eine hohe Produktivität sowie eine hohe Ausbeute des entsprechenden Zielproduktes standen im Fokus der Untersuchungen. Um die hohe Flexibilität der kontinuierlichen Prozessführung vollumfänglich ausschöpfen zu können, wurde zusätzlich die Implementierung einer Inline-Analysentechnik betrachtet.

Der Fokus der vorliegenden Forschungsarbeit wurde auf die Herstellung diverser zinkorganischer Halogenide im Labor- und Pilotmaßstab gelegt. Das Ziel der Umsetzungsreaktionen bestand hingegen in dem Beweis der prinzipiellen Machbarkeit. Die Bestimmung des Verweilzeitverhaltens des mit Zink-Granulat gepackten Labor- wie auch Pilotreaktors unter nicht reaktiven Bedingungen vervollständigen das Bild.

Die nachfolgende Auflistung zeigt die Hauptziele der Arbeit in zusammengefasster Form:

- I. Verweilzeitverteilungsmessungen im mit Zn-gepackten Reaktor unter nicht reaktiven Bedingungen
- II. Herstellung verschiedener $RZnX$ -Verbindungen im Laborreaktor
 - a. Untersuchung höherer Ausgangskonzentrationen an organischem Halogenid

- III. Herstellung verschiedener $RZnX$ -Verbindungen im Pilotreaktor
- IV. Prinzipielle Machbarkeit der Umsetzung frisch hergestellter $RZnX$ -Verbindungen in Saytzeff- und Negishi-Reaktion
 - a. Skalierung der Saytzeff-Umsetzung im One-Pot Ansatz
 - b. Umsetzung von höheren Ausgangskonzentrationen an zinkorganischem Halogenid und elektrophilem Substrat

7 Reaktordesign: $RZnX$ -Bildung und Umsetzung

7.1 Laborreaktoren

7.1.1 Laborreaktor für die kontinuierliche $RZnX$ -Synthese

Für die kontinuierliche Synthese von zinkorganischen Halogeniden ($RZnX$), ausgehend von metallischem Zink, wurde ein Laborreaktor verwendet, wie er vom Fraunhofer IMM ursprünglich für die Bildung von Grignard-Reagenzien konstruiert und patentiert wurde.¹³⁸ Die Herstellung des Reaktors erfolgte mithilfe des selektiven Laserschmelzens von Edelstahl. Der Reaktor wurde aus zwei identischen Hälften hergestellt, die anschließend miteinander verschweißt wurden. Das ermöglicht das Betreiben des Reaktors sowohl mit einer als auch mit zwei verschiedenen Temperaturzonen (Reaktormodul 1 und 2), was die Optimierung einer Synthese erleichtert, da eine Anpassung an die jeweilige Reaktion in Abhängigkeit von deren Reaktivität ermöglicht wird. Die mittels SLM gefertigten Bauteile sind in *Abbildung 47* zu sehen. Des Weiteren erlaubte die additive Fertigung den Zugang zu Strukturen, die speziell auf den Einsatzzweck der Synthese zinkorganischer Halogenide angepasst wurden. Dies beinhaltet Wärmeaustauschstrukturen im Mantel der beiden Reaktorelemente sowie Kegelstrukturen im Boden und im Deckel des Reaktors (siehe *Abbildung 47* rechts). Diese dienen einerseits als Stützstrukturen, andererseits vergrößern sie die Wärmeaustauschfläche.

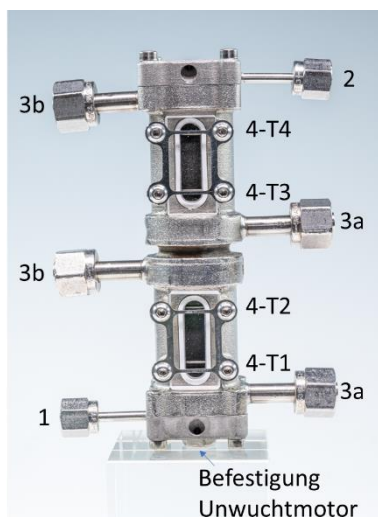


Abbildung 47: Zwei identische Reaktorelemente, die anschließend miteinander zu einem Reaktor verschweißt wurden (links). Boden und Deckel des Reaktors mit Kegelstützstrukturen (rechts). © Fraunhofer IMM.

Im Anschluss an die additive Fertigung steht noch eine mechanische Nachbearbeitung wie Sandstrahlen, das Anschweißen von Kapillaren, sowie das Drehen von Gewinden an. Die Aussparungen in den beiden Reaktorelementen sind für Sichtfenster vorgesehen, die eine Überprüfung des Zink-Füllstandes während der Synthese erlauben. Der Reaktor wird vollständig mit Zink befüllt, es handelt sich demnach um einen

Reaktordesign: RZnX-Bildung und Umsetzung

Festbettreaktor. Um bereits während der Reaktorbefüllung eine Verdichtung der Zn-Packung gewährleisten zu können, wird ein am Boden des Reaktors angebrachter Unwuchtmotor verwendet. So kann eine maximale Zinkmasse bei gleichzeitig minimalem Hohlraumvolumen sichergestellt werden. Zusätzlich sorgt der Unwuchtmotor für ein Aneinanderreiben der Zinkpartikel, was eine teilweise Entfernung der passivierenden Oxidschicht zur Folge hat. Somit übernimmt der Motor die Aufgabe einer mechanischen Aktivierung. Die Durchströmung des Reaktors mit der organischen Halogenid-Lösung erfolgt von unten nach oben, genauso auch die des Wärmetauschermediums.

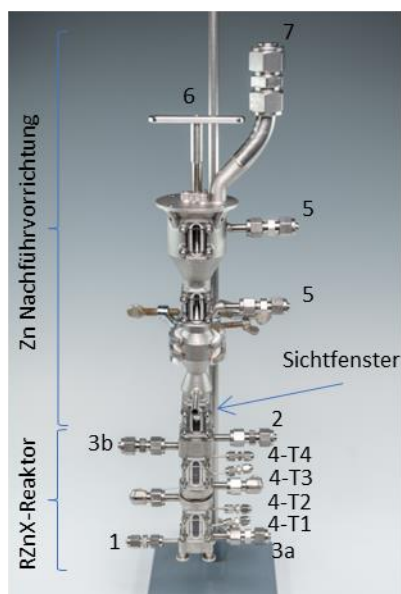


- 1 Einlass Eduktlösung
- 2 Auslass Produktlösung
- 3a Einlass Wärmetauscher
- 3b Auslass Wärmetauscher
- 4 Steckplätze für Thermoelemente T1-T4

Abbildung 48: Am Fraunhofer IMM entwickelter Laborreaktor für die semi-kontinuierliche Herstellung von Organozinkhalogeniden RZnX. Der Unwuchtmotor ist nicht enthalten, aber vorgesehen. © Fraunhofer IMM.

Zwischen dem Reaktor und dem Boden bzw. Deckel befinden sich jeweils zwei Siebe aus Edelstahl-Quadratmaschengewebe, die einerseits ein Verstopfen des Reaktoreingangs und -ausgangs mit Zinkpartikeln, andererseits ein Austragen von Zink aus dem Reaktor verhindern sollen. Die Siebe werden direkt auf die Kegelstrukturen des Bodens/Deckels positioniert, wodurch eine Verformung derselben aufgrund der Zinkmasse vermieden wird. Vier Steckplätze für Thermoelemente (T1-T4) erlauben die Temperaturaufzeichnung inmitten des Zn-Betts. Diese ist für die Optimierung der Synthese essenziell, da die freigesetzte Wärme erheblichen Einfluss auf die Qualität der Produktlösung hat. Die Anpassung der Parameter (Thermostatbadtemperatur und Flussrate) erfolgt immer in Abhängigkeit der freigesetzten Wärme bzw. der aufgezeichneten Temperatur. Die in *Abbildung 48* aufgeführte Reaktorvariante ist die einfachste Art der Ausführung und dient vor allem der Überprüfung der prinzipiellen Machbarkeit zur Synthese einer zinkorganischen Verbindung. Da Zink einen Reaktionspartner darstellt, wird dieses während der Reaktion verbraucht. Wird nur das organische Halogenid dem Reaktor kontinuierlich zugeführt, die Dosierung von Zink aber bleibt aus, so liegt lediglich eine semi-kontinuierliche Betriebsweise vor, da die Synthese nur so lange betrieben werden kann, wie sich genügend Zink im Reaktor befindet. Ein durchweg kontinuierlicher Prozess kann nur durch Implementierung einer Zink-Dosierung realisiert werden, die das Nachführen frischen Zinks während der Synthese erlaubt. Zur Umsetzung dessen wurde eine manuelle Zink-Nachführvorrichtung konzipiert, die anstelle des

Reaktordeckels und der dazugehörigen Siebe oberhalb des Reaktors angebracht wird, wie anhand von *Abbildung 49* zu sehen ist.



- 1 Einlass Eduktlösung
- 2 Auslass Produktlösung
- 3a Einlass Wärmetauscher
- 3b Auslass Wärmetauscher
- 4 Steckplätze für Thermoelemente T1-T4
- 5 Inertgas Zustrom
- 6 Manuelle Zn Nachführvorrichtung
- 7 Zn-Granulat-Zufuhr

Abbildung 49: Am Fraunhofer IMM entwickelter Laborreaktor für die kontinuierliche Herstellung von Organozinkhalogeniden RZnX mit integrierter manueller Zink-Nachführvorrichtung. Der Unwuchtmotor ist nicht enthalten, aber vorgehen. © Fraunhofer IMM.

Bei Verwendung der Zn-Nachführvorrichtung wird nur der RZnX-Reaktor mit Zink befüllt. Das Sichtfenster, welches sich zwischen dem RZnX-Reaktor und der Nachführvorrichtung befindet, dient der Überprüfung und Bewertung der Zink-Nachführung. Diese erfolgt portionsweise, wobei bei jeder Nachführung 9-10 g Zink dem Reaktor zugeführt werden können. Weitere Kenndaten, die von Bedeutung sind, sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 1: Kenndaten des RZnX-Laborreaktors.

Reaktorgeometrie (ID x H) [mm]	20 x 100
Volumen [ml]	31,4
Zn-Masse [g]	100-105
Partikelgröße Zn [mesh; μm]	30-100; 149-595
Schüttdichte Zink [g/ml]	2,93 unverdichtet; 3,24 verdichtet
Hohlraumanteil [-]	0,41
Molarer Zn-Überschuss [-]	235-250 bei 0,5M RX-Lösung
Flussratenbereich Pumpe [ml/min]	0,5-20
Verweilzeit [min]	0,65-26
Temperaturbereich [°C]	10-90
Oberfläche-Volumen-Verhältnis (A/V) [cm^2/cm^3]	1,9
Betriebsdruck [bar]	atm
Dichtungsmaterial [-]	Kalrez®
Siebe (Edelstahl-Quadratmaschengewebe, Maschenweite x Drahtdurchmesser) [mm]	0,2 x 0,125 und 0,025 x 0,025
Spannung Unwuchtmotor [V]	9
Drehzahl Unwuchtmotor [U/min]	16000

Das verwendete Zink-Granulat hat sich für die kontinuierliche Synthese als besonders geeignet erwiesen. Feinere Partikel wie Staub oder Pulver liefern zwar eine größere Zink-Oberfläche, erzeugen aber auch einen hohen Druckverlust, was sie für den Einsatz in einem gepackten Festbettreaktor unter kontinuierlicher Fahrweise ungeeignet macht.²² Das verwendete Granulat zeigt mit seiner Partikelgröße einen guten Kompromiss aus geringem Druckverlust und ausreichend großer Zink-Oberfläche.

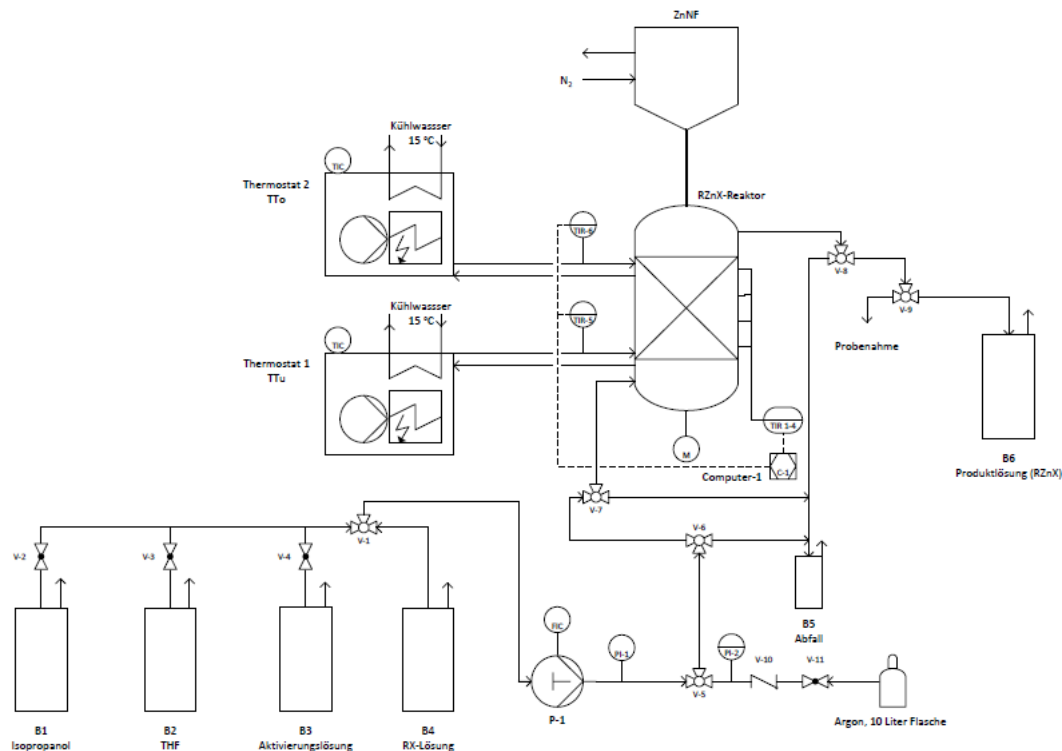


Abbildung 50: Allgemeines Verfahrensfließbild für die kontinuierliche RZnX-Synthese im Labormaßstab. © Fraunhofer IMM.

7.1.2 Laborreaktoren für kontinuierliche Umsetzungsreaktionen

Mit dem Ziel, die Lagerzeiten der zinkorganischen Halogenide (RZnX) auf ein Minimum zu reduzieren und dadurch Einbußen in der Produktqualität zu vermeiden, ist eine schnelle Umsetzung der reaktiven Intermediate in Folgesynthesen ratsam. Aus diesem Grund werden die frisch produzierten Organozinkhalogenid-Lösungen in einer nachgeschalteten und ebenfalls kontinuierlich betriebenen Synthese zeitnah umgesetzt. Dafür wurden für die Umsetzungen im Labormaßstab verschiedene Reaktoren genutzt.

Nicht katalysierte Umsetzung

Im Falle der nicht katalysierten zweistufigen Saytzeff-Umsetzung von AllylZnBr mit elektrophilen Substraten in Form von Aldehyden und Ketonen steht ein Kapillarreaktor in Form einer FEP-Kapillare (Perfluorethylenpropylen) zur Verfügung. Zur Temperierung wird die Kapillare in ein Thermostatbad gelegt. Die Vermischung der beiden Reaktanten erfolgt mit einem 1/8" X-Stück. Sowohl in der Mischzone als auch am Ausgang der Kapillare wurde jeweils ein Thermoelement für die Temperaturaufzeichnung eingeführt.



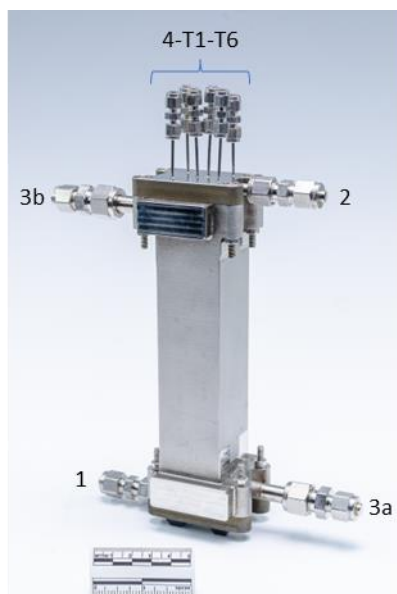
- 1 Einlass Eduktlösungen (RZnX und E)
- 2 Auslass Produktlösung
- 3 Steckplätze für Thermoelemente

Abbildung 51: Am Fraunhofer IMM konstruierter Kapillarreaktor für die kontinuierliche Umsetzung von Organozinkhalogeniden RZnX im Labormaßstab, Maßstabsvergleich 5 cm. © Fraunhofer IMM.

Tabelle 2: Kenndaten des Kapillarreaktors.

Außendurchmesser [mm; inch]	3,18; 1/8
Innendurchmesser [mm; inch]	1,59; 1/16
Länge [m]	10,1
Volumen [ml]	20
Gesamtflussratenbereich beider Pumpen [ml/min]	0,88-65
Verweilzeit [min]	0,31-22,73

Die Verwendung einer Kapillare stellt zweifelsohne eine der einfachsten Arten der Reaktorkonzeption dar. Die Erweiterung dieser lässt sich in einem 3D-gedruckten Umsetzungseaktor finden, wie er in *Abbildung 52* zu sehen ist. Der Reaktor kann als Plattenstapelreaktor betrachtet werden, die Konstruktion und Entwicklung erfolgte, wie der RZnX-Laborreaktor ebenfalls, am IMM.



- 1 Einlass Eduktlösung
- 2 Auslass Produktlösung
- 3a Einlass Wärmetauscher
- 3b Auslass Wärmetauscher
- 4 Steckplätze für Thermoelemente T1-T6

Abbildung 52: Am Fraunhofer IMM entwickelter Plattenstapelreaktor für die kontinuierliche Umsetzung von Organozinkhalogeniden RZnX im Labormaßstab, Maßstabsvergleich 5 cm. © Fraunhofer IMM.

Der Reaktor besteht aus einer Reihe von Rechteck-Kanälen, wobei Reaktionskanäle und Wärmetauscherkanäle in alternierenden Ebenen angeordnet sind. Am Reaktorboden befindet sich eine Einströmplatte, die eine Verteilung der Reaktionslösung auf die einzelnen Reaktionskanäle übernimmt. Die aus den Kanälen austretende Reaktionslösung wird am oberen Ende des Reaktors mithilfe eines Deckels zusammengeführt und aus dem Reaktor ausgetragen. Der Deckel beinhaltet zudem die Möglichkeit, bis zu sechs Thermoelemente direkt in die Reaktionskanäle zu integrieren, um an verschiedenen Stellen im Reaktor eine Überwachung der Reaktion zu ermöglichen. Da der Reaktor keine integrierten Mischstrukturen besitzt, ist eine externe Vermischung der Reaktanten mithilfe eines statischen Mischers vorgesehen. Das Design des Plattenstapelreaktors verfolgt einen modularen Ansatz, so können bis zu vier Module miteinander verknüpft werden, wodurch sich das Volumen auf 200 ml vergrößert.

Tabelle 3: Kenndaten für den nicht katalysierten Plattenstapelreaktor im Labormaßstab, ein Modul.

Kanalgeometrie (L x B x H) [mm]	175 x 2 x 2
Anzahl der Kanäle [-]	6 x 12 ($\Sigma = 72$)
Volumen [ml]	50
Gesamtflussratenbereich beider Pumpen [ml/min]	1,0-40,0
Verweilzeit [min]	1,25-50

Das letzte Reaktorsystem für die nicht katalysierte Saytzeff-Reaktion adressiert die One-Pot-Umsetzung eines organischen Halogenids mit einem elektrophilen Substrat in Anwesenheit von Zink. Dabei wird das entsprechende zinkorganische Halogenid *in situ* gebildet und direkt mit dem entsprechenden elektrophilen Substrat umgesetzt. Somit entfällt die Lagerung des reaktiven Intermediates und die Gefahr, dass es dadurch zu einer Minderung der Produktqualität kommt, ebenfalls. Die One-Pot Synthese findet in dem RZnX-Laborreaktor statt, wie er in *Abbildung 49* bereits gezeigt wurde. Dafür bedarf es keiner Anpassung des Reaktors oder dessen Peripherie.

Katalysierte Umsetzung

Für die katalysierte Umsetzung der zinkorganischen Halogenide in einer Negishi-Kupplung wurde ein Festbettreaktor gewählt. Dieser besteht aus einer PTFE-Kapillare und wird mit einem mit Palladium immobilisierten Katalysator (SiliaCat DPP-Pd) gefüllt (Abbildung 53). Am Reaktoreingang und -ausgang befindet sich jeweils eine Fritte, die ein Austragen des Katalysators verhindert. Die Vermischung der Reaktanten wird mit einem 60 μm SIMM (Schlitz interdigital Micromixer) sichergestellt, anschließend folgt eine Vorwärmstrecke zur Vortemperierung der Reaktionslösung (Abbildung 269 in Abschnitt 11 Anhang).

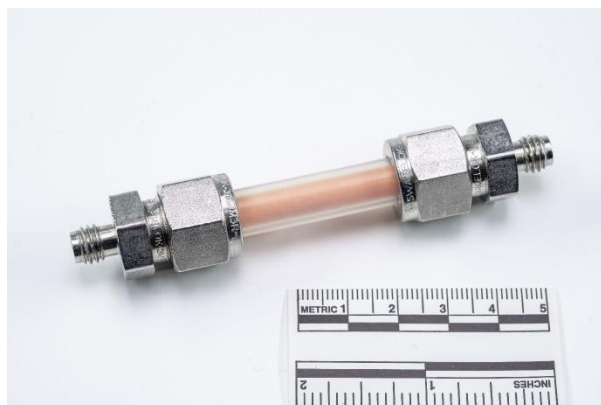


Abbildung 53: Am Fraunhofer IMM konstruierter Festbettreaktor zur katalysierten Umsetzung von Organozinkhalogeniden RZnX im Labormaßstab, Maßstabsvergleich 5 cm. © Fraunhofer IMM.

Um Temperaturen jenseits der Siedetemperatur des Lösemittels ($\text{THF} = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$) erreichen zu können, wurde ein Rückdruckregler am Ausgang des Festbettreaktors angebracht. Die Temperierung des Mikromischers, der Vorwärmstrecke sowie des Festbettreaktors wurde mithilfe eines Thermostatbades durchgeführt.

Tabelle 4: Kenndaten für den Pd-Katalysator gefüllten Festbettreaktor für die Negishi-Kreuzkupplungsreaktion im Labormaßstab.

Außendurchmesser [mm; inch]	9,52; 3/8
Innendurchmesser [mm; inch]	6,35; 1/4
Länge [cm]	6,32
Volumen [ml]	2,0
Hohlraumanteil [-]	0,8
Gesamtflussratenbereich beider Pumpen [ml/min]	1,0-40,0
Verweilzeit [min]	0,04-1,6
Katalysatormasse [g]	0,6-0,8
Pd-Beladung Katalysator [mmol/g]	0,2-0,3
Partikelgröße Katalysator [μm]	63-250
Porengröße Katalysator [$\text{\AA}$]	25-70

7.2 Pilotreaktoren

7.2.1 Pilotreaktor für die kontinuierliche RZnX-Synthese

Um den Durchsatz der zinkorganischen Halogenid Synthese zu erhöhen, wurde der RZnX-Laborreaktor einer Skalierung unterzogen. Dafür wurde das Konzept des Scale-ups verfolgt, der eine Vergrößerung des Reaktorvolumens und somit auch die der Zinkmasse unterstützt. Der dafür konzipierte Pilotreaktor wurde wie der RZnX-Laborreaktor mithilfe des selektiven Laserschmelzens von Edelstahl hergestellt. Der Pilotreaktor besteht im Wesentlichen aus einer mit Zink-Granulat gefüllten Kartusche und einer Zink-Nachführvorrichtung, die eine Zufuhr frischen Zinks während der laufenden Synthese erlaubt. Da eine einfache Skalierung des RZnX-Laborreaktors eine Verschlechterung der Wärmeabfuhrleistung aufgrund des kleiner werdenden A/V-Verhältnisses mit sich ziehen würde, musste eine alternative Konstruktion gewählt werden. Um dennoch eine große Wärmeaustauschfläche gewährleisten zu können, wurde ein Ringspalt als Reaktionsvolumen gewählt, welcher mit Zink-Granulat gefüllt wird. Der Ringspalt bietet den Vorteil, dass sowohl an der inneren als auch an der äußeren Fläche ein Wärmeaustausch erfolgt. So kann das mit der Skalierung größer werdende Volumen kompensiert werden. Mit dem Ziel eine höhere Flexibilität bei der Synthese zinkorganischer Halogenide zu erreichen, kann der Reaktor aus bis zu vier Modulen (*Abbildung 54*) zusammengesetzt werden, womit eine Anpassung an die Synthese bzw. an die Reaktivität des jeweiligen organischen Halogenids vorgenommen werden kann. Jedes Modul kann zudem unabhängig voneinander temperiert werden, sodass mehrere Temperaturzonen realisiert werden können. Im Falle der durchgeführten Pilotsynthesen wurde ein Reaktor bestehend aus zwei Reaktormodulen verwendet.

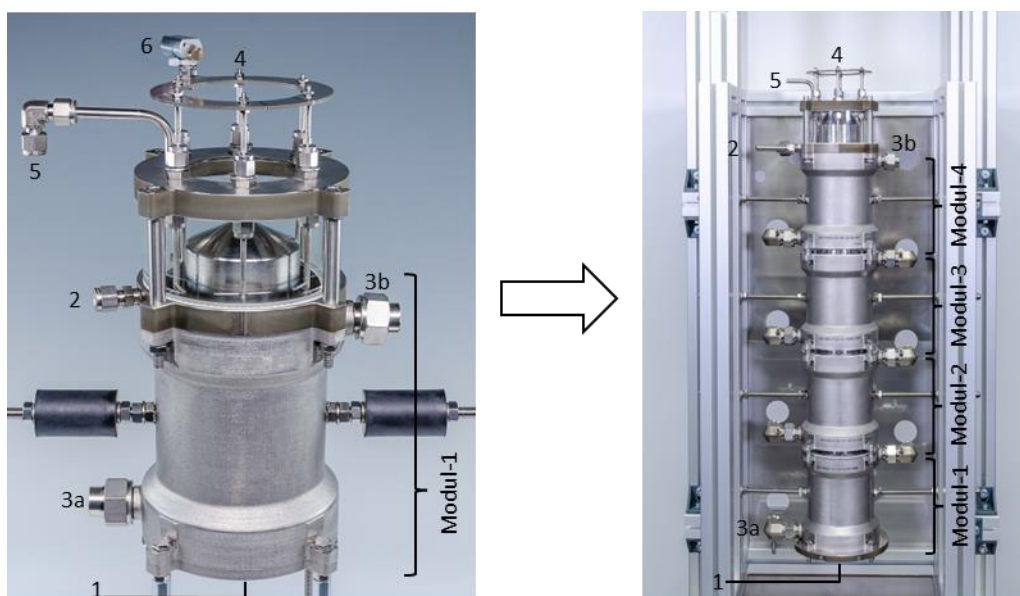


Abbildung 54: Am Fraunhofer IMM entwickelter Pilotreaktor für die kontinuierliche Herstellung von Organozinkhalogeniden RZnX, links= ein Modul, rechts= vier Module, der Unwuchtmotor ist im rechten Bild nicht enthalten, aber vorgesehen. © Fraunhofer IMM.

1	Einlass Eduktlösung	4	Steckplätze für Thermoelemente T1-T12
2	Auslass Produktlösung	5	Inertgas Zustrom
3a	Einlass Wärmetauscher	6	Unwuchtmotor
3b	Auslass Wärmetauscher		

Bei der Verwendung mehrerer Reaktormodule wird zwischen jedem Modul ein Glasring ($h = 10 \text{ mm}$) positioniert, der als Sichtfenster dient. Somit kann während der Synthese die Zinkpackung auf Hohlräume untersucht werden. Die Nachführung frischen Zinks erfolgt nicht manuell wie im RZnX-Laborreaktor, sondern automatisch über einen Schneckendosierer (in *Abbildung 54* nicht zu sehen), der mit einem Zink-Vorrat verbunden ist. Dieser erlaubt die portionsweise Zufuhr frischen Zinks während laufender Synthese. Der Kegel, wie er in *Abbildung 54* zu sehen ist, verteilt das Zink gleichmäßig im Ringspalt. Über den Ringspalt sind insgesamt sechs Kapillaren verteilt, die sich direkt in der Zink-Packung befinden und diese vertikal durchlaufen. Die Kapillaren erfüllen zwei Funktionen. Einerseits übertragen sie Vibrationen, die von einem Unwuchtmotor ausgehen, wie er in *Abbildung 54* zu sehen ist, in das Zink-Bett. So kann eine Verdichtung der Zink-Packung sichergestellt werden, zusätzlich wird ein Teil der passivierenden Oxidschicht des Zinks abgetragen, was eine teilweise Aktivierung desselben bewirkt. Andererseits bieten die Kapillaren Platz für Thermoelemente. So können mehrere Thermoelemente in einer Kapillare untergebracht werden. Im Falle des verwendeten Pilotreaktors bestehend aus zwei Reaktormodulen können in Summe 24 Thermoelementen in die Kapillaren integriert werden, was eine Temperaturverfolgung in unterschiedlichen Reaktorebenen ermöglicht.

Tabelle 5: Kenndaten des Pilotreaktors für ein Reaktormodul.

Innerer Zylinder (D x H) [mm]	68 x 150
Äußerer Zylinder (D x H) [mm]	98 x 150
Breite des Ringspalts [mm]	15,0
Volumen Ringspalt [ml]	594,3
Zn-Masse [g]	1800-1900
Partikelgröße Zn [mesh; μm]	30-100; 149-595
Hohlraumanteil [-]	0,41
Molarer Zn-Überschuss [-]	245-258 bei 0,5M RX-Lösung
Flussratenbereich Pumpe [ml/min]	30-300
Verweilzeit [min]	0,75-7,5
Temperaturbereich [$^{\circ}\text{C}$]	10-90
Oberfläche-Volumen-Verhältnis (A/V) [cm^2/cm^3]	1,4
Betriebsdruck [bar]	atm
Dichtungsmaterial [-]	Kalrez®
Siebe (Edelstahl-Quadratmaschengewebe, Maschenweite x Drahtdurchmesser) [mm]	0,2 x 0,125
Spannung Unwuchtmotor [V]	9
Drehzahl Unwuchtmotor [U/min]	16000
Scale-up-Faktor Labor zu Pilot []	19

Reaktordesign: RZnX-Bildung und Umsetzung

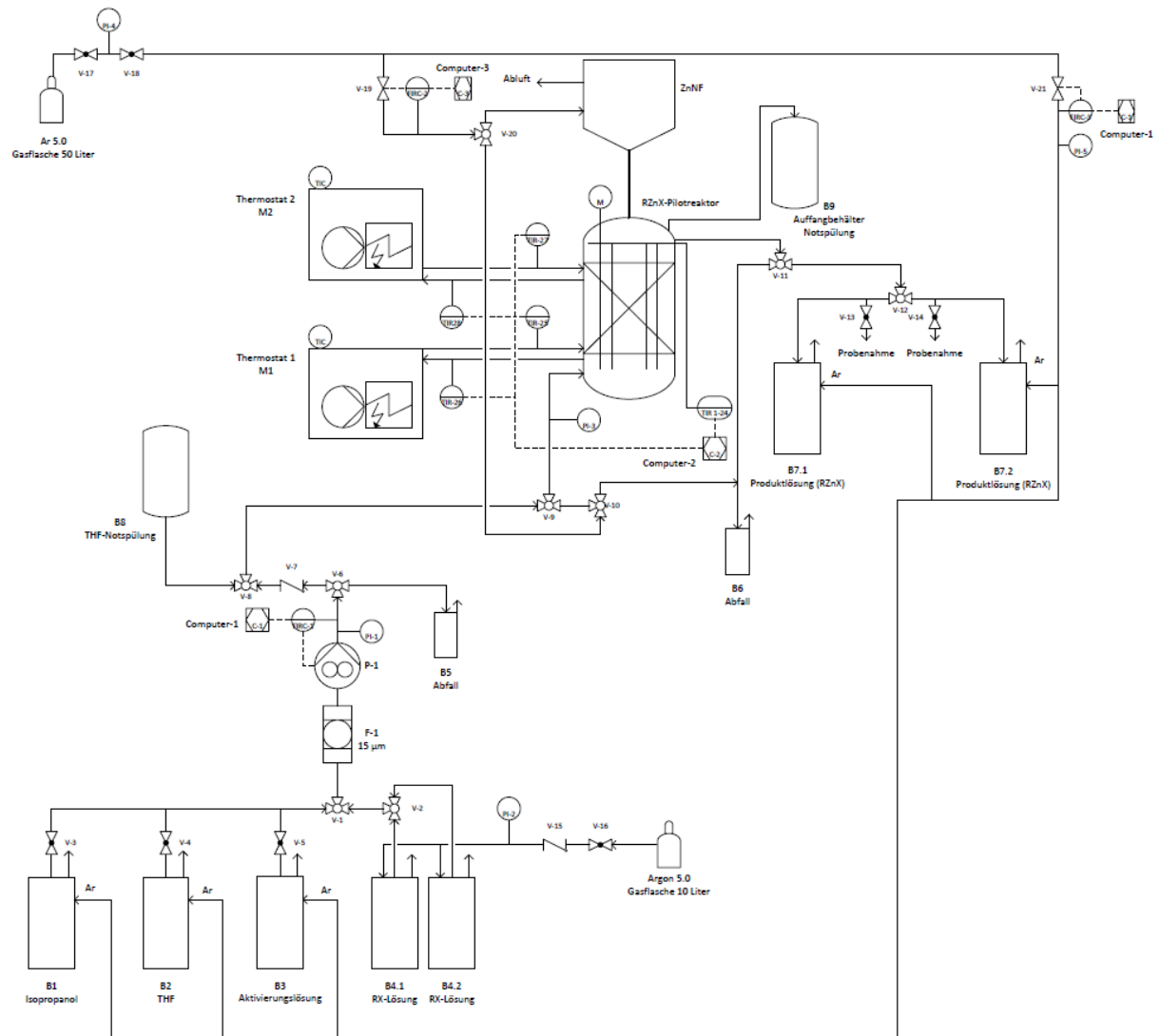


Abbildung 55: Allgemeines Verfahrensfließbild für die kontinuierliche RZnX-Synthese im Pilotmaßstab. © Fraunhofer IMM.

7.2.2 Pilotreaktoren für kontinuierliche Umsetzungsreaktionen

Nicht katalysierte Umsetzung

Der für die nicht katalysierte Umsetzung zinkorganischer Halogenide vorhandene Pilotreaktor stellt eine Vergrößerung zum in *Abbildung 52* gezeigten Laborreaktor dar. Es handelt sich ebenfalls um einen additiv gefertigten Plattenstapelreaktor, der sich in Größe und Anzahl der Kanäle vom Laborreaktor unterscheidet.



Abbildung 56: Am Fraunhofer IMM entwickelte Labor- und Pilot-Plattenstapelreaktoren zur nicht katalysierten Umsetzung von Organozinkhalogeniden RZnX, Boden und Deckel nicht im Bild enthalten. © Fraunhofer IMM.

Bezogen auf das Volumen liegt der Scale-up vom Labor- zum Pilotreaktor bei Faktor 10. Der Aufbau ist vergleichbar zum Laborreaktor. Eine Boden- und Deckelplatte übernimmt die Verteilung bzw. Zusammenführung der Reaktionslösung, über den Deckel lassen sich ebenfalls bis zu acht Thermoelemente direkt in die Reaktionskanäle einführen. Die Temperierung des Reaktors erfolgt mit integrierten Wärmetauscherkanälen. Wie die Laborversion besitzt auch der Pilotreaktor die Möglichkeit einer Modularisierung. Bis zu vier Module können miteinander verbunden werden.

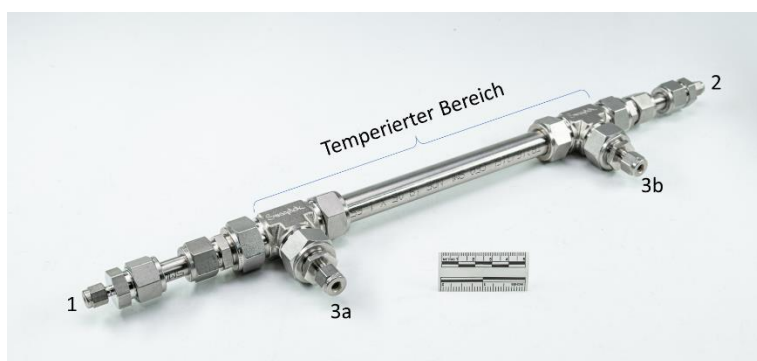
Tabelle 6: Kenndaten des nicht katalysierten Plattenstapelreaktors im Pilotmaßstab, ein Modul.

Kanalgeometrie (L x B x H) [mm]	200 x 2 x 2
Anzahl der Kanäle [-]	18 x 36 ($\Sigma = 648$)
Volumen [ml]	500
Gesamtflussratenbereich beider Pumpen [ml/min]	60-600
Verweilzeit [min]	0,83-8,3
Scale-up-Faktor Labor zu Pilot []	10

Neben der zweistufigen Synthese kann die Umsetzung im Pilotmaßstab auch unter One-Pot-Bedingungen durchgeführt werden. Dafür eignet sich der für die RZnX-Synthese vorgestellte Pilotreaktor in *Abbildung 54*.

Katalysierte Umsetzung

Für den Scale-up des Festbettreaktors zur katalysierten Umsetzung der zinkorganischen Halogenide bietet sich ein Rohr-in-Rohr-Reaktor an. Dieser besteht aus zwei Rohren, einem innenliegenden Reaktionsrohr, welches mit Katalysator gefüllt werden kann, und einem äußeren Rohr, das temperiert werden kann. Die beiden Rohre werden miteinander verschraubt, das Material ist als kommerziell erhältliches Rohr- bzw. Verschraubungsmaterial verfügbar.



- 1 Einlass Eduktlösung
- 2 Auslass Produktlösung
- 3a Einlass Wärmetauscher
- 3b Auslass Wärmetauscher

Abbildung 57: Am Fraunhofer IMM konstruierter Festbettreaktor zur katalysierten Umsetzung von Organozinkhalogeniden RZnX im Pilotmaßstab, Maßstabsvergleich 5 cm. © Fraunhofer IMM.

Die Integration von Thermoelementen in die Reaktionszone ist nicht möglich. Sowohl am Ein- wie auch am Ausgang des Reaktionsrohres befinden sich Fritten, die ein Austragen des Katalysators verhindern sollen. Bei dieser Art der Reaktorkonzeption kann nicht das gesamte Reaktionsrohr temperiert werden, sondern nur der mittlere Teil, da dieser vom äußeren Rohr abgedeckt wird.

Tabelle 7: Kenndaten für den Pd-Katalysator gefüllten Festbettreaktor für die Negishi-Kreuzkupplungsreaktion im Pilotmaßstab.

Außendurchmesser Reaktionsrohr [mm; inch]	12,70; 1/2
Innendurchmesser Reaktionsrohr [mm]	10,21
Länge Reaktionsrohr [cm]	24,4
Volumen temperierter Bereich [ml]	20
Hohlraumanteil [-]	0,8
Gesamtflussratenbereich beider Pumpen [ml/min]	1,0-40,0
Verweilzeit [min]	0,4-16
Katalysatormasse [g]	6-8
Scale-up-Faktor Labor zu Pilot []	10
Pd-Beladung Katalysator [mmol/g]	0,2-0,3
Partikelgröße Katalysator [µm]	63-250
Porengröße Katalysator [Å]	25-70

Sowohl für die kontinuierliche Synthese als auch für die ebenfalls kontinuierliche Umsetzung zinkorganischer Halogenide sind also Reaktoren im Labor- und Pilotmaßstab vorhanden. Die beiden folgenden Abbildungen fassen die zur Verfügung stehenden Reaktoren zusammen.

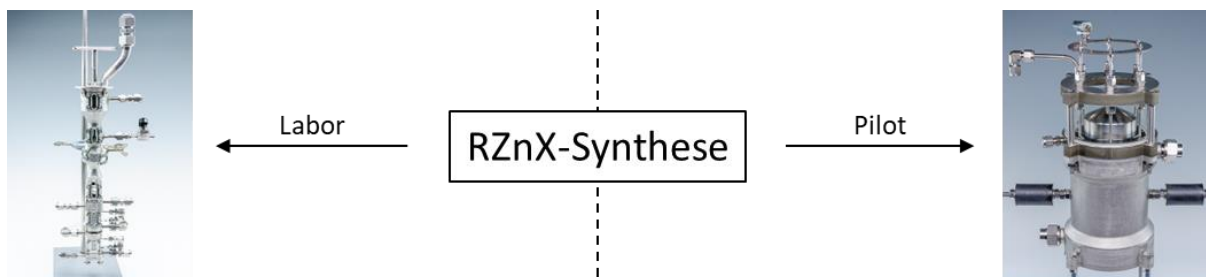


Abbildung 58: Reaktorkonzepte für die kontinuierliche Herstellung zinkorganischer Halogenide. © Fraunhofer IMM.

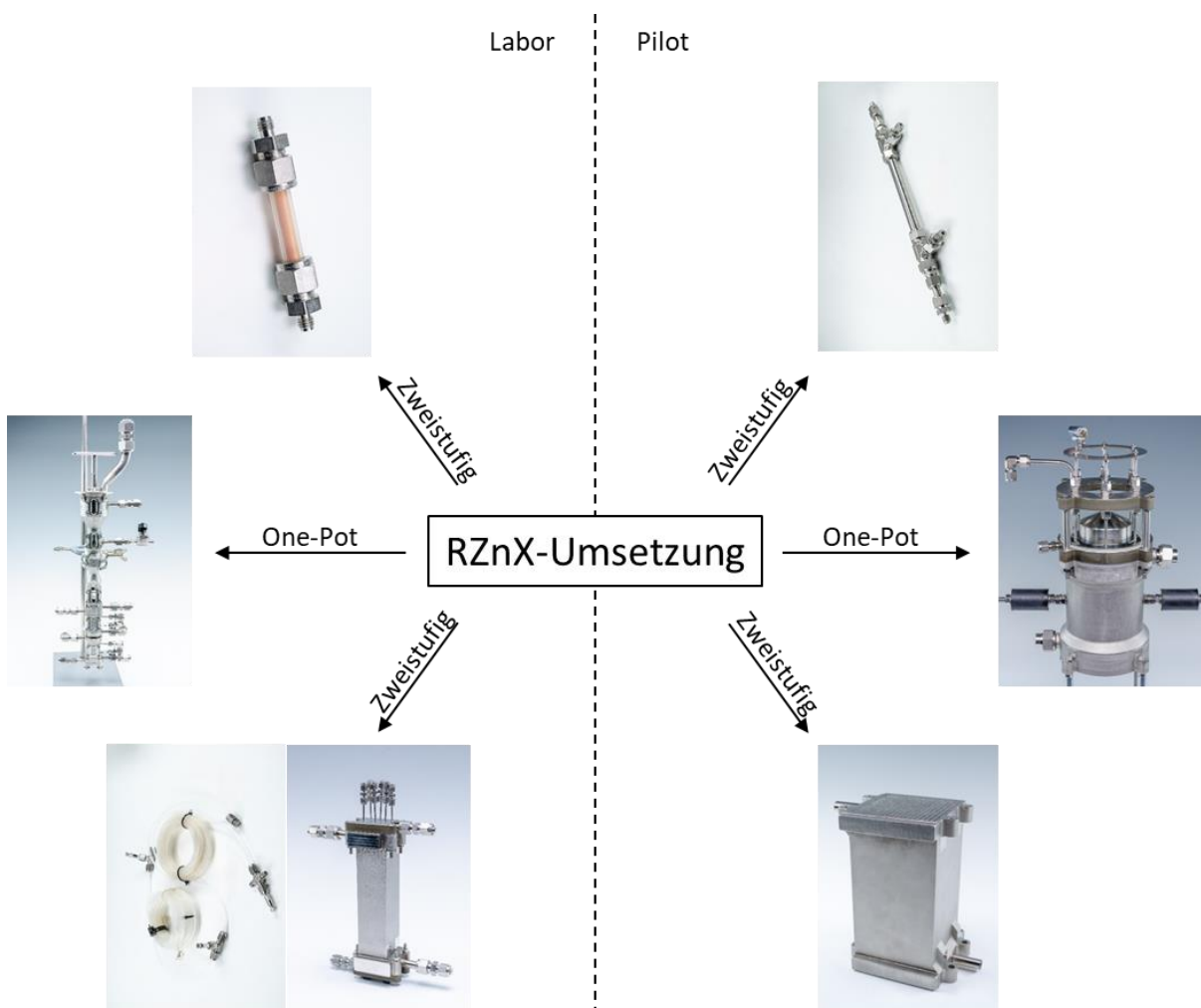


Abbildung 59: Reaktorkonzepte für die kontinuierliche Umsetzung zinkorganischer Halogenide, One-Pot und zweistufig. © Fraunhofer IMM.

8 Ergebnisse und Diskussion

8.1 Verweilzeitverteilungsmessung unter nicht reaktiven Bedingungen

Neben der Untersuchung chemischer Aspekte wurden zusätzlich reaktionstechnische Eigenschaften betrachtet. Im Folgenden wird daher das Verweilzeitverhalten des mit Zink-Granulat gepackten Reaktors thematisiert. Der Ablauf chemischer Reaktionen wird u.a. durch die Vermischung im Reaktor definiert, da sie die lokalen Konzentrations- und Temperaturverhältnisse beeinflusst. Die Geschwindigkeit der Reaktion und folglich auch die Stoffmengenproduktion sowie die Wärmeproduktion werden von der Vermischung im Reaktor bestimmt. Dies hat einen direkten Einfluss auf den Umsatz und die Ausbeute einer chemischen Reaktion. Die quantitative Charakterisierung des Mischungsverhaltens eines Reaktors wird auf makroskopischer Ebene mithilfe des Verweilzeitverhaltens erreicht, das experimentell ermittelt werden kann.

Die Verweilzeitverteilungsmessung im mit Zink gepackten Reaktor wurde unter nicht reaktiven Bedingungen durchgeführt. Als Tracer wurde eine Farbstofflösung verwendet, die Detektion des Farbstoffes erfolgte mithilfe einer UV/VIS-spektroskopischen Messung. Dafür wurde eine Durchflusszelle (Z-Form, Material= PEEK) direkt am Reaktoreingang bzw. -ausgang positioniert. Die Durchflusszelle wurde mit Lichtleiterkabeln mit der Strahlungsquelle und dem Detektor verbunden. Die Datenaufzeichnung erfolgt mithilfe eines Computers. Die experimentelle Bestimmung des Verweilzeitverhaltens wurde mithilfe einer Verdrängungsmarkierung durchgeführt, bei der das im Reaktor befindliche Lösemittel durch die Tracer-Lösung verdrängt wurde. Die Datenaufzeichnung lieferte direkt die sogenannte Verweilzeitsummenfunktion. Mithilfe der Verweilzeitsummenfunktion konnte die Verweilzeitdichtefunktion berechnet werden. Der Reaktor wurde als Strömungsrohr betrachtet. Da eine Abweichung zum Idealverhalten vorliegt, ist die Wahl eines geeigneten Modelles notwendig. Abweichungen vom Idealverhalten zeigen sich zum einen durch radiale Geschwindigkeitsprofile, die ein mehr oder weniger abweichendes Verweilzeitverhalten zeigen. Zum anderen verursacht der Effekt der Dispersion eine Abweichung. Für die Beschreibung des Verweilzeitverhaltens des Laborreaktors wurde das Dispersionsmodell verwendet, welches mithilfe der Verweilzeitdichtefunktion die Berechnung der Bodensteinzahl (Bo) erlaubt, die wiederum ein Maß für die Rückvermischung eines chemischen Reaktors darstellt. Geht $Bo \rightarrow 0$ so liegt ein ideal durchmischter Rührkessel vor, bei $Bo \rightarrow \infty$ spricht man von einem idealen Strömungsrohr. Je größer die Bodensteinzahl ausfällt, desto stärker verhält sich der Reaktor wie ein Strömungsrohr und desto geringer ist der Einfluss der Rückvermischung, was wiederum zu einer Minderung an ungewünschten Nebenreaktionen und folglich zur Steigerung von Umsatz und Ausbeute führt.

In der nachfolgenden Tabelle sind die für die UV/VIS-spektroskopische Verweilzeitverteilungsmessung relevanten Informationen einzusehen. Die Software erlaubt die zeitaufgelöste Aufzeichnung eines Integrals in einem vorab definierten Wellenlängenbereich.

Tabelle 8: UV/VIS-Spektroskopische Verweilzeitverteilungsmessung.

Strahlungsquelle	Deuterium- und Halogenlampe
Spaltbreite Detektor [μm]	50
Tracer	Disperse Red 1
Konzentration Tracer [g/l]	0,04
Peakintegral (Absorption) [nm]	375-565 (THF) 370-580 (DMF)
Messintervall [s]	1

8.1.1 Verweilzeitverteilungsmessung im RZnX-Laborreaktor

Die Messung des Verweilzeitverhaltens im RZnX-Laborreaktor wurde in verschiedenen Lösemitteln und Parametern durchgeführt, um eine möglichst gute Näherung zu den durchzuführenden Synthesen zinkorganischer Halogenide zu erhalten. Für jeden Parametersatz wurde der Reaktor mit frischem Zink befüllt. Bei jeder Flussrate wurden drei Messungen durchgeführt, um einen aussagekräftigen Mittelwert berechnen zu können und Schwankungen während der Messung auszugleichen. Die nachfolgende Tabelle liefert einen Überblick über die untersuchten Parameter.

Tabelle 9: Versuchsplan der Verweilzeitverteilungsmessung im RZnX-Laborreaktor.

Parametersatz	LM	Temperatur unten/oben [°C]	Flussrate [ml/min]
1	THF	20/20	2,0
			4,0
			6,0
			8,0
			10,0
2		40/40	2,0
			4,0
			6,0
			8,0
			10,0
3		60/60	2,0
			4,0
			6,0
			8,0
			10,0
4		20/40	2,0
			4,0
			6,0
			8,0
			10,0
5		40/40 (Ohne Motor)	2,0
			4,0
			6,0
			8,0
			10,0
6	DMF	40/40	2,0
			4,0
			6,0
			8,0
			10,0

Ergebnisse und Diskussion

Der Großteil der Verweilzeitverteilungsmessungen fand in THF statt, da dies das in den RZnX-Synthesen am häufigsten genutzte Lösemittel darstellt. Die Messung in DMF soll den Einfluss der Lösemittelvariation, wie sie in einigen RZnX-Synthesen zu finden ist, auf die Verweilzeitverteilung respektive die Bo-Zahl aufzeigen. Da während der ersten Messungen mit THF als Lösemittel Gasblasen aus dem Reaktor ausgetragen wurden, die die UV/VIS-spektroskopische Messung empfindlich stören, wurde der Laborreaktor mithilfe eines Nadelventils auf einen leichten Überdruck von 0,5 bar reguliert. Ein Eintrag der Gasblasen durch die Pumpe oder Undichtigkeiten am Reaktor konnten ausgeschlossen werden. Die Entstehung der Gasblasen ist vermutlich auf das dicht gepackte Zink-Bett in Kombination mit dem geringen Dampfdruck von THF zurückzuführen. Das gepackte Zink-Bett führt bei der Durchströmung zur Kompression des Lösemittels. Am Ende der Zn-Packung kommt es wiederum zur Entspannung, was zur geringfügigen Verdampfung von THF und zur Gasblasenbildung führte. In *Abbildung 60* ist das allgemeine Verfahrensfliessbild der Verweilzeitverteilungsmessung im Laborreaktor gezeigt.

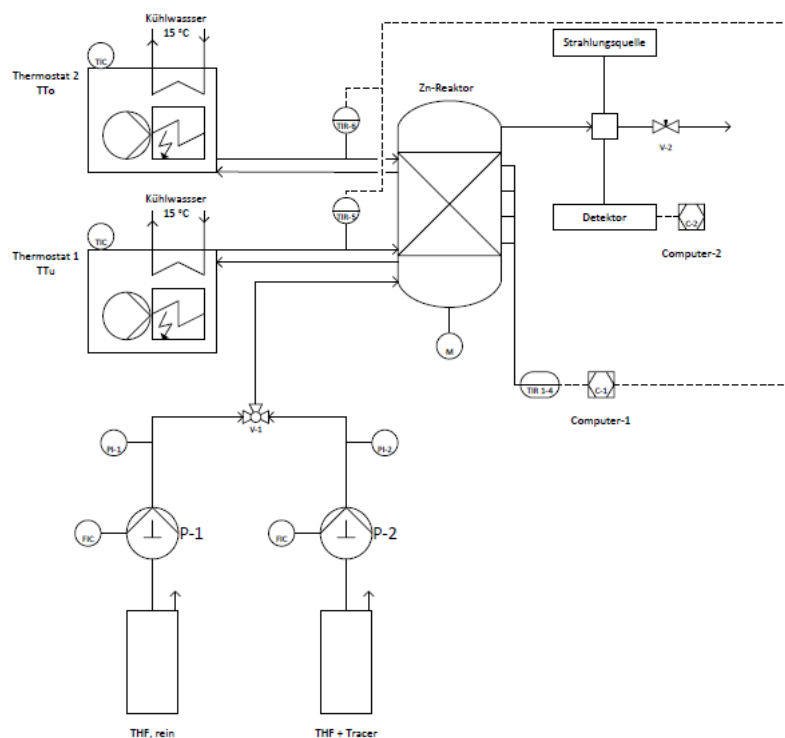


Abbildung 60: Allgemeines Verfahrensfliessbild für die Verweilzeitverteilungsmessung im Laborreaktor. © Fraunhofer IMM.

Wie vorab erwähnt, wurde die Verweilzeitsummenfunktion $F(t)_{\text{real}}$ direkt aus der Datenaufzeichnung der Verdrängungsmarkierung gewonnen. Die normierte Verweilzeitsummenfunktion für die Messung bei 20 °C in THF und den oben genannten Flussraten ist in nachfolgender Abbildung beispielhaft aufgezeigt.

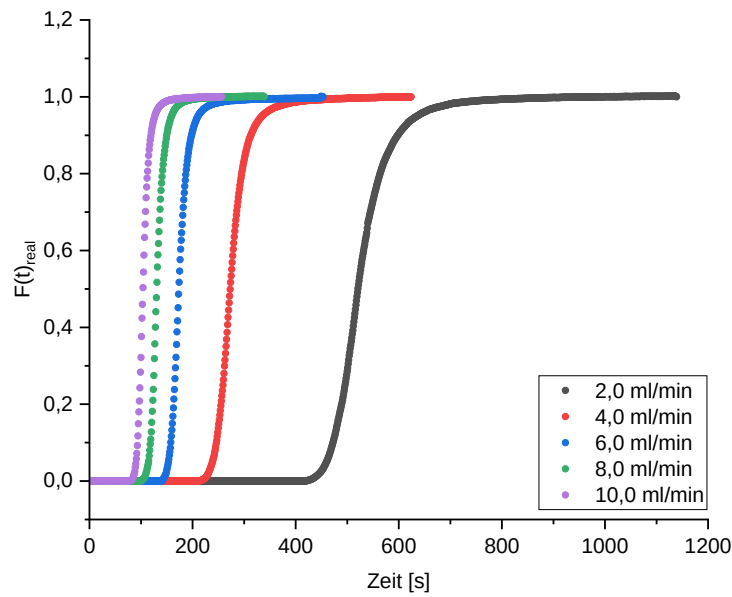


Abbildung 61: Verweilzeitsummenfunktion $F(t)_{\text{real}}$ bei 20 °C und verschiedenen Flussraten, in THF.

Die so erhaltene Verweilzeitsummenfunktion $F(t)_{\text{real}}$ wurde anschließend gefittet. Dafür wurde zunächst mit nachstehender Gleichung eine theoretische Verweilzeitdichtefunktion $E(t)_{\text{Theor.}}$ bestimmt. Dabei wurde die Bodensteinzahl (Bo) und die mittlere Verweilzeit ($\bar{t}$) zunächst vorgegeben.

$$E(t)_{\text{Theor.}} = \sqrt{\frac{Bo}{4\pi t \bar{t}}} \exp \left[\frac{-Bo}{4t/\bar{t}} \left(1 - \frac{t}{\bar{t}} \right)^2 \right]$$

Gleichung 4: Berechnung einer theoretischen $E(t)$ -Funktion aus der Bodensteinzahl (Bo) und der mittleren Verweilzeit $\bar{t}$.

Aus der theoretischen $E(t)$ -Funktion konnte anschließend unter Verwendung der nachfolgenden Gleichungen eine theoretische $F(t)$ -Funktion berechnet werden.

$$F_0 = 0$$

$$F_1 = \left[\frac{E_0}{2} + \frac{E_1}{2} \right] \Delta t$$

$$F_2 = \left[\frac{E_0}{2} + E_1 + \frac{E_2}{2} \right] \Delta t$$

$$F_{\text{Ende}} = \left[\frac{E_0}{2} + E_1 + \dots + E_{\text{Ende}-1} + \frac{E_{\text{Ende}}}{2} \right] \Delta t$$

Gleichung 5: Berechnung der theoretischen $F(t)$ -Funktion aus der theoretischen $E(t)$ -Funktion.⁴⁸

Ergebnisse und Diskussion

Aus der Minimierung der Fehlerquadratsumme der realen $F(t)$ -Funktion und der theoretischen $F(t)$ -Funktion erfolgte schließlich der Daten-Fit mithilfe des Excel-Solvers. Der Vergleich zwischen real gemessener $F(t)$ -Funktion und dem zugehörigen Fit ist in *Abbildung 62* für die Messungen bei 20 °C zu sehen.

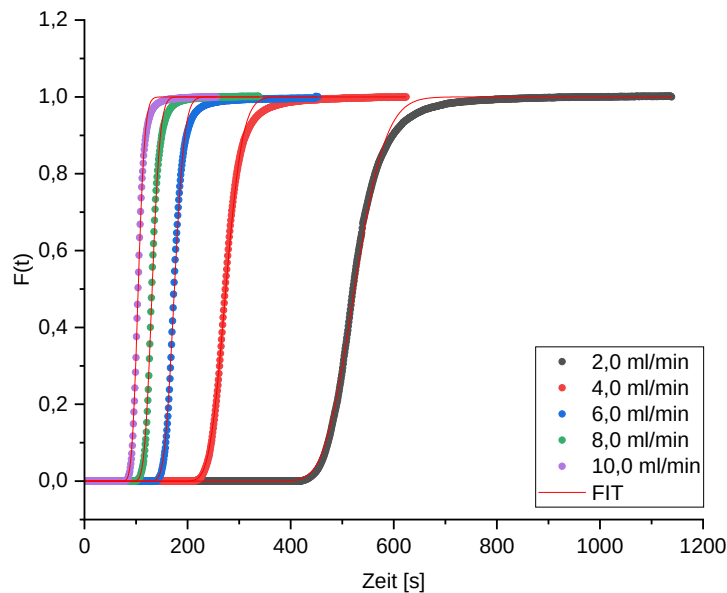


Abbildung 62: Verweilzeitsummenfunktion $F(t)_{\text{real}}$ und Daten-Fit für die Messung bei 20 °C und verschiedenen Flussraten, in THF.

Anhand obiger Abbildung ist zu erkennen, dass der Daten-Fit eine sehr gute Übereinstimmung mit der Verweilzeitsummenfunktion $F(t)_{\text{real}}$ zeigt. Der Daten-Fit bewirkte, dass rückwirkend auch $E(t)_{\text{Theor.}}$ und die in der Gleichung enthaltene Bodensteinzahl Bo und die mittlere Verweilzeit $\bar{t}$ angepasst wurden. Wird anstelle der Zeit t die dimensionslose Variable θ eingeführt, erlaubt dies eine einheitliche Darstellung der Verweilzeitdichtefunktion.

$$\theta = \frac{t}{\bar{t}}$$

Gleichung 6: Berechnung der dimensionslosen Zeit aus der mittleren Verweilzeit $\bar{t}$ und der Zeit t .⁴⁸

Die daraus erhaltene modellierte $E(\theta)$ -Funktion sieht wie folgt aus:

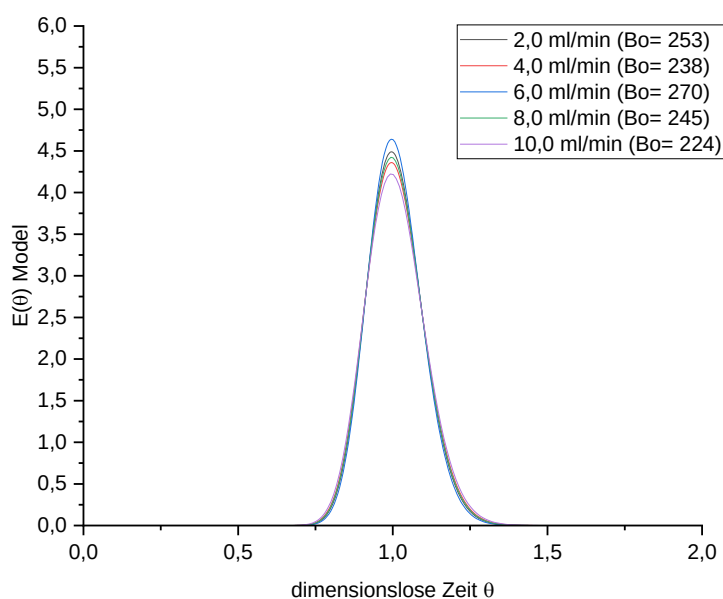


Abbildung 63: Modellierte dimensionslose Verweilzeitdichtefunktion $E(\theta)$ für die Messung bei 20 °C und verschiedenen Flussraten für jeweils eine Messung, in THF.

Als Ergebnis des Daten-Fits wurde die für die Verweilzeitverteilungsmessung gewünschte Bodensteinzahl Bo und die mittlere Verweilzeit $\bar{\tau}$ erhalten. In nachfolgender Tabelle sind zunächst die Ergebnisse für jeden Parametersatz in THF aufgelistet.

Tabelle 10: Ergebnisse der Verweilzeitverteilungsmessung für verschiedene Temperaturen und Flussraten, in THF.

Temperatur [°C]	Fluss- rate [ml/min]	Hydrodynamische VWZ τ [s]	Mittlere VWZ $\bar{\tau}$ [s]	$\Delta+/-$ [s]	$\Delta+/-$ [%]	Boden- steinzahl $\bar{Bo}$ []	Std.-Abweichung Bo []
20/20	2,0	502	519	17	3	254	4
	4,0	251	265	14	6	251	9
	6,0	167	167	0	0	268	2
	8,0	125	127	1	1	257	8
	10,0	100	101	1	1	223	5
40/40	2,0	477	464	13	3	253	3
	4,0	239	240	2	1	208	3
	6,0	159	150	9	5	241	13
	8,0	119	118	1	1	268	9
	10,0	95	98	3	3	271	8
60/60	2,0	449	468	19	4	234	9
	4,0	224	222	2	1	190	7
	6,0	150	147	3	2	203	11
	8,0	112	112	0	0	205	5
	10,0	90	93	3	3	223	9
20/40	2,0	484	503	19	4	211	8
	4,0	242	250	8	3	195	18

Temperatur [°C]	Fluss- rate [ml/min]	Hydrodynamische VWZ τ [s]	Mittlere VWZ $\bar{\tau}$ [s]	$\Delta+/-$ [s]	$\Delta+/-$ [%]	Boden- steinzahl $\overline{Bo}$ []	Std.-Abweichung Bo []
20/40	6,0	161	165	4	2	165	7
	8,0	121	125	4	3	181	7
	10,0	97	97	0	0	132	3
40 (Ohne Motor)	2,0	527	515	12	2	178	12
	4,0	264	252	11	4	244	5
	6,0	176	166	9	5	236	3
	8,0	132	125	7	5	245	3
	10,0	105	97	8	8	181	1

Die mittlere Verweilzeit $\bar{\tau}$ wurde mithilfe des Daten-Fits der Verweilzeitverteilungsmessung berechnet, wohingegen die hydrodynamische Verweilzeit τ direkt während des Versuchs bestimmt werden kann. Die hydrodynamische Verweilzeit kann aus dem Hohlraumvolumen der Zink-Packung und der Flussrate ($\tau = \frac{V_H}{\dot{V}}$) berechnet werden. Alternativ kann die Bestimmung der hydrodynamischen Verweilzeit auch durch Messung der Zeit, die für das Füllen des mit Zink gepackten Reaktors mit Lösemittel benötigt wird, erfolgen. Besonders der Vergleich der hydrodynamischen Verweilzeit τ , die aus den Experimenten hervorgeht, mit der mittleren Verweilzeit $\bar{\tau}$, die aus der Verweilzeitverteilungsmessung bestimmt wurde, ist von Interesse. In *Tabelle 10* sind die Ergebnisse für beide Verweilzeiten angegeben, zusätzlich ist die Differenz in Sekunden sowie die prozentuale Differenz zwischen beiden Ermittlungsmethoden gezeigt. In *Abbildung 64* ist der Vergleich mithilfe einer grafischen Auftragung gezeigt.

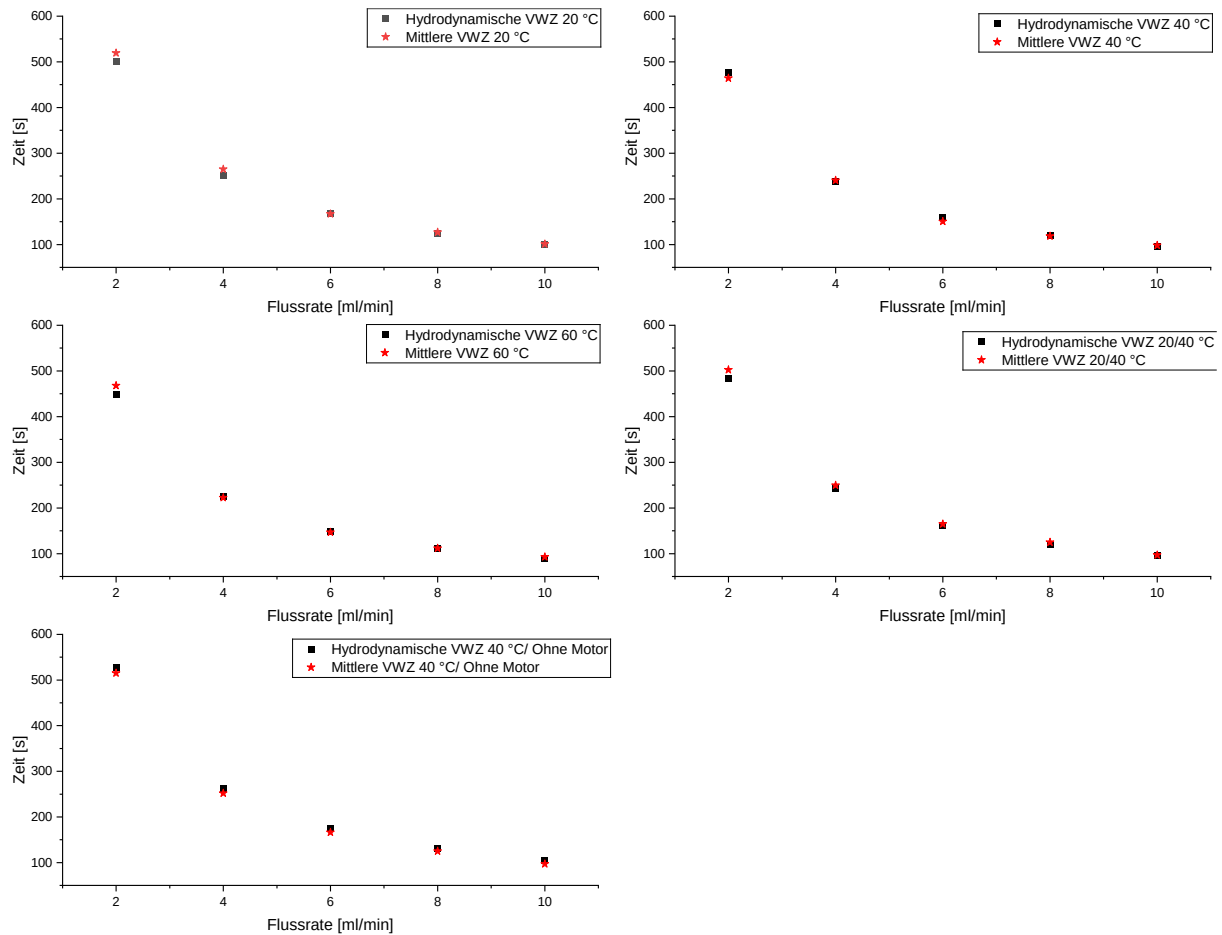


Abbildung 64: Vergleich der hydrodynamischen VWZ τ mit der mittleren VWZ $\bar{t}$ für die Messungen in THF, Laborreaktor.

Bei dem Großteil der Messungen ist die Differenz zwischen hydrodynamischer Verweilzeit und mittlerer Verweilzeit gering, die Übereinstimmung wird als sehr gut bewertet. Besonders bei niedrigen Flussraten eines Parametersatzes sind die größten Abweichungen zu beobachten. Die prozentuale Abweichung der mittleren Verweilzeit von der hydrodynamischen Verweilzeit liegt in allen Fällen jedoch unterhalb von 10 %. Die mittels Verweilzeitverteilung berechnete mittlere Verweilzeit $\bar{t}$ stimmt somit sehr gut mit dem erwarteten Wert der hydrodynamischen Verweilzeit τ überein. Neben der Verweilzeit stand auch die Bodensteinzahl Bo als Charakterisierungskriterium des mit Zink-Granulat befüllten Reaktors im Fokus. Die aus der Verweilzeitverteilungsmessung ermittelte Bodensteinzahl ist ebenfalls in *Tabelle 10* aufgelistet. Zur besseren Veranschaulichung gibt die nachfolgende Abbildung die Abhängigkeit der Bodensteinzahl von der Flussrate wieder.

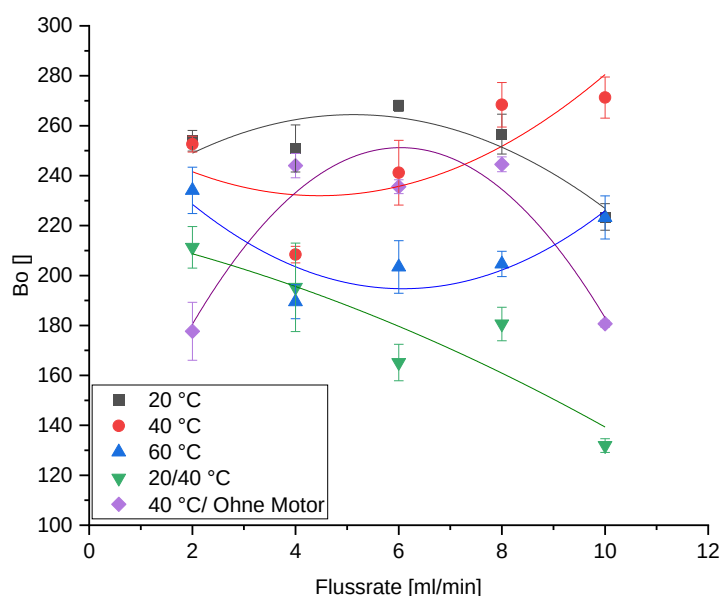


Abbildung 65: Abhängigkeit der Bo -Zahl inklusive Standard-Abweichung von der Flussrate bei unterschiedlichen Temperaturen in THF. Die Linien in den Daten dienen lediglich als Orientierungshilfe.

Eine Abhängigkeit der Bodensteinzahl von der Flussrate ist bei einer einheitlichen Reaktor-Manteltemperatur nicht zu erkennen. Während die Messungen bei 20 °C und 40 °C im Schnitt noch vergleichbare Bodensteinzahlen liefern (248 und 251), zeigt die Temperaturerhöhung auf 60 °C eine niedrigere Bodensteinzahl von durchschnittlich 211. Dennoch kann zusammengefasst werden, dass durchgängig hohe Bo -Zahlen erreicht wurden. Werden allerdings zwei unterschiedliche Manteltemperaturen (20 °C unten/ 40 °C oben) genutzt, so ist im untersuchten Flussraten-Bereich eine sinkende Bodensteinzahl mit zunehmender Flussrate zu verzeichnen. Bei 10,0 ml/min sinkt die Bodensteinzahl auf ein Minimum von 132 ab. Die unterschiedlichen Manteltemperaturen führen im Falle einer steigenden Flussrate zu einer stärkeren Rückvermischung innerhalb des Zink-Betts. Wird während der Befüllung des Reaktors mit Zink wie auch während der Verweilzeitverteilungsmessung kein Vibrationsmotor eingesetzt, so ist ein Einfluss auf die Verweilzeitverteilung respektive die Bodensteinzahl festzustellen. Dabei ist eine stärkere Abhängigkeit der Bo -Zahl von der Flussrate zu erkennen, was bei Verwendung des Motors nicht der Fall ist. Die niedrigste und die höchste untersuchte Flussrate weisen die geringste Bodensteinzahl auf, die mittleren Flussraten bilden das Maximum. Wird kein Motor während der Befüllung des Reaktors mit Zink eingesetzt, so ist das Resultat ein weniger dicht gepacktes Zink-Bett, was zu einem größeren Hohlraumvolumen führt. Dieses machte sich offensichtlich bei niedrigen und hohen Flussraten bemerkbar, indem das Maß der Rückvermischung zunahm. Trotz dieser Einschränkung können durchgängig hohe Bodensteinzahlen > 100 erreicht werden, was auf ein Fließverhalten ähnlich dem eines Strömungsrohres schließen lässt. Der Einfluss der Dispersion ist gering, was sich in den RZnX-Bildungssynthesen in hohen Produktausbeuten und einer geringen Nebenproduktbildung äußern sollte.

Da die RZnX-Synthese in einigen Fällen von polareren Lösemitteln als THF profitiert, wurde die Verweilzeitverteilungsmessung zusätzlich in DMF untersucht, um auch den Anwendungsfall einer Lösemittelvariation in den Synthesen hinsichtlich der Dispersion einschätzen zu können. Die Verweilzeitverteilungsmessung in DMF wurde allerdings nur bei 40 °C durchgeführt, da dies eine übliche Temperatur für die Synthese zinkorganischer Halogenide darstellte. Das Vorgehen der Verweilzeitverteilungsmessung ist identisch zur Messung in THF, lediglich der Wellenlängenbereich wurde leicht verändert (siehe *Tabelle 8*). Im Folgenden ist der Vergleich zwischen real gemessener $F(t)$ -Funktion und dem zugehörigen Fit in DMF als Lösemittel gezeigt.

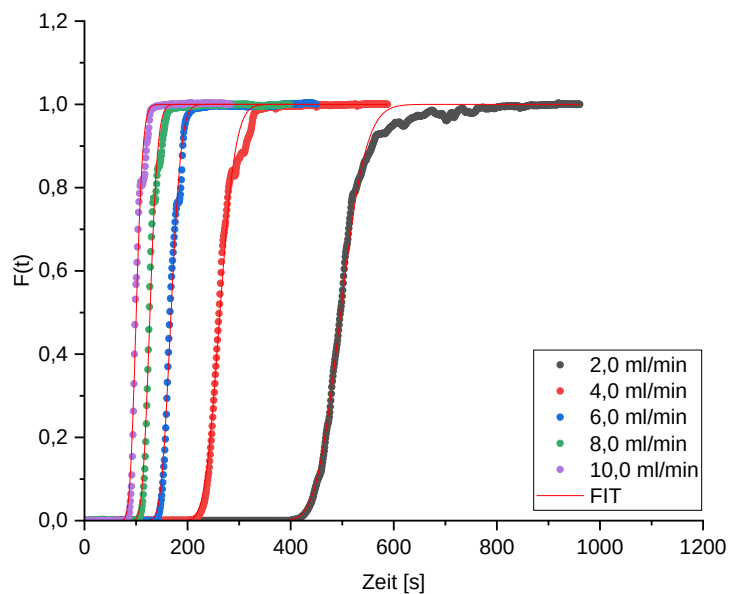


Abbildung 66: Verweilzeitsummenfunktion $F(t)_{\text{real}}$ und Daten-Fit für die Messung bei 40 °C und verschiedenen Flussraten, in DMF.

Die Verweilzeitsummenfunktion zeigt in DMF einen weniger gleichmäßigen Verlauf. Insbesondere gegen Ende der Verdrängung ist ein Abknicken der Kurve zu sehen. Der ungleichmäßige Anstieg der Summenfunktion tritt auf, wenn es zur Kurzschlussströmung kommt. In diesem Fall durchströmen einige Fluidelemente den Reaktor schneller als andere. Dieses Verhalten tritt auf, wenn das Bett ungleichmäßig gefüllt ist oder Kanäle gebildet werden, durch die ein Teil des Fluids in der Lage ist, die Reaktorlänge schneller zu passieren. Der Daten-Fit zeigt dennoch eine zufriedenstellende Übereinstimmung.

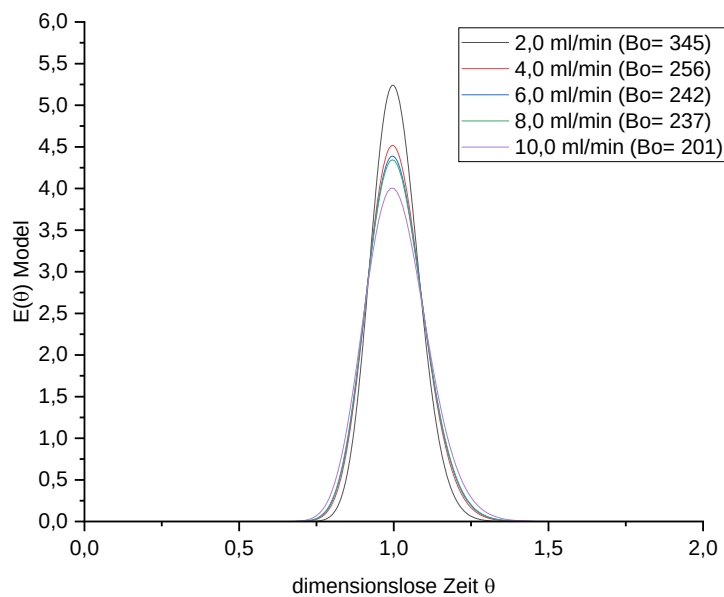


Abbildung 67: Modellierter dimensionsloser Verweilzeitdichtefunktion $E(\theta)$ für die Messung bei 40 °C und verschiedenen Flussraten für jeweils eine Messung, in DMF.

Die Ergebnisse der berechneten mittleren Verweilzeit $\bar{\tau}$ und die der Bodensteinzahl Bo sind in der nachfolgenden Tabelle gelistet.

Tabelle 11: Ergebnisse der Verweilzeitverteilungsmessung für verschiedene Flussraten bei 40 °C, in DMF.

Temperatur [°C]	Fluss- rate [ml/min]	Hydrodynamische VWZ τ [s]	Mittlere VWZ $\bar{\tau}$ [s]	Δ +/- [s]	Δ +/- [%]	Boden- steinzahl Bo []	Std.-Abweichung Bo []
40/40	2,0	495	486	9	2	314	26
	4,0	248	255	8	3	265	17
	6,0	165	162	3	2	247	5
	8,0	124	121	2	2	256	14
	10,0	99	96	3	3	182	19

Der Vergleich zwischen der hydrodynamischen und der mittleren Verweilzeit zeigt eine sehr gute Übereinstimmung, wie anhand von *Abbildung 68* zu erkennen ist.

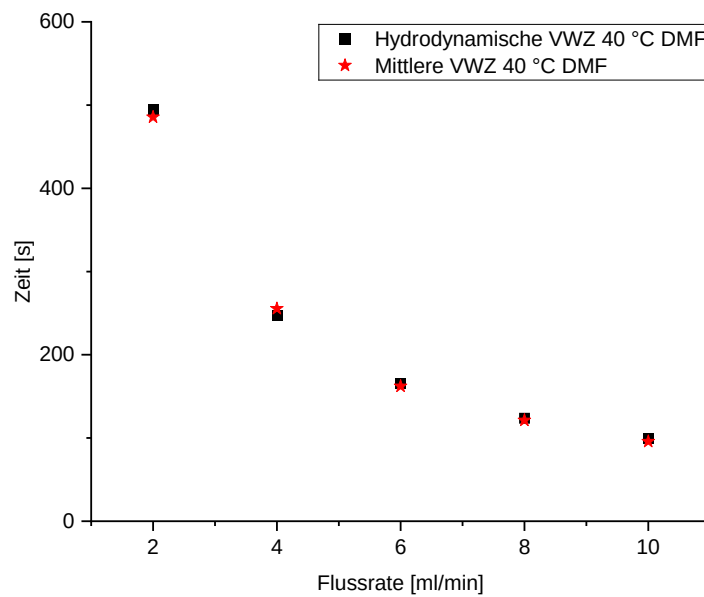


Abbildung 68: Vergleich der hydrodynamischen VWZ τ mit der mittleren VWZ $\bar{t}$ für die Messungen in DMF bei 40 °C, Laborreaktor.

Die Differenz zwischen beiden Bestimmungsmethoden liegt bei nur wenigen Sekunden, entsprechend niedrig ist auch die prozentuale Differenz von maximal 3 % einzuordnen. Die Abhängigkeit der Bodensteinzahl von der Flussrate ist in *Abbildung 69* aufgezeigt. Zur Vergleichbarkeit sind zusätzlich entsprechende Werte der Verweilzeitverteilungsmessung in THF bei identischen Parametern gezeigt.

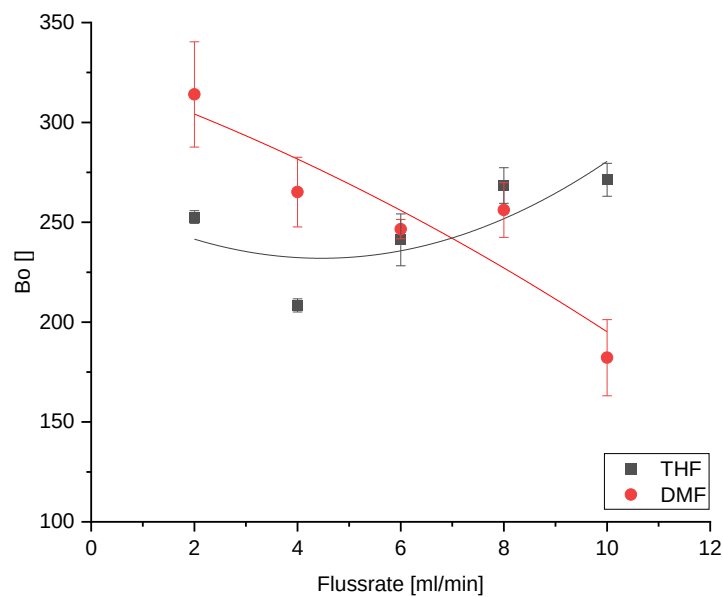


Abbildung 69: Abhängigkeit der Bo -Zahl inklusive Standard-Abweichung von der Flussrate bei 40 °C, Vergleich zwischen THF und DMF. Die Linien in den Daten dienen lediglich als Orientierungshilfe.

Ergebnisse und Diskussion

Im Falle von THF wurde bei 40 °C keine nennenswerte Abhängigkeit der *Bo*-Zahl von der Flussrate nachgewiesen, wohingegen die Bodensteinzahl in DMF mit steigender Flussrate eine sinkende Tendenz zeigt. Das bedeutet, das Maß der Rückvermischung, respektive die Dispersion, steigt mit zunehmender Flussrate. Dieses Verhalten ist vermutlich auf die unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften wie Dichte und Viskosität von DMF gegenüber THF zurückzuführen. Werden RZnX-Bildungsreaktionen in DMF durchgeführt mit dem Ziel, sich die größere Polarität des Lösemittels zunutze zu machen, so sollten im Sinne der Verweilzeitverteilung und zur Minimierung der Rückvermischung niedrige Flussraten angestrebt werden. Ungeachtet dessen werden auch in DMF hohe Bodensteinzahlen erreicht, die auf das Verhalten eines Strömungsrohres schließen lassen, in dem das Maß der Rückvermischung gering ist. Die Verwendung von DMF als Lösemittel zur Bildung von zinkorganischen Halogeniden kann somit als Alternative zum hauptsächlich verwendeten THF genutzt werden. Von einer starken Minderung der Produktqualität durch erhöhte Dispersion ist nicht auszugehen.

8.1.2 Verweilzeitverteilungsmessung im RZnX-Pilotreaktor

Da die Skalierung der RZnX-Bildungsreaktion in den Pilotmaßstab einen Bestandteil der Arbeit darstellt, wurde die Messung des Verweilzeitverhaltens auch im entsprechenden Pilotreaktor durchgeführt. Anders als im Laborreaktor wurde im Pilotreaktor lediglich ein Parametersatz in THF betrachtet. Des Weiteren wurde die Messung nur bei einer Manteltemperatur und zwei verschiedenen Flussraten durchgeführt. Bei jeder Flussrate wurden drei Messungen durchgeführt. Die nachfolgende Tabelle liefert einen Überblick über die untersuchten Parameter.

Tabelle 12: Versuchsplan der Verweilzeitverteilungsmessung im RZnX-Pilotreaktor.

Parametersatz	LM	Temperatur unten/oben [°C]	Flussrate [ml/min]
1	THF	20/20	50
			180

Da der Pilotreaktor im Gegensatz zum Laborreaktor nicht ohne weiteres unter Druck gesetzt werden konnte, wurde ein abgewandelter Versuchsaufbau zur Vermeidung von Gasblasen während der Messung verfolgt. Anstelle der Z-Zelle, wie sie im Laborreaktor zum Einsatz kam, wurde eine lineare Durchflussszelle eingesetzt. Des Weiteren wurde direkt vor der Durchflussszelle ein Reduzierstück (3/8" auf 1/8") eingesetzt, welches einen leichten Rückstau der Flüssigkeit verursacht und somit das Eindringen von Gasblasen in die Durchflussszelle, die eine Störung der Messung verursachten, vermieden werden konnte. In *Abbildung 70* ist das allgemeine Verfahrensfließbild der Verweilzeitverteilungsmessung im Pilotreaktor gezeigt.

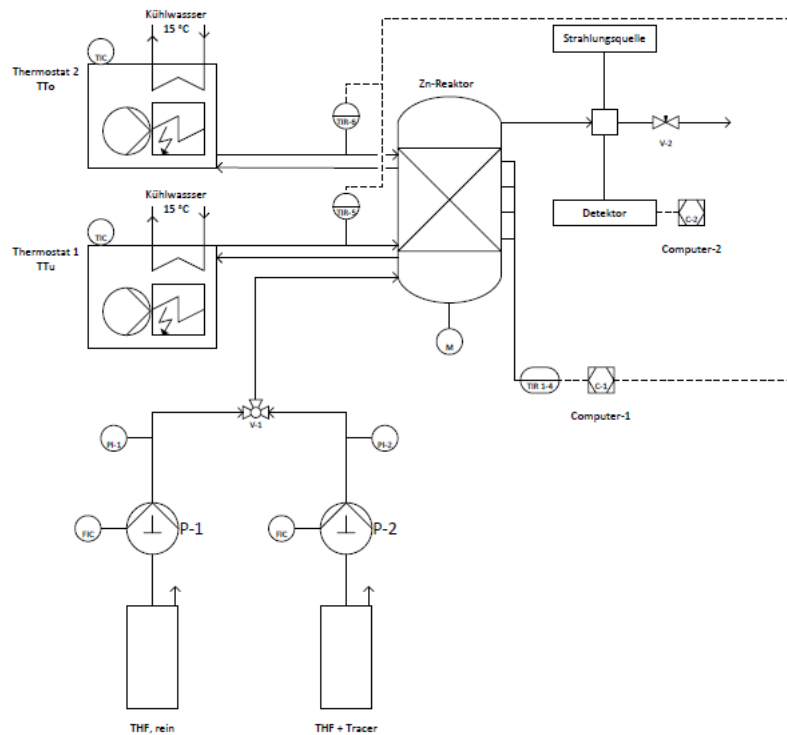


Abbildung 70: Allgemeines Verfahrensfliessbild für die Verweilzeitverteilungsmessung im Pilotreaktor. © Fraunhofer IMM.

Die Auswertung der Verweilzeitverteilungsmessung erfolgte analog zu den Laboruntersuchungen. Die normierte Verweilzeitsummenfunktion für die Messung bei 20 °C in THF und den beiden genannten Flussraten ist in *Abbildung 71* aufgezeigt. Entsprechend der Auswertung der Laboruntersuchungen wurde die erhaltene Verweilzeitsummenfunktion $F(t)_{\text{real}}$ gefittet. Die Durchführung erfolgte auf gleiche Weise wie bereits beschrieben.

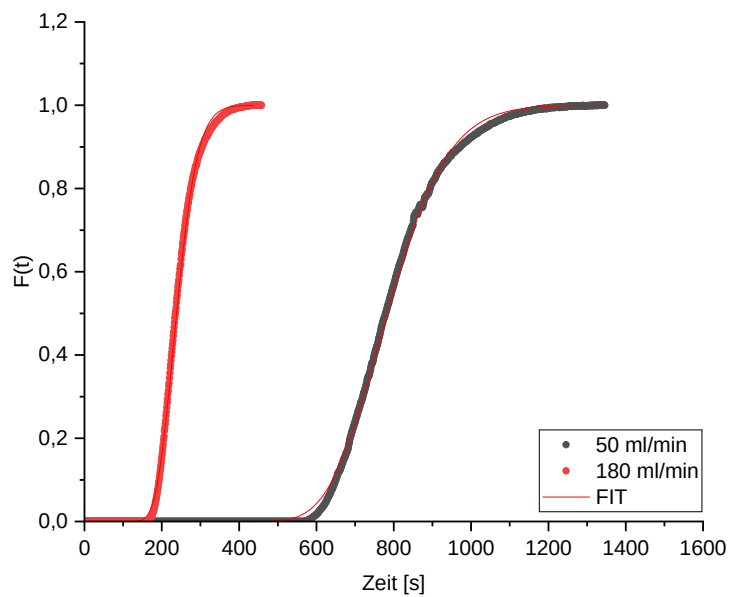


Abbildung 71: Verweilzeitsummenfunktion $F(t)_{\text{real}}$ und Daten-Fit für die Messung bei 20 °C und verschiedenen Flussraten, in THF, Pilotreaktor.

Der Daten-Fit zeigt eine gute Übereinstimmung mit der Verweilzeitsummenfunktion $F(t)_{\text{real}}$. Der Daten-Fit bewirkte, dass rückwirkend auch $E(t)_{\text{Theor.}}$ und die in der Gleichung enthaltene Bodensteinzahl Bo und die mittlere Verweilzeit $\bar{t}$ angepasst wurden. Unter Einbeziehung der dimensionslosen Zeit θ wurde eine einheitliche Darstellung der Verweilzeitdichtefunktion bezweckt.

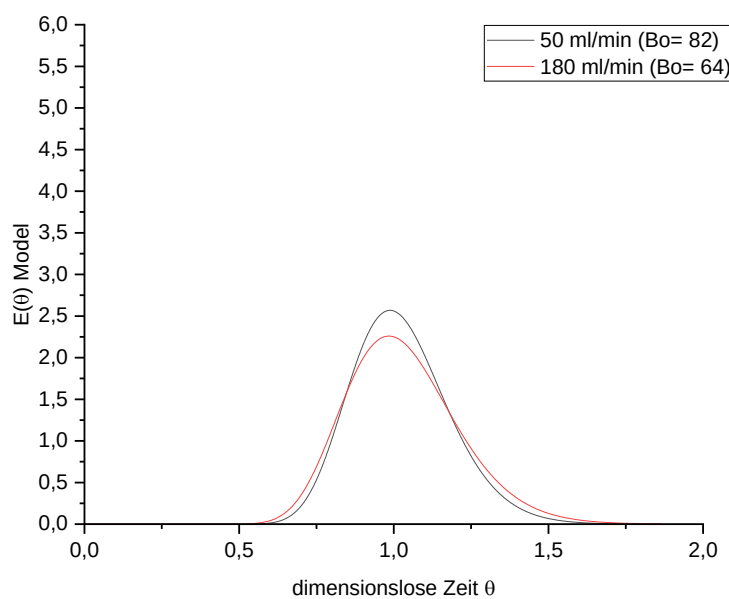


Abbildung 72: Modellierter dimensionsloser Verweilzeitdichtefunktion $E(\theta)$ für die Messung bei 20 °C und verschiedenen Flussraten für jeweils eine Messung, in THF, Pilotreaktor.

Als Ergebnis des Daten-Fits wurde die für die Verweilzeitverteilungsmessung gewünschte Bodensteinzahl Bo und die mittlere Verweilzeit $\bar{t}$ erhalten. In *Tabelle 13* sind die Ergebnisse der Verweilzeitverteilungsmessung im mit Zink-Granulat gepackten Pilotreaktor aufgelistet.

Tabelle 13: Ergebnisse der Verweilzeitverteilungsmessung für verschiedene Flussraten, in THF, Pilotreaktor.

Temperatur [°C]	Fluss- rate [ml/min]	Hydrodynamische VWZ [s]	Mittlere VWZ $\bar{t}$ [s]	$\Delta+/-$ [s]	$\Delta+/-$ [%]	Boden- steinzahl Bo []	Std.-Abweichung Bo []
20/20	50	600	716	116	19	87	8
	180	167	212	46	27	69	16

Ein Blick in *Tabelle 13* zeigt, dass zwischen der hydrodynamischen und der mithilfe der Verweilzeitverteilungsmessung ermittelten mittleren Verweilzeit $\bar{t}$ eine große Differenz vorliegt, die sich in einer prozentualen Abweichung von 19 bzw. 27 % äußert. Dies soll mit der nachfolgenden Abbildung veranschaulicht werden.

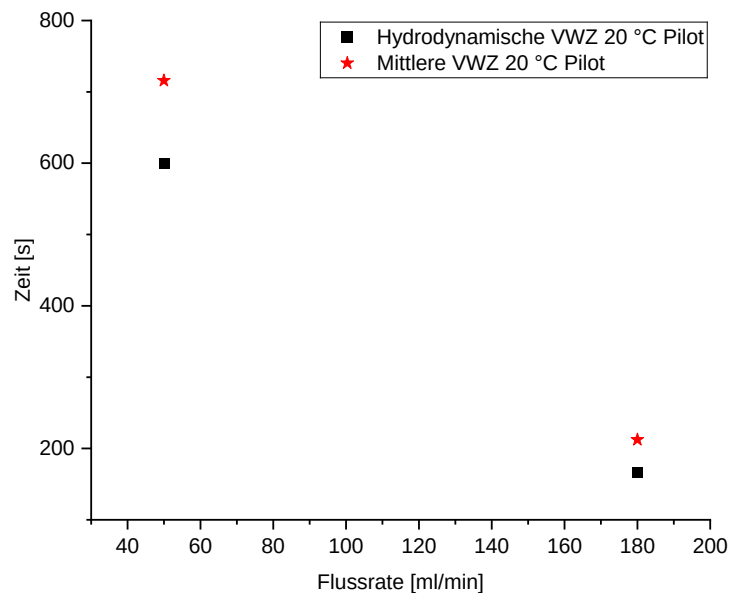


Abbildung 73: Vergleich der hydrodynamischen VWZ τ mit der mittleren VWZ $\bar{t}$ für die Messungen in THF bei 20 °C, Pilotreaktor.

Die Verweilzeitverteilungsmessung liefert in diesem Fall die höheren Verweilzeiten. Des Weiteren sind verglichen mit den Laboruntersuchungen deutlich niedrigere Bodensteinzahlen ermittelt worden, was auf ein größeres Maß der Rückvermischung durch erhöhte Dispersion zurückzuführen ist. Mit steigender Flussrate ist zudem ein Absinken der Bodensteinzahl zu beobachten, wobei an dieser Stelle berücksichtigt werden sollte, dass lediglich ein kleines Prozessfenster von zwei Flussraten betrachtet wurde und nicht der gesamte zur Verfügung stehende Flussratenbereich.

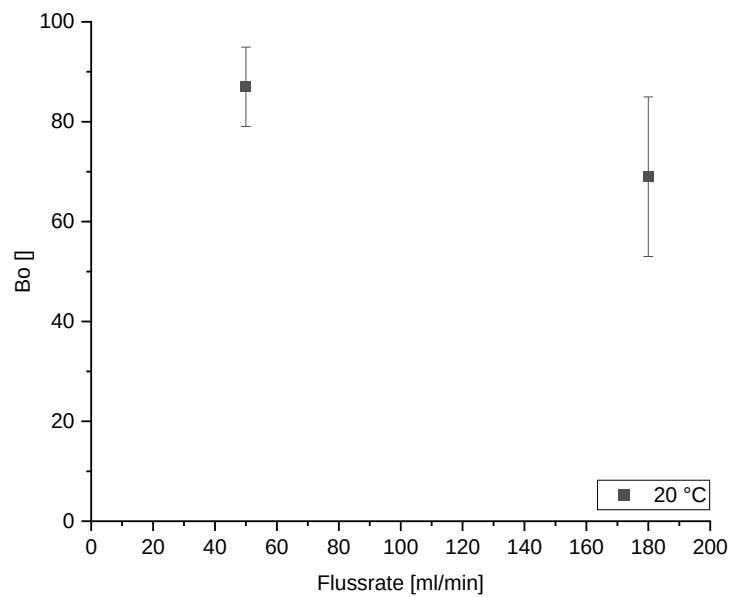


Abbildung 74: Abhängigkeit der Bo -Zahl inklusive Standard-Abweichung KnocPP von der Flussrate bei 20 °C, in THF, Pilotreaktor.

Die großen Unterschiede der Bodensteinzahl zwischen Labor- und Pilotreaktor lassen sich gut mithilfe der dimensionslosen Verweilzeitdichtefunktion $E(\theta)$, wie sie in *Abbildung 75* zu sehen ist, aufzeigen.

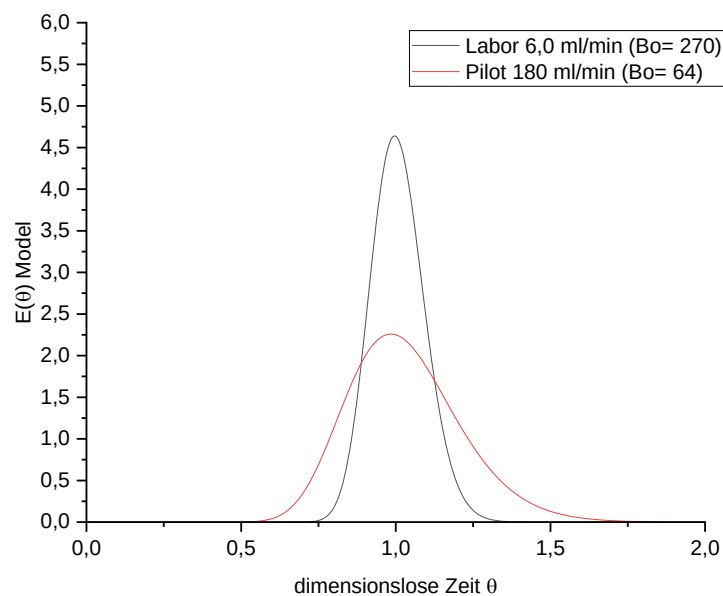


Abbildung 75: Vergleich der modellierten dimensionslosen Verweilzeitdichtefunktion $E(\theta)$ für jeweils eine Messung bei 20 °C im Labor- und Pilotreaktor. Laborreaktor= 2,79 min VWZ, Pilotreaktor= 2,78 min VWZ, in THF.

Es ist klar erkennbar, dass im Falle des Pilotreaktors eine deutlich breitere Verweilzeitverteilung vorliegt, welche sich letztlich in niedrigeren Bodensteinzahlen äußert. Die axiale Dispersion ist diesbezüglich

gegenüber dem konvektiven Stofftransport nicht zu vernachlässigen. Der Grund für dieses Verhalten liegt vermutlich in der unterschiedlichen Geometrie der Zink-Packung. Während im Laborreaktor die Zn-Packung eine zylindrische Geometrie einnimmt, liegt sie im Pilotreaktor als Ring vor. Der Ringspalt, der im Pilotreaktor mit Zink-Granulat befüllt wurde, führte möglicherweise zu einem ungleichmäßig gepackten Zn-Bett und somit zu einer ungleichmäßigen Durchströmung des Fluids in axiale Richtung (*Abbildung 251 in Abschnitt 11 Anhang*). Eine ungleichmäßige Durchströmung des Festbetts kann durch Kurzschlussströmung und Totvolumen verursacht werden. Erstere entsteht durch ein ungleichmäßig gefülltes Festbett, letztere durch blockierte Bereiche im Festbett, die nur schwach durchströmt werden. Im Falle des Pilotreaktors ist anhand der Verweilzeitdichtefunktion $E(t)_{\text{real}}$ (*Abbildung 76*), die aus der gemessenen $F(t)_{\text{real}}$ -Funktion errechnet wurde, ein Tailing auf der rechten Seite der Verteilung zu erkennen.

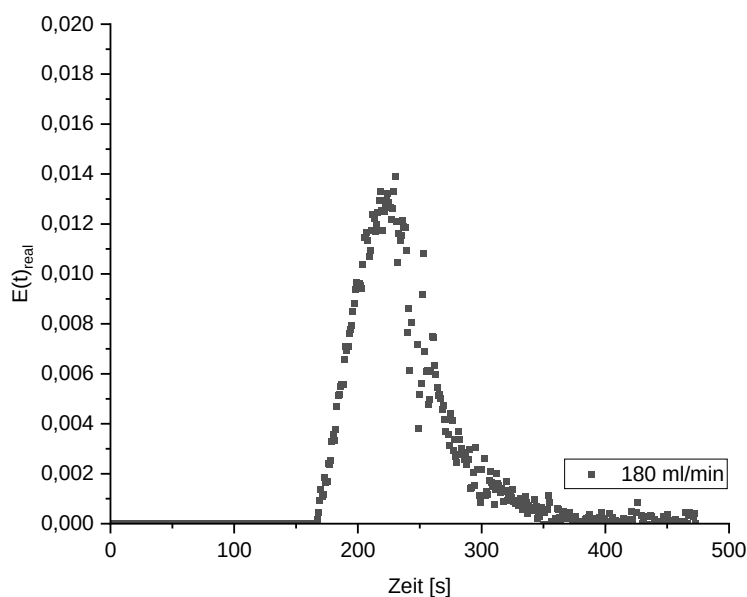


Abbildung 76: Verweilzeitdichtefunktion $E(t)_{\text{real}}$ mit Tailing, berechnet aus $F(t)_{\text{real}}$ bei 20 °C und 180 ml/min, in THF, Pilotreaktor.

Das Tailing wurde durch einen verzögerten Austrag der Tracerlösung verursacht.^{45,49} Diese Abweichung vom Idealverhalten führte auch zu der Differenz der hydrodynamischen Verweilzeit τ von der mittleren Verweilzeit $\bar{t}$. Hinsichtlich der reaktionstechnischen Beurteilung anhand der Verweilzeitverteilungsmessung respektive der Bodensteinzahl zeigt der Laborreaktor gegenüber dem Pilotreaktor bessere Strömungseigenschaften im gepackten Zn-Bett. Nichtsdestotrotz kann im Falle des Pilotreaktors von einem Strömungsverhalten wie in einem Strömungsrohr ausgegangen werden, wobei das Maß der Rückvermischung nicht zu vernachlässigen und ein Einfluss auf die Produktqualität nicht auszuschließen ist. Die Auswirkungen auf die durchgeführten Synthesen werden in den späteren Abschnitten noch einmal aufgegriffen.

8.1.3 Zusammenfassung der Verweilzeitverteilungsmessung unter nicht reaktiven Bedingungen

Sowohl die Verweilzeitverteilungsmessungen im RZnX-Laborreaktor als auch im entsprechenden Pilotreaktor konnten unter nicht reaktiven Bedingungen erfolgreich durchgeführt werden. In beiden Reaktorsystemen ermöglichte der Messaufbau eine schnelle und unkomplizierte Messung des Verweilzeitverhaltens bei unterschiedlichen und flexibel anpassbaren Parameterkombinationen.

Die Verweilzeitverteilungsmessung im Laborreaktor hat gezeigt, dass im Falle einer einheitlichen Manteltemperatur durchgängig hohe Bodensteinzahlen ($Bo = 200$ und größer) erreicht wurden, zudem wurde keine Abhängigkeit von der Flussrate in dem betrachteten Bereich beobachtet. Die Bodensteinzahl ist stark von der Güte der Schüttung abhängig, die Eigenschaften der Partikel wie die Größe sowie die Geometrie stellen wichtige Einflussfaktoren dar. Dies zeigt sich bei der Gegenüberstellung mit einem mit Magnesiumspänen gefüllten Laborreaktor. Die verwendeten Mg-Späne besaßen eine Partikelgröße von $550\text{--}1040\text{ }\mu\text{m}$ und sind damit größer als die Zn-Partikel ($149\text{--}595\text{ }\mu\text{m}$). Bei einer Flussrate von $2,0\text{ ml/min}$ wurde für den Mg gefüllten Reaktor eine Bodensteinzahl von durchschnittlich 160 nachgewiesen.¹⁴⁰ Der mit Zink gefüllte Reaktor lieferte bei gleicher Flussrate eine Bo -Zahl von durchschnittlich 254 . Die kleineren Zn-Partikel führen zu einem geringeren Hohlraumanteil ($Zn = 0,41$; $Mg = 0,51$) und begünstigen so eine gleichmäßigere Packung, was sich in einer größeren Bodensteinzahl äußerte.¹⁴⁰

Wurde der Reaktor mit zwei unterschiedlichen Manteltemperaturen ($20/40\text{ }^{\circ}\text{C}$) betrieben, wie es in einigen Synthesen von Vorteil sein kann, so wurde im untersuchten Flussraten-Bereich eine sinkende Bodensteinzahl mit zunehmender Flussrate festgestellt. Bei der größten untersuchten Flussrate von $10,0\text{ ml/min}$ fand sich das Minimum der Bodensteinzahl ($Bo = 132$). Die unterschiedlichen Manteltemperaturen führten im Falle einer steigenden Flussrate zu einer stärkeren Rückvermischung innerhalb des Zink-Betts. Des Weiteren konnte anhand der Laboruntersuchungen gezeigt werden, dass der für die Verdichtung der Zink-Packung verwendete Vibrationsmotor einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verweilzeitverteilungsmessung hat. Wurde kein Vibrationsmotor eingesetzt, so war eine stärkere Abhängigkeit der Bo -Zahl von der Flussrate zu erkennen, was bei Verwendung des Motors nicht der Fall war. Wurde kein Motor während der Befüllung des Reaktors mit Zink eingesetzt, so war das Resultat ein weniger dicht gepacktes Zink-Bett, was zu einem größeren Hohlraumvolumen führte. Dieses machte sich besonders bei niedrigen und hohen Flussraten bemerkbar, indem das Maß der Rückvermischung zunahm. Trotz dieser Einschränkung können Bodensteinzahlen > 100 erreicht werden. Die Lösemittelvariation von THF zu DMF führte bei steigender Flussrate zu einem Absinken der Bodensteinzahl. Das Maß der Rückvermischung respektive die Dispersion stieg in DMF mit zunehmender Flussrate. Werden RZnX-Bildungsreaktionen in DMF durchgeführt, so sollten im Sinne der Verweilzeitverteilung und zur Minimierung der Rückvermischung niedrige Flussraten angestrebt werden. Ungeachtet dessen werden auch in DMF hohe Bodensteinzahlen erreicht ($Bo > 150$). Aus der Perspektive der reaktionstechnischen Untersuchung mithilfe der Verweilzeitverteilungsmessung kann DMF als alternatives Lösemittel für die Bildung von zinkorganischen Halogeniden genutzt werden. Der Laborreaktor zeigt zusammenfassend sehr gute Strömungseigenschaften, die sich in hohen Bodensteinzahlen ausdrücken lassen, was auf ein Fließverhalten ähnlich dem eines Strömungsrohres schließen lässt, in dem der Einfluss der Dispersion gering ist. Der konvektive Stofftransport dominiert diesbezüglich die axiale Dispersion.

Im Pilotreaktor wurden weniger Parameterkombinationen betrachtet, dennoch lässt sich festhalten, dass eine deutlich breitere Verweilzeitverteilung verglichen mit den Laboruntersuchungen vorliegt. Die breitere Verteilung äußerte sich in deutlich niedrigeren Bodensteinzahlen ($Bo < 100$), die auf eine stärkere Rückvermischung hinweisen. Dieses Verhalten kann sich mit der unterschiedlichen Geometrie der Zink-Packung erklären lassen. Im Laborreaktor liegt eine zylindrisch geformte Zn-Packung vor, während sie im Pilotreaktor als Ring betrachtet werden kann. Der Ringspalt führt möglicherweise zu einem ungleichmäßig gepackten Zn-Bett bzw. zu einer ungleichmäßigen Durchströmung des Fluids durch die Packung, was durch den experimentellen Nachweis eines Totvolumens bestätigt werden konnte. Im Falle einer Mg-Schüttung wurde ein ähnliches Verhalten festgestellt. Dort wurde eine Bodensteinzahl von < 60 nachgewiesen. Mit steigender Flussrate wurde zusätzlich ein Absinken der Bodensteinzahl ($Bo = 87 \rightarrow 69$) beobachtet. Trotz der niedrigeren Bodensteinzahl im Falle des Pilotreaktors kann von einem Strömungsverhalten ähnlich dem eines Strömungsrohres ausgegangen werden.

Zusammenfassend lieferten die Verweilzeitverteilungsmessungen im Labor- und Pilotreaktor eine gute Ausgangslage für die geplanten $RZnX$ -Bildungsreaktionen. Die angestrebte enge Verweilzeitverteilung (hohe Bodensteinzahl) konnte in beiden Reaktorsystemen experimentell nachgewiesen werden. Die enge Verteilung sollte sich in hohen Produktausbeuten äußern, da das Maß der Rückvermischung gering ist, was wiederum das Auftreten von ungewünschten Nebenreaktionen, v.a. der Wurtz-Kupplungsreaktion, unterdrückt. Da die Dispersion im Pilotreaktor stärker ausgeprägt ist, ist eine ausgeprägtere Wurtz-Kupplung zu erwarten, die die Produktqualität respektive die $RZnX$ -Ausbeute mindert.

An dieser Stelle sei erwähnt, dass die Untersuchung der Verweilzeitverteilung lediglich unter nicht reaktiven Bedingungen durchgeführt wurde. Unter reaktiven Bedingungen ist aufgrund des Zn-Verbrauchs, bedingt durch die Bildungsreaktion, ein hochdynamisches Festbett zu erwarten, welches Einfluss auf das Strömungsverhalten sowie die Bodensteinzahl nimmt. Entsprechende Untersuchungen unter reaktiven Bedingungen wurden bei der Grignard-Reagenz-Bildung ($RMgX$) von *Deitmann et al.* durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass die Verweilzeitverteilungsmessung unter reaktiven Bedingungen zu deutlich niedrigeren Bodensteinzahlen führte. Während bei einer Flussrate von 2,0 ml/min die Bodensteinzahl unter unreaktiven Bedingungen einen Wert von 160 lieferte, wurde unter reaktiven Bedingungen ein Absinken der Bodensteinzahl auf $Bo = 40$ beobachtet.¹⁴¹ Es ist daher davon auszugehen, dass die Bodensteinzahlen im Falle der $RZnX$ -Bildung ebenfalls deutlich niedriger ausfallen würden.

8.2 Kontinuierliche Synthese zinkorganischer Halogenide im Labormaßstab

8.2.1 Umsetzung von Standardkonzentrationen: 0,5 M organisches Halogenid

Nachdem die reaktionstechnische Beurteilung des Labor- und Pilotreaktors mithilfe der Verweilzeitverteilungsmessung erfolgreich durchgeführt wurde, bestand das Ziel darin, die Implementierung der $RZnX$ -Bildungsreaktion unter kontinuierlicher Prozessführung vorzunehmen. Die Synthese der zinkorganischen Halogenide erfolgte ausschließlich mithilfe der Direktsynthese aus metallischem Zink und einem in Lösung befindlichen organischen Halogenid. Für die Umsetzung wurden verschiedene organische Halogenide eingesetzt, die sich in ihrem organischen Rest, aber auch in dem Halogenid-Atom unterscheiden. So sollte einerseits die Herstellung einer möglichst breiten Produktpalette an zinkorganischen Halogeniden

ermöglicht werden, andererseits sollte durch die Variation der Halogenid-Atome die Änderung der Reaktivität auf die Bildungsreaktion untersucht werden. Im Zuge der Bildungsreaktion wurden zusätzlich verschiedene Lösemittel und deren Einfluss auf die Bildungsreaktion sowie der Nebenproduktbildung betrachtet. Damit die Synthese vollständig kontinuierlich ablaufen konnte, wurde eine Zink-Nachführvorrichtung verwendet, die es erlaubt, während der Synthese portionsweise dem $RZnX$ -Laborreaktor frisches Zink zuzuführen. Die Beurteilung der Synthesen erfolgte auf analytischer Grundlage durch Bestimmung des RX -Umsatzes und der $RZnX$ -Ausbeute. Ersterer wurde durch eine GC-Messung, letztere durch manuelle Titration durchgeführt. Die durchgeführten Synthesen sollen zeigen, wie die skalierbare kontinuierliche Syntheseentwicklung zu einer "on demand"-Produktion einer breiten Palette an Organozinkhalogeniden führen kann. Der vollständige Umsatz des eingesetzten organischen Halogenids sowie eine hohe Ausbeute an Zinkorganyl bei maximalem Durchsatz standen im Fokus der Untersuchungen.

Der erste Untersuchungspunkt von Interesse adressiert die effiziente Aktivierung der Zink-Oberfläche, was für eine erfolgreiche und mit hohen Ausbeuten verbundene $RZnX$ -Bildungsreaktion essenziell ist. Für diesen Zweck wurde die Synthese von Benzylzinkbromid in THF betrachtet. Das dafür eingesetzte Benzylbromid zählt zu den reaktiven organischen Halogeniden in der $RZnX$ -Bildungsreaktion. Die Untersuchung wurde anhand von drei verschiedenen Szenarien durchgeführt: **1.** Keine Aktivierung, **2.** eine rein mechanische und **3.** eine rein chemische Aktivierung. Für die mechanische Aktivierung wurde der am Reaktor befestigte Vibrationsmotor verwendet, der auch für die Verdichtung der Zink-Packung während des Füllvorgangs zuständig war. Im Falle der chemischen Aktivierung wurde auf eine Aktivierungslösung bestehend aus Chlortrimethylsilan (0,6 M) und 1-Brom-2-chlorethan (0,24 M) in THF zurückgegriffen, die vor Beginn der Synthese durch das Zn-Bett gepumpt wurde.

Wurde keine Aktivierung der Zn-Packung vorgenommen, so wurde ein langsamer Abfall der organischen Halogenid-Konzentration und ein entsprechend schleppender Anstieg der Benzylzinkbromid-Konzentration beobachtet. Die folgende Abbildung verdeutlicht dies.

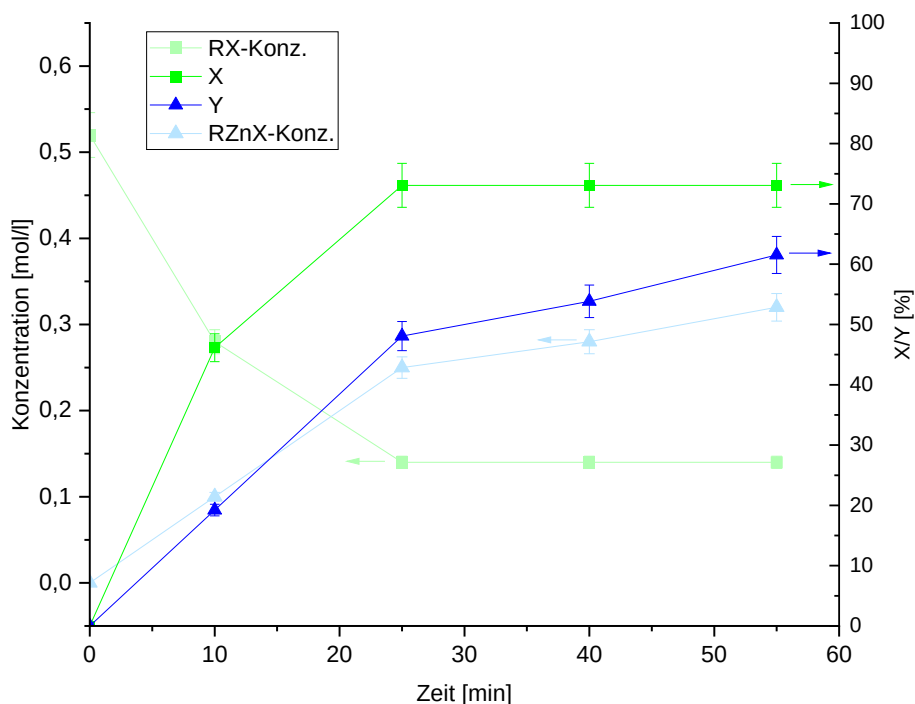


Abbildung 77: Umsetzung einer 0,5 M Benzylbromid-Lösung in THF bei 40 °C und 4,0 ml/min, ohne vorherige Zn-Aktivierung.

Ein vollständiger Umsatz wurde im betrachteten Zeitraum nicht erreicht, der Umsatz erreichte ein Plateau von 73 %. Die Ausbeute an BenzylZnBr lag zu diesem Zeitpunkt mit 62 % in einem entsprechend niedrigen Bereich. Die Untersuchung zeigt, dass für die effiziente Synthese zinkorganischer Halogenide eine vorherige Aktivierung des Zn-Granulats unerlässlich ist. Daraufhin wurde der Fokus auf die mechanische und chemische Aktivierung gelegt. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Effizienz beider Aktivierungsmethoden, wobei Umsatz und Ausbeute als Beurteilungskriterium herangezogen wurden. Es wurden jeweils zwei reaktive und zwei reaktionsträge Ausgangsverbindungen betrachtet (BenzylBr und AllylBr vs. 2-ChlorbenzylCl und BenzylCl). Die Parameter der Synthesen sind innerhalb einer Verbindung für beide Aktivierungsmethoden identisch.

Tabelle 14: Vergleich der beiden untersuchten Aktivierungsmethoden für reaktive (1, 2) und reaktionsträge Ausgangsverbindungen (3, 4).

#	RX	Kriterium	Mech. Akt. [%]	Chem. Akt. [%]
1	BenzylBr	Umsatz RX	100	100
		Ausbeute RZnX	91	93
2	AllylBr	Umsatz RX	100	100
		Ausbeute RZnX	77	80
3	2-ChlorbenzylCl	Umsatz RX	90	100
		Ausbeute RZnX	81	98
4	BenzylCl	Umsatz RX	0	77
		Ausbeute RZnX	0	61

Werden zunächst die beiden reaktiven Ausgangsverbindungen (BenzylBr und AllylBr) betrachtet, so ist festzustellen, dass zwischen der mechanischen und der chemischen Aktivierung nur geringe Unterschiede existieren. In beiden Umsetzungen führte die mechanische Aktivierung zu einem sofortigen Reaktionsstart bei

Ergebnisse und Diskussion

Kontakt der organischen Halogenid-Lösung mit dem Zn-Granulat, was schließlich einen vollständigen Umsatz ermöglichte. Die BenzZnBr- und AllylZnBr-Ausbeute ist für beide Aktivierungsmethoden vergleichbar, die chemische Aktivierungsmethode erreichte jedoch geringfügig höhere Werte. In nachfolgender Abbildung ist beispielhaft der Temperaturverlauf der BenzZnBr-Synthese mit vorheriger mechanischer und chemischer Aktivierung gegenübergestellt. Zur besseren Vergleichbarkeit werden lediglich T1 und T4 dargestellt.

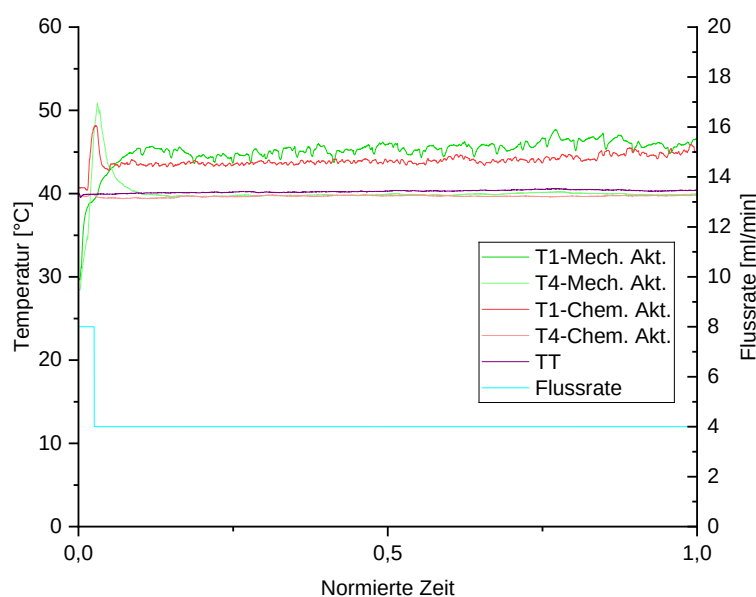


Abbildung 78: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M BenzylZnBr in THF mit vorangegangener mechanischer und chemischer Aktivierung des Zink-Granulats, Reaktionstemperaturen nur anhand von T1 und T4 gezeigt.

Der Temperaturverlauf beider Synthesen unterscheidet sich nur geringfügig voneinander. Im Falle der mechanischen Aktivierung (T1-Mech. Akt. und T4-Mech. Akt.) wurde zunächst ein Anstieg in T4 beobachtet. Nach Reduktion der Flussrate fiel die Temperatur im Bereich von T4 ab, während T1 einen Anstieg zeigte und sich im weiteren Verlauf der Synthese im Bereich von 45 °C bewegte. Die Synthese, der die chemische Aktivierung (T1-Chem. Akt. und T4-Chem. Akt.) des Zink-Granulats vorausging, zeigte direkt zu Beginn einen Temperaturanstieg in T1, während sich T4 durchgängig bei Thermostatbadtemperatur bewegte. Die Temperaturen der Synthese mit chemischer Aktivierung zeigten in T1 eine geringfügig niedrigere Wärmeentwicklung als bei der Vergleichssynthese mit vorgeschalteter mechanischer Aktivierung. Dennoch lieferte die Synthese mit chemischer Aktivierung einen überaus stabilen Temperaturverlauf. Werden reaktionsträge Ausgangsverbindungen, wie es die Benzylchloride darstellen eingesetzt, so sind signifikantere Unterschiede im Umsatz und der Ausbeute auszumachen. Bei der Umsetzung von 2-ChlorbenzylCl konnte durch die mechanische Aktivierung kein vollständiger Umsatz des eingesetzten organischen Halogenids erreicht werden. Der Umsatz stieg im Verlauf der Synthese langsam an, was eine geringe aktive Zn-Oberfläche vermuten lässt. Nach einer Synthesezeit von 90 min betrug der Umsatz 90 %. Analog zum Umsatzverlauf, war auch bei der RZnX-Ausbeute ein langsamer Anstieg zu verzeichnen. Der Einsatz der chemischen Aktivierungslösung lieferte hingegen von Beginn an, nach dem Verstreichen der dreifachen Verweilzeit, einen

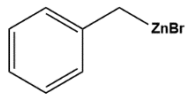
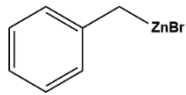
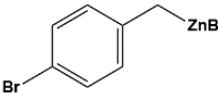
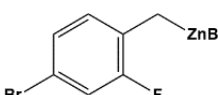
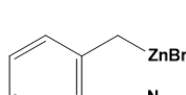
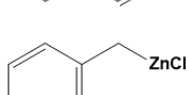
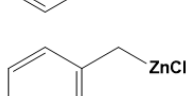
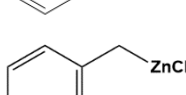
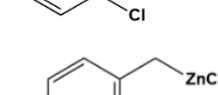
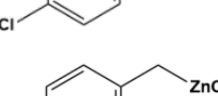
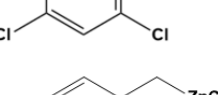
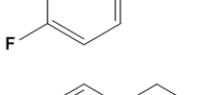
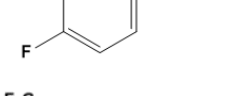
vollständigen Umsatz an organischem Halogenid und eine hohe Ausbeute an Zinkorganyl von 98 %. Die reaktionsträglichste Verbindung dieser Untersuchung stellt das Benzylchlorid dar. Diesbezüglich sind die Unterschiede beider Aktivierungsmethoden am größten. Während mit der mechanischen Aktivierung kein Reaktionsstart respektive Umsatz nachgewiesen werden konnte, führte die chemische Aktivierung zu einem Reaktionsstart und lieferte einen Umsatz von 77 %. Die Gegenüberstellung der vier organischen Halogenide, umgesetzt mithilfe der mechanischen und chemischen Aktivierung, zeigt anschaulich, dass die mechanische Aktivierung lediglich für reaktive Ausgangsverbindungen geeignet ist. Die wesentlich effizientere Aktivierungsmethode stellt aber die Verwendung der chemischen Aktivierungslösung dar. Da sie durch den kontinuierlichen Prozess aus dem Reaktor ausgetragen wird, besteht keine Gefahr einer Produktverunreinigung. Trotz der schlechteren Aktivierungseigenschaften des Vibrationsmotors, ist der Einsatz desselben für die Synthese von zinkorganischen Halogeniden von Vorteil. Bereits während der Befüllung des Reaktors mit Zn-Granulat wird die Zn-Packung mithilfe der Vibration des Motors verdichtet. So kann im Schnitt bis zu 30 % mehr Zink-Granulat im Reaktor eingefüllt werden. Bei gleichem Reaktorvolumen führt die höhere Zinkmasse zu einer potenziell höheren aktiven Zn-Oberfläche und ermöglicht somit eine effizientere $RZnX$ -Synthese. Durch den geringeren Hohlraumanteil wird zudem die $RZnX$ -Bildungsreaktion begünstigt, wohingegen die Wurtz-Kupplungsreaktion unterdrückt wird. Eine größere aktive Zn-Oberfläche ermöglicht zudem einen höheren Durchsatz an organischer Halogenid-Lösung. Während der Synthese sorgt der Vibrationsmotor zusätzlich für ein Verschließen sich bildender Hohlräume in der Zink-Packung, bedingt durch den Zinkverbrauch im Laufe der Umsetzungsreaktion. Da der Großteil der Reaktion erfahrungsgemäß in der unteren Reaktorhälfte abläuft, ist dort der Zinkverbrauch respektive die Neigung zur Hohlraumbildung am größten. Um dennoch eine Nachführung frischen Zinks, die von oben erfolgt, während laufender Synthese ermöglichen zu können, ist ein Verschließen der Hohlräume im unteren Reaktorbereich vonnöten.

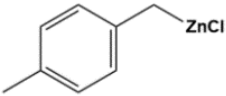
Die ersten Untersuchungen im Rahmen der Synthese zinkorganischer Halogenide können wie folgt zusammengefasst werden: Die chemische Aktivierung wurde bei der Synthese von zinkorganischen Verbindungen der mechanischen Aktivierung vorgezogen. Des Weiteren wurde der Einsatz des Vibrationsmotors für ein dicht gepacktes Zn-Bett und der Verschließung entstehender Hohlräume während der $RZnX$ -Synthese verwendet.

Im Nachfolgenden wird zunächst die Herstellung von benzyllischen zinkorganischen Verbindungen aufgezeigt. Der Zugang erfolgte sowohl durch die reaktiven Bromide wie auch durch weniger reaktive Chloride. Alle organischen Halogenide wurden als 0,5 M Ausgangslösung in den entsprechend angegebenen Lösemitteln eingesetzt. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Synthese von diversen Benzylzink-Halogeniden, die unter optimierten Reaktionsbedingungen erhalten wurden. Der analytische Nachweis von Umsatz und Ausbeute erfolgte frühestens nach dem dreifachen Versteichen der Verweilzeit zur Gewährleistung eines stationären Zustandes. Die Synthesen S5, S10, S13 und S14 wurden von Kai Dahms im Rahmen seiner Bachelorarbeit durchgeführt.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 15: Optimierte Reaktionsbedingungen für die kontinuierliche Synthese benzylicher RZnX-Verbindungen im Labormaßstab, Startmaterial 0,5 mol/l.

#	RZnX	LM	Flussrate [ml/min]	VWZ [min]	Temperatur TT [°C]	X [%]	Konz. [mol/l]	Y [%]
S1		THF	10,0	1,3	40	100	0,47	93
S2		2-MeTHF	4,0	3,3	40	100	0,44	88
S3		THF	10,0	1,3	40	100	0,49	98
S4		THF	10,0	1,3	40	100	0,50	100
S5		THF	9,0	1,4	40	100	0,47	95
S6		THF	0,66	19,7	60	99	0,45	91
S7		2-MeTHF	2,0	6,5	70	100	0,47	95
S8		THF	1,5	8,7	55	100	0,49	99
S9		THF	1,3	10,0	64	100	0,47	94
S10		THF	3,5	3,7	55	100	0,47	94
S11		DMF	1,0	13,0	65	100	0,45	89
S12		2-MeTHF	1,0	13,0	65	94	0,46	92
S13		DMF	2,0	6,5	80	100	0,45	91

#	RZnX	LM	Flussrate [ml/min]	VWZ [min]	Temperatur TT [°C]	X [%]	Konz. [mol/l]	Y [%]
S14		DMF	3,0	4,3	70	100	0,45	90

Die Umsetzung von Benzylbromid (S1) zum entsprechenden zinkorganischen Halogenid stellte die erste untersuchte Synthese dar. Diese wurde zunächst bei verschiedenen Flussraten betrachtet, um den maximal möglichen Durchsatz zu ermitteln. Die mechanische Aktivierung führte zu einem sofortigen und ausgeprägten Reaktionsstart, was anhand der Temperatur (T1) in *Abbildung 79* nachvollzogen werden kann. T1 stellt dabei das unterste der im Laborreaktor befindlichen Thermoelemente dar, T4 entsprechend das oberste. TT stellt wiederum die Thermostatbadtemperatur dar.

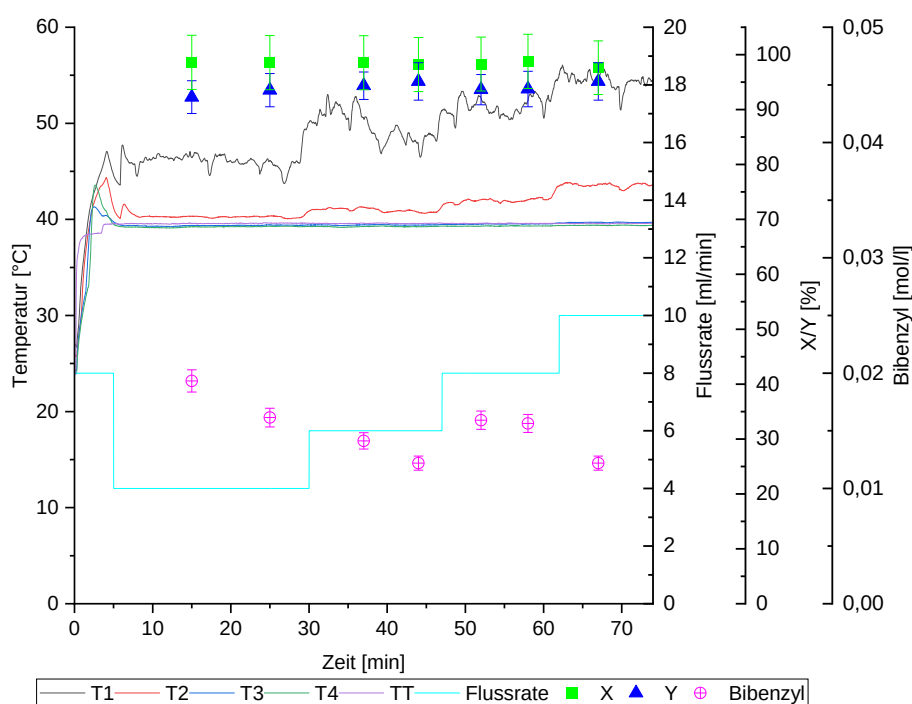


Abbildung 79: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M BenzylZnBr in THF mit variierender Flussrate.

Bei einer Thermostatbadtemperatur von 40 °C und einer Flussrate von 4,0 ml/min, was einer Verweilzeit von 3,3 min entspricht, konnte ein nahezu vollständiger Umsatz des eingesetzten organischen Halogenids (X= 99 %) nachgewiesen werden, während die Ausbeute mit einem Durchschnittswert von 93 % ermittelt wurde. Mit der Erhöhung der Flussrate ist ein Temperaturanstieg im untersten Reaktorbereich (T1) verknüpft. Des Weiteren wurde eine sinkende Tendenz der Wurtz-Kupplungsbildung zum Bibenzyl beobachtet. Die Reduktion der Verweilzeit führte zu einer sinkenden Tendenz des Umsatzes. Bei der größten untersuchten Flussrate von 10,0 ml/min (VWZ= 1,3 min) wurde der niedrigste Umsatz nachgewiesen. Dennoch zeigte die BenzylBr-Umsetzung das Potenzial einer hoch produktiven Synthese mit der Möglichkeit einer hohen Flussrate respektive einer geringen Verweilzeit für die Umsetzung des organischen Halogenids. Aus diesem

Ergebnisse und Diskussion

Grund wurde eine weitere Untersuchung durchgeführt, die jedoch bei einer durchgängig hohen Flussrate von 10,0 ml/min betrieben wurde, wie es in *Abbildung 80* zu sehen ist. Aufgrund der geringen Verweilzeit sowie der Erkenntnisse aus der vorab untersuchten Umsetzung, wurde als Aktivierungsmethode die chemische Aktivierung gewählt, da diese eine größere aktive Zn-Oberfläche ermöglicht, was insbesondere bei geringen Verweilzeiten von Bedeutung ist.

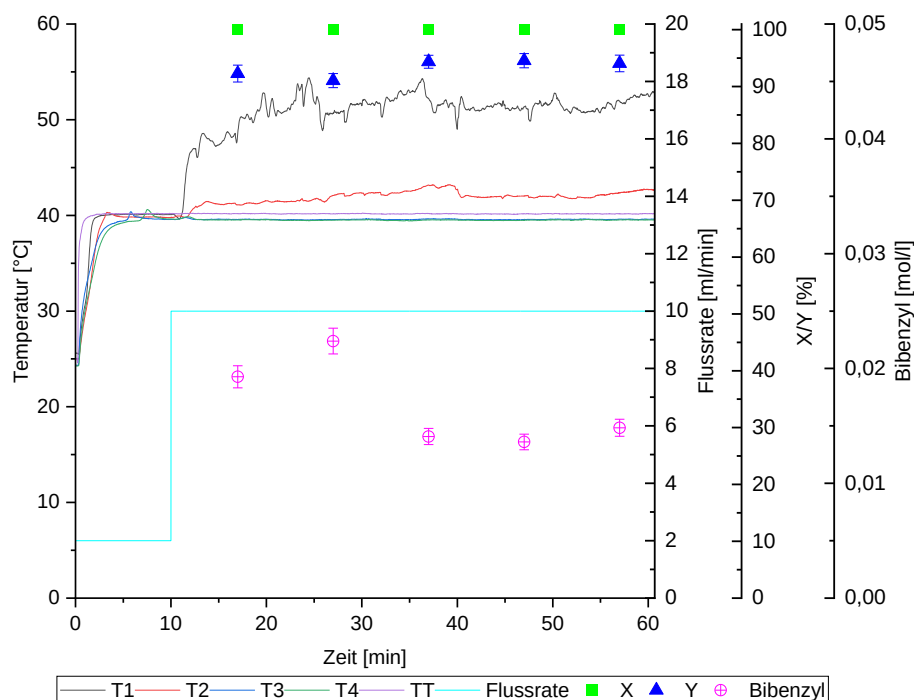


Abbildung 80: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M BenzylZnBr in THF (S1) bei durchgängig hoher Flussrate.

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen konnte ein vollständiger Umsatz des Startmaterials nachgewiesen werden, der über die gesamte Synthese aufrechterhalten wurde. Das zinkorganische Halogenid wurde hingegen mit einer Ausbeute von durchschnittlich 93 % hergestellt, was hinsichtlich der kurzen Verweilzeit als besonders positiv gewertet werden kann. Die Bildung des Wurtz-Kupplungsproduktes wurde während der Synthese weitestgehend unterdrückt. Bibenzyl wurde lediglich in geringen Konzentrationen von maximal 0,02 mol/l nachgewiesen. Da nicht nur eine hochproduktive Synthese, sondern auch Aspekte der Nachhaltigkeit von Interesse sind, wurde in S2 eine Variation des Lösemittels von THF zu 2-MeTHF, was als grüne Alternative gehandelt wird, da es aus nachwachsenden Rohstoffen gewonnen werden kann, durchgeführt.^{146,147} Der Temperaturverlauf für die Synthese bei konstanter Flussrate ist in *Abbildung 81* gezeigt.

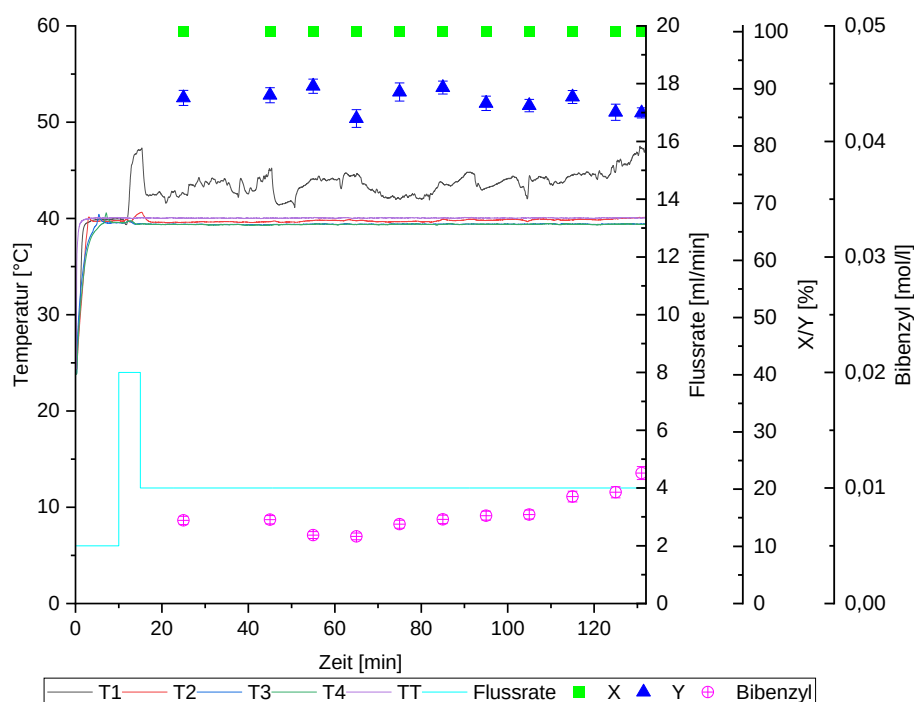


Abbildung 81: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M BenzylZnBr in 2-MeTHF (S2) bei konstanter Flussrate.

Die Synthese bestätigt die mögliche Nutzung von 2-MeTHF als alternatives Lösemittel im Falle der BenzZnBr-Synthese. Über den gesamten Synthesezeitraum von knapp zwei Stunden wurde ein vollständiger Umsatz des eingesetzten Benzylbromids nachgewiesen. Die Ausbeutebestimmung der einzelnen entnommenen Proben lieferte Werte zwischen 85 % und 90 %, die Schwankungen sind somit gering. Die durchschnittliche Ausbeute belief sich auf 88 %. Die Wurtz-Kupplungsreaktion zum Bibenzyl wurde in 2-MeTHF stärker als in THF unterdrückt, das Nebenprodukt wurde lediglich in Spuren nachgewiesen. Die Wahl des Lösemittels nimmt demnach Einfluss auf die Neigung zur Wurtz-Kupplungsreaktion. Die untersuchten Parameter sind mit einer Verweilzeit von 3,3 min und einer Thermostatbadtemperatur von 40 °C identisch zu denen der als Vergleich herangezogenen BenzZnBr-Synthese in THF, wie sie in *Abbildung 79* zu Beginn der Synthese gezeigt wurden. Es konnte ebenfalls ein vollständiger Umsatz des organischen Halogenids nachgewiesen werden, die Konzentration respektive die Ausbeute an Benzylzinkbromid ist mit 88 % niedriger als bei der Vergleichssynthese in THF ($Y = 93\%$). Die beiden darauffolgenden Verbindungen (S3 und S4) adressieren die Synthese von mehrfachhalogenierten Benzylzinkbromiden. Die jeweils erste Synthese wurde bei verschiedenen Flussraten durchgeführt, um deren Einfluss auf Umsatz und Ausbeute zu ermitteln. Es zeigte sich, dass beide Ausgangsverbindungen aufgrund ihrer hohen Reaktivität mit einer niedrigen Verweilzeit von 1,3 min vollständig umgesetzt werden konnten. In beiden Synthesen ist anhand des entsprechenden Temperaturverlaufes in *Abbildung 82* und *Abbildung 83* eine ausgeprägte Wärmefreisetzung im jeweils unteren Reaktorbereich zu erkennen. Durch die effiziente Wärmeabfuhr des Laborreaktors wurde eine Akkumulation der Wärme vermieden, die freigesetzte Wärme konnte in ausreichendem Maße abgeführt werden, wodurch die Synthesen sicher betrieben werden konnten.

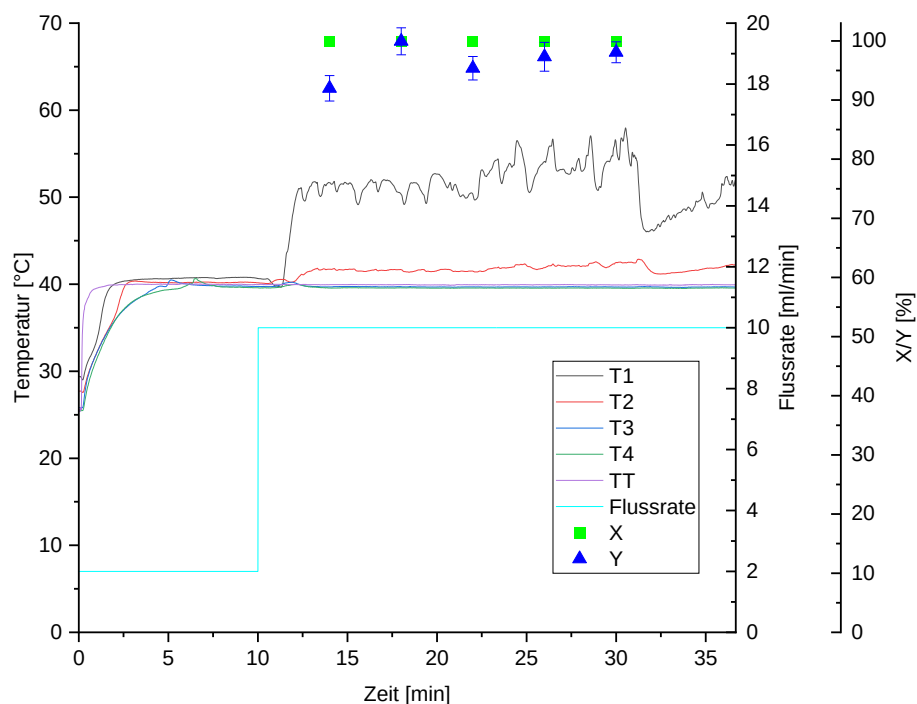


Abbildung 82: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M 4-BrombenzylZnBr in THF (S3) bei hoher Flussrate.

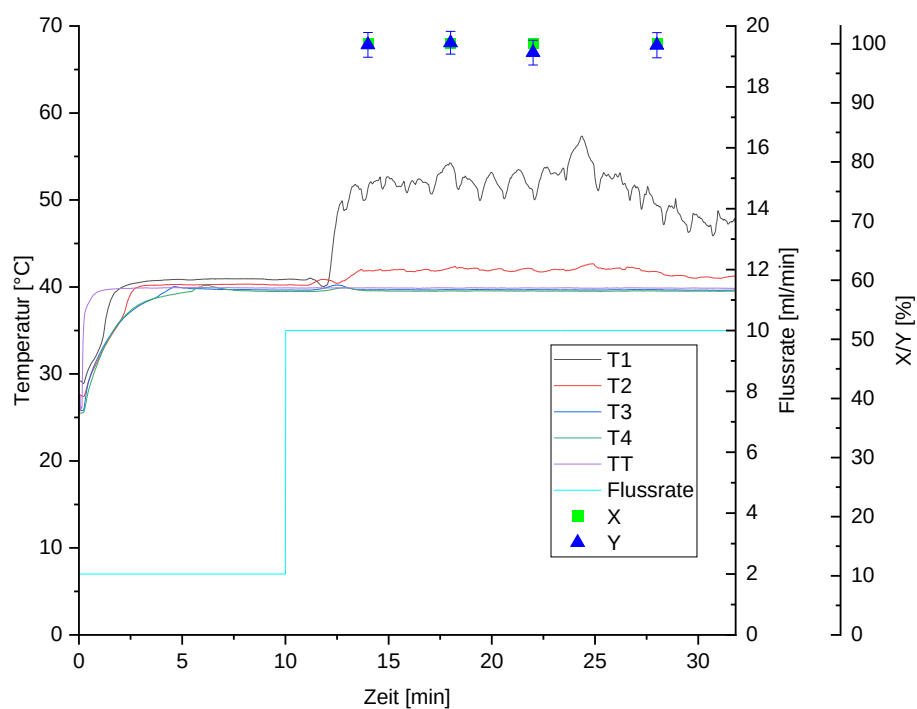


Abbildung 83: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M 4-Brom-2-fluorbenzylZnBr in THF (S4) bei hoher Flussrate.

Im Falle der 4-BrombenzylZnBr-Synthese (S3, *Abbildung 82*) wurde in der ersten Probe, die nach dem dreifachen Verstreichen der Verweilzeit entnommen wurde, ein vollständiger Edukt-Umsatz nachgewiesen. Die Ausbeute lieferte einen Wert von 92 %. Der Umsatz des organischen Halogenids blieb in den Folgeproben unverändert, die Ausbeute steigerte sich allerdings auf durchschnittlich 98 %. In Anbetracht dessen ist davon auszugehen, dass der erste Wert einen Ausreißer darstellt, der nicht das volle Potenzial der Synthese

widerspiegelt. Auch wenn die Probe nach dem dreifachen Verstreichen der Verweilzeit gezogen wurde, ist davon auszugehen, dass der stationäre Zustand aufgrund der hohen Flussrate noch nicht erreicht wurde. Die Synthese von 4-Brom-2-fluorbenzylZnBr (S4, *Abbildung 83*) lieferte von Beginn an eine hohe Ausbeute an Zinkorganyl sowie einen durchgängig vollständigen Umsatz. In beiden Synthesen genügte aufgrund der hohen Reaktivität der Ausgangsverbindungen eine geringe Verweilzeit von 1,3 min für das Erreichen hoher Ausbeuten von 98 % und 100 %. Beide Synthesen sind somit als extrem erfolgreich einzustufen. Wie in *Tabelle 14* bereits angedeutet wurde, zeigen Benzylchloride im Vergleich zu den entsprechenden Bromiden eine deutlich geringere Reaktivität, was an dieser Stelle nochmals mithilfe von Reaktionsparametern untermauert wird. In *Abbildung 84* ist der Temperaturverlauf für die Synthese von Benzylzinkchlorid in THF (S6) aufgezeigt.

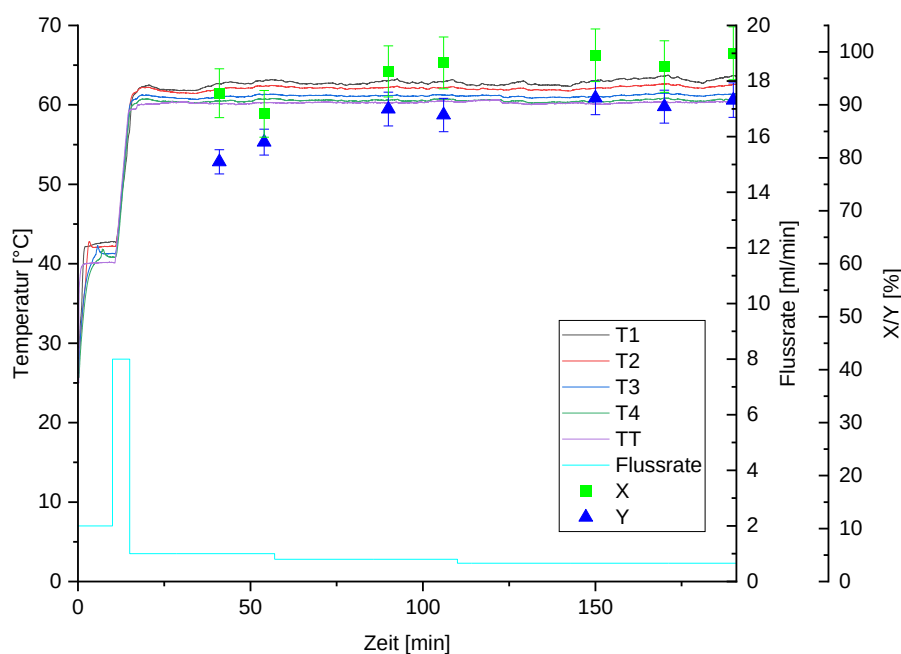


Abbildung 84: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M BenzylZnCl in THF (S6) bei verschiedenen Flussraten.

Während der Bildungsreaktion wurde nur wenig Wärme freigesetzt, die Temperaturen T1-T4 bewegten sich allesamt in der Nähe der Thermostadtemperatur. Die Umsetzung von Benzylchlorid in THF war prinzipiell machbar, allerdings wurde erst mit einer deutlich höheren Verweilzeit von knapp 20 min (Flussrate= 0,66 ml/min) in Kombination mit einer Thermostadtemperatur von 60 °C ein nahezu vollständiger Umsatz des eingesetzten Halogenids erreicht. Mit Zunahme der Verweilzeit ist ein Anstieg in Umsatz wie auch Ausbeute zu erkennen. Aufgrund der geringen Reaktivität von Benzylchlorid konnte keine Bildung von Bibenzyl nachgewiesen werden. Die Änderung des Lösemittels von THF auf 2-MeTHF hatte bei der Synthese von BenzylZnCl (S7) nicht nur einen positiven Effekt auf die Nachhaltigkeit, sondern auch auf die Umsetzungsreaktion selbst. Die entsprechende Synthese ist in *Abbildung 85* gezeigt.

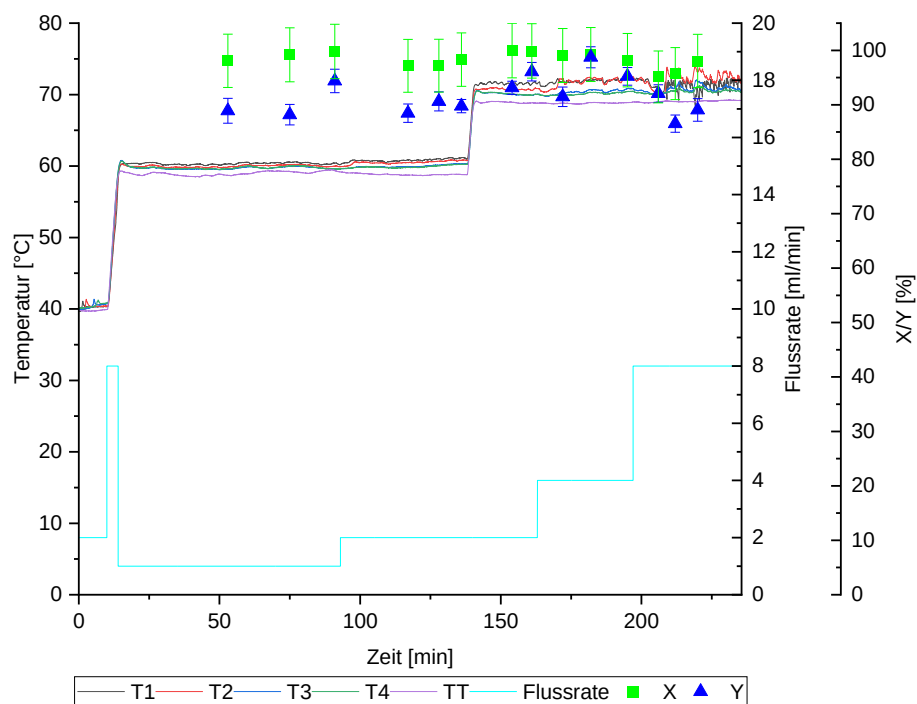


Abbildung 85: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M BenzylZnCl in 2-MeTHF (S7) bei verschiedenen Flussraten.

Der Wechsel auf 2-MeTHF (S7) ermöglichte die Umsetzung bei einer deutlich höheren Flussrate bzw. niedrigerer Verweilzeit. Bei einer Flussrate von 1,0 ml/min (VWZ= 13,0 min) konnte bereits ein Umsatz von 99 % nachgewiesen werden. Bei der Vergleichssynthese in THF wurde bei identischen Parametern ein Umsatz von 90 % nachgewiesen. Die Steigerung der Flussrate auf 2,0 ml/min unter Beibehaltung der Thermostadtbadtemperatur (60 °C) führte zu einem Abfall des Umsatzes. Die Tatsache des höheren Siedepunktes von 2-MeTHF (78 °C) gegenüber THF (65 °C) ermöglichte die Umsetzung bei einer höheren Thermostadtbadtemperatur, die sich in diesem Fall günstig auf die Bildungsreaktion auswirkte. Die Erhöhung der Thermostadtbadtemperatur um 10 °C bei unveränderter Flussrate (2,0 ml/min) lieferte schließlich einen vollständigen Umsatz des Ausgangsmaterials sowie eine Ausbeute an Zinkorganyl von 95 %. Die Bildung des Wurtz-Kupplungsproduktes konnte nicht nachgewiesen werden, vermutlich wurde dieses durch die Verwendung von 2-MeTHF nahezu vollständig unterdrückt. Die weitere Erhöhung der Flussrate auf 4,0 bzw. 8,0 ml/min wirkten sich jedoch negativ auf die Umsetzungsreaktion aus, ein sinkender Umsatz, gefolgt von einer abnehmenden Ausbeute wurden beobachtet. Durch die mehr als doppelt so hohe Flussrate (0,66 ml/min vs. 2,0 ml/min) wurde in 2-MeTHF ein höherer Durchsatz ermöglicht. Die Umsetzung von ein- bzw. zweifach chlorierten Benzylchloriden, wie sie in S8 bis S10 aufgelistet sind, stellen eine Erweiterung zur vorgestellten Benzylzinkchlorid-Synthese dar. Befindet sich eine elektronenziehende Gruppe in ortho-Stellung, so wird die Insertionsreaktion begünstigt, wie die Synthese von 2-Chlorbenzylzinkchlorid (S8) und 2,4-Dichlorbenzylzinkchlorid (S10) zeigen. Verglichen mit der Synthese von Benzylzinkchlorid (S6) konnte zum Erreichen eines vollständigen Umsatzes eine höhere Flussrate bzw. geringere Verweilzeit und eine niedrigere Thermostadtbadtemperatur gewählt werden. Die Ausbeuten wurden mit 99 bzw. 94 % in einem sehr guten Bereich nachgewiesen. Befindet sich ein elektronenziehender Substituent in p-Stellung, wie es bei 4-Chlorbenzylchlorid der Fall ist (S9), so hat dies keinen nennenswert positiven Effekt auf die Umsetzungsreaktion.

Wie bei der Benzylchlorid-Umsetzung auch, wurde eine erhöhte Thermostadtemperatur benötigt. Dennoch konnte eine hohe Ausbeute von 94 % erreicht werden. Die 4-Fluorbenzylchlorid-Umsetzung lieferte in THF nur geringe Ausbeuten. Aus diesem Grund wurde das Lösemittel auf DMF und 2-MeTHF umgestellt. In *Abbildung 86* ist der Temperaturverlauf für die Synthese in DMF aufgezeigt.

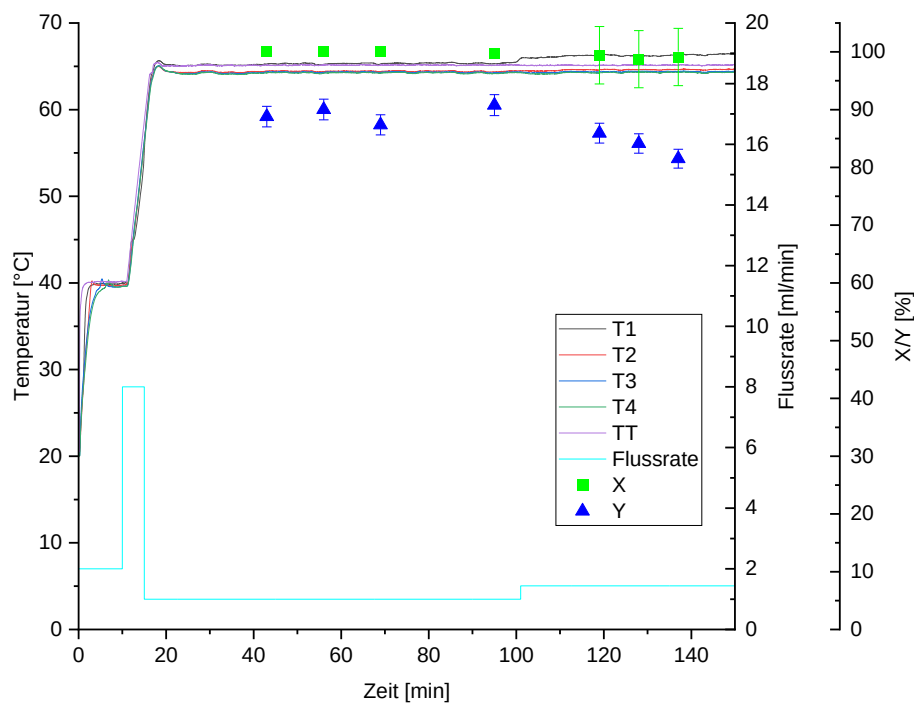


Abbildung 86: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M 4-FluorbenzylZnCl in DMF (S11) bei jeweils verschiedenen Flussraten.

Die Synthese in DMF (S11, *Abbildung 86*) lieferte bei einer Thermostadtemperatur von 65 °C und einer Verweilzeit von 13,0 min (Flussrate= 1,0 ml/min) einen vollständigen Umsatz des organischen Halogenids, während die Ausbeute mit einem Wert von 89 % nachgewiesen wurde. Die Erhöhung der Flussrate führte zu einem sinkenden Umsatz sowie einer abfallenden Ausbeute. Die Reduktion der Verweilzeit wirkte sich demnach negativ auf die Bildungsreaktion aus. Der Einfluss der Änderung des Lösemittels von DMF auf 2-MeTHF soll mithilfe der nachfolgenden *Abbildung 87* gezeigt werden. Die Umsetzung in 2-MeTHF (S12) wurde zunächst bei den gleichen Start-Parametern durchgeführt.

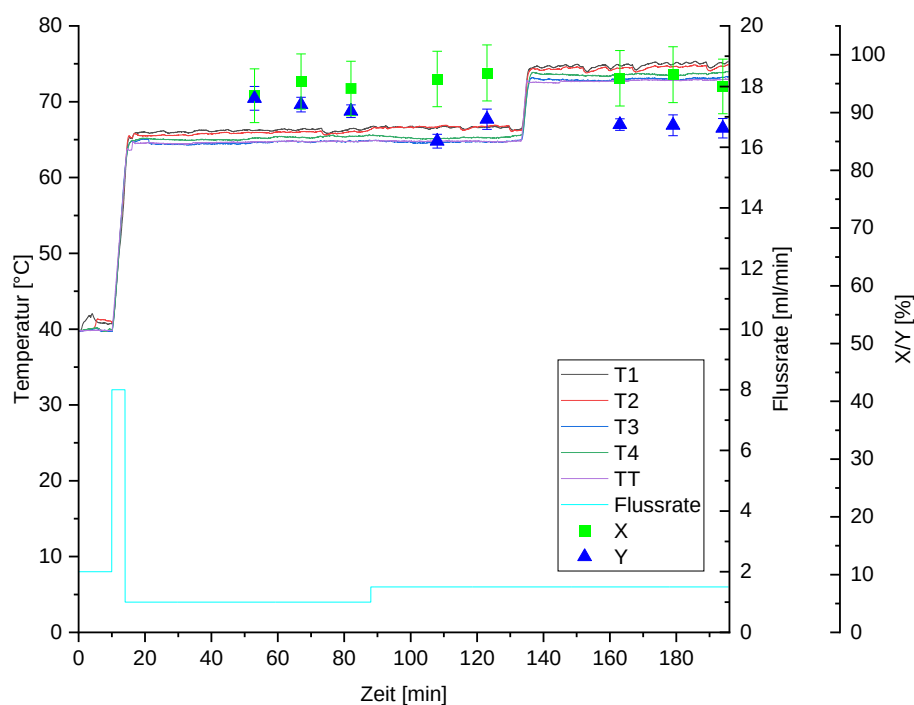


Abbildung 87: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M 4-FluorbenzylZnCl in 2-MeTHF (S12) bei jeweils verschiedenen Flussraten.

Identische Start-Parameter zur Synthese in DMF lieferten einen unvollständigen Edukt-Umsatz von rund 94 % bei einer geringfügig besseren Ausbeute von 91 %. Eine Steigerung der Flussrate, gefolgt von der Erhöhung der Thermostatbadtemperatur, führten zwar zur Erhöhung des Umsatzes, die Ausbeute konnte dadurch allerdings nicht gesteigert werden. In 2-MeTHF profitierte die 4-FluorbenzylZnCl-Synthese ebenfalls von einer hohen Verweilzeit. Die Synthesen in S5, S13 und S14 zeigen substituierte benzyliche Ausgangsverbindungen abseits der bisher betrachteten halogensubstituierten Verbindungen. Die Umsetzung von 2-(Brommethyl)benzonitril (S5) lieferte bei einer geringen Verweilzeit von 1,4 min (Flussrate= 9,0 ml/min) eine Zinkorganyl-Ausbeute von 95 %. Die Umsetzung war allerdings auch unter Anwendung noch höherer Flussraten möglich. Die nachfolgende *Abbildung 88* zeigt die entsprechende Umsetzung bei einer Thermostatbadtemperatur von 20 °C und einer Flussrate von 15,0 ml/min, die Verweilzeit lag somit bei unter einer Minute (VWZ= 0,87 min).

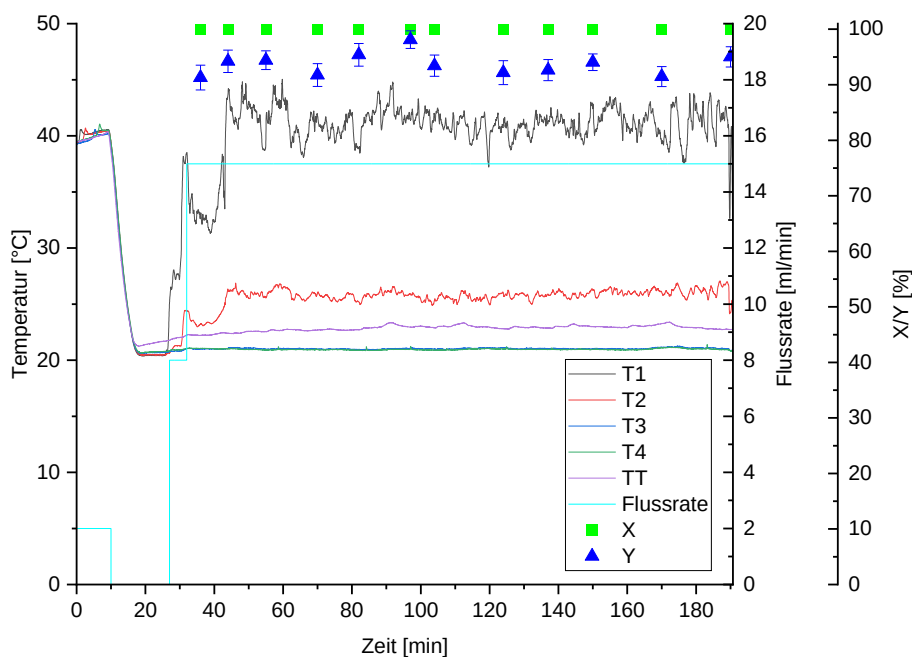


Abbildung 88: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M 2-CyanobenzylZnBr in THF bei durchgängig hoher Flussrate.

Die Abbildung zeigt, dass die Umsetzungsreaktion bei derart hohen Flussraten zu einer ausgeprägten Wärmefreisetzung im unteren Reaktormodul führte. Nichtsdestotrotz wurde ein relativ stabiler Temperaturverlauf aufgezeichnet. Während der gesamten Synthesezeit von rund 160 min wurde durchgängig ein vollständiger Edukt-Umsatz nachgewiesen. Die Ausbeute lag oberhalb von 90 %, zeigte jedoch Schwankungen. Durchschnittlich wurde eine Ausbeute von 94 % erhalten. Die Abbildung zeigt, dass die Synthese von 2-CyanobenzylZnBr auch bei höheren Flussraten in der Lage war, eine zufriedenstellende Ausbeute zu liefern. In *Tabelle 15* sind dennoch die Werte für die Flussrate bei 9,0 ml/min aufgelistet, um eine Vergleichbarkeit mit den später aufgezeigten Pilotsynthesen gewährleisten zu können. Die letzten beiden Verbindungen (S13 und S14) lieferten in THF nur geringe Produktausbeuten, weshalb eine Änderung des Lösemittels zu DMF untersucht wurde. Dafür ist beispielhaft die Synthese von 4-MethylbenzylZnCl (S14) aufgezeigt. In *Abbildung 89* ist die Synthese in THF dargestellt. Es ist deutlich zu erkennen, dass Umsatz und Ausbeute mit Zunahme der Verweilzeit sowie der Thermostatbadtemperatur ansteigen. Erst bei der letzten untersuchten Parametereinstellung von 60 °C Thermostatbadtemperatur und einer Verweilzeit von knapp 18 min wurde ein vollständiger Umsatz des organischen Halogenids nachgewiesen. Die Zinkorganyl-Ausbeute betrug 83 %. Aufgrund der dafür benötigten langen Verweilzeit respektive niedrigen Flussrate wurde die Synthese in DMF transferiert, wie es in *Abbildung 90* gezeigt ist.

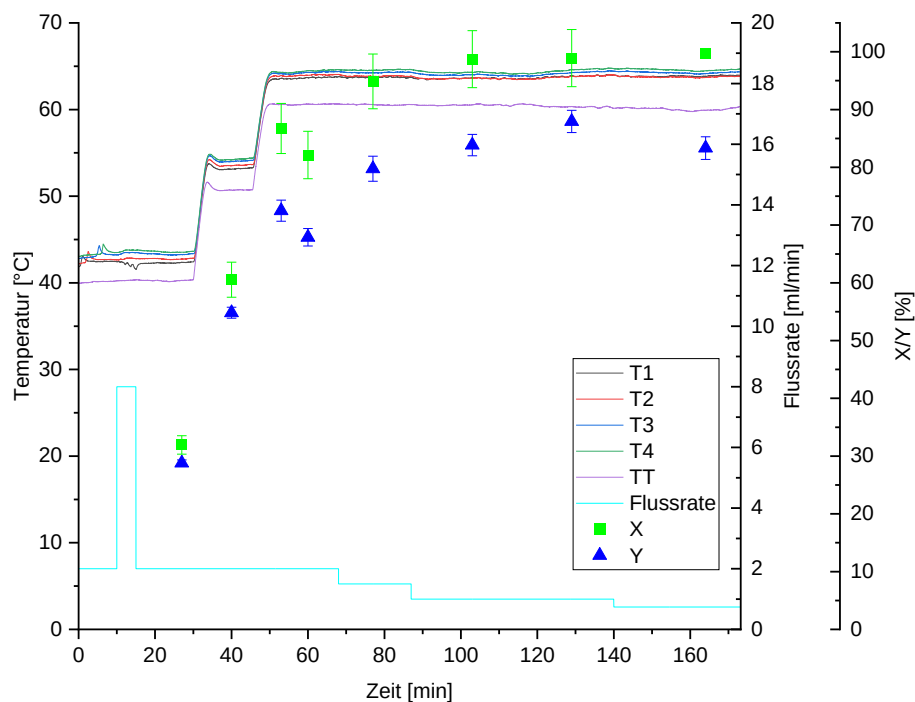


Abbildung 89: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M 4-MethylbenzylZnCl in THF bei verschiedenen Flussraten.

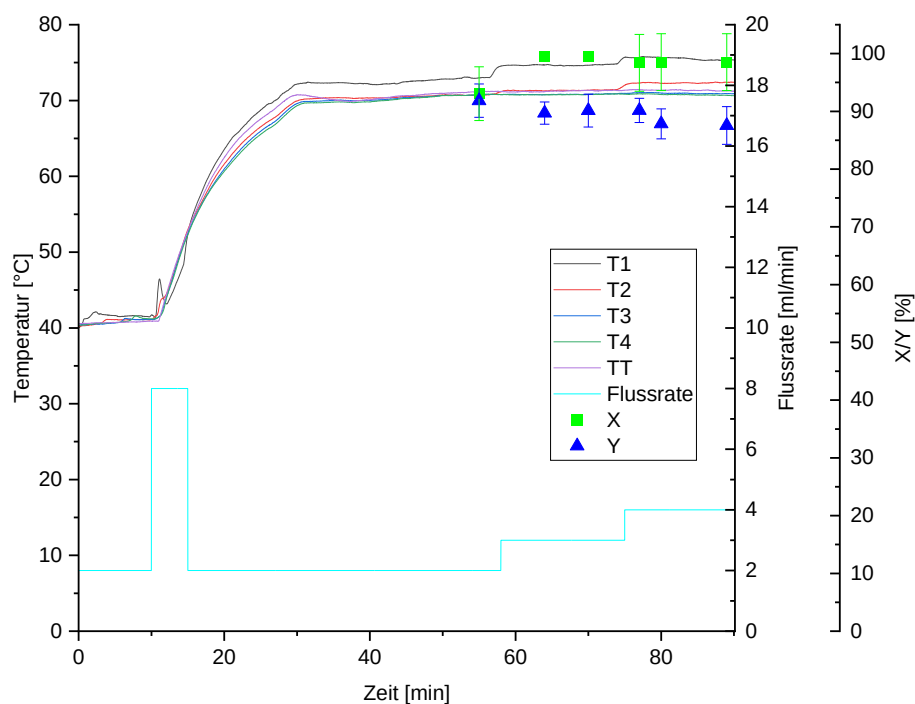


Abbildung 90: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M 4-MethylbenzylZnCl in DMF (S14) bei verschiedenen Flussraten.

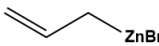
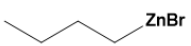
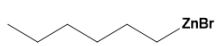
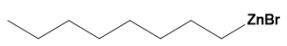
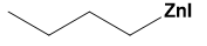
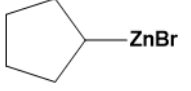
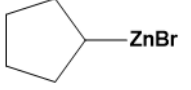
Durch die Verwendung von DMF konnte die Thermostatbadtemperatur auf 70 °C erhöht werden. In Kombination mit einer Flussrate von 3,0 ml/min, was einer Verweilzeit von 4,3 min entspricht, wurde ein vollständiger Umsatz des organischen Halogenids bei einer Zinkorganyl-Ausbeute von 90 % erreicht. Die weitere Flussratenerhöhung führte wiederum zu einem sinkenden Umsatz sowie einer schlechter werdenden

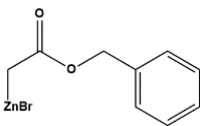
Ausbeute. Mit moderaten Flussraten und relativ hohen Thermostatbadtemperaturen konnten beide Zinkorganyle in guten Ausbeuten von 91 bzw. 90 % synthetisiert werden.

Tabelle 15 zeigt den Reaktivitätsunterschied der eingesetzten organischen Halogenide, wobei Benzylbromide eine höhere Reaktivität als entsprechende Benzylchloride aufweisen. Durch die Wahl elektronenziehender Substituenten in o-Stellung kann die Reaktivität der Halogenide jedoch gesteigert werden. Nicht zu vernachlässigen ist zudem die Wahl eines geeigneten Lösemittels. Wie sich gezeigt hat, hat dieses erheblichen Einfluss auf die Umsetzungs- und Bildungsreaktion, da es Einfluss auf die Löslichkeit des Zinkorganyls und dessen Stabilisierung hat. Des Weiteren sind gesundheitliche Aspekte zu betrachten. So ist beispielsweise die Verwendung von 2-MeTHF der von DMF vorzuziehen, wenn es die Synthese zulässt. Bei den aufgeführten Ergebnissen fällt auf, dass die Ausbeute in der Regel geringer als der Umsatz ausfällt. Dies ist auf Nebenreaktionen zurückzuführen, insbesondere auf die Wurtz-Kupplungsreaktion, aber auch auf die Reaktion des Zinkorganyls mit Sauerstoff und Feuchtigkeit. Oxidations- und Hydrolyseprodukte entstehen nicht zwangsläufig bei der Synthese, sondern können auch bei der Probenahme gebildet werden. Einige der entsprechenden Nebenprodukte lassen sich mit der GC-Analyse nicht nachweisen, doch handelt es sich dabei um typische Reaktionen von metallorganischen Verbindungen. Diese unerwünschten Nebenreaktionen führen zu einer Verringerung der RZnX-Ausbeute.

Da das Ziel u.a. darin bestand, eine möglichst breite Produktpalette an kontinuierlich zugänglichen zinkorganischen Verbindungen zu schaffen, wurde die Umsetzung der organischen Halogenide um weitere Substanzklassen ergänzt, die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt sind.

Tabelle 16: Optimierte Reaktionsbedingungen für die kontinuierliche Synthese verschiedener RZnX-Verbindungen im Labormaßstab, Startmaterial 0,5 mol/l.

#	RZnX	LM	Flussrate [ml/min]	VWZ [min]	Temperatur TT [°C]	X [%]	Konz. [mol/l]	Y [%]
S15	 ZnBr	THF	2,0	6,5	25	100	0,43	87
S16	 ZnBr	DMA ^a	0,5	26,0	90	97	0,39	78
S17	 ZnBr	DMA ^a	0,5	26,0	90	100	0,43	86
S18	 ZnBr	DMA ^a	0,5	26,0	90	100	0,45	89
S19	 ZnI	THF	3,2	4,0	60	100	0,48	96
S20	 ZnBr	DMF	1,3	10,0	70	99	0,45	89
S21	 ZnBr	2-MeTHF	1,0	13,0	75	98	0,45	89

#	RZnX	LM	Flussrate [ml/min]	VWZ [min]	Temperatur TT [°C]	X [%]	Konz. [mol/l]	Y [%]
S22		THF	3,3	4,0	40	n.n.	0,45	90

^a Zugabe von 5 Mol-% Iod bezogen auf RX

Allylische Halogenide, wie Allylbromid (S15), zählen aufgrund der elektronenziehenden Eigenschaften der Doppelbindung zu den reaktiven Ausgangsverbindungen. In *Tabelle 14* wurde bereits gezeigt, dass auch durch die rein mechanische Aktivierung der Zink-Packung ein Reaktionsstart wie auch ein vollständiger Umsatz des organischen Halogenids möglich war. Die Verwendung der chemischen Aktivierung und die Anpassung der Reaktionsparameter erlaubten jedoch eine Optimierung der Synthese hinsichtlich der Ausbeute. Trotz der hohen Reaktivität von Allylbromid gegenüber Zink wurde die Flussrate begrenzt, da andernfalls die freigesetzte Wärme die ungewünschte Wurtz-Kupplungsreaktion zum 1,5-Hexadien begünstigen würde. Aus diesem Grund wurde die Allylzinkbromid-Synthese bei 2,0 ml/min (VWZ= 6,5 min) und einer Thermostatbadtemperatur von 25 °C durchgeführt, wie in *Abbildung 91* zu sehen ist.

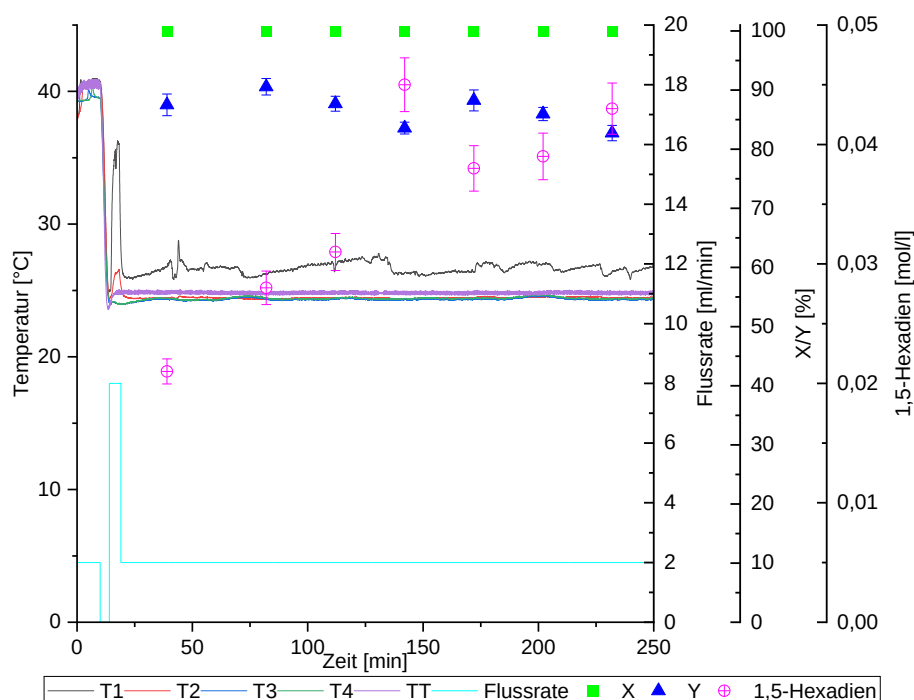


Abbildung 91: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M AllylZnBr in THF (S15) bei gleichbleibender Flussrate.

Aufgrund der niedrigen Flussrate wurde nur moderat Wärme freigesetzt. Die Synthese lieferte über den gesamten Zeitraum einen vollständigen Umsatz des organischen Halogenids. Die hergestellte Allylzinkbromid-Konzentration belief sich auf durchschnittlich 0,43 mol/l, was einer Ausbeute von 87 % entspricht, die 1,5-Hexadien-Konzentration betrug im Mittel 0,035 mol/l. Die Begrenzung der Flussrate wird anhand von

Abbildung 92 deutlich. Sie zeigt die AllylZnBr-Synthese bei höheren Flussraten. Zur Abfuhr der freigesetzten Wärme wurde die Thermostatbadtemperatur auf 15 °C reduziert.

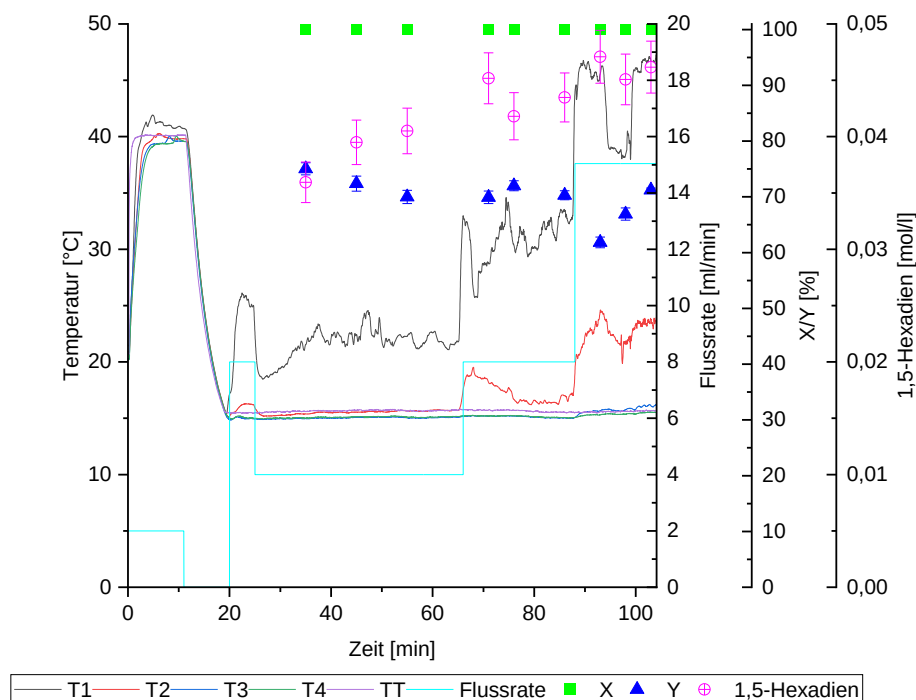


Abbildung 92: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M AllylZnBr in THF bei Steigerung der Flussrate.

Bei Verdopplung der Flussrate auf 4,0 ml/min wurde eine deutlich schlechtere Ausbeute von ca. 72 % nachgewiesen. Mit jeder Flussratenerhöhung wurde eine Abnahme der durchschnittlichen Ausbeute und eine Zunahme der 1,5-Hexadien-Konzentration beobachtet. Im Falle der AllylZnBr-Synthese wirkte sich eine Steigerung der Flussrate respektive eine Reduktion der Verweilzeit negativ auf die AllylZnBr-Ausbeute aus. Dieses Verhalten ist als untypisch anzusehen. Die erhöhte Wärmefreisetzung im Falle der Allylbromid-Umsetzung begünstigte offenbar die Wurtz-Kupplungsreaktion stark.

Aliphatische Bromide, wie sie in S16 bis S18 aufgelistet sind, zeigen im Allgemeinen eine geringe Reaktivität gegenüber der Insertionsreaktion. Die Synthese in THF lieferte bei einer Verweilzeit von 26 min und einer Thermostatbadtemperatur von 60 °C keinen Umsatz an 1-Brombutan. Die besten Ergebnisse wurden bei der Verwendung von DMA als Lösemittel mit dem Additiv Iod (5 mol%) erreicht. Der Umsatz von 1-Brombutan (S16) war mit 97 % unvollständig, wohingegen der Umsatz von 1-Bromhexan und 1-Bromoctan bei identischen Parametern vollständig war. Mit zunehmender Kettenlänge ist ein Anstieg der Produktausbeute zu beobachten. Wird das Bromid jedoch gegen Iodid ausgetauscht (S19), wie es bei 1-Iodbutan der Fall ist, so wurde eine deutlich schneller ablaufende Umsetzungsreaktion beobachtet. Mit einer Verweilzeit von 4,0 min konnte ein vollständiger Umsatz des 1-Iodbutans nachgewiesen werden, die Ausbeute an n-Butylzinkiodid betrug 96 %. Die Synthese von Cyclopentylzinkbromid (S20 und S21) wurde in DMF und 2-MeTHF als Alternative durchgeführt. Dabei wurde festgestellt, dass die Synthese in DMF geringfügig besser abläuft, da eine geringere Verweilzeit und Thermostatbadtemperatur für ähnliche Umsätze und identische

Ausbeuten ausreichen. Allerdings sollte auch hier der Gesundheitsschutz nicht außer Acht gelassen werden.

Abbildung 93 zeigt die Synthese eines Reformatsky-Reagenzes (S22), welches in THF hergestellt wurde.

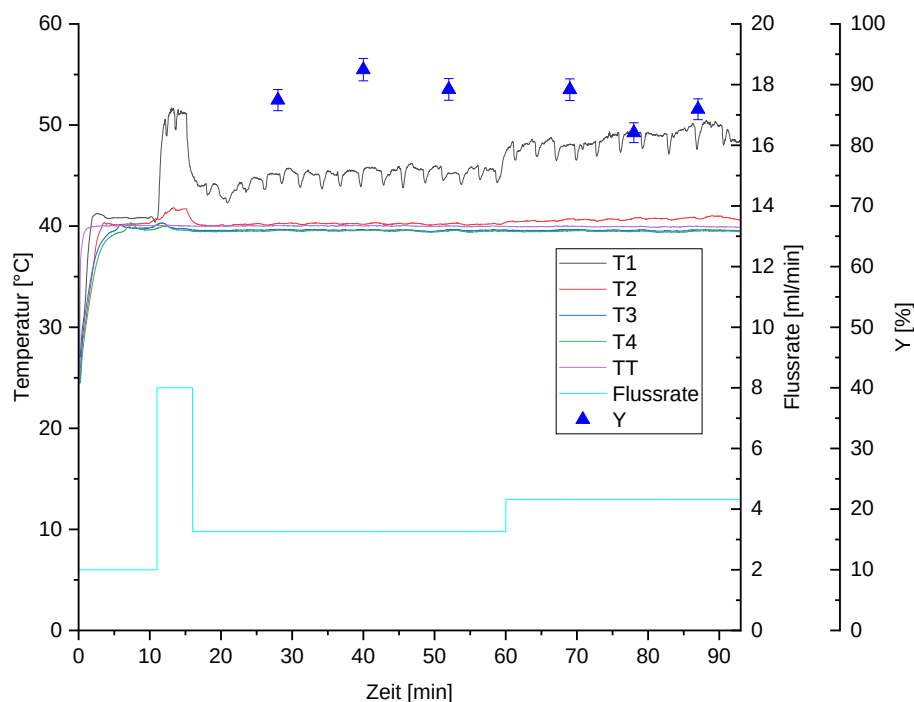


Abbildung 93: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M 2-Benzoyloxy-2-oxoethylZnBr in THF (S22), Umsatz des Ausgangsmaterials nicht nachweisbar.

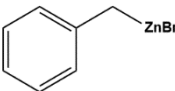
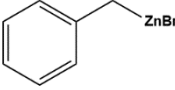
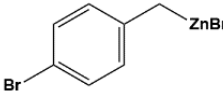
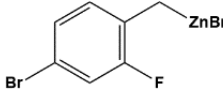
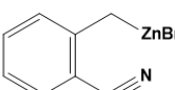
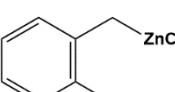
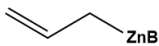
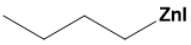
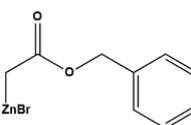
Mit einer Thermostatbadtemperatur von 40 °C und einer Verweilzeit von 4,0 min wurde eine Reformatsky-Reagenz-Ausbeute von durchschnittlich 90 % nachgewiesen. Die Reduktion der Verweilzeit auf 3,0 min führte in der ersten Probe zu einer vergleichbaren Ausbeute, in den darauffolgenden Proben wurde allerdings eine deutlich niedrigere Ausbeute des Reformatsky-Reagenzes nachgewiesen. Es ist davon auszugehen, dass die stärkere Wärmefreisetzung, die durch die höhere Flussrate verursacht wurde, eine ausgeprägtere Nebenproduktbildung mit sich zog. Aus diesem Grund wurden die Parameter bei 40 °C und 4,0 min als Optimum erachtet. Die Auflistung zeigt, dass neben den benzyllischen Zinkreagenzien noch weitere Monozinkorganyle erfolgreich hergestellt werden konnten. Im Falle der aliphatischen Halogenide sollten jedoch die reaktiveren Iod-Verbindungen eingesetzt werden, um höhere Durchsätze zu ermöglichen.

8.2.2 Umsetzung von höheren Ausgangskonzentrationen

Der Großteil der monozinkorganischen Verbindungen, die kommerziell erhältlich sind, sind lediglich als 0,5 M Lösung, zumeist in THF, verfügbar. Davon ausgenommen sind nur wenige Zinkorganyle wie z.B. Methylzinkchlorid (2,0 M in THF) und (1,3-Dioxolan-2-ylmethyl)-zinkbromid (0,6 M in THF). Inwieweit höhere Konzentrationen für synthetische Zwecke zum Einsatz kommen, ist unbekannt. Eine höhere Konzentration an zinkorganischem Halogenid würde allerdings einige Vorteile mit sich bringen. Die höhere Konzentration des Zinkorganyls zieht einerseits eine Einsparung von Lösemittel nach sich, wobei das Einsparpotential abhängig vom jeweils eingesetzten organischen Halogenid ist. Andererseits kann in der Umsetzungsreaktion

der zinkorganischen Halogenide mit einem elektrophilen Substrat eine höhere Produktivität erreicht werden, da höhere Ausgangskonzentrationen beider umzusetzenden Komponenten realisiert werden können, insofern keine Einschränkung der Löslichkeit vorliegt. Des Weiteren wird das Reaktorvolumen besser ausgenutzt, wenn auch höhere Zinkorganyl-Konzentrationen zugänglich sind. Aus diesen Gründen wurde in die Herstellung höher konzentrierter Zinkorganyl-Konzentrationen investiert. *Tabelle 17* liefert eine Auswahl an zinkorganischen Reagenzien, die aus 2,0 M Ausgangslösungen hergestellt wurden, was der vierfachen Konzentration der bisher verwendeten Lösungen und der üblicherweise kommerziell erhältlichen Konzentration entspricht. Die Synthesen H3-H9 wurden von B.Eng. Kai Dahms während seiner Hiwi-Zeit durchgeführt.

Tabelle 17: Reaktionsbedingungen für die kontinuierliche Synthese ausgewählter RZnX-Verbindungen im Labormaßstab, Startmaterial 2,0 mol/l.

#	RZnX	LM	Flussrate [ml/min]	VWZ [min]	Temperatur TT [°C]	X [%]	Konz. [mol/l]	Y [%]
H1		THF	2,5	5,2	10/40	100	1,96	98
H2		2-MeTHF	2,5	5,2	10/40	100	1,91	95
H3		THF	3,0	4,3	35/40	100	1,96	96
H4		THF	4,0	3,3	25	100	1,98	99
H5		THF	5,0	2,6	20	100	1,98	99
H6		THF	1,5	8,7	50	100	2,00	100
H7		THF	4,0	3,3	15	100	1,72	86
H8		THF	3,0	4,3	55	99	1,98	99
H9		THF	2,0	6,5	30	n.n.	1,68	84

Verglichen mit den 0,5 M Ansätzen wurden im Falle der höheren Ausgangskonzentration abgewandelte Parameter für die Flussrate und die Thermostatbadtemperatur verwendet, da sonst eine ausreichende

Ergebnisse und Diskussion

Abfuhr der freigesetzten Wärme nicht gewährleistet werden konnte. So wurde beispielsweise bei der Benzylzinkbromid-Synthese der untere Reaktormantel mit einer Thermostatbadtemperatur von 10 °C, der obere mit 40 °C betrieben. Des Weiteren wurde die Flussrate, verglichen mit dem 0,5 M Ansatz, um ein Viertel gesenkt (von 10 ml/min auf 2,5 ml/min).

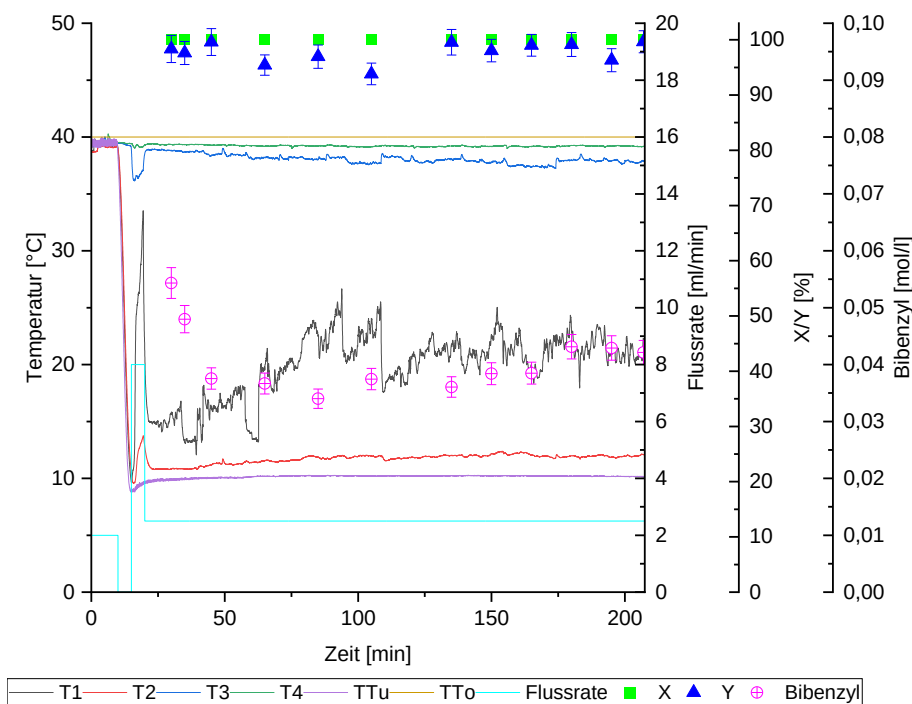


Abbildung 94: Temperaturverlauf für die Synthese von 2,0 M BenzylZnBr in THF (H1) bei konstanter Flussrate.

Die obere Abbildung zeigt eine starke Wärmefreisetzung im unteren Reaktormodul, was die Anpassung der Parameter an die vierfach erhöhte Ausgangskonzentration rechtfertigt. Mit einer Verweilzeit von 5,2 min konnte in THF eine Ausbeute von 98 % BenzylZnBr nachgewiesen werden (H1). Die Bibenzyl-Konzentration zeigte zu Beginn der Synthese erhöhte Werte, im weiteren Verlauf wurde allerdings ein Abfall des Wurtz-Kupplungsproduktes beobachtet, woraufhin Konzentrationen von 0,03 mol/l bis 0,04 mol/l nachgewiesen wurden. Hinsichtlich der hohen Ausgangskonzentration wurde eine geringe Neigung zur Wurtz-Kupplungsbildung festgestellt. Im 0,5 M Ansatz (*Abbildung 80*) wurde eine Bibenzyl-Konzentration von durchschnittlich 0,02 mol/l nachgewiesen. Im Laufe der Synthese wurde weder die Bildung von Niederschlägen beobachtet noch Anzeichen einer Reaktorverstopfung festgestellt. Von einer Überschreitung der Löslichkeit wurde demnach nicht ausgegangen. Wie die Synthese in THF, konnte auch jene in 2-MeTHF (*Abbildung 95*) problemlos durchgeführt werden.

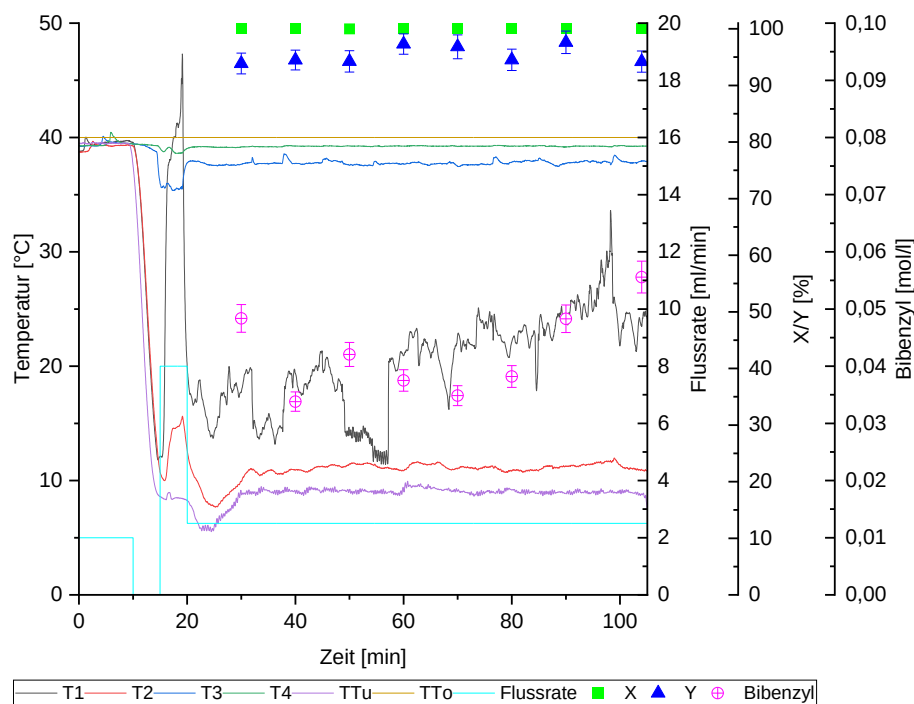


Abbildung 95: Temperaturverlauf für die Synthese von 2,0 M BenzylZnBr in 2-MeTHF (H2) bei konstanter Flussrate.

Identische Parameter zur Synthese in THF lieferten eine geringfügig niedrigere Benzylzinkbromid-Konzentration bzw. Ausbeute von 95 % bei vollständig umgesetztem Benzylbromid. Die Bibenzyl-Konzentration wurde mit einer Konzentration von durchschnittlich 0,04 mol/l nachgewiesen. Trotz der hohen Ausgangskonzentration war in beiden Synthesen die Bildung von hohen Benzylzinkbromid-Konzentrationen möglich. Die Neigung zur Wurtz-Kupplungsproduktbildung wurde dabei in Relation zum 0,5 M Ansatz nicht gesteigert, sondern vielmehr verringert. Um die Auswirkungen einer höheren Konzentration besser bewerten zu können, wurde die Synthese um weitere ausgewählte Verbindungen ergänzt, wobei reaktive organische Halogenide zur Umsetzung gewählt wurden. Die mehrfachhalogenierten Benzylbromide (H3 und H4) wie auch das 2-Brommethylbenzonitril (H5) konnten durch Anpassung der Parameter ebenfalls in sehr hohen Ausbeuten hergestellt werden. Das entsprechende organische Halogenid konnte bei nur einer Passage durch den Reaktor vollständig umgesetzt werden. Insbesondere die Nitril-Verbindung konnte mit einer verhältnismäßig niedrigen Verweilzeit von 2,6 min synthetisiert werden. Die vollständige Umsetzung des weniger reaktiven 2-Chlorbenzylchlorids (H6) benötigte hingegen eine deutlich höhere Verweilzeit von 8,7 min. Trotzdem lieferte die Synthese eine exzellente Ausbeute an 2-Chlorbenzylzinkchlorid von 100 %. Wie in den 0,5 M Ansätzen auch, sollten sich die Synthesen nicht nur auf benzyliche Zinkorganyle beschränken. Aus diesem Grund wurde ebenfalls die Synthese eines allylischen (H7) und aliphatischen Zinkorganyls (H8) sowie die eines Reformatsky-Reagenzes in höheren Konzentrationen betrachtet (H9). Um bei der Synthese von Allylzinkbromid die unerwünschte Wurtz-Kupplungsreaktion möglichst niedrig zu halten, wurde eine Thermostatbadtemperatur von 15 °C gewählt. Die Flussrate wurde stufenweise erhöht. In *Abbildung 96* ist der Temperaturverlauf der entsprechenden 2,0 M-Umsetzung von Allylbromid in THF gezeigt.

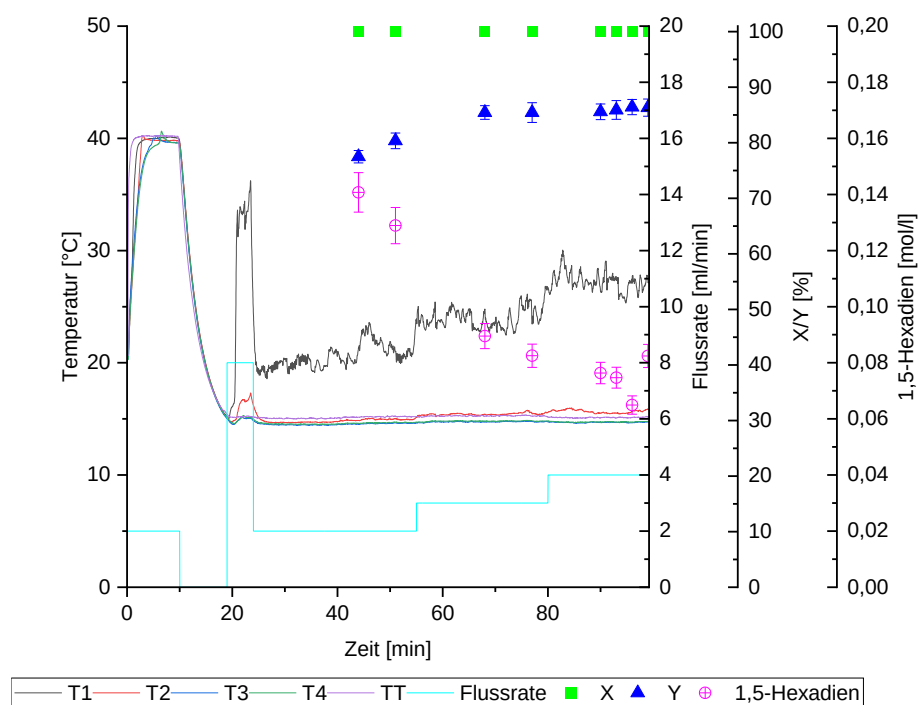


Abbildung 96: Temperaturverlauf für die Synthese von 2,0 M AllylZnBr in THF (H7) bei steigender Flussrate.

Die erste untersuchte Flussrate von 2,0 ml/min ist vergleichbar zur entsprechenden 0,5 M-Umsetzung. Im Falle der erhöhten Konzentration wurde jedoch eine AllylZnBr-Ausbeute von nur 79 % erreicht. Zusätzlich wurde eine stark ausgeprägte Nebenproduktbildung im Sinne der Wurtz-Kupplungsreaktion beobachtet. Die Konzentration des Wurtz-Kupplungsproduktes 1,5-Hexadien wurde mit einem durchschnittlichen Wert von 0,13 mol/l bestimmt. Eine Erhöhung der Flussrate auf 3,0 ml/min (VWZ= 4,3 min) führte zur Ausbeutesteigerung auf 85 %, während die Bildung des Wurtz-Produktes stark unterdrückt wurde. Die nachgewiesene Konzentration belief sich auf 0,09 mol/l. Eine weitere Steigerung der Flussrate auf 4,0 ml/min (VWZ= 3,3 min) führte zum Erhalt stabiler Ausbeutewerte von 86 %, die mit Blick auf die mitunter starke Neigung zur Nebenproduktbildung als sehr gut zu beurteilen ist. Die Bildung von 1,5-Hexadien konnte mit einer Konzentration von durchschnittlich 0,07 mol/l nachgewiesen werden. Die Gesamtbilanz lieferte einen Wert von ca. 1,87 mol/l. Die Differenz von 0,13 mol/l bis zur geschlossenen Massenbilanz ist vermutlich auf Oxidations- und Hydrolyseprodukte zurückzuführen, die während der Probenahme entstanden sein könnten. Mithilfe der verwendeten analytischen Methode konnten neben 1,5-Hexadien allerdings keine weiteren Nebenprodukte nachgewiesen werden. Die Umsetzung von 1-Iodbutan verlief wie bei der 0,5 M-Vergleichssynthese problemlos und mit dem Erhalt einer sehr hohen Ausbeute (99 %). Das Reformatsky-Reagenz (H9) konnte mit einer Konzentration von 1,68 mol/l hergestellt werden, was einer Ausbeute von 84 % entspricht. Aufgrund der Differenz von 0,32 mol/l bis zur einer geschlossenen Massenbilanz ist jedoch davon auszugehen, dass diese gebildet wurden. *Tabelle 17* liefert den experimentellen Beweis, dass die Limitierung der kommerziell erhältlichen Zinkorganyle auf größtenteils 0,5 M nicht an der fehlenden Löslichkeit der Metallorganyle liegt. Verschiedene Klassen von monozinkorganischen Halogeniden konnten erstmals in hohen Konzentrationen und in guten bis sehr guten Ausbeuten problemlos hergestellt werden.

In der nachfolgenden Tabelle werden die Verbindungen, die mithilfe des 0,5 M und des 2,0 M Ansatzes hergestellt wurden, gegenübergestellt. Dies soll die Vergleichbarkeit beider Ansätze vereinfachen. Zusätzlich wird die Produktivität P aufgelistet, in der die Ausbeute der zinkorganischen Verbindung berücksichtigt wurde.

Tabelle 18: Vergleich der Umsetzung von 0,5 M zu 2,0 M organisches Halogenid im Labormaßstab.

#	RZnX	LM	0,5 M					2,0 M				
			VWZ [min]	TT °C]	X [%]	Y [%]	P [g/h]	VWZ [min]	TT [°C]	X [%]	Y [%]	P [g/h]
S1-H1		THF	1,3	40	100	93	66	5,2	10/ 40	99	98	70
S2-H2		2-Me-THF	3,3	40	100	88	24	5,2	10/ 40	100	95	67
S3-H3		THF	1,3	40	100	98	93	4,3	35/ 40	100	96	109
S4-H4		THF	1,3	40	100	100	100	3,3	25	100	99	158
S5-H5		THF	1,4	20	100	95	67	2,6	20	100	99	155
S8-H6		THF	8,7	55	100	99	10	8,7	50	100	100	41
S15-H7		THF	6,5	25	100	87	10	3,3	15	100	86	77
S19-H8		THF	4,0	60	100	96	23	4,3	55	99	99	89
S22-H9		THF	4,0	40	n.n.	90	26	6,5	30	n.n.	84	59

Aufgrund der höheren Konzentration kann pro Zeiteinheit potenziell mehr Wärme freigesetzt werden, was in den meisten 2,0 M Umsetzungsreaktionen eine niedrigere Thermostatbadtemperatur zur Folge hatte. Neben der Thermostatbadtemperatur wurde im Falle der 2,0 M Umsetzungen auch die Flussrate reduziert, da die Wärmefreisetzung während der Bildungsreaktion respektive die Wärmeabfuhr durch den Reaktor einen limitierenden Faktor für eine erfolgreiche Synthese darstellte. Die Gewährleistung einer ausreichenden

Abfuhr der freiwerdenden Wärme ist für das sichere Betreiben des Reaktorsystems essenziell. Dies hatte für den Großteil der höher konzentrierten Umsetzungen eine niedrigere Flussrate bzw. höhere Verweilzeit zur Folge. Die Gegenüberstellung der beiden Ansätze zeigt, dass die 2,0 M Umsetzungen in einigen Synthesen, wie beispielsweise in der BenzylZnBr- und der 2-CyanobenzylZnBr-Synthese, eine höhere Ausbeute des entsprechenden Zinkorganyls lieferten. Die Wurtz-Kupplungsreaktion war, soweit nachweisbar, in den 0,5 M Ansätzen in Relation nicht stärker ausgeprägt. Daher liegt die Vermutung nahe, dass die Unterschiede durch den Probenzug verursacht wurden. Möglicherweise ist der negative Einfluss von Sauerstoff und Feuchtigkeit während der Probenahme bei den gering konzentrierten Zinkorganylen stärker ausgeprägt, was in den entsprechenden Synthesen eine geringere Ausbeute verursachte. In der Synthese des Reformatsky-Reagenzes wurde für den 2,0 M Ansatz eine niedrigere Ausbeute nachgewiesen. Etwaige Nebenprodukte konnten mithilfe der gaschromatographischen Messung nicht nachgewiesen werden, dennoch ist davon auszugehen, dass die Differenz in der Ausbeute durch ebenjene ungewünschten Reaktionen verursacht wurde. In den restlichen Synthesen wurden für beide Ansätze vergleichbare Ausbeuten erzielt, was angesichts der vierfach so hohen Konzentration als positives Ergebnis festzuhalten ist. Die Synthese von AllylZnBr zeigt allerdings eine Auffälligkeit zwischen beiden Ansätzen. In der 2,0 M Umsetzung wurde eine höhere Flussrate bzw. niedrigere Verweilzeit genutzt. Neben der ausreichenden Abfuhr der während der Synthese freigesetzten Wärme war in den AllylZnBr-Synthesen das Maß der Wurtz-Kupplungsbildung ein limitierender Faktor.

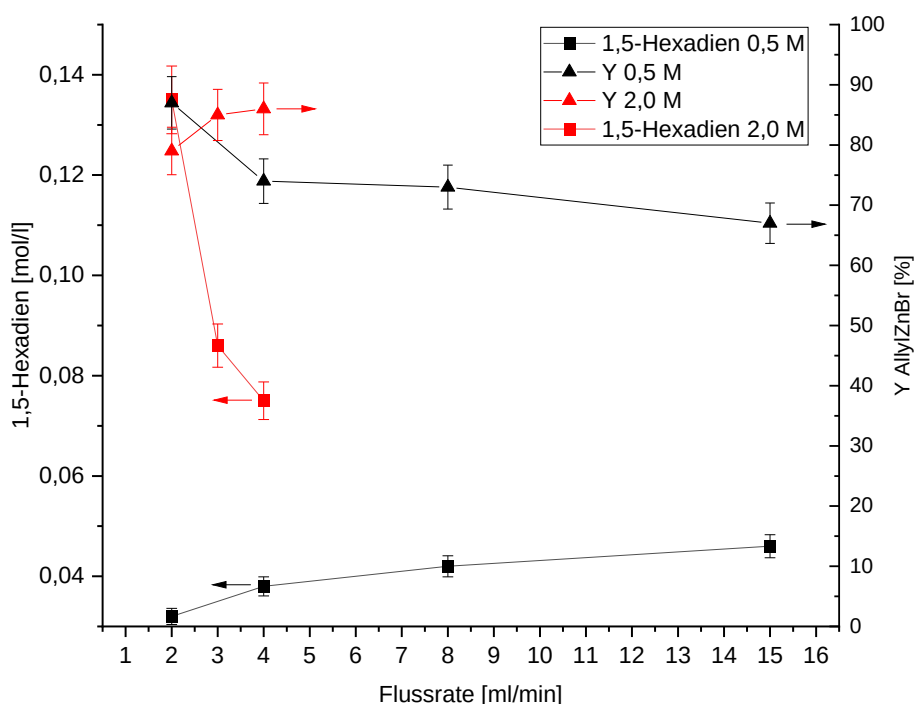


Abbildung 97: Vergleich der Umsetzung von AllylBr bei einer unterschiedlichen Ausgangskonzentration von 0,5 M und 2,0 M.

Während in den 0,5 M Umsetzungsreaktionen mit zunehmender Flussrate eine steigende Tendenz der 1,5-Hexadien-Konzentration zu vernehmen war, zeigte sich in den 2,0 M Untersuchungen ein umgekehrtes Bild. Die Erhöhung der Flussrate führte zur Reduktion der Wurtz-Kupplungskonzentration. Aus diesem Grund erlaubte die 2,0 M Umsetzung höhere Flussraten beim Erhalt einer vergleichbaren Ausbeute.

Vergleicht man die Produktivität beider Ansätze, so ist festzustellen, dass die 2,0 M Umsetzungen für den Großteil der Synthesen die höheren Produktivitäts-Werte lieferten. In wenigen Ausnahmen, wie der BenzylZnBr-Synthese in THF und der 4-BrombenzylZnBr-Synthese wurden vergleichbare Werte erhalten. Die vierfach so hohe Konzentration wurde durch eine entsprechend niedrigere Flussrate ausgeglichen. Der Erhalt vergleichbarer Ausbeuten an Zinkorganyl lieferte letztlich ähnliche Produktivitäts-Werte. In den übrigen Synthesen wurden trotz der hohen Ausgangskonzentration verhältnismäßig hohe Flussraten verwendet. Durch die zusätzliche Reduktion der Thermostatbadtemperatur hätte die Flussrate u.U. noch weiter gesteigert werden können. In Kombination mit hohen Zinkorganyl-Ausbeuten führte dies zu einer deutlich höheren Produktivität. Die Verwendung 2,0 molarer organischer Halogenid-Lösungen ermöglichte demnach eine Produktivitätssteigerung bei der kontinuierlichen Zinkorganyl-Synthese.

8.2.2.1 Implementierung der manuellen Zink-Nachführvorrichtung

Es wurde bereits mehrfach erwähnt, dass eine vollständig kontinuierliche Betriebsweise nur durch die Zufuhr von frischem Zink während laufender Synthese möglich ist. Wird stattdessen kein Zink zugeführt, so ist ein Absinken der $RZnX$ -Ausbeute sowie des RX -Umsatzes die Folge, da die Verweilzeit für das Aufrechterhalten einer stabilen Synthese nicht mehr ausreicht. In *Abbildung 98* ist daher die Synthese einer 1,5 M Benzylzinkbromid-Lösung in THF gezeigt, die bei einer konstanten Flussrate ohne die Zufuhr frischen Zinks durchgeführt wurde. Im Anschluss an die chemische Aktivierung und das Anfahren des Reaktors, wurde eine Thermostatbadtemperatur von 30 °C sowie eine Flussrate von 6,0 ml/min ($VWZ = 2,2$ min) eingestellt. Neben der $RZnX$ -Ausbeute (Y_{RZnX}) und dem RX -Umsatz (X_{RX}) ist zusätzlich der Zink-Umsatz (X_{Zn}) aufgezeigt. Dieser wurde anhand des Umsatzes an organischem Halogenid sowie der Ausbeute an BenzylZnBr kalkuliert. Die Berechnungsgrundlagen sind in *Abschnitt 10.3.1* aufgeführt. Die Durchführung der Synthese wurde von B.Eng. Kai Dahms durchgeführt.

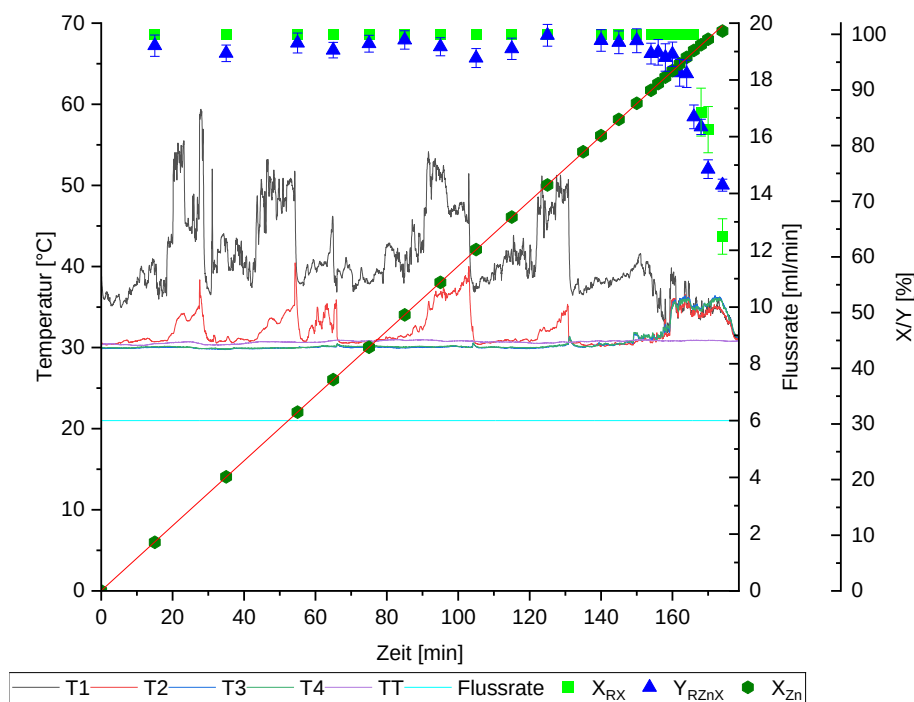


Abbildung 98: Temperaturverlauf für die Synthese von 1,5 M BenzylZnBr in THF bei konstanter Flussrate ohne Zn-Zufuhr.

Bis zu einer Gesamtlaufzeit von ca. 166 min wurde ein vollständiger Umsatz des organischen Halogenids nachgewiesen. Danach wurde allerdings ein starker Abfall des BenzylBr-Umsatzes (X_{RX}) sichtbar. Die Ausbeute an BenzylZnBr zeigt einen ähnlichen Verlauf, allerdings wurde deren Abfall schon früher beobachtet. Bis zu einer Laufzeit von 150 min verlief die BenzylZnBr-Synthese ohne nennenswerte Schwankungen, die Ausbeute der einzelnen Proben bewegte sich in einem engen Bereich, im Schnitt betrug sie 98 %. Ab Minute 154 ist ein Absinken auf zunächst 96 % zu erkennen, bei der die Ausbeute für kurze Zeit verharrete. Danach sank die BenzylZnBr-Ausbeute sukzessiv ab, d.h. die RZnX-Bildungsreaktion wurde schwächer. Dieses Verhalten ist auch im Temperaturverlauf zu sehen. Ab 155 min ist ein Abfall in T1 zu sehen, stattdessen stiegen T2-T4 an, was signalisiert, dass sich die Reaktion von dem unteren in den oberen Reaktorbereich verschob. Zum Zeitpunkt der abfallenden Ausbeute befanden sich noch ca. 13 g Zink im Reaktor. Den Berechnungen zufolge trat der vollständige Zink-Umsatz (X_{Zn}) zwischen 170 min und 174 min ein. Die Probenahme bei 174 min lieferte allerdings noch einen Umsatz an organischem Halogenid von knapp 64 %, trotz des theoretisch vollständigen Zink-Umsatzes. Der Umsatz des organischen Halogenids wurde vermutlich durch die Wurtz-Kupplungsreaktion zwischen dem im Reaktor befindlichen RZnX und dem durch das fehlende Zink unverbrauchte RX verursacht. Wie bereits erwähnt, handelt es sich hierbei um eine kalkulierte Zink-Masse.

Wie in *Abschnitt 3.2.2.1.2* erläutert, kann die RZnX-Bildung in unterschiedliche Teilschritte gegliedert werden. Dabei wurde angenommen, dass bei der Bildungsreaktion lediglich Reaktionsprodukte gebildet werden, die von der flüssigen Phase aufgenommen werden, d.h. es liegen gelöste Reaktionsprodukte vor. Die Bildung einer festen Reaktionsproduktschicht, die den festen Zink-Partikel umgibt, wurde ausgeschlossen. Des Weiteren wurde das verwendete Zink-Granulat als unporöser Partikel betrachtet. Somit reduzieren sich

die an der Bildungsreaktion in Frage kommenden Teilschritte auf die Reaktion und die Filmdiffusion, die Porendiffusion wurde nicht berücksichtigt. Die Teilschritte der Reaktion lassen sich wie folgt definieren:

1. Das organische Halogenid, gelöst in THF, wird durch Filmdiffusion an die äußere Zink-Oberfläche antransportiert.
2. Die chemische Reaktion zwischen organischem Halogenid und Zink findet nur an der äußeren Zink-Oberfläche, der Reaktionsfläche, statt.
3. Das gebildete zinkorganische Halogenid ($RZnX$) wird in THF gelöst und durch Filmdiffusion in den Kern der flüssigen Phase transportiert.

Für die Beschreibung des Zink-Umsatzes wurde das Modell des schrumpfenden Feststoffkerns herangezogen (*Abbildung 11*), d.h. mit zunehmender Reaktionsdauer und steigendem Zink-Umsatz verringert sich die Größe der Zink-Partikel, bis diese vollständig verbraucht wurden. Je nach Zeitabhängigkeit des Zink-Umsatzgrades dominiert die Reaktions- oder Diffusionskontrolle respektive der Teilschritt der Reaktion oder der der Filmdiffusion (*Abbildung 12*). Anhand von *Abbildung 98* ist eine eindeutig lineare Abhängigkeit des Zn-Umsatzes von der Zeit zu erkennen. Dieses Verhalten tritt dann auf, wenn der geschwindigkeitsbestimmende Teilschritt der Bildungsreaktion in der Filmdiffusion liegt. Das bedeutet im Umkehrschluss, dass die Reaktion zwischen organischem Halogenid und Zink bedeutend schneller abläuft als der Stoffübergang durch den Flüssigkeitsgrenzfilm.

Die Untersuchung zeigt, dass die Synthese relativ lange ohne die Zufuhr frischen Zinks stabil verläuft. Bleibt der Ersatz des durch die Reaktion verbrauchten Zinks allerdings aus, so muss die Verweilzeit erhöht werden, um sich der weniger werdenden Zn-Masse anpassen zu können. Schlussendlich wird aber auch das nicht mehr genügen, sodass die Synthese mit neuem Zink gestartet werden muss. In diesem Fall ist eine erneute Aktivierung der Zink-Packung und ein Anfahren des Reaktors notwendig, was einerseits Zeit, andererseits Chemikalien benötigt. Aus diesem Grund ist die Nachführung von frischem Zink zur laufenden Synthese bedeutend. Eine für diesen Zweck entwickelte Zink-Nachführvorrichtung erlaubt die manuelle und portionsweise Zufuhr von frischem Zink. Die Nachführvorrichtung wurde bereits in den 0,5 M-Ansätzen verwendet, dennoch soll die Implementierung derselben erst an dieser Stelle erfolgen, da mit einer erhöhten Konzentration an organischem Halogenid der Verbrauch an Zink pro Zeiteinheit potenziell steigt und somit die Nutzbarkeit der Nachführvorrichtung besser bewertet werden kann. Als Beispielsynthese soll die Umsetzung einer 1,0 M Benzylbromid-Lösung in THF dienen, die gleichzeitig auch als Langzeitsynthese gesehen werden kann. Die Umsetzung wurde bei einer Thermostatbadtemperatur von 40 °C und einer Flussrate von 4,0 ml/min ($VWZ = 3,3$ min) durchgeführt. Die Flussrate liegt zwischen der des 0,5 M und des 2,0 M Ansatzes. Im Folgenden soll der Temperaturverlauf, der während der Synthese aufgezeichnet wurde, gezeigt werden. ZnNF steht jeweils für die portionsweise Zufuhr frischen Zinks mithilfe der auf dem Laborreaktor angebrachten Nachführvorrichtung.

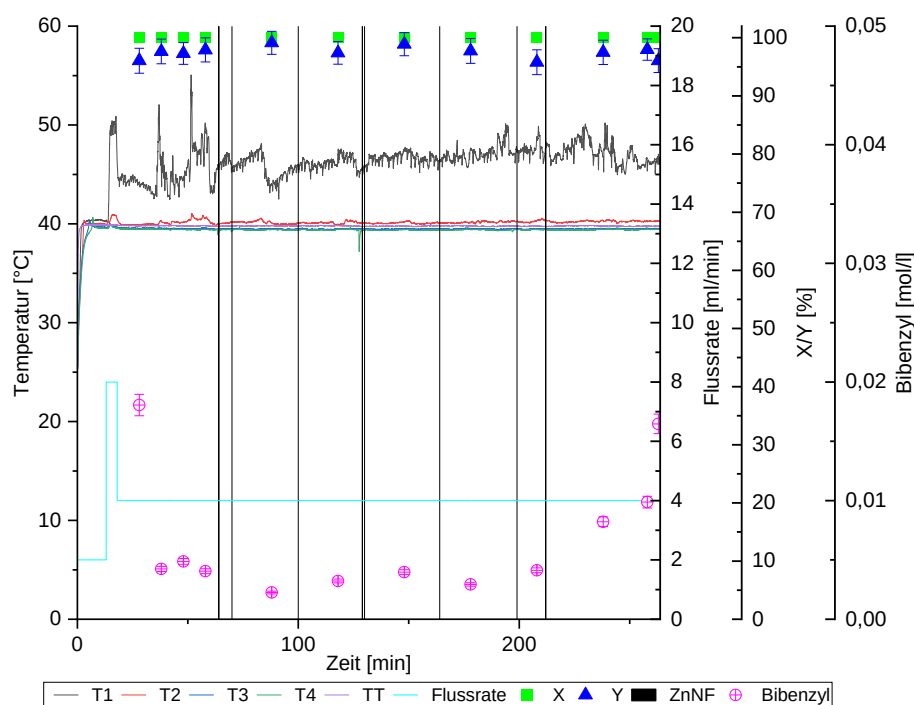


Abbildung 99: Temperaturverlauf für die Langzeitsynthese von 1,0 M BenzylZnBr in THF bei 40 °C und 4,0 ml/min.

Die ersten 10 min im Temperaturverlauf spiegeln die chemische Aktivierung der Zink-Packung wider. Der Temperaturanstieg bei ca. 15 min war dem Anfahren des Reaktors mit der Ausgangslösung bei 8,0 ml/min und dem Verdrängen der im Reaktor befindlichen Aktivierungslösung geschuldet. Nach Reduktion der Flussrate auf die Betriebsflussrate von 4,0 ml/min sind einige Ausschläge im Temperaturverlauf zu erkennen. Nach ca. 60 min hatte sich die Synthese hinreichend eingependelt, sodass die Temperatur in T1 zwischen 43 °C und maximal 50 °C verlief. Mit Blick auf ein sich ständig bewegendes Zink-Bett stellt dies eine überaus zufriedenstellende Temperaturstabilität dar. Außerdem ist festzuhalten, dass der Großteil der Reaktion im unteren Reaktorbereich ablief. T1 signalisiert, dass in diesem Bereich die meiste Wärme durch die Bildungsreaktion freigesetzt wurde. Die Thermoelemente T2-T4, die sich oberhalb von T1 befinden, verliefen mehr oder weniger bei Thermostatbadtemperatur. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass in diesen Reaktorbereichen keine nennenswerte $RZnX$ -Bildung stattfand. Im Verlauf der Synthese wurde achtmal frisches Zink dem Reaktor zugeführt. Somit konnten in Summe knapp 61 g Zink aufgefüllt werden, was ungefähr 64 % der anfänglich im Reaktor befindlichen Zinkmasse entspricht. Bemerkenswert ist, dass das über die Nachführvorrichtung hinzugefügte Zink keine vorherige Aktivierung erfuhr, sondern unbehandelt der Reaktion zugegeben wurde. Das nachgeführte Zink unterscheidet sich somit von dem Zink, welches anfänglich der Umsetzung zur Verfügung gestellt wurde. Anhand der oben aufgezeigten Abbildung wurde ein durchgängig vollständiger Umsatz des organischen Halogenids während der gesamten Syntheszeit von mehr als vier Stunden nachgewiesen. Die BenzylZnBr-Ausbeute zeigte nur geringfügige Schwankungen und bewegte sich zwischen 96 und 99 %, was auf eine sehr stabile Synthese schließen lässt. Auch die Zuführung von frischem und nicht aktiviertem Zink in kleinen Portionen zeigte keine negativen Auswirkungen auf Umsatz und Ausbeute. Die Implementierung der Zink-Nachführvorrichtung kann demnach als erfolgreich

angesehen werden. Die vollständig kontinuierliche Synthese zinkorganischer Halogenide ist mit dem vorgestellten Reaktorsystem ohne nachweisbare Einschränkungen die Produktqualität betreffend möglich.

8.2.3 Zusammenfassung der kontinuierlichen Synthese zinkorganischer Halogenide im Labormaßstab

Die kontinuierliche Synthese zinkorganischer Verbindungen wurde im Labormaßstab ausführlich untersucht. Dabei wurden verschiedene organische Halogenide zur Reaktion gebracht, die sowohl reaktive als auch reaktionsträge Ausgangsmaterialien beinhaltet haben. Es zeigte sich, dass die rein mechanische Aktivierung nur im Falle reaktiver organischer Halogenide zu einem Reaktionsstart und ausreichendem Umsatz führte, wie anhand der Synthese von BenzylZnBr und AllylZnBr aufgezeigt wurde. Werden jedoch reaktionsträge Ausgangsverbindungen wie beispielsweise Benzylchlorid und 2-Chlorbenzylchlorid eingesetzt, so führte die rein mechanische Aktivierung zu keinem oder nur einem unzufriedenstellenden Umsatz. In diesem Fall musste auf die effizientere chemische Aktivierung zurückgegriffen werden. Nichtsdestotrotz ist die Verwendung des Vibrationsmotors von Vorteil, da er bereits während des Füllvorgangs eine Verdichtung der Zn-Packung bezweckte und somit das Hohlraumvolumen reduzierte. Des Weiteren war er in der Lage, die Hohlräume, die sich im Verlauf der Synthese im Zn-Bett bildeten, zu verschließen. Dies ist für die Nachführung frischen Zinks unerlässlich, zudem wurde dadurch die ungewünschte Wurtz-Kupplungsreaktion minimiert. Mithilfe des Reaktorsystems gelang es, die organischen Halogenide in den meisten der untersuchten Synthesen mit nur einer Passage durch den Laborreaktor vollständig umzusetzen. Je nach Reaktivität waren hohe Flussraten und damit geringe Verweilzeiten ausreichend, um einen vollständigen Umsatz des eingesetzten organischen Halogenids in Kombination mit hohen bis sehr hohen Ausbeuten nachzuweisen. Lediglich bei einigen wenigen Verbindungen konnte kein vollständiger Umsatz des Ausgangsmaterials nachgewiesen werden, der Umsatz bewegte sich dennoch in einem zufriedenstellenden Bereich von größer 90 %. Die Laborsynthesen zeigen außerdem, dass eine Lösemittelvariation möglich ist. So konnte zum einen das üblicherweise verwendete THF gegen das nachhaltigere 2-MeTHF ausgetauscht werden. Zum anderen konnte die Bildungsreaktion mithilfe eines polareren Lösemittels, wie es die untersuchten Lösemittel DMF und DMA darstellen, positiv begünstigt werden. Die Umsetzung der aliphatischen Bromide zeigt deutlich, dass das verwendete Reaktorsystem eine Limitierung bei wenig reaktiven Ausgangsverbindungen besitzt. Die entsprechenden Umsetzungen konnten nur bei sehr hohen Thermostatbadtemperaturen, hohen Verweilzeiten und in DMA mit dem Additiv Iod erfolgreich durchgeführt werden. In diesem Fall ist die Verwendung entsprechender Iodide, die eine höhere Reaktivität aufweisen, sinnvoller. Eine Alternative kann in der gezielten Einbringung elektronenziehender Substituenten liegen, die eine Lockerung der Kohlenstoff-Bromid-Bindung verursachen und somit die Zink-Insertion begünstigen. Der Vorteil der kontinuierlichen Prozessführung und des verwendeten Reaktorsystems im Speziellen zeigte sich beim Einsatz reaktiver Ausgangsverbindungen oder deren Konzentrationserhöhung. Die Umsetzung der 2,0 M organischen Halogenide stellen eine Vervierfachung der üblicherweise eingesetzten Konzentration dar. Die Synthesen sind als sehr erfolgreich zu beurteilen. Die guten Wärmeaustauschigenschaften des Laborreaktors ermöglichten sichere und zuverlässige Synthesen, die sich in hohen bis sehr hohen Ausbeuten der entsprechenden Zinkorganyle zeigten. Eine Konzentrationslimitierung durch die $RZnX$ -Löslichkeit konnte bei den durchgeführten

Synthesen bis zu einer Konzentration von 2,0 M nicht beobachtet werden. Möglicherweise sind durch die Verwendung von Co-Lösemitteln noch höhere Konzentrationen zugänglich. Der Grund für die Herstellung von kommerziell erhältlichen Zinkorganyl-Lösungen mit einer Konzentration von nur 0,5 M ist unklar. Die erfolgreiche Implementierung der Zink-Nachführvorrichtung ermöglichte zudem die vollständig kontinuierliche Fahrweise, ohne dass mehrere Reaktoren genutzt oder Unterbrechungen berücksichtigt werden mussten. Vor allem mit Blick auf die Umsetzung von hohen Konzentrationen an organischem Halogenid ist die Nachführung frischen Zinks wichtiger Bestandteil einer kontinuierlichen Prozessführung. Die einfache und schnelle Änderung der Reaktionsparameter lieferte zudem eine überaus flexible Synthese, die eine schnelle Anpassung an die jeweilige Umsetzung und die damit verbundenen Herausforderungen erlaubte. Geringe Verweilzeiten in Verbindung mit guten bis sehr guten Ausbeuten lieferten eine hohe Zinkorganyl-Produktivität. Zusammenfassend kann die RZnX-Laborsynthese mithilfe des aufgezeigten Laborreaktors als sehr erfolgreich angesehen werden.

8.3 Kontinuierliche Synthese zinkorganischer Halogenide im Pilotmaßstab

Der maximale in den Laborsynthesen verwendete Durchsatz beläuft sich auf 15,0 ml/min im Falle reaktiver Ausgangsverbindungen. Für industrielle Anwendungen sind jedoch höhere Durchsätze notwendig. Um diese zu erreichen, wurde als Zwischenschritt zunächst ein Pilotreaktor konstruiert, der für die Synthese von ausgewählten zinkorganischen Halogeniden eingesetzt wurde. Das Ziel bestand darin, hohe Durchsätze bei vollständigem RX-Umsatz sowie maximal möglicher RZnX-Ausbeute zu erzielen. Eine hohe Produktivität stand im Fokus der Pilotierungssynthesen, da mit der kontinuierlichen Herstellung zinkorganischer Halogenide im Pilotmaßstab industrierelevantere Durchsätze angestrebt wurden. Die Parameter der Laboruntersuchungen dienten als Ausgangspunkt für die Pilotierungssynthesen. Der Fokus der umzusetzenden Halogenide wurde auf benzyllische Verbindungen gelegt. Dennoch wurde auch die Umsetzung von reaktionsträgen Ausgangsverbindungen betrachtet. Limitierend für die Überführung in den Pilotmaßstab war in erster Linie die Verfügbarkeit der entsprechenden organischen Halogenide. Zwischen Labor- und Pilotreaktor liegt ein Scale-Up-Faktor von 33. Dieser Faktor wurde auch für den Flussratenvergleich beider Reaktoren herangezogen. Für die Synthese zinkorganischer Verbindungen im Pilotmaßstab wurde ein Aufbau bestehend aus zwei Modulen (Unteres Modul M1, oberes Modul M2) eingesetzt. Beide Module können, analog zum Laborreaktor, unabhängig voneinander temperiert werden. Die maximale Förderleistung der verwendeten Pumpe beträgt 300 ml/min (18 l/h).

Wie in den Laborsynthesen auch, wurden die ersten Pilotierungssynthesen mithilfe der mechanischen Aktivierung durchgeführt, was zum Erhalt vergleichbarer Resultate führte. Im Falle reaktiver organischer Halogenide, wie sie Benzylbromid und Allylbromid darstellen, genügte die rein mechanische Aktivierung für einen Reaktionsstart und vollständigen Umsatz des entsprechenden Ausgangsmaterials. Wurden jedoch weniger reaktive Verbindungen eingesetzt, wie beispielsweise 2-Chlorbenzylchlorid, so wurde ein schwacher Reaktionsstart in Kombination mit einem schleppend steigenden Umsatz beobachtet. Die chemische Aktivierung der Zn-Packung führte hingegen zu einem ausgeprägten Reaktionsstart und einem vollständigen Umsatz des organischen Halogenids. Im Falle der Pilotierungssynthesen lieferte die chemische Aktivierung die ebenfalls effizientere Aktivierungsmethode, weshalb sie als Standard-Aktivierungsmethode

gewählt wurde. Die Synthesen wurden mit dem Ziel eines vollständigen RX-Umsatzes und einer maximalen RZnX-Ausbeute bei maximalem Durchsatz durchgeführt. Die kontinuierliche Betriebsweise ist für die Überprüfung verschiedener Parameterkombinationen prädestiniert, da innerhalb einer Synthese verschiedene Parameter untersucht werden können. Dies soll anhand der nachfolgenden Abbildung verständlich gemacht werden. *Abbildung 100* zeigt die Umsetzung einer 0,5 M Benzylbromid-Lösung in THF bei einer Thermostadtbadtemperatur von 40 °C für das untere wie auch obere Reaktormodul. Die Synthese wurde bei verschiedenen Flussraten durchgeführt, um deren Einfluss auf Umsatz und Ausbeute beurteilen sowie den maximalen Durchsatz identifizieren zu können. Die in der Abbildung aufgezeigten Temperaturen stellen jeweils Mittelwerte dar. Innerhalb eines Reaktormoduls (M) existieren zwei Bereiche (unten= U, oben= O), an denen die Temperatur während der Synthese aufgezeichnet wurde. Somit standen im Falle des verwendeten Pilotreaktors bestehend aus zwei Modulen vier Temperaturbereiche für die Reaktionsverfolgung zur Verfügung. Ein Bereich befand sich jeweils im unteren, der andere im oberen Teil eines jeden Moduls (M1-U, M1-O, M2-U, M2-O). Die Temperatur-Mittelwerte der Module ergeben sich aus insgesamt sechs Einzelmessungen, deren Thermoelemente entlang des Ringspalts auf gleicher Höhe im Zn-Bett positioniert sind. Der Mittelwert der Thermostadtbadtemperatur wurde für jedes Modul aus der Temperatur des einströmenden und des ausströmenden Wärmetauschermediums berechnet. Um die Abhängigkeit des Umsatzes (X) und der Ausbeute (Y) von der Flussrate besser beurteilen zu können, finden sich beide Werte in der Abbildung wieder. Die Probenentnahme erfolgte mindestens nach dem dreifachen Verstreichen der Verweilzeit nach Flussratenänderung, damit ein stationärer Zustand des Systems gewährleistet werden konnte.

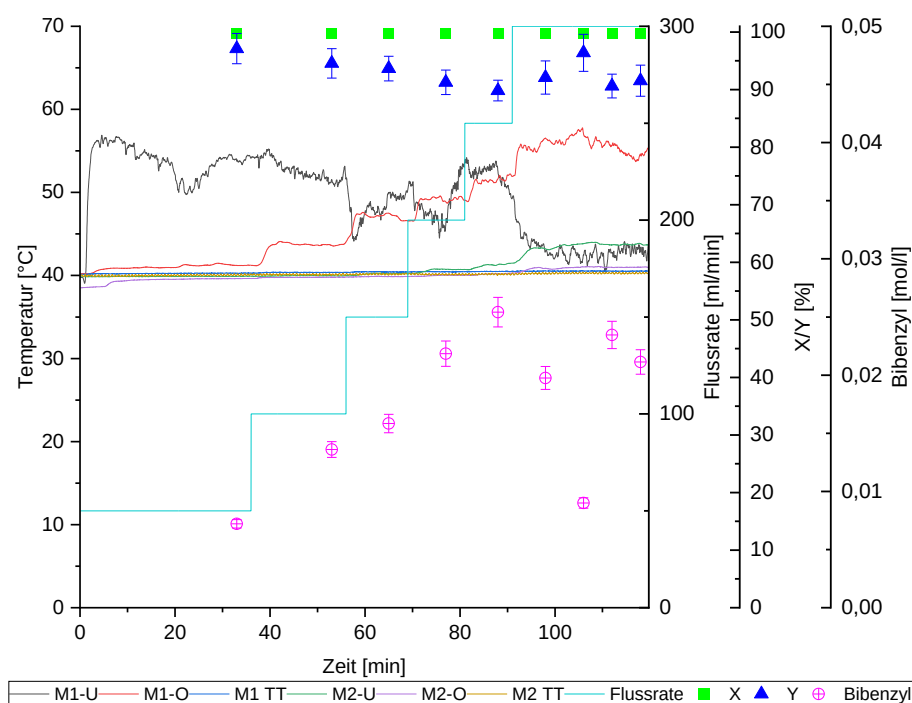
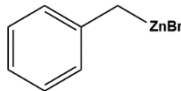
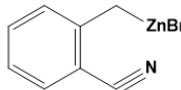
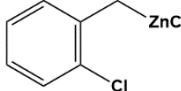


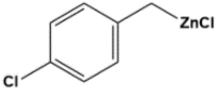
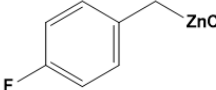
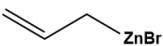
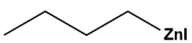
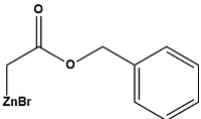
Abbildung 100: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M BenzylZnBr in THF (P1) bei verschiedenen Flussraten, Pilotreaktor.

Der Reaktor wurde mit einer niedrigen Flussrate von 50,0 ml/min angefahren. Währenddessen wurde anhand der stark steigenden Temperatur (M1-U) zu Beginn der Synthese ein ausgeprägter Reaktionsstart

beobachtet. Der Temperaturverlauf zeigt, dass der Großteil der Reaktion wie zu erwarten im unteren Teil des Pilotreaktors ablief. M1-O zeigte eine nur geringe Differenz zur Thermostatbadtemperatur von 40 °C, während M2-U und M2-O nahezu bei Thermostatbadtemperatur verliefen. Die meiste Wärme wurde demnach im Bereich von M1-U freigesetzt. Die Probe, die innerhalb dieser Parameter entnommen wurde, lieferte einen vollständigen Umsatz des organischen Halogenids und eine Ausbeute an Benzylzinkbromid von 97 %. Im Anschluss wurde die Flussrate sukzessive um 50,0 ml/min erhöht. Durch den Abfall von M1-U und den Anstieg von M1-O bzw. M2-U ist zu erkennen, dass die Reaktion mit steigender Flussrate zunehmend in den oberen Reaktorbereich verlagert wurde. Die Erhöhung der Flussrate zeigte keinen Einfluss auf den Umsatz des Ausgangsmaterials, dieser verblieb während der gesamten Synthese bei 100 %. Im Falle der Ausbeute ist zunächst ein leichtes Absinken mit steigender Flussrate zu erkennen. Bei der größten untersuchten Flussrate von 300 ml/min, was einer Verweilzeit von 1,5 min entspricht, konnte eine Ausbeute von durchschnittlich 93 % nachgewiesen werden (P1, *Tabelle 19*). Die verwendeten Parameter begünstigten die BenzylZnBr-Bildungsreaktion, während die ungewünschte Wurtz-Kupplungsreaktion weitestgehend unterdrückt wurde. Mit steigender Flussrate wurde zwar eine Zunahme der Bibenzyl-Konzentration beobachtet, diese konnte aber unter einen Wert von 0,03 mol/l gehalten werden. Für die größte untersuchte Flussrate von 300 ml/min (VWZ= 1,5 min) wurde die Bibenzyl-Konzentration mit einem Durchschnittswert von 0,02 mol/l bestimmt, was dem Wert der Laborsynthese bei vergleichbarer Verweilzeit (VWZ= 1,3 min) entspricht. Das Beispiel zeigt, dass mithilfe der kontinuierlichen Prozessierung und dem hier gezeigten Reaktorsystem innerhalb einer Synthese sehr leicht verschiedene Parameter ausgetestet werden können. In Kombination mit den Parametern, die in den Laborsynthesen evaluiert wurden, erleichterte dies die Optimierung der Pilotsynthesen deutlich. Dieses prinzipielle Vorgehen wurde auch in den darauffolgend durchgeführten Synthesen angewandt. In *Tabelle 19* sind die im Pilotmaßstab hergestellten zinkorganischen Verbindungen aufgelistet. Die Umsatz- und Ausbeutebestimmung erfolgten analog zu den Laborsynthesen. Die jeweiligen organischen Halogenide wurden als 0,5 M Lösung im entsprechend angegebenen Lösemittel eingesetzt. Die Synthesen P2 und P4 wurden von Kai Dahms im Rahmen seiner Bachelorarbeit durchgeführt.

Tabelle 19: Optimierte Reaktionsbedingungen für die kontinuierliche Synthese ausgewählter RZnX-Verbindungen im Pilotmaßstab, Startmaterial 0,5 mol/l.

#	RZnX	LM	Flussrate [ml/min]	VWZ [min]	Temperatur TT [°C]	X [%]	Konz. [mol/l]	Y [%]
P1		THF	300	1,5	40	100	0,46	93
P2		THF	200	2,3	10/20	100	0,47	94
		THF	300 ^a	1,5	5/20	100	0,44	89
P3		THF	50	9,0	55	100	0,49	98

#	RZnX	LM	Flussrate [ml/min]	VWZ [min]	Temperatur TT [°C]	X [%]	Konz. [mol/l]	Y [%]
P4		THF	45	10,0	64	100	0,49	98
P5		DMF	33	13,6	65	100	0,46	92
P6		THF	200	2,3	25	100	0,44	88
		THF	75 ^a	6,0	25	100	0,38	77
P7		THF	110	4,1	60	100	0,47	95
P8		THF	110	4,1	40	n.a.	0,44	88

^a Vergleich zur Laborsynthese

Aufgrund der hohen freigesetzten Wärme bei der 2-Cyanobenzylzinkbromid-Synthese (P2) wurde, abweichend zu der entsprechenden Laborsynthese, die Thermostatbadtemperatur im unteren Reaktormodul reduziert. Anhand des Temperaturverlaufs in *Abbildung 101* ist eine starke Wärmefreisetzung während der Bildungsreaktion zu erkennen.

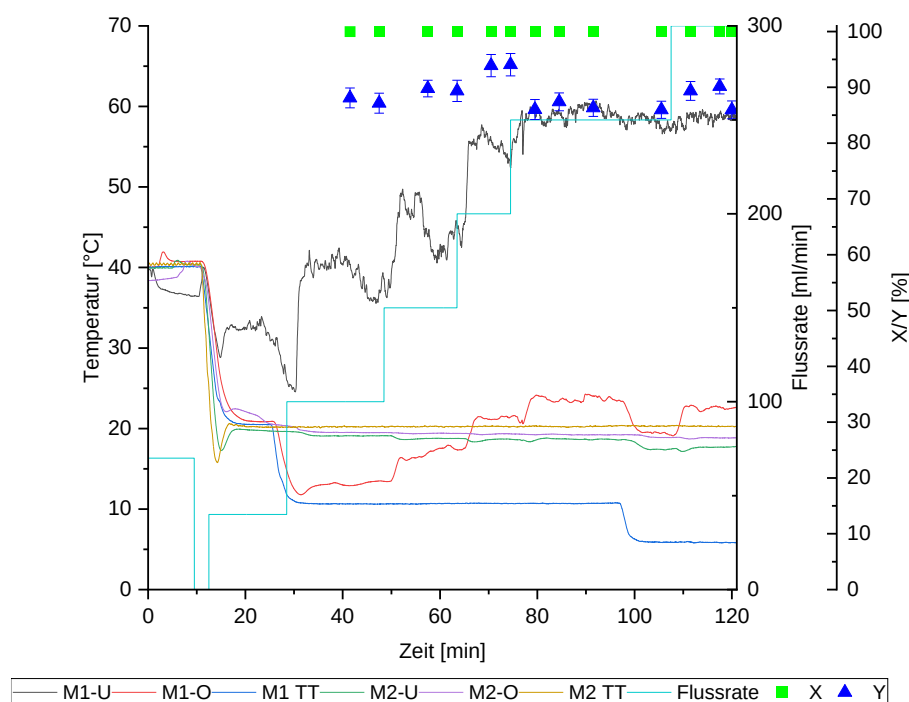


Abbildung 101: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M 2-CyanobenzylZnBr in THF (P2) bei verschiedenen Flussraten, Pilotreaktor.

Unabhängig von der Flussrate, konnte ein vollständiger Edukt-Umsatz während der gesamten Synthese nachgewiesen werden. Die Erhöhung der Flussrate führte zunächst zum Anstieg der Zinkorganyl-Ausbeute. Die höchste Ausbeute wurde allerdings bei einer Flussrate von 200 ml/min (VWZ= 2,3 min) mit einem Durchschnittswert von 94 % nachgewiesen, wie anhand von *Abbildung 101* zu sehen ist. Eine weitere Flussratensteigerung äußerte sich in einer niedrigeren Ausbeute, wenngleich ein nach wie vor vollständiger Umsatz des organischen Halogenides nachgewiesen wurde. Bei der maximal untersuchten Flussrate von 300 ml/min (VWZ= 1,4 min), welche eine vergleichbare Verweilzeit zur entsprechenden Laborsynthese lieferte, wurde eine Ausbeute von 88 % ermittelt. Die entsprechende Laborsynthese erreichte bei einer vergleichbaren Verweilzeit eine höhere Ausbeute an Zinkorganyl (Y= 94 %). Es ist davon auszugehen, dass durch die hohe Wärmeentwicklung die Wurtz-Kupplungsreaktion begünstigt wurde, was mithilfe der GC-Analyse allerdings nicht nachzuweisen war. Trotz der Reduktion der Thermostatbadtemperatur im unteren Reaktormodul von 10 °C auf 5 °C war kein Absinken der Temperaturen in M1-U zu erkennen. Die Differenz zwischen Thermostatbadtemperatur und im Pilotreaktor gemessener Temperatur betrug für die höchste untersuchte Flussrate knapp 55 °C. Hinsichtlich dieser großen Temperaturdifferenz und folglich hohen Wärmefreisetzung ist eine ausgeprägte Wurtz-Kupplungsreaktion nicht auszuschließen. Des Weiteren wurde im Laufe der Synthese eine starke Lochbildung in der Zn-Packung beobachtet (*Abbildung 259* in *Abschnitt 11* Anhang). Die Kapillaren, die sich im Zn-Bett befinden und mithilfe des Unwuchtmotors in Vibration versetzt wurden, konnten die entstehenden Hohlräume nicht vollständig verschließen. Durch die so entstehenden Lücken in der Zink-Packung ist ebenfalls von einer Begünstigung der ungewünschten Wurtz-Kupplung auszugehen. Die einfach halogenierten Benzylchloride (P3-P5) konnten mit sehr hohen Ausbeuten umgesetzt werden, wenngleich aufgrund deren verhältnismäßig geringen Reaktivität hohe Verweilzeiten und Thermostatbadtemperaturen für einen vollständigen Umsatz des Ausgangsmaterials bei optimierten Bedingungen genutzt

wurden. Die Umsetzung von 2-Chlorbenzylchlorid (P3) zum entsprechenden Zinkorganyl wurde bei einer konstanten Thermostatbadtemperatur und steigenden Flussraten untersucht. Anhand von *Abbildung 102* ist ersichtlich, dass die Wärmefreisetzung deutlich geringer ausfällt als bei der zuvor beschriebenen 2-Cyano-benzylZnBr-Synthese. Die meiste Wärme wurde nicht wie üblich im untersten Reaktorbereich M1-U, sondern im darüberliegenden Bereich M1-O freigesetzt. Mit steigender Flussrate ist ein Absinken von M1-U zu erkennen, sodass bereits ab einer Flussrate von 75 ml/min eine Unterschreitung der Thermostatbadtemperatur beobachtet wurde. Aufgrund einer fehlenden Vortemperierung ist dies vermutlich auf die kalt einströmende Eduktlösung zurückzuführen. M1-U folgt dabei entgegengesetzt der stufenförmigen Flussratenerhöhung. Der Großteil der Reaktion schien im Falle der 2-ChlorbenzylZnCl-Synthese im oberen Bereich des unteren Reaktormoduls (M1-O) abzulaufen.

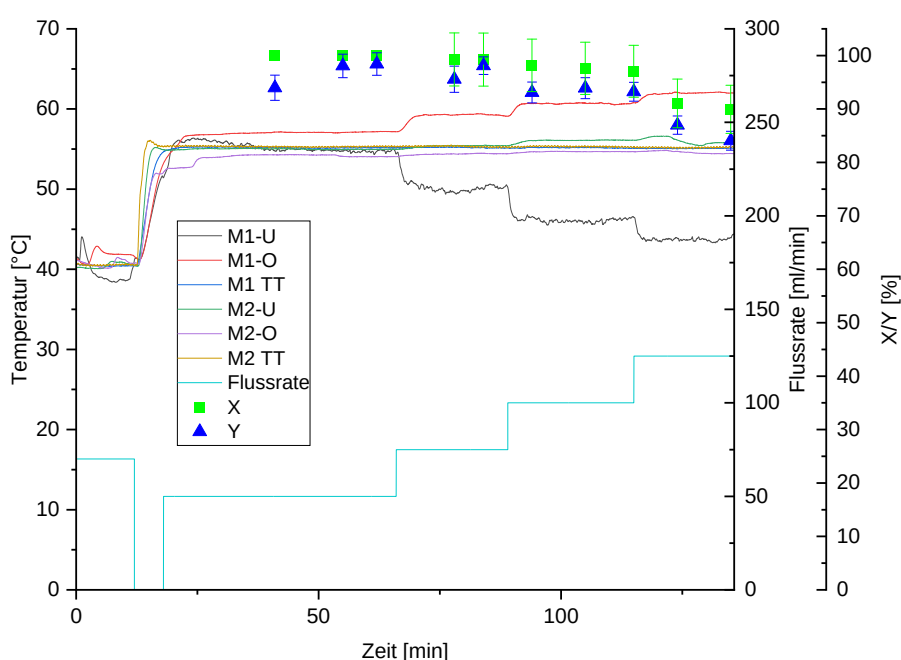


Abbildung 102: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M 2-ChlorbenzylZnCl in THF (P3) bei verschiedenen Flussraten, Pilotreaktor.

Die erste Parametereinstellung nach Anfahren des Reaktors (50 ml/min) lieferte bereits in der ersten Probe einen vollständigen Umsatz des organischen Halogenids. Die Ausbeute zeigte aber erst ab der zweiten Probe eine ausreichende Stabilität. Es ist davon auszugehen, dass sich das System zum Zeitpunkt der ersten Probenahme noch nicht in einem stationären Zustand befand, die erste Ausbeutebestimmung ($Y = 94\%$) erfolgte nach dem zweifachen Verstreichen der Verweilzeit. Mit Erhöhung der Flussrate wurde ein Abfall in Umsatz sowie Ausbeute festgestellt. Die Erhöhung der Flussrate führte zu einer Verweilzeit, die für das Erreichen eines vollständigen Umsatzes unzureichend war. Die optimalen Betriebsparameter der 2-ChlorbenzylZnCl-Synthese liegen daher bei einer Thermostatbadtemperatur von $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ und einer Flussrate von $50,0\text{ ml/min}$. Eine Durchsatzsteigerung war in der 2-ChlorbenzylZnCl-Synthese nicht erfolgreich. Die Erhöhung der Thermostatbadtemperatur könnte jedoch eine Steigerung der Flussrate unter Beibehaltung eines vollständigen Umsatzes kompensieren. Die geringere Reaktivität von 4-Chlorbenzylchlorid (P4) wurde mit einer Erhöhung der Verweilzeit und der Thermostatbadtemperatur auf $64\text{ }^{\circ}\text{C}$ ausgeglichen. Während der

Ergebnisse und Diskussion

Synthese wurde keine nennenswerte Wärmefreisetzung beobachtet, was eine Thermostatbadtemperatur nahe am Siedepunkt von THF erlaubte. Mithilfe einer Verweilzeit von 10,0 min wurde so ein vollständiger Umsatz des organischen Halogenids und eine exzellente Ausbeute von 98 % nachgewiesen. Bei Beibehaltung der Thermostatbadtemperatur führte die Erhöhung der Flussrate infolge einer Umsatz- und Ausbeute-Abnahme zu einer sinkenden Produktqualität. Für die Synthese von 4-Fluorbenzylzinkchlorid (P5) wurde wie in der entsprechenden Laborsynthese auf das polarere DMF als Lösemittel zurückgegriffen. Die höhere Siedetemperatur von DMF erlaubte eine Thermostatbadtemperatur von 65 °C. Ein vollständiger Umsatz des Ausgangsmaterials wurde bei einer Verweilzeit von 13,6 min nachgewiesen, das entsprechende zinkorganische Halogenid konnte mit einer Ausbeute von durchschnittlich 92 % synthetisiert werden. Die in P6 aufgezeigte Allylzinkbromid-Synthese wurde bei einer konstanten Thermostatbadtemperatur und verschiedenen Flussraten untersucht. Die Aktivierung der Zink-Packung erfolgte auf rein mechanische Weise. In *Abbildung 103* ist der Temperaturverlauf der Synthese sowie die Ergebnisse für Umsatz und Ausbeute aufgezeigt.

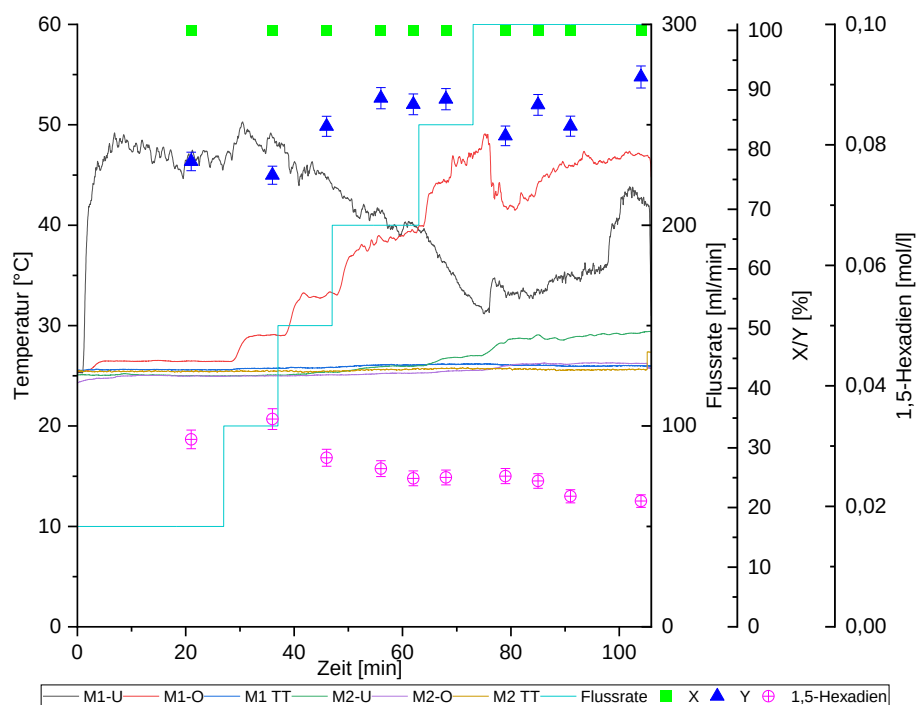


Abbildung 103: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M AllylZnBr in THF (P6) bei verschiedenen Flussraten, Pilotreaktor.

Beim Anfahren des Reaktors mit der organischen Halogenid-Lösung wurde ein intensiver Reaktionsstart beobachtet, was die Reaktivität des Ausgangsmaterials unterstreicht. Bei Flussraten bis 200 ml/min wurde der Großteil der Reaktion im untersten Reaktorbereich lokalisiert, was anhand der aufgezeichneten Temperatur von M1-U nachvollzogen werden kann. Mit jeder Flussratenerhöhung ist ein Anstieg in M1-O zu erkennen, der Reaktionsbereich wurde zunehmend in den oberen Bereich des unteren Reaktormoduls verschoben. Ab 250 ml/min fand der Großteil der Umsetzungsreaktion schließlich im Bereich M1-O statt. Bei jeder untersuchten Flussrate wurde ein vollständiger Edukt-Umsatz nachgewiesen, die Ausbeute zeigte allerdings mitunter große Schwankungen. In den ersten beiden Proben, die bei einer Flussrate von 50 ml/min

und 100 ml/min (VWZ= 9,0 und 4,5 min) entnommen wurden, wurde eine Ausbeute unterhalb von 80 % nachgewiesen. Die entsprechende Laborsynthese (S15, *Tabelle 16*) lieferte bei einer vergleichbaren Verweilzeit eine AllylZnBr-Ausbeute von 87 %. Die niedrigen AllylZnBr-Ausbeuten in den ersten beiden Parameter-einstellungen in Kombination mit keiner nennenswert hohen 1,5-Hexadien-Bildung von maximal 0,03 mol/l sind vermutlich auf die Aktivierungsmethode zurückzuführen. Die Aktivierung der Zink-Packung wurde mithilfe der mechanischen Aktivierung durchgeführt, welche nicht in der Lage ist, Feuchtigkeit aus dem System zu entfernen, was die chemische Aktivierung durchaus ermöglicht. Zu Beginn der Synthese war vermutlich noch Feuchtigkeit im System vorhanden, die eine ungewollte Weiterreaktion des frisch hergestellten AllylZnBr und somit einen Ausbeuteverlust verursachte. Im weiteren Verlauf der Synthese wurde die Feuchtigkeit allerdings durch das Zinkorganyl aus dem System entfernt. Eine Erhöhung auf 150 ml/min führte zum Anstieg der Ausbeute auf knapp 84 %. Während eine Flussrate von 200 und 250 ml/min vergleichbare und zusätzlich auch stabile Ausbeuten von ca. 88 % lieferte, sind bei 300 ml/min große Differenzen in der Ausbeute erkennbar. Die größte untersuchte Flussrate ermöglichte diesbezüglich keine ausreichend stabile Synthese von AllylZnBr. Die für die Synthese optimale Flussrate lag bei 200 ml/min, dort wurde eine hohe Zinkorganyl-Ausbeute (88 %) mit einem hohen Durchsatz kombiniert. Verglichen mit der Laborsynthese konnte eine vergleichbare Ausbeute (Pilot= 88 %, Labor= 87 %) bei einer deutlich niedrigeren Verweilzeit und somit bei einem deutlich höheren Durchsatz erreicht werden. Die Synthese von n-Butylzinkiodid (P7) wurde mit identischen Parametern wie die Laborsynthese durchgeführt. Für den Erhalt eines vollständigen Edukt-Umsatzes war eine Thermostatbadtemperatur von 60 °C notwendig. Die durch die Reaktion freigesetzte Wärme war gering, sodass ein Überschreiten der Lösemittel-Siedetemperatur nicht beobachtet wurde. Die mithilfe des Pilotreaktors erzielte Ausbeute von 95 % kann als sehr gut beurteilt werden. Die Synthese des Reformatsky-Reagenzes (P8) lieferte bei einer vergleichbaren Verweilzeit und einer identischen Thermostatbadtemperatur zur Laborsynthese eine Ausbeute von 88 %. Die Ausbeute lag somit geringfügig niedriger als die vergleichbare Umsetzung im Laborreaktor.

Wie in den Laborsynthesen auch, wurde mithilfe des Pilotreaktors zusätzlich die Umsetzung einer höheren Ausgangskonzentration untersucht. Aus diesem Grund wurde die Synthese einer 1,5 M Benzylzinkbromid-Lösung (PH1) durchgeführt. Die Synthese erfolgte bei zwei verschiedenen Flussraten und Thermostatbadtemperaturen. Der Temperaturverlauf wie auch die Ergebnisse für Umsatz und Ausbeute sind in *Abbildung 104* zu finden.

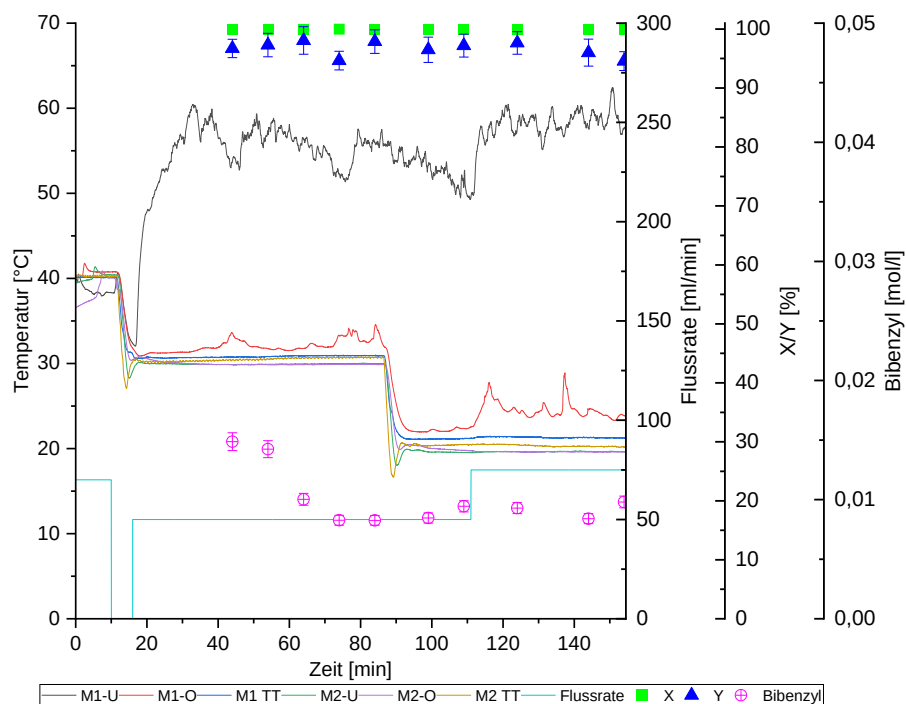


Abbildung 104: Temperaturverlauf für die Synthese von 1,5 M BenzylZnBr in THF (PH1) bei zwei verschiedenen Flussraten, Pilotreaktor.

Im Vergleich zur 0,5 M Benzylbromid-Lösung wurde für die Umsetzung der höheren Ausgangskonzentration eine niedrigere Thermostatbadtemperatur und Flussrate verwendet, um eine ausreichende Ableitung der freigesetzten Wärme zu gewährleisten und die Wahrscheinlichkeit der Wurtz-Kopplung zu verringern. Eine Flussrate von 50 ml/min, was einer Verweilzeit von 9,0 min entspricht, führte bereits zu einem starken Temperaturanstieg im unteren Bereich des ersten Reaktormoduls (M1-U). Der Umsatz des organischen Halogenids war mit diesen Parametern vollständig, die Ausbeute wurde mit einem Durchschnittswert von 97 % nachgewiesen. Die Reduktion der Thermostatbadtemperatur auf 20 °C unter Beibehaltung der Flussrate führte zu keiner nennenswerten Änderung in Umsatz und Ausbeute. Die Erhöhung der Flussrate auf 75 ml/min (VWZ= 6,0 min) lieferte zwar einen nach wie vor vollständigen Umsatz, allerdings ist eine Abnahme der Ausbeute mit jeder Probe zu erkennen. Die zuverlässigeren Ergebnisse wurden mit der ersten Parametereinstellung (*Tabelle 20*) erreicht.

Tabelle 20: Optimierte Reaktionsbedingungen für die kontinuierliche Synthese von 1,5 M BenzylZnBr im Pilotmaßstab, Startmaterial 1,5 mol/l.

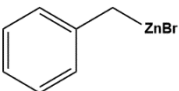
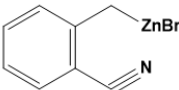
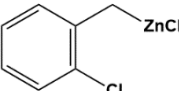
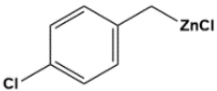
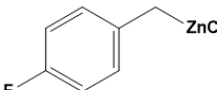
#	RZnX	LM	Flussrate [ml/min]	VWZ [min]	Temperatur TT [°C]	X [%]	Konz. [mol/l]	Y [%]
PH1	<chem>c1ccccc1CC[Zn]Br</chem>	THF	50	9,0	30	100	1,45	97

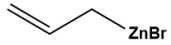
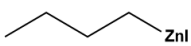
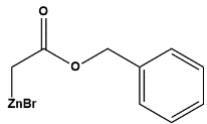
Die ungewünschte Wurtz-Kupplungsreaktion konnte weitgehend unterdrückt werden. Beim Start der Reaktion wurde mit 0,015 mol/l die größte Konzentration an Bibenzyl nachgewiesen. Im Verlauf der Synthese

wurde allerdings eine Abnahme des Wurtz-Kupplungsproduktes festgestellt. Ab der dritten Probe wurde eine vergleichsweise gleichmäßige Bildung von Bibenzyl beobachtet, die sich bei maximal 0,01 mol/l bewegte. Bezogen auf die Gesamtkonzentration von 1,5 mol/l war die Neigung zur Wurtz-Kupplung gering, was wiederum in einer hohen Selektivität der BenzylZnBr-Bildung resultierte. Die Umsetzung einer 1,5 M Benzylbromid-Lösung beweist, dass mithilfe des Pilotreaktors ebenfalls höhere Konzentrationen an organischem Halogenid umgesetzt werden können. Dabei wurden exzellente Ausbeuten an BenzylZnBr bei einer niedrigen Flussrate erhalten. Die Umsetzung einer 2,0 M Benzylbromid-Lösung wurde nicht untersucht. Durch weitere Reduktion der Thermostatbadtemperatur sollte eine erfolgreiche Umsetzung jedoch möglich sein.

Ziel war es für jede Synthese die optimalen Betriebsparameter, bestehend aus Flussrate respektive Verweilzeit und Thermostatbadtemperatur mithilfe des Laborreaktors zu identifizieren, bei denen ein vollständiger Umsatz des organischen Halogenids sowie eine möglichst hohe RZnX-Ausbeute nachgewiesen wurden. Die ermittelten Parameter sollten den Pilotsynthesen als Orientierungspunkte dienen, was die Pilotierungssynthesen beschleunigen und deren Materialverbrauch reduzieren sollte. Daher wird im nachfolgenden die Vergleichbarkeit zwischen den Labor- und Pilotsynthesen gezeigt. Der Umsatz wird nicht aufgeführt, da er in allen Synthesen, sowohl im Labor- wie auch im Pilotreaktor, vollständig war. Zusätzlich wird jedoch die Produktivität P aufgelistet, in der die Ausbeute der zinkorganischen Verbindung berücksichtigt wurde.

Tabelle 21: Vergleich der Umsetzung im Labor- und Pilotreaktor für 0,5 M organisches Halogenid.

#	RZnX	Laborreaktor				Pilotreaktor			
		VWZ [min]	Temperatur TT [°C]	Y [%]	P [g/h]	VWZ [min]	Temperatur TT [°C]	Y [%]	P [g/h]
S1-P1		1,3	40	93	66	1,5	40	93	1979
		2,2 ^a	30	98	125	9,0 ^b	30	97	1,0
S5-P2		1,4	40	95	67	1,5	5/20	89	2070
						2,3	10/20	94	1474
S8-P3		8,7	55	99	10	9,0	55	98	333
S9-P4		10,0	64	94	8	10,0	64	98	300
S11-P5		13,0	65	89	6	13,6	65	92	191
		6,5	25	87	10	6,0	25	77	323

#	RZnX	Laborreaktor				Pilotreaktor			
		VWZ [min]	Temperatur TT [°C]	Y [%]	P [g/h]	VWZ [min]	Temperatur TT [°C]	Y [%]	P [g/h]
S15- P6						2,3	25	88	984
S19- P7		4,0	60	96	23	4,1	60	95	782
S22- P8		4,0	40	90	26	4,1	40	88	855

^a 1,5 M BenzylZnBr-Synthese, Laborreaktor

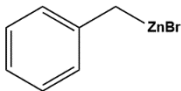
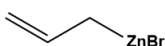
^b 1,5 M BenzylZnBr-Synthese, Pilotreaktor

Vergleicht man die Laborsynthesen mit den Pilotsynthesen, so zeigt sich, dass in den meisten Fällen bei vergleichbaren Verweilzeiten und Thermostatbadtemperaturen ähnliche Ausbeuten an Zinkorganyl erzielt wurden. Die Benzylzinkbromid-Synthese lieferte für den 0,5 M Ansatz sowohl für den Labor- als auch für den Pilotreaktor hohe Ausbeuten, die bei vergleichbaren Parametern eine sehr gute Übereinstimmung aufzeigen. In der 1,5 M Benzylbromid-Umsetzung musste im Falle der Pilotsynthese bei identischer Thermostatbadtemperatur eine höhere Verweilzeit gewählt werden, da ansonsten die ausreichende Abfuhr der freigesetzten Wärme nicht mehr gewährleistet werden konnte (Vergleich *Abbildung 98* mit *Abbildung 104*). Nichtsdestotrotz konnte in beiden Synthesen eine außerordentlich hohe Ausbeute an Benzylzinkbromid nachgewiesen werden. Aufgrund der Flussratenlimitierung, bedingt durch die davon abhängige Wärmefreisetzung, ist die Produktivität der Pilotsynthese im Falle der höheren Ausgangskonzentration trotz sehr hoher Zinkorganyl-Ausbeuten nicht höher als im entsprechenden 0,5 M Ansatz. Die Thermostatbadtemperatur musste lediglich in der Pilotsynthese von 2-CyanobenzylZnBr für das untere Reaktormodul reduziert werden, um eine ausreichende Abfuhr der freigesetzten Wärme zu erzielen und ein Überschreiten der Lösemittel-Siedetemperatur zu verhindern. Die hohe Wärmefreisetzung in Kombination mit einer ausgeprägten Lochbildung in der Zink-Packung führten vermutlich zur verstärkten Wurtz-Kupplungsreaktion, was sich letztlich in einer niedrigeren Ausbeute an Zinkorganyl verglichen mit der Laborsynthese bei vergleichbarer Verweilzeit äußerte. Die Pilotsynthese lieferte bei einer höheren Verweilzeit von 2,3 min die größte Ausbeute an Zinkorganyl, die in sehr guter Übereinstimmung mit der entsprechenden Laborsynthese steht. Im Falle der 2-CyanobenzylZnBr-Synthese konnte die Pilotsynthese nur bei höherer Verweilzeit eine vergleichbare Zinkorganyl-Ausbeute liefern. In der Laborsynthese wurde zudem erfolgreich eine Verweilzeit von weniger als einer Minute (0,87 min) untersucht (*Abbildung 88*). Diese Einstellung konnte allerdings nicht auf den Pilotreaktor übertragen werden, da dies das Maximum der Pumpe überstieg. Eine weitere Auffälligkeit stellt die AllylZnBr-Synthese dar. Eine vergleichbare Ausbeute in beiden Synthesen konnte nur mithilfe einer unterschiedlichen Verweilzeit erreicht werden. Während im Pilotreaktor eine Verweilzeit von 2,3 min eine AllylZnBr-Ausbeute von 88 % lieferte, wurde im Laborreaktor für den Erhalt einer ähnlichen Ausbeute von 87 % eine deutlich höhere Verweilzeit von 6,5 min benötigt. Eine für den Pilotreaktor vergleichbare

Verweilzeit von 6,0 min lieferte eine niedrigere Zinkorganyl-Ausbeute von 77 %. Im Laborreaktor wurde folglich eine deutlich längere Verweilzeit benötigt, um das Wurtz-Kupplungsprodukt auf ein Minimum zu reduzieren und die Ausbeute in einen zufriedenstellenden Bereich zu bringen. Wurde hingegen die Verweilzeit reduziert, so konnte ein Absinken der AllylZnBr-Ausbeute infolge einer zunehmenden Wurtz-Kupplungsreaktion beobachtet werden. Die im Pilotreaktor durchgeführte Synthese zeigte ein gegenteiliges Verhalten. Eine Reduktion der Verweilzeit führte zur steigenden AllylZnBr-Ausbeute als Folge einer schwindenden Wurtz-Kupplungsproduktbildung. Eine mit der Laborsynthese vergleichbare Verweilzeit führte im Pilotreaktor somit nicht zu einer vergleichbaren Allylzinkbromid-Ausbeute. Der Grund für dieses Verhalten ist unklar. Neben der unterschiedlich starken Abhängigkeit der Wurtz-Produktbildung von der Verweilzeit könnte möglicherweise das Probenvolumen für die Differenz der Ausbeute verantwortlich sein. Während in den Laborsynthesen ein Probenvolumen von 1-2 ml entnommen wurde, betrug es in den Pilotsynthesen ca. 50 ml. Es ist davon auszugehen, dass die aus der Umgebungsluft stammende Feuchtigkeit und der Sauerstoff auf das kleinere Probenvolumen einen stärkeren Einfluss ausübten. In allen anderen Synthesen ist die Differenz der Zinkorganyl-Ausbeute zwischen Labor- und Pilotsynthese gering, die Vergleichbarkeit wird als sehr gut beurteilt. Die Laborsynthesen konnten demnach erfolgreich in der Pilotmaßstab übertragen werden.

An dieser Stelle sei nochmals auf die Ergebnisse der Verweilzeitverteilungsmessung aus *Abschnitt 8.1.3* hingewiesen. Die Untersuchungen haben ergeben, dass der Pilotreaktor bei einer vergleichbaren Verweilzeit deutlich niedrigere Bodensteinzahlen als der Laborreaktor aufweist (*Abbildung 75*). Das Maß der Rückvermischung ist demnach im Pilotreaktor größer, was sich bezogen auf die RZnX-Synthese negativ auf die Produktqualität in Folge einer höheren Neigung zur Wurtz-Kupplungsbildung äußern sollte. Die Zinkorganyl-Ausbeuten in *Tabelle 21* zeigen jedoch, dass dies nicht der Fall ist. In einigen Synthesen dominiert der Pilotreaktor sogar gegenüber dem Laborreaktor. Des Weiteren wurde in den Pilotsynthesen auch keine signifikant höhere Wurtz-Kupplung festgestellt, wie anhand der nachfolgenden *Tabelle 22* ersichtlich ist. Die angegebenen Konzentrationen des jeweiligen Wurtz-Kupplungsproduktes stellen die Durchschnittswerte bei den entsprechenden Syntheseparametern dar, die zum Erhalt der in *Tabelle 21* gezeigten Ergebnissen führten. Da die Thermostatbadtemperatur in beiden Reaktoren identisch war, ist diese nicht aufgeführt.

Tabelle 22: Vergleich der Wurtz-Kupplungsproduktbildung für die Umsetzung von 0,5 M BenzylBr und 0,5 M AllylBr im Labor- und Pilotreaktor.

#	RZnX	Laborreaktor		Pilotreaktor	
		VWZ [min]	Wurtz-Kupplungsprodukt [mol/l]	VWZ [min]	Wurtz-Kupplungsprodukt [mol/l]
S1-P1		1,3	0,02	1,5	0,02
S15-P6		6,5	0,04	2,3	0,03

Ergebnisse und Diskussion

Im Falle der BenzylZnBr-Bildung (S1-P1) zeigten beide Reaktoren eine vergleichbare Neigung zur Bibenzyl-Bildung. Die AllylZnBr-Synthese konnte im Pilotreaktor mit einer geringeren Verweilzeit durchgeführt werden, dennoch wurde eine niedrigere 1,5-Hexadien-Bildung beobachtet. Eine Reduktion der Verweilzeit führte im Laborreaktor zum signifikanten Anstieg der 1,5-Hexadien-Bildung (*Abbildung 92*). Die Schlüsse, die aus der Verweilzeitverteilungsmessung bezüglich der Nebenproduktbildung im Sinne der Wurtz-Kuppung gezogen wurden, konnten nicht auf die Synthese zinkorganischer Halogenide übertragen werden. Möglicherweise kommt es direkt bei Kontakt der beiden Edukte Zink und organischem Halogenid zu einer Reaktion mit hohem Umsatz des organischen Halogenids. Nachströmendes organisches Halogenid wird ebenfalls direkt mit dem im hohen Überschuss vorliegenden Zink umgesetzt. Somit hat die höhere Rückvermischung im Pilotreaktor nur einen verschwindend geringen Einfluss auf die $RZnX$ -Bildungsreaktion respektive auf die Wurtz-Kupplungsreaktion.

In *Tabelle 21* sind zusätzlich Werte für die Produktivität beider Synthesen aufgelistet. Je nach Umsatz, Ausbeute, Flussrate und der molaren Masse der Zinkorganyle fallen diese unterschiedlich groß aus. Die höchste Produktivität wurde bei der Synthese von BenzylZnBr und 2-CyanobenzylZnBr erreicht. Wird die Produktivität beider Reaktoren miteinander verglichen, so ist festzustellen, dass die Steigerung vom Labor- zum Pilotreaktor einen Faktor von 30-36 besitzt, wobei die Synthese von AllylZnBr aufgrund der nicht vergleichbaren Verweilzeit beider Synthesen nicht berücksichtigt wurde. Der Faktor der Produktivitätssteigerung stimmt somit sehr gut mit dem Scale-Up-Faktor von ca. 33 überein. Der Labor- und Pilotreaktor lieferte, die meisten Synthesen betreffend, bei Verwendung vergleichbarer Parameter ebenfalls vergleichbare Ausbeuten des entsprechenden Zinkorganyls. Dennoch wurde beobachtet, dass im Falle des Pilotreaktors die Verweilzeit bei gleichbleibender Thermostatbadtemperatur nicht im gleichen Maße reduziert werden konnte, wie es in den Laborsynthesen möglich war. Die Wärmeabfuhr bzw. das Überschreiten der Lösemittel-Siedetemperatur stellten dabei eine Limitierung dar. Die Laborsynthesen ermöglichten im Vergleich niedrigere Verweilzeiten, ohne dass die Siedetemperatur des Lösemittels an den Temperaturmessstellen überschritten wurde. Die nachfolgende Abbildung zeigt die Synthese des Reformatsky-Reagenzes im Labor- (S22) und Pilotreaktor (P8). Die Thermostatbadtemperatur lag in beiden Synthesen bei 40 °C, die Verweilzeit war mit 4,2 min ebenfalls identisch. Zur Vergleichbarkeit wurde eine normierte Zeit als Darstellungsmethode gewählt. Aufgezeigt ist lediglich die gemessene Temperatur im untersten Bereich beider Reaktoren (Labor= T1, Pilot= M1-U).

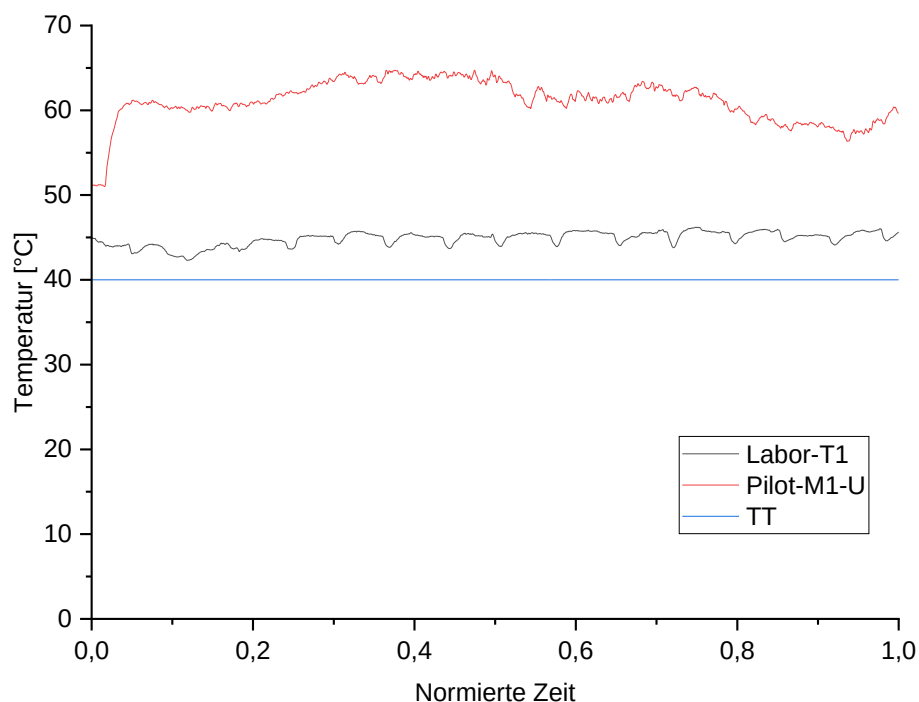


Abbildung 105: Vergleich der Synthese von 2-Benzoyloxy-2-oxoethylZnBr im Labor- und Pilotreaktor (S22 vs. P8) bei vergleichbaren Parametern.

Die Unterschiede in der gemessenen Temperatur sind schnell erkennbar. Während die Laborsynthese bei durchschnittlich 45 °C relativ stabil abließ, lag die Temperatur im Pilotreaktor um ein Vielfaches höher. Die Differenz zur Thermostatbadtemperatur war ca. viermal so hoch. Ein Grund für die Differenz könnte in der Wärmeabfuhrleistung begründet liegen. Es zeigte sich, dass der Laborreaktor für die Wärmeabfuhr eine Fläche von 1,9 cm²/ml besitzt, während der Wert für den Pilotreaktor bei 1,4 cm²/ml liegt. Somit steht dem Laborreaktor pro Volumen knapp 40 % mehr Fläche für die Wärmeabfuhr zur Verfügung. An dieser Stelle sollten allerdings auch die Einstellungen der verwendeten Thermostate, im Speziellen die Volumenströme des Wärmeübertragungsmediums berücksichtigt werden, da diese ebenfalls Einfluss auf die Wärmeabfuhrleistung haben und bei der Reaktorauslegung berücksichtigt werden sollten. Ein gesicherter Grund für die abweichenden Temperaturverläufe liegt in der Temperaturmessung selbst. Die Temperaturmessstellen innerhalb des Zn-Betts sind im Labor- und Pilotreaktor nicht auf gleicher Höhe positioniert. Im Laborreaktor liegt die erste Messstelle (T1) auf einer Höhe von 15 mm, während sich die Temperaturmessstellen im Pilotreaktor für die unterste Position (M1-U) auf einer Höhe von 8 mm befinden. Im Falle des Pilotreaktors dringt die unterste Messstelle tiefer in das Zink-Bett ein und liegt demnach näher am Reaktoreingang. Durch Untersuchungen konnte bewiesen werden, dass auch im Laborreaktor unterhalb der T1-Messstelle deutlich höhere Temperaturen herrschen.¹⁴⁸ Der Scale-up kann aber dennoch als erfolgreich angesehen werden, was anhand sehr guter Zinkorganyl-Ausbeuten und der guten Vergleichbarkeit zwischen Labor- und Pilotsynthesen bewiesen wurde.

8.3.1 Zusammenfassung der kontinuierlichen Synthese zinkorganischer Halogenide im Pilotmaßstab

Neben den Laborsynthesen von diversen zinkorganischen Halogeniden wurden ausgewählte Bildungsreaktionen in den Pilotmaßstab übertragen. Der Fokus lag auf der Synthese von benzyllischen zinkorganischen Halogeniden, die mithilfe des Laborreaktors bereits erfolgreich hergestellt wurden. Die Übertragung in den Pilotreaktor sollte eine Durchsatzsteigerung der zinkorganischen Halogenid-Synthese nach sich ziehen, damit industrielle Anwendungen stärker adressiert werden können. Für die untersuchten Reagenzien konnte ausnahmslos eine vollständige Umsetzung des organischen Halogenids nachgewiesen werden. Dafür genügte bereits eine Passage durch den mit Zink-Granulat gefüllten Reaktor, was sich in niedrigen bis moderaten Verweilzeiten von 1,5 bis knapp 14 min äußerte. Sämtliche Zinkorganyle wurden mit guten bis sehr guten Ausbeuten hergestellt. Trotz der deutlich niedrigeren Bodensteinzahl im Pilotreaktor sind diese mit Ausnahme von 2-CyanobenzylZnBr weitgehend mit denen der Laborsynthesen vergleichbar. Die niedrigere Bo-Zahl resultiert aus einem höheren Maß der Rückvermischung gegenüber dem Laborreaktor. Aufgrund dessen bestand die Vermutung, dass sich die höhere Rückvermischung negativ auf die $RZnX$ -Bildung auswirkt, da die Wurtz-Kupplungsproduktbildung dadurch begünstigt werden wird. Diese Vermutung konnte allerdings nicht bestätigt werden, da mit dem Pilotreaktor ebenfalls hohe $RZnX$ -Ausbeuten und niedrige Wurtz-Kupplungskonzentrationen erzielt wurden. Im Falle der Pilotsynthese von 2-CyanobenzylZnBr ist die niedrigere Ausbeute vermutlich auf eine stärkere Wurtz-Kupplungsreaktion zurückzuführen, die jedoch durch ausgeprägte Hohlraumbildung in der Zink-Packung begünstigt wurde. Zusätzlich zu der Umsetzung der Standard-Konzentration von 0,5 M, konnte ebenfalls eine 1,5 M Benzylbromid-Lösung erfolgreich in das entsprechende Zinkorganyl überführt werden. Eine moderate Flussrate von 50 ml/min (VWZ= 9,0 min) lieferte eine Zinkorganyl-Ausbeute von 97 %. Die prinzipielle Machbarkeit der Umsetzung einer höheren Konzentration an organischem Halogenid konnte mithilfe des Pilotreaktors aufgezeigt werden. Der Vergleich zwischen Labor- und Pilotsynthesen hat gezeigt, dass die Temperaturverläufe beider Reaktoren nicht vergleichbar sind. Wurden die Parameter der Laborsynthesen (Flussrate und Thermostatbadtemperatur) auf den Pilotreaktor übertragen, so wurde festgestellt, dass deutlich höhere Reaktionstemperaturen, vor allem im untersten Reaktormodul, aufgezeichnet wurden. Einerseits wurde festgestellt, dass die im Pilotreaktor zur Verfügung stehende Wärmeaustauschfläche geringer als die des Laborreaktors ist, was bei Einstellung der Thermostate für den Pilotreaktor berücksichtigt werden sollte. Andererseits liegt eine unterschiedliche Positionierung der Temperaturmessstellen in beiden Reaktoren vor. Im Falle des Pilotreaktors wurden die Temperaturen deutlich näher am Reaktoreingang gemessen, was die höheren Temperaturen in M1-U erklärt. Diesbezüglich sollte eine Anpassung erfolgen, sodass die Temperaturmessstellen beider Reaktorsysteme auf einer identischen Höhe liegen. Nichtsdestotrotz ermöglichten die vorab durchgeführten Laborsynthesen eine schnelle Skalierung der Zinkorganyl-Synthese. Die Parameter, die im kleinen Maßstab identifiziert wurden, dienten als Ausgangspunkt der durchgeführten Pilotsynthesen, was den Scale-up und die Findung der für die Pilotsynthese optimalen Betriebsparameter deutlich beschleunigte sowie vereinfachte. Die Synthesen konnten schnell und einfach optimiert werden, was zu einem hohen Maß an Flexibilität führte. Ein schneller und einfacher Scale-up vom Labor- in den Pilotmaßstab konnte somit bewiesen werden. Mit nur einem Scale-up-Schritt konnten Durchsätze erreicht werden, die bereits industriell relevant sind. Die Pilotsynthesen

boten zudem einen hohen Durchsatz, insbesondere für reaktive Ausgangsstoffe. In Kombination mit den exzellenten Ausbeuten, die während der Synthese nachgewiesen wurden, ist der Pilotreaktor in der Lage, die Synthese zinkorganischer Halogenide mit hoher Produktivität durchzuführen. Bei reaktiven Ausgangsverbindungen, wie z.B. Benzylbromid und 2-(Brommethyl)benzonitril, ist davon auszugehen, dass sehr wahrscheinlich noch höhere Flussraten ($> 300\text{ml/min}$) möglich sind, die allerdings mit der verwendeten Pumpe nicht zugänglich waren. Es zeigte sich, dass die am Fraunhofer IMM entwickelte Technologie ein breites Spektrum an verschiedenen zinkorganischen Verbindungen zugänglich macht.

8.4 Kontinuierliche Umsetzung zinkorganischer Halogenide im Labormaßstab

Der folgende Abschnitt widmet sich der Umsetzung der zinkorganischen Halogenide in einem zweiten Reaktionsschritt. Dabei wurden zwei verschiedene Reaktionstypen untersucht, die nicht katalysierte Saytzeff-Reaktion und die Palladium-katalysierte Negishi-Kreuzkupplungsreaktion. Erstere wurde sowohl in einem zweistufigen als auch in einem One-Pot Ansatz durchgeführt. Dabei wurde das reaktive Allylzinkbromid als metallorganisches Reagenz gewählt, welches mit verschiedenen Aldehyden und Ketonen zu sekundären bzw. tertiären Homoallylalkoholen umgesetzt wurde. Die Synthese von Homoallylalkoholen stellt in der synthetischen Chemie einen wichtigen Prozess dar, da die so gewonnenen Produkte als Ausgangsverbindungen für die Herstellung von biologisch aktiven Molekülen, wie Naturstoffen (z.B. Makrolide, Polyether-Antibiotika), eingesetzt werden können.^{11,58,59,85,149–153} Bei dem One-Pot Ansatz wurde das Allylbromid mit dem entsprechenden elektrophilen Substrat in Anwesenheit von Zink umgesetzt. Das dabei gebildete kurzlebige AllylZnBr reagiert *in situ* mit dem vorliegenden elektrophilen Substrat.¹⁵⁴ Im Falle der Negishi-Kreuzkupplung wurde ein mit Pd-Katalysator gefüllter Festbettreaktor verwendet. Die untersuchten Synthesen beschränkten sich auf die Umsetzung von Benzylzinkbromid mit verschiedenen funktionalisierten organischen Halogeniden. Die Negishi-Kreuzkupplungsreaktion wurde als katalysierte Modellsynthese gewählt, da der Großteil der zinkorganischen Halogenide dort ihre Verwendung finden. Des Weiteren sind Kreuzkupplungsreaktionen mit Grignard-Reagenzien und lithiumorganischen Verbindungen stark limitiert. Ein großer Nachteil liegt in der Unfähigkeit eine zufriedenstellende C-C-Bindungsknüpfung mit RX-Verbindungen, die ungesättigte Kohlenstoff-Gruppen wie Aryle, Alkene und Alkine enthalten, einzugehen.⁶¹ Die Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion unter Verwendung von zinkorganischen Reagenzien und elektrophilen Substraten ist jedoch in der Lage, auf beiden Seiten der Reaktionspartner entsprechende ungesättigte Gruppen effizient einzubringen.^{13,61}

AllylZnBr und BenzylZnBr wurden außerdem ausgewählt, da einerseits die dafür benötigten Ausgangsverbindungen gut verfügbar sind und die Herstellung der reaktiven Intermediate mithilfe des kontinuierlichen RZnX -Laborreaktors einfach und in großen Mengen zugänglich ist. Andererseits kommt es bei der Herstellung der entsprechenden Mg- oder Li- basierten Verbindungen zu einer ausgeprägten Bildung des Homokupplungsproduktes, was die Produktqualität mindert und die Weiterreaktion in einer Folgeumsetzung erschwert. Die entsprechenden Mg- und Li-Gegenstücke sind somit nur eingeschränkt zugänglich und mitunter in deren Herstellung sowie Handhabung herausfordernd.^{13,116} Die geringere Reaktivität der zinkorganischen Verbindungen führt hingegen zu einer leichteren Einsetzbarkeit in Umsetzungsreaktionen, was

Allyl- und Benzylzinkbromid zu leicht zugänglichen Lieferanten von Allyl- und Benzyl-Nucleophilen macht.^{78,116} Allylzinkbromid stellt zusätzlich eine extrem nützliche Zwischenverbindung in der synthetischen Chemie dar, da es eine hohe Reaktivität zeigt und dennoch mit einer breiten Anzahl an funktionellen Gruppen wie Ester- und Cyanogruppen kompatibel ist.⁷⁸ Benzylische Organometallverbindungen stellen wiederum wichtige Zwischenverbindungen bei der Synthese von polyfunktionellen Molekülen in pharmazeutischen Erzeugnissen dar.¹¹⁶

Die für die zweistufigen Umsetzungsreaktionen benötigten zinkorganischen Verbindungen wurden allesamt mit dem vom Fraunhofer IMM entwickelten Reaktorsystem kontinuierlich sowie nach Bedarf hergestellt und anschließend im zweiten Reaktionsschritt umgesetzt. Die vorgestellte Arbeit soll eine schnelle und zeitnahe Umsetzung von zinkorganischen Verbindungen aufzeigen, mit dem Ziel, Lagerzeiten der reaktiven Intermediate durch eine direkt angeschlossene Umsetzungsreaktion zu reduzieren oder im Falle der One-Pot Synthesen gänzlich zu vermeiden. So sollen einerseits Konzentrationsverluste der reaktiven Intermediate infolge einer ungewünschten Weiterreaktion der Zinkorganyle durch beispielsweise Hydrolyse, Oxidation oder einer Eliminierung auf ein Minimum reduziert werden. Andererseits soll ein zu jedem Zeitpunkt kleines Volumen an reaktivem Intermediat einen positiven Beitrag zur Prozesssicherheit liefern. Das Volumen der zinkorganischen Verbindung sollte so klein und dessen Lagerung so kurz wie möglich ausfallen. Dies ist insbesondere bei der Skalierung der Umsetzung in größere Maßstäbe von Bedeutung. Es wurde bereits bewiesen, dass die Synthese von hochkonzentrierten zinkorganischen Reagenzien, deren Konzentration weit oberhalb der üblicherweise erhältlichen Konzentration liegt, machbar ist. Darauf aufbauend soll auch die Umsetzung derart hoch konzentrierter $RZnX$ -Lösungen beleuchtet werden. Im Fokus sämtlicher Umsetzungsreaktionen stand der Beweis der prinzipiellen Machbarkeit einer kontinuierlichen Zinkorganyl-Umsetzung unter katalysierten wie auch nicht katalysierten Bedingungen, bei der nur ein einziger Durchlauf mit niedriger Verweilzeit durch den entsprechenden Reaktor genügt, um einen vollständigen Umsatz verschiedener elektrophiler Substrate zu erreichen. Die Arbeit soll die effiziente Herstellung zinkorganischer Verbindungen mittels kontinuierlicher Prozessführung und deren chemoselektive „on demand“-Umsetzung zu synthetisch relevanten Verbindungsklassen vereinen. Des Weiteren wurde eine hohe isolierte Ausbeute des entsprechenden Zielproduktes angestrebt, um eine hoch effiziente Synthese mit ebenso hoher Produktivität zu erzielen. Die Identität sämtlicher hergestellten Verbindungen wurde mit MS- und NMR-Messungen bestätigt.

8.4.1 Zweistufige Saytzeff-Reaktion

In der zweistufigen Saytzeff-Umsetzung wurde die zinkorganische Verbindung Allylzinkbromid mit verschiedenen elektrophilen Substraten in Form von Aldehyden und Ketonen zum entsprechenden Homoallylalkohol umgesetzt. Die eingesetzten Carbonylverbindungen sowie die daraus entstehenden Zielprodukte sind in *Abbildung 106* gezeigt.

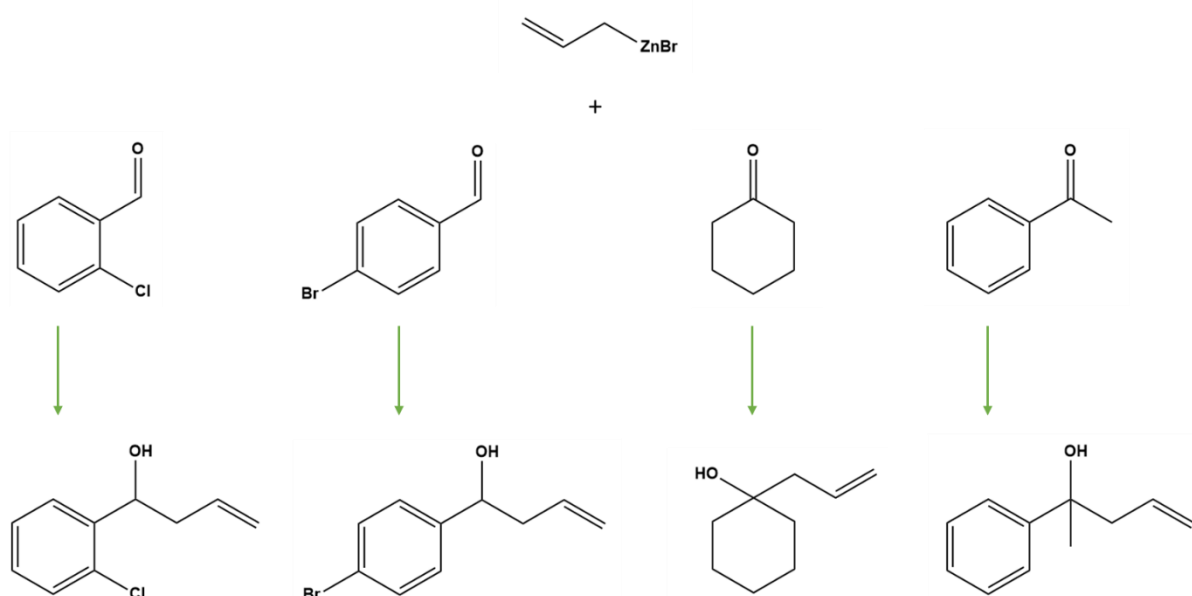


Abbildung 106: Schematische zweistufige Saytzeff-Reaktion von AllylZnBr mit verschiedenen Carbonylverbindungen zum Erhalt von Homoallylalkoholen, Hydrolyse nicht aufgezeigt.

Die erste Stufe befasste sich mit der Herstellung einer ausreichenden Menge an AllylZnBr-Lösung, die mit dem bereits vorgestellten RZnX-Laborreaktor durchgeführt wurde. Dafür wurde eine 0,5 M Allylbromid-Lösung in THF eingesetzt. Die Zinkorganyl-Lösung wurde in einer mit Argon gefüllten sowie wasserfreien Schraubverschlussflasche gesammelt und im Anschluss der Synthese auf deren Konzentration hin überprüft. Bis zur Folgeumsetzung wurde die mit Argon überlagerte Lösung kühl und lichtgeschützt gelagert, wobei die Weiterreaktion so schnell wie möglich erfolgte, um die Lagerzeit des reaktiven Intermediates auf ein Minimum zu reduzieren. Das elektrophile Substrat wurde separat in THF gelöst, dessen Konzentration erfolgte in Anpassung an die jeweils eingesetzte AllylZnBr-Lösung. Die Umsetzung fand mit einem 1,4-fachen Überschuss an AllylZnBr statt. Die Umsetzungsreaktion zwischen AllylZnBr und elektrophilem Substrat wurde in einem Kapillarreaktor (FEP-Kapillare mit 20 ml Volumen) durchgeführt. Der Kapillarreaktor wurde gewählt, da der einfache Aufbau eine schnelle Volumenänderung ermöglichte. So wurde eine flexible Anpassung der Verweilzeit an die jeweilige Synthese sichergestellt. Die Temperierung der Kapillare erfolgte mithilfe eines Thermostatbades, in das die Kapillare eingelegt wurde. Vor der Kapillare wurde ein 1/8" T-Stück eingebaut, das die Vermischung der beiden Reagenzien sicherstellte. Da das elektrophile Substrat die Unterschusskomponente darstellte, wurde zur Beurteilung der Synthese dessen Umsatz betrachtet. Da es sich bei den elektrophilen Substraten ausnahmslos um Carbonylverbindungen handelte, wurde zur Umsatzbestimmung eine online IR-Messung mittels Durchflusszelle gewählt, die direkt im Anschluss der Reaktionskapillare verbaut wurde. Diese Art der Messung erlaubte eine zeitnahe Rückmeldung des Elektrophil-Umsatzes, was eine schnelle und flexible Anpassung der Parameter an die Umsetzungsreaktion gewährleistete. Für die Bestimmung des Elektrophil-Umsatzes wurde keine Kalibrierreihe der Carbonylverbindung angesetzt, die Ausgangslösung wurde mithilfe der IR-Durchflusszelle vermessen und die Fläche unterhalb der Carbonylbande bestimmt. Diese diente als Referenz für die während der Synthese aufgenommenen Messungen. Nach der IR-Messung wurde die Reaktionsmischung in ein gerührtes Gefäß mit gesättigter

Ergebnisse und Diskussion

Ammoniumchlorid-Lösung geleitet, was ein Quenchen der Reaktionslösung und die Überführung der Zwischenverbindung in das entsprechende Zielprodukt zur Folge hatte. Die anschließende Aufarbeitung bestehend aus einer Extraktion sowie die darauffolgende chromatographische Trennung lieferten letztlich das entsprechende isolierte Zielprodukt sowie die isolierte Ausbeute. In *Abbildung 107* ist der schematische Aufbau der zweistufigen Saytzeff-Umsetzung gezeigt.

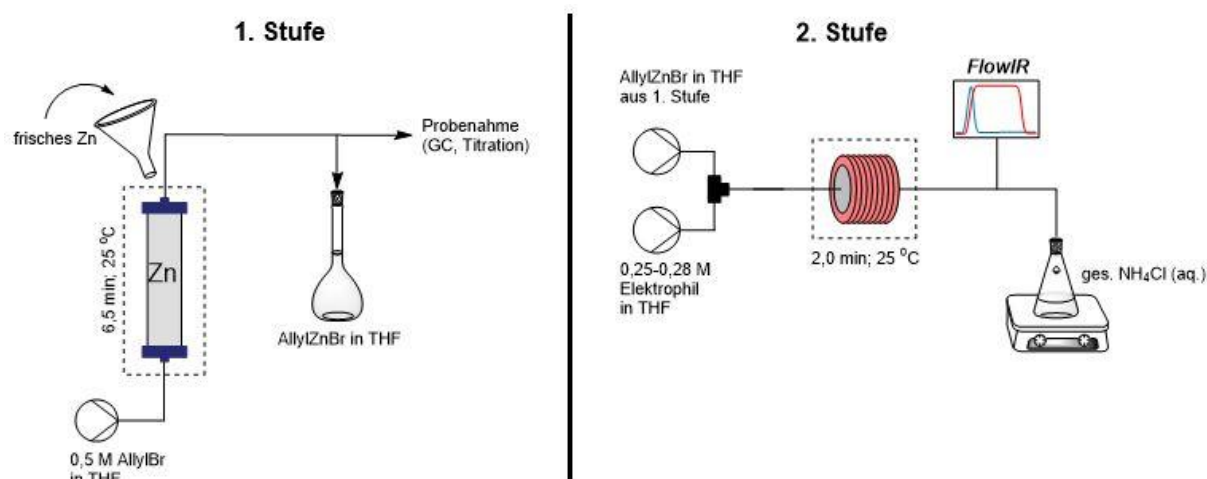
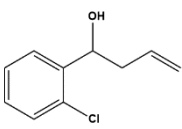
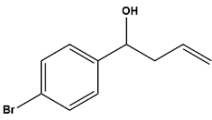
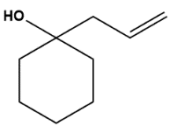
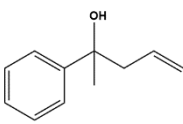


Abbildung 107: Schematischer Aufbau der zweistufigen Saytzeff-Umsetzung, 1. Stufe= Bildung des AllylZnBr, 2. Stufe= AllylZnBr-Umsetzung mit einem elektrophilen Substrat und anschließendem Quencheschritt. Reproduziert mit Genehmigung aus Ref.¹⁵⁵ Copyright 2024 American Chemical Society

Während der Synthese stand ein vollständiger Umsatz des elektrophilen Substrates im Fokus. Ferner wurde zur Beurteilung der Umsetzung die isolierte Ausbeute des herzustellenden Zielproduktes herangezogen. Die Konzentration der Ausgangslösungen blieb unverändert, wodurch die Thermostatbadtemperatur und die Flussrate die Einstellgrößen darstellten, die zum Erreichen einer erfolgreichen Synthese variiert wurden. Das Ziel der Versuchsoptimierung bestand darin, eine hohe Zielprodukt-Produktivität und folglich eine effiziente Synthese zu erreichen, was mit einer möglichst hohen isolierten Ausbeute an Zielprodukt in Kombination mit einer hohen Flussrate einherging. Die Umsatzbestimmung der Unterschusskomponente wurde, wie bereits erwähnt, mit einer online IR-Messung durchgeführt. Diese wurde, wenn möglich, mithilfe einer gaschromatographischen Messung einer in Methanol gequenchten Probe ergänzt. Zusätzlich wurde das in Folge der Reaktion nicht verbrauchte AllylZnBr mithilfe einer iodometrischen Titration bestimmt.

Die ersten Umsetzungsreaktionen wurden bei gleichbleibender Thermostatbadtemperatur aber unterschiedlichen Flussraten durchgeführt. In *Tabelle 23* sind die Ergebnisse der im Labormaßstab hergestellten sekundären sowie tertiären Homoallylkohole zusammengefasst. Erstere wurden durch Umsetzung von AllylZnBr mit den beiden Aldehyden 2-Chlorbenzaldehyd und 4-Brombenzaldehyd, letztere durch Umsetzung mit den Ketonen Cyclohexanon und Acetophenon synthetisiert. Die angegebene Flussrate stellt die Gesamtflussrate aus den beiden Eduktströmen (AllylZnBr und elektrophiles Substrat) dar.

Tabelle 23: Reaktionsbedingungen und isolierte Ausbeuten für die kontinuierliche Umsetzung von AllylZnBr mit verschiedenen Aldehyden und Ketonen in einer zweistufigen Saytzeff-Reaktion, Startmaterial AllylZnBr ca. 0,38 mol/l; elektrophiles Substrat 0,25-0,28 mol/l.

#	Zielprodukt	Flussrate [ml/min]	VWZ [min]	Temperatur TT [°C]	IR-Umsatz [%]	Y ^a [%]	Produktivität [g/h]
Z1		10,0	2,0	25	100	96	12
Z2		10,0	2,0	25	100	99	13
Z3		10,0	2,0	25	100	94	17
Z4		10,0	2,0	25	100	84	10

^a Isolierte Ausbeute

In den ersten beiden Synthesen wurde die Umsetzung von AllylZnBr mit am Ring halogenierten aromatischen Aldehyden (2-Chlorbenzaldehyd (Z1) und 4-Brombenzaldehyd (Z2)) untersucht, was zur Bildung von sekundären Homoallylalkoholen führte. Die tertiären Alkohole wurden durch Umsetzung mit Cyclohexanon und Acetophenon hergestellt. In allen vier Synthesen wurde das jeweilige elektrophile Substrat bei einer moderaten Temperatur von 25 °C und einer niedrigen Verweilzeit von 2,0 min vollständig umgesetzt. In diesem Zuge soll darauf hingewiesen werden, dass das Prozess-IR-Spektrometer nicht für die Spurenanalyse der Carbonylverbindung genutzt wurde. Eine zum Vergleich durchgeführte gaschromatographische Messung lieferte einen Umsatz von 98 % für 2-Chlorbenzaldehyd und 99 % für 4-Brombenzaldehyd. Die Übereinstimmung mit der IR-Messung wurde als ausreichend gut bewertet, sodass die Schnelligkeit der IR-Messung der Genauigkeit der GC-Messung vorgezogen wurde. Mithilfe des Prozess-IR-Spektrometers konnte somit eine zuverlässige Aussage über den Elektrophil-Umsatz getroffen werden. Die isolierte Ausbeute der sekundären Homoallylalkohole betrug 96 % bzw. 99 % und kann als überaus gut bewertet werden. Ketone weisen, verglichen mit Aldehyden, eine geringere Reaktivität in den Umsetzungsreaktionen auf. Nichtsdestotrotz wurde unter Beibehaltung der Parameter ein vollständiger Umsatz derselben nachgewiesen. Die isolierte Ausbeute von Allylcyclohexanol (Z3) betrug 94 %, die von 2-Phenylpent-4-en-2-ol (Z4) wurde mit einem Wert von 84 % ermittelt. Der aromatische tertiäre Alkohol wurde demnach mit der niedrigsten isolierten Ausbeute hergestellt, dennoch kann die Ausbeute als gut bewertet werden. Verluste im Zuge der Aufreinigung und Auftrennung sind nicht auszuschließen. In *Abbildung 108* ist der Temperaturverlauf während der Umsetzung von AllylZnBr mit Cyclohexanon (Z3) gezeigt. Es ist deutlich zu erkennen, dass bereits in der Mischzone (T-Mischzone), wo AllylZnBr mit dem umzusetzenden Cyclohexanon in

Ergebnisse und Diskussion

Kontakt gebracht wurde, eine augenblickliche Reaktion zwischen beiden Ausgangsverbindungen stattfand. Die Wärmefreisetzung war darüber hinaus gering. Am Ausgang der Reaktionskapillare (T-Ausgang) wurde keine Wärmefreisetzung festgestellt, was den Schluss zulässt, dass der Großteil der Reaktion bis dahin abgeschlossen war.

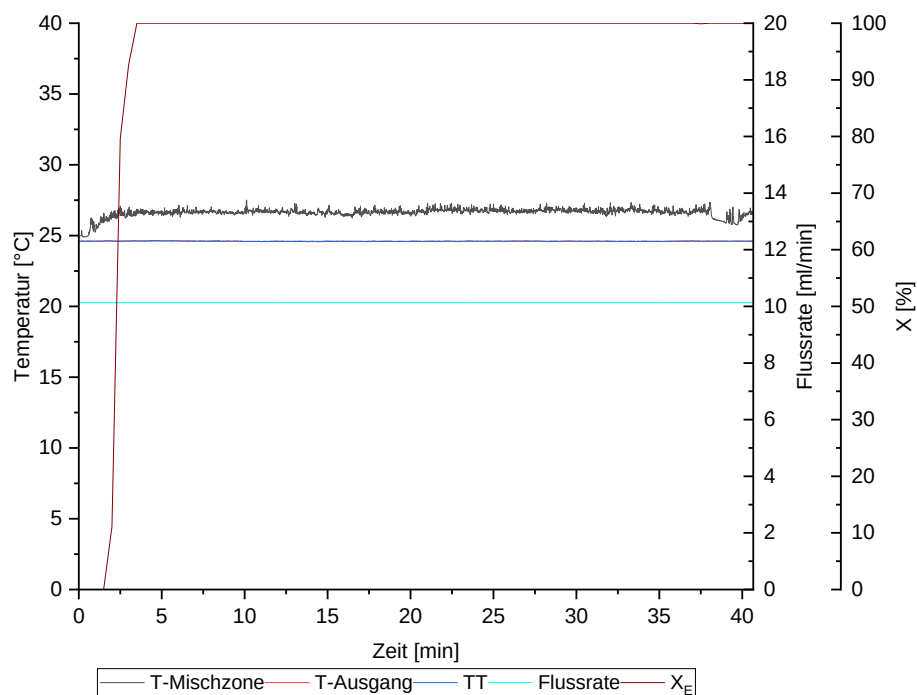


Abbildung 108: Temperaturverlauf für die Umsetzung von AllylZnBr mit Cyclohexanon zum Allylcyclohexanol in THF (Z3), zweistufige Saytzeff-Reaktion.

Alle vier Zielprodukte wurden mithilfe der zweistufigen Synthese, bestehend aus dem RZnX-Laborreaktor und dem Kapillarreaktor, ohne Probleme und mit guten bis sehr guten Ausbeuten hergestellt. Die Umsetzung wurde zudem unter Verwendung einer hohen Flussrate durchgeführt, was in Kombination mit der hohen isolierten Ausbeute zu einer hohen Produktivität des Zielproduktes beitrug. Abhängig vom jeweils hergestellten Zielprodukt lag diese zwischen 10 und 17 g/h, was für den Labormaßstab eine überaus effiziente Synthese darstellte. Zum Vergleich: Die vorgestellte Arbeit von *Alcázar et al.* lieferte bei der Umsetzung eines Reformatsky-Reagenzes für den Scale-up einen Produktdurchsatz von 3,5 g/h mit einer Ausbeute von 92 %.²⁴ Die hohe Reaktivität von AllylZnBr und die der Aldehyde bzw. Ketone erlaubte eine schnelle und hocheffiziente Synthese, was sich in einer hohen Produktivität der Zielverbindung äußerte. Durch die geringe Lagerzeit der zinkorganischen Verbindung konnte das Risiko einer Qualitätsminderung infolge ungewünschter Reaktionen während der Lagerung auf ein Minimum reduziert werden. Die Kombination aus der bereits etablierten kontinuierlichen RZnX-Synthese mit der nachgeschalteten und direkten Umsetzung der frisch hergestellten Zinkorganyl-Lösung ermöglicht eine auf Nachfrage ausgerichtete Synthese.

8.4.2 One-Pot Saytzeff-Reaktion

Als direkter Vergleich zur vorgestellten zweistufigen Saytzeff-Umsetzung sollen die nachfolgend aufgeführten One-Pot Synthesen dienen, die in nachfolgender Abbildung schematisch gezeigt sind.

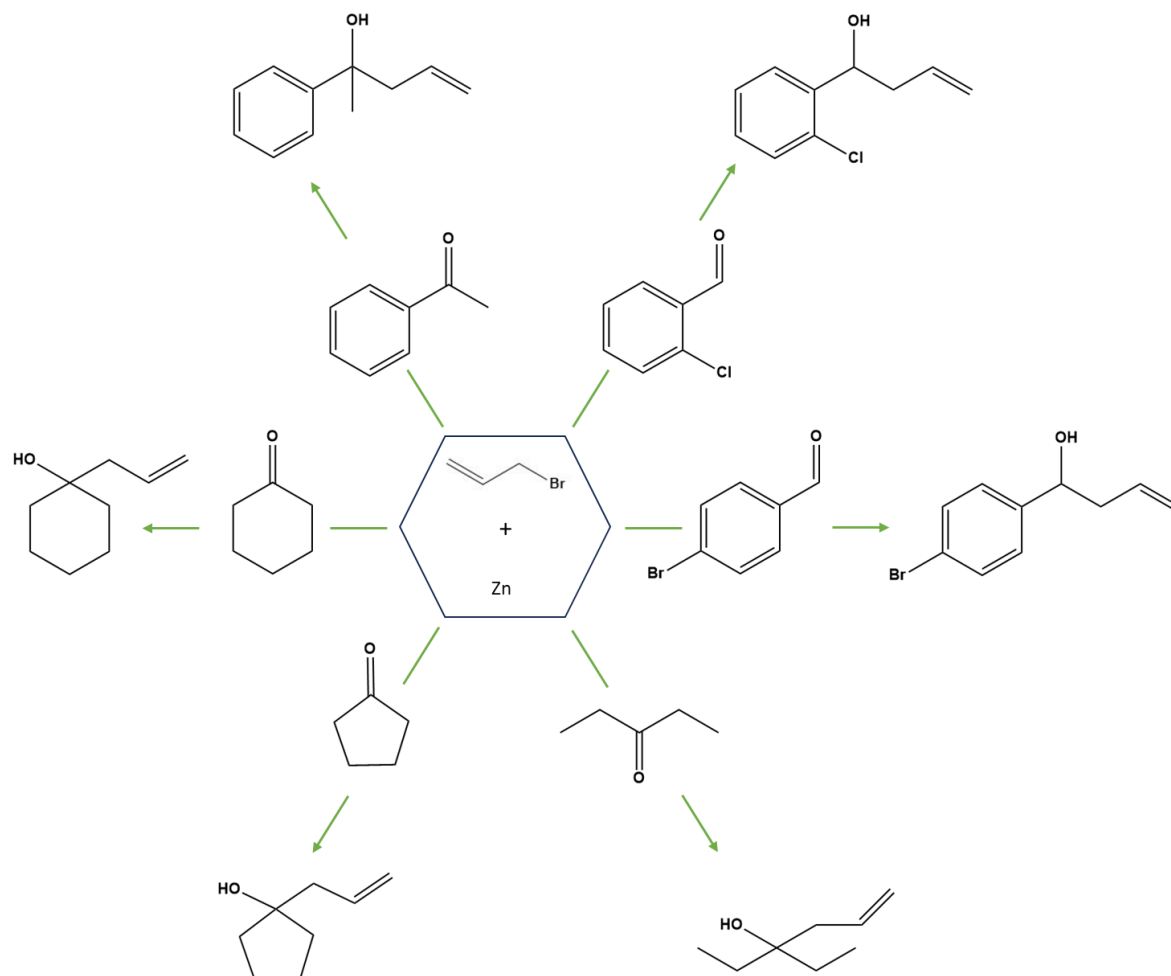


Abbildung 109: Schematische One-Pot Saytzeff-Reaktion von AllylBr mit verschiedenen Carbonylverbindungen in Anwesenheit von Zink zum Erhalt von Homoallylkoholen, Hydrolyse nicht aufgezeigt.

Die *in situ* Bildung sowie Umsetzung des Zinkorganyls mit einem elektrophilen Substrat findet dabei in ein und demselben Reaktor statt. Die One-Pot Synthese vereint somit zwei Reaktionsschritte in einem Reaktor, was eine effiziente Nutzung des Reaktorvolumens mit sich bringt. Die One-Pot Umsetzung organometallischer Verbindungen gilt als wenig erforscht, obwohl dieser Ansatz vielversprechende Anwendungsmöglichkeiten liefert.^{28,29,156–158} Der Vorteil dieser Synthesemethode in einem kontinuierlichen Ansatz ist der vergleichsweise einfache Aufbau, da keine zusätzliche Peripherie wie weitere Pumpen, Thermostate oder Reaktoren benötigt werden. Die Synthese findet in dem bereits bekannten $RZnX$ -Laborreaktor statt. One-Pot Synthesen können eine sinnvolle Alternative zur zweistufigen Umsetzung sein, wenn die Bildung des entsprechenden zinkorganischen Halogenids schwierig ist, z.B. aufgrund einer erhöhten Neigung zur Nebenproduktbildung, oder das Zinkorganyl instabil ist und leicht Eliminierungs-, Cyclisierungs- und Polymerisationsreaktionen etc. eingeht.^{13,156} Wie in *Abschnitt 8.2.1* gezeigt wurde, treffen diese Aspekte z.T. auf die

Synthese von AllylZnBr zu, die sehr herausfordernd sein kann, da AllylZnBr eine hohe Empfindlichkeit gegenüber Feuchtigkeit und Sauerstoff sowie gleichzeitig eine hohe Affinität zur Wurtz-Kupplungsreaktion zeigt, was sich in einer Minderung der Zinkorganyl-Konzentration äußert. Dies führt einerseits zur Minderung der Qualität, andererseits wird somit die Folgeumsetzung mit einem elektrophilen Substrat negativ beeinflusst bzw. weniger ressourceneffizient.⁶³ Da im Falle der One-Pot Synthese das gebildete zinkorganische Halogenid kurzlebig ist und mit dem elektrophilen Substrat *in situ* umgesetzt wird, muss ersteres nicht zwischengelagert werden, was die Problematik einer Qualitätsminderung durch Oxidation oder Hydrolyse vermindert, was letztlich zur Steigerung der Produktqualität führen kann. Darüber hinaus besitzt AllylZnBr aufgrund seiner hohen Reaktivität eine hohe Affinität zur ungewünschten Wurtz-Homokupplung, was sich ebenfalls in einer Qualitätsminderung niederschlägt. Es zeigte sich, dass je nach Parameterwahl 6-10 % 1,5-Hexadien, bezogen auf eine 0,5 M Allylbromid-Lösung in THF, während der Synthese entstehen können.⁶³ Steht dem AllylZnBr mit dem elektrophilen Substrat ein zusätzlicher Reaktionspartner zur Verfügung, so konkurrieren die Umsetzungsreaktion zum Homoallylalkohol und die der Wurtz-Homokupplung miteinander. Die zuvor vorgestellte zweistufige Saytzeff-Umsetzung zeigt, dass eine Umsetzung des elektrophilen Substrates mit AllylZnBr unter Verwendung einer niedrigen Verweilzeit möglich ist. Daher wurde die Übertragung der Umsetzungsreaktion in einen One-Pot Ansatz untersucht. Vor allem bei reaktiven und Wurtz-affinen RZnX-Bildungsreaktionen kann die One-Pot Synthese von Vorteil sein.¹³ In *Abbildung 110* ist der schematische Aufbau der One-Pot Synthese dargestellt.

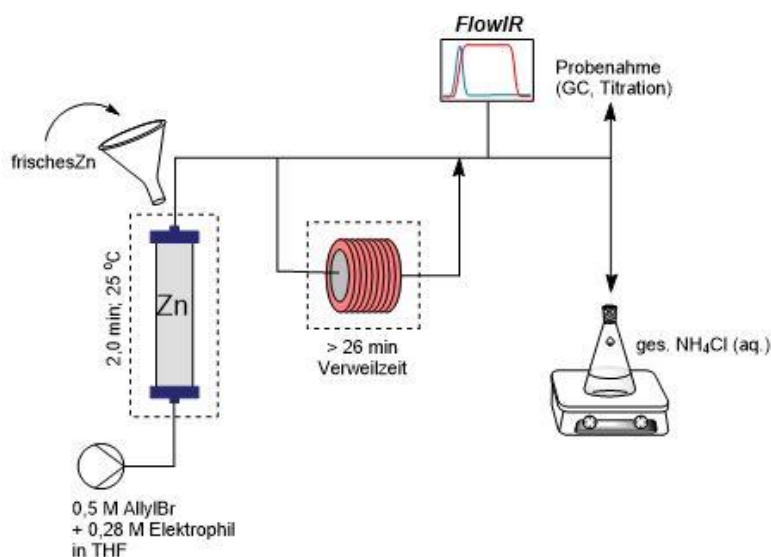


Abbildung 110: Schematischer Aufbau der One-Pot Synthese zur *in situ* Umsetzung von AllylZnBr mit einem elektrophilen Substrat und anschließendem Quencheschritt. Reproduziert mit Genehmigung aus Ref.¹⁵⁵ Copyright 2024 American Chemical Society

Vor der Umsetzungsreaktion wurde die Zn-Oberfläche mithilfe der chemischen Aktivierung, wie sie in den RZnX-Synthesen bereits vorgestellt und verwendet wurde, aktiviert.²³ Die beiden Ausgangsverbindungen Allylbromid (0,5 M) und das jeweilig umzusetzende elektrophile Substrat (0,28 M) wurden in einer Lösung vereint, in der THF das Lösemittel darstellte. Die Konzentration des elektrophilen Substrates wurde identisch zur zweistufigen Umsetzung gewählt, um eine direkte Vergleichbarkeit zwischen beiden Reaktorsystemen sicherzustellen. Im Anschluss der chemischen Aktivierung der Zn-Packung wurde die Ausgangslösung durch

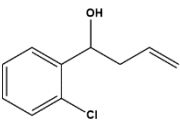
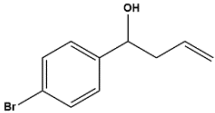
den mit aktiviertem Zink befüllten Laborreaktor gepumpt. Bei einer minimalen Flussrate der Pumpe von 0,5 ml/min beträgt die maximale Verweilzeit 26 min. Wurden für die Umsetzungsreaktion längere Verweilzeiten angestrebt, so wurde das Reaktionsvolumen um eine Kapillare vergrößert, die direkt an den Reaktorausgang angeschlossen wurde. Die Kapillare beinhaltete allerdings kein Zink und diente daher lediglich der Verweilzeiterhöhung der Umsetzungsreaktion, aber nicht der der RZnX-Bildungsreaktion. Die Temperierung erfolgte mithilfe eines Thermostatbades. Die Erweiterung mittels Kapillare erlaubte eine beliebige Verweilzeitverlängerung, ohne die Flussrate zu ändern und so die RZnX-Bildung beeinflussen zu müssen. Durch die Zink-Nachführvorrichtung wurde eine theoretisch unbegrenzte Umsetzungsdauer sichergestellt. Die Umsatzbestimmung des elektrophilen Substrates erfolgte wie in der zweistufigen Saytzeff-Synthese mithilfe der online IR-Messung, die im Anschluss der im Reaktor ablaufenden Reaktion durchgeführt wurde. Daraufhin folgte der Quencheschritt in einer gerührten wässrigen gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung. Die anschließende Aufarbeitung und chromatographische Trennung lieferten letztlich das entsprechende isolierte Zielprodukt, das zur Bestimmung der isolierten Ausbeute herangezogen wurde.

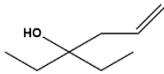
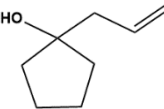
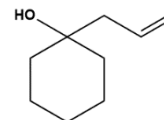
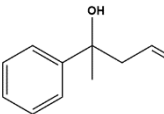
Neben dem vollständigen Umsatz der beiden Ausgangsmaterialien (organisches Halogenid und elektrophiles Substrat) stand eine hohe isolierte Ausbeute des jeweiligen Zielproduktes im Fokus der Synthesen. Des Weiteren wurde eine geringe Verweilzeit zum Erreichen einer hoch produktiven Synthese angestrebt. Der Fokus lag auf der prinzipiellen Machbarkeit der Umsetzungsreaktionen. Der analytische Nachweis erfolgte in gleicher Weise wie bereits bei der zweistufigen Saytzeff-Synthese beschrieben.

Die Umsetzungsreaktionen wurden unter Beibehaltung der Ausgangskonzentrationen, allerdings bei verschiedenen Flussraten untersucht. Die Schnelligkeit der online IR-Messung erlaubte eine kaum zeitverzögerte Aussage über den Elektrophil-Umsatz, was die Syntheseoptimierung deutlich schneller, einfacher sowie flexibler gestaltete. Um jedoch eine Vergleichbarkeit zur zweistufigen Saytzeff-Synthese gewährleisten zu können, wurden die One-Pot Synthesen bei gleicher Thermostatbadtemperatur und Verweilzeit durchgeführt. In

Tabelle 24 sind die mittels One-Pot Synthese hergestellten Homoallylalkohole aufgelistet. Verglichen mit der zweistufigen Saytzeff-Synthese wurde die Umsetzung *via* One-Pot Synthese um zwei zusätzliche Ketone, nämlich Cyclopentanon und 3-Pentanon, erweitert.

Tabelle 24: Reaktionsbedingungen und isolierte Ausbeuten für die kontinuierliche Umsetzung von AllylBr mit verschiedenen Aldehyden und Ketonen in Anwesenheit von Zn in einer One-Pot Saytzeff-Reaktion, Startmaterial AllylBr 0,5 mol/l; elektrophiles Substrat 0,28 mol/l.

#	Zielprodukt	Flussrate [ml/min]	VWZ [min]	Temperatur TT [°C]	IR-Umsatz [%]	Y ^a [%]	Produktivität [g/h]
O1		6,6	2,0	25	100	97	19
O2		6,6	2,0	25	100	97	24

#	Zielprodukt	Flussrate [ml/min]	VWZ [min]	Temperatur TT [°C]	IR-Umsatz [%]	Y ^a [%]	Produktivität [g/h]
O3		6,6	2,0	25	100	66	9
O4		6,6	2,0	25	100	76	10
O5		6,6	2,0	25	100	87	13
O6		6,6	2,0	25	100	92	16

^a isolierte Ausbeute

Unabhängig von den eingesetzten elektrophilen Substraten konnte mithilfe des Prozess-IR-Spektrometers bei sämtlichen Synthesen ein vollständiger Umsatz desselben nachgewiesen werden. Die gaschromatographische Messung lieferte zudem einen vollständigen Umsatz des Allylbromids. Somit wurde das Allylbromid vollständig zum AllylZnBr umgesetzt, welches wiederum das eingesetzte elektrophile Substrat vollständig umsetzte. Beide Reaktionsschritte konnten in einem Reaktor bei milden Reaktionsbedingungen vereint durchgeführt werden. Die erste Synthese (O1) beschreibt die Umsetzung von 2-Chlorbenzaldehyd mit AllylZnBr, was zur Bildung des sekundären Homoallylalkohols 1-(2-Chlorphenyl)but-3-en-1-ol führte. In *Abbildung 111* ist der Temperaturverlauf der Synthese gezeigt. Werte für die Zielprodukt-Ausbeute sind in der *Abbildung* nicht aufgezeigt, da dieses erst durch das Quenchen mit der gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung entsteht.

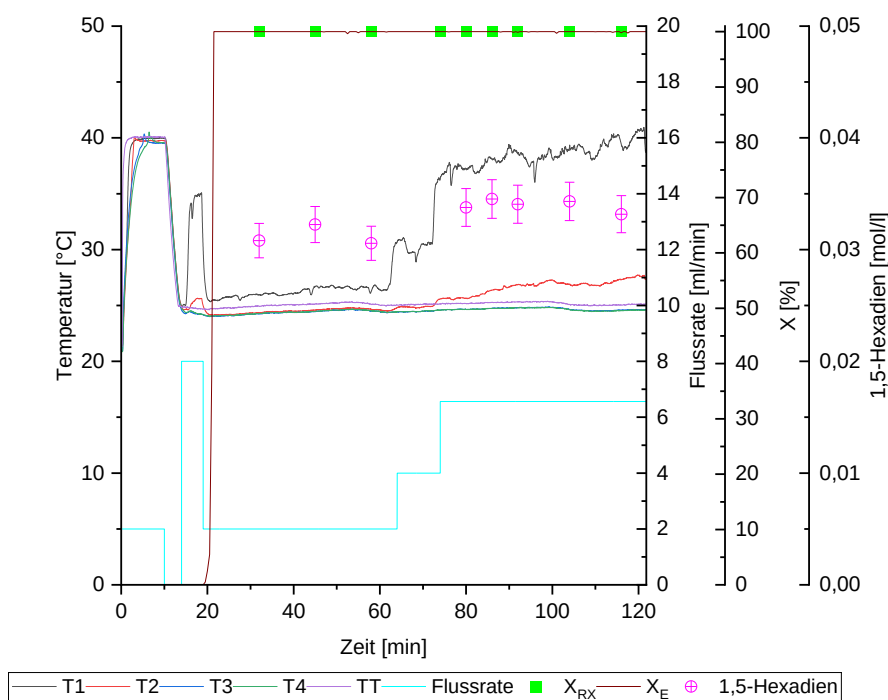


Abbildung 111: Temperaturverlauf für die Umsetzung von 0,5 M AllylBr mit 0,28 M 2-Chlorbenzaldehyd in Anwesenheit von Zink (O1), in THF, One-Pot Saytzeff-Reaktion.

Die ersten 10 min des Temperaturverlaufs stellen die chemische Aktivierung der Zinkpackung bei 40 °C und 2,0 ml/min dar. Anschließend wurde der Reaktor auf die Betriebstemperatur von 25 °C temperiert, die Pumpe wurde währenddessen gestoppt. Im Anschluss wurde die im Reaktor befindliche Aktivierungslösung durch die Eduktlösung mit 8,0 ml/min verdrängt. Anhand des Temperaturverlaufes ist ein sofortiger Reaktionsstart im unteren Reaktormodul (T1) zu erkennen. Nach dem dreifachen Verstreichen der Verweilzeit wurde die Betriebsflussrate auf zunächst 2,0 ml/min (VWZ= 6,5 min) gestellt, um die während der Umsetzungsreaktion freigesetzte Wärme zu beurteilen.

Aufgrund des vollständigen Elektrophil-Umsatzes wurde die Flussrate auf 4,0 ml/min angehoben. Der weiterhin vollständige Umsatz führte zur Erhöhung der Flussrate auf 6,6 ml/min, was der gewünschten Verweilzeit von 2,0 min entsprach. Ebenjene Parameter wurden genutzt, um die Synthese anhand der isolierten Ausbeute zu beurteilen. Mit 97 % liegt die isolierte Ausbeute in einem exzellenten Bereich. Mit Erhöhung der Flussrate wurde ein leichter Anstieg der Homokupplungskomponente 1,5-Hexadien beobachtet. Wie bereits erwähnt, besitzt AllylZnBr eine nicht zu vernachlässigende Affinität zur Wurtz-Kupplung. Die Bildung des ungewünschten Nebenproduktes verlief bei der größten untersuchten Flussrate stabil sowie in einem niedrigen Bereich, der Durchschnittswert der 1,5-Hexadien-Konzentration wurde mit 0,03 mol/l nachgewiesen. Bei der alleinigen AllylZnBr-Synthese, wie sie in *Abbildung 92* (25 °C; 4,0; 8,0; 15,0 ml/min) aufgezeigt wurde, wurden bei einer vergleichbaren Flussrate bzw. Verweilzeit höhere Nebenprodukt-Konzentrationen von durchschnittlich 0,04 mol/l 1,5-Hexadien nachgewiesen. Im Falle der betrachteten One-Pot-Umsetzung, in der AllylZnBr durch das elektrophile Substrat ein weiterer Reaktionspartner zur Verfügung gestellt wurde, wurde die Bildung zum Homoallylalkohol der ungewünschten Wurtz-Kupplung gegenüber begünstigt. Die Umsetzung des bromierten aromatischen Aldehydes (O2) führte ebenfalls zu einem vollständigen Elektrophil-Umsatz sowie zu einer isolierten Ausbeute von 97 %. Die 1,5-Hexadien-Konzentration wurde mit einem

Ergebnisse und Diskussion

durchschnittlichen Wert von 0,04 mol/l geringfügig höher als bei der vorab vorgestellten Synthese nachgewiesen. Die Neigung zur Wurtz-Kupplung wurde aber im Vergleich zur reinen AllylZnBr-Synthese unterdrückt. Beide Synthesen konnten zusätzlich mit einer sehr hohen Produktivität von 19 bzw. 24 g/h durchgeführt werden, was mit Blick auf eine Laborsynthese als äußerst effizient zu beurteilen ist. Neben aromatischen Aldehyden wurde auch die Umsetzung von diversen Ketonen untersucht, so auch die Umsetzung eines aliphatischen Ketons in Form von 3-Pentanon (O3), deren Temperaturverlauf in nachfolgender Abbildung gezeigt ist.

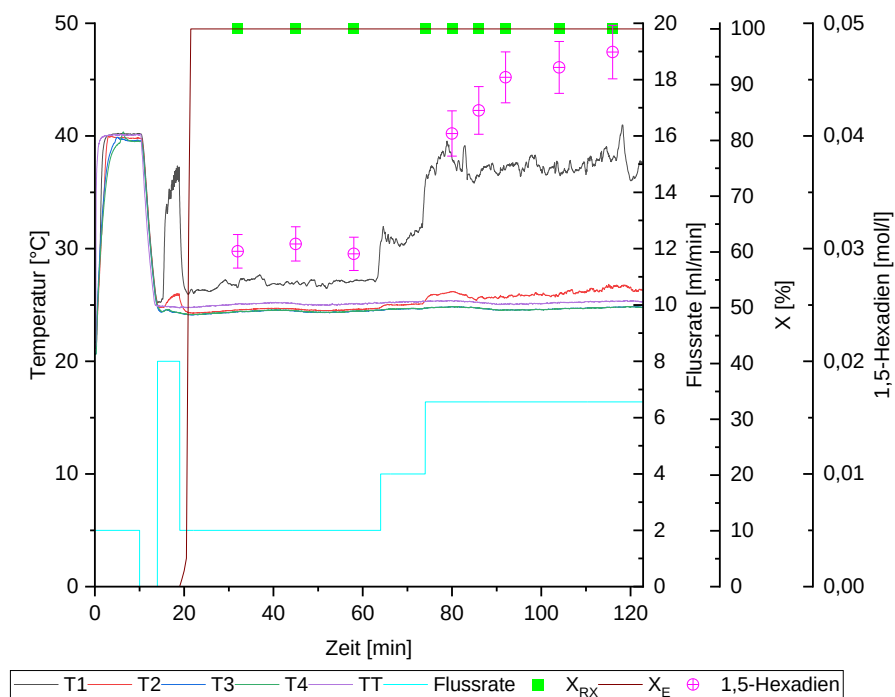


Abbildung 112: Temperaturverlauf für die Umsetzung von 0,5 M AllylBr mit 0,28 M 3-Pentanon in Anwesenheit von Zink (O3), in THF, One-Pot Saytzeff-Reaktion.

Während eine Flussrate von 2,0 ml/min eine gleichbleibende Wurtz-Kupplung mit sich brachte, führte die Erhöhung der Flussrate zu einer Steigerung der Nebenproduktbildung auf maximal 0,05 mol/l 1,5-Hexadien, was einen höheren Wert als bei der AllylZnBr-Synthese darstellte. In diesem Fall führte die Reaktion zwischen AllylZnBr und elektrophilem Substrat nicht zur Unterdrückung der Wurtz-Kupplungsreaktion. Die maximal mögliche AllylZnBr-Konzentration wurde auf 0,41 mol/l geschätzt. Aufgrund des $RZnX$ -Überschusses konnte trotz allem ein vollständiger Umsatz des eingesetzten Ketones 3-Pentanon nachgewiesen werden. Die isolierte Ausbeute lieferte allerdings einen verhältnismäßig niedrigen Wert von 66 % Zielprodukt. Da der Umsatz des elektrophilen Substrates während der gesamten Synthese nahezu vollständig war, ist es fraglich, ob die geringe Ausbeute des tertiären Alkohols an der Reaktion selbst, oder an der nachgeschalteten Aufreinigung und Trennung lag. Die Umsetzungsreaktionen wurden durch die beiden cyclischen Ketone Cyclopentanon (O4) und Cyclohexanon (O5) erweitert. Beide Umsetzungen verliefen, bezogen auf das jeweilige elektrophile Substrat, vollständig. Die isolierten Ausbeuten differieren allerdings stark voneinander. Während die Umsetzung von Cyclopentanon eine isolierte Ausbeute von 76 % lieferte, betrug jene von

Cyclohexanon 87 %. Die Wurtz-Kupplungsreaktion war hingegen in der Cyclohexanon-Umsetzung mit durchschnittlich 0,05 mol/l deutlich ausgeprägter als bei der Umsetzung von Cyclopentanon, in der lediglich 0,04 mol/l 1,5-Hexadien gebildet wurden. Als letzte Umsetzungskomponente wurde das gemischte Keton Acetophenon gewählt (O6). Der Temperaturverlauf ist in nachfolgender Abbildung gezeigt.

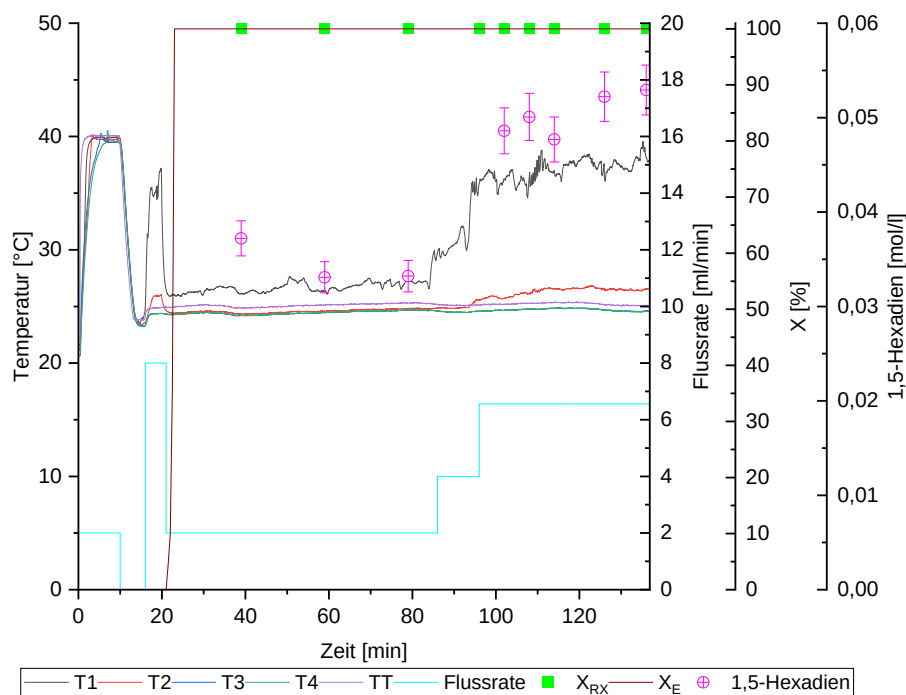
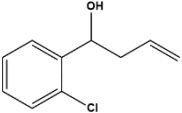
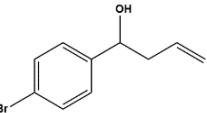
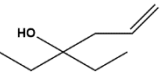
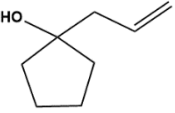
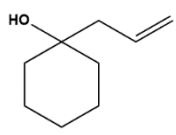
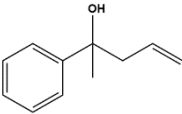


Abbildung 113: Temperaturverlauf für die Umsetzung von 0,5 M AllylBr mit 0,28 M Acetophenon in Anwesenheit von Zink (O6), in THF, One-Pot Saytzeff-Reaktion.

Die Synthese des aromatischen tertiären Homoallylalkohols 2-Phenylpent-4-en-2-ol, welcher von Acetophenon ausging, verlief problemlos mit einer isolierten Ausbeute von 92 %. Trotz der sehr guten isolierten Ausbeute wurden während der Umsetzungsreaktion bis zu 0,05 mol/l 1,5-Hexadien gebildet. In diesem Fall trug die One-Pot Synthese nicht zu einer Reduktion der Wurtz-Kupplungsreaktion bei.

Unabhängig von den unterschiedlichen isolierten Ausbeuten ermöglichte die geringe Verweilzeit von 2,0 min eine schnelle und effiziente Synthese. Je nach Verbindung wurde eine für den Labormaßstab hohe Produktivität von 9-24 g/h erreicht. Anhand von *Tabelle 25* kann kein Zusammenhang zwischen der Zielprodukt-Ausbeute und der ungewünschten 1,5-Hexadien-Bildung festgestellt werden. Im Allgemeinen lässt sich sagen, dass die reaktiveren Aldehyde die höchsten isolierten Ausbeuten mit den niedrigsten 1,5-Hexadien-Konzentrationen in sich vereinen. Im Falle der Ketone wurden die höchsten Ausbeuten bei der Umsetzung von Cyclohexanon (O5) und Acetophenon (O6) erzielt, ebenjene Ausgangsverbindungen lieferten bei der Umsetzung aber auch die mit Abstand höchsten 1,5-Hexadien-Konzentrationen. Die Zielprodukt-Ausbeute bei der Umsetzung der Ketone scheint demnach nicht mit der Wurtz-Kupplungsreaktion zu korrelieren. Etwaige Nebenreaktionen der elektrophilen Substrate konnten mithilfe der durchgeführten Analytik nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 25: Abhängigkeit der isolierten Ausbeute und der 1,5-Hexadien-Konzentration von der Umsetzungsreaktion.

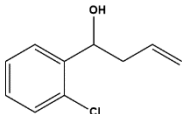
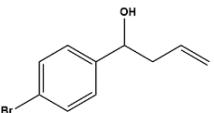
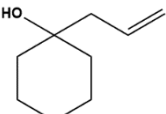
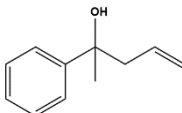
#	Zielprodukt	Y ^a [%]	1,5-Hexadien [mol/l]
O1		97	0,03
O2		97	0,04
O3		66	0,04
O4		76	0,04
O5		87	0,05
O6		92	0,05

^a isolierte Ausbeute

Die One-Pot Umsetzungen führten nur in einigen Synthesen zu einer verminderten 1,5-Hexadien-Bildung. Die Anwesenheit eines weiteren Reaktionspartners in Form eines elektrophilen Substrates wirkte sich in der Umsetzung der beiden Aldehyde 2-Chlorbenzaldehyd und 4-Brombenzaldehyd sowie die der Ketone 3-Pentanon sowie Cyclopentanon positiv auf die Wurtz-Kupplungsreaktion aus. In diesen Synthesen konnte die Neigung zur Nebenproduktbildung, verglichen mit der AllylZnBr-Synthese, reduziert werden. In der Umsetzung von Cyclohexanon und Acetophenon wurde hingegen eine höhere Konzentration an 1,5-Hexadien nachgewiesen. Die Stärke der Bildung des Homokupplungsproduktes ist sehr wahrscheinlich von der Reaktivität der umzusetzenden elektrophilen Substrate abhängig. Möglicherweise führt die Reduktion des RZnX-Überschusses zu einer verminderten Neigung der Wurtz-Kupplungsreaktion, da im Anschluss der Reaktion zwischen AllylZnBr und elektrophilen Substrat weniger AllylZnBr der Homokupplungsreaktion zur Verfügung steht. Dies hätte eine zusätzliche Effizienz-Steigerung der Umsetzungsreaktion zur Folge. Trotz dessen konnte die prinzipielle Machbarkeit der Umsetzungsreaktionen *via* One-Pot Ansatz bewiesen werden. Die Kombination aus AllylZnBr und den umgesetzten Aldehyden und Ketonen stellte zweifelsohne eine reaktive Reaktionsmischung dar, was anhand der geringen Verweilzeit an einem vollständigen Umsatz der eingesetzten elektrophilen Substrate erkennbar ist. Es ist jedoch davon auszugehen, dass eine Optimierung im Sinne der Verweilzeit möglich ist. Unter der Annahme, dass sämtliche Ausgangsmaterialien (organisches

Halogenid, elektrophiles Substrat und Zink) in ausreichenden Mengen vorhanden sind, kann mithilfe der Zinknachführung eine theoretisch unbegrenzte Synthese erfolgen, die zusätzlich nachfrage- und mengenorientiert stattfindet. Die *via* zweistufiger Saytzeff-Reaktion hergestellten Homoallylalkohole konnten erfolgreich in den One-Pot Ansatz übertragen werden. In der nachfolgenden Tabelle ist eine Gegenüberstellung beider Umsetzungsreaktionen gezeigt.

Tabelle 26: Vergleich der zweistufigen Saytzeff-Umsetzung mit der One-Pot Synthese bezogen auf die isolierte Ausbeute.

#	Zielprodukt	Y ^a 2-Stufig [%]	Y ^a One-Pot [%]
Z1-O1		96	97
Z2-O2		99	97
Z3-O5		94	87
Z4-O6		84	92

^a isolierte Ausbeute

Die Synthese der sekundären Homoallylalkohole, welche durch den Umsatz der beiden Aldehyde erhalten wurden, konnten für beide Synthesemethoden in gut vergleichbaren isolierten Ausbeuten synthetisiert werden. Im Falle der tertiären Alkohole, anhand der Umsetzung von Cyclohexanon und Acetophenon aufgezeigt, sind allerdings deutliche Differenzen zwischen beiden Synthesemethoden sichtbar. Die Allylcyclohexanol-Synthese (Z3-O5) konnte mithilfe der zweistufigen Saytzeff-Reaktion mit einer höheren isolierten Ausbeute durchgeführt werden, während die Umsetzung von Acetophenon (Z4-O6) in der One-Pot Synthese die höheren Ausbeutewerte lieferte. In beiden Synthesen wurde im One-Pot Ansatz eine beträchtliche Menge des Wurtz-Kupplungsproduktes gebildet, was offensichtlich keinen Einfluss auf die Zielprodukt-Ausbeute mit sich brachte. Eine favorisierte Synthesemethode kann anhand der durchgeführten Synthesen nicht pauschal benannt werden. Möglicherweise liegt der Grund für die Unterschiede in der im Anschluss der Synthesen durchgeführten Aufreinigung und Trennung.

8.4.2.1 One-Pot Saytzeff-Reaktion hochkonzentriert

In *Abschnitt 8.2.2* wurde bereits die erfolgreiche Umsetzung diverser 2,0 M organischer Halogenid-Lösungen mithilfe des kontinuierlichen RZnX-Laborreaktors aufgezeigt. Die entsprechenden zinkorganischen Verbindungen konnten in Ausbeuten von 84-100 % hergestellt werden (*Tabelle 17*), ohne dass eine Löslichkeitsüberschreitung oder eine signifikant höhere Wurtz-Kupplungsreaktion beobachtet wurde. Neben der Herstellung hoher RZnX-Konzentrationen ist deren Umsetzung in einer Folgereaktion ebenso von Interesse. Aus diesem Grund wurde die Konzentrationserhöhung beider Ausgangsmaterialien auf den One-Pot Ansatz übertragen. Dabei sollte lediglich die prinzipielle Machbarkeit überprüft werden. Die dafür ausgewählten Modellsynthesen adressieren die Umsetzung von Acetophenon und 2-Chlorbenzaldehyd mit AllylZnBr. Der Ablauf der Synthesen und der Versuchsaufbau blieben dafür unverändert. Die *in situ* Umsetzung von AllylZnBr mit Acetophenon unter Verwendung höherer Ausgangskonzentrationen ist in *Abbildung 114* gezeigt. Die Synthese wurde mit einer 2,0 M AllylBr- und einer 1,36 M Acetophenon-Lösung in THF durchgeführt.

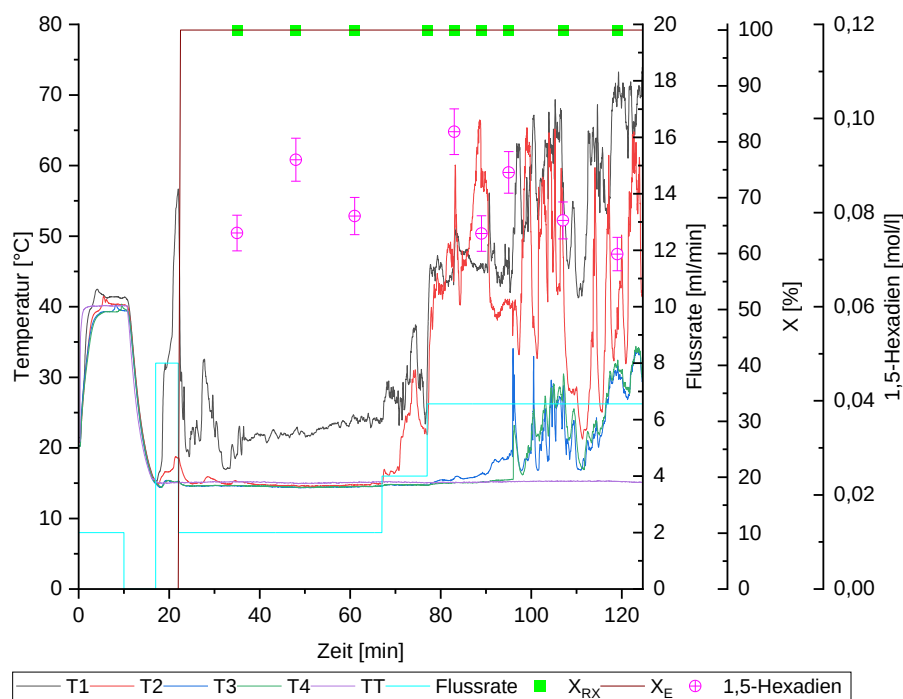
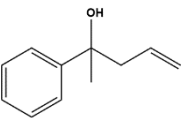


Abbildung 114: Temperaturverlauf für die Umsetzung von 2,0 M AllylBr mit 1,36 M Acetophenon in Anwesenheit von Zink (OH1), in THF, One-Pot Saytzeff-Reaktion hochkonzentriert.

Um eine ausreichende Abfuhr der freigesetzten Wärme in Anbetracht der hohen Ausgangskonzentrationen der Edukte gewährleisten zu können, wurde die Thermostatbadtemperatur der Synthese auf 15 °C reduziert. Die anfänglich untersuchte Verweilzeit von 6,5 min (2,0 ml/min) lieferte einen vollständigen Elektrophil-Umsatz sowie eine 1,5-Hexadien-Konzentration von durchschnittlich 0,08 mol/l. Da die IR-Messung bei Erhöhung der Flussrate auf 4,0 ml/min einen noch immer vollständigen Umsatz des elektrophilen Substrates bestätigte, wurde die Flussrate weiter auf 6,6 ml/min erhöht, was der gewünschten Verweilzeit von 2,0 min entsprach. *Abbildung 114* zeigt, dass die Unterschusskomponente nach wie vor vollständig umgesetzt

wurde. Die Bildung des Wurtz-Kupplungsproduktes wurde durch die Flussratenerhöhung nicht nennenswert beeinflusst, deren Konzentration blieb bei einem Durchschnittswert von 0,08 mol/l unverändert. Auffällig ist die enorme Wärmefreisetzung während der Umsetzungsreaktion. Bei der niedrigsten untersuchten Flussrate wurde lediglich das unterste Reaktormodul im Bereich von T1 für die Umsetzungsreaktion beansprucht. Die Verdopplung der Flussrate führte bereits zur Verschiebung in den darüberliegenden Bereich, ein Temperaturanstieg in T2 ist anhand der Abbildung zu erkennen. Bei der größten untersuchten Flussrate von 6,6 ml/min wurde der gesamte Reaktor (T1-T4) für die Umsetzungsreaktion verwendet. Zudem sind ausgeprägte Temperaturspitzen in der Abbildung erkennbar. Des Weiteren wurde ein regelmäßiges Überschreiten der THF-Siedetemperatur beobachtet, was allerdings zu keiner Beeinträchtigung der Synthese führte. In *Tabelle 27* sind die Ergebnisse der hochkonzentrierten Acetophenon-Umsetzung durch *in situ* gebildetes AllylZnBr gezeigt.

Tabelle 27: Reaktionsbedingungen und isolierte Ausbeuten für die kontinuierliche Umsetzung von AllylBr mit Acetophenon in Anwesenheit von Zn in einer hochkonzentrierten One-Pot Saytzeff-Reaktion, Startmaterial AllylBr 2,0 mol/l; Acetophenon 1,36 mol/l.

#	Zielprodukt	Flussrate [ml/min]	VWZ [min]	Temperatur TT [°C]	IR-Umsatz [%]	Y ^a [%]	Produktivität [g/h]
OH1		6,6	2,0	15	100	83	72

^a isolierte Ausbeute

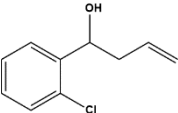
Die Synthese des tertiären Homoallylalkohols konnte mit einer isolierten Ausbeute von 83 % durchgeführt werden. Verglichen mit dem niedrigkonzentrierten Ansatz (O6), der eine isolierte Ausbeute von 92 % lieferte, verlief die Umsetzung der höheren Ausgangskonzentration weniger effizient. Die Umsetzung von 0,5 M AllylBr führte in der entsprechenden One-Pot Umsetzung zur Bildung von 0,05 M 1,5-Hexadien. Die Umsetzung der vierfach so hohen Eduktkonzentration lieferte hingegen weniger als die doppelte Menge an 1,5-Hexadien (0,08 M). Die niedrigere isolierte Ausbeute liegt demnach nicht in der Wurtz-Kupplungsreaktion begründet. Nichtsdestotrotz ist bedingt durch die hohe Wärmefreisetzung während der Bildungs- und Umsetzungsreaktion, v.a. bei der größten untersuchten Flussrate, eine erhöhte Nebenproduktbildung wahrscheinlich. Dennoch kann das Ergebnis als zufriedenstellend bewertet werden, was Potential für weitere Optimierungen liefert. Die Erhöhung der Konzentration in Kombination mit der dennoch guten Ausbeute führten zu einer effizienten Synthese im Labormaßstab, die mit einer Produktivität von 72 g/h das entsprechende Zielprodukt lieferte, was mit Blick auf das kleine Reaktorvolumen von ca. 31 ml beachtlich ist.

Neben der Umsetzung von Acetophenon wurde auch jene von 2-Chlorbenzaldehyd untersucht, um die Substanzklasse der Aldehyde bzw. die Bildung eines sekundären Alkohols abzubilden. Allerdings konnte die Konzentration nicht im gleichen Maße wie bei der Acetophenon-Umsetzung erhöht werden. Nachdem die Flussrate auf den angestrebten Wert von 6,6 ml/min gesteigert wurde, wurde ein Druckanstieg infolge einer Verstopfung beobachtet. Die Verstopfung beschränkte sich zunächst nur auf die IR-Durchflussszelle, später

Ergebnisse und Diskussion

allerdings auch auf den Reaktor, in dem die Bildung von Feststoffen beobachtet wurde. Es ist fraglich, ob eine generelle Löslichkeitsüberschreitung zur Niederschlagsbildung führte, oder ob die Reaktions- bzw. Produktlösung lediglich in der IR-Durchflusszelle bzw. im oberen Reaktorteil zu stark abkühlte, was schließlich im Ausfallen eines Feststoffes mit dem Resultat einer Verstopfung endete. Letzteres könnte mit der Anpassung der Parameter, allen voran der Thermostatbadtemperatur im unteren und oberen Reaktorbereich, gelöst werden. Nichtsdestotrotz wurde in den weiteren Untersuchungen eine reduzierte 2-Chlorbenzaldehyd-Konzentration von 0,56 M eingesetzt. Die Umsetzung mit einer 1,0 M AllylBr-Lösung führte zum Ausbleiben einer Niederschlagsbildung, die Synthese konnte ohne das Auftreten einer Verstopfung oder eines Druckanstieges durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Synthese sind in *Tabelle 28* gezeigt.

Tabelle 28: Reaktionsbedingungen und isolierte Ausbeuten für die kontinuierliche Umsetzung von AllylBr mit 2-Chlorbenzaldehyd in Anwesenheit von Zn in einer hochkonzentrierten One-Pot Saytzeff-Reaktion, Startmaterial AllylBr 1,0 mol/l; 2-Chlorbenzaldehyd 0,56 mol/l.

#	Zielprodukt	Flussrate [ml/min]	VWZ [min]	Temperatur TT [°C]	IR-Umsatz [%]	Y ^a [%]	Produktivität [g/h]
OH2		6,6	2,0	25	100	92	37

^a isolierte Ausbeute

Die Umsetzungsreaktion konnte bei Raumtemperatur mit einer Verweilzeit von 2,0 min und einer sehr guten Ausbeute des entsprechenden Homoallylkohols von 92 % problemlos durchgeführt werden. Die 1,5-Hexadien-Konzentration wurde mit einem durchschnittlichen Wert von 0,06 mol/l nachgewiesen. Die erreichte Produktivität von 37 g/h entspricht, verglichen mit dem 0,5 M Ansatz (O1), in etwa dem Faktor der Konzentrationserhöhung. Die Umsetzung konnte im Falle des niedriger konzentrierten Ansatzes mit einer höheren isolierten Ausbeute von 97 % (O1, *Tabelle 24*) durchgeführt werden. Dennoch lieferte die One-Pot-Umsetzung der 0,56 M 2-Chlorbenzaldehyd-Lösung mit *in situ* erzeugtem AllylZnBr eine zufriedenstellende Ausbeute, die mithilfe einer Parameteranpassung vermutlich weiter gesteigert werden kann.

Sowohl die Umsetzung von Acetophenon als auch die von 2-Chlorbenzaldehyd zeigen, dass neben der Herstellung hochkonzentrierter RZnX-Lösungen auch deren Umsetzung in einer One-Pot Saytzeff-Reaktion prinzipiell machbar ist. Wie sich zeigte, ist die Umsetzung allerdings nicht uneingeschränkt durchführbar bzw. auf jedes Elektrophil übertragbar. Weitere hochkonzentrierte Umsetzungsreaktionen wurden nicht betrachtet, da der Fokus auf die Untersuchung der prinzipiellen Machbarkeit gelegt wurde, die in Teilen bestätigt wurde. Die beobachtete Löslichkeitsüberschreitung im Falle der 2-Chlorbenzaldehyd-Umsetzung (1,36 M) könnte durch die Wahl passender Parameter und der Anpassung des Versuchsaufbaus behoben werden. Alternativ ist die Zugabe eines polaren Co-Lösemittels in Betracht zu ziehen. Die Umsetzung von höher konzentrierten Ausgangslösungen ist dennoch sinnvoll, da das zur Verfügung stehende Reaktorvolumen besser ausgenutzt wird und die Synthese mit einer höheren Produktivität der Zielverbindung durchgeführt werden kann.

8.4.3 Palladium-katalysierte Negishi-Kreuzkupplung

Neben der nicht katalysierten Umsetzung *via* Saytzeff wurde auch die katalysierte Umsetzung zinkorganischer Verbindungen betrachtet. Dafür wurde die Palladium-katalysierte Negishi-Kreuzkupplungsreaktion ausgewählt, da sie eine der häufigsten Anwendungsfälle für die Verwendung zinkorganischer Halogenide darstellt.⁹¹ Des Weiteren können ungesättigte Verbindungen (Aryl-, Alken-, Alkin-Gruppen) sowohl auf der RZnX-Seite wie auch auf der des elektrophilen Substrates eingesetzt werden, was bei Grignard-Reagenzien und lithiumorganischen Verbindungen nur sehr limitiert möglich ist.⁶¹ Der Kreuzkupplung geht, wie bei der zweistufigen Saytzeff-Synthese, die Herstellung des entsprechenden Zinkorganyls voraus, welches mithilfe des RZnX-Laborreaktors synthetisiert wurde. Als zinkorganische Modellverbindung wurde Benzylzinkbromid gewählt, das mit verschiedenen organischen Halogeniden, die als elektrophile Substrate fungieren, in der Pd-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion umgesetzt wurde. Als elektrophile Substrate wurden bewusst Verbindungen gewählt, die unterschiedliche funktionelle Gruppen tragen, die durch magnesium- oder lithiumorganische Verbindungen nicht toleriert werden.

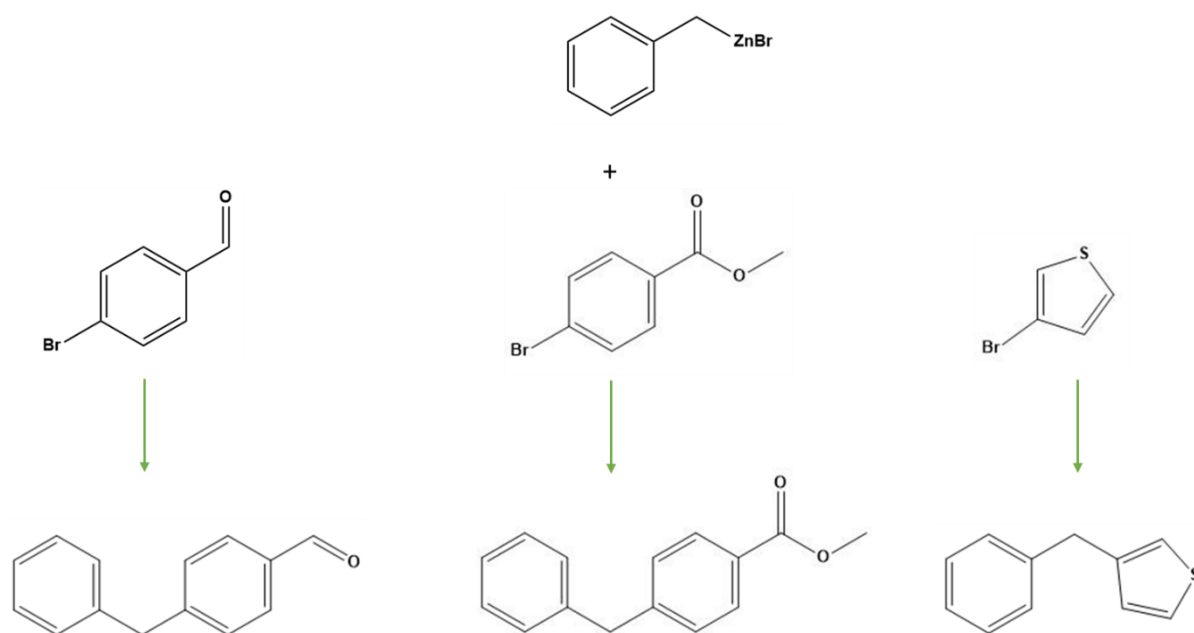


Abbildung 115: Schematische Pd katalysierte Negishi-Kreuzkupplungsreaktion von BenzylZnBr mit verschiedenen elektrophilen Substraten.

Das Zinkorganyl wurde, wie bei den vorab beschriebenen Umsetzungsreaktionen auch, mit einem Überschuss um einen Faktor 1,5 eingesetzt. Die Vermischung der beiden getrennt voneinander vorliegenden Ausgangslösungen wurde mit einem Mikromischer (SIMM, Schlitzbreite 60 μm) sichergestellt. Aufgrund des kleinen Volumens des mit Pd-Katalysator gefüllten Reaktors folgte im Anschluss des Mikromischers eine Vorwärmstrecke, die zur Temperierung der Reaktionslösung diente. Die katalysierte Reaktion zwischen zinkorganischem Halogenid (RZnX) und organischem Halogenid (RX) wurde in einem Festbettreaktor bestehend aus einer PTFE-Kapillare (ID= 6,35 mm; V=2,0 ml), welche mit einem immobilisierten Palladium Katalysator (SiliaCat DPP-Pd, ca. 0,6-0,8 g) gefüllt wurde, durchgeführt. Die Temperierung des Mikromischers, der

Ergebnisse und Diskussion

Vorwärmstrecke und des Festbettreaktors wurde mit einem Thermostatbad durchgeführt. Ein Nadelventil (BPR) am Ausgang des Reaktors diente dem Betrieb bei Temperaturen jenseits der Lösemittel-Siedetemperatur. Im Anschluss wurde die Reaktionsmischung in einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung unter Rühren gequencht. In *Abbildung 116* ist der schematische Aufbau der Pd-katalysierten Negishi-Kreuzkupplung, bestehend aus den zwei einzelnen Prozessschritten, gezeigt.

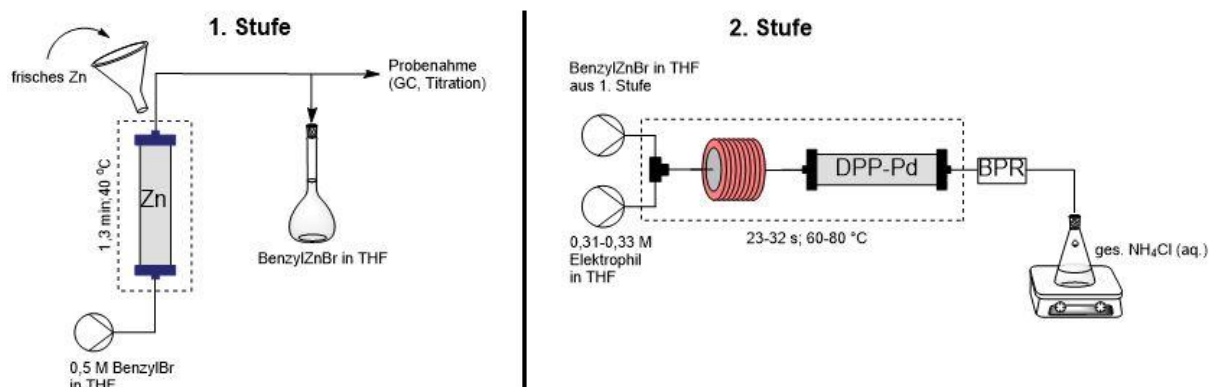
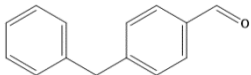
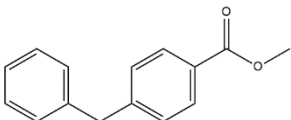
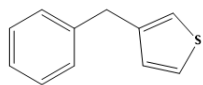


Abbildung 116: Schematischer Aufbau der zweistufigen katalysierten Umsetzung, 1. Stufe= Bildung des BenzylZnBr, 2. Stufe= BenzylZnBr-Umsetzung mit einem elektrophilen Substrat in Pd katalysierter Negishi-Kreuzkupplungsreaktion und anschließendem Quenchschritt. Reproduziert mit Genehmigung aus Ref.¹⁵⁵ Copyright 2024 American Chemical Society

Die gaschromatographische Messung mittels FID wurde für die Umsatzbestimmung des elektrophilen Substrates verwendet, die für die Beurteilung der Synthese berücksichtigt wurde. Die anschließende Aufarbeitung und chromatographische Trennung lieferten letztlich das entsprechende isolierte Zielprodukt. Die daraus gewonnene isolierte Ausbeute stellte ein weiteres Beurteilungskriterium der Synthese dar.

Die mittels Negishi-Kupplung hergestellten Verbindungen sind in *Tabelle 29* aufgelistet. Die Reaktionspartner in Form der organischen Halogenide trugen unterschiedliche Funktionalitäten, um die hohe Toleranz zinkorganischer Verbindungen gegenüber funktionellen Gruppen zu untersuchen. Die erste Verbindung (N1) zeigt das Ergebnis aus der Umsetzung von BenzylZnBr mit dem Elektrophil 4-Brombenzaldehyd. Die Umsetzung wurde bei 60 °C und einer Flussrate von 4,1 ml/min durchgeführt. Es handelt sich dabei um die Gesamtflussrate, die sich aus den beiden Einzelflussraten ($RZnX + RX$) zusammensetzt. Beide Ausgangslösungen wurden ausschließlich bei identischer Flussrate gefördert. Die angegebene Flussrate stellt die Gesamtflussrate aus den beiden Eduktströmen (BenzylZnBr und elektrophiles Substrat) dar. Durch das kleine Reaktorvolumen konnte eine sehr kurze Verweilzeit innerhalb des Festbettreaktors von 23 s realisiert werden. Die Synthesen N1-N3 wurden von B.Eng. Kai Dahms während seiner Hiwi-Zeit durchgeführt.

Tabelle 29: Reaktionsbedingungen und isolierte Ausbeuten für die kontinuierliche Umsetzung von BenzylZnBr mit verschiedenen organischen Halogeniden in einer Pd-katalysierten Negishi-Kreuzkupplungsreaktion, Startmaterial BenzylZnBr ca. 0,47 mol/l; elektrophiles Substrat 0,31-0,33 mol/l.

#	Zielprodukt	Flussrate [ml/min]	VWZ [s]	Temperatur TT [°C]	Umsatz [%]	Y ^a [%]	Produktivität [g/h]
N1		4,1	23	60	100	92	7
N2		4,1	23	60	100	90	8
N3		3,0	32	80	100	84	4

^a isolierte Ausbeute

In der ersten aufgezeigten Negishi-Kreuzkupplung konnte unter Verwendung einer sehr kurzen Verweilzeit von nur 23 s ein vollständiger Umsatz von 4-Brombenzaldehyd (N1), welches in der Reaktion als elektrophiles Substrat diente, nachgewiesen werden. Des Weiteren wurde das Zielprodukt 4-Benzylbenzaldehyd mit einer Ausbeute von 92 % isoliert. Die Synthese zeigt, dass eine sehr schnelle Umsetzung mithilfe des Pd-Festbettreaktors möglich war. Des Weiteren wurde die Toleranz der zinkorganischen Verbindung gegenüber der Aldehydgruppe bewiesen. Die C-C-Bindungsknüpfung wurde bevorzugt am Bromid ausgeführt, während die Aldehydgruppe unberührt blieb. Letzteres hätte zur Bildung eines Alkohols geführt, wie es in der Saytzeff-Reaktion gezeigt wurde. Durch die Wahl einer sehr kurzen Verweilzeit und einer moderaten Reaktivität der zinkorganischen Verbindung konnte eine chemoselektive Synthese aufgezeigt werden. Die Synthese von Methyl-4-benzylbenzoat, wie sie in N2 gezeigt ist, stellt eine Erweiterung der soeben aufgezeigten Umsetzung dar. Anstelle der Aldehydgruppe liegt als funktionelle Gruppe in para-Stellung ein Methylester vor. Die Umsetzungsreaktion wurde bei identischen Parametern durchgeführt. Neben dem vollständigen Elektrophil-Umsatz wurde das Zielprodukt mit einer isolierten Ausbeute von 90 % synthetisiert. Die Toleranz gegenüber der Estergruppe wurde anhand dieser Verbindung ebenfalls bestätigt. In der letzten Negishi-Kreuzkupplungsreaktion wurde als Reaktionspartner für das zinkorganische Reagenz 3-Bromthiophen (N3) eingesetzt. Abweichend zu den ersten beiden vorgestellten Umsetzungsreaktionen wurde eine Anpassung der Parameter im Sinne einer Temperatur- und Verweilzeiterhöhung vorgenommen. Das Ziel bestand im Erreichen eines vollständigen Elektrophil-Umsatzes. Die Thermostatbadtemperatur wurde dafür auf 80 °C erhöht, was das Betreiben der Synthese unter Druck (ca. 1,3 bar) erforderte. Die Reduktion der Flussrate (3,0 ml/min) bewirkte ein Anheben der Verweilzeit auf 32 s. Die Synthese konnte mit dem Erhalt einer isolierten Ausbeute an Zielprodukt von 84 % durchgeführt werden. Die Ausbeute lag damit niedriger als bei den Vergleichssynthesen. Die Umsetzungsreaktion zeigt dennoch, dass die Einbringung einer Thiophen-

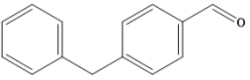
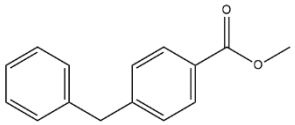
Struktur mithilfe der durchgeführten Pd-katalysierten Negishi-Kupplung erfolgreich war. Dies erlaubt die Erweiterung von Molekülen um aromatische Heterocyclen.

In allen drei durchgeführten Synthesen wurden die im elektrophilen Substrat vorhandenen funktionellen Gruppen vom zinkorganischen Reagenz BenzylZnBr toleriert. Die gewählten Parameter führten zum Erhalt eines vollständigen Elektrophil-Umsatzes bei Verweilzeiten kleiner einer Minute.

8.4.3.1 Palladium-katalysierte Negishi-Kreuzkupplung hochkonzentriert

Die Umsetzung von hochkonzentrierten zinkorganischen Halogenid-Lösungen sollte nicht nur auf die One-Pot Saytzeff-Reaktion beschränkt werden. Daher wurden ähnliche Untersuchungen auf die Pd-katalysierte Negishi-Kreuzkupplungsreaktion übertragen. Dies soll das Ziel verfolgen, die Anwendbarkeit von zinkorganischen Halogeniden in hoher Konzentration zu stärken, was nur durch eine erfolgreiche Umsetzung desselben in einer Negishi-Kupplung gelingen kann. Zur Bestätigung der prinzipiellen Machbarkeit wurden die ersten beiden Verbindungen aus *Tabelle 29* in einen hochkonzentrierten Ansatz transferiert. Das zinkorganische Halogenid bestand aus einer knapp 2,0 molaren BenzylZnBr-Lösung, während das elektrophile Substrat im bekannten Unterschuss mit einer Konzentration von 1,32 M in THF eingesetzt wurde. Die angegebene Flussrate stellt die Gesamtflussrate aus den beiden Eduktströmen (BenzylZnBr und elektrophiles Substrat) dar. Die Synthesen NH1 und NH2 wurden von B.Eng. Kai Dahms während seiner Hiwi-Zeit durchgeführt.

Tabelle 30: Reaktionsbedingungen und isolierte Ausbeuten für die kontinuierliche Umsetzung von BenzylZnBr mit organischen Halogeniden in einer hochkonzentrierten Pd-katalysierten Negishi-Kreuzkupplungsreaktion, Startmaterial BenzylZnBr ca. 1,97 mol/l; elektrophiles Substrat 1,32 mol/l.

#	Zielprodukt	Flussrate [ml/min]	VWZ [s]	Temperatur TT [°C]	Umsatz [%]	Y ^a [%]	Produktivität [g/h]
NH1		3,2	30	80	100	79	20
NH2		3,2	30	80	95	72	21

^a isolierte Ausbeute

Da in Folge der Negishi-Kupplung neben dem gewünschten Kreuz-Kupplungsprodukt das entsprechende Zinksalz (ZnX₂) entsteht, musste ein Verstopfen des Reaktors aufgrund ausfallender Zinksalze, bedingt durch die hohe Konzentration der Ausgangsverbindungen, vermieden werden. Um die entstehenden Salze in Lösung zu halten, wurden die Thermostatbadtemperatur bei den hochkonzentrierten Umsetzungsreaktionen auf 80 °C, der Druck entsprechend auf ca. 2,0 bar erhöht. In der Umsetzung von 4-Brombenzaldehyd (NH1) wurde mit einer Verweilzeit von 30 s ein vollständiger Umsatz desselben erreicht. Verglichen mit dem niedrig konzentrierten Ansatz (N1, *Tabelle 29*) wurde eine geringfügig höhere Verweilzeit verwendet. Dennoch

lieferte die hochkonzentrierte Synthese eine deutlich niedrigere isolierte Ausbeute von 79 %, während im 0,5 M Ansatz das Zielprodukt mit einer Ausbeute von 92 % isoliert werden konnte. Die höhere Konzentration der Ausgangsmaterialien begünstigte die ungewünschte Homokupplung zum Bibenzyl, was mit der gaschromatographischen Messung bestätigt wurde. Die Homokupplung stellt eine bekannte Nebenreaktion der Negishi-Kupplung dar.⁹¹ Im Sinne der Ausbeutesteigerung sollte die Wurtz-Kupplung auf ein Minimum reduziert werden. Doch auch aus verfahrenstechnischer Sicht ist eine Minimierung der ungewünschten Kupplungsreaktion erstrebenswert. Die erhöhte Nebenproduktbildung kann zu einer Löslichkeitsüberschreitung des Wurtz-Kupplungsproduktes führen, was letztlich eine Verstopfung des Reaktors auslösen kann. Die zweite hochkonzentrierte Umsetzung stellte jene des 4-Brombenzoesäuremethylesters (NH₂) dar, welche bei identischen Parametern durchgeführt wurde. Die Parameterwahl führte nicht zum Erreichen eines vollständigen Elektrophil-Umsatzes. Das elektrophile Substrat wurde nur zu 95 % umgesetzt. Angesichts der hohen Ausgangskonzentration in Verbindung mit der kurzen Verweilzeit ist der Umsatz dennoch als gut zu beurteilen, was eine weitere Optimierung allerdings nicht ausschließen sollte. Ähnlich zur vorab vorgestellten Umsetzung, lag die isolierte Ausbeute mit 72 % im Falle der Ester-Verbindung ebenfalls niedriger als die entsprechende niedrig konzentrierte Umsetzung (N₂ Y= 90 %). Die hochkonzentrierte Umsetzung wurde von einer signifikanten Erhöhung der Wurtz-Kupplungsproduktbildung begleitet.

Trotz der geringeren Ausbeuten konnte die prinzipielle Machbarkeit der kontinuierlichen Pd-katalysierten Negishi-Kreuzkupplungsreaktion mit hochkonzentrierten Ausgangslösungen bewiesen werden. Die Ergebnisse bieten Potential für weitere Untersuchungen, die den Nutzen der kontinuierlichen Negishi-Kupplung unter Verwendung hoher Ausgangskonzentrationen weiter stärken sollten. Durch zusätzliche Anpassungen ist mit einer Verbesserung der Zielprodukt-Ausbeute zu rechnen.

8.4.4 Zusammenfassung der kontinuierlichen Umsetzung zinkorganischer Halogenide im Labormaßstab

Die kontinuierliche Herstellung zinkorganischer Halogenide konnte um deren Umsetzung in einer ebenfalls kontinuierlichen Folgereaktion mit diversen elektrophilen Substraten erweitert werden. Der Sinn und Zweck zinkorganischer Halogenide liegt in deren Nutzung in einer Folgereaktion mit dem Ziel, eine C-C-Bindungs-knüpfung einzugehen. Daher war der Beweis der prinzipiellen Machbarkeit einer kontinuierlichen Weiterreaktion zinkorganischer Halogenide von Interesse. Die erfolgreiche RZnX-Umsetzung wurde in zwei verschiedenen Reaktionsklassen und drei unterschiedlichen Reaktorsystemen aufgezeigt. Eine Reaktionsklasse wurde durch die Saytzeff-Reaktion von AllylZnBr mit verschiedenen Carbonylverbindungen abgedeckt. Die Bildung der so erzeugten sekundären und tertiären Homoallylalkohole erfolgten mittels zweistufiger Umsetzung sowie mithilfe eines One-Pot Ansatzes. Beide Synthesemethoden ermöglichten die Herstellung der Homoallylalkohole in moderaten bis sehr guten Ausbeuten (Zweistufig Y= 84-99 %; One-Pot Y= 66-97%). Es konnte allerdings keine Aussage darüber getroffen werden, welche der beiden Methoden bei der Synthese von Homoallylalkoholen der jeweils anderen zu bevorzugen ist. Die Umsetzung der beiden Aldehyde lieferte in beiden Synthesemethoden eine vergleichbare Ausbeute, während die Umsetzung der beiden Ketone Cyclohexanon und Acetophenon zu unterschiedlichen Präferenzen führte. Dennoch können einige grundlegende Vor- und Nachteile beim Vergleich beider Methoden aufgezeigt werden. Bedingt durch die

Charakteristik der One-Pot Synthese konnte auf eine Zwischenlagerung des zinkorganischen Halogenids komplett verzichtet werden. Einerseits führt dies zu einer inhärent höheren Prozesssicherheit, da keine Ansammlung von reaktiven Intermediat stattfindet. Dies ist insbesondere mit Blick auf industrierelevante Mengen von Bedeutung. Andererseits wird eine ungewünschte Weiterreaktion (Einfluss von H_2O und O_2) der Zinkorganyle während der Lagerung vermieden, was sich positiv auf die RZnX -Qualität auswirkt. Die One-Pot Umsetzung ist v.a. dann interessant, wenn empfindliche und reaktive Intermediate, von denen eine erhöhte Gefahr und eine hohe Affinität zur Weiterreaktion ausgehen, nicht zwischengelagert werden müssen, sondern *in situ* umgesetzt werden. Infolgedessen erwies sich auch die Umsetzung von *in situ* erzeugtem Allylzinkbromid als sinnvoll. Dieses zeigt eine hohe Empfindlichkeit gegenüber Feuchtigkeit sowie Sauerstoff und besitzt eine hohe Affinität zur ungewünschten Wurtz-Kupplung während der RZnX -Bildungsreaktion. Verglichen mit der reinen AllylZnBr -Synthese, führte die One-Pot Umsetzung allerdings nur bei der Verwendung der beiden Aldehyde zu einer Reduktion der Wurtz-Kupplungsbildung. Beim Einsatz der weniger reaktiven Ketone wurde hingegen eine erhöhte 1,5-Hexadien-Bildung beobachtet. Die Unterdrückung der Wurtz-Kupplung durch Verwendung von *in situ* erzeugtem sowie umgesetzten AllylZnBr via One-Pot Synthese konnte demnach nur in Teilen bestätigt werden. An dieser Stelle sind weitere Untersuchungen und Parameteranpassungen lohnend. Die One-Pot Synthese ist vor allem für schnelle Bildungs- und Umsetzungsreaktionen geeignet. Da die Synthese zwei Reaktionsschritte in einem Reaktor kombiniert, kann dessen Volumen effizient genutzt werden. Des Weiteren sinkt der Lösemittelverbrauch gegenüber der zweistufigen Umsetzung, da lediglich eine Ausgangslösung verwendet wird. Eine Verdünnung aufgrund der Vermischung von zwei Lösungen findet im Vergleich zur zweistufigen Umsetzung nicht statt. Aufgrund der fehlenden vorgeschalteten RZnX -Synthese, ist zusätzlich ein geringerer apparativer Aufwand vorzuweisen und es ist von einer Zeitersparnis auszugehen. Durch die Zinknachführung ist eine theoretisch unbegrenzte Syntheszeit möglich, da beide Eduktströme (Ausgangslösung und Zink) kontinuierlich zugeführt werden können. So ist eine sehr flexible und mengenoptimierte Synthese zugänglich. Werden hingegen langsame Umsetzungsreaktionen im Falle einer Reaktion von reaktionsträgen Ausgangskomponenten betrachtet, die eine hohe Verweilzeit für den vollständigen Umsatz der Unterschusskomponente benötigen, so ist die Verwendung der zweistufigen Umsetzung von Vorteil. Diese erlaubt eine einfachere Anpassung an lange Verweilzeiten, was für die durchgeführten One-Pot Synthesen nur begrenzt zutrifft. Wird beispielsweise das AllylZnBr gegen BenzylZnBr ausgetauscht, so ist eine deutliche Reaktivitätsabnahme in der Umsetzungsreaktion festzustellen, die eine Steigerung der Verweilzeit und der Temperatur für den Umsatz des elektrophilen Substrates bedarf. Sowohl die Umsetzung einer hohen Verweilzeit wie auch das Fahren unter Druck, was eine höhere Temperatur erlaubt und die Reaktionsgeschwindigkeit positiv beeinflusst, sind mithilfe einer zweistufigen Synthese problemlos umsetzbar. Positiv ist außerdem der Aspekt der Parameteroptimierung. Die Umsetzung des zinkorganischen Halogenids kann unabhängig von dessen Herstellung optimiert werden, da beide Reaktionsschritte getrennt voneinander ablaufen.

Neben der nicht katalysierten Saytzeff-Reaktion konnte auch die prinzipielle Machbarkeit einer katalysierten Umsetzungsreaktion anhand der Negishi-Kupplung bestätigt werden. Dafür wurde das im Vergleich zum AllylZnBr weniger reaktive BenzylZnBr eingesetzt. Die Pd-katalysierte Negishi-Kreuzkupplung wurde durch ein einfaches Reaktorkonzept bestehend aus einem mit Katalysator gefüllten Festbettreaktor realisiert. Die Untersuchungen zeigen, dass eine extrem schnelle Umsetzungsreaktion möglich ist. Verweilzeiten von

weniger als einer Minute genügten, um einen vollständigen Umsatz des elektrophilen Substrates nachzuweisen. Die Umsetzung von drei unterschiedlichen elektrophilen Substraten durch BenzylZnBr konnte durch den Erhalt von guten bis sehr guten Ausbeuten von 84-92 % aufgezeigt werden. Beide Syntheseschritte konnten in einfacher Weise miteinander verknüpft werden. Des Weiteren wurde die Lagerzeit des hergestellten BenzylZnBr auf ein Minimum reduziert, was sich positiv auf die Sicherheit des Prozesses auswirkte. Die Verknüpfung beider Syntheseschritte mithilfe der kontinuierlichen Prozesstechnik ermöglichte die mengenoptimierte BenzylZnBr-Synthese bzw. -Umsetzung. Es wurde nur so viel BenzylZnBr-Lösung hergestellt, wie in der Folgeumsetzung benötigt wurde. Einen weiteren überaus positiven Aspekt stellt der Beweis der Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen dar. In allen drei durchgeführten Synthesen wurden die im elektrophilen Substrat vorhandenen funktionellen Gruppen vom zinkorganischen Reagenz BenzylZnBr toleriert, die Aldehyd, Ester- und Thiophengruppe blieben erhalten, was den zinkorganischen Halogeniden einen Vorteil gegenüber reaktiveren metallorganischen Reagenzien verleiht. Die untersuchten Pd-katalysierten Negishi-Kreuzkupplungen eigneten sich hervorragend für eine kontinuierliche Umsetzung.

Sowohl die One-Pot Saytzeff-Synthese als auch die katalysierte Negishi-Kupplung wurden erstmalig um die Umsetzung von hochkonzentrierten RZnX-Lösungen erweitert. Im Falle der Negishi-Kupplung wurden lediglich die Parameter angepasst, um ein Ausfallen der dabei gebildeten Nebenprodukte zu vermeiden. Sowohl die Umsetzung der Aldehyd- wie auch die der Ester-Verbindung konnte erfolgreich durchgeführt werden. Erstere lieferte eine Ausbeute von 79 %, letztere eine von 72 %. Damit lag die isolierte Ausbeute in beiden Fällen niedriger als im niedrig konzentrierten Ansatz. Dennoch konnte die prinzipielle Machbarkeit der hochkonzentrierten Umsetzung *via* Negishi-Kupplung bestätigt werden. Die Übertragung der hohen Ausgangskonzentration auf den One-Pot Ansatz konnte allerdings nur mit Einschränkungen umgesetzt werden. Während die Umsetzung von 1,36 M Acetophenon durch *in situ* erzeugtes AllylZnBr problemlos und mit einer Ausbeute von 83 % verlief, konnte die Umsetzung einer entsprechend konzentrierten 2-Chlorbenzaldehyd-Lösung nicht erfolgreich durchgeführt werden. Im Verlauf der Synthese wurde ein Druckanstieg beobachtet, der durch eine Verstopfung aufgrund einer Niederschlagsbildung ausgelöst wurde. Eine um die Hälfte reduzierte Ausgangskonzentration von 0,56 M 2-Chlorbenzaldehyd konnte hingegen ohne Probleme umgesetzt werden. Das entsprechende Zielprodukt wurde mit einer Ausbeute von 92 % isoliert. Die Umsetzung einer hochkonzentrierten Ausgangslösung konnte im Falle der One-Pot Saytzeff-Reaktion nur zum Teil erfolgreich durchgeführt werden. Diesbezüglich sind weitere Untersuchungen sinnvoll, um die Ursachen wie auch Einschränkungen zu identifizieren. Möglicherweise können durch Anpassung des Versuchsaufbaus und der Parameter sowie dem Zusatz von Co-Lösemitteln das Problem der Niederschlagsbildung behoben und höhere Konzentration uneingeschränkt zugänglich gemacht werden. Auch wenn die Umsetzung von hochkonzentrierten Ausgangslösungen noch weiterer Untersuchungen bedarf, so kann dennoch festgehalten werden, dass deren Potenzial aufgezeigt und die prinzipielle Machbarkeit der kontinuierlichen Umsetzung bestätigt wurde. Die Unterschiede in der isolierten Ausbeute, die bei dem Vergleich zwischen zweistufiger Synthese und One-Pot Umsetzung sowie beim Vergleich zwischen 0,5 M und 2,0 M Ansatz beobachtet wurden, sind vermutlich nicht allein auf die jeweilige Synthese zurückzuführen. Die Synthesen zeigten mitunter keine signifikanten Unterschiede in der Konzentration der Wurtz-Kupplungskomponente, sehr wohl aber in der isolierten Ausbeute. Es ist davon auszugehen, dass die Unterschiede z.T. in der nachgeschalteten Aufarbeitung entstehen. Zum einen sind während der Extraktionsschritte Verluste zu

erwarten, zum anderen sollte die Trennung der organischen von der wässrigen Phase, die durch das Quenchen in gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung entstehen, so schnell wie möglich erfolgen, um eine Eliminierungsreaktion des gebildeten Alkohols zu vermeiden. Diese Gefahr besteht insbesondere bei tertiären Alkoholen, wie es bei der Umsetzung von AllylZnBr mit den Ketonen der Fall war. Die Trennung der beiden Phasen erfolgte bei allen Untersuchungen erst im Anschluss einer jeden Synthese, was die Wahrscheinlichkeit einer Eliminierungsreaktion erhöhte. Die sofortige Trennung ist als Optimierung des Gesamtprozesses anzusehen, was allerdings nicht als Teil der vorliegenden Arbeit verstanden wurde. Dennoch könnte die Optimierung mit einer erweiterten Peripherie unter Verwendung eines kontinuierlich arbeitenden Membranseparators realisiert werden.

8.5 Kontinuierliche Umsetzung zinkorganischer Halogenide im Pilotmaßstab

Um eine mögliche Skalierbarkeit der Umsetzungsreaktionen aufzuzeigen, wurde die One-Pot Saytzeff-Umsetzung in den Pilotmaßstab übertragen. Die zweistufige Saytzeff-Umsetzung sowie die katalysierte Negishi-Kreuzkupplung wurden nicht skaliert. Die One-Pot Synthese bietet den Vorteil, dass der Scale-up schnell und einfach durchgeführt werden kann, da an dem bestehenden Pilotreaktor, der auch zur Bildung verschiedenster zinkorganischer Halogenide genutzt wurde, sowie an dessen Peripherie keine Änderungen vorgenommen werden mussten. Die Pilotsynthesen beschränkten sich auf die Bildung eines sekundären und tertiären Homoallylalkohols, ausgehend von AllylZnBr und einem Aldehyd bzw. Keton. Die Untersuchung der prinzipiellen Machbarkeit einer in den Pilotmaßstab skalierten Umsetzungsreaktion stand auch hier im Fokus der Untersuchungen. Die herzustellenden Zielprodukte wurden bereits im Labormaßstab untersucht. Die daraus gewonnen Erkenntnisse dienten als Ausgangspunkt der durchgeführten Pilotsynthesen, die Ergebnisse wiederum als Vergleich. Die aufgezeigten Pilotierungssynthesen sollen die Umsetzungsreaktionen der zinkorganischen Halogenide abschließen.

8.5.1 One-Pot Saytzeff-Reaktion im Pilotmaßstab

Der Ablauf der Umsetzungsreaktionen im Pilotreaktor ähnelte denen der bereits beschriebenen One-Pot Umsetzungen im Labormaßstab. Zur Sicherstellung einer aktiven Zn-Oberfläche wurde vor der Umsetzungsreaktion eine chemische Aktivierung durchgeführt.²³ Die beiden Ausgangsverbindungen Allylbromid (0,5 M) und das jeweilig umzusetzende elektrophile Substrat (0,28 M) wurden in einer gemeinsamen Lösung angesetzt. Im Anschluss der chemischen Aktivierung der Zn-Packung wurde die Aktivierungslösung über den Reaktorboden abgelassen, anschließend wurde der Pilotreaktor mit einer niedrigen Flussrate von 50 ml/min mit der Eduktlösung gefüllt. Nachdem der Reaktor vollständig gefüllt war, wurde die Flussrate sukzessive bis zum Erreichen der gewünschten Verweilzeit erhöht. Dabei wurde eine identische Verweilzeit, wie sie in den Laboruntersuchungen vorzufinden war, angestrebt. Die Umsatzbestimmung des elektrophilen Substrates erfolgte erneut mithilfe der online IR-Messung. Das entsprechende Zielprodukt wurde durch einen nachfolgenden Quenchschritt mittels einer gerührten gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung (aq.) erhalten. Dabei wurde nicht die gesamte aus dem Pilotreaktor austretende Produktlösung gequencht, sondern nur ein Teil, der durch einen Bypass die IR-Durchflusszelle passierte und schließlich dem Quench zugeführt wurde.

Die anschließende Aufarbeitung und chromatographische Trennung lieferten letztlich das entsprechende isolierte Zielprodukt, das zur Bestimmung der isolierten Ausbeute herangezogen wurde. Die Beurteilung der Synthese erfolgte anhand des Umsatzes der beiden Ausgangsmaterialien (organisches Halogenid und elektrophiles Substrat) sowie der isolierten Ausbeute des jeweiligen Zielproduktes. Des Weiteren wurde der Vergleich zwischen Labor- und Pilotsynthese in den Fokus gerückt.

Die nachfolgende Abbildung zeigt die One-Pot Umsetzung von Acetophenon durch *in situ* erzeugtes AllylZnBr, wie sie im Labormaßstab ebenfalls untersucht wurde.

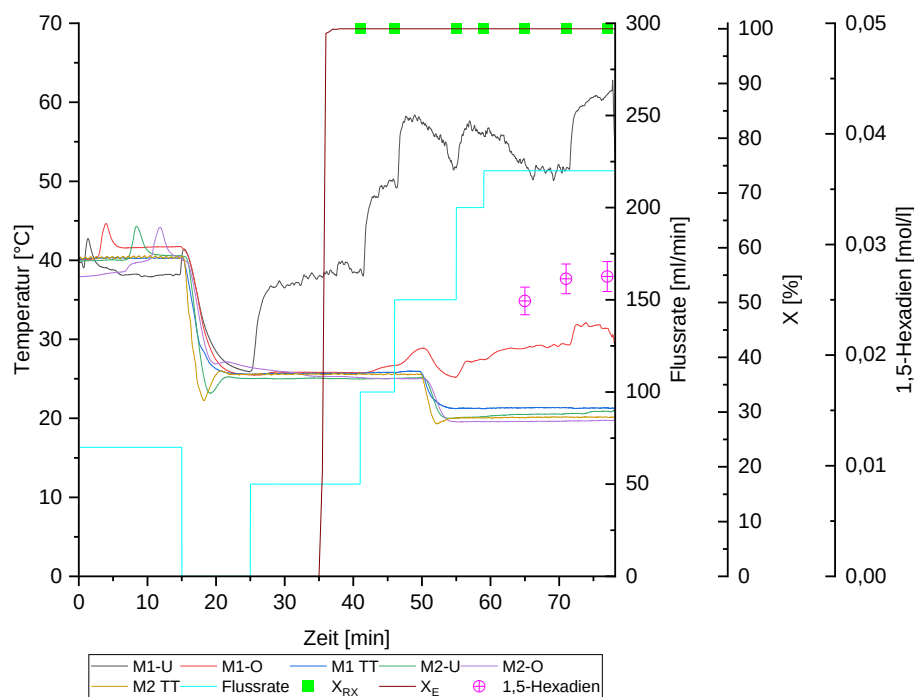


Abbildung 117: Temperaturverlauf für die Umsetzung von 0,5 M AllylBr mit 0,28 M Acetophenon in Anwesenheit von Zink (OP1), in THF, One-Pot Saytzeff-Reaktion im Pilotreaktor.

Die aufgezeigte Synthese diente der Beurteilung des Acetophenon-Umsatzes in Abhängigkeit der Flussrate, mit dem Ziel, einen vollständigen Elektrophil-Umsatz bei einer Verweilzeit von 2,0 min nachzuweisen. Dafür wurde die Flussrate stufenweise erhöht bis schließlich die Zielflussrate von 220 ml/min erreicht wurde. Die daraus resultierende Verweilzeit von 2,0 min ist identisch zur One-Pot Umsetzung im Laborreaktor, was einen Vergleich beider Reaktorsysteme gestattet. Nach jeder Flussratenänderung erfolgte die Bestätigung des vollständigen Elektrophil-Umsatzes durch das in den Prozess integrierte IR-Spektrometer. Die Steigerung der Flussrate führte zu einem Anstieg der freiwerdenden Wärme im unteren Reaktorbereich des ersten Moduls (M1-U). Ab einer Flussrate von 100 ml/min (VWZ = 4,3 min) ist auch ein Anstieg in M1-O zu erkennen, was darauf hindeutet, dass eine Ausweitung des Reaktionsbereichs im ersten Reaktormodul stattfand. Um eine weitere Erhöhung der Flussrate zu ermöglichen, dabei aber gleichzeitig eine Überschreitung der Lösemittel-Siedetemperatur zu verhindern, wurde die Thermostatbadtemperatur von 25 °C auf 20 °C reduziert. Dies ermöglichte die Umsetzung bei einer Flussrate von 220 ml/min (VWZ = 2,0 min), welche zum Erreichen eines vollständigen Acetophenon-Umsatzes ausreichte. Mit diesen gewonnenen Erkenntnissen wurde eine erneute Umsetzung durchgeführt, in der allerdings nach der Bestätigung des vollständigen Elektrophil-

Ergebnisse und Diskussion

Umsatzes bei 50 ml/min ohne Zwischenschritte direkt eine Flussrate von 220 ml/min gewählt wurde. Des Weiteren wurde die Thermostatbadtemperatur von Synthesebeginn an auf 20 °C reguliert. Die so durchgeführte Optimierungssynthese soll beispielhaft anhand der Umsetzung von 2-Chlorbenzaldehyd gezeigt werden (Abbildung 118).

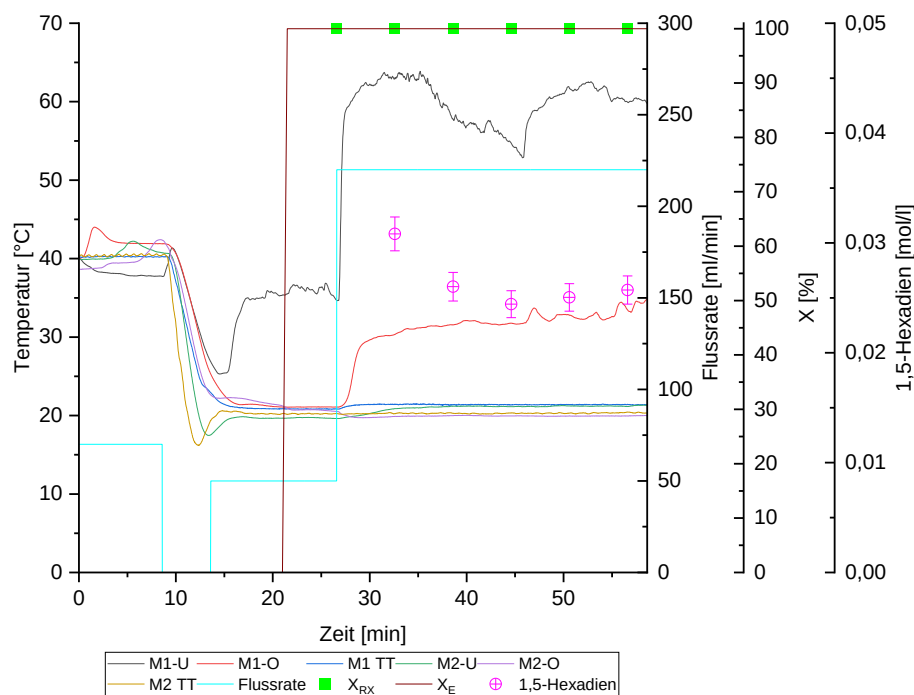
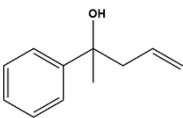
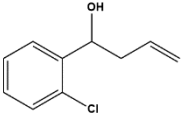


Abbildung 118: Temperaturverlauf für die Umsetzung von 0,5 M AllylBr mit 0,28 M 2-Chlorbenzaldehyd in Anwesenheit von Zink (OP2), in THF, One-Pot Saytzeff-Reaktion im Pilotreaktor.

Die Erhöhung der Flussrate auf 220 ml/min führte zu einem starken Temperaturanstieg im untersten Reaktormodul, sowohl M1-U wie auch M1-O zeigen einen intensiven Anstieg. Die Temperatur im untersten Reaktorbereich (M1-U) verläuft in einem Grenzbereich, bei dem die Lösemittel-Siedetemperatur noch nicht überschritten wurde. Ein weiterer Temperaturanstieg würde allerdings eine Anpassung der Parameter bedeuten. Der Abfall der M1-U-Temperatur zwischen 35 und 45 min ist vermutlich auf eine Hohlraumbildung in der Zinkpackung und dem Verschließen derselben zurückzuführen. Die Verweilzeit von 2,0 min lieferte einen durchgängig vollständigen Umsatz des elektrophilen Substrates, welches mithilfe des Prozess-IR-Spektrometers nachgewiesen wurde. Die beiden aufgezeigten Untersuchungen zeigen, dass mit nur wenigen Synthesen eine Optimierung schnell und einfach möglich ist. Die beiden im Pilotmaßstab hergestellten Homoallylalkohole inklusive deren Syntheseparameter und Ergebnisse sind in *Tabelle 31* gezeigt.

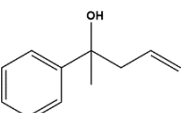
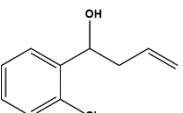
Tabelle 31: Reaktionsbedingungen und isolierte Ausbeuten für die kontinuierliche Umsetzung von AllylBr mit je einem Keton und Aldehyd in Anwesenheit von Zn in einer One-Pot Saytzeff-Reaktion im Pilotmaßstab, Startmaterial AllylBr 0,5 mol/l; elektrophiles Substrat 0,28 mol/l.

#	Zielprodukt	Flussrate [ml/min]	VWZ [min]	Temperatur TT [°C]	IR-Umsatz [%]	Y ^a [%]	Produktivität [g/h]
OP1		220	2,0	20	100	87	520
OP2		220	2,0	20	100	98	660

^a isolierte Ausbeute

Beide im Pilotreaktor durchgeführten Umsetzungsreaktionen wurden bei identischen Parametern durchgeführt, die Verweilzeit ist wiederum mit den Umsetzungen im Laborreaktor vergleichbar, während die Thermostatbadtemperatur um 5 °C reduziert wurde, um eine ausreichende Abfuhr der freiwerdenden Wärme gewährleisten und ein Überschreiten der Lösemittel-Siedetemperatur vermeiden zu können. Die Umsetzung des Ketons (OP1) führte mit einer isolierten Ausbeute von 87 % zum Erhalt des tertiären Homoallylalkohols 2-Phenylpent-4-en-2-ol. Der sekundäre Alkohol (OP2), erhalten durch die Umsetzung von 2-Chlorbenzaldehyd, wurde hingegen mit einer isolierten Ausbeute von 98 % nachgewiesen. Der Vergleich zwischen Labor- und Pilotsynthesen soll mit der nachfolgenden Tabelle erleichtert werden. Die Verweilzeit ist nicht mit aufgeführt, da sowohl in den Labor- wie auch in den Pilotsynthesen eine identische Verweilzeit von 2,0 min gewählt wurde.

Tabelle 32: Vergleich der One-Pot Saytzeff-Synthese zwischen Labor- und Pilotreaktor.

#	Zielprodukt	Laborreaktor				Pilotreaktor			
		Temperatur TT [°C]	Y ^a [%]	P [g/h]	1,5-Hexadien [mol/l]	Temperatur TT [°C]	Y ^a [%]	P [g/h]	1,5-Hexadien [mol/l]
O6- OP1		25	92	16	0,050	20	87	520	0,026
O1- OP2		25	97	19	0,034	20	98	660	0,026

^a isolierte Ausbeute

Die Umsetzung von Acetophenon zum entsprechenden tertiären Alkohol konnte in der Pilotsynthese mit einer isolierten Ausbeute von 87 % durchgeführt werden. Auffällig ist die stark unterschiedlich ausgeprägte Wurtz-Kupplungsreaktion. In der Laborsynthese wurde die ungefähr doppelte Menge an 1,5-Hexadien

gebildet. Diese Tatsache steht entgegen der Erwartung, die im Zuge der Verweilzeitverteilungsmessungen im Pilotreaktor getroffen wurde. Dennoch lieferte der Laborreaktor mit 92 % die höhere Zielprodukt-Ausbeute. Da das organische Halogenid respektive das Zinkorganyl im Überschuss eingesetzt wurde, konnte trotz erhöhter 1,5-Hexadien-Bildung ein vollständiger Umsatz des elektrophilen Substrates nachgewiesen werden. Die Differenzen in der Ausbeute sind möglicherweise der nachgeschalteten Aufarbeitung und Aufreinigung geschuldet. Die Übereinstimmung beider Synthesen ist daher als gut einzustufen. Bei der Umsetzung von 2-Chlorbenzaldehyd mittels Pilotreaktor wurde die Wurtz-Kupplungsreaktion zum 1,5-Hexadien ebenfalls weniger stark begünstigt, allerdings sind die Unterschiede weniger groß. Die Umsetzungsreaktion konnte in beiden Reaktoren mit einer sehr gut vergleichbaren isolierten Ausbeute durchgeführt werden. Wie bei der $RZnX$ -Bildung auch, wurde bei der Übertragung der Synthesen in den Pilotmaßstab beobachtet, dass eine höhere Temperaturdifferenz zwischen der Thermostatbadtemperatur und der gemessenen Temperatur im untersten Reaktorbereich, in dem die Reaktion hauptsächlich ablief, vorlag. Da die Umsetzungsreaktionen im Labor- und Pilotreaktor nicht bei einer identischen Thermostatbadtemperatur durchgeführt wurden, wurde in *Abbildung 119* die Temperaturdifferenz zwischen der im untersten Reaktorbereich gemessenen Temperatur beider Reaktoren (Labor= T1, Pilot= M1-U) und der jeweiligen Thermostatbadtemperatur (Labor= TT, Pilot= M1 TT) gewählt.

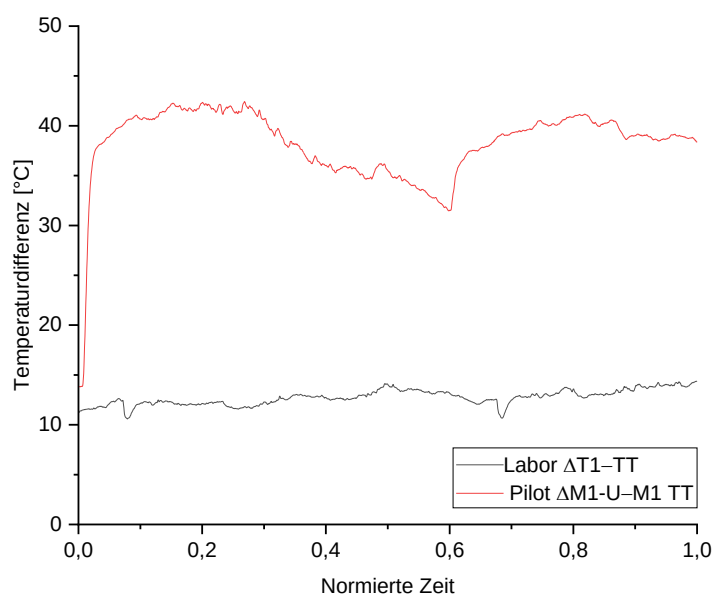


Abbildung 119: Vergleich der Temperaturdifferenz für die Umsetzung von AllylBr mit 2-Chlorbenzaldehyd in Anwesenheit von Zink im Labor- und Pilotreaktor (O1 vs. OP2) bei identischer Verweilzeit von 2,0 min.

Es ist klar zu erkennen, dass im Pilotreaktor eine deutlich höhere Temperaturdifferenz vorlag, die zwischen 30 und 40 °C betrug. Somit lag die Temperaturdifferenz ungefähr drei- bis viermal höher als im Laborreaktor bei identischer Verweilzeit. Diese führte allerdings nicht, wie anzunehmen, zu einer verstärkten Wurtz-Kupplungsreaktion. *Tabelle 32* zeigt, dass Gegenteiliges der Fall ist. In *Abschnitt 8.3* wurde bereits darauf eingegangen, dass die unterschiedliche Positionierung der Temperaturmessstellen zwischen dem Labor- und dem Pilotreaktor zu abweichenden Temperaturdifferenzen zwischen Thermostatbadtemperatur und

Reaktionsbereich führen, was den Anschein erweckt, die Wärmefreisetzung im Pilotreaktor sei höher. Nichtsdestotrotz sollte die Anpassung der Temperaturmessstellen in künftigen Untersuchungen berücksichtigt werden. Die Übertragung der beiden Umsetzungsreaktionen in den Pilotmaßstab erlaubten hochproduktive Synthesen, die eine Produktivität von 520 bzw. 660 g/h an Zielprodukt aufwiesen. Die Steigerung der Produktivität vom Labor- in den Pilotreaktor entspricht mit einem Faktor von 32 und 34 in etwa dem Scale-up-Faktor von 33. Die *in situ* Bildung und Umsetzung von AllylZnBr mit einem elektrophilen Substrat in Form eines Aldehyds und Ketons konnte schnell und einfach in den Pilotmaßstab übertragen werden. Die höhere Produktivität erlaubte zudem einen Durchsatz, der dem Bereich industrieller Anwendungen entgegenstrebt. Die prinzipielle Machbarkeit der One-Pot Saytzeff-Synthese mithilfe des Pilotreaktors wurde anhand des erfolgreichen Scale-ups bewiesen.

8.5.2 Zusammenfassung der One-Pot Saytzeff-Reaktion im Pilotmaßstab

Anhand der aufgezeigten Pilotsynthesen wurde die erfolgreiche *in situ* Bildung und Umsetzung von AllylZnBr in einer One-Pot Saytzeff-Reaktion bewiesen. Die Umsetzung mit einem elektrophilen Substrat in Form eines Aldehyds und Ketons erlaubte die Bildung eines sekundären und tertiären Homoallylalkohols in hoher Ausbeute (98 % und 87 %), die zudem mit denen der entsprechenden Laborsynthese vergleichbar ist. Dabei wurde eine niedrige Verweilzeit von 2,0 min für den vollständigen Umsatz der beiden Ausgangskomponenten (Allylbromid und elektrophiles Substrat) aufgezeigt. Die Skalierung in den Pilotmaßstab ermöglichte eine Steigerung der Produktivität (Faktor ca. 33) infolge einer Durchsatzsteigerung. Somit wurde eine effiziente Synthese von Homoallylalkoholen zugänglich. Der erfolgreiche Scale-up konnte damit bewiesen werden. Bei der Durchführung der Pilotsynthesen bedurfte es allerdings Parameteranpassungen in Bezug auf die Thermostatbadtemperatur, da v.a. im untersten Reaktorbereich (M1-U) eine deutlich höhere Temperatur gemessen wurde, als es im Laborreaktor der Fall war. Der Grund dafür liegt einerseits in der geringeren Wärmeaustauschfläche des Pilotreaktors gegenüber dem Laborreaktor. Diese Tatsache sollte zukünftig bei der Einstellung der eingesetzten Thermostate berücksichtigt werden. Andererseits wurde festgestellt, dass die Temperaturmessstellen in beiden Reaktoren nicht auf der gleichen Höhe im Zn-Bett anzufinden sind. Die Temperaturmessung im unteren Bereich des ersten Moduls (M1-U) des Pilotreaktors fand deutlich näher am Reaktoreingang statt. Dies führte zu den höheren gemessenen Temperaturen im unteren Bereich des Pilotreaktors. Eine Anpassung der Temperaturmessstellen ist diesbezüglich sinnvoll. Weitere Anknüpfungspunkte an die bisher durchgeführten Umsetzungsreaktionen stellen die Ausweitung der Reaktionspartner sowie die Synthese unter Einsatz von hochkonzentrierten Ausgangslösungen dar. Ersteres sollte der vielseitigen Einsetzbarkeit des Pilotreaktors zuträglich sein, letzteres würde die im Laborreaktor durchgeführten Synthesen abschließen.

9 Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Arbeit zeigt die erfolgreiche kontinuierliche Synthese diverser zinkorganischer Halogenide mithilfe eines für diesen Zweck entwickelten Reaktionssystems, das eine Zufuhr frischen Zinks während laufender Synthese erlaubt und somit eine theoretisch unbegrenzte Synthesezeit ermöglicht. Insbesondere

bei reaktiven Ausgangsmaterialien zeigte der RZnX-Laborreaktor sein volles Potential. Die sehr guten Wärmeaustauschigenschaften des Laborreaktors erlaubten ein sicheres Betreiben der Synthese durch eine effiziente Abfuhr der durch die Bildungsreaktion freigesetzten Wärme. In Kombination mit geringen Verweilzeiten respektive hohen Flussraten (bis zu 10 ml/min; VWZ= 1,3 min) konnten hohe Durchsätze erzielt werden. Die zinkorganischen Halogenide konnten dabei in moderaten bis sehr guten Ausbeuten hergestellt werden (78-100 %). Der hohe molare Zink-Überschuss während der Reaktion, die kurze Verweilzeit sowie ein geringes Maß der Rückvermischung ($Bo > 100$) sorgten für eine unterdrückte Nebenproduktbildung, was sich in einer hohen Produktqualität äußerte. Vor allem bei Wurtz-affinen RZnX-Synthesen konnten die Vorteile der kontinuierlichen RZnX-Synthese vollumfänglich ausgeschöpft werden. Des Weiteren konnte bewiesen werden, dass die RZnX-Synthese auch in 2-MeTHF anstelle von THF durchgeführt werden kann. Ersteres wird als grüne Alternative gehandelt, wodurch ein Beitrag zu einer nachhaltigeren und ressourcenschonenderen Herstellungsmethode geleistet werden konnte. Die Machbarkeit der Umsetzung von hochkonzentrierten organischen Halogenid-Lösungen (2,0 M) konnte anhand der Synthese von verschiedenen zinkorganischen Halogeniden bewiesen werden. Verglichen mit den kommerziell erhältlichen Konzentrationen (i.d.R. 0,5 M) stellt dies eine Konzentrationserhöhung um den Faktor vier dar, die erstmalig beschrieben wurde. Gute bis sehr gute Ausbeuten (84-100 %) wurden bei moderaten Verweilzeiten (2,6-8,7 min) erreicht. Es wurde bewiesen, dass keine Löslichkeitsüberschreitung für die Limitierung der kommerziell verfügbaren RZnX-Lösungen auf 0,5 M verantwortlich ist.

Neben den Laborsynthesen führte die Forschungsarbeit zum Beweis einer erfolgreichen Skalierung der RZnX-Bildung, was anhand der Synthese von acht zinkorganischen Halogeniden aufgezeigt werden konnte. Die Synthesen wurden in einem modular aufgebauten und für die Synthese metallorganischer Verbindungen entwickelten Pilotreaktor durchgeführt. Dabei wurden sowohl reaktive als auch weniger reaktive Ausgangsverbindungen umgesetzt. Mithilfe der Erkenntnisse aus den Laboruntersuchungen konnte der Scale-up in den Pilotmaßstab schnell und einfach durchgeführt werden, was eine deutliche Reduktion der dafür benötigten Ressourcen mit sich brachte. Der verwendete Pilotreaktor, bestehend aus zwei Modulen, erlaubte hohe Durchsätze von bis zu 300 ml/min (VWZ= 1,5 min). Trotz der geringeren Bo -Zahl gegenüber dem Laborreaktor, konnten die zinkorganischen Halogenide mithilfe des Pilotreaktors in guten bis sehr guten Ausbeuten (88-98 %) nachgewiesen werden, während die ungewünschte Wurtz-Kupplungsreaktion auf ein Minimum reduziert werden konnte. Beides führte zu hocheffizienten Synthesen, die wiederum eine hohe Produktivität der reaktiven Intermediate erlaubten. Die erfolgreiche Skalierung in den Pilotmaßstab stellt einen wichtigen Meilenstein für die kontinuierliche Synthese zinkorganischer Halogenide in industrie-relevante Durchsätze dar.

Die abschließenden experimentellen Arbeiten widmeten sich der kontinuierlichen Umsetzung der zinkorganischen Halogenide in einem zweiten Reaktionsschritt, der entweder im Anschluss der RZnX-Synthese oder *in situ* erfolgte. Diesbezüglich wurden zwei Modellreaktionen betrachtet, die nicht katalysierte Saytzeff-Reaktion, die in einem zweistufigen und in einem One-Pot Ansatz untersucht wurde, und die Palladium-katalysierte Negishi-Kreuzkupplungsreaktion. Die zweistufige Saytzeff-Reaktion zeigte eine schnelle Umsetzung (VWZ= 2,0 min) der Carbonylverbindung durch das zinkorganische Halogenid, was zusätzlich zum Erhalt von guten bis sehr guten isolierten Ausbeuten des entsprechenden Homoallylalkohols (84-99 %) führte. Die Synthesen konnten außerdem erfolgreich in einen One-Pot Ansatz übertragen und erweitert

werden. Die One-Pot Synthesen, in denen das kurzlebige zinkorganische Halogenid mit dem elektrophilen Substrat *in situ* umgesetzt wurde, konnten infolge niedriger Verweilzeiten (2,0 min) mit hohen Durchsätzen und Ausbeuten (66-97 %) durchgeführt werden. Die Einsatzmöglichkeiten des RZnX-Laborreaktors konnten somit bequem durch die *in situ* Umsetzung des reaktiven Intermediates erweitert werden. Die von der Umsetzungsreaktion getrennte RZnX-Herstellung sowie die Lagerung der zinkorganischen Halogenid-Lösung, wie es bei einer zweistufigen Synthese der Fall ist, konnten so vermieden werden. Die Negishi-Kreuzkupplungsreaktion konnte mit einem einfachen Reaktorkonzept umgesetzt werden. Niedrige Verweilzeiten von weniger als einer Minute führten zum vollständigen Umsatz des elektrophilen Substrates sowie zu hohen isolierten Ausbeuten der Zielprodukte (84-92 %). Des Weiteren wurde die hohe funktionelle Gruppentoleranz der zinkorganischen Halogenide bestätigt. Die Umsetzung erhöhter Ausgangskonzentrationen (ca. 2,0 M) konnte teilweise erfolgreich auf die One-Pot Saytzeff-Reaktion sowie die Negishi-Kreuzkupplung übertragen werden. Die Negishi-Kupplung lieferte mit einer Verweilzeit von 30 s eine gute isolierte Ausbeute der Kupplungsprodukte (79 % und 72 %), die jedoch niedriger als die vergleichbaren Laborsynthesen ausfielen. Die Umsetzung einer 2,0 M Ausgangslösung konnte im Falle der One-Pot Saytzeff-Reaktion nur auf eine Modelreaktion übertragen werden (Y= 83 %). Für die erfolgreiche Umsetzung der zweiten untersuchten Modelreaktion musste die Ausgangskonzentration auf 1,0 M reduziert werden (Y= 92 %). Die prinzipielle Machbarkeit einer hochkonzentrierten Umsetzung wurde anhand der beiden betrachteten Reaktionen bestätigt, sollte in Zukunft aber noch eingehender beleuchtet werden, um das Konzentrationslimit genauer eingrenzen zu können. Abschließend wurde der erfolgreiche Scale-up der One-Pot Saytzeff-Reaktion mithilfe des Pilotreaktors, der bereits für die Herstellung der zinkorganischen Halogenide eingesetzt wurde, aufgezeigt. Die beiden hergestellten Zielprodukte konnten mit einer hohen Ausbeute (87 % und 98 %) isoliert werden. Sämtliche Umsetzungsreaktionen überzeugen durch eine hohe Produktivität der jeweiligen Zielverbindung und führten letztlich zu einer hocheffizienten Synthese.

Die verwendeten Reaktoren bzw. Reaktionssysteme erlaubten die mengenoptimierte und auf Nachfrage ausgelegte Herstellung von zinkorganischen Halogeniden wie auch deren Umsetzung zu synthetisch relevanten Verbindungen sowie deren Vorstufen. Die vorliegende Arbeit liefert ein umfassendes Bild von der Bildung und Umsetzung zinkorganischer Halogenide. Die effiziente, bequeme und sichere Herstellung zinkorganischer Halogenide wurde mehrfach aufgezeigt, was den Einsatz zinkorganischer Reagenzien in der Prozesschemie stärken sollte. Gegenüber Grignard-Reagenzien und lithiumorganischen Verbindungen besitzen die zinkorganischen Halogenide zwar eine weitaus geringere Reaktivität, doch gerade diese Eigenschaft verleiht ihnen auch Vorteile, was ein hohes Potential für die synthetische Chemie darstellt. Die zinkorganischen Halogenide sollten von den Grignard-Reagenzien sowie den lithiumorganischen Verbindungen nicht länger ersetzt werden, sondern als gleichwertig betrachtet werden.

Der Fokus der vorliegenden Arbeit lag auf der Bildung der zinkorganischen Halogenide, das Ziel der Umsetzungsreaktionen bestand wiederum in dem Beweis der prinzipiellen Machbarkeit derselben. Beide Ziele konnten erreicht und ausführlich beleuchtet werden. Dennoch gibt es in beiden Fällen weiterführende Arbeiten, die adressiert und näher untersucht werden sollten. Im Folgenden wird auf diese kurz eingegangen:

- **Aktivierung der Zink-Partikel:** Die Untersuchungen haben ergeben, dass die mechanische Aktivierung mithilfe des verwendeten Unwuchtmotors eine geringere Effizienz verglichen mit der chemischen Aktivierung zeigte. Dennoch sollten Bemühungen verfolgt werden, alternative Aktivierungsmethoden zur chemischen Aktivierung zu untersuchen, mit dem Ziel diese vollständig ersetzen zu können. Die Aktivierungslösung verursacht einerseits einen Verbrauch an zusätzlichen Chemikalien, andererseits sind die Aktivierungsreagenzien (TMSCl und 1-Brom-2-chlorethan) gesundheitsgefährdend, was per se einen Ersatz wünschenswert macht. Eine alternative Aktivierung der Zink-Packung könnte in einer effizienteren Einkopplung von Schwingungen in das Zink-Bett bestehen. In der Literatur ist diesbezüglich der Einsatz von Ultraschall im Falle heterogener Reaktionen grundsätzlich nicht unbekannt. Die Einbindung einer Ultraschall-Aktivierung in einen kontinuierlichen Prozess, der zur Herstellung zinkorganischer Halogenide und deren Umsetzung dient, wurde allerdings noch nicht beschrieben. In dieser Hinsicht sollten Aspekte der Aktivierungs-Effizienz sowie der Zündwirksamkeit gegenüber brennbaren Lösemitteln und deren Gemische betrachtet werden. Neben der Herstellung zinkorganischer Halogenide kann auch deren Umsetzung in einer nicht katalysierten sowie katalysierten Umsetzung davon profitieren.
- **Ausweitung der Substanzklassen in der RZnX-Synthese:** Die Herstellung der zinkorganischen Halogenide wurde mit dem Fokus auf benzyliche Halogenide als Ausgangsmaterialien durchgeführt. Aliphatische Verbindungen spielten eine untergeordnete Rolle. Die Umsetzung bromierter unverzweigter Alkane (1-Brombutan, 1-Bromhexan und 1-Bromoctan) stellte sich aufgrund der äußerst geringen Reaktivität der organischen Halogenide als herausfordernd dar. Dennoch wäre die Ausweitung dieser Substanzklasse erstrebenswert, da sie für die medizinische Chemie von Bedeutung sind. Insbesondere funktionalisierte Alkylbromide und -iodide sollten untersucht werden. Durch die Wahl entsprechender funktioneller Gruppen kann die Reaktivität der Ausgangsmaterialien gesteigert werden. Des Weiteren ist die Synthese zinkorganischer Halogenide, die heterocyclische Strukturen beinhalten, in Betracht zu ziehen. Dies erlaubt den Aufbau von Molekülstrukturen, die für biologische Prozesse relevant und für die pharmazeutische Industrie von Interesse sind.
- **One-Pot Umsetzungen ausweiten:** Die durchgeführten One-Pot Umsetzungen beschränkten sich auf die nicht katalysierte Saytzeff-Reaktion zwischen einem zinkorganischen Halogenid und einer Carbonylverbindung in Form eines Aldehyds und Ketons. Um die Flexibilität des RZnX-Laborreaktors zu erhöhen, sollten die Umsetzungsreaktionen auf weitere One-Pot Synthesen ausgeweitet werden. Dafür bieten sich nicht katalysierte Reaktionen wie die Reformatsky- und Blaise-Reaktion an. In beiden Fällen wird das zinkorganische Reagenz durch einen α -halogenierten Carbonsäureester erzeugt. In der Reformatsky-Reaktion wird dieses mit einem Aldehyd bzw. Keton zu einem β -Hydroxycarbonsäureester umgesetzt, während die Blaise-Reaktion unter Einsatz eines Nitrils einen β -Ketoester bildet. Beide Substanzklassen sind durch magnesium- oder lithiumbasierte metallorganische Reagenzien nicht zugänglich. Neben der nicht katalysierten Umsetzung ist auch die katalysierte Negishi-Kupplung im Sinne einer One-Pot Synthese von besonderem Interesse. Die vorgestellten Untersuchungen haben gezeigt, dass die Kupplungsreaktion mit sehr niedrigen Verweilzeiten (< 1 min) auskommt. Die Durchführung beider bisher getrennt voneinander ablaufenden Prozesse

in ein und demselben Reaktor könnte daher machbar sein. Diesbezüglich sollte ein besonderer Fokus auf die Wahl des Katalysators sowie die Reaktorkonstruktion gelegt werden. Die Einbindung einer Prozessanalysetechnik (PAT) beschränkte sich bisher auf die Saytzeff-Reaktion, indem das elektrophile Substrat mithilfe eines Prozess-IR-Spektrometers online nachgewiesen wurde. Die Ausweitung der PAT sollte ebenfalls verfolgt werden, um weitere Substanzklassen ohne zeitlichen Versatz nachweisen zu können. Die online-Umsatzbestimmung der organischen Halogenide, die zum entsprechenden zinkorganischen Halogenid umgesetzt werden, wie auch die von weiteren Kuppelungspartnern (Nitrile, Isocyanate, organische Halogenide etc.) sind von Interesse. Dafür bieten sich verschiedenste Messprinzipien an (IR, Raman, NMR).¹⁵⁹

- **Quench in flow:** Der letzte Syntheseschritt in den Umsetzungsreaktionen bestand im Quench mit einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung, welcher im Batch durchgeführt wurde. Die Übertragung in einen kontinuierlichen Prozess mit integrierter Phasenseparation wäre von Vorteil, um eine schnelle Isolierung des Zielproduktes von der wässrigen Phase zu erhalten und somit ungewünschte Nebenreaktion zu vermeiden. Darauf folgende Extraktionsschritte könnten ebenfalls in einen kontinuierlichen Prozess eingebunden werden.
- **One-Pot in wässrigem Medium:** Eine Erweiterung der One-Pot Synthesen würde in der Umsetzung im wässrigen Medium liegen. Alle drei Reaktionsschritte (1. RZnX-Bildung, 2. RZnX-Umsetzung, 3. Hydrolyse) finden in einem Reaktor statt. Da THF nur in geringen Mengen zugesetzt wird, ist diese Art der Umsetzung als grüne Alternative zu den herkömmlichen Umsetzungsreaktionen anzusehen. In der Literatur werden derartige Umsetzungen am Beispiel von AllylZnBr, trotz dessen hohen Empfindlichkeit gegenüber Feuchtigkeit, bereits beschrieben, allerdings nur den Batch-Ansatz betreffend.^{160–163} Eine Übertragung in einen kontinuierlichen Prozess und auf andere zinkorganische Halogenide würde einen Beitrag zu einer nachhaltigeren Chemie leisten.

Für den Markt für metallorganische Verbindungen wird ein stetiges Wachstum prognostiziert. Im Jahr 2023 lag der weltweite Anteil bei ca. 5,3 Mrd. USD, bis zum Jahr 2032 ist ein Wachstum auf ca. 8,1 Mrd. USD anzunehmen.¹⁶⁴ Die durchschnittliche jährliche Wachstumsrate innerhalb der nächsten zehn Jahre beläuft sich auf ca. 4–5 %.^{5,164,165} Die Nachfrage nach zinkorganischen Verbindungen wird voraussichtlich ebenfalls steigen, da deren Hauptanwendung in der pharmazeutischen Industrie sowie der Herstellung von Agrochemikalien liegt.^{17,18,166–169} Der größte Zuwachs ist dabei in der Asien-Pazifik-Region zu erwarten. Treiber sind eine boomende chemische wie auch pharmazeutische Industrie sowie eine schnelle Industrialisierung. China, Japan, Indien und Südkorea dominieren die Region.^{5,6,170} Insbesondere für Indien wird ein extrem hohes Wachstumspotential erwartet. Bis zum Jahr 2030 wird die Marktgröße der indischen Pharmaindustrie mit 130 Mrd. USD erwartet, bis 2047 ist mit einem weiteren Anstieg auf 450 Mrd. USD zu rechnen.⁵ Neben der Asien-Pazifik-Region sind auch Nordamerika und Europa von Bedeutung. Eine starke Forschung und die vermehrte Entwicklung von nachhaltigen industriellen Prozessen treiben dort das Wachstum.^{4,5}

Die Nachfrage nach neuen, chemoselektiven, atom- sowie ressourceneffizienten und nachhaltigen Synthesepfaden wird in der synthetischen Chemie zunehmend an Bedeutung gewinnen. Da zinkorganische Verbindungen in C-C-Bindungsknüpfungen im Allgemeinen und in Kreuzkupplungsreaktionen im speziellen zielgerichtet eingesetzt werden können und chemoselektive Synthesen ermöglichen, ist auch von einer

Zusammenfassung und Ausblick

Zunahme von deren Anwendungen in Zukunft auszugehen. Die Hauptfaktoren, die die breite Anwendung zinkorganischer Halogenide bremsen, liegen derzeit in der herausfordernden Herstellung der reaktiven Intermediate aufgrund deren Empfindlichkeit gegenüber äußeren Einflüssen, der exothermen Natur der Reaktion sowie an den mitunter sehr langen Reaktionszeiten. In Summe werden äußerste Sorgfalt und ein hohes Fachwissen bei der effizienten Herstellung und Umsetzung von zinkorganischen Halogeniden verlangt. Ein modular aufgebauter kontinuierlicher Prozess kann diese Herausforderungen durch ein hohes Maß an Flexibilität meistern. Die inhärent höhere Sicherheit, eine hohe und gleichbleibende Produktqualität sowie die Reduktion von Lagerzeiten der reaktiven Intermediate optimieren den Prozess und können dazu beitragen, die Bildung und Umsetzung von zinkorganischen Halogeniden in eine nachhaltigere Zukunft zu übertragen. In den letzten Jahren wurden wichtige Erkenntnisse rund um die Synthese und Umsetzung zinkorganischer Halogenide gewonnen, die sich in einer hohen Expertise kristallisieren. Mithilfe der in dieser Dissertation vorgestellten Ergebnisse konnte ein nennenswerter Fortschritt in der kontinuierlichen und hoch-effizienten Synthese von zinkorganischen Halogeniden und deren unmittelbaren Umsetzung zu synthetisch relevanten Verbindungsklassen sowie die Übertragung in industrielle Maßstäbe erreicht werden. Daraus ergibt sich ein hohes Potential für die industrielle Chemie.

1 0 Experimenteller Teil

Geräte und Equipment

Die folgenden Gerätschaften sowie das Equipment wurden für die kontinuierlichen Synthesen im Labor- und Pilotmaßstab eingesetzt. Das betrifft die Herstellung der zinkorganischen Halogenide wie auch deren Umsetzung in einer zweiten Reaktion, die zweistufig oder *via* One-Pot Synthese durchgeführt wurde.

Verwendete Reaktoren und zugehörige Peripherie in den kontinuierlichen Laborsynthesen

Für die Synthese der zinkorganischen Halogenide wie auch für die Umsetzung derselben in einer One-Pot-Saytzeff-Reaktion wurde ein vom Fraunhofer IMM entwickelter Laborreaktor verwendet. Die Zink-Nachführvorrichtung, die eine vollständig kontinuierliche Betriebsweise erlaubt, wurde ebenfalls vom Fraunhofer IMM entwickelt. Sowohl der Kapillarreaktor für die zweistufige Saytzeff-Umsetzung als auch der Pd-Festbettreaktor für die Negishi-Kreuzkupplungsreaktion wurden aus kommerziell erhältlichem Kapillarmaterial gefertigt. Der für die Verdichtung und mechanische Aktivierung des Zink-Granulats verwendete Unwuchtmotor ist ebenfalls kommerziell erhältlich.

Reaktoren:

RZnX-Laborreaktor

3D-Design und Konstruktion: Fraunhofer IMM

Konstruktionsmaterial: Edelstahl 1.4404 (CrNiMo-Stahl)

Kapillarreaktor

Konstruktion: Fraunhofer IMM

Material: 1/8" AD, 1/16" ID, FEP-Kapillare

Pd-Festbettreaktor

Konstruktion: Fraunhofer IMM

Material: 3/8" AD, 1/4" ID, FEP-Kapillare

Peripherie:

Zn-Nachführvorrichtung

3D-Design und Konstruktion: Fraunhofer IMM

Konstruktionsmaterial: Edelstahl 1.4404 (CrNiMo-Stahl)

Unwuchtmotor

Hersteller: Samfoxy

Bezeichnung: DC 12 V, 16.000 rpm

Verwendete Pumpen in den kontinuierlichen Laborsynthesen

Die Förderung der Ausgangslösungen wurde zum größten Teil mithilfe von Spritzenpumpen durchgeführt. Diese wurden für die $RZnX$ -Bildung, in der Saytzeff-One-Pot Synthese, für die Förderung des elektrophilen Substrats sowohl in der zweistufigen Saytzeff-Reaktion als auch in der Negishi-Kreuzkupplung und für die Förderung des zinkorganischen Halogenids in der Negishi-Kupplung verwendet. Die Pumpen sind mit zwei Glasspritzen mit je 2,5 ml Volumen ausgestattet, der Flussratenbereich liegt zwischen 0,50 ml/min und 20,0 ml/min. Die Förderung des zinkorganischen Halogenids in der zweistufigen Saytzeff-Reaktion wurde mithilfe einer Peristaltikpumpe durchgeführt. Die Pumpe ist mit einem PTFE-Schlauch (AD= 6 mm) ausgestattet, der Flussratenbereich liegt zwischen 0,38 ml/min und 45 ml/min. Um ein Eindringen von kleinen Zinkpartikeln in die Pumpen während der Förderung der $RZnX$ -Lösung und somit ein Verstopfen bzw. eine Beschädigung derselben zu vermeiden, wurde der entsprechende Ansaugschlauch mit einem 20 μ m Edelstahlfilter versehen, der auf den Ansaugschlauch aufgesteckt wurde.

Pumpen:

Spritzenpumpe 1-4

Hersteller: Postnova Analytics GmbH

Bezeichnung: Postnova PN 1610 Syringe Dosing System

Peristaltikpumpe

Hersteller: Cole-Parmer Instrument Company

Bezeichnung: MasterFlex, Pumpenkopf EW-77390-00

Filter:

20 μ m Edelstahlfilter

Hersteller: Chromatographie Handel Müller GmbH

Bezeichnung: 728243

Verwendete Thermostatbäder in den kontinuierlichen Laborsynthesen

Die Temperierung sämtlicher Laborreaktoren erfolgte mit Thermostatbädern. Der $RZnX$ -Laborreaktor, der auch für die One-Pot-Umsetzungen genutzt wurde, konnte mit zwei Thermostatbädern verknüpft werden, um die beiden Hälften des Mantels unterschiedlich temperieren zu können. Sowohl die Reaktionskapillare für die zweistufige Saytzeff-Reaktion als auch der mit Pd-Katalysator gefüllte Festbettreaktor für die Negishi-Kupplung wurden zur Temperierung jeweils in ein Thermostatbad gelegt. Die verwendeten Thermostatbäder wurden zusätzlich an einen externen Kühlkreislauf angeschlossen, wodurch Temperaturen von 15 °C als untere Temperaturgrenze möglich waren. Als Temperiermittel wurde ausschließlich Wasser verwendet.

Thermostatbäder:

Thermostatbäder 1-3

Hersteller: Peter Huber Kältemaschinenbau AG

Bezeichnung: CC-304

Thermostatbad 4

Hersteller: Julabo GmbH

Bezeichnung: HL-4

Verwendetes Equipment für die Umsetzung zinkorganischer Halogenide in den Laborsynthesen

Für die zweistufigen Synthesen, was die Saytzeff- und die Negishi-Reaktion betrifft, wurde die Vermischung der beiden Ausgangslösungen mithilfe von eigens dafür konstruierten Mikromischern bzw. kommerziell erhältlichen X-Stücken (1/8") erreicht. Das Nadelventil diente der Druckregulierung in der Negishi-Kupplung und in den Verweilzeitverteilungsmessungen.

Mischer:

Schlitz-Interdigital-Mikromischer (SIMM)

Edelstahl X-Stück

3D-Design und Konstruktion: Fraunhofer IMM

Hersteller: Swagelok Company

Konstruktionsmaterial: Edelstahl 1.4404 (CrNiMo-Stahl)

Typ: 1/8" Edelstahl X-Stück

Regulierventil:

Nadelventil

Hersteller: Swagelok Company

Bezeichnung: SS-SS2-VH

Verwendeter Reaktor und zugehörige Peripherie in den kontinuierlichen Pilotsynthesen

Für die Synthese der zinkorganischen Halogenide wie auch die Umsetzung derselben in einer One-Pot-Saytzeff-Reaktion wurde ein vom Fraunhofer IMM entwickelter Pilotreaktor verwendet. Das modulare Konzept erlaubt die Verwendung von bis zu vier Modulen. Für die $RZnX$ -Bildung wie auch für die Umsetzung wurden lediglich zwei Module eingesetzt. Die Zink-Nachführvorrichtung beinhaltet einen Zink-Vorratsbehälter, der kontinuierlich mit Argon gespült wurde. Die Zufuhr frischen Zinks in den Pilotreaktor wurde durch einen Schneckendosierer sichergestellt. Die Spülung des Pilotreaktordeckels und die Beaufschlagung der Edukt-Vorratsbehälter mit Argon wurde mithilfe von zwei Massendurchflussreglern gesteuert, die wiederum mithilfe eines Computers angesteuert wurden. Für die Verdichtung und mechanische Aktivierung des Zink-Granulats wurde, wie im Falle der Laborsynthesen auch, ein kommerziell erhältlicher Unwuchtmotor eingesetzt.

Experimenteller Teil

Reaktor:

RZnX-Pilotreaktor

3D-Design und Konstruktion: Fraunhofer IMM

Konstruktionsmaterial: Edelstahl 1.4404 (CrNiMo-Stahl)

Peripherie:

Zn-Nachführvorrichtung

Unwuchtmotor

Hersteller: Kubota Brabender Technologie GmbH

Hersteller: Samfoxy

Bezeichnung: Volumetrische Dosierschnecke mit Rührwerk DSR28

Bezeichnung: DC 12 V, 16.000 rpm

Argon-Massendurchflussregler 1-2

Hersteller: Bronkhorst Deutschland Nord GmbH

Bezeichnung: FG-201CV; 20 l/min Ar; 30 bar; 2 bar

Verwendete Pumpe, Thermostate und Zubehör in den kontinuierlichen Pilotsynthesen

In den Pilotsynthesen wurde die Förderung der Ausgangslösung durch eine Mikrozahnradschlepppumpe übernommen, deren maximale Flussrate bei 300 ml/min liegt. Die Ansteuerung der Pumpe erfolgte mithilfe eines Computers, die Flussrate wurde durch einen Massendurchflussregler gesteuert. Um eine Beschädigung der Zahnradschlepppumpe zu vermeiden, wurde die Ansaugleitung mit einem 15 µm Inline-Edelstahlfilter ausgestattet. Die Versorgung des Pilotreaktors mit dem Ausgangsmaterial wurde mithilfe von zwei Edelstahltanks mit je 25 l Volumen sichergestellt. Diese verfügen über eine Saugleitung und wurden mit einem Argon-Überdruck von ca. 0,5 bar beaufschlagt. Für die Temperierung standen zwei Thermostate zur Verfügung, jedes Modul wurde separat temperiert. Als Temperiermittel diente Thermoöl (Therminol® ADX-10).

Pumpe:

Mikrozahnradschlepppumpe
Hersteller: HNP Mikrosysteme GmbH
Bezeichnung: mzs-11548

Filter:

15 µm Inline-Edelstahlfilter
Hersteller: Swagelok Company
Bezeichnung: SS-4F-K4-15

Thermostate:

Thermostat Modul-1
Hersteller: Julabo
Bezeichnung: FP55-SL

Thermostat Modul-2
Hersteller: Julabo
Bezeichnung: Presto A45

Zubehör:

Massendurchflussregler Pumpe
Hersteller: Bronkhorst Deutschland Nord GmbH
Bezeichnung: M14; 20 kg/h; 10 bar

Edelstahlbehälter 1-2
Hersteller: Sartorius Stedim Biotech GmbH
Bezeichnung: 17532

Temperaturüberwachung in den kontinuierlichen Synthesen

Die Temperaturüberwachung und -aufzeichnung in den Labor- und Pilotsynthesen wurde mit Miniatur-Thermoelementen sichergestellt, die mithilfe eines Datenloggers aufgezeichnet und mit der Software ProfiSignal Go visualisiert wurden. Die aufgezeichneten Messdaten wurden zur Auswertung auf ein Notebook übertragen.

Temperaturüberwachung:

Datenlogger 1-2
Hersteller: Delphin Technology
Bezeichnung: Expert Key 200L

Thermoelemente
Hersteller: RS Components
Bezeichnung: Typ K (Ni-Cr-Ni)

Drucküberwachung in den kontinuierlichen Synthesen

Die Drucküberwachung wurde in den Labor- und Pilotsynthesen mithilfe von analogen und digitalen Manometern durchgeführt, eine Aufzeichnung erfolgte nicht. Die Manometer wurden typischerweise zwischen jeder Pumpe und dem entsprechenden Reaktor platziert, um ein Verstopfen des jeweiligen Reaktors frühzeitig erkennen zu können oder zur Einstellung bzw. Überprüfung eines bestimmten Betriebsdruckes.

Experimenteller Teil

Analoge Manometer:

Manometer 1-4 (Laborsynthese)

Hersteller: WIKA Alexander Wiegand SE & Co. KG

Bezeichnung: Rohrfedermanometer Typ

232.50.063

Manometer 1 (Pilotsynthese)

Hersteller: WIKA Alexander Wiegand SE & Co. KG

Bezeichnung: Rohrfedermanometer Typ

232.50.063

Digitales Manometer:

Manometer 1-2 (Pilotsynthese)

Hersteller: Greisinger electronic GmbH

Bezeichnung: MSD 25 BAE mit GMH 3156

Verwendetes Equipment in den kontinuierlichen Synthesen

Für die Synthesen im Labor- und Pilotmaßstab wurde zusätzliches Equipment wie Kapillarmaterial, diverse Hähne, Verschraubungen, Verbinder sowie verschiedene T-Stücke verwendet. Die Magnetrührer wurden für das Quenchen der aus dem Reaktor austretenden Reaktionslösung in gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung verwendet.

3-Wege-Hähne:

Edelstahl

Hersteller: Swagelok Company

Typ: 1/8" und 1/4" Edelstahl

Bezeichnung: SS-41GXS1

PTFE

Hersteller: Bohlender GmbH

Typ: 1/8" Innengewinde, 1,6 mm Bohrung, PTFE

Bezeichnung: F731-08

T-Stücke und Verbinder:

T-Stücke

Hersteller: Swagelok Company

Typ: 1/8" und 1/4" Edelstahl

Verbinder

Hersteller: Swagelok Company

Typ: 1/8" und 1/4" Edelstahl

Kapillarmaterial:

Edelstahl

Hersteller: Swagelok Company

Typ: 1/8" (1/16" ID) und 1/4" (1/8" ID)

PTFE/ FEP

Hersteller: Bohlender GmbH

Typ: 1/8" (1/16" ID) und 1/4" (1/8" ID)

Magnetrührer:

Laborsynthese

Hersteller: IKA-Werke GmbH & Co. KG

Bezeichnung: RCT basic

Pilotsynthese

Hersteller: Cole-Parmer Instrument Company

Bezeichnung: UC151

Weitere Geräte und Equipment für die Vor- und Nachbereitung der kontinuierlichen Synthesen

Waagen:

Präzisionswaage (Laborsynthese)

Hersteller: Kern & Sohn GmbH

Bezeichnung: Kern PRS 4200-2N

Präzisionswaage (Pilotsynthese)

Hersteller: Shimadzu Deutschland GmbH

Bezeichnung: UW6200H

Analysenwaage (Laborsynthese)

Hersteller: Shimadzu Deutschland GmbH

Bezeichnung: AP224W

Analysenwaage (Pilotsynthese)

Hersteller: Shimadzu Deutschland GmbH

Bezeichnung: ATX224R

Kilowaage (Pilotsynthese)

Hersteller: Minebea Intec GmbH

Bezeichnung: Signum 3

Pipetten:

Direktverdrängerpipette

Hersteller: Mettler-Toledo Rainin LLC

Bezeichnung: Pos-D 100-1000UL

Mehrfachdispenser-Pipette

Hersteller: Eppendorf SE

Bezeichnung: Multipette M4

Weitere Gerätschaften & Equipment:

Vakuumtrockenschrank

Hersteller: Heraeus Instruments GmbH

Bezeichnung: Vacuotherm

Rotationsverdampfer

Hersteller: Heidolph

Bezeichnung: Hei-VAP Advantage

Verwendete Analysengeräte für die kontinuierlichen Synthesen

UV/VIS:

Strahlungsquelle

Hersteller: Avantes B.V.

Bezeichnung: AvaLight-DH-S-BAL

Detektor

Hersteller: Avantes B.V.

Bezeichnung: StarLine AvaSpec-ULS2048CL-EVO-RS

Durchflusszelle 1

Hersteller: Avantes B.V.

Bezeichnung: Micro Flow Z Cell-10

Material: PEEK

Durchflusszelle 2

Hersteller: Avantes B.V.

Bezeichnung: Micro Flow Cell-1.5

Material: PEEK

Lichtleiterkabel

Hersteller: Avantes B.V.

Bezeichnung: FC-UVIR400-1

Chromatographie:

Gaschromatograph

Hersteller: Shimadzu Deutschland GmbH

Bezeichnung: GC-2010 Plus

Säule 1: Stabilwax von Restek GmbH (quervernetztes Polyethylenglykol (polar); L= 30m, ID= 0,32 mm, Filmdicke= 0,25 µm)

Säule 2: ZB-5 MSi von Phenomenex (5 %-Phenyl-95 %-Dimethylpolysiloxan; L= 30m, ID= 0,25 mm, Filmdicke= 0,25 µm)

Detektor 1: FID-Detektor

Detektor 2: MS-Detektor, QP2010 Ultra

Säulenchromatograph

Hersteller: Interchim

Bezeichnung: puriFlash 5.250P

Säule: PF-30SIHP-F0012

IR:

IR-Spektrometer

Hersteller: Mettler Toledo

Bezeichnung: ReactIR 15

Durchflusszelle

Hersteller: Mettler Toledo

Bezeichnung: DS DiComp

NMR-Spektroskopie:

NMR-Spektrometer

Hersteller: Makritek

Bezeichnung: Spinsolve 80 Ultra Carbon

Für die Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung der kontinuierlich durchgeführten Synthesen wurden zusätzlich noch weitere Materialien wie diverse Glasgeräte in verschiedenen Größen (Messkolben, Messzylinder, Bechergläser, Trichter, Scheidetrichter, Exsikkator usw.) sowie diverse Verbrauchsmaterialien verwendet.

Allgemeine Anmerkungen

Alle verwendeten Chemikalien wurden von kommerziellen Anbietern bezogen. Wenn nicht anders angegeben, wurden diese ohne weitere Reinigung verwendet.

Tabelle 33: Verwendete Chemikalien und deren Anbieter.

Komponente	Anbieter	Reinheit/ Spezifikation
1,5-Hexadien	Thermo Fisher Scientific Inc.	98%
1-Brom-2-chlorethan	abcr GmbH	98%
1-Brombutan	Merck KgaA	≥ 98 %
1-Bromhexan	Merck KgaA	≥ 98 %
1-Bromoctan	Merck KgaA	99%
1-Butanol	Merck KgaA	≥ 99,5 %
1-Iodbutan	Merck KgaA	99%, Kupfer als Stabilisator
2,4-Dichlorbenzylchlorid	abcr GmbH	98%
2-Brommethylbenzonitril	Apollo Scientific Ltd	98%
2-Chlorbenzaldehyd	Merck KgaA	99,0%
2-Chlorbenzylchlorid	abcr GmbH	98%
2-Methyltetrahydrofuran	Merck KgaA	≥ 99,0 %, BHT als Stabilisator
3-Bromthiophen	Apollo Scientific Ltd	97,0%
3-Pentanon	Merck KgaA	99,0%
3-Trifluormethylbenzylchlorid	abcr GmbH	98%
4-Brom-2-fluorbenzylbromid	abcr GmbH	97%
4-Brombenzaldehyd	BLD Pharmatech GmbH	99,0%
4-Brombenzoesäuremethylester	BLD Pharmatech GmbH	98,0%
4-Brombenzylbromid	Merck KgaA	98%
4-Chlorbenzylchlorid	abcr GmbH	98%
4-Fluorbenzylchlorid	abcr GmbH	99%
4-Methylbenzylchlorid	Merck KgaA	98%
Acetophenon	Merck KgaA	98,0%
Allylbromid	Thermo Fisher Scientific Inc.	99%, Propylenoxid als Stabilisator
Ammoniumchlorid	Merck KgaA	≥ 99,5 %
Argon	Linde GmbH	≥ 99,999%
Benzylbromacetat	Thermo Fisher Scientific Inc.	97%
Benzylbromid	abcr GmbH	99%
Benzylchlorid	Merck KgaA	99%

Komponente	Anbieter	Reinheit/ Spezifikation
Bibenzyl	J&K Scientific GmbH	99%
Bromcyclopentan	Merck KgaA	≥ 98 %
Chloroform-d	Deutero GmbH	99,80%
Chlortrimethylsilan	abcr GmbH	99%
Cyclohexan	vwr International GmbH	≥ 99,5 %
Cyclohexanon	Merck KgaA	99,8%
Cyclopentanon	Merck KgaA	99,0%
Diethylether	vwr International GmbH	99,70%
Dimethylacetamid	Merck KgaA	≥ 99 %
Dimethylformamid	vwr International GmbH (Laborversuche) abcr GmbH (Pilotversuche)	> 99,9 % (Laborversuche) 99,80% (Pilotversuche)
Essigsäureethylester	vwr International GmbH	≥ 99,8 %
Helium	Linde GmbH	≥ 99,999 %
Iod	Thermo Fisher Scientific Inc.	> 99,5 %
Methanol	Merck KgaA	≥ 99,9 %
Natriumsulfat	Merck KgaA	≥ 99,0 %
Natriumthiosulfat	Merck KgaA	99%
n-Dekan	Merck KgaA	≥ 99 %
SiliaCat DPP-Pd	SiliCycle Inc.	0,3 mmol/g
Silicagel	vwr International GmbH	-
Stickstoff (g)	Linde GmbH	≥ 99,999 %
Stickstoff (l)	Linde GmbH	≥ 99,999 %
Tetrahydrofuran	Th. Geyer GmbH & Co. KG (Laborversuche) Thermo Fisher Scientific Inc. (Pilotversuche)	99,90% p.a., BHT als Stabilisator (Laborversuche) 99,90% p.a., BHT als Stabilisator (Pilotversuche)
Tetramethylsilan	Deutero GmbH	99,90%
VE-Wasser	Hauseigene Entsalzungsanlage	-
Wasserstoff	Linde GmbH	≥ 99,999 %
Zink-Granulat	Merck KgaA	99%, 30-100 mesh

Sämtliche verwendeten Glasgeräte wurden vorab über Nacht im Trockenschrank bei 120 °C unter Vakuum ausgeheizt, anschließend im Exsikkator abgekühlt, mit Argon gespült und verschlossen. Die Ausgangslösungen wurden in einen mit Argon gespülten Messkolben angesetzt und anschließend in mit Argon gespülte Schraubverschlussflaschen überführt. Das Ansetzen erfolgte durch Einwiegen der entsprechenden Menge an Ausgangsmaterial und dem Auffüllen mit Lösemittel bis zur Eichmarke. Wurden für die Pilotsynthesen mehr als 10 Liter Ausgangslösung angesetzt, so wurde dies nicht mithilfe von Messkolben umgesetzt. Die entsprechende Menge an Ausgangsmaterial wurde in einen 25 l Edelstahltank, der vorab mit Argon gespült wurde, eingewogen. Anschließend wurde mit Lösemittel auf die entsprechende Masse der herzustellenden Ausgangslösung aufgefüllt und die Lösung mithilfe eines Rührers zur Homogenisierung gerührt. Die Umrechnung erfolgte mithilfe der Dichte einer zuvor angesetzten Lösung mit gleicher Zielkonzentration. Die Reaktionslösungen wurden mit Argon überlagert, verschlossen und bis zum Gebrauch dunkel, ggf. auch kühl, gelagert. Die Vials (Laborsynthesen) und Flaschen (Pilotsynthesen), die für den Probenzug der Reaktionslösung verwendet wurden, wurden vor der Synthese gespült, anschließend ebenfalls im Trockenschrank (120 °C) getrocknet, mit Argon gespült und mit einem Deckel bis zum Probenzug verschlossen.

10.1 Analytik

Gaschromatographische Messung

Der analytische Nachweis des organischen Halogenids und eventuell vorhandener Nebenprodukte wurde mit einer gaschromatographischen Messung durchgeführt. Die Halogenide, die in der Negishi-Kreuzkupplung eingesetzt wurden, wurden ebenfalls über die GC-Messung nachgewiesen. In beiden Fällen konnte so der Umsatz der eingesetzten Ausgangsstoffe während der $RZnX$ -Bildung bzw. der Negishi-Kupplung bestimmt werden. Dafür wurde ein GC-2010 Plus mit Autosampler von Shimadzu durchgeführt. Da das GC-Gerät über zwei Linien verfügt, konnte zwischen einem massenselektiven Detektor (MS, QP2010 Ultra) und einem Flammenionisationsdetektor (FID) unterschieden werden. Die Wahl des Detektors hing von der Nachweisbarkeit der Analyten ab. Im Falle der FID-Linie wurde zur Trennung der Analyten auf eine Stabilwax-Säule der Firma Restek GmbH zurückgegriffen. Im Falle der MS-Linie wurde die Trennung mithilfe einer ZB-5 MSi-Säule der Firma Phenomenex durchgeführt. Die Steuerung des Gaschromatographen erfolgte mit dem Softwareprogramm GCMSsolution V2.72 von Shimadzu.

Tabelle 34: Parameter der GC-FID-Messung.

Injektortemperatur	230 °C
Injektionsvolumen	1,0 µl
Split-Verhältnis	70/30
Temperaturgradient Säulenofen	Start: 45 °C Mit 15 °C/min auf 230 °C Bei 230 °C 4,0 min halten
Trärgas	Stickstoff
Fließgeschwindigkeit	1,0 ml/min, konstanter Fluss
Purge-Flow	3,0 ml/min
Druck	Variabel
Gasversorgung	Make-up-Gas: 30 ml/min Wasserstoff: 50 ml/min Luft: 500 ml/min
Detektortemperatur	230 °C

Tabelle 35: Retentionszeiten der Komponenten analysiert mittels GC-FID.

Komponente	Retentionszeit [min]
Tetrahydrofuran	1,72
DMA	2,11
DMF	2,14
Methanol	1,79
Butanol	3,17
n-Dekan (Int. Std.)	2,20
Toluol (Int. Std.)	4,40
2-Chlorbenzaldehyd	8,74
4-Fluorbenzylchlorid	2,80
Allylbromid	1,87
1,5-Hexadien	1,47
1-Brombutan	1,61
1-Bromhexan	2,37
1-Bromoctan	3,37
1-Iodbutan	2,50
Bromcyclopentan	2,10
4-Brombenzaldehyd	10,37

Komponente	Retentionszeit [min]
3-Pentanon	2,13
Cyclopentanon	3,43
Cyclohexanon	4,37
Acetophenon	7,37
4-Brombenzoesäuremethylester	9,37
3-Bromthiophen	5,20

Tabelle 36: Parameter der GC-MS-Messung.

Injektortemperatur	230 °C
Injektionsvolumen	0,5 µl
Split-Verhältnis	70/30
Temperaturgradient Säulenofen	Start: 45 °C Mit 15 °C/min auf 230 °C Bei 230 °C 4,0 min halten
Trägergas	Helium
Fließgeschwindigkeit	1,22 ml/min, konstanter Fluss
Purge-Flow	3,0 ml/min
Druck	69,4 kPa
Gesamtfluss	89,6 ml/min
Ionisierung	Elektronenstoßionisation (Electron Impact EI), 70 eV
Temperatur Ionenquelle	230 °C
Temperatur Interface	230 °C
Lösemittel Cut	3,25 min
Scangeschwindigkeit	5000
Start m/z	35,00
End m/z	500,00
Detektor	Quadrupol

Tabelle 37: Retentionszeiten der Komponenten analysiert mittels GC-MS.

Komponente	Retentionszeit [min]
Butylhydroxytoluol (BHT, Stabilisator THF)	9,13
n-Dekan (Int. Std.)	3,93
Benzylbromid	5,00
Bibenzyl	9,37
4-Brombenzylbromid	8,13
4-Brom-2-fluorbenzylbromid	8,17
2-Brommethylbenzonitril	8,22
Benzylchlorid	4,51
2-Chlorbenzylchlorid	6,25
4-Chlorbenzylchlorid	6,37
2,4-Dichlorbenzylchlorid	7,75
4-Fluorbenzylchlorid	4,51
3-Trifluormethylbenzylchlorid	4,70
4-Methylbenzylchlorid	5,56

Für die gaschromatographische Untersuchung der zinkorganischen Halogenide wurde eine definierte Menge der gezogenen Probe mit Methanol oder Butanol gequenchet, wobei das vorhandene Zinkorganyl direkt zu dem entsprechenden Kohlenwasserstoff umgesetzt wird. Mit einer Direktverdränger-Pipette wurden 250 µl (GC-MS) oder 500 µl (GC-FID) der Zinkorganyl-Lösung aus dem Probenvial entnommen und in

einen mit Methanol oder Butanol vorgelegten 5 ml-Messkolben langsam überführt. Als interner Standard diene n-Dekan oder Toluol. 200 µl einer 1/10 (GC-MS) bzw. 1/5 (GC-FID) Verdünnung in THF wurden jedem Messkolben vorab zugeführt. Anschließend wurde bis zur Eichmarke mit dem entsprechend verwendeten Alkohol aufgefüllt. Falls Schwebeteilchen vorhanden waren, wurden diese durch Filtration mit einem Einmalfilter (0,45 µm Porengröße) entfernt. Die Lösung wurde in GC-Vials überführt. Danach konnte die gaschromatographische Messung gestartet werden. Der quantitative Nachweis der Ausgangskomponente wurde über die Konzentration der eingesetzten Eduktlösung und den Nullpunkt kalkuliert. Eine Mehrpunkt-Kalibrierung wurde nicht durchgeführt.

Für die Charakterisierung der gereinigten Rückstände wurden 10 µl des jeweiligen Rückstands in 1 ml THF gelöst und mittels GC-MS analysiert. Zur Charakterisierung der Zielprodukte wurde einerseits die NIST-Datenbank, andererseits die für die Verbindungen charakteristischen Fragmente herangezogen.

Titration

Die Bestimmung der Konzentration metallorganischer Verbindungen kann bequem mithilfe verschiedener Titrationsmethoden durchgeführt werden.¹⁷¹ Die RZnX-Konzentration und somit auch die der Ausbeute wurde mithilfe einer manuellen Titration mittels Iod durchgeführt. Dafür standen zwei Methoden zur Verfügung, die im Folgenden erläutert werden:

Methode 1: Die erste Methode geht auf *P. Knochel* sowie *Berton, Huck und Alcázar* zurück. Es wurden ca. 50-70 mg (0,5 M RZnX) bzw. 200-250 mg (2,0 M RZnX) Iod in einem mit Argon gespülten 12 ml Probenvial eingewogen, die exakte Menge Iod notiert und mit einem Deckel inklusive Septum verschlossen. Danach wurde eine Druckausgleichskanüle durch das Septum gestochen, gefolgt von der Zugabe von 500 µl über Molsieb (3Å) getrocknetes THF. Unter leichtem Schwenken des Probenvials wurde mithilfe einer 1 ml Einwegspritze tropfenweise die kurz zuvor gezogene zinkorganische Halogenid-Lösung hinzugegeben. Der Umschlagspunkt zeigt sich durch einen Farbwechsel von rotbraun zu farblos. Die für die Zugabe der RZnX-Lösung verwendete Einwegspritze wurde vorab mehrmals mit Argon gespült. Für die Berechnung der RZnX-Konzentration wurde die nachstehende Gleichung verwendet, wobei die molare Masse von Iod mit (I_2) = 253,81 mg/mmol verwendet wurde.

$$c_{RZnX} \left[\frac{\text{mmol}}{\text{ml}} \right] = \frac{m(I_2)[\text{mg}]}{M(I_2) \left[\frac{\text{mg}}{\text{mmol}} \right] \cdot V(RZnX)[\text{ml}]}$$

Gleichung 7: Berechnungsgleichung der RZnX-Konzentration für die Titration mit Iod.²³

Methode 2: Eine weitere Methode der Ausbeutebestimmung besteht in der Rücktitration nach *P. Knochel*. Dafür wurden ca. 0,10 g an Iod (liegt im Überschuss vor) in einem mit Argon gespülten 4 ml Probenvial eingewogen, die exakte Menge Iod notiert und ein Schraubdeckel mit Septum aufgesetzt. Nachdem eine Druckausgleichskanüle durch das Septum gestochen wurde, wurden 500 µl an RZnX-Lösung via einer mit Argon gespülten 1 ml Einwegspritze hinzugegeben. Dabei wurde eine Wärmeentwicklung bemerkt, welche die Reaktion von Iod mit dem Zinkorganyl kennzeichnet. Die Probe wurde einige Minuten stehen gelassen,

Experimenteller Teil

sodass das Zinkorganyl vollständig mit dem Iod reagieren konnte. Danach wurde die vorbereitete Probe mit einer wässrigen 1,0 mol/l Natriumthiosulfat-Lösung mithilfe einer 1 ml Einmalspritze tropfenweise rücktitriert. Dabei wurde das Probenvial permanent geschwenkt. Der Endpunkt der Titration war erreicht, sobald durch das Schwenken/Schütteln eine milchig-weiße Flüssigkeit erhalten wurde. Dieser optische Eindruck entstand durch die Emulsion einer wässrigen Phase und einer organischen Phase. Für die Berechnung der Konzentration wurde die nachstehende Gleichung verwendet, wobei die molare Masse von Iod mit (I_2) = 253,81 g/mol verwendet wurde.

$$c_{RZnX} \left(\frac{\text{mol}}{\text{l}} \right) = \left(\frac{m(I_2)[\text{g}]}{M(I_2)[\text{g/mol}]} - \frac{c(Na_2S_2O_3)[\text{mol/l}] \cdot V(Na_2S_2O_3)[\text{l}]}{2} \right) \cdot 2000$$

Gleichung 8: Berechnungsgleichung der Rücktitration mit einer wässrigen Natriumthiosulfat-Lösung.

Die Konzentration des zinkorganischen Halogenids in mol/l wurde erhalten, indem das Ergebnis mit 2000 multipliziert wurde, um von der Stoffmenge in 0,5 ml auf die Stoffmenge in einem Liter schließen zu können.

IR-spektroskopische Messung

Der Nachweis der Carbonylverbindung in der Saytzeff-Reaktion wurde mithilfe eines FTIR-Prozess-Spektrometers von Mettler Toledo ermöglicht. Das Spektrometer wurde über die Software iC IR 7.1.84.0 mithilfe eines Computers gesteuert. Anhand der ausgeprägten Carbonylbande konnte die Messung zur Abschätzung des Elektrophil-Umsatzes genutzt werden. Dabei wurde die Fläche unter der Carbonylbande bestimmt und mit dem Spektrum der Ausgangslösung verglichen. Die Probenahme der zu untersuchenden Reaktionslösung erfolgte mit einer Mikro-Durchflussszelle, die über einen Multi-Reflexions-ATR-Sensor verfügt und zusätzlich beheizt werden kann. Die Durchflussszelle wurde über eine FEP-Kapillare direkt mit dem Reaktor Ausgang verbunden. Der Durchflussszelle folgte der Quencheschritt mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung.

Tabelle 38: Daten der IR-spektroskopischen Messung mit dem ReactIR 15.

Spektrometer	ReactIR 15
Detektor	MCT-Detektor
Probenahme	DS Mikro-Durchflussszelle
Sensortyp	DiComp (Diamant)
Material Durchflussszelle	C22 (Hastelloy®)
Druckgrenze Durchflussszelle	34 bar
Wellenzahlbereich	4000-650 cm^{-1}
Scans/Spektrum	128
Auflösung	8 cm^{-1}

Tabelle 39: Wellenzahl der Carbonylbanden der umgesetzten Elektrophile.

Carbonylverbindung	Bande [cm^{-1}]
2-Chlorbenzaldehyd	1701
4-Brombenzaldehyd	1709
3-Pentanon	1718
Cyclopentanon	1736
Cyclohexanon	1710
Acetophenon	1690

NMR-spektroskopische Messung

Die NMR-spektroskopische Messung wurde lediglich für die Charakterisierung der gereinigten Rückstände verwendet. Dafür wurde ein 80 MHz Benchtop-NMR (Spinsolve 80 Ultra Carbon) von Makritek eingesetzt. Für die Charakterisierung mittels NMR wurden 10-15 mg des jeweiligen Rückstandes eingewogen und in 600 μl Chloroform-d gelöst. Als interner Standard diente entweder das Lösemittel (CDCl_3) selbst oder im Falle der aromatischen Verbindungen TMS, da die Signale der Aromaten die des Lösemittels überlagerten. Mithilfe des Benchtop-NMR wurde jeweils ein ^1H und ein ^{13}C Spektrum eines jeden Rückstandes aufgenommen.

Tabelle 40: Parameter der ^1H und ^{13}C NMR-Messung.

	^1H NMR	^{13}C NMR
Anzahl der Scans	4	8192
Frequenz	80 MHz	20 MHz

10.2 Verweilzeitverteilungsmessung im Labor- und Pilotreaktor unter nicht reaktiven Bedingungen

Für die Verweilzeitverteilungsmessung wurde eine UV/VIS-spektroskopische Messung unter Verwendung eines Spektrometers von Avantes gewählt. Das Spektrometer wurde über einen Computer mithilfe der Software AvaSoft gesteuert. Als Tracer diente ein Farbstoff (Disperse Red1), der eine sehr gute Löslichkeit in organischen Lösemitteln zeigt. Die Strahlungsquelle wurde über Lichtleiterkabel mit einer Durchflusszelle verbunden, die von der zu messenden Lösung durchströmt wurde. Ein weiteres Lichtleiterkabel stellte die Verbindung zum Detektor her. Die Durchflusszelle wurde einmal direkt vor den Reaktoreingang und einmal direkt hinter den Reaktorausgang platziert, um sicherzustellen, dass die Verweilzeitverteilungsmessung nicht durch Kapillaren, Reduzierstücke, Umlenkungen o.ä. verfälscht wurde.

Tabelle 41: Verweilzeitverteilungsmessung im Labor- und Pilotreaktor mit UV/VIS-spektroskopischer Messung.

Strahlungsquelle	Avantes Avalight-DH-S-BAL, Deuterium- und Halogenlampe
Detektor	Avantes StarLine AvaSpec-ULS2048CL-EVO-RS
Spaltbreite Detektor	50 μm
Durchflusszelle	Laborreaktor: Z-Zelle, optische Weglänge 10 mm, Volumen 28 μl Pilotreaktor: I-Zelle, optische Weglänge 1,5 mm, Volumen 3 μl Material: PEEK
Tracer	Disperse Red1 (0,04 g/l Lösemittel)
Druck	Laborreaktor: 0,5 bar Pilotreaktor: atm
Peakintegral	375-565 nm (THF) 370-580 nm (DMF)
Messinterval	1 s

Die Verweilzeitverteilungsmessung wurde mithilfe einer Verdrängungsmarkierung durchgeführt, bei der reines Lösemittel durch die Tracerlösung verdrängt wurde. Wenn sämtliches Lösemittel durch die Tracerlösung verdrängt wurde und die Messsignale stabile Werte zeigten, wurde die in der Zn-Packung befindliche Tracerlösung wieder durch das reine Lösemittel verdrängt. Erst wenn durch die UV/VIS-Messung kein Tracer mehr nachgewiesen wurde, konnte eine neue Verdrängungsmarkierung gestartet werden. Für jeden Parametersatz (Temperatur und Flussrate) wurden drei Verdrängungsmarkierungen durchgeführt. Im Falle des Laborreaktors, der mit Zink-Granulat gefüllt war, wurde die Verweilzeitverteilungsmessung unter nicht reaktiven Bedingungen ohne dessen Nachführung durchgeführt, um den Aufbau so einfach wie möglich zu halten. Da Gasblasen die UV/VIS-Messung stark stören, wurden diese während der Verdrängungsmarkierung durch die Verwendung eines Nadelventils vermieden. Ein leichter Überdruck von 0,5 bar war bereits ausreichend, um die Gasblasen in Lösung zu halten. Da sich der Aufbau des Pilotreaktors von dem des Laborreaktors unterscheidet, konnte der Pilotreaktor nicht mithilfe eines Nadelventils unter Druck gesetzt werden, um die Bildung von Gasblasen zu vermeiden. Um dennoch die durch Gasblasen verursachte Messstörung zu unterbinden, wurde zwischen Reaktorausgang und der Durchflusszelle ein Reduzierstück (3/8" auf 1/8") eingesetzt. Durch die Verengung des Reduzierstücks und die Neigung nach unten konnte ein Eindringen von Gasblasen in die Durchflusszelle vermieden werden. Die Daten, die mithilfe der AvaSoft-Software aufgezeichnet wurden, wurden zur weiteren Verarbeitung und Berechnung in Excel sowie Origin überführt. Durch die Verdrängungsmarkierung wurde eine Verweilzeitsummenfunktion $F(t)_{\text{real}}$ erhalten. Mithilfe der nachfolgenden Gleichung wurde zusätzlich eine theoretische Verweilzeitdichtefunktion berechnet.

$$E(t)_{\text{Theor.}} = \sqrt{\frac{Bo}{4\pi t \bar{t}}} \exp \left[\frac{-Bo}{4t/\bar{t}} \left(1 - \frac{t}{\bar{t}} \right)^2 \right]$$

Gleichung 9: Berechnung einer theoretischen $E(t)$ -Funktion aus der Bodensteinzahl (Bo) und der mittleren Verweilzeit $\bar{t}$.

Zur Berechnung wurde die Bodensteinzahl Bo und die mittlere Verweilzeit $\bar{t}$ zunächst vorgegeben. Aus der theoretischen $E(t)$ -Funktion konnte anschließend unter Verwendung der nachfolgenden Gleichung eine theoretische $F(t)$ -Funktion berechnet werden.

$$F_0 = 0$$

$$F_1 = \left[\frac{E_0}{2} + \frac{E_1}{2} \right] \Delta t$$

$$F_2 = \left[\frac{E_0}{2} + E_1 + \frac{E_2}{2} \right] \Delta t$$

$$F_{Ende} = \left[\frac{E_0}{2} + E_1 + \dots + E_{Ende-1} + \frac{E_{Ende}}{2} \right] \Delta t$$

Gleichung 10: Berechnung der theoretischen F(t)-Funktion aus der theoretischen E(t)-Funktion.⁴⁸

Aus der Minimierung der Fehlerquadratsumme der realen F(t)-Funktion und der theoretischen F(t)-Funktion erfolgte schließlich der Daten-Fit mithilfe des Excel-Solvers.

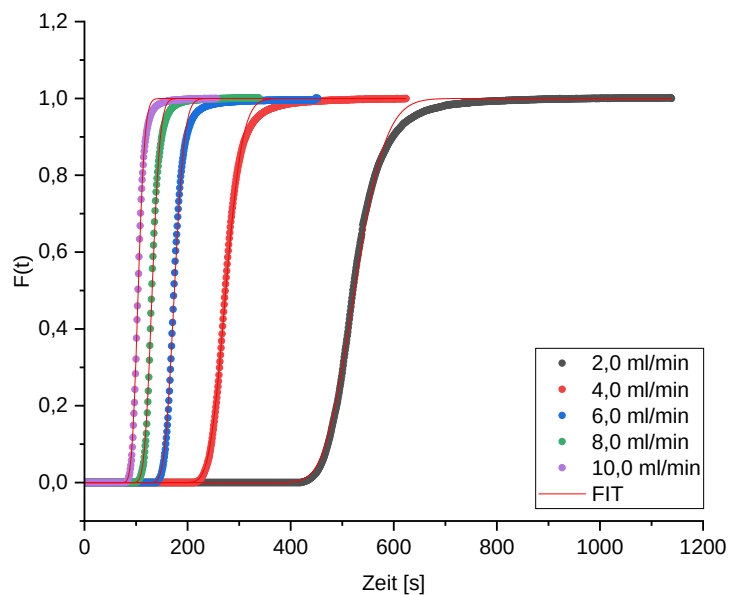


Abbildung 120: Verweilzeitsummenfunktion $F(t)_{\text{real}}$ und Daten-Fit für je eine Einzelmessung bei 20 °C und verschiedenen Flussraten, in THF, Laborreaktor.

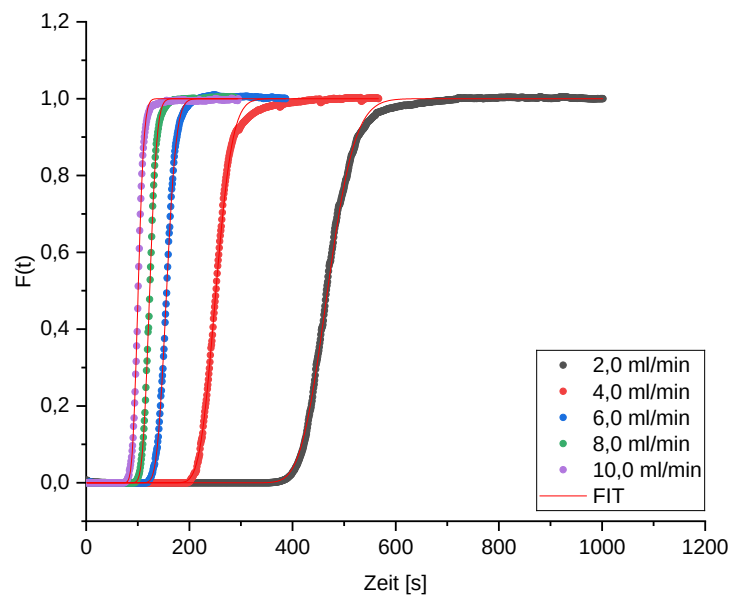


Abbildung 121: Verweilzeitsummenfunktion $F(t)_{\text{real}}$ und Daten-Fit für je eine Einzelmessung bei 40 °C und verschiedenen Flussraten, in THF, Laborreaktor.

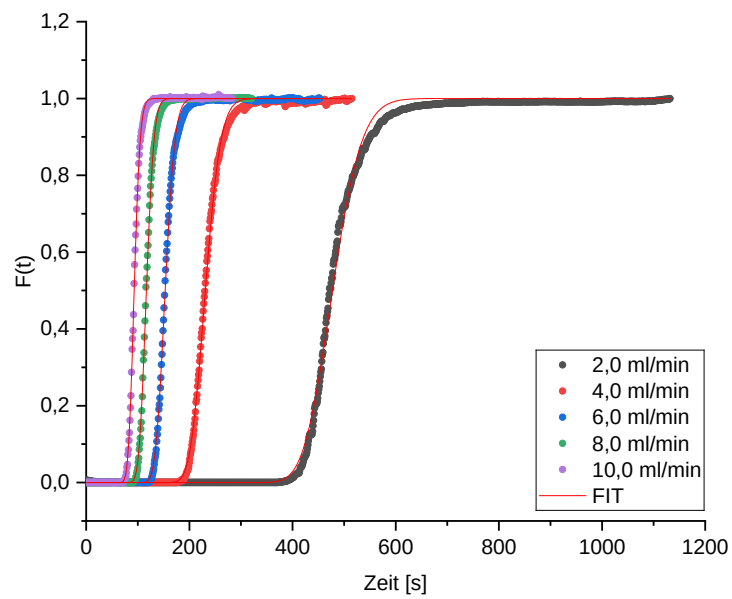


Abbildung 122: Verweilzeitsummenfunktion $F(t)_{\text{real}}$ und Daten-Fit für je eine Einzelmessung bei 60 °C und verschiedenen Flussraten, in THF, Laborreaktor.

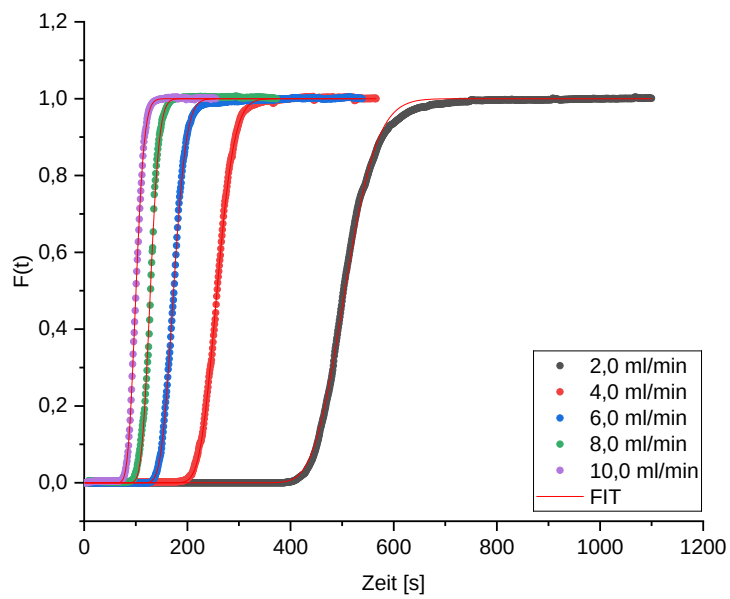


Abbildung 123: Verweilzeitsummenfunktion $F(t)_{\text{real}}$ und Daten-Fit für je eine Einzelmessung bei 20 °C in der unteren und 40 °C in der oberen Reaktorhälfte sowie verschiedenen Flussraten, in THF, Laborreaktor.

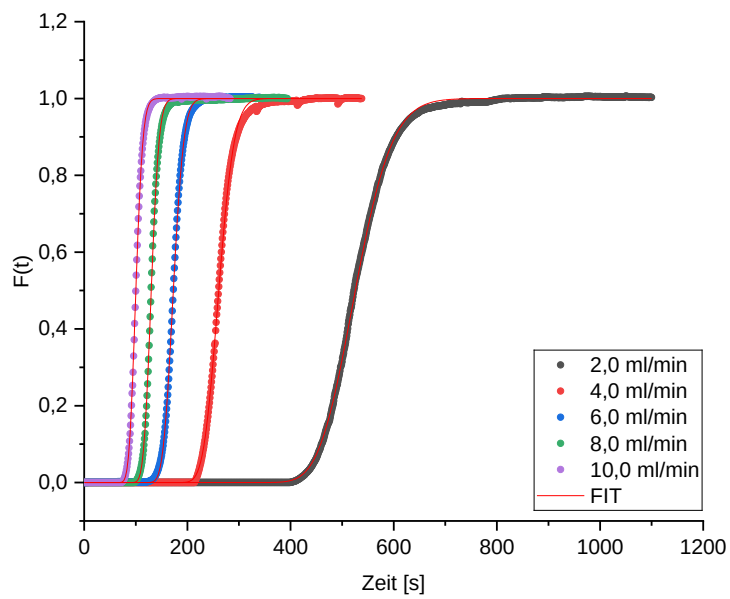


Abbildung 124: Verweilzeitsummenfunktion $F(t)_{\text{real}}$ und Daten-Fit für je eine Einzelmessung bei 40 °C ohne Verwendung des Unwuchtmotors und verschiedenen Flussraten, in THF, Laborreaktor.

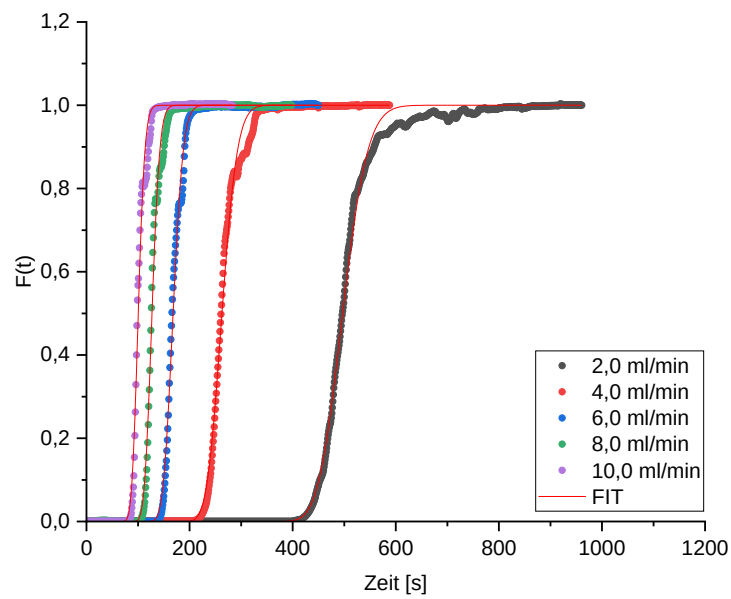


Abbildung 125: Verweilzeitsummenfunktion $F(t)_{\text{real}}$ und Daten-Fit für je eine Einzelmessung bei 40 °C und verschiedenen Flussraten, in DMF, Laborreaktor.

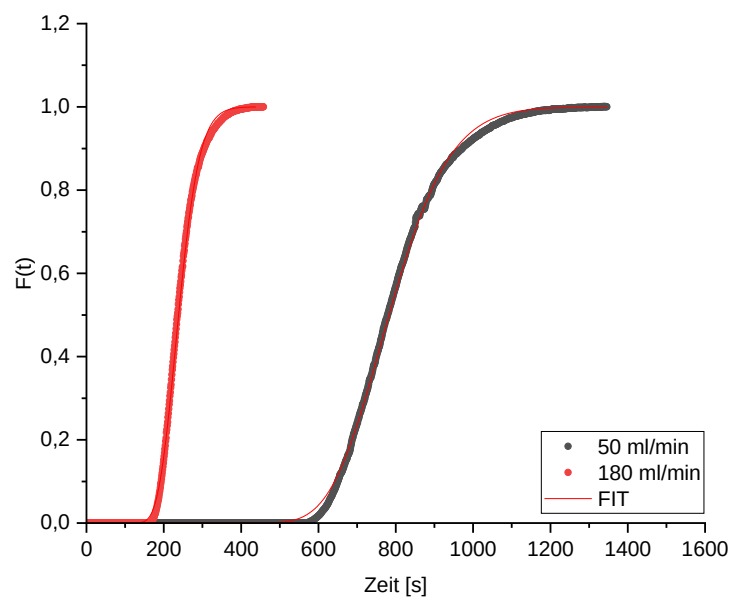


Abbildung 126: Verweilzeitsummenfunktion $F(t)_{\text{real}}$ und Daten-Fit für je eine Einzelmessung bei 20 °C und zwei verschiedenen Flussraten, in THF, Pilotreaktor.

Der Daten-Fit bewirkte, dass rückwirkend auch $E(t)_{\text{Theor.}}$ und die in der Gleichung enthaltene Bodensteinzahl Bo und die mittlere Verweilzeit $\bar{t}$ angepasst wurden. Als Ergebnis wurden die für die Verweilzeitverteilungsmessung gewünschte Bodensteinzahl und die mittlere Verweilzeit erhalten. Wurde anstelle der Zeit t die

dimensionslose Variable θ eingeführt, erlaubt dies eine einheitliche Darstellung der Verweilzeitdichtefunktion.

$$\theta = \frac{t}{\bar{t}}$$

Gleichung 11: Berechnung der dimensionslosen Variablen aus der der mittleren Verweilzeit $\bar{t}$ und der Zeit t .⁴⁸

Daraus wurde eine modellierte $E(\theta)$ -Funktion erhalten.

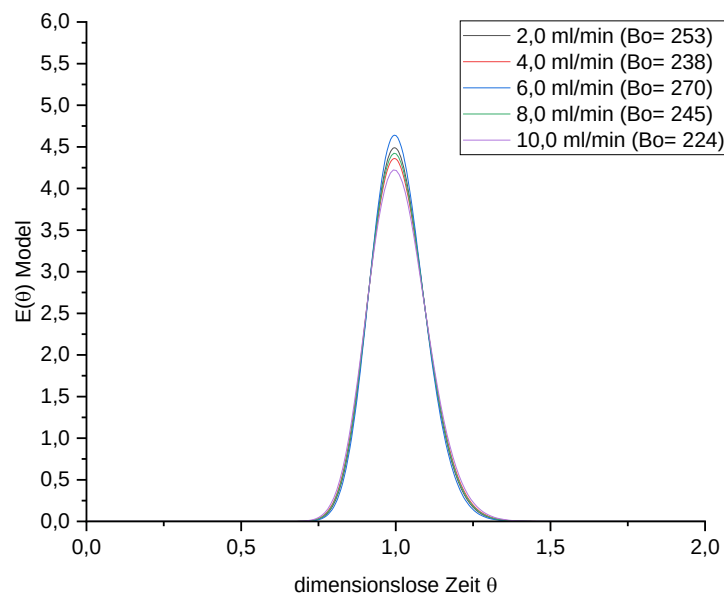


Abbildung 127: Modellierte dimensionslose Verweilzeitdichtefunktion $E(\theta)$ für je eine Einzelmessung bei 20 °C und verschiedenen Flussraten, in THF, Laborreaktor.

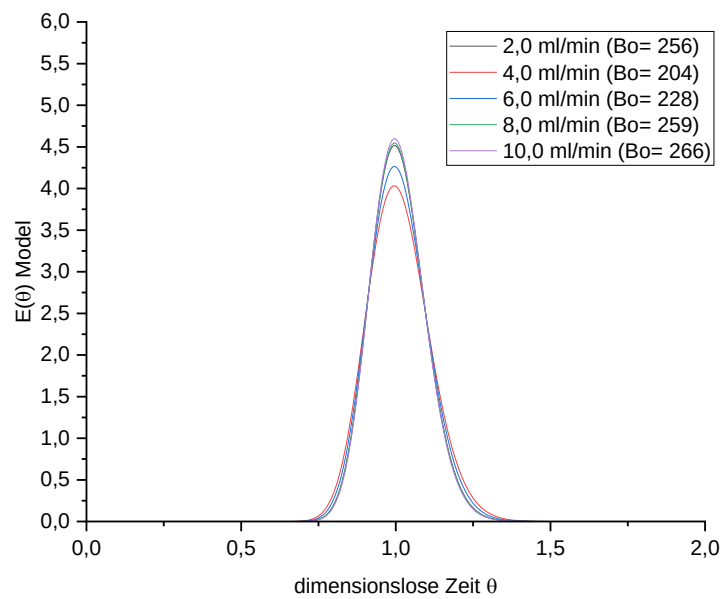


Abbildung 128: Modellierte dimensionslose Verweilzeitdichtefunktion $E(\theta)$ für je eine Einzelmessung bei 40 °C und verschiedenen Flussraten, in THF, Laborreaktor.

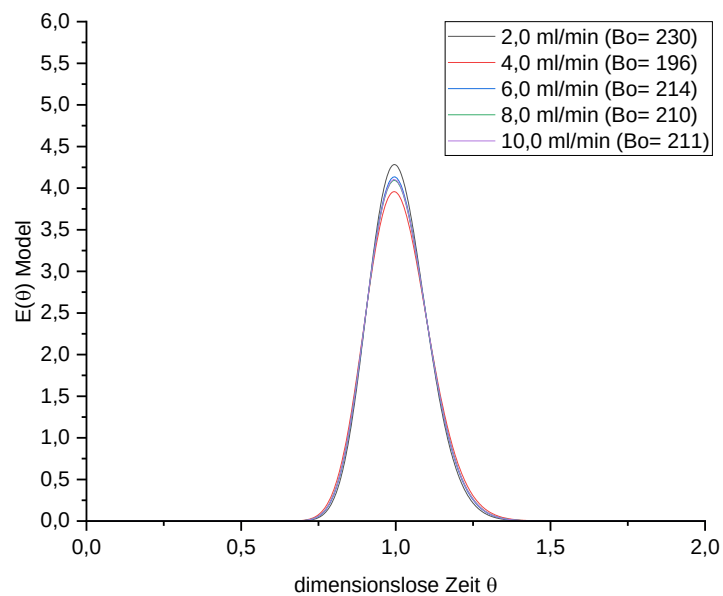


Abbildung 129: Modellierte dimensionslose Verweilzeitdichtefunktion $E(\theta)$ für je eine Einzelmessung bei 60 °C und verschiedenen Flussraten, in THF, Laborreaktor.

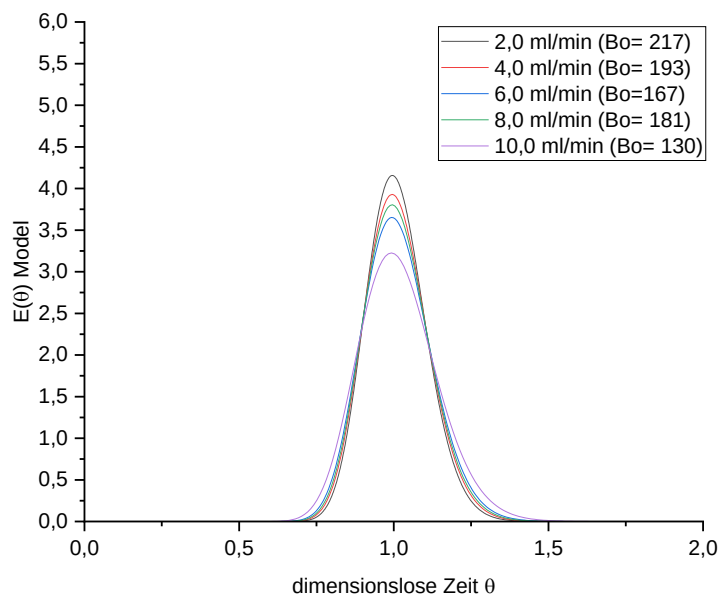


Abbildung 130: Modellierte dimensionslose Verweilzeitdichtefunktion $E(\theta)$ für je eine Einzelmessung bei 20 °C in der unteren und 40 °C in der oberen Reaktorhälfte sowie verschiedenen Flussraten, in THF, Laborreaktor.

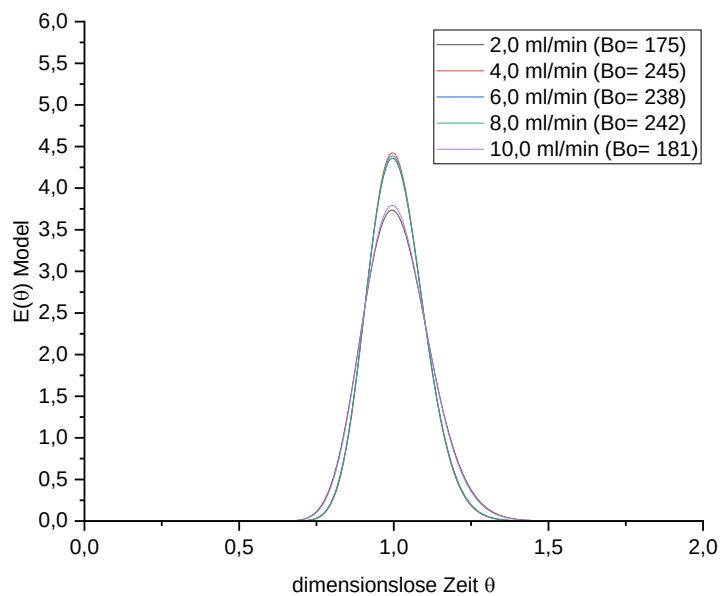


Abbildung 131: Modellierte dimensionslose Verweilzeitdichtefunktion $E(\theta)$ für je eine Einzelmessung bei 40 °C ohne Verwendung des Unwuchtmotors und verschiedenen Flussraten, in THF, Laborreaktor.

Die Streuung der Verweilzeitverteilung um den Mittelwert wird mithilfe der Varianz der Verteilung σ wiedergegeben. Dafür wurde zunächst die mittlere quadratische Abweichung σ^2 berechnet, aus der die Varianz bestimmt wurde.

$$\sigma^2 = \left[\frac{t_0^2 E_0}{2} + t_1^2 E_1 + \dots + t_{19}^2 E_{19} + \frac{t_{\text{Ende}}^2 E_{\text{Ende}}}{2} \right] \Delta t - (\bar{t})^2$$

$$\sigma = \sqrt{\sigma^2}$$

Gleichung 12: Berechnung der Varianz der Verteilung σ aus der mittleren quadratischen Abweichung σ^2 .⁴⁸

Tabelle 42: Ergebnisse der Verweilzeitverteilungsmessung durch Verdrängungsmarkierung für verschiedene Temperaturen sowie Flussraten, in THF, Laborreaktor.

Temperatur [°C]	Flussrate [ml/min]	Hydrodyn. VWZ [s]	Messung	$\bar{t}$ [s]	σ [s]	Bo []
20	2,0	502	1	529,27	83,56	250
			2	514,47	79,68	260
			3	514,43	80,75	253
	4,0	251	1	264,19	41,20	261
			2	265,40	42,06	253
			3	266,48	43,50	238
	6,0	167	1	172,61	36,68	145*
			2	166,66	26,11	266
			3	167,39	26,00	270
	8,0	125	1	127,88	20,07	264
			2	126,37	19,95	261
			3	126,14	20,53	245
	10,0	100	1	101,04	17,07	224
			2	100,31	17,23	217
			3	101,31	16,89	230
40	2,0	477	1	469,84	74,21	249
			2	458,45	71,65	256
			3	912,60	66,38	1121*
	4,0	239	1	237,89	41,40	211
			2	243,67	43,16	204
			3	239,88	41,86	210
	6,0	159	1	144,79	27,02	190*
			2	148,75	25,27	228
			3	151,95	24,43	254
	8,0	119	1	116,03	16,37	328*
			2	117,98	18,72	259
			3	118,77	18,22	277
	10,0	95	1	98,71	14,83	283
			2	97,64	15,14	266
			3	97,63	15,16	265
60	2,0	449	1	481,07	80,08	225
			2	467,80	77,11	230
			3	468,29	74,48	247
	4,0	224	1	221,28	44,82	157*
			2	221,45	41,56	183
			3	223,21	40,38	196
	6,0	150	1	144,67	27,05	189
			2	145,95	25,61	214
			3	147,47	26,36	207
	8,0	112	1	111,78	19,98	206
			2	111,53	19,72	210
			3	111,90	20,40	198

Temperatur [°C]	Flussrate [ml/min]	Hydrodyn. VWZ [s]	Messung	$\bar{t}$ [s]	σ [s]	Bo [l]
60	10,0	90	1	94,60	15,73	232
			2	91,09	15,35	226
			3	89,86	15,68	211
20/40	2,0	484	1	509,35	86,20	218
			2	495,72	84,15	217
			3	490,36	86,77	200
	4,0	242	1	250,82	42,92	218
			2	249,53	45,35	193
			3	246,64	47,22	175
	6,0	161	1	165,78	32,83	167
			2	164,00	33,71	155
			3	163,82	31,89	173
	8,0	121	1	127,05	23,63	188
			2	124,59	24,28	172
			3	122,87	23,32	181
	10,0	97	1	96,96	21,56	130
			2	96,99	21,12	136
			3	96,52	21,52	130
40/ Ohne Motor	2,0	527	1	530,36	95,31	193
			2	515,08	100,22	165
			3	515,03	97,38	175
	4,0	264	1	253,22	40,80	245
			2	251,68	41,23	237
			3	251,32	40,19	249
	6,0	176	1	167,97	25,26	288*
			2	166,87	27,94	233
			3	165,67	27,42	238
	8,0	132	1	127,11	23,10	197*
			2	124,90	20,25	248
			3	124,86	20,50	242
	10,0	105	1	97,52	18,29	182
			2	96,89	18,26	181
			3	96,84	18,33	179

*Ausreißer

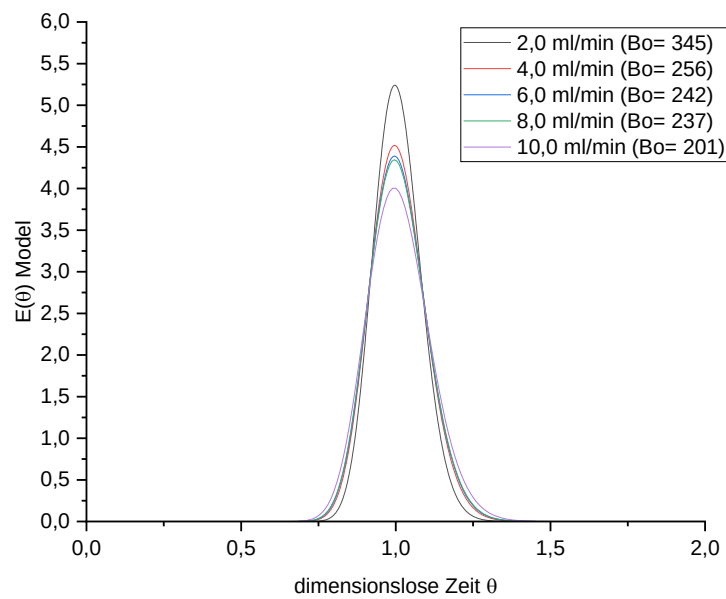


Abbildung 132: Modellierte dimensionslose Verweilzeitdichtefunktion $E(\theta)$ für je eine Einzelmessung bei 20 °C und verschiedenen Flussraten, in DMF, Laborreaktor.

Tabelle 43: Ergebnisse der Verweilzeitverteilungsmessung durch Verdrängungsmarkierung für eine Temperatur sowie verschiedene Flussraten, in DMF, Laborreaktor.

Temperatur [°C]	Flussrate [ml/min]	Hydrodyn. VWZ [s]	Messung	$\bar{t}$ [s]	σ [s]	Bo []
40	2,0	495	1	472,09	69,93	280
			2	491,40	65,58	345
			3	493,19	68,62	317
	4,0	248	1	251,91	39,84	250
			2	256,61	37,66	290
			3	257,66	40,24	256
	6,0	165	1	160,09	23,22	302*
			2	161,23	25,66	251
			3	163,16	26,48	242
	8,0	124	1	121,00	18,92	265
			2	120,47	18,78	267
			3	122,35	20,24	237
	10,0	99	1	95,30	13,75	313*
			2	95,41	19,13	163
			3	96,18	17,34	201

*Ausreißer

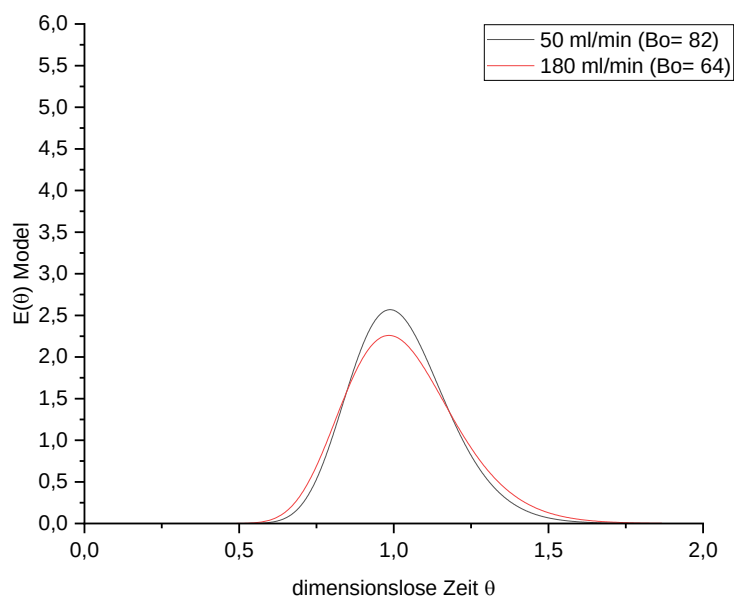


Abbildung 133: Modellierte dimensionslose Verweilzeitdichtefunktion $E(\theta)$ für je eine Einzelmessung bei 20 °C und zwei verschiedenen Flussraten, in THF, Pilotreaktor.

Tabelle 44: Ergebnisse der Verweilzeitverteilungsmessung durch Verdrängungsmarkierung für eine Temperatur sowie zwei Flussraten, in THF, Pilotreaktor.

Temperatur [°C]	Flussrate [ml/min]	Hydrodyn. VWZ [s]	Messung	$\bar{t}$ [s]	σ [s]	Bo []
20	50	600	1	728,74	211,04	80,03
			2	707,31	210,27	82,41
			3	711,56	194,14	97,94
	180	167	1	209,98	59,66	90,43
			2	211,38	79,31	52,31
			3	215,49	72,82	63,65

10.3 RZnX-Bildung Laborsynthese

Der Laborreaktor wurde mit etwa 100-105 g Zinkgranulat (30-100 mesh) befüllt, die Zinkpackung wurde mithilfe eines am Reaktorboden angebrachten Unwuchtmotors verdichtet. Dieser wurde bereits beim Befüllvorgang eingeschaltet. Im Anschluss wurde der Reaktorinhalt mit Argon gespült und inertisiert. Zur Temperaturüberwachung wurden vier Thermolemente entlang des Zn-Betts des Reaktors eingebracht. Die Aktivierung der Zink-Packung erfolgte mit einer Lösung, bestehend aus 0,6 mol/l Chlortrimethylsilan und 0,24 mol/l 1-Brom-2-Chlorethan in trockenem THF. Diese Aktivierungslösung wurde mit einer Flussrate von 2,0 ml/min und einer Thermostatbadtemperatur von 40°C für mindestens zehn Minuten durch das Zinkbett gepumpt. Nach der Aktivierung wurde der Reaktor mit einer für die gewünschte RZnX-Synthese geeigneten Thermostatbadtemperatur temperiert. Die im Reaktor vorhandene Aktivierungslösung wurde anschließend für mindestens fünf Minuten bei einer Flussrate von 8,0 ml/min durch die organische Halogenid-Lösung

verdrängt. Ein darauffolgender Temperaturanstieg signalisiert den Beginn der exothermen Insertionsreaktion. Nach 5 min wurde die Flussrate verringert. Einerseits sollte der Siedepunkt des Lösemittels nicht überschritten werden, andererseits ist das Erreichen eines vollständigen Umsatzes des eingesetzten organischen Halogenids gewünscht. Nach dem Verstreichen der dreifachen Verweilzeit kann von einem stationären Zustand ausgegangen werden, so dass die Produktlösung von da an in einem mit Argon gespülten Auffangbehälter gesammelt wurde. Von der aus dem Reaktor austretenden Produktlösung wurden in definierten Zeitabständen Proben für die gaschromatographische Analyse (Umsatzbestimmung) und die Titration zur Bestimmung der Zinkorganyl-Konzentration entnommen. Die dafür verwendeten Probenvials wurden vorab mit Argon inertisiert und verschlossen. Nach beendeter Synthese wurde der Reaktorinhalt 20-30 min mit THF bei einer Flussrate von 5,0 ml/min gespült, die Thermostatbadtemperatur währenddessen auf Raumtemperatur reduziert. Im Anschluss wurde die Zink-Packung mit Stickstoff getrocknet. Für eine neue Synthese konnte der Reaktor entweder entleert und mit frischem Zink-Granulat befüllt werden, oder das bereits verwendete Zink wurde weiter genutzt und nur der durch die Reaktion verbrauchte Anteil mit frischem Zink aufgefüllt. Die Synthesen S5, S10, S13 und S14 wurden von Kai Dahms im Rahmen seiner Bachelorarbeit durchgeführt. Die Synthesen H3-H9 wurden von B.Eng. Kai Dahms während seiner anschließenden Hiwi-Zeit durchgeführt.

Benzylzinkbromid in THF

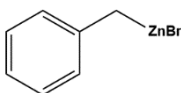


Tabelle 45: Syntheseparameter für die Synthese von Benzylzinkbromid in THF im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Organisches Halogenid und Konzentration	Benzylbromid 0,5 und 2,0 mol/l
Thermostatbadtemperatur	40 °C für 0,5 M 10/ 40 °C für 2,0 M
Flussrate	10,0 ml/min für 0,5 M 2,5 ml/min 2,0 M

Tabelle 46: Umsatz und Ausbeute der Benzylzinkbromid-Synthese in THF im Labormaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
0,5 M	100	0,47	94
2,0 M	99	1,96	98

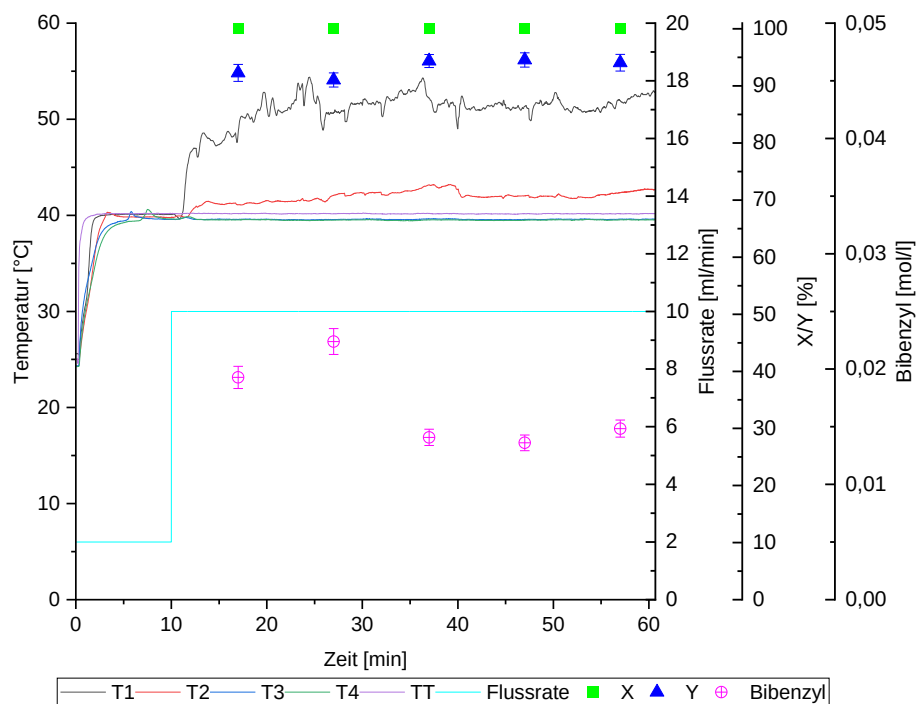


Abbildung 134: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M Benzylzinkbromid in THF im Labormaßstab (S1).

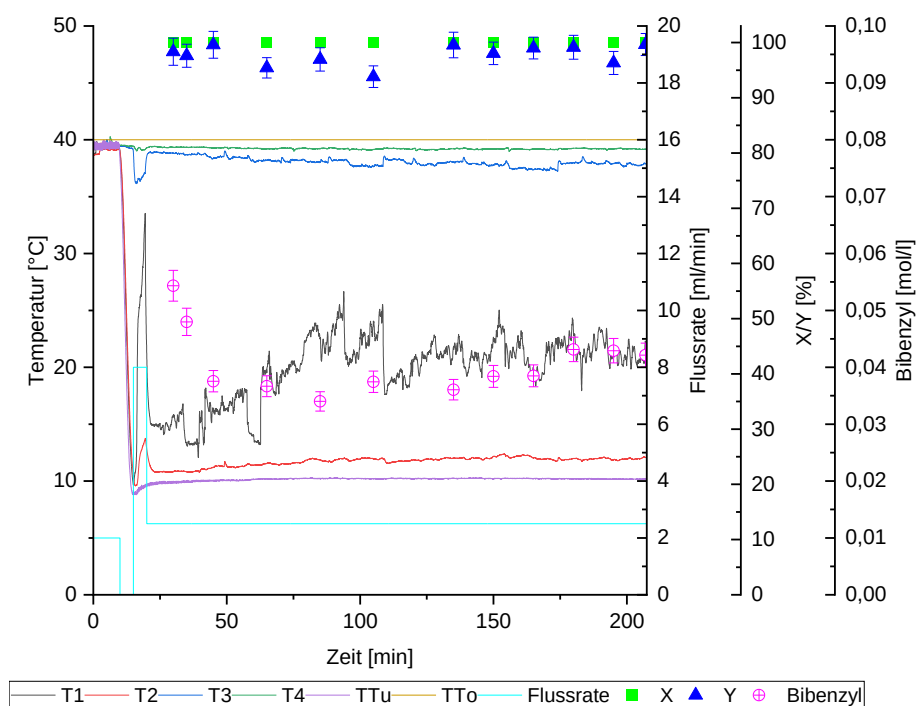


Abbildung 135: Temperaturverlauf für die Synthese von 2,0 M Benzylzinkbromid in THF im Labormaßstab (H1).

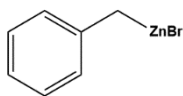
Benzylzinkbromid in 2-MeTHF

Tabelle 47: Syntheseparameter für die Synthese von Benzylzinkbromid in 2-MeTHF im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	2-MeTHF
Organisches Halogenid und Konzentration	Benzylbromid 0,5 und 2,0 mol/l
Thermostatbadtemperatur	40 °C für 0,5 M 10/ 40 °C für 2,0 M
Flussrate	4,0 ml/min für 0,5 M 2,5 ml/min für 2,0 M

Tabelle 48: Umsatz und Ausbeute der Benzylzinkbromid-Synthese in 2-MeTHF im Labormaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
0,5 M	100	0,44	88
2,0 M	100	1,91	95

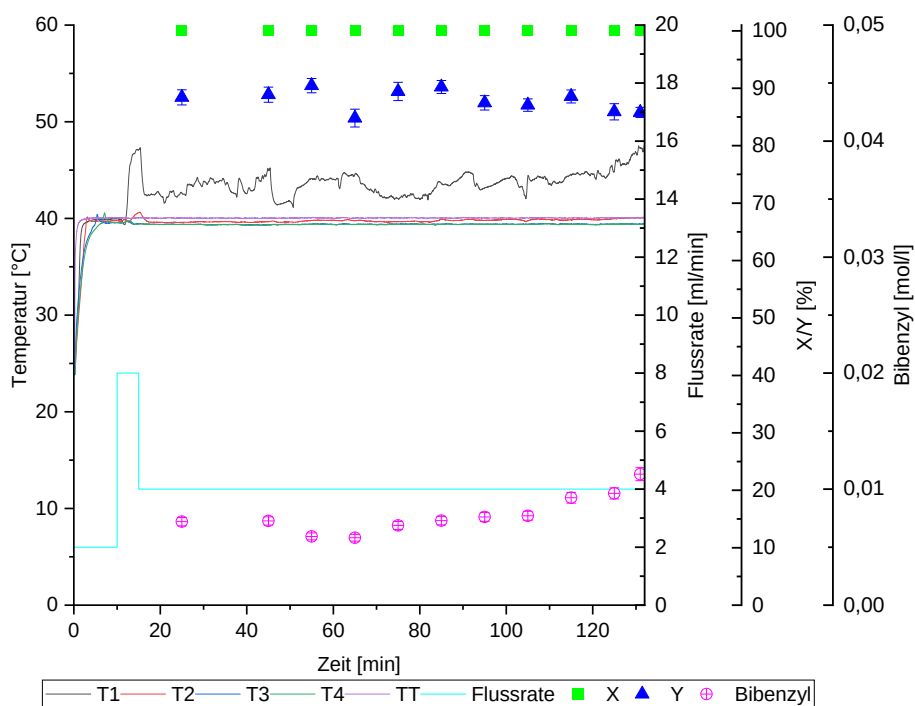


Abbildung 136: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M Benzylzinkbromid in 2-MeTHF im Labormaßstab (S2).

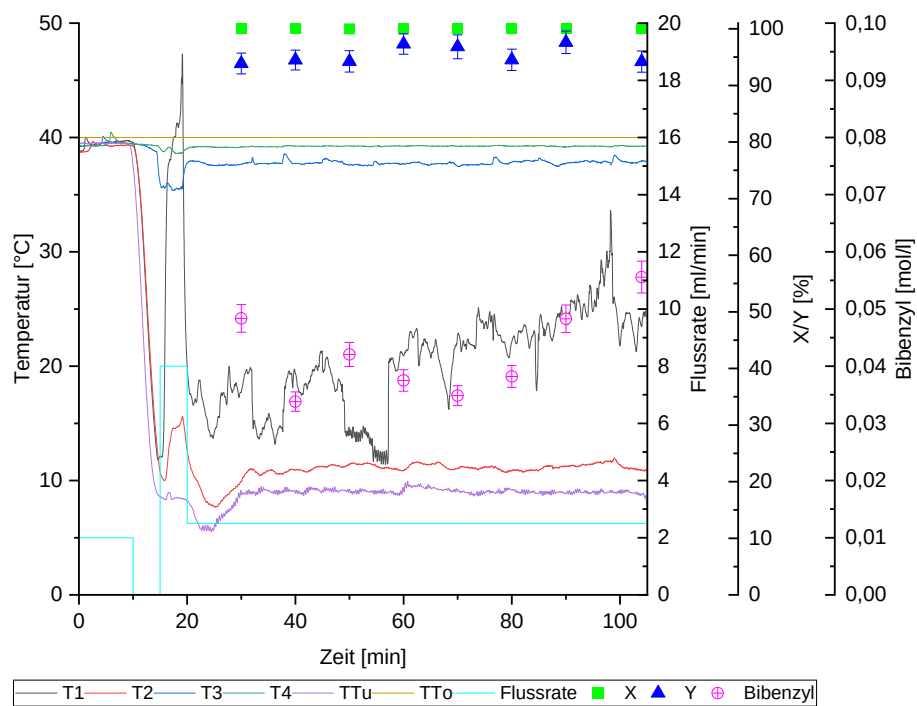


Abbildung 137: Temperaturverlauf für die Synthese von 2,0 M Benzylzinkbromid in 2-MeTHF im Labormaßstab (H2).

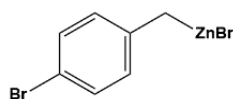
4-Brombenzylzinkbromid in THF

Tabelle 49: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die Synthese von 4-Brombenzylzinkbromid in THF im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Organisches Halogenid und Konzentration	4-Brombenzylbromid 0,5 und 2,0 mol/l
Thermostatbadtemperatur	40 °C für 0,5 M 35/ 40 °C für 2,0 M
Flussrate	10,0 ml/min für 0,5 M 3,0 ml/min für 2,0 M

Tabelle 50: Umsatz und Ausbeute der 4-Brombenzylzinkbromid-Synthese in THF für ausgewählten Parametersatz im Labormaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
0,5 M	100	0,49	98
2,0 M	100	1,96	96

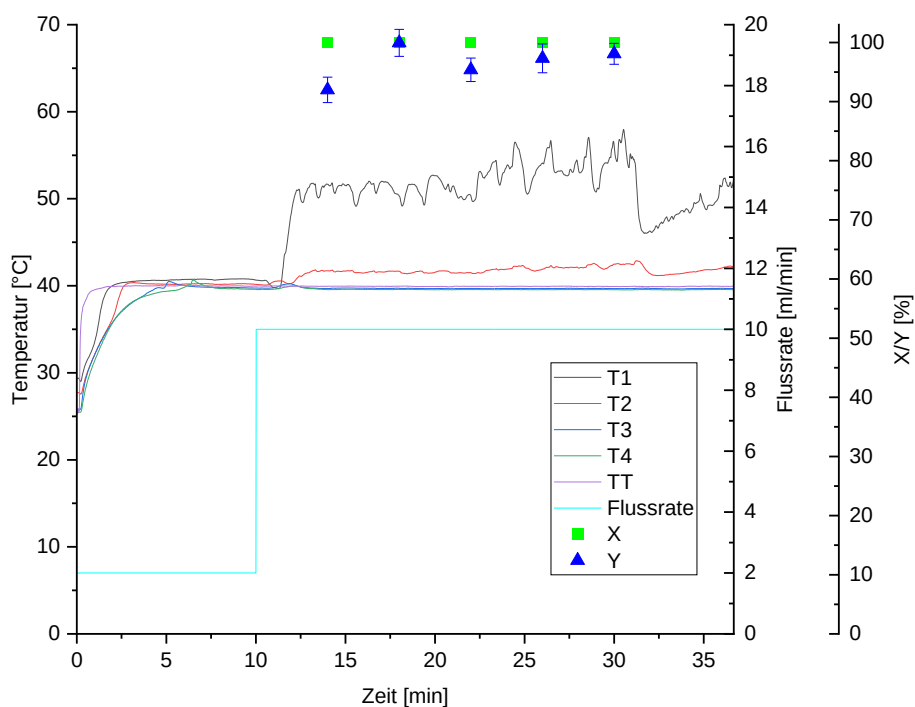


Abbildung 138: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M 4-Brombenzylzinkbromid in THF im Labormaßstab (S3).

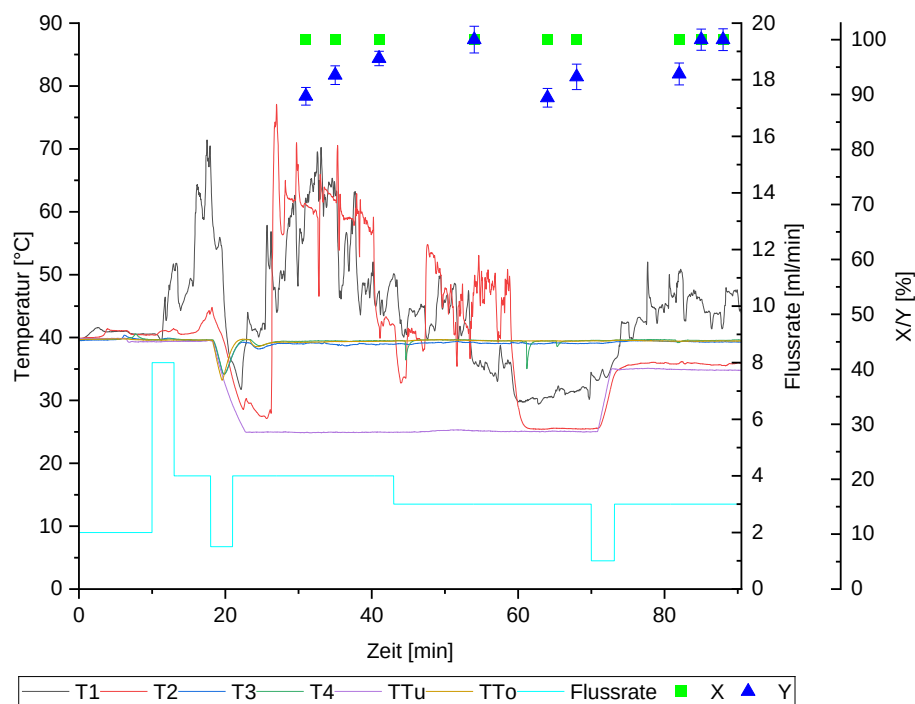


Abbildung 139: Temperaturverlauf für die Synthese von 2,0 M 4-Brombenzylzinkbromid in THF im Labormaßstab (H3).

4-Brom-2-fluorbenzylzinkbromid in THF

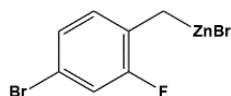


Tabelle 51: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die Synthese von 4-Brom-2-fluorbenzylzinkbromid in THF im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Organisches Halogenid und Konzentration	4-Brom-2-fluorbenzylbromid 0,5 und 2,0 mol/l
Thermostatbadtemperatur	40 °C für 0,5 M 25 °C für 2,0 M
Flussrate	10,0 ml/min für 0,5 M 4,0 ml/min für 2,0 M

Tabelle 52: Umsatz und Ausbeute der 4-Brom-2-fluorbenzylzinkbromid-Synthese in THF für ausgewählten Parametersatz im Labormaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
0,5 M	100	0,50	100
2,0 M	100	1,98	99

Experimenteller Teil

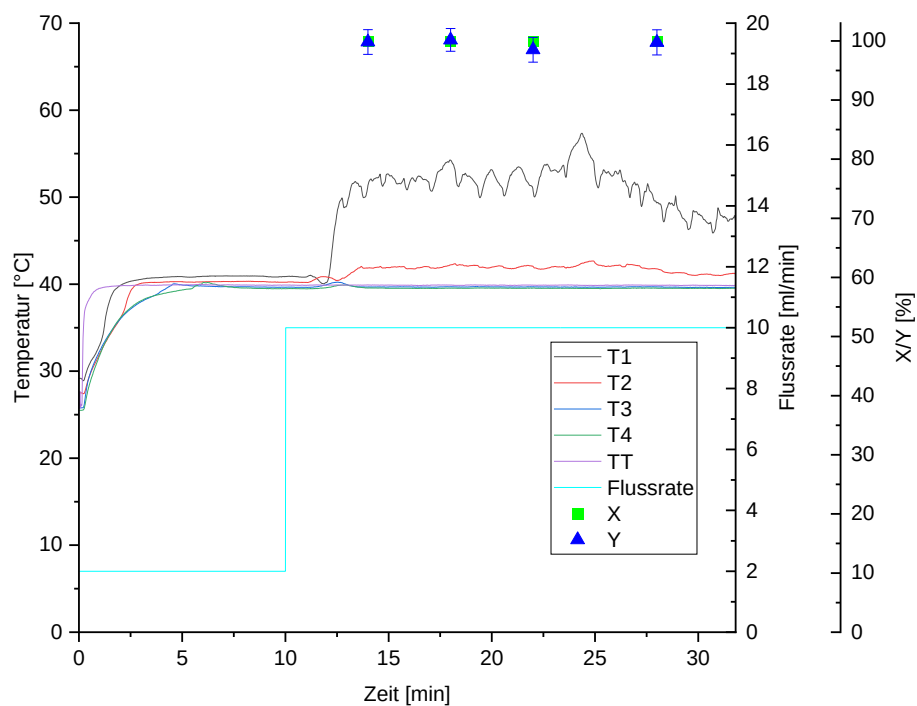


Abbildung 140: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M 4-Brom-2-fluorbenzylzinkbromid in THF im Labormaßstab (S4).

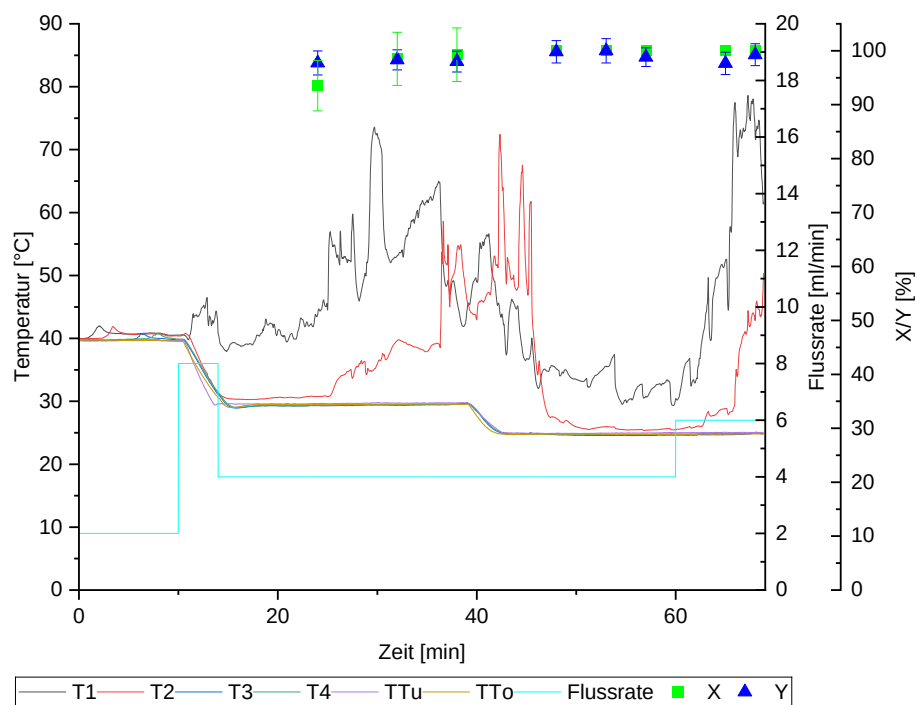


Abbildung 141: Temperaturverlauf für die Synthese von 2,0 M 4-Brom-2-fluorbenzylzinkbromid in THF im Labormaßstab (H4).

2-Cyanobenzylzinkbromid in THF

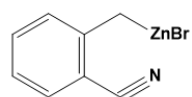


Tabelle 53: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die Synthese von 2-Cyanobenzylzinkbromid in THF im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Organisches Halogenid und Konzentration	2-(Brommethyl)benzonitril 0,5 und 2,0 mol/l
Thermostatbadtemperatur	20 °C für 0,5 M und 2,0 M
Flussrate	9,0 ml/min für 0,5 M 5,0 ml/min für 2,0 M

Tabelle 54: Umsatz und Ausbeute der 2-Cyanobenzylzinkbromid-Synthese in THF für ausgewählten Parametersatz im Labormaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
0,5 M	100	0,47	95
2,0 M	99	1,98	99

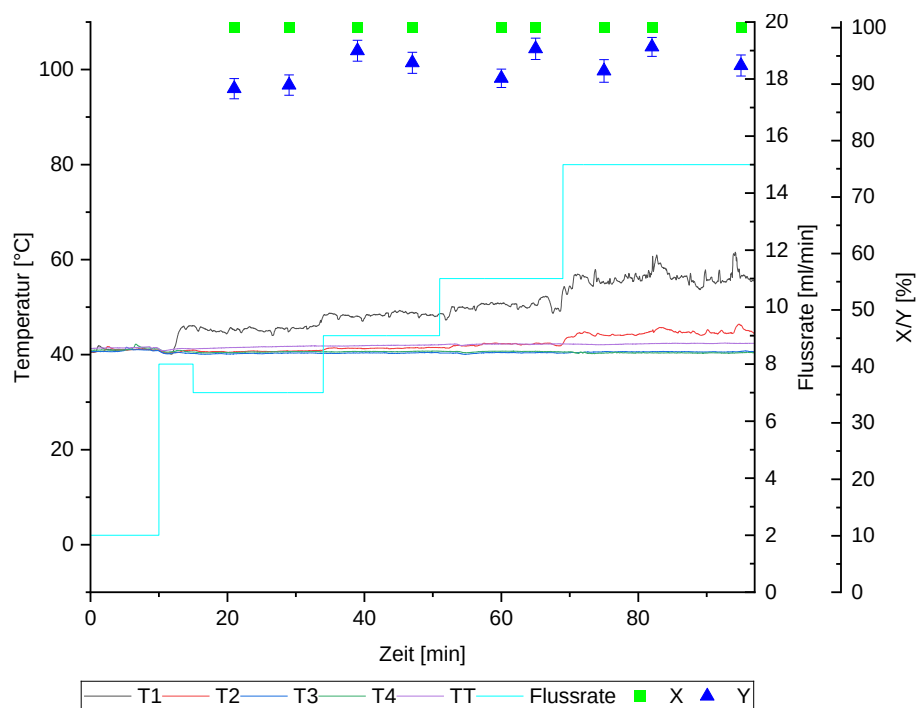


Abbildung 142: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M 2-Cyanobenzylzinkbromid in THF im Labormaßstab (S5).

Experimenteller Teil

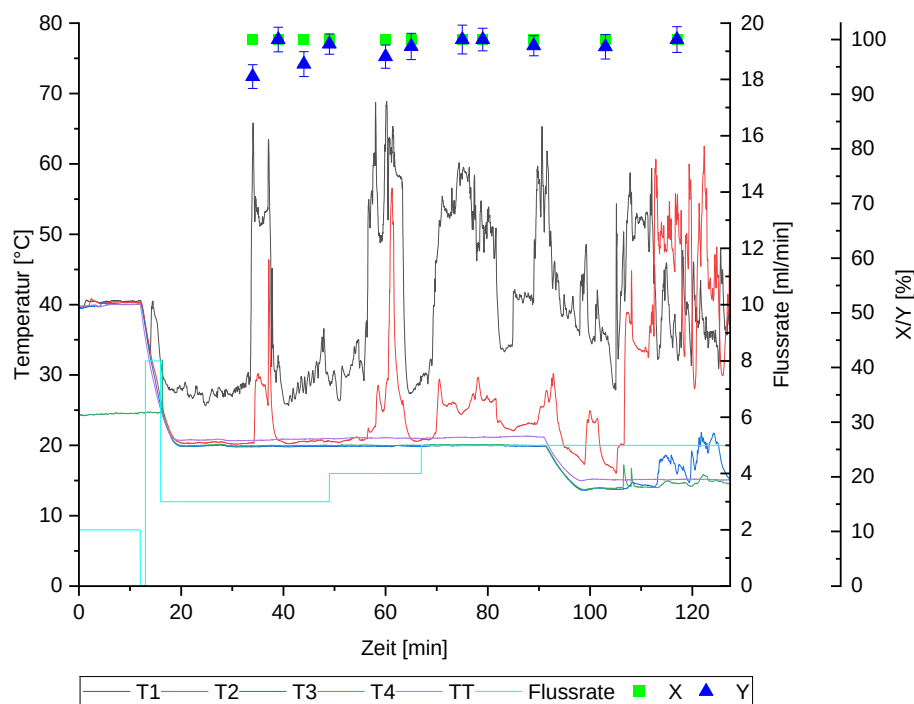


Abbildung 143: Temperaturverlauf für die Synthese von 2,0 M 2-Cyanobenzylzinkbromid in THF im Labormaßstab (H5).

Benzylzinkchlorid in THF und 2-MeTHF

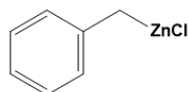


Tabelle 55: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die Synthese von Benzylzinkchlorid in THF und 2-MeTHF im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF und 2-MeTHF
Organisches Halogenid und Konzentration	Benzylchlorid 0,5 mol/l in THF und 2-MeTHF
Thermostatbadtemperatur	60 °C in THF 70 °C in 2-MeTHF
Flussrate	0,66 ml/min in THF 4,0 ml/min in 2-MeTHF

Tabelle 56: Umsatz und Ausbeute der Benzylzinkchlorid-Synthese in THF und 2-MeTHF für ausgewählten Parametersatz im Labormaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
THF	99	0,45	91
2-MeTHF	99	0,48	97

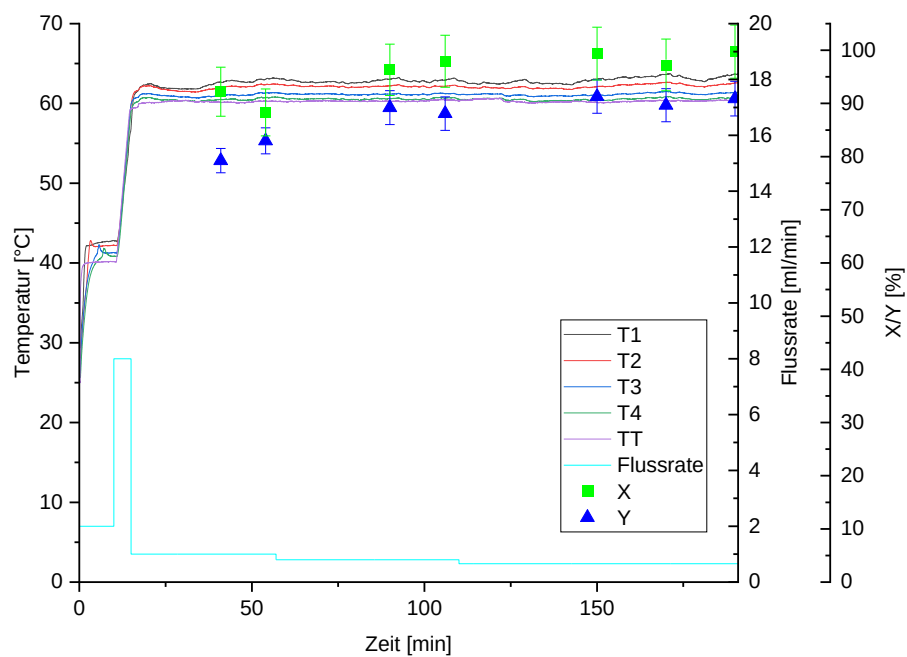


Abbildung 144: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M Benzylzinkbromid in THF im Labormaßstab (S6).

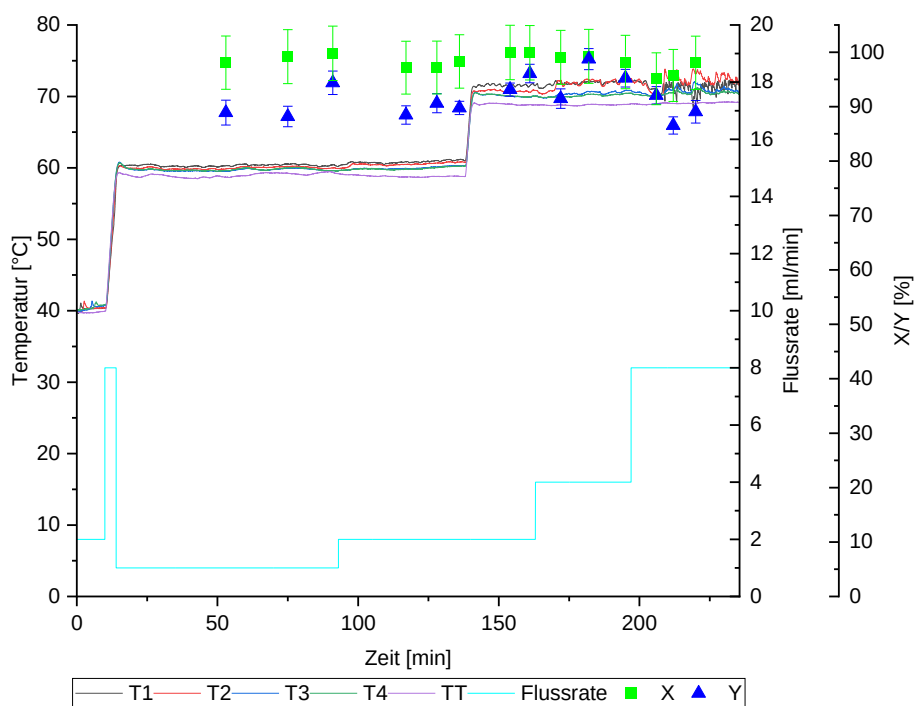


Abbildung 145: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M Benzylzinkbromid in 2-MeTHF im Labormaßstab (S7).

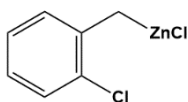
2-Chlorbenzylzinkchlorid in THF

Tabelle 57: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die Synthese von 2-Chlorbenzylzinkchlorid in THF im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Organisches Halogenid und Konzentration	2-Chlorbenzylchlorid 0,5 und 2,0 mol/l
Thermostatbadtemperatur	55 °C für 0,5 M 50 °C für 2,0 M
Flussrate	1,5 ml/min für 0,5 M und 2,0 M

Tabelle 58: Umsatz und Ausbeute der 2-Chlorbenzylzinkchlorid-Synthese in THF für ausgewählten Parametersatz im Labormaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
0,5 M	100	0,49	99
2,0 M	100	2,00	100

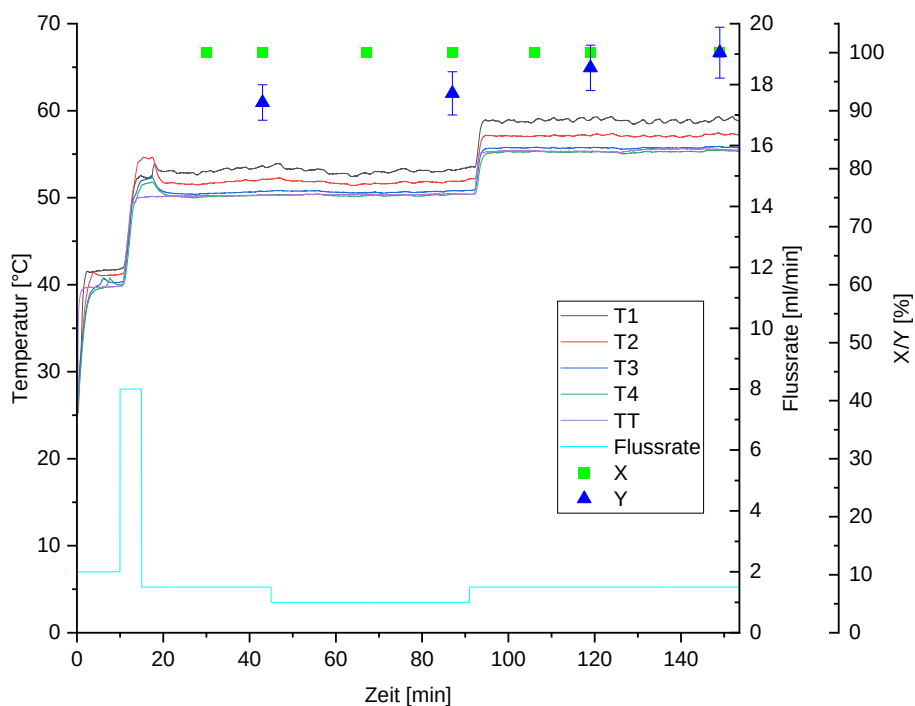


Abbildung 146: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M 2-Chlorbenzylzinkchlorid in THF im Labormaßstab (S8).

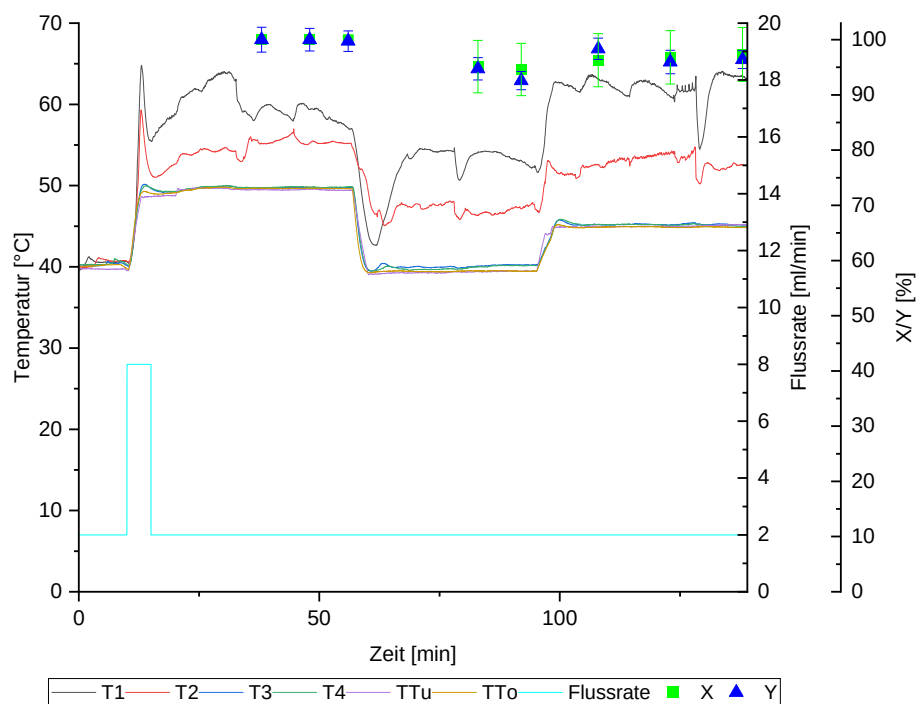


Abbildung 147: Temperaturverlauf für die Synthese von 2,0 M 2-Chlorbenzylzinkchlorid in THF im Labormaßstab (H6).

4-Chlorbenzylzinkchlorid in THF

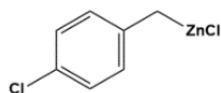


Tabelle 59: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die Synthese von 4-Chlorbenzylzinkchlorid in THF im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Organisches Halogenid und Konzentration	4-Chlorbenzylchlorid 0,5 mol/l
Thermostatbadtemperatur	64 °C
Flussrate	1,8 ml/min

Tabelle 60: Umsatz und Ausbeute der 4-Chlorbenzylzinkchlorid-Synthese in THF für ausgewählten Parametersatz im Labormaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
0,5 M	95	0,43	87

Experimenteller Teil

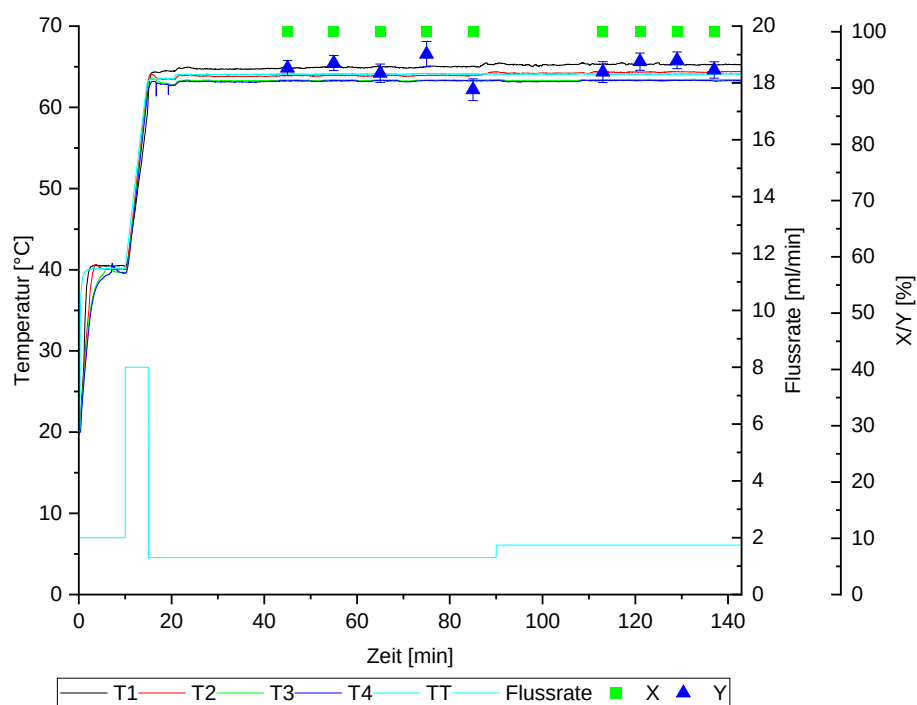


Abbildung 148: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M 4-Chlorbenzylzinkchlorid in THF im Labormaßstab (S9).

2,4-Dichlorbenzylzinkchlorid in THF

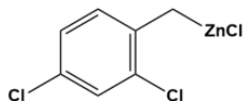


Tabelle 61: Syntheseparameter für die Synthese von 2,4-Dichlorbenzylzinkchlorid in THF im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Organisches Halogenid und Konzentration	2,4-Dichlorbenzylchlorid 0,5 mol/l
Thermostatbadtemperatur	55 °C
Flussrate	3,5 ml/min

Tabelle 62: Umsatz und Ausbeute der 2,4-Dichlorbenzylzinkchlorid-Synthese in THF im Labormaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
0,5 M	100	0,47	96

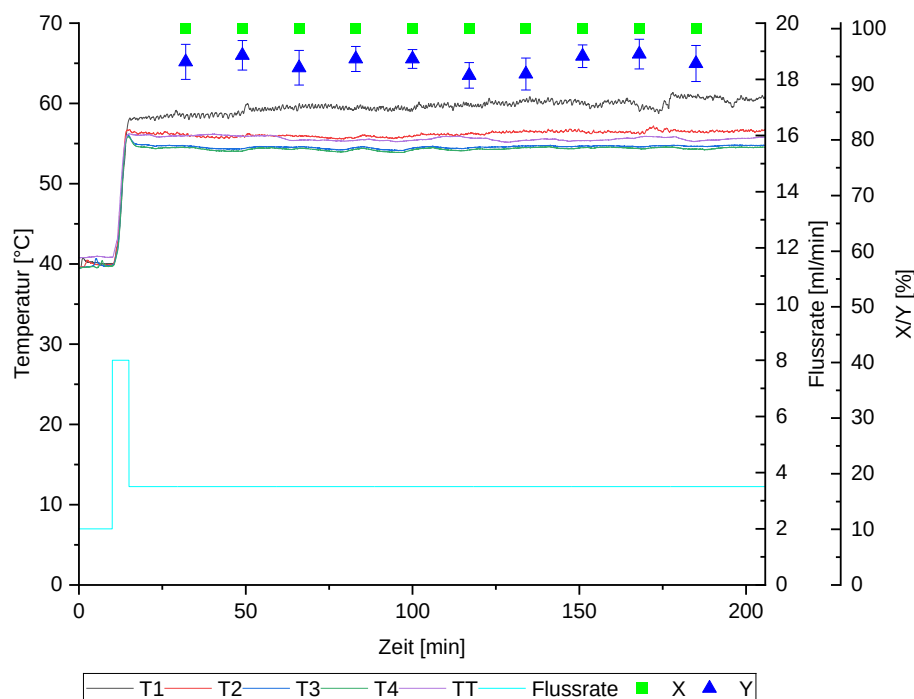


Abbildung 149: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M 2,4-Dichlorbenzylzinkchlorid in THF im Labormaßstab (S10).

4-Fluorbenzylzinkchlorid in DMF und 2-MeTHF

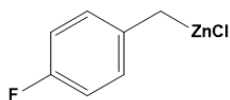


Tabelle 63: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die Synthese von 4-Fluorbenzylzinkchlorid in DMF und 2-MeTHF im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	DMF und 2-MeTHF
Organisches Halogenid und Konzentration	4-Fluorbenzylchlorid 0,5 mol/l in DMF und 2-MeTHF
Thermostatbadtemperatur	65 °C in DMF und 2-MeTHF
Flussrate	1,0 ml/min in THF und 2-MeTHF

Tabelle 64: Umsatz und Ausbeute der 4-Fluorbenzylzinkchlorid-Synthese in DMF und 2-MeTHF für ausgewählten Parametersatz im Labormaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
DMF	100	0,45	89
2-MeTHF	94	0,46	92

Experimenteller Teil

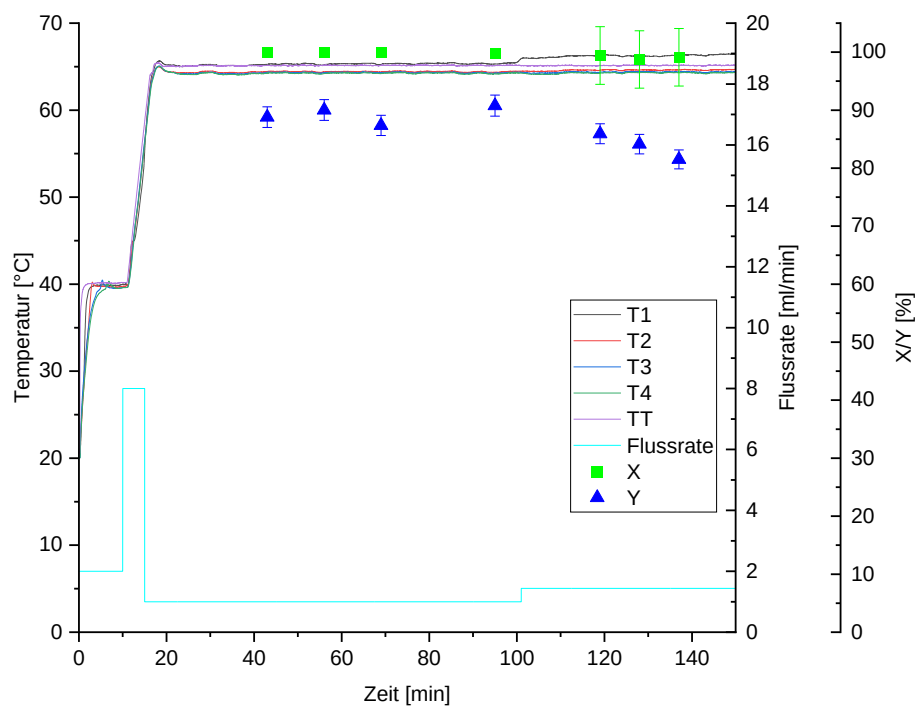


Abbildung 150: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M 4-Fluorbenzylzinkchlorid in DMF im Labormaßstab (S11).

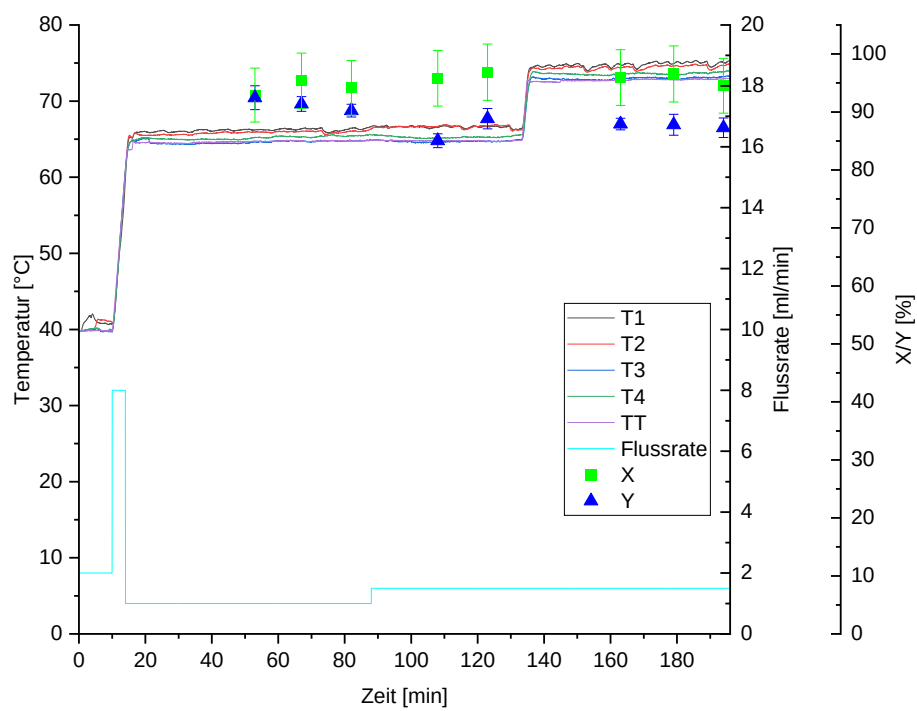


Abbildung 151: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M 4-Fluorbenzylzinkchlorid in 2-MeTHF im Labormaßstab (S12).

3-Trifluormethylbenzylzinkchlorid in DMF

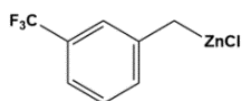


Tabelle 65: Syntheseparameter für die Synthese von 3-Trifluormethylbenzylzinkchlorid in DMF im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	DMF
Organisches Halogenid und Konzentration	3-Trifluormethylbenzylchlorid 0,5 mol/l
Thermostatbadtemperatur	80 °C
Flussrate	2,0 ml/min

Tabelle 66: Umsatz und Ausbeute der 3-Trifluormethylbenzylzinkchlorid-Synthese in DMF im Labormaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
0,5 M	100	0,45	91

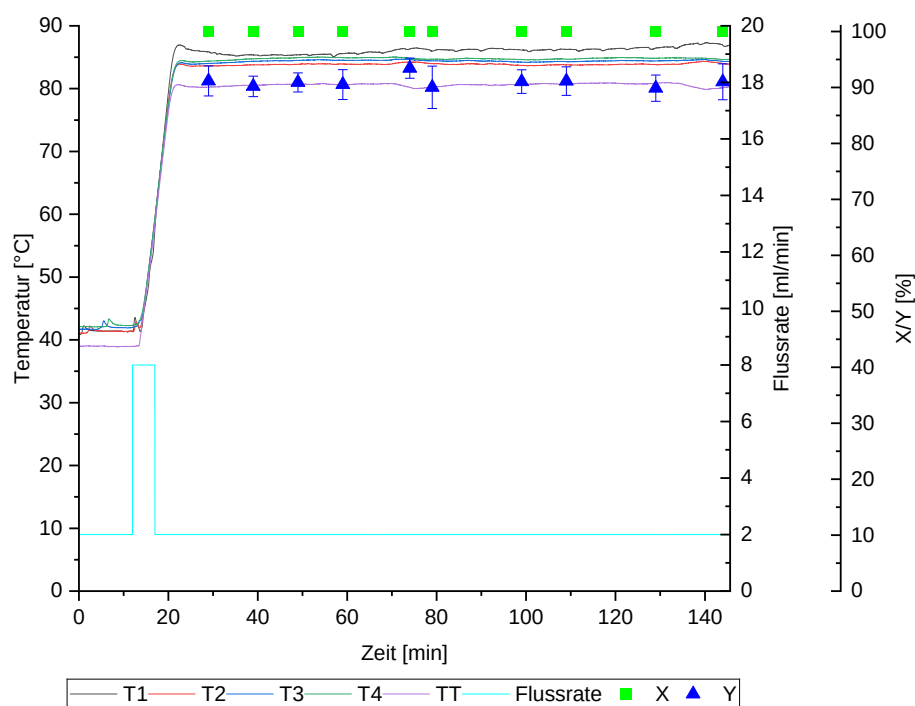


Abbildung 152: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M 3-Trifluormethylbenzylzinkchlorid in DMF im Labormaßstab (S13).

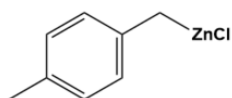
4-Methylbenzylzinkchlorid in DMF

Tabelle 67: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die Synthese von 4-Methylbenzylzinkchlorid in DMF im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	DMF
Organisches Halogenid und Konzentration	4-Methylbenzylchlorid 0,5 mol/l
Thermostatbadtemperatur	70 °C
Flussrate	3,5 ml/min

Tabelle 68: Umsatz und Ausbeute der 4-Methylbenzylzinkchlorid-Synthese in DMF für ausgewählten Parametersatz im Labormaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
0,5 M	99	0,45	90

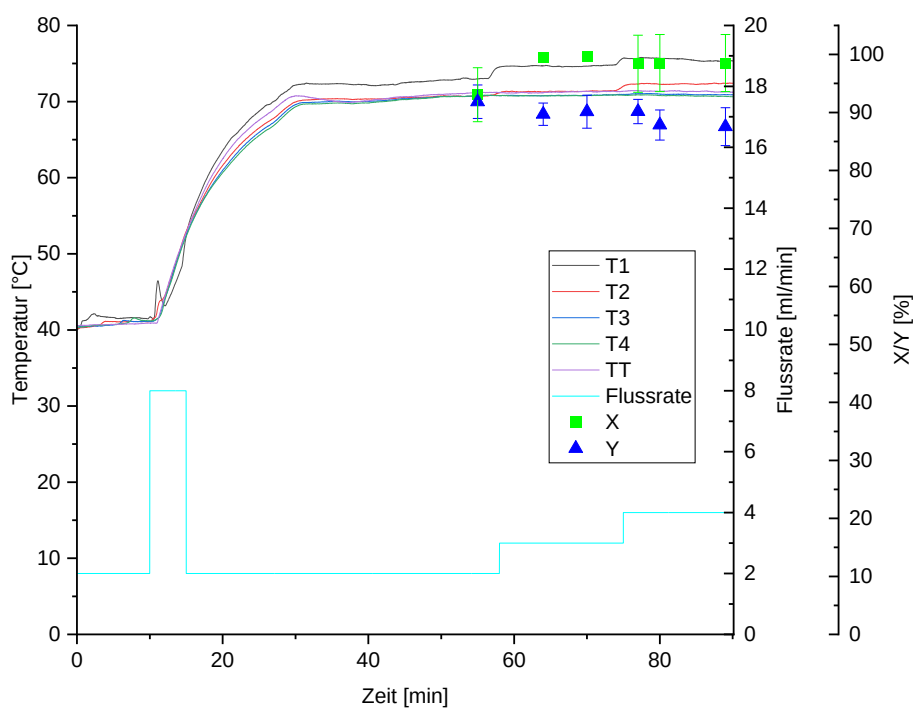


Abbildung 153: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M 4-Methylbenzylzinkchlorid in DMF im Labormaßstab (S14).

Allylzinkbromid in THF

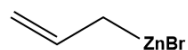


Tabelle 69: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die Synthese von Allylzinkbromid in THF im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Organisches Halogenid und Konzentration	Allylbromid 0,5 und 2,0 mol/l
Thermostatbadtemperatur	25 °C für 0,5 M 15 °C für 2,0 M
Flussrate	2,0 ml/min für 0,5 M 4,0 ml/min für 2,0 M

Tabelle 70: Umsatz und Ausbeute der Allylzinkbromid-Synthese in THF für ausgewählten Parametersatz im Labormaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
0,5 M	100	0,43	87
2,0 M	100	1,72	86

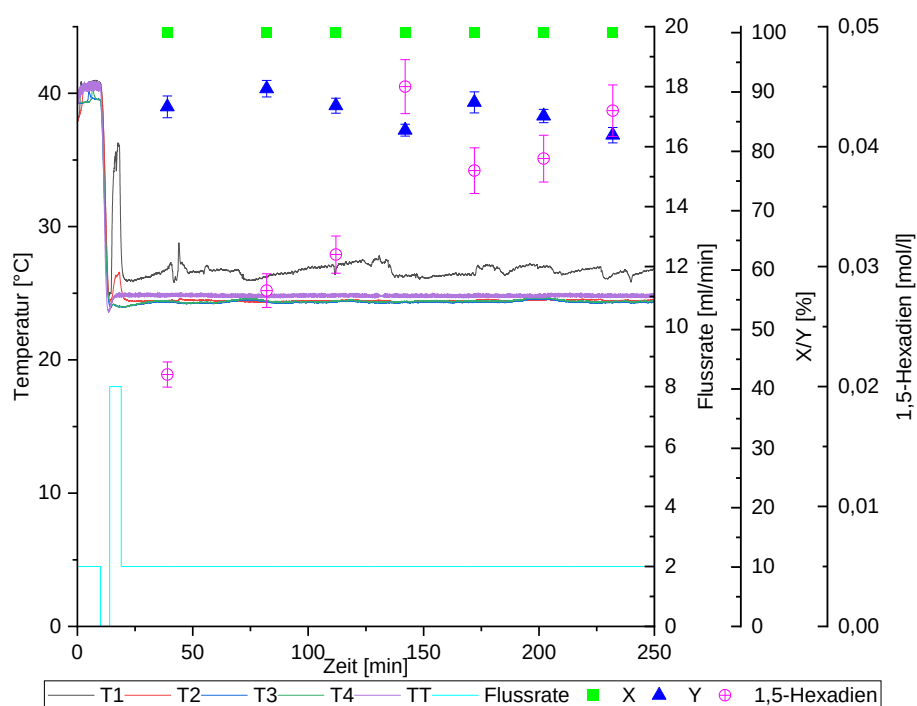


Abbildung 154: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M Allylzinkbromid in THF im Labormaßstab (S15).

Experimenteller Teil

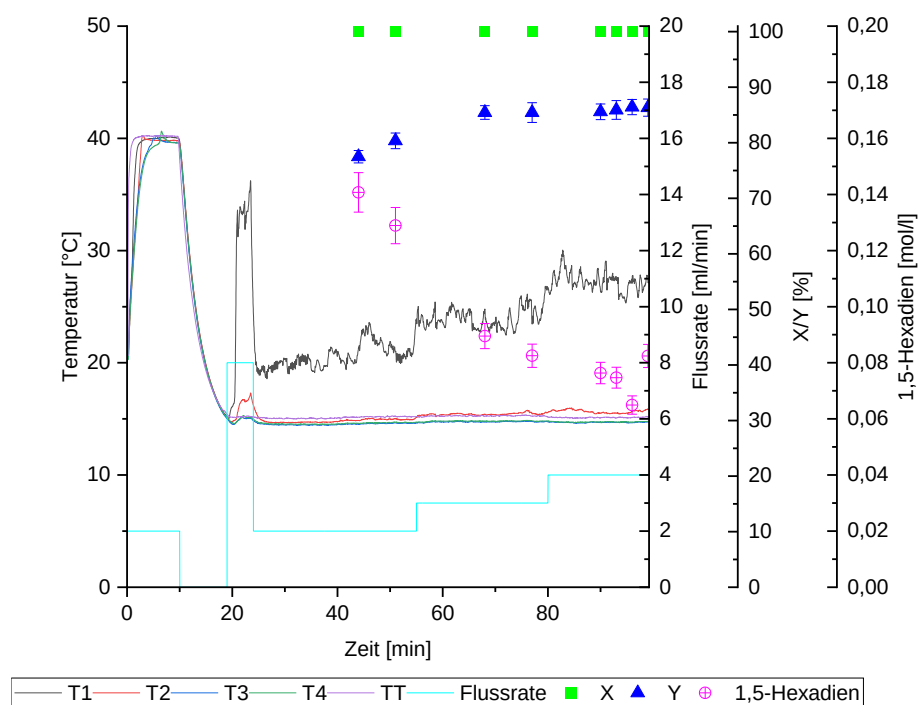


Abbildung 155: Temperaturverlauf für die Synthese von 2,0 M Allylzinkbromid in THF im Labormaßstab (H7).

n-Butylzinkbromid in DMA

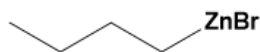


Tabelle 71: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die Synthese von n-Butylzinkbromid in DMA im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	DMA
Organisches Halogenid und Konzentration	1-Brombutan 0,5 mol/l + 5 mol % Iod
Thermostatbadtemperatur	90 °C
Flussrate	0,5 ml/min

Tabelle 72: Umsatz und Ausbeute der n-Butylzinkbromid-Synthese in DMA für ausgewählten Parametersatz im Labormaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
0,5 M	97	0,39	78

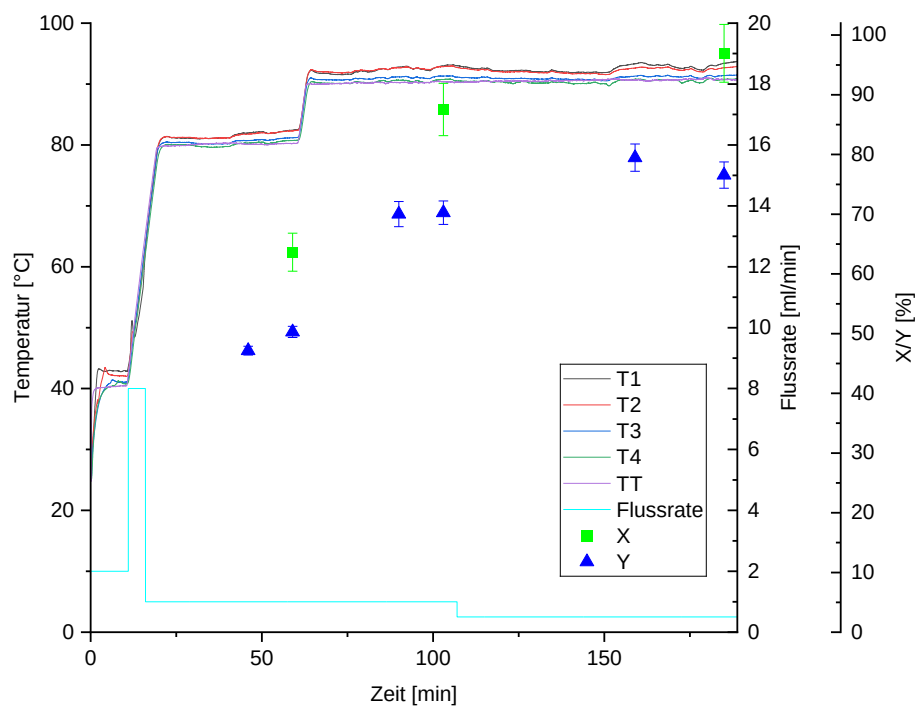


Abbildung 156: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M n-Butylzinkbromid in DMA im Labormaßstab (S16).

n-Hexylzinkbromid in DMA



Tabelle 73: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die Synthese von n-Hexylzinkbromid in DMA im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	DMA
Organisches Halogenid und Konzentration	1-Bromhexan 0,5 mol/l + 5 mol % Iod
Thermostatbadtemperatur	90 °C
Flussrate	0,5 ml/min

Tabelle 74: Umsatz und Ausbeute der n-Hexylzinkbromid-Synthese in DMA für ausgewählten Parametersatz im Labormaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
0,5 M	100	0,43	86

Experimenteller Teil

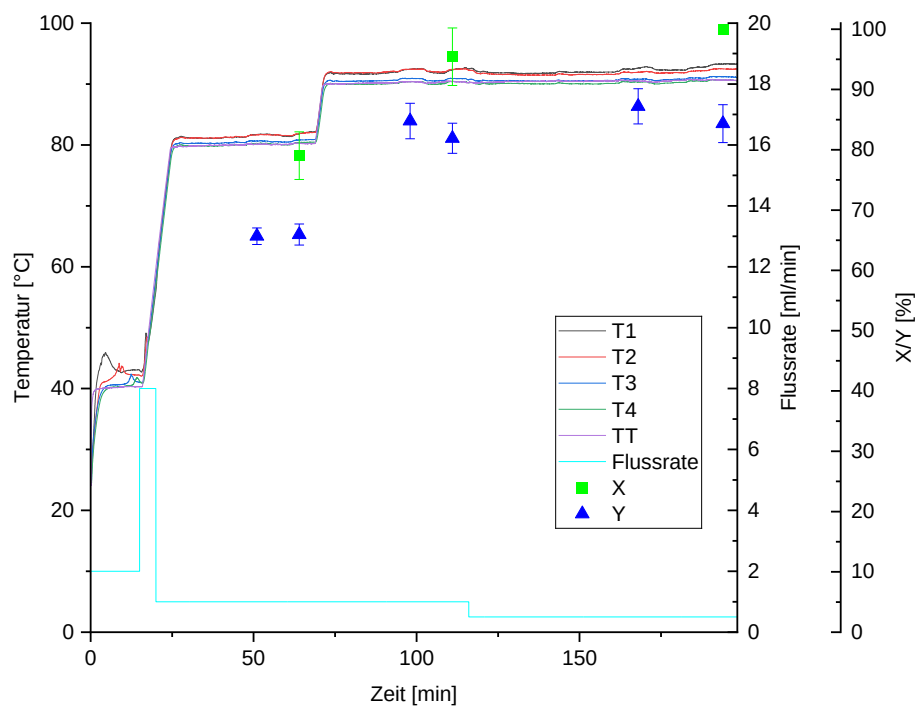


Abbildung 157: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M n-Hexylzinkbromid in DMA im Labormaßstab (S17).

n-Octylzinkbromid in DMA

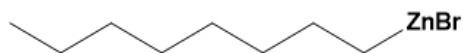


Tabelle 75: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die Synthese von n-Octylzinkbromid in DMA im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	DMA
Organisches Halogenid und Konzentration	1-Bromooctan 0,5 mol/l + 5 mol % Iod
Thermostatbadtemperatur	90 °C
Flussrate	0,5 ml/min

Tabelle 76: Umsatz und Ausbeute der n-Octylzinkbromid-Synthese in DMA für ausgewählten Parametersatz im Labormaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
0,5 M	100	0,45	89

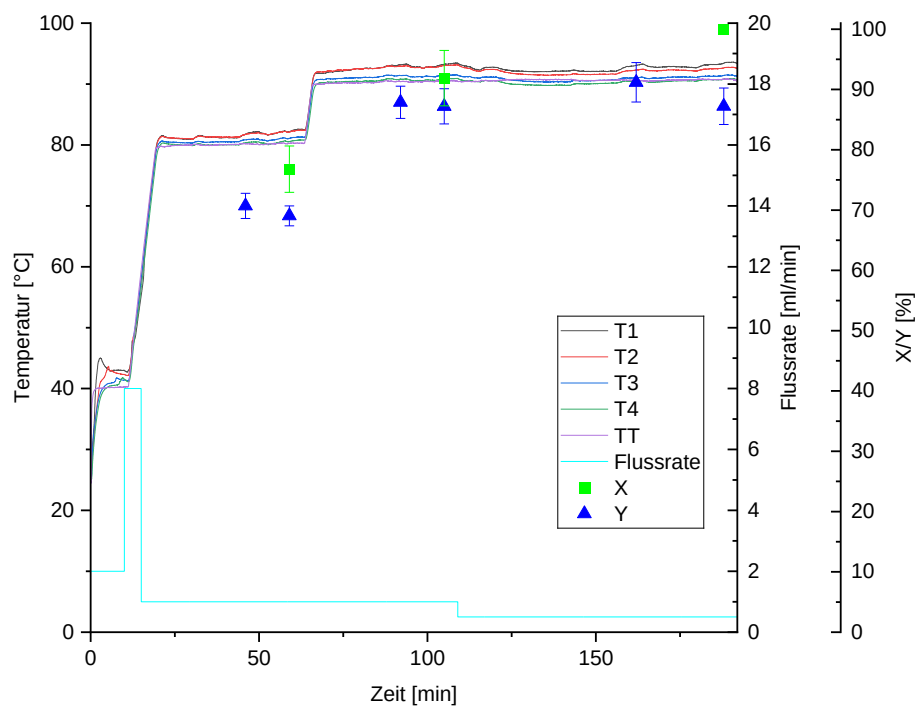


Abbildung 158: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M n-Octylzinkbromid in DMA im Labormaßstab (S18).

n-Butylzinkiodid in THF

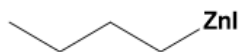


Tabelle 77: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die Synthese von n-Butylzinkiodid in THF im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Organisches Halogenid und Konzentration	1-Iodbutan 0,5 und 2,0 mol/l
Thermostatbadtemperatur	60 °C für 0,5 M 55 °C für 2,0 M
Flussrate	3,2 ml/min für 0,5 M 3,0 ml/min für 2,0 M

Tabelle 78: Umsatz und Ausbeute der n-Butylzinkiodid-Synthese in THF für ausgewählten Parametersatz im Labormaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
0,5 M	100	0,48	96
2,0 M	99	1,98	99

Experimenteller Teil

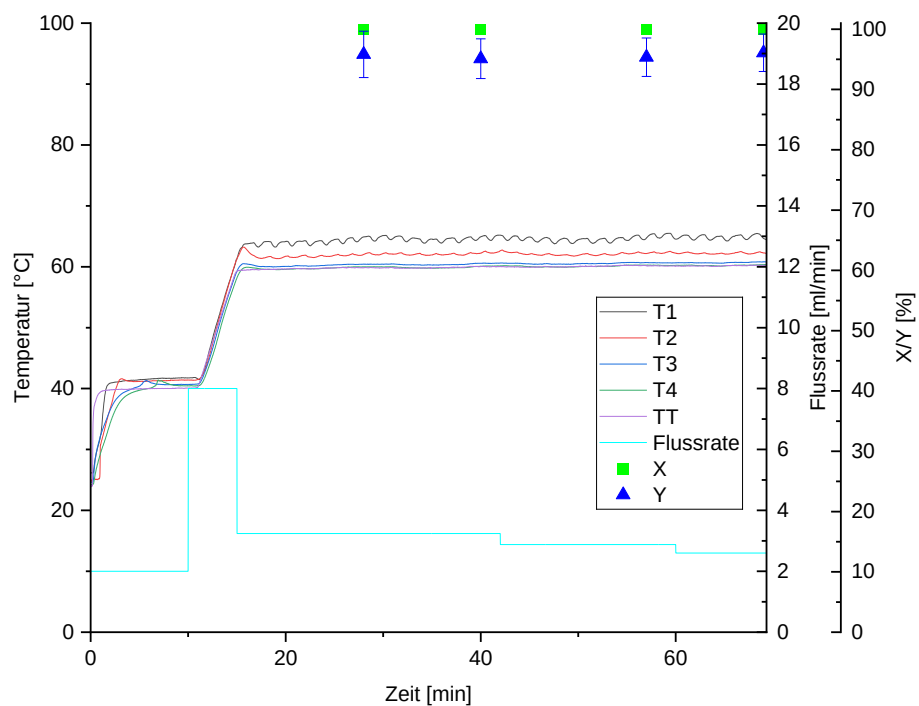


Abbildung 159: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M n-Butylzinkiodid in THF im Labormaßstab (S19).

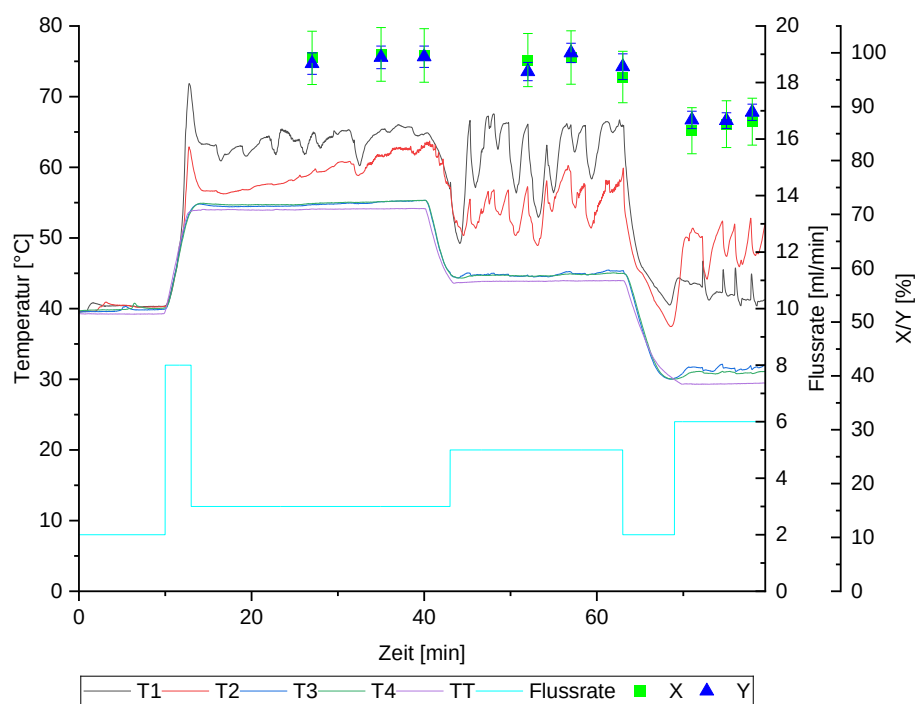


Abbildung 160: Temperaturverlauf für die Synthese von 2,0 M n-Butylzinkiodid in THF im Labormaßstab (H8).

Cyclopentylzinkbromid in DMF und 2-MeTHF

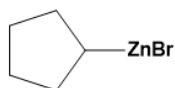


Tabelle 79: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die Synthese von Cyclopentylzinkbromid in DMF und 2-MeTHF im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	DMF und 2-MeTHF
Organisches Halogenid und Konzentration	Cyclopentylbromid 0,5 mol/l in DMF und 2-MeTHF
Thermostatbadtemperatur	70 °C in DMF 75 °C in 2-MeTHF
Flussrate	1,3 ml/min in DMF 1,0 ml/min in 2-MeTHF

Tabelle 80: Umsatz und Ausbeute der Cyclopentylzinkbromid-Synthese in DMF und 2-MeTHF für ausgewählten Parametersatz im Labormaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
DMF	99	0,45	89
2-MeTHF	98	0,45	89

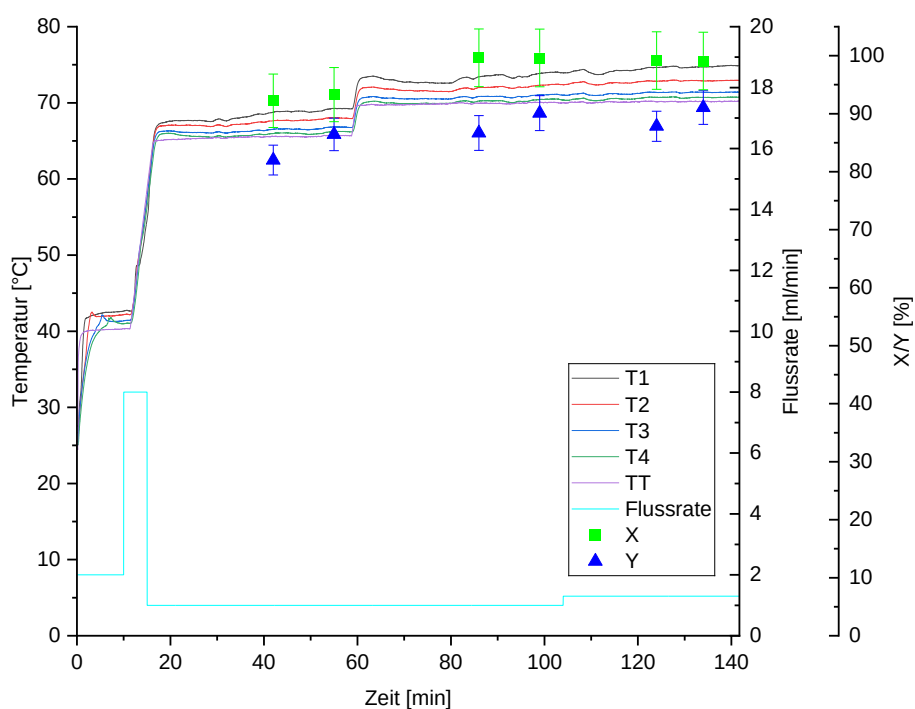


Abbildung 161: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M Cyclopentylzinkbromid in DMF im Labormaßstab (S20).

Experimenteller Teil

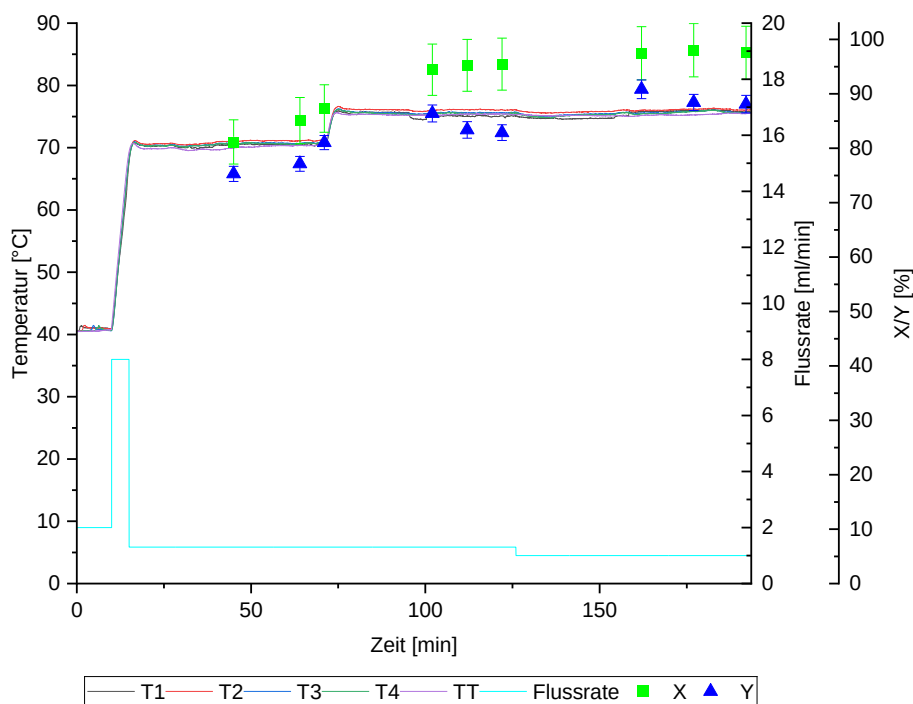


Abbildung 162: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M Cyclopentylzinkbromid in 2-MeTHF im Labormaßstab (S21).

2-Benzoyloxy-2-oxoethylzinkbromid in THF

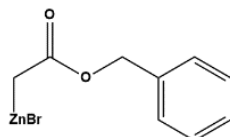


Tabelle 81: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die Synthese von 2-Benzoyloxy-2-oxoethylzinkbromid in THF im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Organisches Halogenid und Konzentration	Benzylbromacetat 0,5 und 2,0 mol/l
Thermostatbadtemperatur	40 °C für 0,5 M 30 °C für 2,0 M
Flussrate	3,3 ml/min für 0,5 M 2,0 ml/min für 2,0 M

Tabelle 82: Umsatz und Ausbeute der 2-Benzoyloxy-2-oxoethylzinkbromid-Synthese in THF für ausgewählten Parametersatz im Labormaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
0,5 M	n.a.	0,45	90
2,0 M	n.a.	1,68	84

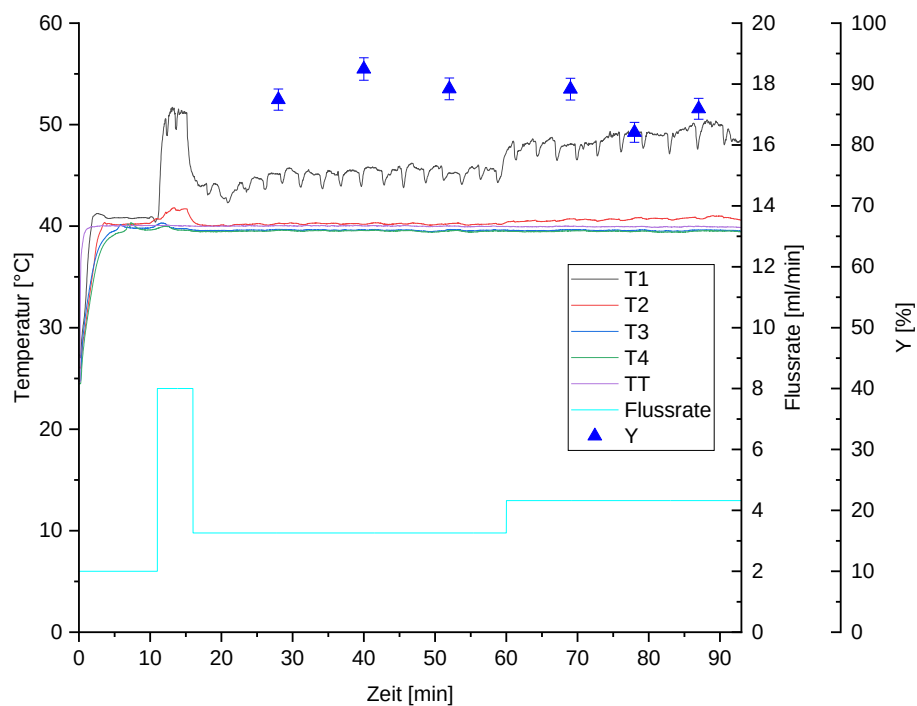


Abbildung 163: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M 2-Benzoyloxy-2-oxoethylzinkbromid in THF im Labormaßstab (S22), Umsatz des Ausgangsmaterials nicht nachweisbar.

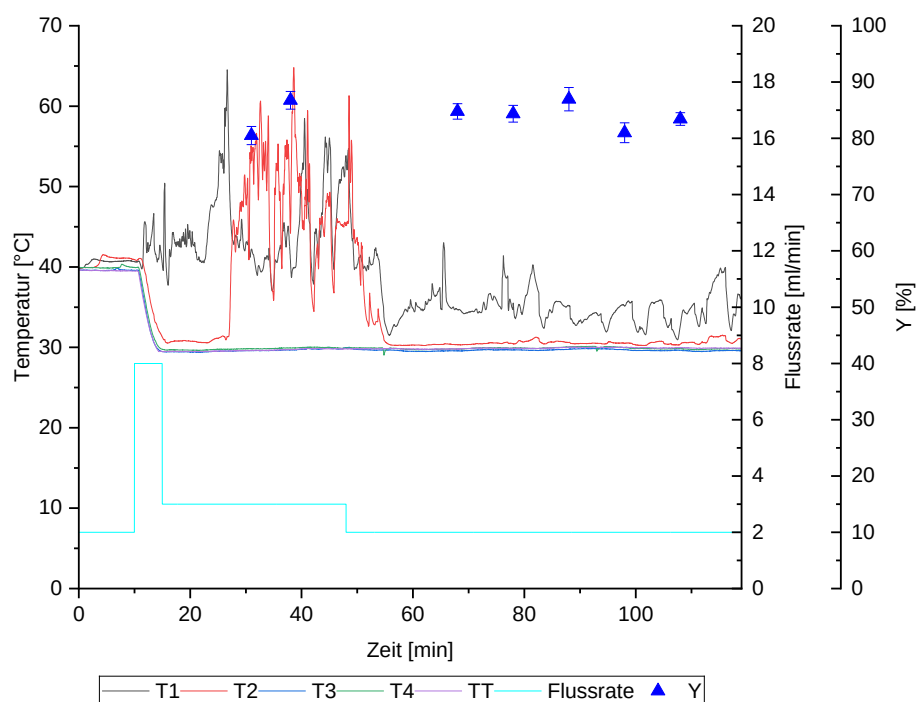


Abbildung 164: Temperaturverlauf für die Synthese von 2,0 M 2-Benzoyloxy-2-oxoethylzinkbromid in THF im Labormaßstab (H9), Umsatz des Ausgangsmaterials nicht nachweisbar.

10.3.1 Implementierung der Zink-Nachführvorrichtung

Bestimmung des geschwindigkeitsbestimmenden Teilschrittes der RZnX-Bildung anhand der Synthese von Benzylzinkbromid in THF

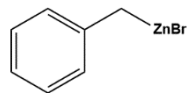


Tabelle 83: Syntheseparameter für die Bestimmung des geschwindigkeitsbestimmenden Teilschrittes anhand der Synthese von Benzylzinkbromid in THF im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Organisches Halogenid und Konzentration	Benzylbromid 1,5 mol/l
Thermostatbadtemperatur	30 °C
Flussrate	6,0 ml/min

Die zu Beginn der Synthese im Reaktor vorliegende Zink-Masse wurde kalkuliert, indem sowohl die chemische Aktivierung (2,0 ml/min für 10 min) als auch das Anfahren des Reaktors (8,0 ml/min für 5 min) berücksichtigt wurden. Die in den Reaktor eingefüllte Zink-Masse wurde um den entsprechenden Verbrauch, der durch die Aktivierung und das Anfahren verursacht wurde, reduziert.

Für die Berechnung wurden folgende Annahmen bzw. Vereinfachungen getroffen:

1. Beim Aktivieren der Zn-Partikel sowie beim Anfahren des Reaktors liegt direkt zu Beginn ein vollständiger Umsatz vor ($X_{t_0} = 1$).
2. Im Falle der Aktivierungslösung verursacht lediglich die Komponente 1-Brom-2-chlorethan (0,24 M) einen Zink-Verbrauch, TMSCl aber nicht.
3. Der Stoffmengenstrom der umgesetzten organischen Halogenid-Lösung $\dot{n}_{RX}$, unter Berücksichtigung der RZnX-Ausbeute, wird dem Stoffmengenstrom an verbrauchtem Zink $\dot{n}_{Zn}$ gleichgesetzt.
4. Die Differenz zwischen X_{RX} und Y_{RZnX} wird nur durch die Wurtz-Kupplungsreaktion verursacht, diese wird schließlich mit einem Zink-Verbrauch von 50 % einbezogen. RZnX-Verluste durch Oxidation und Hydrolyse werden vernachlässigt.
5. Die Zink-Partikel liegen als unporöse Partikel vor, die RZnX-Bildungsreaktion findet dementsprechend nur an der äußeren Oberfläche statt.

Mit nachfolgender Gleichung wurde der Zink-Verbrauch für ein definiertes Zeitintervall, das den Probenahmen entspricht, berechnet.

$$m_{Zn} = (\dot{n}_{RX} \cdot M_{Zn} \cdot \Delta t \cdot X_{RX}) + \left(\dot{n}_{RX} \cdot M_{Zn} \cdot \Delta t \cdot \frac{X_{RX} - Y_{RZnX}}{2} \right)$$

Gleichung 13: Berechnung der verbrauchten Zink-Masse für ein definiertes Zeitintervall.

Daraus erfolgte schließlich die Berechnung des Zink-Verbrauchs sowie die des Zink-Umsatzes (X_{Zn}) während der RZnX-Synthese. Die Ergebnisse sind in nachfolgender Tabelle aufgezeigt. Die Synthese wurde von B.Eng. Kai Dahms während seiner Hiwi-Zeit durchgeführt.

Tabelle 84: Ergebnisse des berechneten Zn-Verbrauchs sowie des Zn-Umsatzes X_{Zn} .

Zeit [min]	X_{RX} [%]	Y_{RZnX} [%]	Verbrauch Zn [g]	Zn-Masse im Reaktor [g]	Zn-Masse im Reaktor [%]	X_{Zn} [%]
0	0	0	0,00	101,97	100,00	0,00
15	100,0	98,0	8,92	93,06	91,26	8,74
35	100,0	96,6	11,97	81,09	79,52	20,48
55	100,0	98,4	11,86	69,23	67,89	32,11
65	100,0	97,1	5,97	63,26	62,03	37,97
75	100,0	98,3	5,93	57,32	56,22	43,78
85	100,0	99,0	5,91	51,41	50,42	49,58
95	100,0	97,8	5,95	45,46	44,58	55,42
105	100,0	95,7	6,01	39,45	38,69	61,31
115	100,0	97,4	5,96	33,49	32,84	67,16
125	100,0	99,8	5,89	27,60	27,07	72,93
135	100,0	93,5	6,07	21,52	21,11	78,89
140	100,0	98,9	2,96	18,57	18,21	81,79
145	100,0	98,6	2,96	15,60	15,30	84,70
150	100,0	98,8	2,96	12,64	12,40	87,60
154	100,0	96,5	2,39	10,25	10,05	89,95
156	100,0	96,7	1,20	9,05	8,88	91,12
158	100,0	95,8	1,20	7,85	7,70	92,30
160	100,0	96,4	1,20	6,65	6,53	93,47
162	100,0	93,1	1,22	5,44	5,33	94,67
164	100,0	92,9	1,22	4,22	4,14	95,86
166	100,0	85,2	1,26	2,95	2,90	97,10
168	86,0	83,4	1,03	1,93	1,89	98,11
170	82,9	75,8	1,02	0,91	0,89	99,11
174	63,7	72,9	1,50	-0,59	-0,58	100,58

Experimenteller Teil

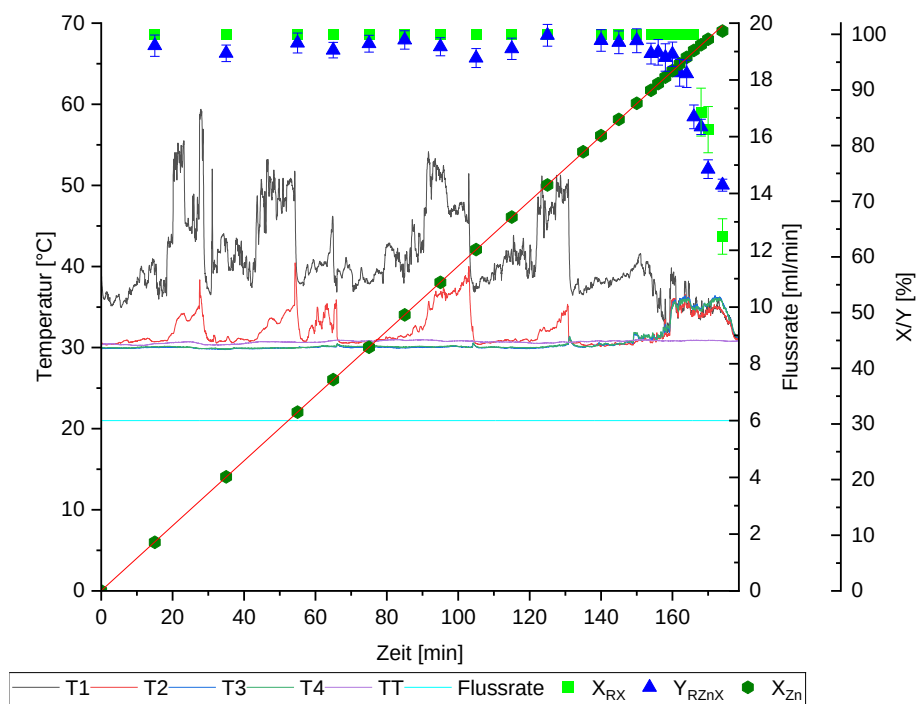


Abbildung 165: Temperaturverlauf für die Synthese von 1,5 M BenzZnBr in THF bei konstanter Flussrate ohne Zn-Zufuhr zur Ermittlung des geschwindigkeitsbestimmenden Teilschrittes der Bildungsreaktion im Labormaßstab.

Benzylzinkbromid in THF unter Einsatz der Zink-Nachführvorrichtung

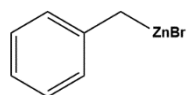


Tabelle 85: Syntheseparameter für die Synthese von Benzylzinkbromid in THF im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Organisches Halogenid und Konzentration	Benzylbromid 1,0 mol/l
Thermostatbadtemperatur	40 °C
Flussrate	4,0 ml/min

Tabelle 86: Umsatz und Ausbeute der Benzylzinkbromid-Synthese in THF im Labormaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
1,0 M	100	0,97	97

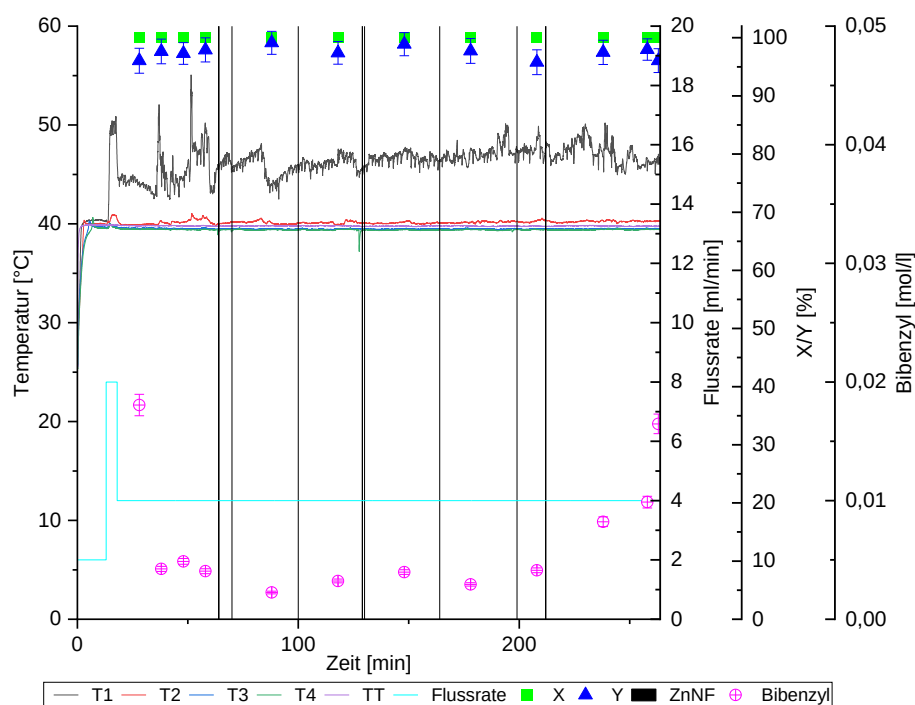


Abbildung 166: Temperaturverlauf für die Langzeitsynthese von 1,0 M BenzZnBr in THF bei 40 °C und 4,0 ml/min im Labormaßstab.

Tabelle 87: Während der Synthese nachgeführte Zink-Menge.

Anzahl der Zn-Nachführungen	Nachgeführte Zn-Masse [g]	Nachgeführte Zn-Menge [%]
8	60,8	64

10.4 RZnX-Bildung Pilotsynthese

Der Ringspalt des Pilotreaktors, der mit zwei Modulen betrieben wurde, wurde mit etwa 3,8 kg Zinkgranulat (30-100 mesh) befüllt. Währenddessen war der Unwuchtmotor, der sich am Deckel des Reaktors befindet, eingeschaltet (12 V), um eine direkte Verdichtung der Zink-Packung sicherzustellen. Im Anschluss wurde der Reaktorinhalt mit Argon gespült und inertisiert. Zur Temperaturüberwachung wurden insgesamt 24 Thermoelemente in den ringförmig angeordneten Kapillaren auf unterschiedlichen Ebenen positioniert. Die Aktivierung der Zink-Packung erfolgte analog zu den Laborsynthesen mithilfe einer Aktivierungslösung, die mit einer Flussrate von 70 ml/min und einer Thermostatbadtemperatur von 40°C für mindestens zehn Minuten durch das Zinkbett gepumpt wurde. Nach der Aktivierung wurde der Reaktor mit einer für die gewünschte RZnX-Synthese geeigneten Thermostatbadtemperatur temperiert. Die im Reaktor vorhandene Aktivierungslösung wurde währenddessen über einen am Reaktorboden befindlichen Hahn abgelassen. Anschließend wurde der Reaktor mit der umzusetzenden organischen Halogenid-Lösung bei einer Flussrate von 50 ml/min befüllt. Ein darauffolgender Temperaturanstieg signalisiert den Beginn der exothermen Insertionsreaktion. Nachdem der Reaktor vollständig gefüllt war, wurde, je nach Synthese, die Flussrate erhöht oder bei 50 ml/min belassen. Nach dem Verstreichen der dreifachen Verweilzeit, kann von einem stationären

Experimenteller Teil

Zustand ausgegangen werden, so dass die Produktlösung von da an in einem mit Argon gespülten Aufangbehälter gesammelt wurde. Von der aus dem Reaktor austretenden Produktlösung wurden in definierten Zeitabständen Proben für die gaschromatographische Analyse (Umsatzbestimmung) und die Titration zur Bestimmung der Zinkorganyl-Konzentration entnommen. Nach beendeter Synthese wurde der flüssige Reaktorinhalt über den Reaktorboden abgelassen und die Thermostatlöser währenddessen auf Raumtemperatur gestellt. Anschließend wurde das Zn-Bett 20-30 min mit THF bei einer Flussrate von 100 ml/min gespült. Für eine neue Synthese konnte der Reaktor entweder entleert und mit frischem Zink-Granulat befüllt werden, oder das bereits verwendete Zink wurde in THF gelagert und weiter genutzt. Die Synthesen P2 und P4 wurden von Kai Dahms im Rahmen seiner Bachelorarbeit durchgeführt.

Benzylzinkbromid in THF

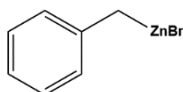


Tabelle 88: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die Synthese von Benzylzinkbromid in THF im Pilotmaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Organisches Halogenid und Konzentration	Benzylbromid 0,5 und 1,5 mol/l
Thermostatlöser	40 °C für 0,5 M 20 °C für 1,5 M
Flussrate	300 ml/min für 0,5 M 75 ml/min für 1,5 M

Tabelle 89: Umsatz und Ausbeute der Benzylzinkbromid-Synthese in THF für ausgewählten Parametersatz im Pilotmaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
0,5 M	100	0,46	93
1,5 M	100	1,44	96

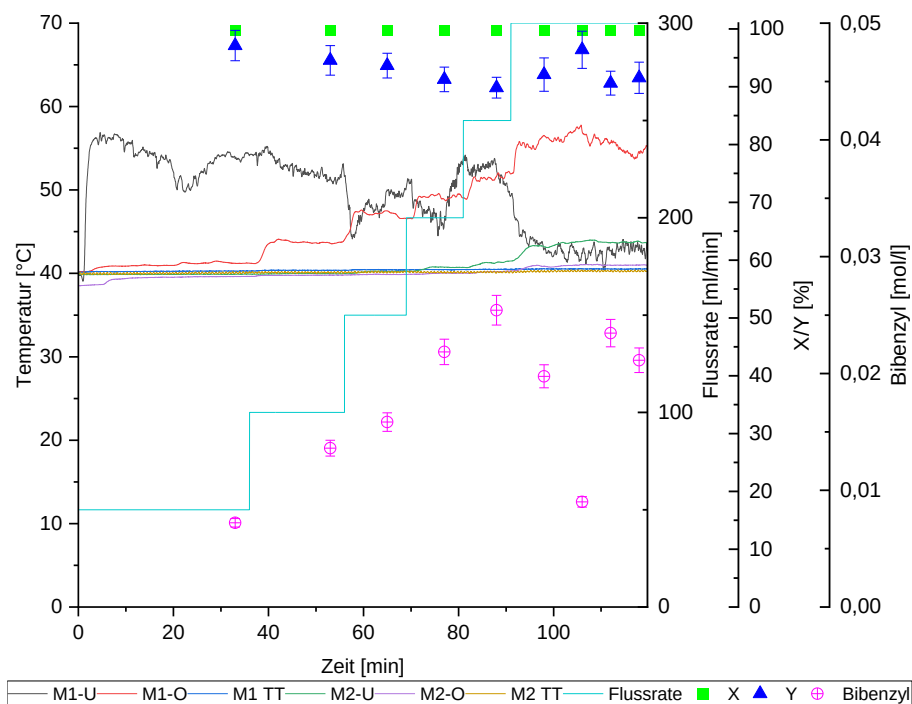


Abbildung 167: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M Benzylzinkbromid in THF im Pilotmaßstab (P1).

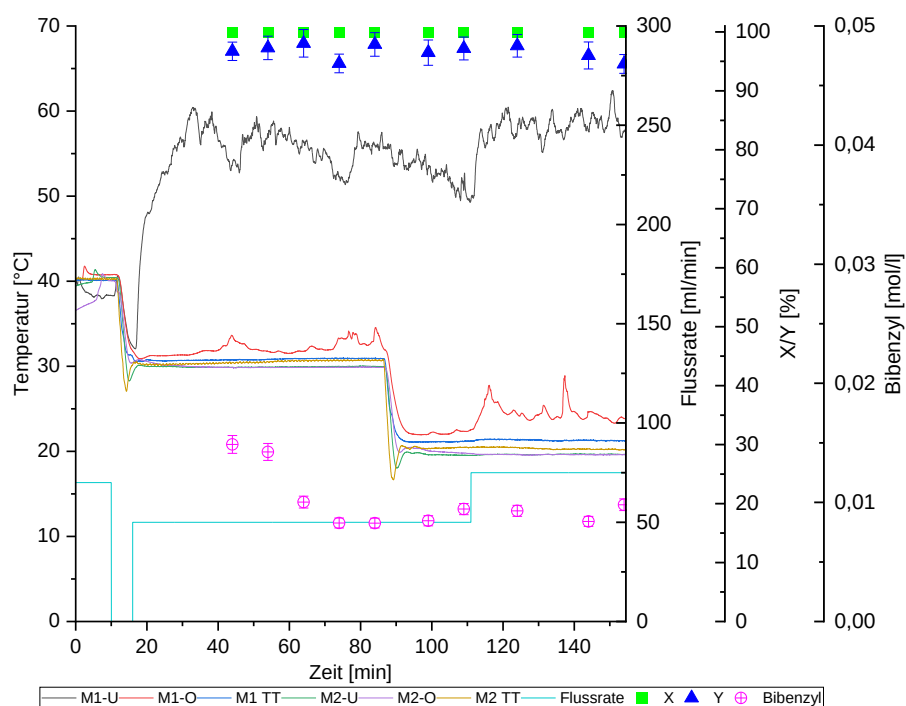


Abbildung 168: Temperaturverlauf für die Synthese von 1,5 M Benzylzinkbromid in THF im Pilotmaßstab (PH1).

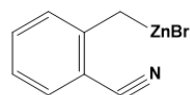
2-Cyanobenzylzinkbromid in THF

Tabelle 90: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die Synthese von 2-Cyanobenzylzinkbromid in THF im Pilotmaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Organisches Halogenid und Konzentration	2-(Brommethyl)benzonitril 0,5 mol/l
Thermostatbadtemperatur	10/ 20 °C
Flussrate	200 ml/min

Tabelle 91: Umsatz und Ausbeute der 2-Cyanobenzylzinkbromid-Synthese in THF für ausgewählten Parametersatz im Pilotmaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
0,5 M	100	0,47	94

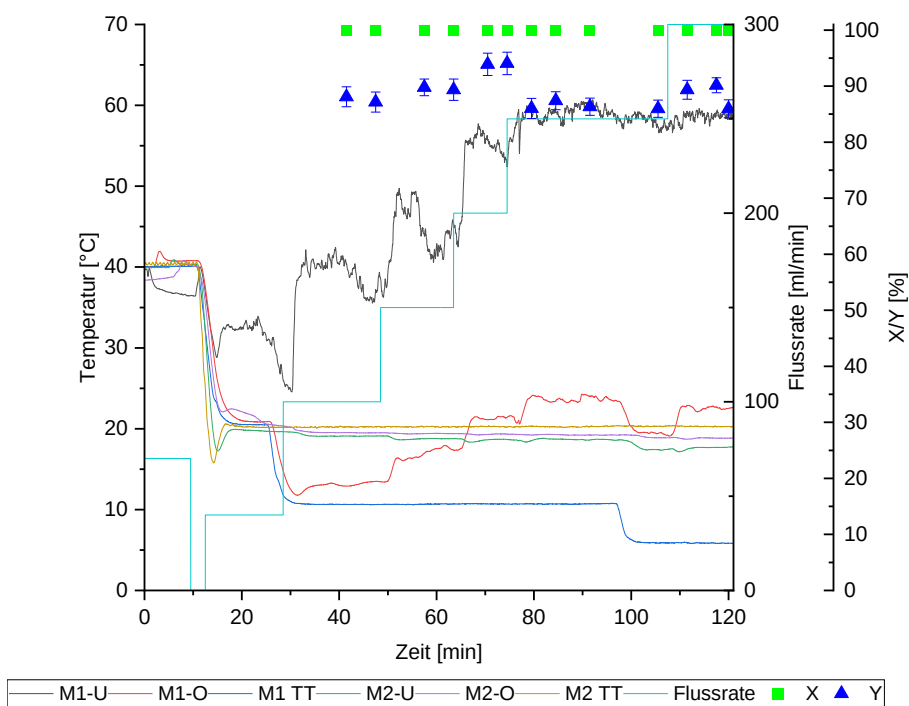


Abbildung 169: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M 2-Cyanobenzylzinkbromid in THF im Pilotmaßstab (P2).

2-Chlorbenzylzinkchlorid in THF

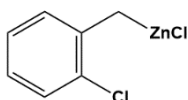


Tabelle 92: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die Synthese von 2-Chlorbenzylzinkchlorid in THF im Pilotmaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Organisches Halogenid und Konzentration	2-Chlorbenzylchlorid 0,5 mol/l
Thermostatbadtemperatur	55 °C
Flussrate	50 ml/min

Tabelle 93: Umsatz und Ausbeute der 2-Chlorbenzylzinkchlorid-Synthese in THF für ausgewählten Parametersatz im Pilotmaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
0,5 M	100	0,49	98

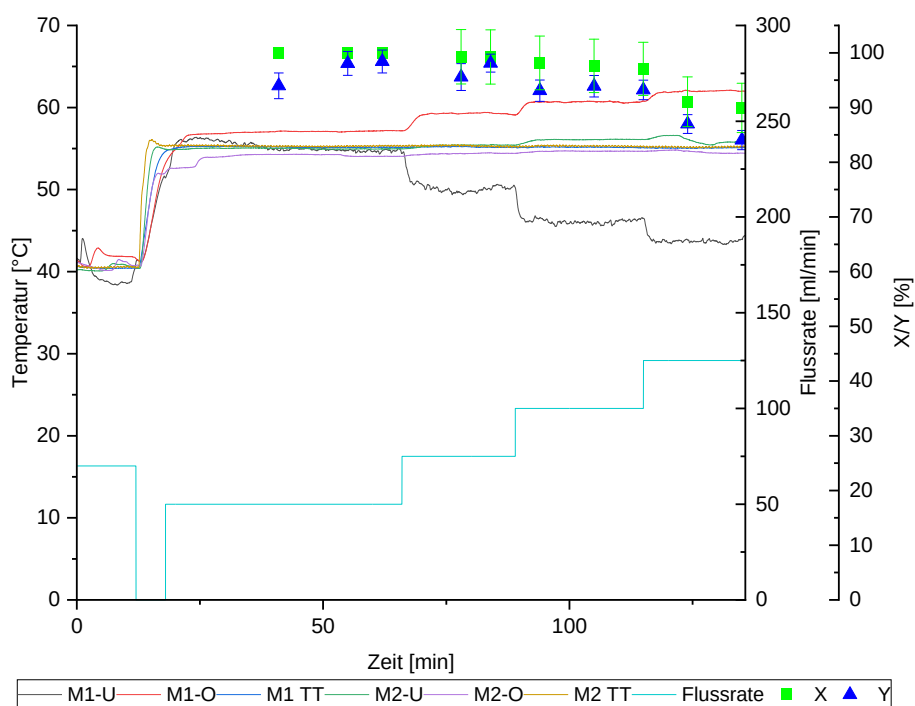


Abbildung 170: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M 2-Chlorbenzylzinkchlorid in THF im Pilotmaßstab (P3).

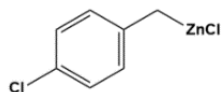
4-Chlorbenzylzinkchlorid in THF

Tabelle 94: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die Synthese von 4-Chlorbenzylzinkchlorid in THF im Pilotmaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Organisches Halogenid und Konzentration	4-Chlorbenzylchlorid 0,5 mol/l
Thermostatbadtemperatur	64 °C
Flussrate	60 ml/min

Tabelle 95: Umsatz und Ausbeute der 4-Chlorbenzylzinkchlorid-Synthese in THF für ausgewählten Parametersatz im Pilotmaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
0,5 M	99	0,46	93

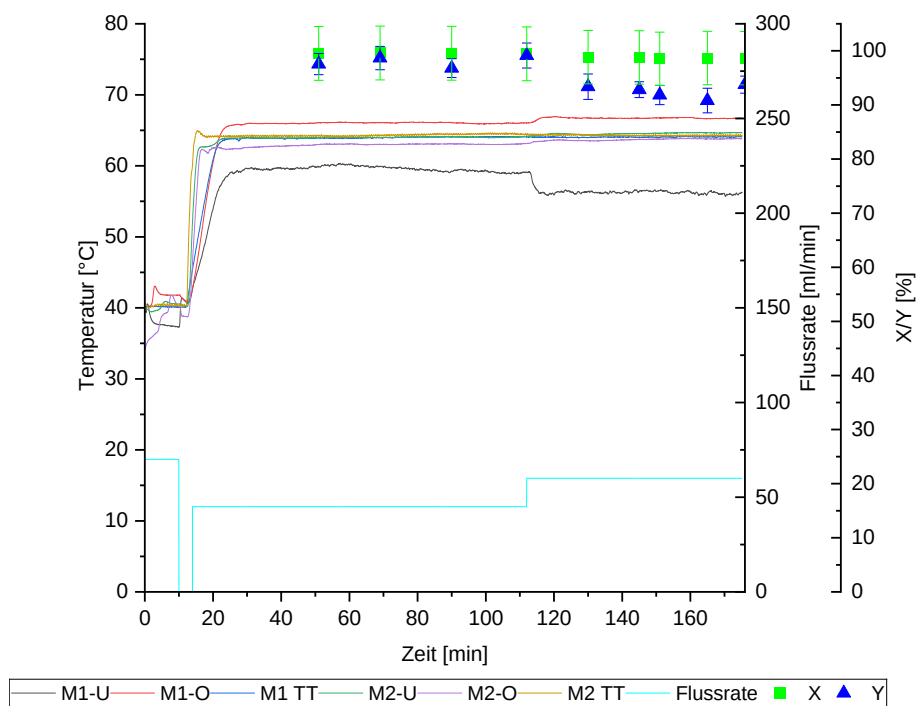


Abbildung 171: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M 4-Chlorbenzylzinkchlorid in THF im Pilotmaßstab (P4).

4-Fluorbenzylzinkchlorid in DMF

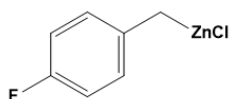


Tabelle 96: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die Synthese von 4-Fluorbenzylzinkchlorid in DMF im Pilotmaßstab.

Parameter	
Lösemittel	DMF
Organisches Halogenid und Konzentration	4-Fluorbenzylchlorid 0,5 mol/l
Thermostatbadtemperatur	65 °C
Flussrate	33 ml/min

Tabelle 97: Umsatz und Ausbeute der 4-Fluorbenzylzinkchlorid-Synthese in DMF für ausgewählten Parametersatz im Pilotmaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
0,5 M	100	0,46	92

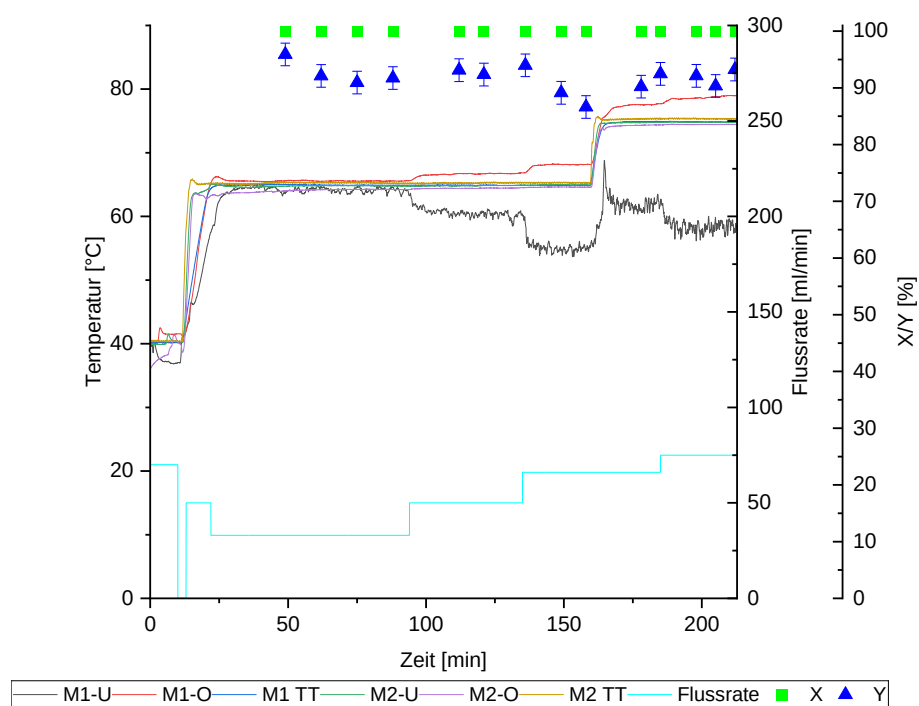


Abbildung 172: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M 4-Fluorbenzylzinkchlorid in DMF im Pilotmaßstab (P5).

Allylzinkbromid in THF

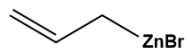


Tabelle 98: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die Synthese von Allylzinkbromid in THF im Pilotmaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Organisches Halogenid und Konzentration	Allylbromid 0,5 mol/l
Thermostatbadtemperatur	25 °C
Flussrate	200 ml/min

Tabelle 99: Umsatz und Ausbeute der Allylzinkbromid-Synthese in THF für ausgewählten Parametersatz im Pilotmaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
0,5 M	100	0,44	88

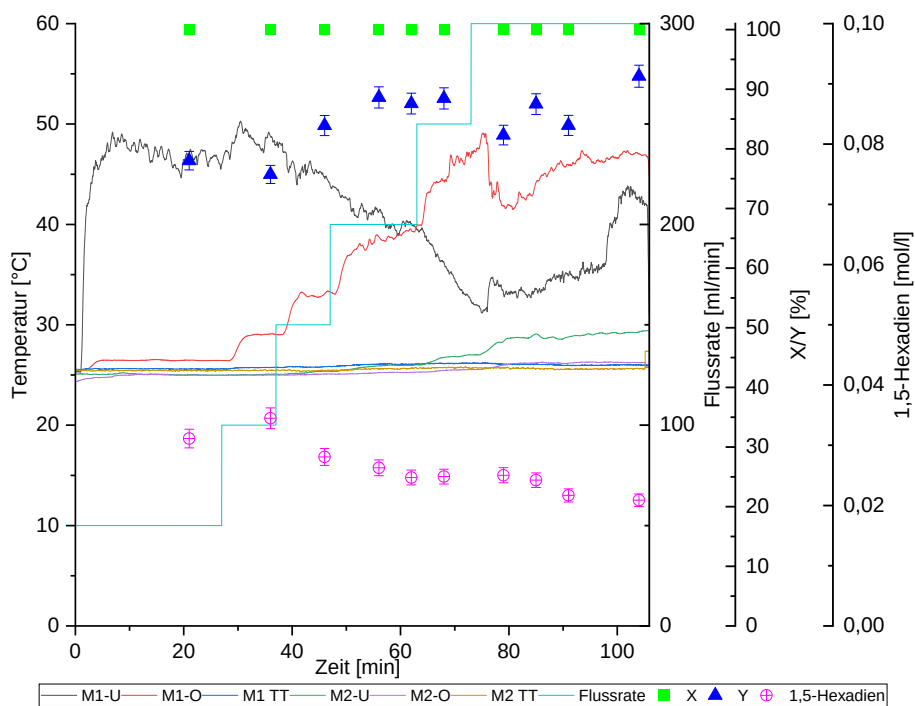


Abbildung 173: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M Allylzinkbromid in THF im Pilotmaßstab (P6).

n-Butylzinkiodid in THF

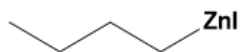


Tabelle 100: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die Synthese von n-Butylzinkiodid in THF im Pilotmaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Organisches Halogenid und Konzentration	1-Iodbutan 0,5 mol/l
Thermostatbadtemperatur	60 °C
Flussrate	110 ml/min

Tabelle 101: Umsatz und Ausbeute der n-Butylzinkiodid-Synthese in THF für ausgewählten Parametersatz im Pilotmaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
0,5 M	100	0,47	95

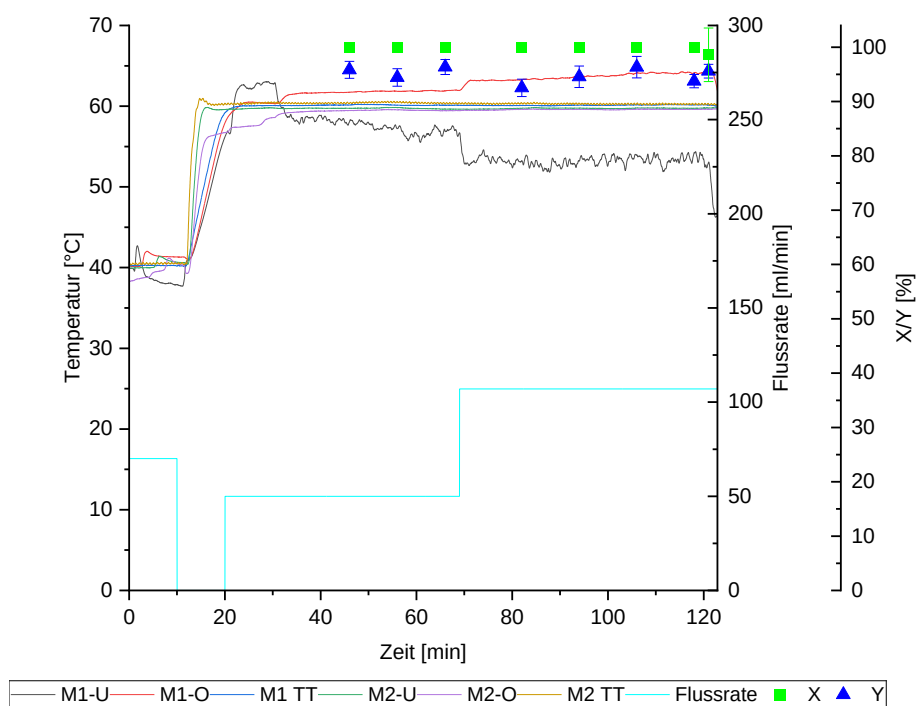


Abbildung 174: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M n-Butylzinkiodid in THF im Pilotmaßstab (P7).

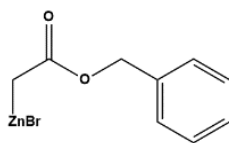
2-Benzylloxy-2-oxoethylzinkbromid in THF

Tabelle 102: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die Synthese von 2-Benzylloxy-2-oxoethylzinkbromid in THF im Pilotmaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Organisches Halogenid und Konzentration	Benzylbromacetat 0,5 mol/l
Thermostatbadtemperatur	40 °C
Flussrate	110 ml/min

Tabelle 103: Umsatz und Ausbeute der 2-Benzylloxy-2-oxoethylzinkbromid-Synthese in THF für ausgewählten Parametersatz im Pilotmaßstab.

Synthese	Umsatz [%]	Konzentration [mol/l]	Ausbeute [%]
0,5 M	n.a.	0,44	88

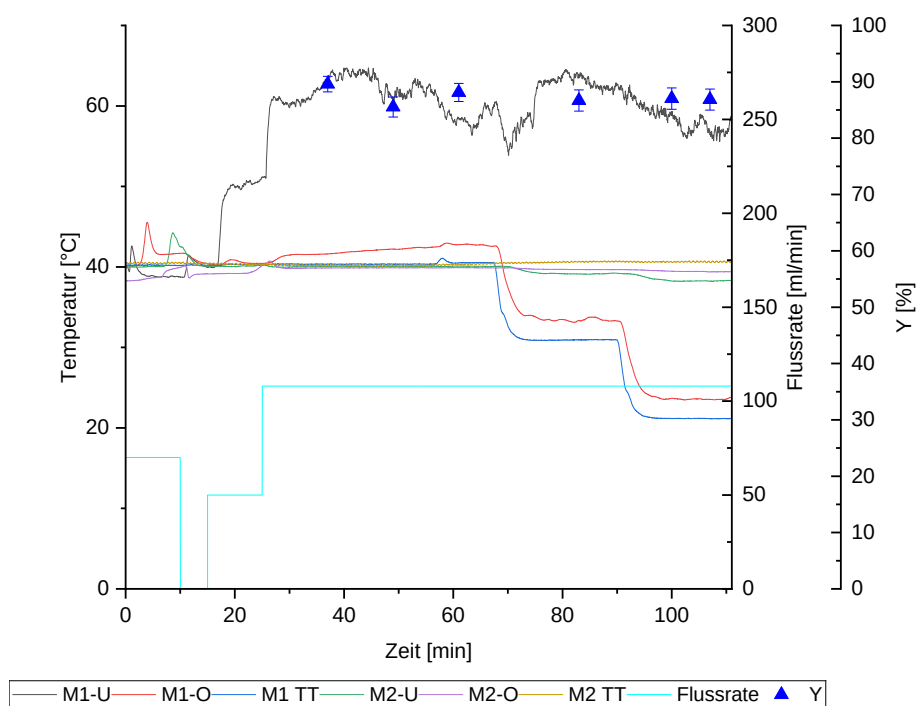


Abbildung 175: Temperaturverlauf für die Synthese von 0,5 M 2-Benzylloxy-2-oxoethylzinkbromid in THF im Pilotmaßstab (P8), Umsatz des Ausgangsmaterials nicht nachweisbar.

10.5 Aufreinigung und Charakterisierung der Zielprodukte

Im Anschluss der Umsetzungsreaktionen wurde das Zweiphasengemisch (je nach Synthese ca. 50-370 ml organische Phase), welches durch das Quenchen der organischen Reaktionslösung mit der gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung entsteht, getrennt. Anschließend wurde die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml DEE ausgeschüttelt. Die organischen Fraktionen wurden vereint und mit Natriumsulfat über Nacht getrocknet. Das Trockenmittel wurde im Anschluss mithilfe einer Nutsche unter Vakuum abfiltriert, gefolgt von der Entfernung des Lösemittels mittels Rotationsverdampfer (40 °C). Im Falle der Saytzeff-Produkte wurde der Rückstand in einen Scheidetrichter überführt und mit 50 ml DEE versetzt, wodurch ein weißer Niederschlag entsteht. Durch Zugabe von 25 ml Wasser und wenigen Tropfen einer 1 M HCl-Lösung wurde der Niederschlag unter Schütteln gelöst und die beiden Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 10 ml DEE ausgeschüttelt. Die vereinigte organische Phase wurde mittels Rotationsverdampfer (40 °C) vom Lösemittel befreit. Die Auftrennung der Rückstände (Saytzeff- und Negishi-Produkte) erfolgte im Falle der aromatischen Verbindungen mithilfe einer automatischen Flash Chromatographie in Silicagel (PF-30SIHP-F0012) mit AcOEt in Cyclohexan (5:95 für die Homoallylalkohole und von 0:100 auf 5:95 für die Negishi-Produkte). Die Detektion der Zielprodukte erfolgte über einen UV-Detektor bei der charakteristischen Wellenlänge von 254 nm. Die nicht aromatischen Saytzeff-Verbindungen wurden händisch mit einer mit Silicagel-gefüllten Säule (65 g) mit AcOEt in Cyclohexan (10:90) getrennt. Der Nachweis der Zielprodukte und Nebenprodukte wurde mit einer Dünnschichtchromatographie mit AcOEt in Cyclohexan (10:90) durchgeführt. Die nicht aromatischen Zielprodukte wurden mithilfe einer Iodkammer, in der die fertig entwickelten und getrockneten DC-Platten (Silicagel 60 F₂₅₄) für kurze Zeit gelegt und so mit Iod bedampft wurden, sichtbar gemacht. Die Fraktionen, die das Zielprodukt enthielten, wurden vereint und das Lösemittel unter Vakuum im Rotationsverdampfer entfernt, um das finale Produkt zu erhalten. Die Charakterisierung erfolgte mithilfe eines MS (EI) und einem 80 MHz Benchtop-NMR.

10.6 RZnX-Umsetzung in zweistufiger Saytzeff- und Negishi-Reaktion Labor-synthese

Die Zinkorganyl-Lösung, die mithilfe des RZnX-Laborreaktors vorab hergestellt wurde, wurde im Anschluss der Synthese auf deren Gesamtkonzentration hin untersucht. Bis zur Verwendung in der nachgeschalteten Umsetzung wurde die Lösung zwischengelagert. Für die Umsetzung in der Saytzeff- bzw. Negishi-Reaktion wurden beide Pumpen mit der entsprechenden Ausgangslösung gespült. Der verwendete Reaktor wurde in der Zwischenzeit mit Argon gespült und das Thermostatbad auf die gewünschte Betriebstemperatur eingestellt.

Im Falle der Saytzeff-Umsetzung wurde die Reaktionskapillare zunächst nur mit der elektrophilen Substratlösung gefüllt, um diese mithilfe des IR-Spektrometers zu vermessen und die Umsatzbestimmung *via* Carbonylbande während der Synthese zu erlauben. Im Anschluss daran wurde die AllylZnBr-Lösung zugeschaltet. Die austretende Lösung wurde zunächst in einem Abfallbehälter gesammelt. Erst wenn der Umsatz laut IR-Messung vollständig war, wurde der Quench in der gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung gestartet.

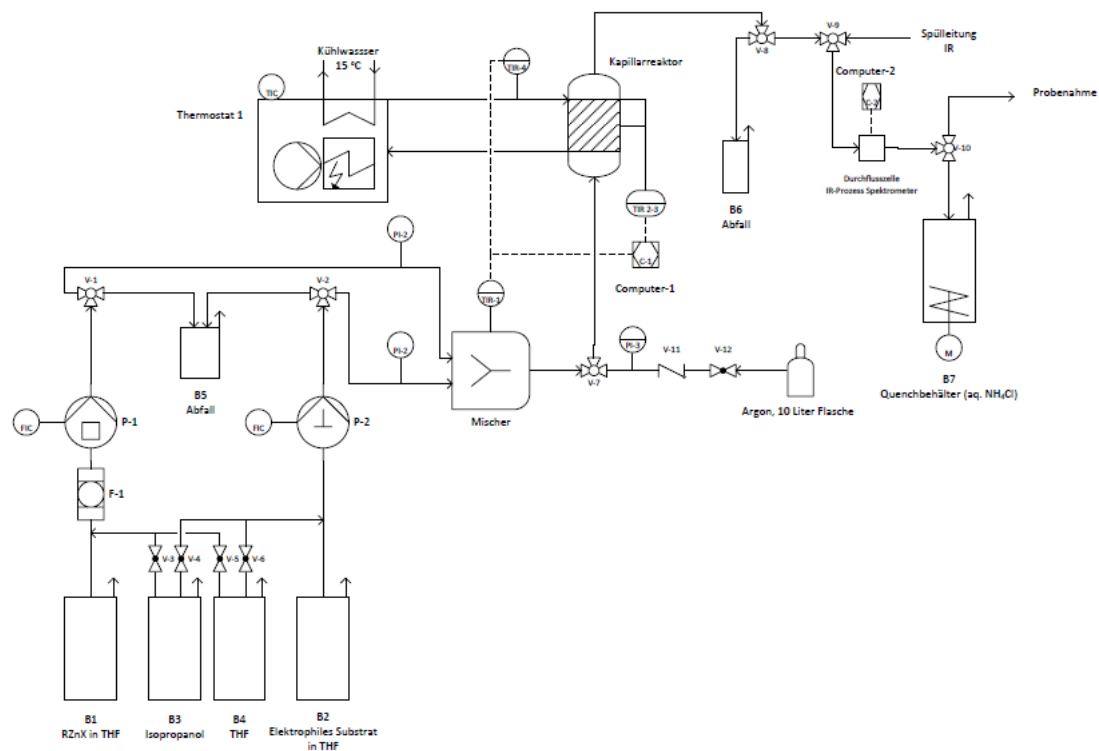


Abbildung 176: Allgemeines Verfahrensfließbild für die kontinuierliche zweistufige Saytzeff-Umsetzung im Labormaßstab. © Fraunhofer IMM.

Im Falle der Negishi-Kreuzkupplung entfällt der IR-Part. Wurde die Thermostatbadtemperatur oberhalb der Siedetemperatur von THF gewählt, so wurde der Festbettreaktor zunächst bei 60 °C temperiert. Der mit DPP-Pd gefüllte Reaktor wurde anschließend mit der Reaktionsmischung aus BenzZnBr und elektrophilem Substrat gefüllt. Die Vermischung erfolgte über einen vorgeschalteten 60 µm SIMM, gefolgt von einer Vorwärmstrecke. Mithilfe eines Nadelventils wurde der Druck auf ca. 1 bar erhöht. Anschließend wurde die Thermostatbadtemperatur auf 80 °C erhöht. Die Umsatzbestimmung des elektrophilen Substrates erfolgte mit einer GC-Messung (FID). Wurde ein vollständiger bzw. nahezu vollständiger Umsatz des elektrophilen Substrates nachgewiesen, wurde die Reaktionslösung ebenfalls in einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung unter Rühren gequenchet.

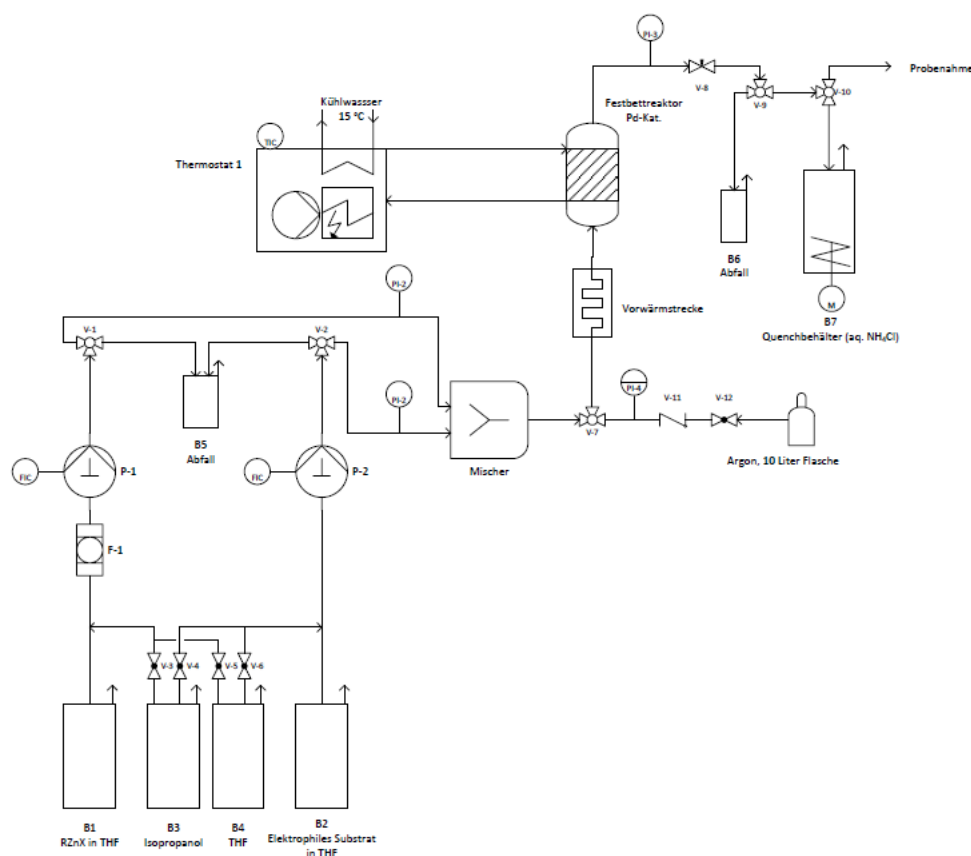


Abbildung 177: Allgemeines Verfahrensfließbild für die kontinuierliche Negishi-Kreuzkupplung im Labormaßstab. © Fraunhofer IMM.

Nach beendeter Synthese wurden die verwendeten Reaktoren 20-30 min mit THF bei einer Flussrate von 5,0 ml/min gespült. Der mit Katalysator gefüllte Festbettreaktor wurde zusätzlich mit verdünnter Essigsäure gespült, um evtl. vorhandene Zinksalze zu entfernen. Anschließend erfolgte die Trocknung der Reaktoren mit Stickstoff. Die Synthesen N1-N3 sowie NH1 und NH2 wurden von B.Eng. Kai Dahms während seiner Hiwi-Zeit durchgeführt.

10.6.1 Kontinuierliche Umsetzung zinkorganischer Halogenide in einer zweistufigen Saytzeff-Reaktion

1. Stufe: Allylzinkbromid-Herstellung

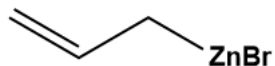


Tabelle 104: Syntheseparameter für die Synthese von Allylzinkbromid in THF als Ausgangsmaterial für die zweistufige Saytzeff-Reaktion im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Organisches Halogenid und Konzentration	Allylbromid 0,5 mol/l
Thermostatbadtemperatur	25 °C
Flussrate	2,0 ml/min
Verweilzeit	6,5 min

2. Stufe: 2-Chlorbenzaldehyd-Umsetzung

Tabelle 105: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für 0,25 M 2-Chlorbenzaldehyd-Umsetzung durch 0,38 M Allylzinkbromid in einer zweistufigen Saytzeff-Reaktion im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Reaktionspartner und Konzentration	Allylzinkbromid: 0,38 mol/l 2-Chlorbenzaldehyd: 0,25 mol/l
Thermostatbadtemperatur	25 °C
Flussrate	10,0 ml/min
Verweilzeit	2,0 min

1-(2-Chlorphenyl)but-3-en-1-ol

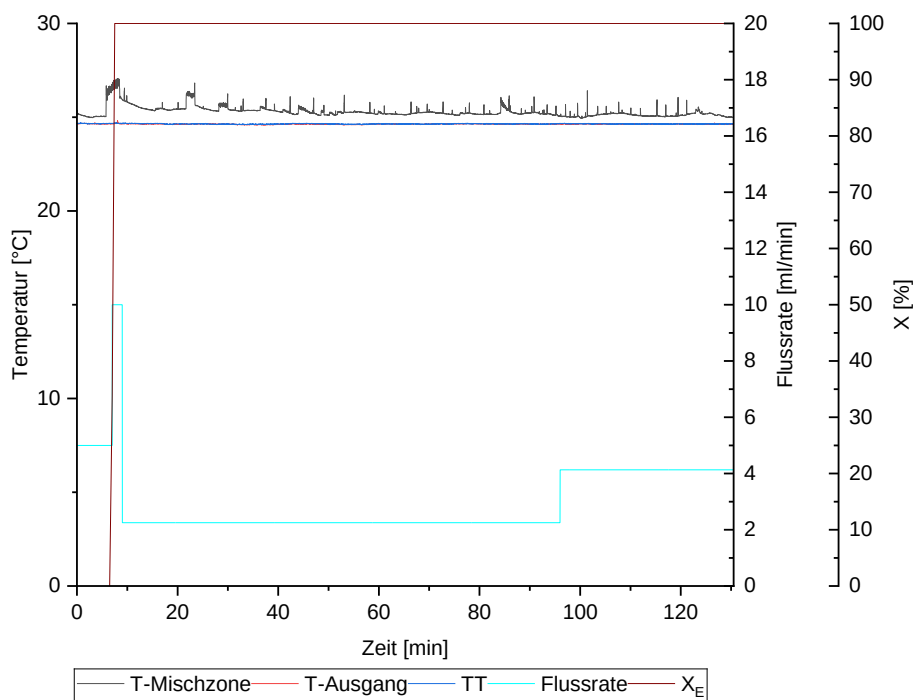
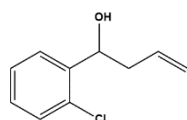


Abbildung 178: Temperaturverlauf für die Umsetzung von Allylzinkbromid mit 2-Chlorbenzaldehyd in einer zweistufigen Saytzeff-Reaktion im Labormaßstab (Z1).

1-(2-Chlorphenyl)but-3-en-1-ol (Z1) wurde als farbloses Öl erhalten (Theoretische Masse: 2,16 g; Isolierte Masse: 2,07 g; Isolierte Ausbeute: 96 %). MS (EI): Kalkulierte Masse für $C_{10}H_{11}ClO$, 182,65; m/z gefunden: 164,30 ($M^+ - H_2O$); 143,25; 141,25 ($M^+ - \text{Allyl}$); 115,20; 113,25; 77,20; 51,20; 39,20. ^1H NMR ($CDCl_3$ mit 0,05% v/v TMS, 80 MHz): δ = 7,74-7,02 (m, 4H); 6,25-5,52 (m, 1H); 5,40-4,93 (m, 3H); 2,85-2,21 (m, 2H); 2,05 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 20 MHz): δ = 141,3; 134,4; 131,8; 129,5; 128,6; 127,2; 127,1; 118,8; 69,7; 42,2 ppm.

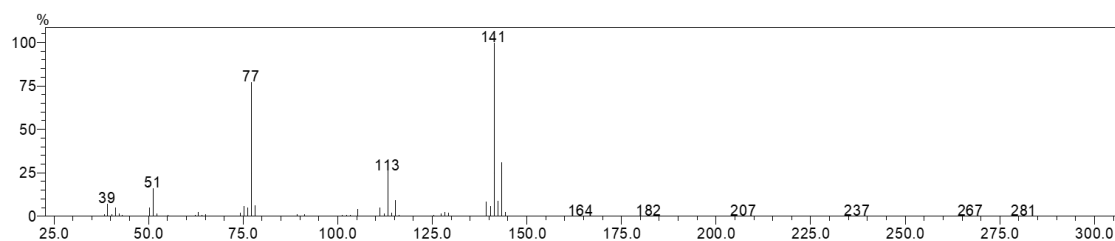


Abbildung 179: MS-Spektrum von 1-(2-Chlorphenyl)but-3-en-1-ol (Z1).

O=Cc1cc(Cl)ccc1CO

¹H NMR (CDCl₃, 80 MHz)

Chemical structure of 2-chloro-4-(hydroxymethyl)benzaldehyde is shown. The structure includes a benzene ring with a chlorine atom at position 2, a hydroxymethyl group at position 4, and an aldehyde group at position 1. Protons are numbered: 1 for aldehyde, 2 for methine, 3 for aromatic, 4 for methylene, and 5 for aromatic.

The ¹H NMR spectrum (CDCl₃, 80 MHz) shows the following peaks and integrations:

- Peak 1 (aldehyde, ~9.8 ppm): Integration 1.04
- Peak 2 (methine, ~6.4 ppm): Integration 2.94
- Peak 3 (aromatic, ~7.2 ppm): Integration 2.23
- Peak 4 (methylene, ~4.6 ppm): Integration 0.98

Integration values are also shown for other peaks: 1.04, 2.94, 2.23, and 0.98.

¹³C NMR (20 MHz, δ) 141.32, 134.38, 129.51, 128.57, 127.16, 118.83, 69.73, 42.15.

¹³C NMR (CDCl₃, 20 MHz)

235

2. Stufe: 4-Brombenzaldehyd-Umsetzung

Tabelle 106: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für 0,25 M 4-Brombenzaldehyd-Umsetzung durch 0,38 M Allylzinkbromid in einer zweistufigen Saytzeff-Reaktion im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Reaktionspartner und Konzentration	Allylzinkbromid: 0,38 mol/l 4-Brombenzaldehyd: 0,25 mol/l
Thermostatbadtemperatur	25 °C
Flussrate	10,0 ml/min
Verweilzeit	2,0 min

1-(4-Bromphenyl)but-3-en-1-ol

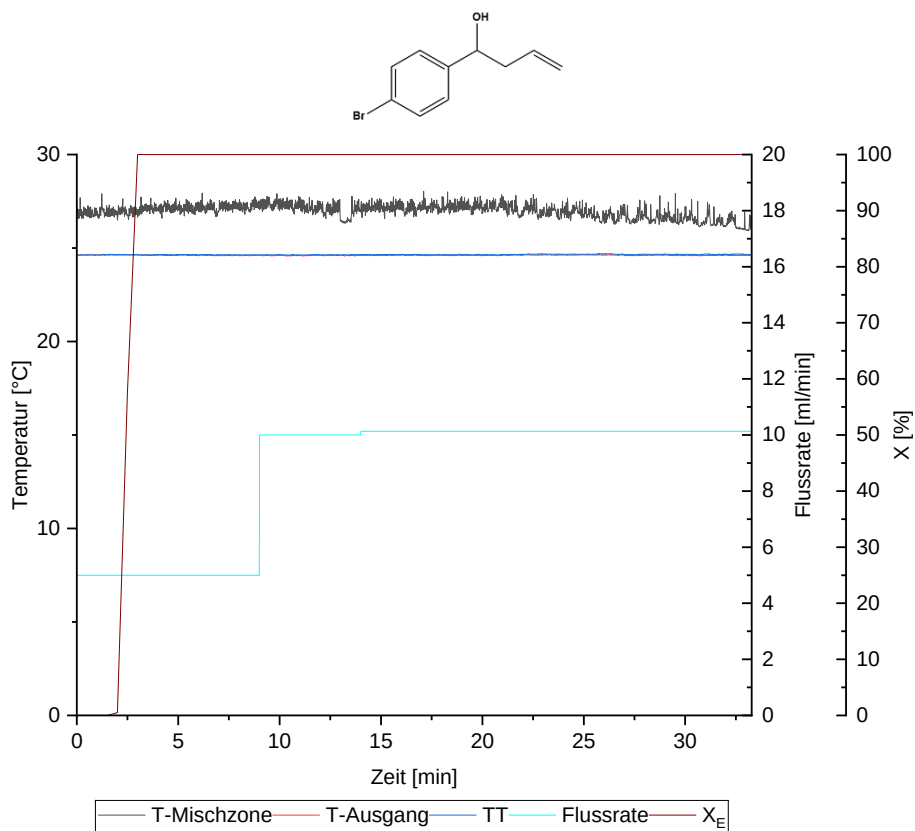


Abbildung 182: Temperaturverlauf für die Umsetzung von Allylzinkbromid mit 4-Brombenzaldehyd in einer zweistufigen Saytzeff-Reaktion im Labormaßstab (Z2).

1-(4-Bromphenyl)but-3-en-1-ol (Z2) wurde als farbloses Öl erhalten (Theoretische Masse: 7,01 g; Isolierte Masse: 6,99 g; Isolierte Ausbeute: 99 % Ausbeute). MS (EI): Kalkulierte Masse für C₁₀H₁₁BrO, 226.10; m/z gefunden: 208,30 (M⁺-H₂O); 185,25 (M⁺-Allyl); 157,25; 77,25; 51,20; 39,20. ¹H NMR (CDCl₃ mit 0,05% v/v TMS, 80 MHz): δ= 7,64-7,05 (m, 4H); 6,08-5,51 (m, 1H); 5,35-4,97 (m, 2H); 4,71 (t, J= 6,4 Hz, 1H); 2,47 (t, J= 6,6 Hz, 2H); 2,04 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 20 MHz): δ= 143,0; 134,1; 131,6; 127,7; 121,4; 119,1; 72,7; 44,0 ppm.

Experimenteller Teil

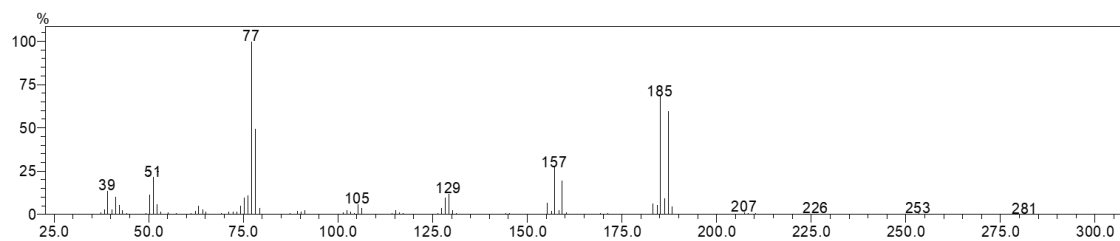


Abbildung 183: MS-Spektrum von 1-(4-Bromphenyl)but-3-en-1-ol (Z2).

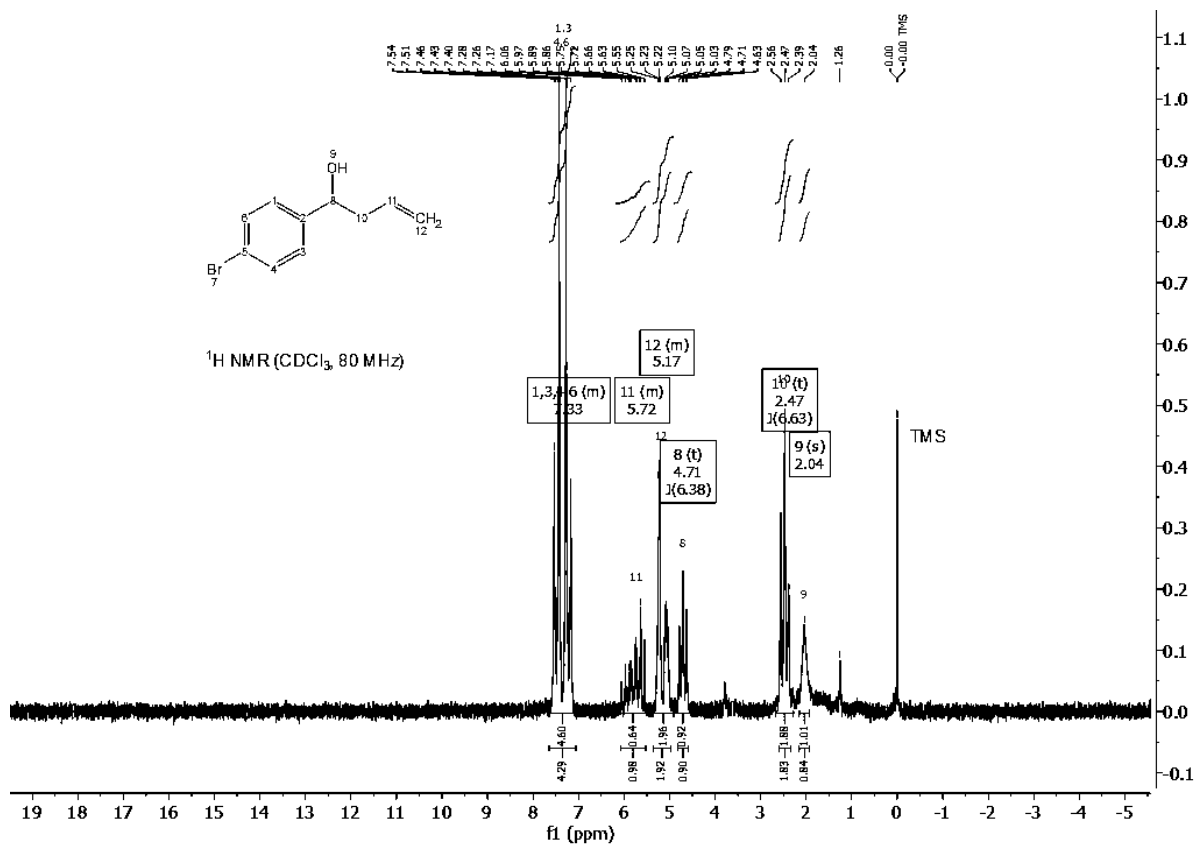


Abbildung 184: ¹H NMR-Spektrum von 1-(4-Bromphenyl)but-3-en-1-ol (Z2).

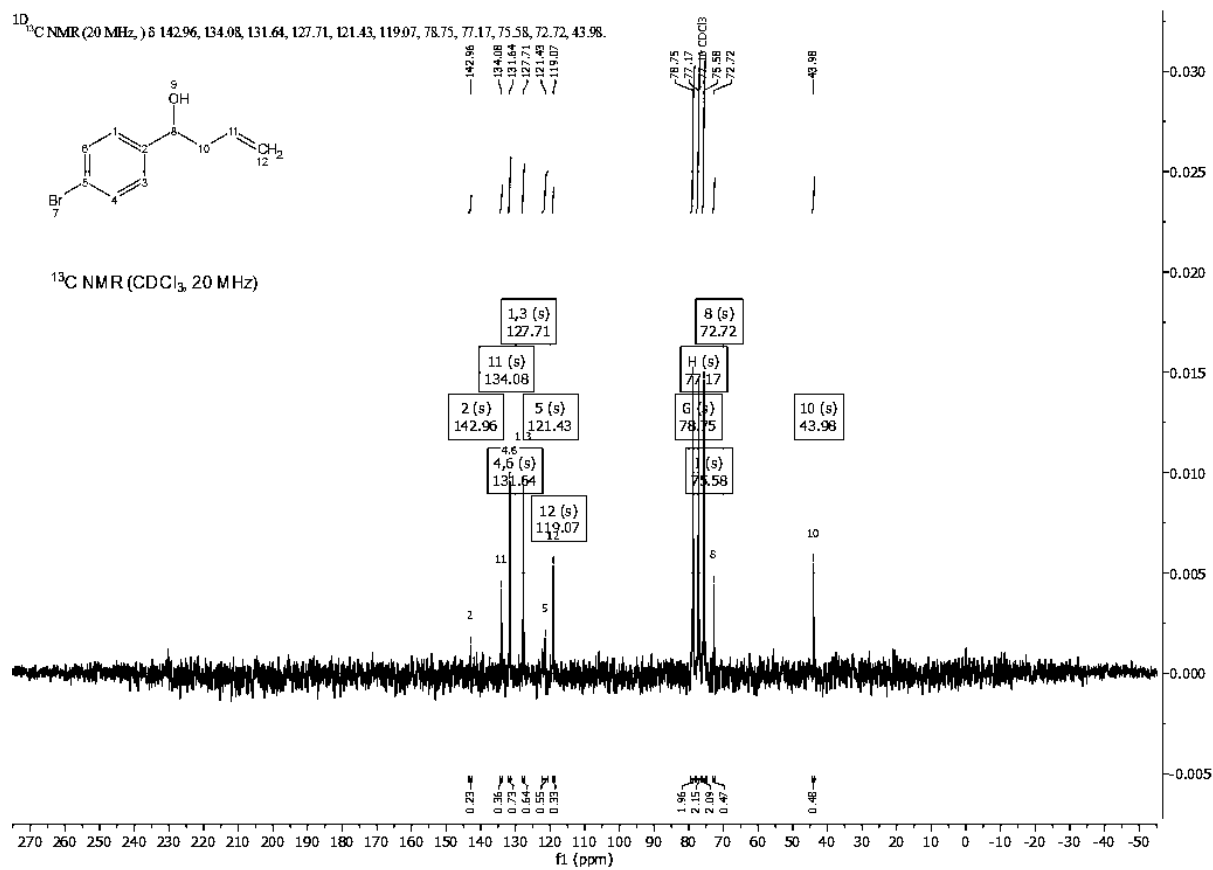


Abbildung 185: ¹³C NMR-Spektrum von 1-(4-Bromphenyl)but-3-en-1-ol (Z2).

2. Stufe: Cyclohexanon-Umsetzung

Tabelle 107: Syntheseparameter für 0,26 M Cyclohexanon-Umsetzung durch 0,36 M Allylzinkbromid in einer zweistufigen Saytzeff-Reaktion im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Reaktionspartner und Konzentration	Allylzinkbromid: 0,36 mol/l Cyclohexanon: 0,26 mol/l
Thermostatbadtemperatur	25 °C
Flussrate	10,0 ml/min
Verweilzeit	2,0 min

1-Allylcyclohexan-1-ol

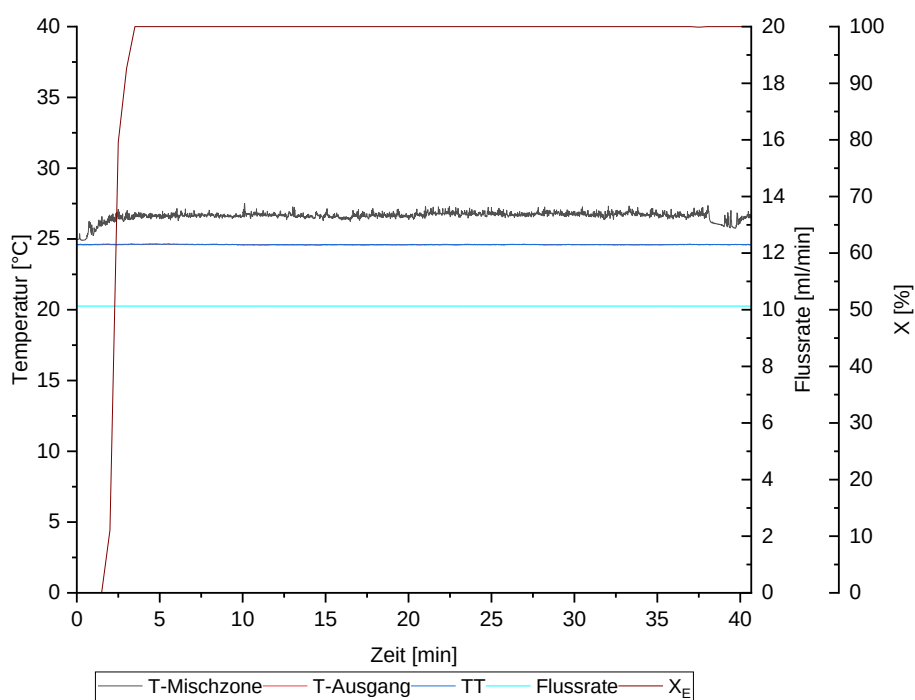
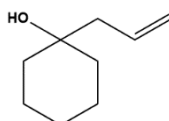


Abbildung 186: Temperaturverlauf für die Umsetzung von Allylzinkbromid mit Cyclohexanon in einer zweistufigen Saytzeff-Reaktion im Labormaßstab (Z3).

1-Allylcyclohexan-1-ol (Z3) wurde als farbloses Öl erhalten (Theoretische Masse: 6,46 g; Isolierte Masse: 6,06 g; Isolierte Ausbeute: 94 %). MS (EI): Kalkulierte Masse für $C_9H_{16}O$, 140,23; m/z gefunden: 122,30 ($M^+ - H_2O$); 99,30 ($M^+ - \text{Allyl}$); 81,30; 55,20; 43,25; 42,25; 41,20. ^1H NMR ($CDCl_3$ mit 0,05% v/v TMS, 80 MHz): δ = 5,91 (ddt, J = 14,9; 11,9; 7,4 Hz, 1H); 5,29-4,90 (m, 2H); 2,21 (dt, J = 7,3; 1,3 Hz, 2H); 1,72-1,33 (m, 10 H); 1,26 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 20 MHz): δ = 133,9; 118,8; 71,1; 46,8; 37,5; 25,9; 22,3 ppm.

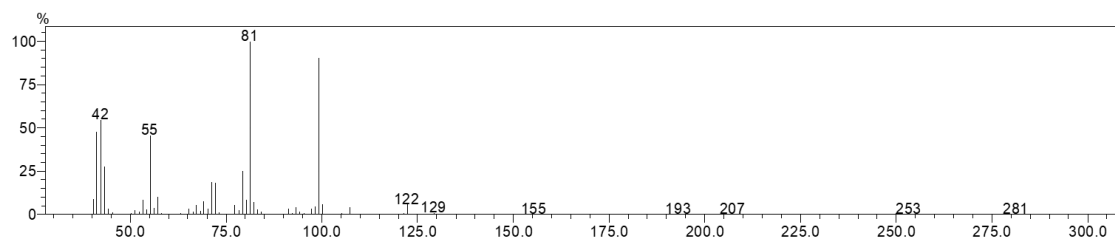


Abbildung 187: MS-Spektrum von 1-Allylcyclohexan-1-ol (Z3).

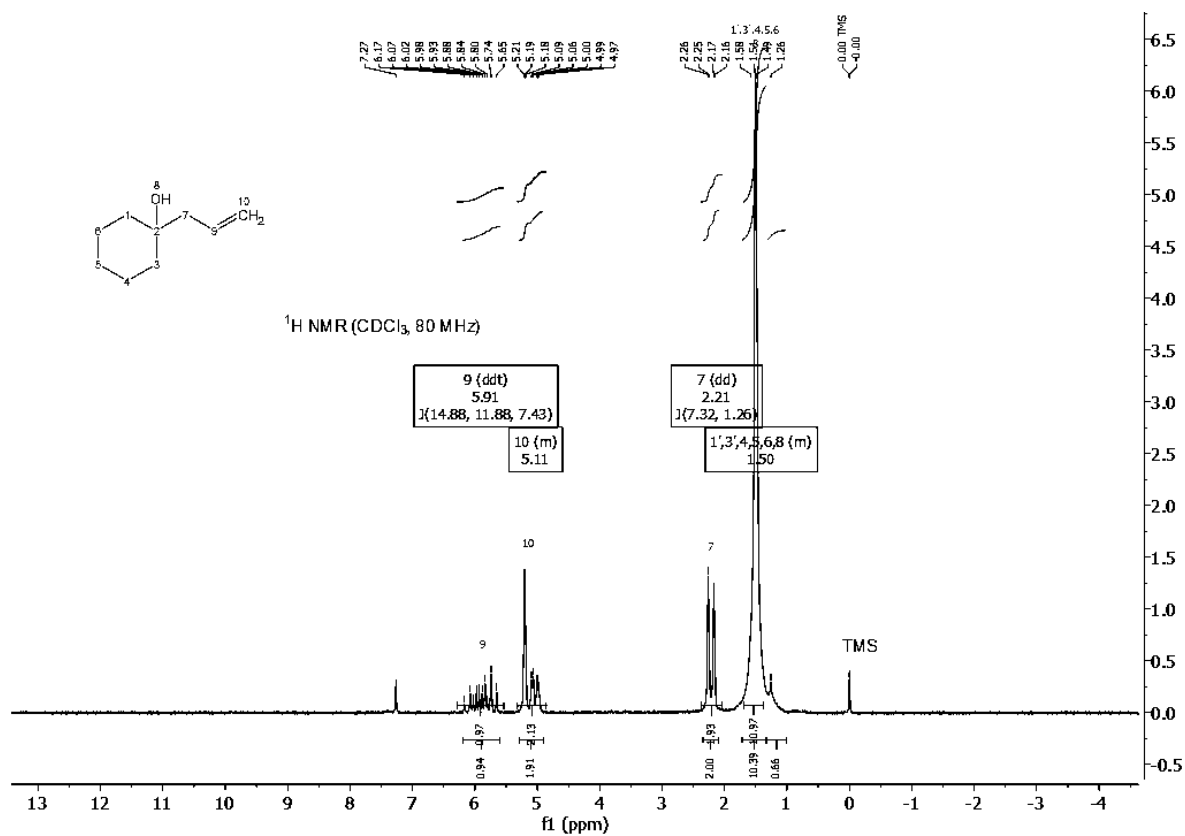


Abbildung 188: ¹H NMR-Spektrum von 1-Allylcyclohexan-1-ol (Z3).

Experimenteller Teil

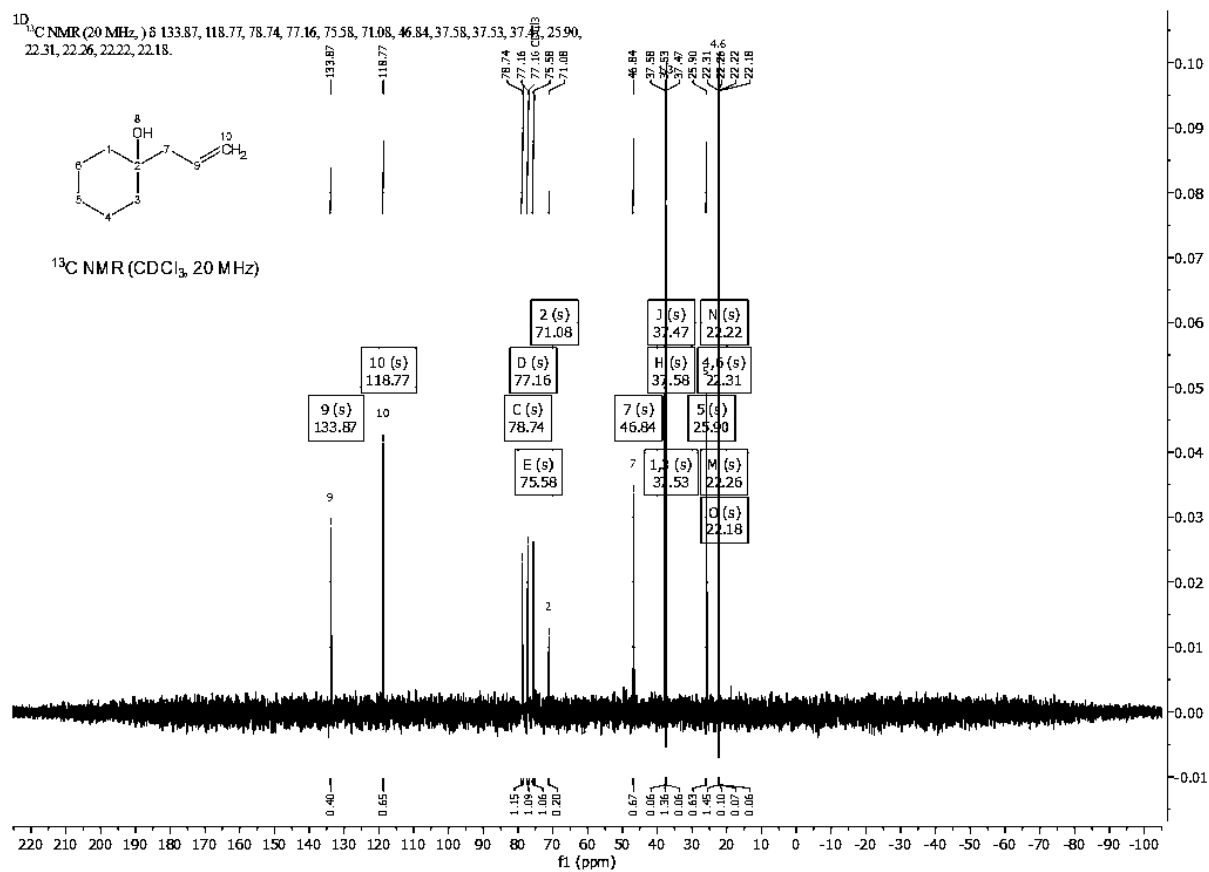


Abbildung 189: ¹³C NMR-Spektrum von 1-Allylcyclohexan-1-ol (Z3).

2. Stufe: Acetophenon-Umsetzung

Tabelle 108: Syntheseparameter für 0,28 M Acetophenon-Umsetzung durch 0,39 M Allylzinkbromid in einer zweistufigen Saytzeff-Reaktion im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Reaktionspartner und Konzentration	Allylzinkbromid: 0,39 mol/l Acetophenon: 0,28 mol/l
Thermostatbadtemperatur	25 °C
Flussrate	10,0 ml/min
Verweilzeit	2,0 min

2-Phenylpent-4-en-2-ol

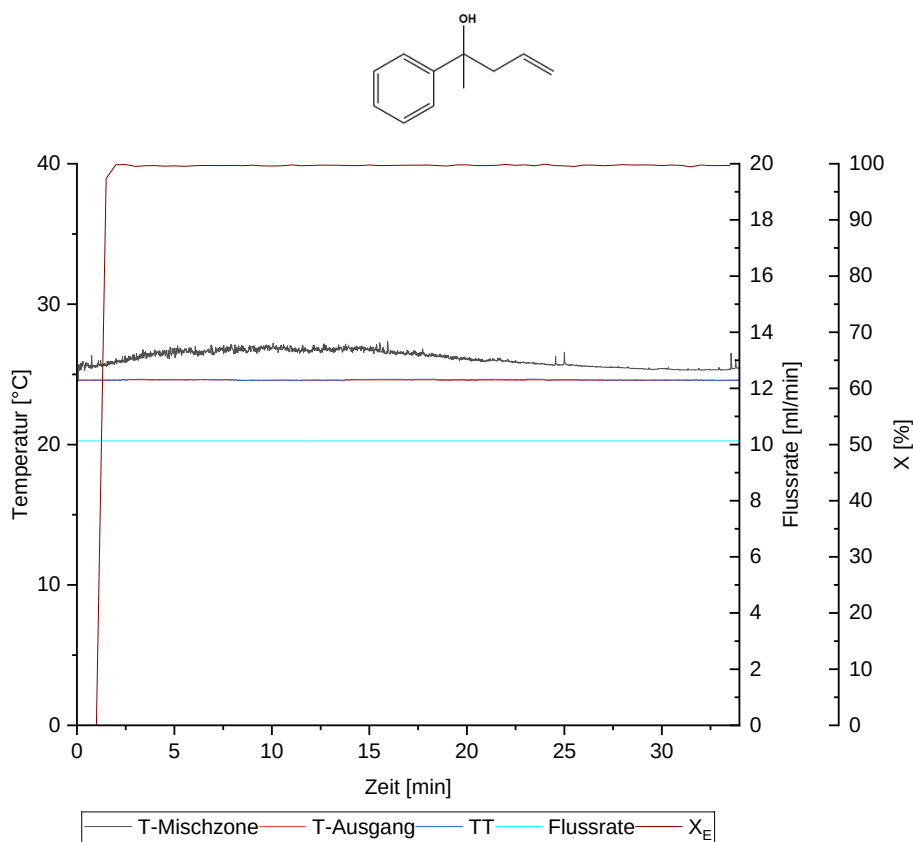


Abbildung 190: Temperaturverlauf für die Umsetzung von Allylzinkbromid mit Acetophenon in einer zweistufigen Saytzeff-Reaktion im Labormaßstab (Z4).

2-Phenylpent-4-en-2-ol (Z4) wurde als farbloses Öl erhalten (Theoretische Masse: 6,99 g; Isolierte Masse: 5,85 g; Isolierte Ausbeute: 84 %). MS (EI): Kalkulierte Masse für $C_{11}H_{14}O$, 162,23; m/z gefunden: 144,40 ($M^+ - H_2O$); 129,35; 121,30 ($M^+ - \text{Allyl}$); 105,25; 77,25; 43,20; 4120. ^1H NMR ($CDCl_3$ mit 0,05% v/v TMS, 80 MHz): δ = 7,55-7,18 (m, 5H); 5,91-5,37 (m, 1H); 5,31-4,93 (m, 2H); 2,87-2,29 (m, 2H); 2,02 (s, 1H); 1,55 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 20 MHz): δ = 147,2; 133,8; 128,3; 126,8; 124,9; 119,6; 73,6; 48,6; 30,0 ppm.

Experimenteller Teil

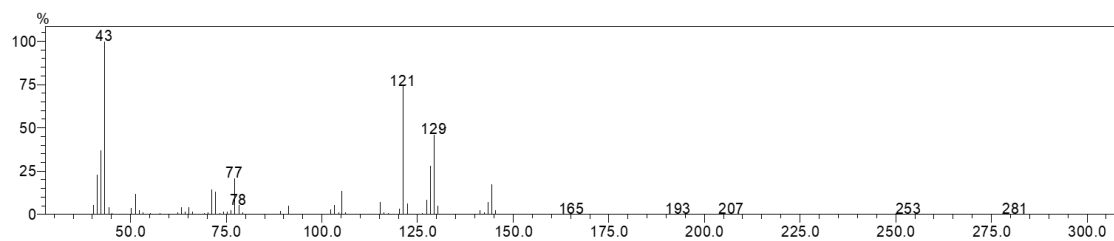


Abbildung 191: MS-Spektrum von 2-Phenylpent-4-en-2-ol (Z4).

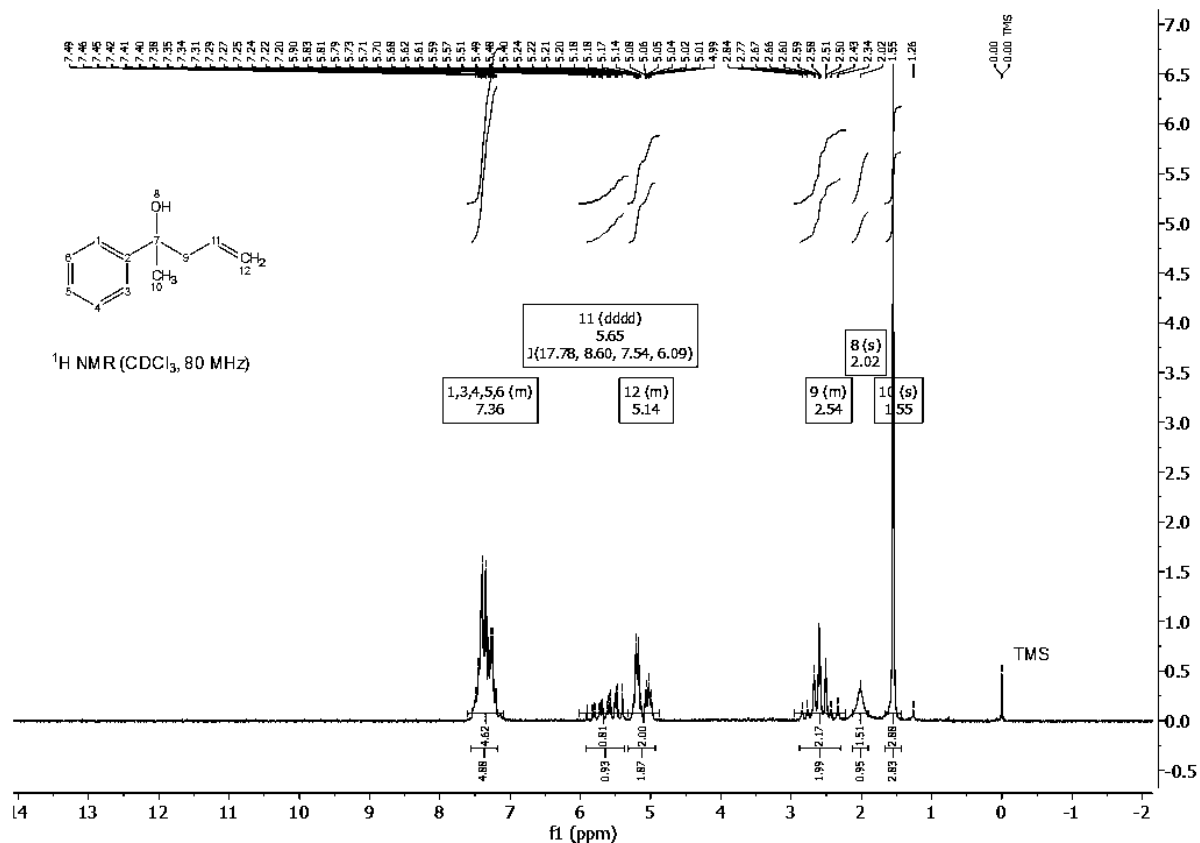


Abbildung 192: ¹H NMR-Spektrum von 2-Phenylpent-4-en-2-ol (Z4).

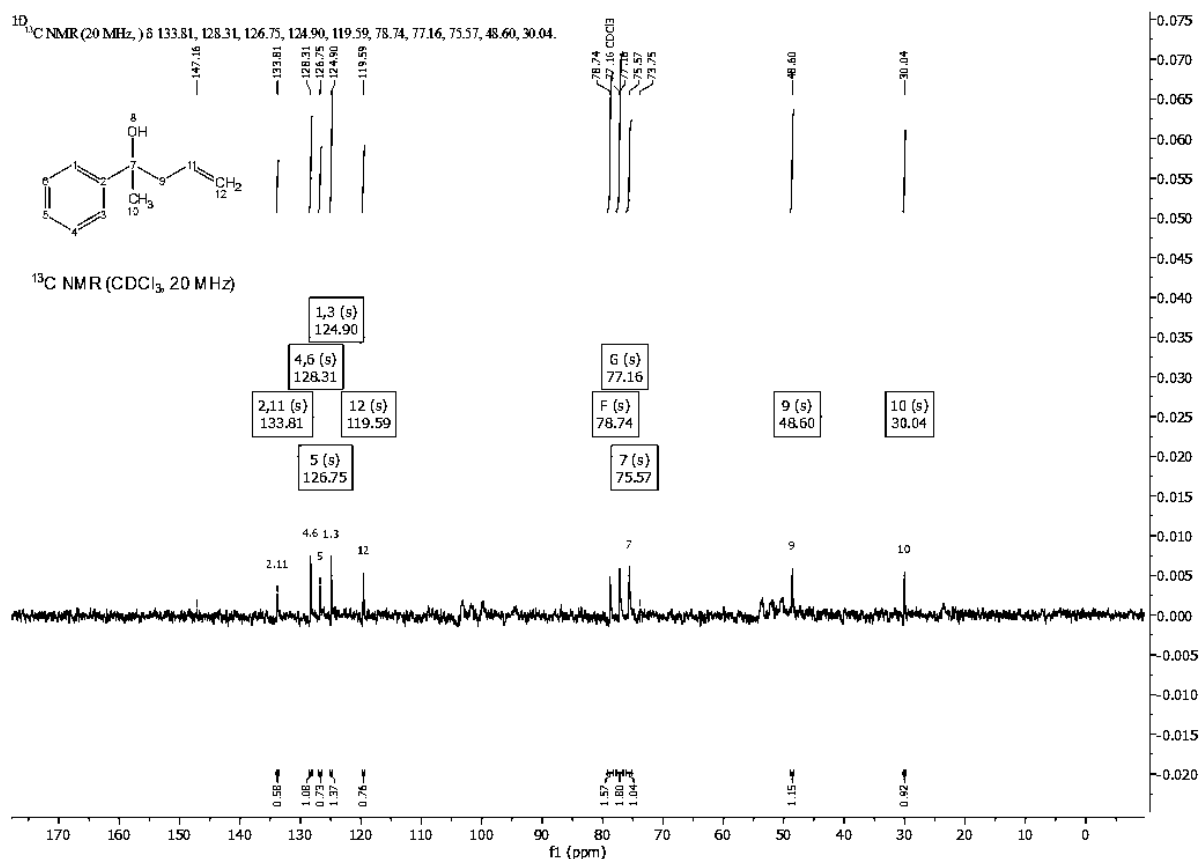


Abbildung 193: ¹³C NMR-Spektrum von 2-Phenylpent-4-en-2-ol (Z4).

10.6.2 Kontinuierliche Umsetzung in einer Negishi-Kreuzkupplungsreaktion

1. Stufe: Benzylzinkbromid Herstellung

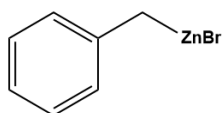


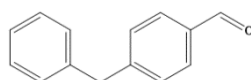
Tabelle 109: Syntheseparameter für die Synthese von Benzylzinkbromid in THF als Ausgangsmaterial für die Negishi-Kreuzkupplungsreaktion im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Organisches Halogenid und Konzentration	Benzylbromid 0,5 und 2,0 mol/l
Thermostatbadtemperatur	40 °C für 0,5 mol/l 15 °C für 2,0 mol/l
Flussrate	10,0 ml/min für 0,5 mol/l 5,0 ml/min für 2,0 mol/l
Verweilzeit	1,3 min für 0,5 mol/l 2,6 min für 2,0 mol/l

2. Stufe: 4-Brombenzaldehyd-Umsetzung

Tabelle 110: Syntheseparameter für 0,31 M 4-Brombenzaldehyd-Umsetzung durch 0,47 M Benzylzinkbromid in einer Negishi-Kreuzkupplungsreaktion im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Reaktionspartner und Konzentration	Benzylzinkbromid: 0,47 mol/l 4-Brombenzaldehyd: 0,31 mol/l
Thermostatbadtemperatur	60
Flussrate	4,1 ml/min
Verweilzeit	23 s

4-Benzylbenzaldehyd

4-Benzylbenzaldehyd (N1) wurde als farbloses Öl erhalten (Theoretische Masse: 6,44 g; Isolierte Masse: 5,90 g; Isolierte Ausbeute: 92 %). MS (EI): Kalkulierte Masse für $C_{14}H_{12}O$, 196,25; m/z gefunden: 196,40 (M^+); 195,45 (M^+-H); 168,40; 167,40; 165,35; 91,25. ^1H NMR ($CDCl_3$ mit 0,05% v/v TMS, 80 MHz): δ = 9,97 (s, 1H); 7,91-7,69 (m, 2H); 7,46-7,04 (m, 7H); 4,05 (s, 2H) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 20 MHz): δ = 192,1; 148,6; 130,2; 129,7; 129,1; 128,8; 126,7; 42,2 ppm.

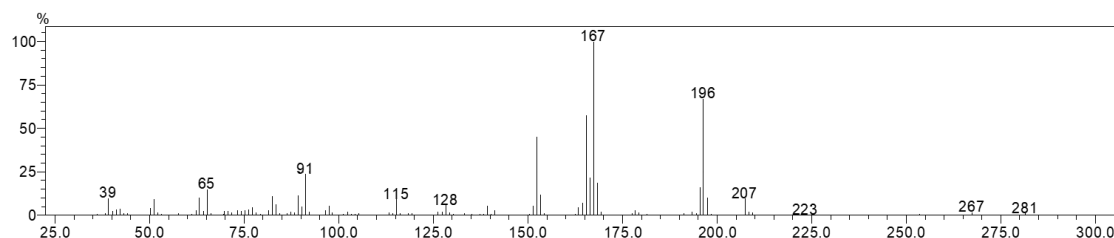


Abbildung 194: MS-Spektrum von 4-Benzylbenzaldehyd (N1).

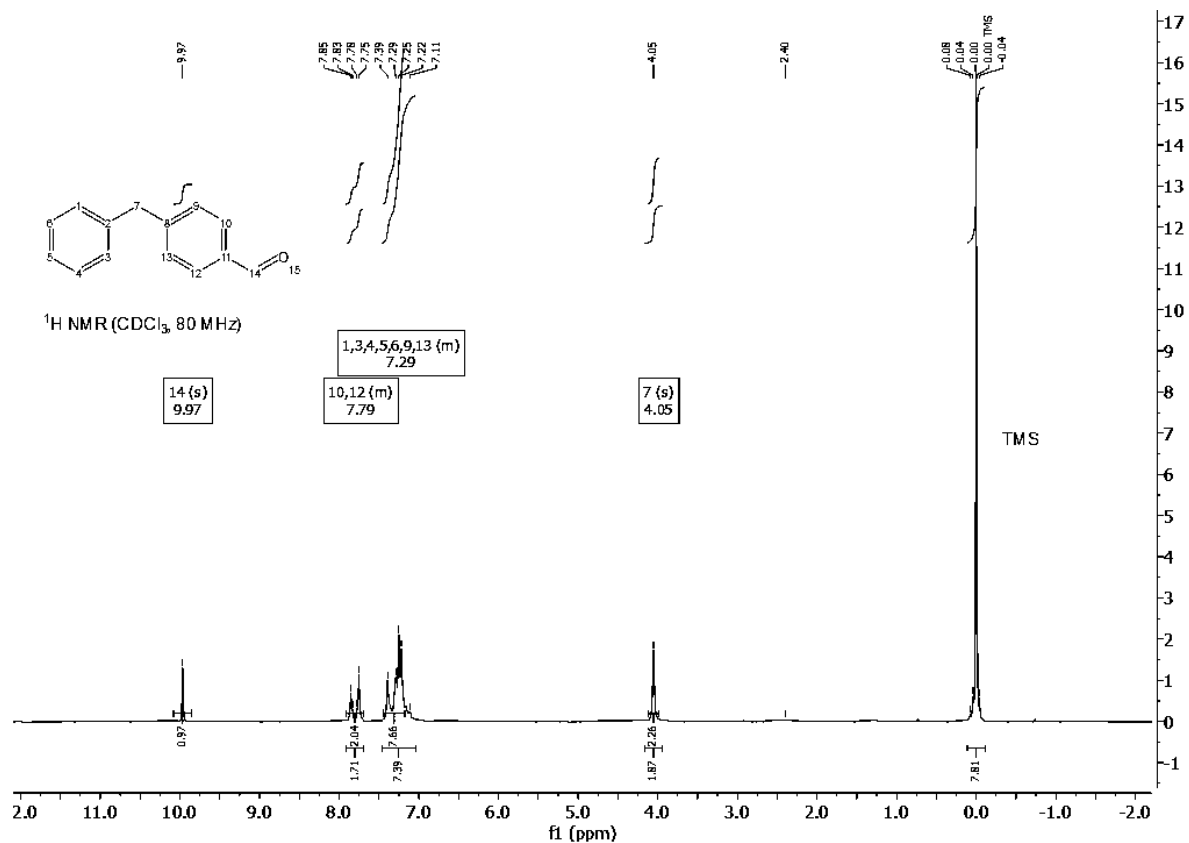


Abbildung 195: ¹H NMR-Spektrum von 4-Benzylbenzaldehyd (N1).

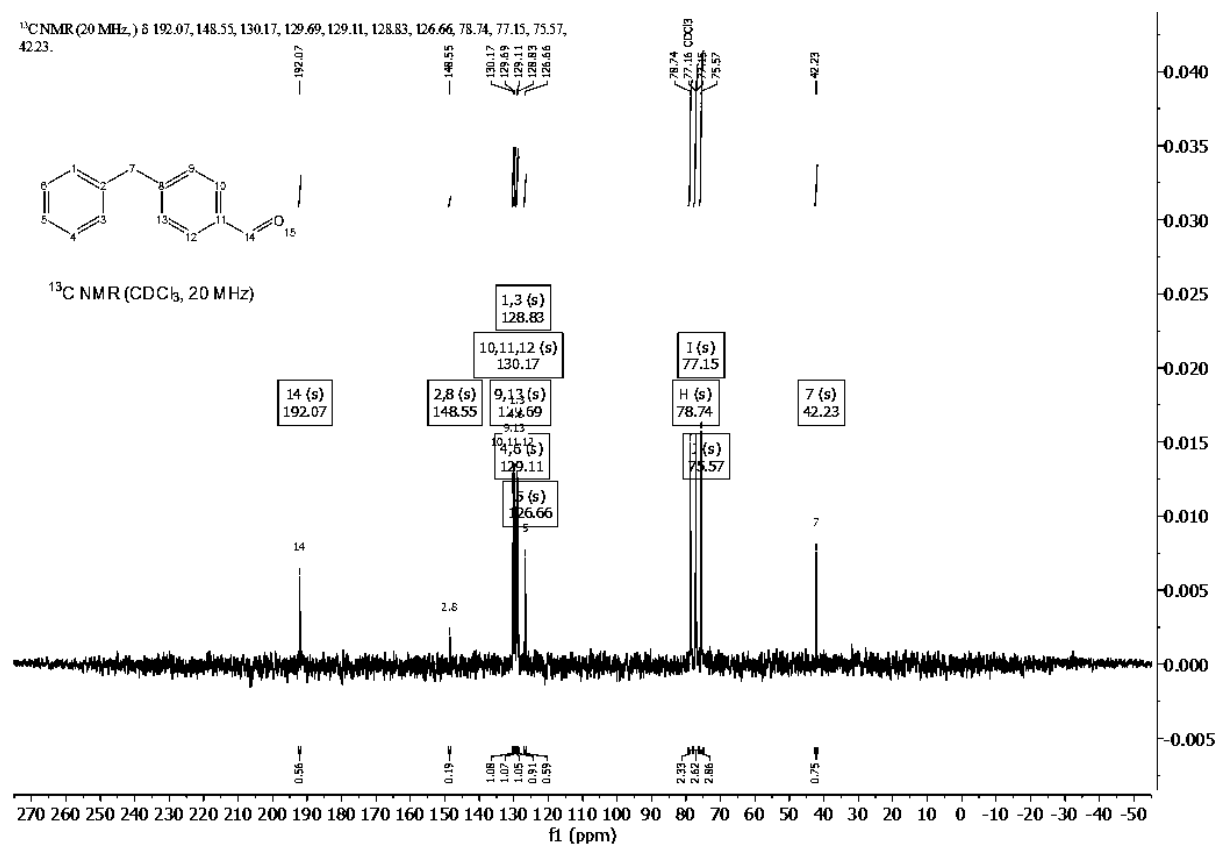
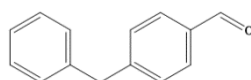


Abbildung 196: ¹³C NMR-Spektrum von 4-Benzylbenzaldehyd (N1).

2. Stufe: 4-Brombenzaldehyd-Umsetzung

Tabelle 111: Syntheseparameter für 1,32 M 4-Brombenzaldehyd-Umsetzung durch 1,98 M Benzylzinkbromid in einer Negishi-Kreuzkupplungsreaktion im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Reaktionspartner und Konzentration	Benzylzinkbromid: 1,98 mol/l 4-Brombenzaldehyd: 1,32 mol/l
Thermostatbadtemperatur	80 °C
Flussrate	3,2 ml/min
Verweilzeit	30 s

4-Benzylbenzaldehyd

4-Benzylbenzaldehyd (NH1) wurde als farbloses Öl erhalten (Theoretische Masse: 5,40 g; Isolierte Masse: 4,27 g; Isolierte Ausbeute: 79 %). MS (EI): Kalkulierte Masse für $C_{14}H_{12}O$, 196,25; m/z gefunden: 196,40 (M^+); 195,45 (M^+-H); 168,40; 167,40; 165,35; 91,25. ^1H NMR ($CDCl_3$ mit 0,05% v/v TMS, 80 MHz): δ = 9,97 (s, 1H); 7,91-7,69 (m, 2H); 7,46-7,02 (m, 7H); 4,05 (s, 2H) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 20 MHz): δ = 192,1; 148,6; 130,2; 129,7; 129,1; 128,8; 126,7; 42,2 ppm.

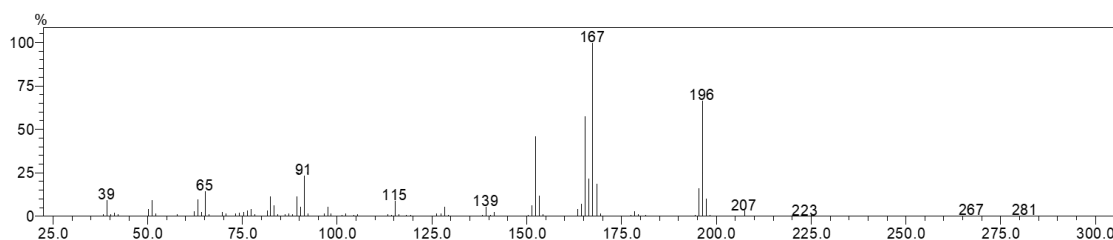


Abbildung 197: MS-Spektrum von 4-Benzylbenzaldehyd (NH1).

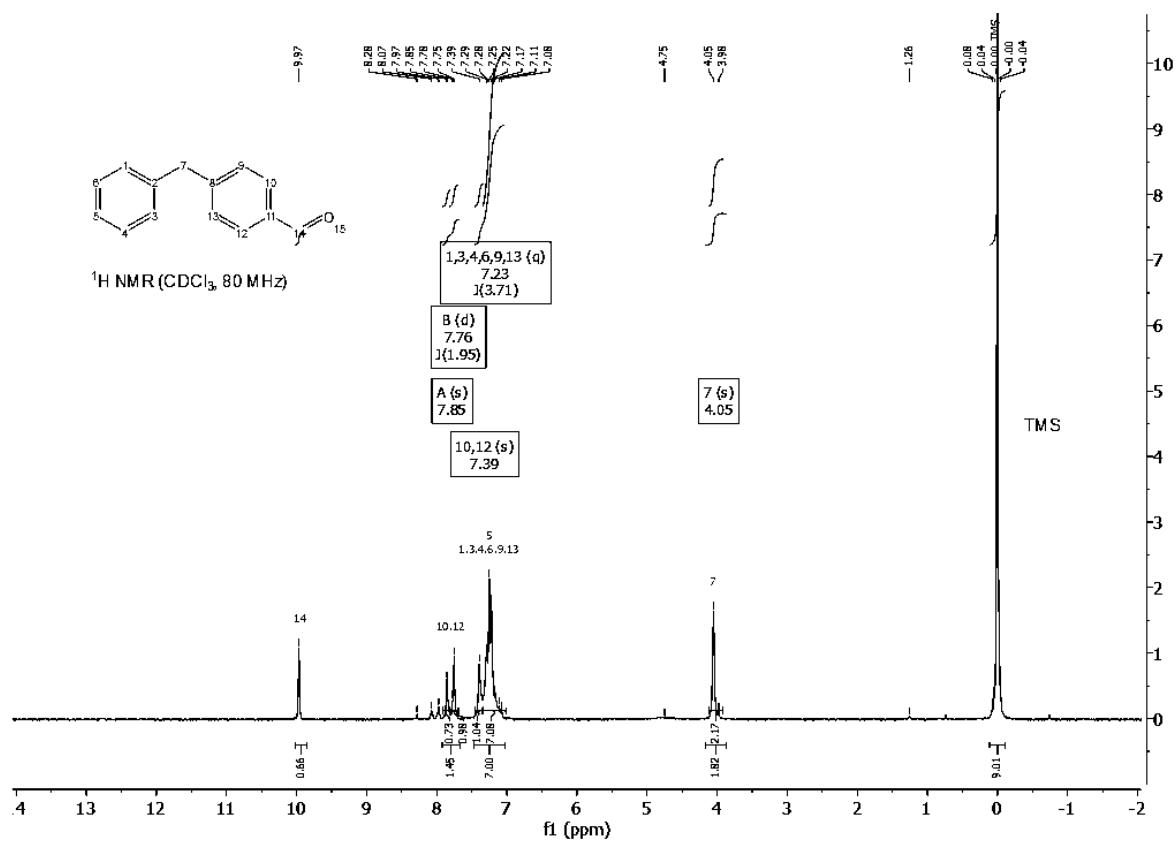


Abbildung 198: ¹H NMR-Spektrum von 4-Benzylbenzaldehyd (NH1).

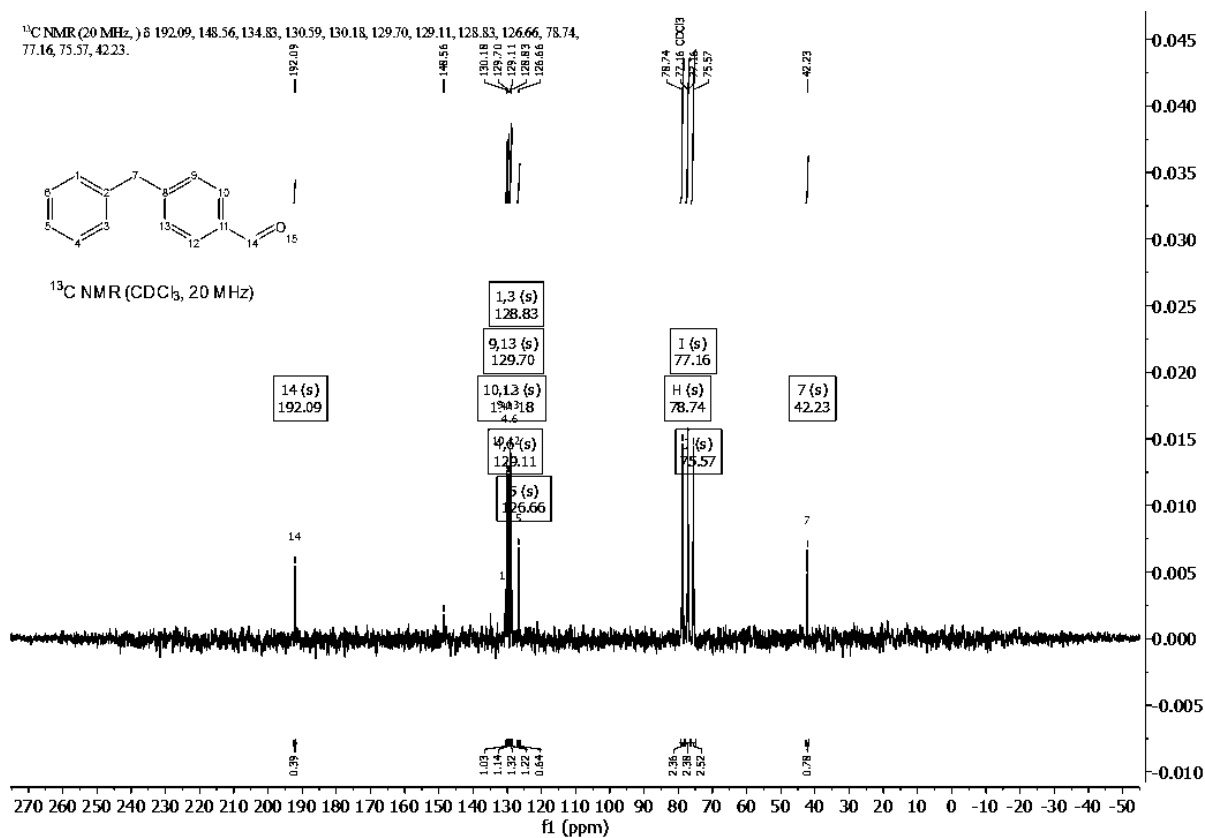


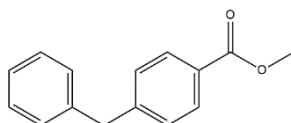
Abbildung 199: ¹³C NMR-Spektrum von 4-Benzylbenzaldehyd (NH1).

2. Stufe: 4-Brombenzoesäuremethylester-Umsetzung

Tabelle 112: Syntheseparameter für 0,33 M 4-Brombenzoesäuremethylester-Umsetzung durch 0,47 M Benzylzinkbromid in einer Negishi-Kreuzkupplungsreaktion im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Reaktionspartner und Konzentration	Benzylzinkbromid: 0,47 mol/l 4-Brombenzoesäuremethylester: 0,33 mol/l
Thermostatbadtemperatur	60 °C
Flussrate	4,1 ml/min
Verweilzeit	23 s

Methyl-4-benzylbenzoat



Methyl-4-benzylbenzoat (N2) wurde als farbloses Öl erhalten (Theoretische Masse: 4,66 g; Isolierte Masse: 4,20 g; Isolierte Ausbeute: 90 %). MS (EI): Kalkulierte Masse für $C_{15}H_{14}O_2$, 226,28; m/z gefunden: 226,45 (M^+); 195,40; 168,35; 167,45; 166,45; 165,35; 91,20. ^1H NMR ($CDCl_3$ mit 0,05% v/v TMS, 80 MHz): δ = 8,05-7,83 (m, 2H); 7,40-7,03 (m, 7H); 4,02 (s, 2H); 3,89 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 20 MHz): δ = 167,2; 146,6; 140,3; 130,0; 129,1; 128,7; 128,2; 126,5; 52,1; 42,1 ppm.

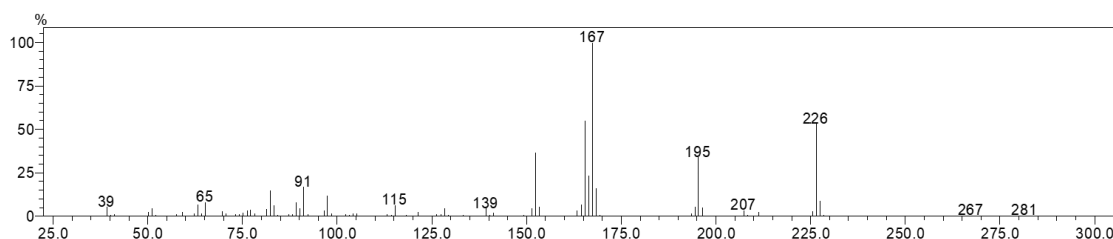
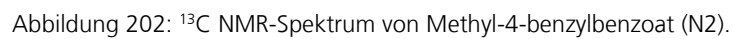
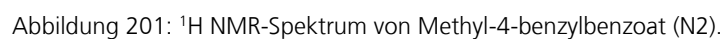


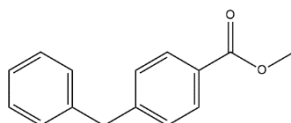
Abbildung 200: MS-Spektrum von Methyl-4-benzylbenzoat (N2).



2. Stufe: 4-Brombenzoesäuremethylester-Umsetzung

Tabelle 113: Syntheseparameter für 1,32 M 4-Brombenzoesäuremethylester-Umsetzung durch 1,95 M Benzylzinkbromid in einer Negishi-Kreuzkupplungsreaktion im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Reaktionspartner und Konzentration	Benzylzinkbromid: 1,95 mol/l 4-Brombenzoesäuremethylester: 1,32 mol/l
Thermostatbadtemperatur	80 °C
Flussrate	3,2 ml/min
Verweilzeit	30 s

Methyl-4-benzylbenzoat

Methyl-4-benzylbenzoat (NH2) wurde als farbloses Öl erhalten (Theoretische Masse: 6,81 g; Isolierte Masse: 4,90 g; Isolierte Ausbeute: 72 %). MS (EI): Kalkulierte Masse für $C_{15}H_{14}O_2$, 226,28; m/z gefunden: 226,45 (M^+); 195,40; 168,45; 167,45; 166,55; 165,40; 91,25. ^1H NMR ($CDCl_3$ mit 0,05% v/v TMS, 80 MHz): δ = 8,04-7,82 (m, 2H); 7,39-7,06 (m, 7H); 4,02 (s, 2H); 3,88 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 20 MHz): δ = 167,2; 146,6; 140,3; 130,0; 129,1; 128,7; 128,2; 126,5; 52,1; 42,1 ppm.

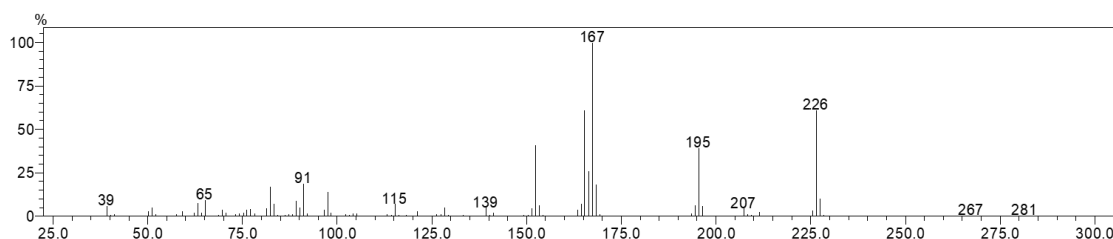


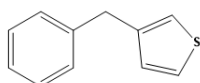
Abbildung 203: MS-Spektrum von Methyl-4-benzylbenzoat (NH2).

2. Stufe: 3-Bromthiophen-Umsetzung

Tabelle 114: Syntheseparameter für 0,31 M 3-Bromthiophen-Umsetzung durch 0,46 M Benzylzinkbromid in einer Negishi-Kreuzkupplungsreaktion im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Reaktionspartner und Konzentration	Benzylzinkbromid: 0,46 mol/l 3-Bromthiophen: 0,31 mol/l
Thermostatbadtemperatur	80 °C
Flussrate	3,0 ml/min
Verweilzeit	32 s

3-Benzylthiophen



3-Benzylthiophen (N3) wurde als farbloses Öl erhalten (Theoretische Masse: 4,44 g; Isolierte Masse: 3,74 g; Isolierte Ausbeute: 84 %). MS (EI): Kalkulierte Masse für $C_{11}H_{10}S$, 174,26; m/z gefunden: 174,35 (M^+); 173,35 (M^+-H); 141,35; 129,35; 97,20; 91,25; 45,15; 39,20. ^1H NMR ($CDCl_3$ mit 0,05% v/v TMS, 80 MHz): δ = 7,44-7,05 (m, 6H); 6,99-6,81 (m, 2H); 3,97 (s, 2H) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 20 MHz): δ = 146,3; 140,7; 128,9; 128,6; 126,3; 126,1; 125,7; 121,4; 38,1; 36,7 ppm.

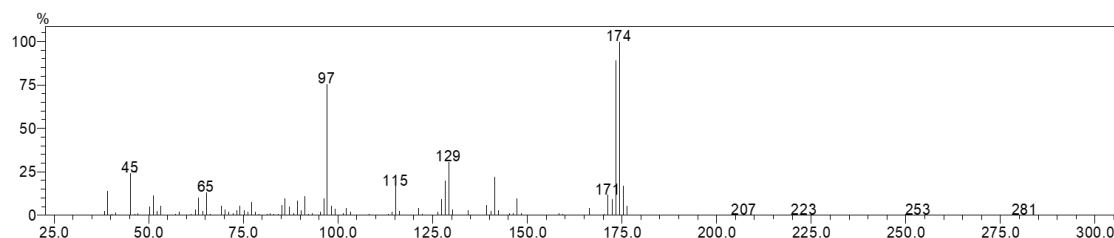


Abbildung 206: MS-Spektrum von 3-Benzylthiophen (N3).

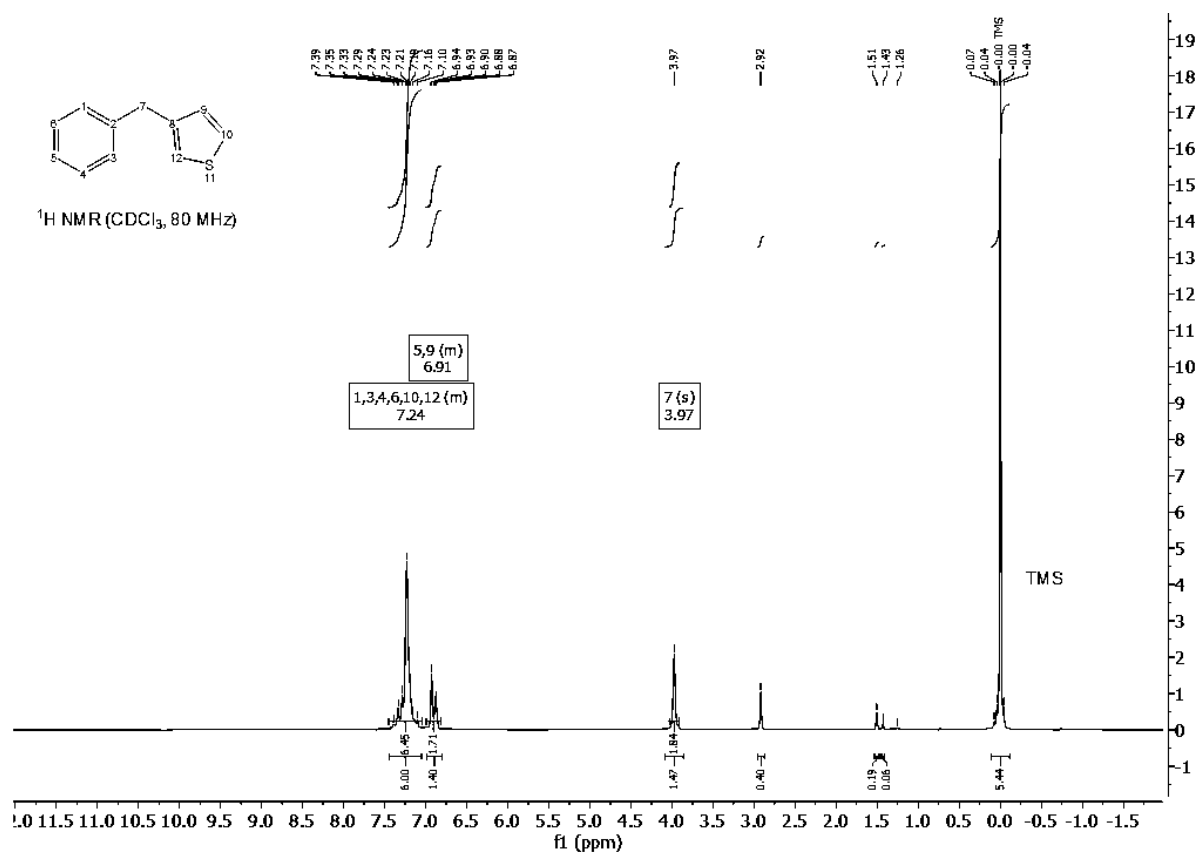


Abbildung 207: ¹H NMR-Spektrum von 3-Benzylthiophen (N3).

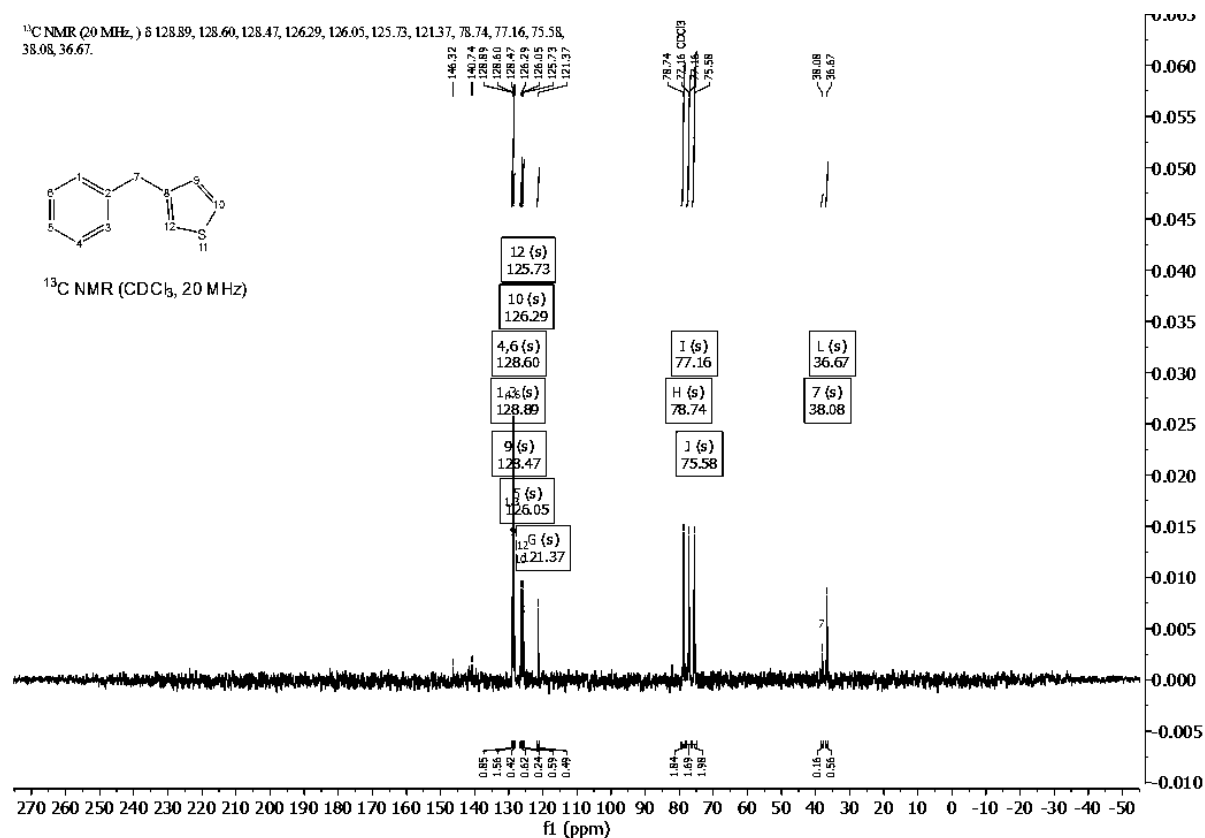


Abbildung 208: ¹³C NMR-Spektrum von 3-Benzylthiophen (N3).

10.7 RZnX-Umsetzung in One-Pot-Saytzeff-Reaktion Labor- und Pilotsynthese

Die Befüllung und Vorbereitung des RZnX-Labor- bzw. Pilotreaktors sowie die chemische Aktivierung der Zinkpackung wurden identisch zu der RZnX-Bildung durchgeführt. Im Anschluss der chemischen Aktivierung wurde die Temperatur im entsprechenden Reaktor mithilfe des Thermostatbades auf die für die Reaktion benötigte Temperatur temperiert. Die Ausgangslösung wurde vor der Synthese mit dem IR-Spektrometer vermessen, diese Messung wurde als Referenz für die Umsatzbestimmung der Carbonylverbindung verwendet. Die im Laborreaktor befindliche Aktivierungslösung wurde mit 8,0 ml/min durch die Ausgangslösung verdrängt. Im Falle des Pilotreaktors wurde die im Reaktor befindliche Aktivierungslösung abgelassen und der Reaktor anschließend mit der Ausgangslösung bei 50 ml/min neu befüllt. Die aus dem Reaktor austretende Lösung wurde zunächst in einen Abfallbehälter geleitet. Im Laborreaktor wurde die Betriebsflussrate nach fünf Minuten, im Pilotreaktor nach 15 min, was einer dreifachen bzw. zweifachen Verweilzeit entspricht, eingestellt. Die austretende Lösung wurde durch die IR-Durchflusszelle geleitet, im Falle des Pilotreaktors erfolgte dies durch einen Bypass. Sobald ein zufriedenstellender Elektrophil-Umsatz nachgewiesen werden konnte, wurde der Quench in der gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung gestartet. Nach beendeter Synthese wurde der Reaktor 20-30 min mit THF bei einer Flussrate von 5,0 ml/min gespült und ggf. anschließend mit Stickstoff getrocknet. Der Reaktor konnte an dieser Stelle entweder entleert und mit frischem Zink befüllt werden, alternativ konnte das bereits verwendete Zink weiter genutzt werden. Dann wurde lediglich das durch die Reaktion verbrauchte Zink aufgefüllt.

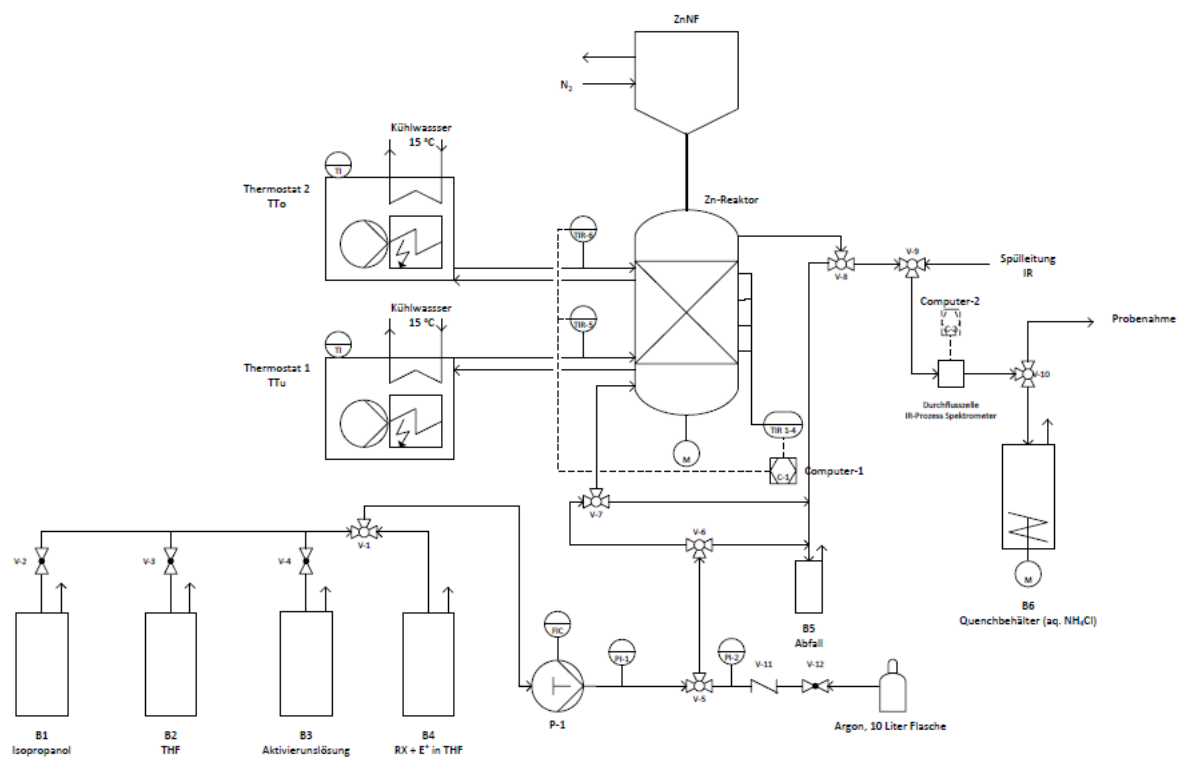


Abbildung 209: Allgemeines Verfahrensfliessbild für die kontinuierliche One-Pot Saytzeff-Umsetzung im Labormaßstab. © Fraunhofer IMM.

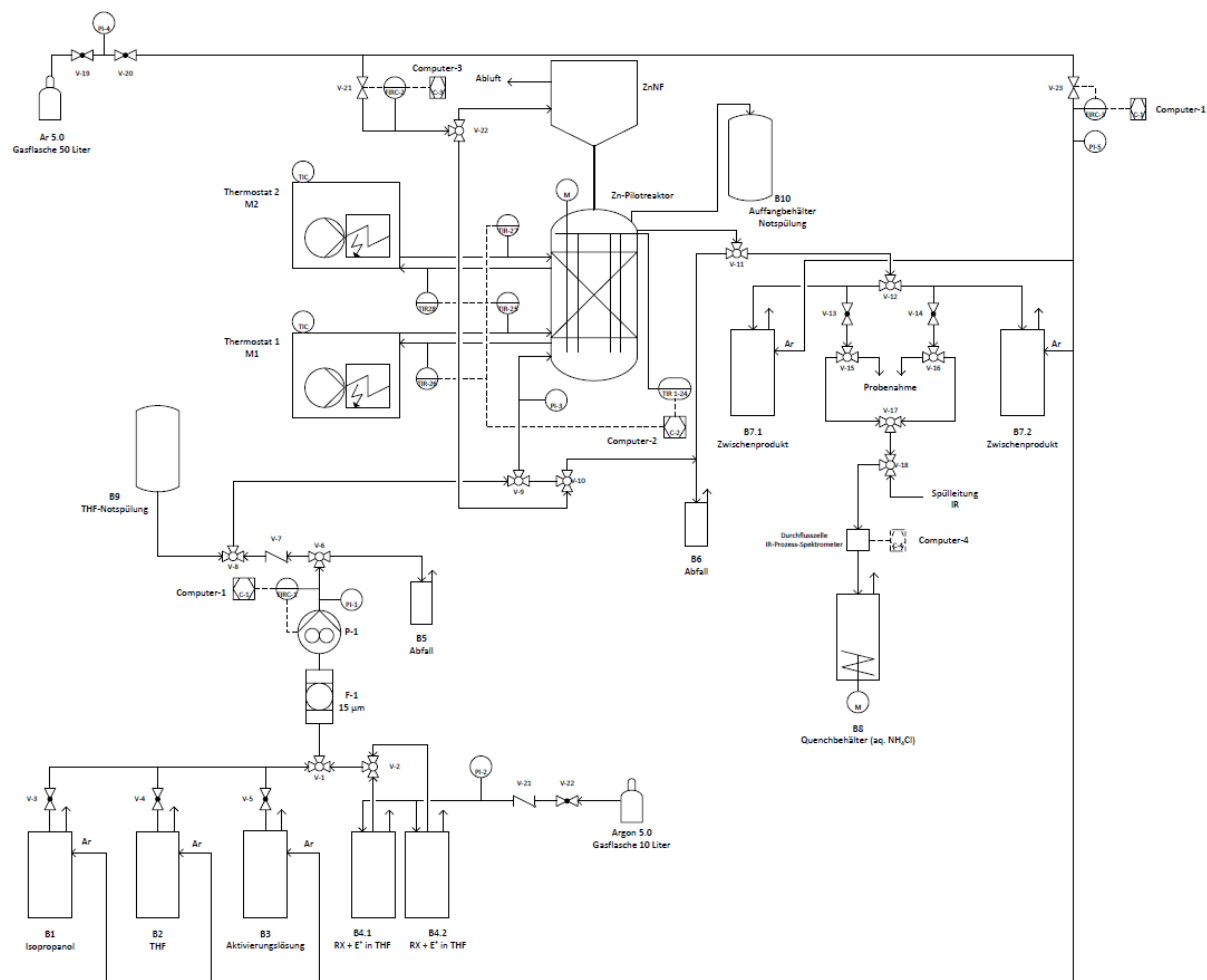


Abbildung 210: Allgemeines Verfahrensfliessbild für die kontinuierliche One-Pot Saytzeff-Umsetzung im Pilotmaßstab.
© Fraunhofer IMM.

10.7.1 Kontinuierliche Saytzeff-Reaktion in einer One-Pot Umsetzung im Labormaßstab

2-Chlorbenzaldehyd-Umsetzung

Tabelle 115: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die *in situ* Erzeugung und Umsetzung von Allylzinkbromid mit 0,28 M 2-Chlorbenzaldehyd in einer One-Pot Saytzeff-Reaktion im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Reaktionspartner und Konzentration	Allylbromid: 0,5 mol/l 2-Chlorbenzaldehyd: 0,28 mol/l
Thermostatbadtemperatur	25 °C
Flussrate	6,6 ml/min
Verweilzeit	2,0 min

1-(2-Chlorphenyl)but-3-en-1-ol

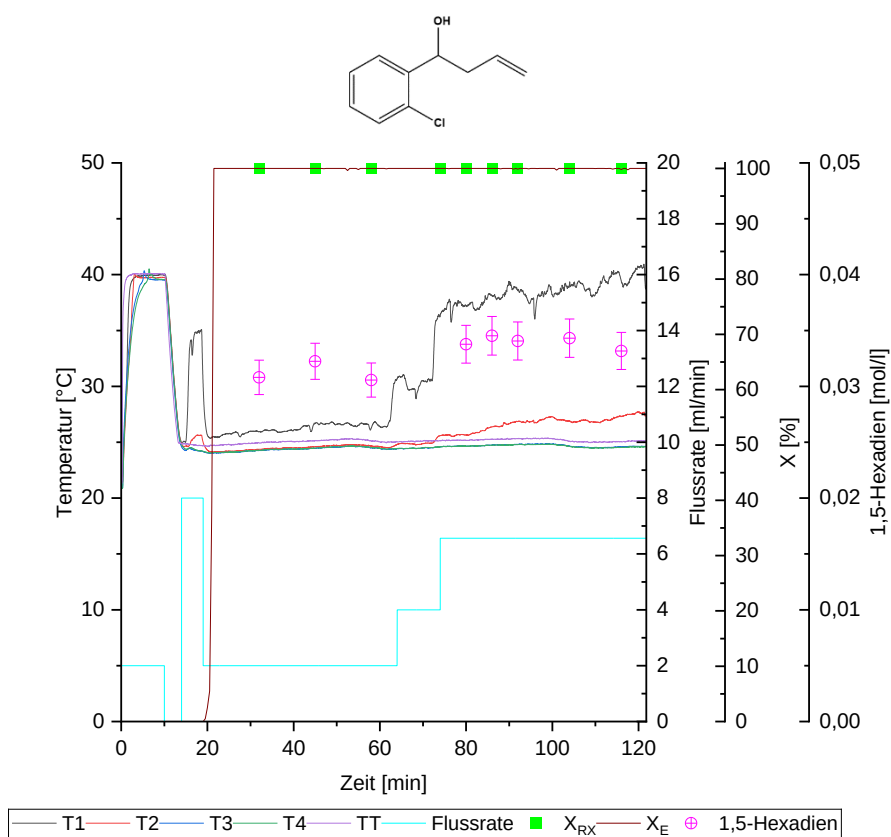


Abbildung 211: Temperaturverlauf für die Umsetzung von 0,5 M Allylbromid mit 0,28 M 2-Chlorbenzaldehyd in einer One-Pot Saytzeff-Reaktion im Labormaßstab (O1).

1-(2-Chlorphenyl)but-3-en-1-ol (O1) wurde als farbloses Öl erhalten (Theoretische Masse: 14,25 g; Isolierte Masse: 13,78 g; Isolierte Ausbeute: 97 %). MS (EI): Kalkulierte Masse für C₁₀H₁₁ClO, 182,65; m/z gefunden: 164,35 (M⁺-H₂O); 143,30; 141,30 (M⁺-Allyl); 115,25; 113,25; 77,25; 51,20; 39,20. ¹H NMR (CDCl₃ mit 0,05% v/v TMS, 80 MHz): δ= 7,73-7,03 (m, 4H); 6,17-5,58 (m, 1H); 5,39-4,97 (m, 3H); 2,84-2,14 (m, 2H); 2,06 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 20 MHz): δ= 141,3; 134,4; 131,8; 129,5; 128,6; 127,2; 127,1; 118,8; 69,7; 42,2 ppm.

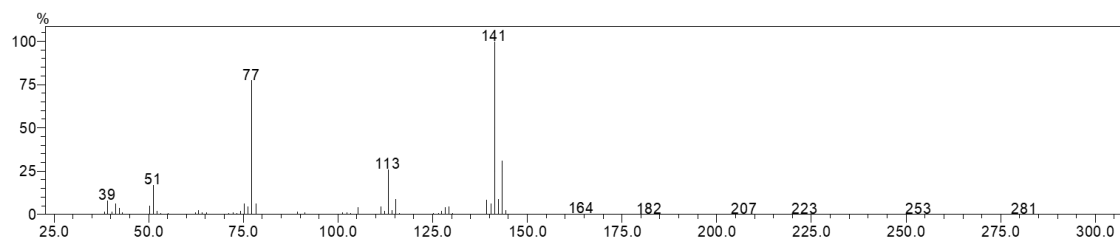


Abbildung 212: MS-Spektrum von 1-(2-Chlorphenyl)but-3-en-1-ol (O1).

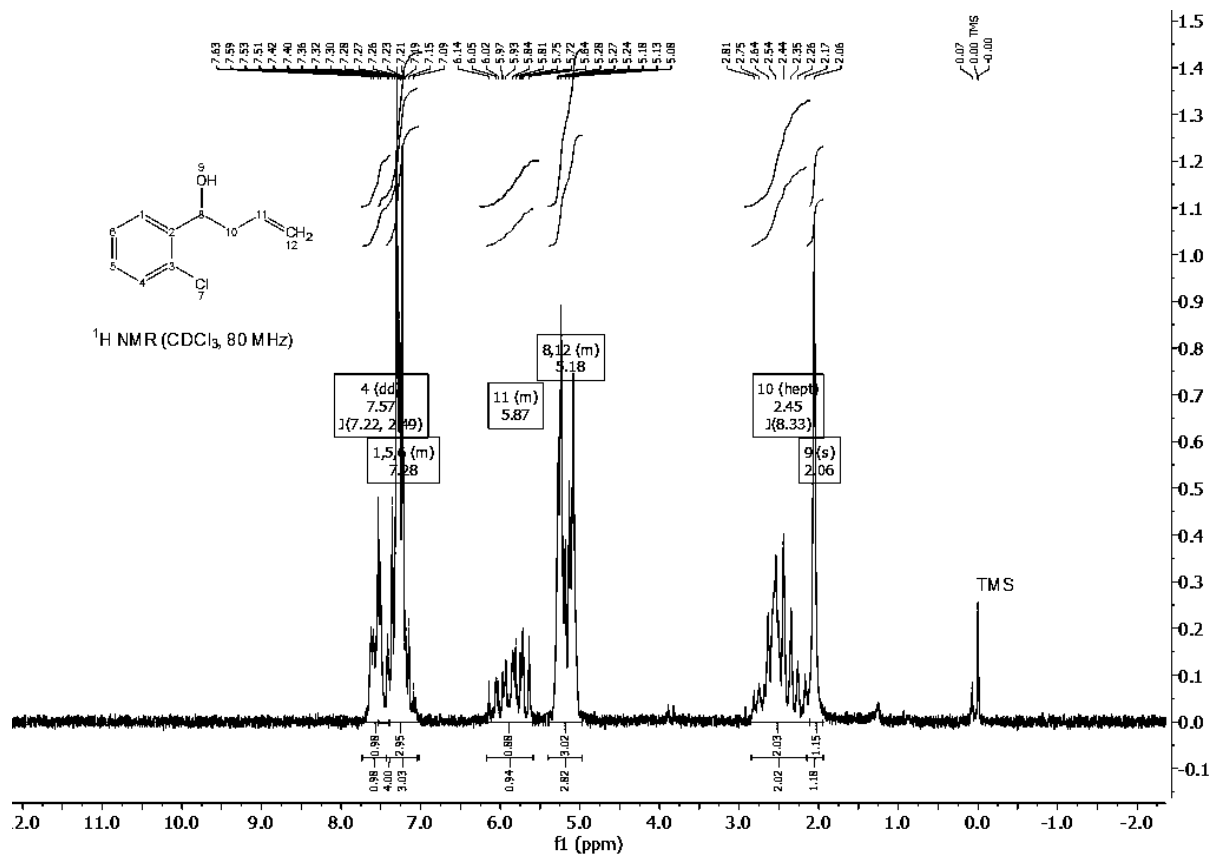


Abbildung 213: ¹H NMR-Spektrum von 1-(2-Chlorphenyl)but-3-en-1-ol (O1).

Experimenteller Teil

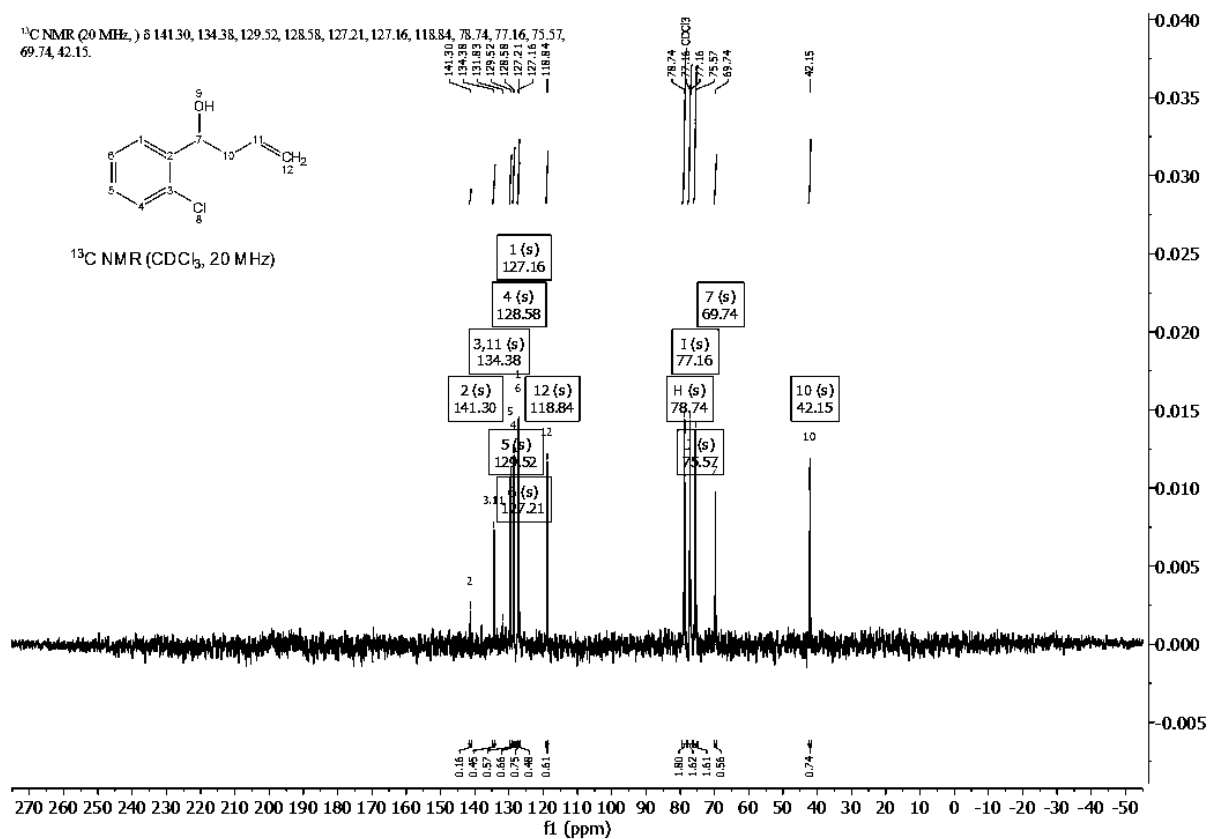


Abbildung 214: ¹³C NMR-Spektrum von 1-(2-Chlorphenyl)but-3-en-1-ol (O1).

2-Chlorbenzaldehyd-Umsetzung

Tabelle 116: Syntheseparameter für die *in situ* Erzeugung und Umsetzung von Allylzinkbromid mit 0,56 M 2-Chlorbenzaldehyd in einer One-Pot Saytzeff-Reaktion im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Reaktionspartner und Konzentration	Allylbromid: 1,0 mol/l 2-Chlorbenzaldehyd: 0,56 mol/l
Thermostatbadtemperatur	25 °C
Flussrate	6,6 ml/min
Verweilzeit	2,0 min

1-(2-Chlorphenyl)but-3-en-1-ol

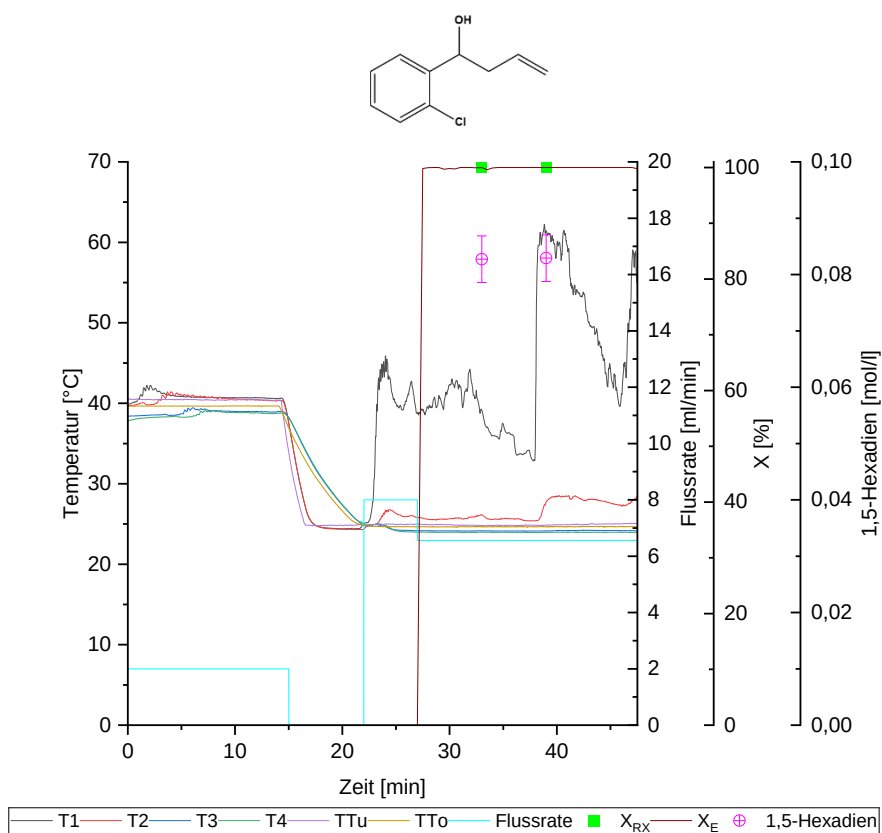


Abbildung 215: Temperaturverlauf für die Umsetzung von 1,0 M Allylbromid mit 0,56 M 2-Chlorbenzaldehyd in einer One-Pot Saytzeff-Reaktion im Labormaßstab (OH2).

1-(2-Chlorphenyl)but-3-en-1-ol (OH2) wurde als farbloses Öl erhalten (Theoretische Masse: 12,34 g; Isolierte Masse: 11,29 g; Isolierte Ausbeute: 92 %). MS (EI): Kalkulierte Masse für C₁₀H₁₁ClO, 182,65; m/z gefunden: 164,35 (M⁺-H₂O); 143,25; 141,25 (M⁺-Allyl); 115,25; 113,25; 77,20; 51,20; 39,15. ¹H NMR (CDCl₃ mit 0,05% v/v TMS, 80 MHz): δ= 7,66-7,05 (m, 4H); 6,17-5,59 (m, 1H); 5,35-4,97 (m, 3H); 2,85-2,15 (m, 2H); 2,08 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 20 MHz): δ= 141,3; 134,4; 131,8; 129,5; 128,6; 127,2; 127,1; 118,8; 69,7; 42,2 ppm.

Experimenteller Teil

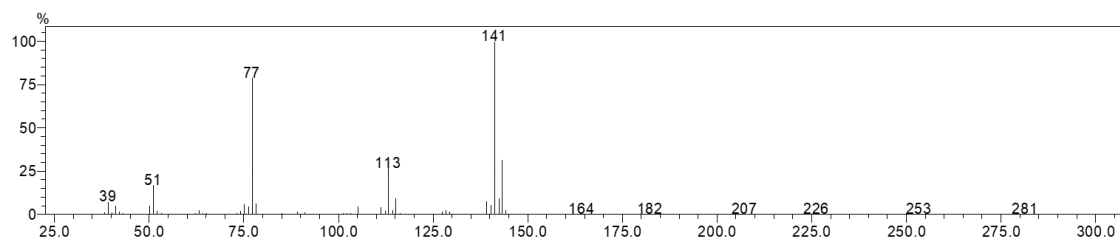


Abbildung 216: MS-Spektrum von 1-(2-Chlorphenyl)but-3-en-1-ol (OH₂).

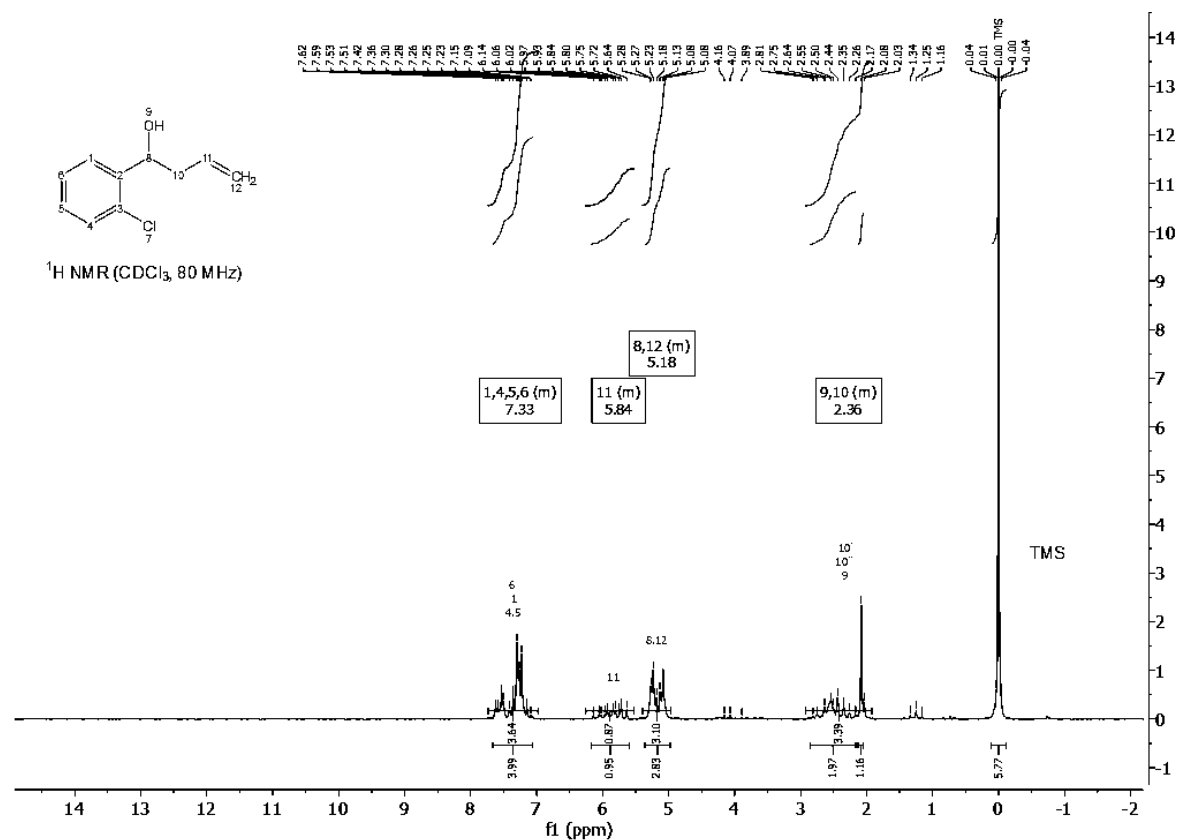


Abbildung 217: ¹H NMR-Spektrum von 1-(2-Chlorphenyl)but-3-en-1-ol (OH₂).

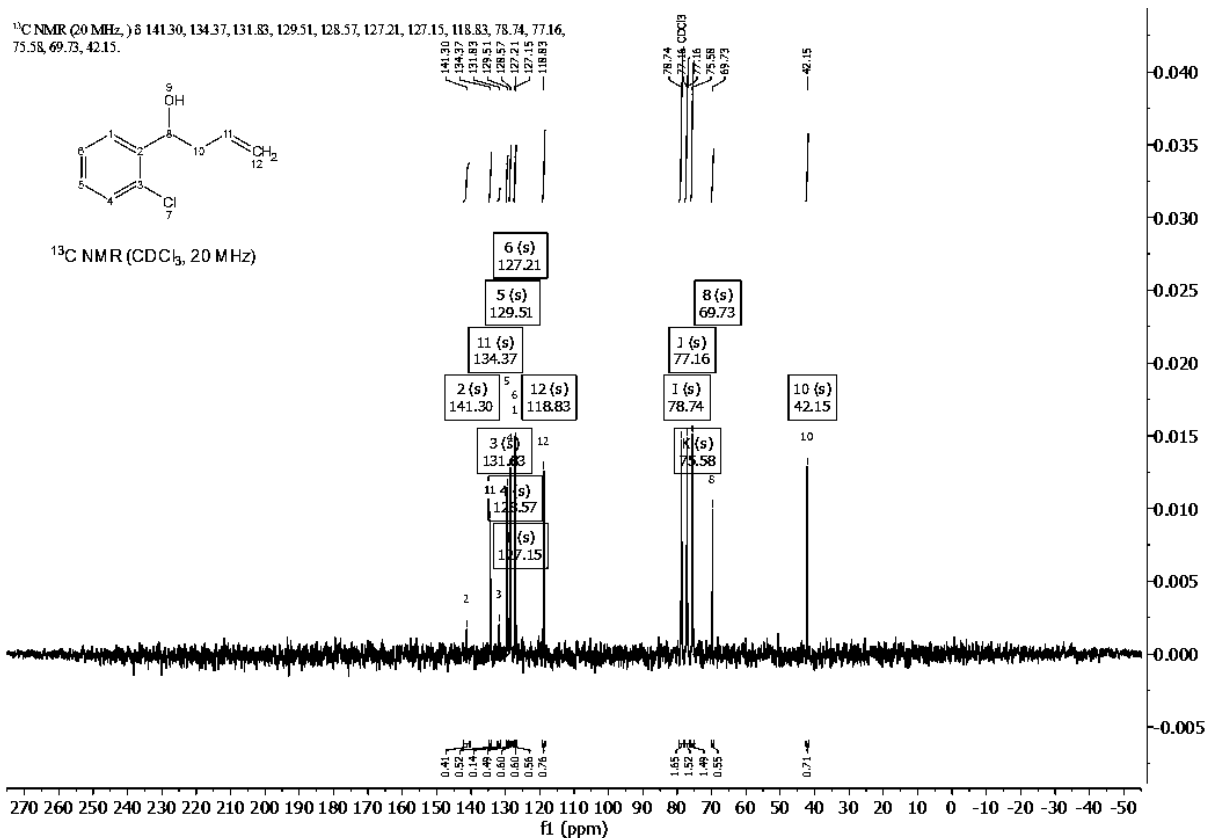


Abbildung 218: ¹³C NMR-Spektrum von 1-(2-Chlorphenyl)but-3-en-1-ol (OH2).

4-Brombenzaldehyd-UmsetzungTabelle 117: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die *in situ* Erzeugung und Umsetzung von Allylzinkbromid mit 0,28 M 4-Brombenzaldehyd in einer One-Pot Saytzeff-Reaktion im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Reaktionspartner und Konzentration	Allylbromid: 0,5 mol/l 4-Brombenzaldehyd: 0,28 mol/l
Thermostatbadtemperatur	25 °C
Flussrate	6,6 ml/min
Verweilzeit	2,0 min

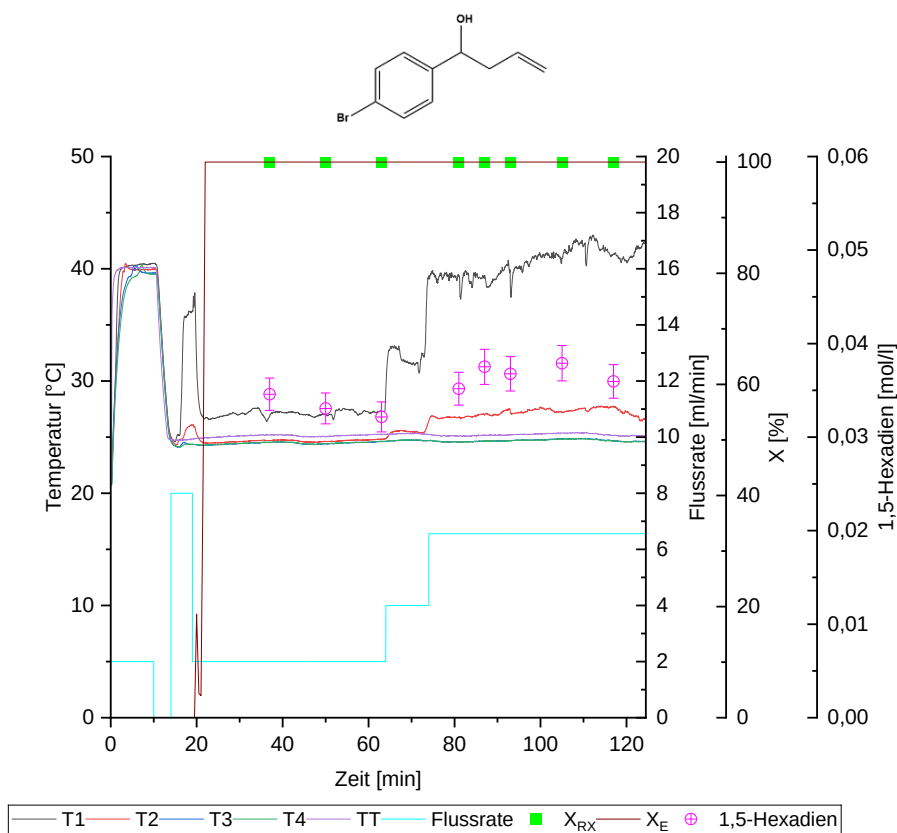
1-(4-Bromphenyl)but-3-en-1-ol

Abbildung 219: Temperaturverlauf für die Umsetzung von 0,5 M Allylbromid mit 0,28 M 4-Brombenzaldehyd in einer One-Pot Saytzeff-Reaktion im Labormaßstab (O2).

1-(4-Bromphenyl)but-3-en-1-ol (O2) wurde als farbloses Öl erhalten (Theoretische Masse: 18,55 g; Isolierte Masse: 17,98 g; Isolierte Ausbeute: 97 %). MS (EI): Kalkulierte Masse für C₁₀H₁₁BrO, 226,10; m/z gefunden: 208,35 (M⁺-H₂O); 185,25 (M⁺-Allyl); 157,30; 77,25; 51,20; 39,20. ¹H NMR (CDCl₃ mit 0,05% v/v TMS, 80 MHz): δ= 7,63-7,04 (m, 4H); 6,08-5,50 (m, 1H); 5,34-4,91 (m, 2H); 4,70 (t, J=6,4 Hz, 1H); 2,47 (t, J= 6,7 Hz, 2H); 1,95 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 20 MHz): δ= 143,0; 134,1; 131,6; 127,7; 121,4; 119,1; 72,7; 44,0 ppm.

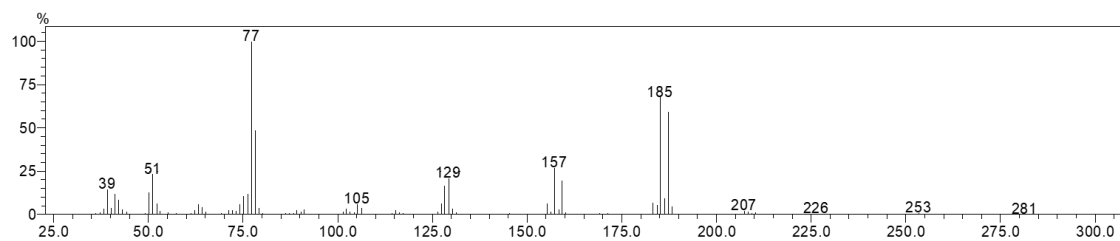


Abbildung 220: MS-Spektrum von 1-(4-Bromphenyl)but-3-en-1-ol (O2).

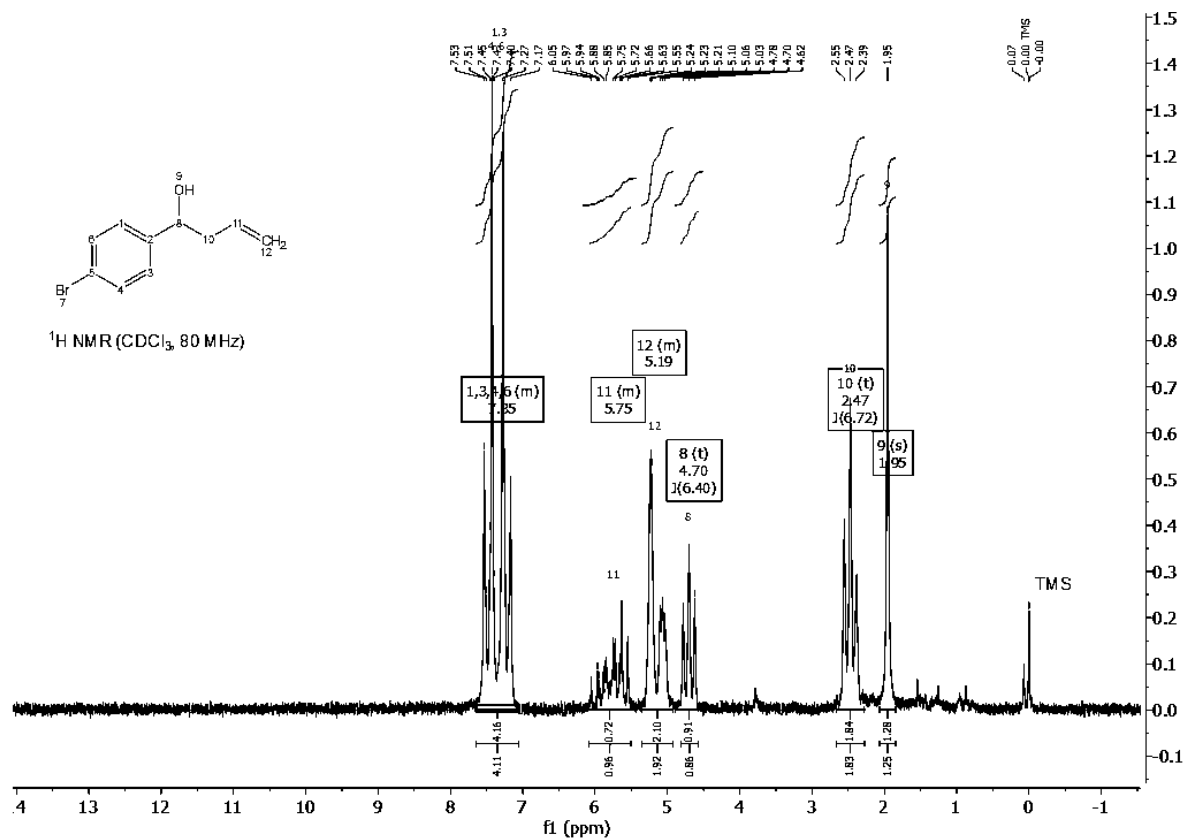


Abbildung 221: ¹H NMR-Spektrum von 1-(4-Bromphenyl)but-3-en-1-ol (O2).

Experimenteller Teil

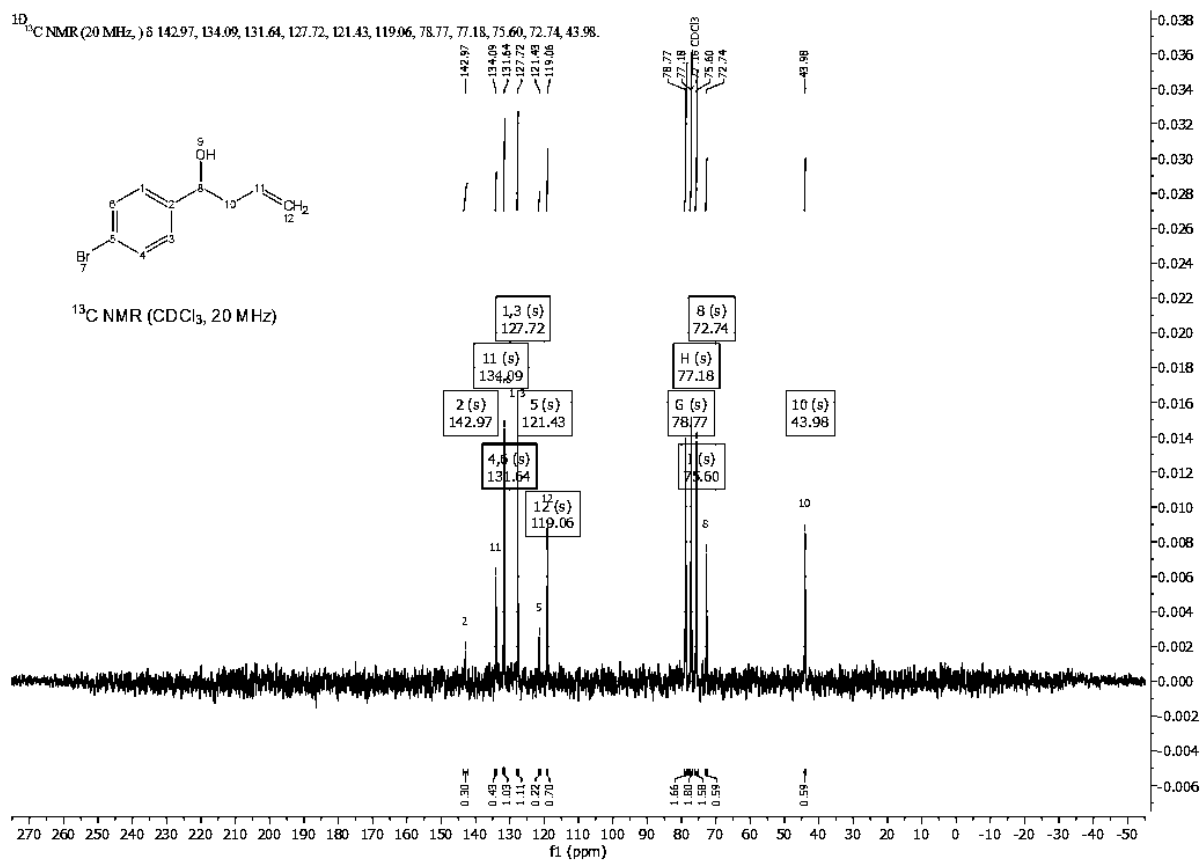


Abbildung 222: ¹³C NMR-Spektrum von 1-(4-Bromphenyl)but-3-en-1-ol (O2).

3-Pentanon-Umsetzung

Tabelle 118: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die *in situ* Erzeugung und Umsetzung von Allylzinkbromid mit 0,28 M 3-Pentanon in einer One-Pot Saytzeff-Reaktion im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Reaktionspartner und Konzentration	Allylbromid: 0,5 mol/l 3-Pentanon: 0,28 mol/l
Thermostatbadtemperatur	25 °C
Flussrate	6,6 ml/min
Verweilzeit	2,0 min

3-Ethylhex-5-en-3-ol

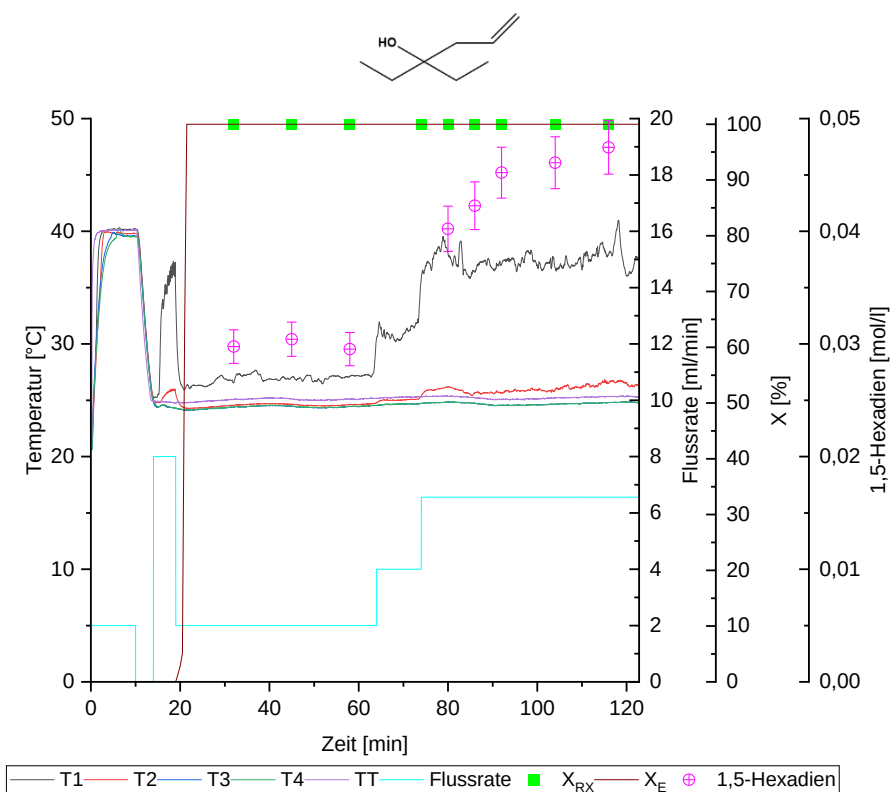


Abbildung 223: Temperaturverlauf für die Umsetzung von 0,5 M Allylbromid mit 0,28 M 3-Pentanon in einer One-Pot Saytzeff-Reaktion im Labormaßstab (O3).

3-Ethylhex-5-en-3-ol (O3) wurde als farbloses Öl erhalten (Theoretische Masse: 9,97 g; Isolierte Masse: 6,55 g; Isolierte Ausbeute: 66 %). MS (EI): Kalkulierte Masse für $C_8H_{16}O$, 128,22; m/z gefunden: 110,40 ($M^+ - H_2O$); 87,30 ($M^+ - Allyl$); 57,20; 45,20; 42,25; 41,20. ^1H NMR ($CDCl_3$ mit 0,05% v/v TMS, 80 MHz): δ = 6,19-5,56 (m, 1H); 5,31-4,88 (m, 2H); 2,22 (dd, J = 1,24; 1,20 Hz, 2H); 1,57-1,30 (m, 5H); 0,88 (td, J = 7,3; 1,1 Hz, 6 H) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 20 MHz): δ = 134,2; 118,5; 43,1; 31,1; 7,9 ppm.

Experimenteller Teil

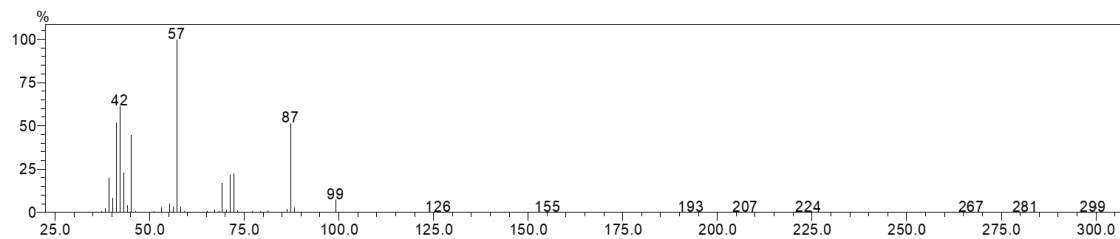


Abbildung 224: MS-Spektrum von 3-Ethylhex-5-en-3-ol (O3).

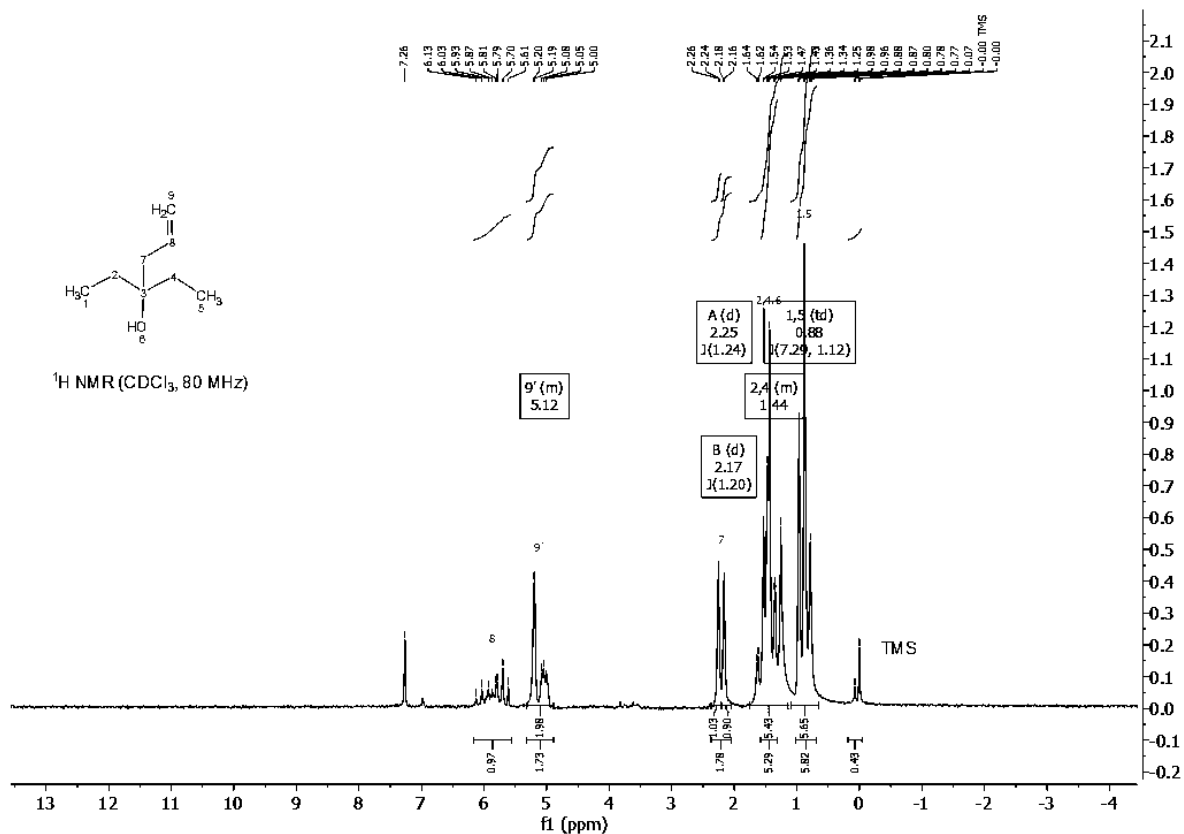


Abbildung 225: ¹H NMR-Spektrum von 3-Ethylhex-5-en-3-ol (O3).

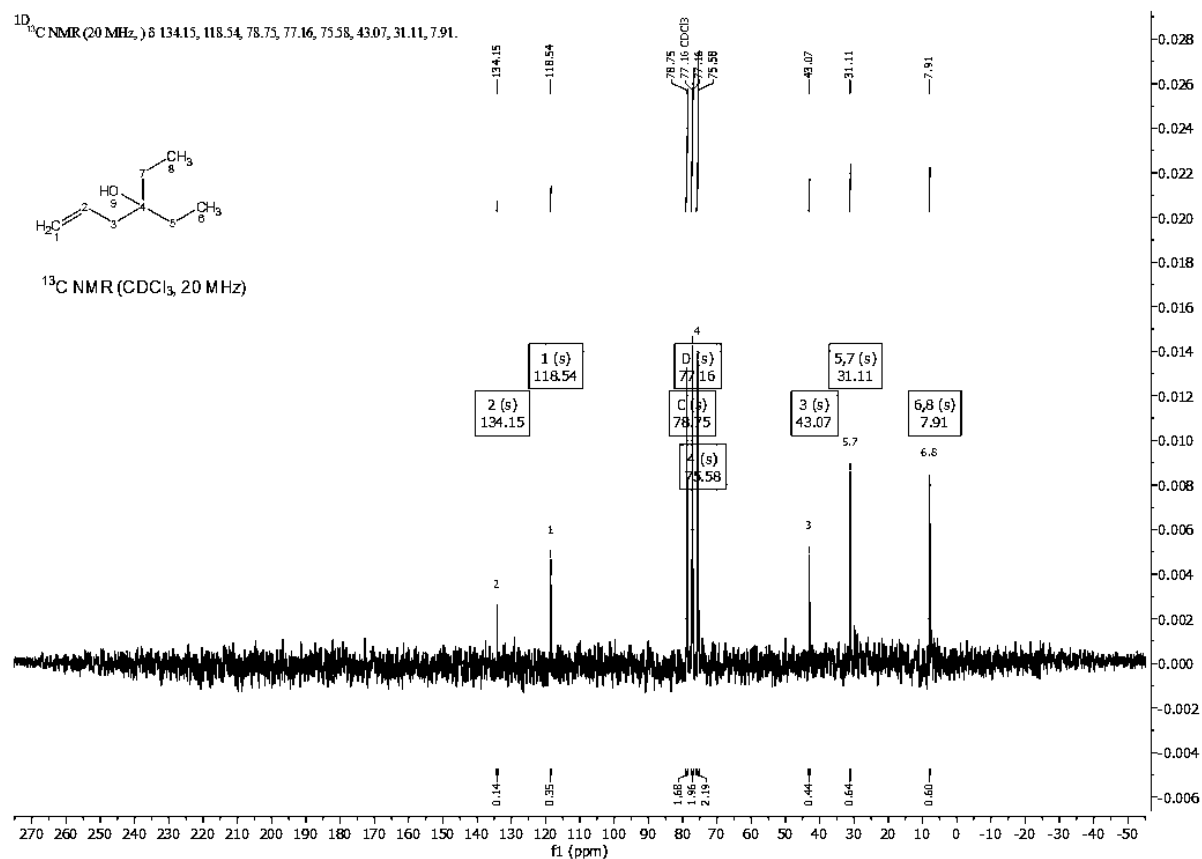


Abbildung 226: ¹³C NMR-Spektrum von 3-Ethylhex-5-en-3-ol (O3).

Cyclopentanon-Umsetzung

Tabelle 119: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die *in situ* Erzeugung und Umsetzung von Allylzinkbromid mit 0,28 M Cyclopentanon in einer One-Pot Saytzeff-Reaktion im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Reaktionspartner und Konzentration	Allylbromid: 0,5 mol/l Cyclopentanon: 0,28 mol/l
Thermostatbadtemperatur	25 °C
Flussrate	6,6 ml/min
Verweilzeit	2,0 min

1-Allylcyclopentan-1-ol

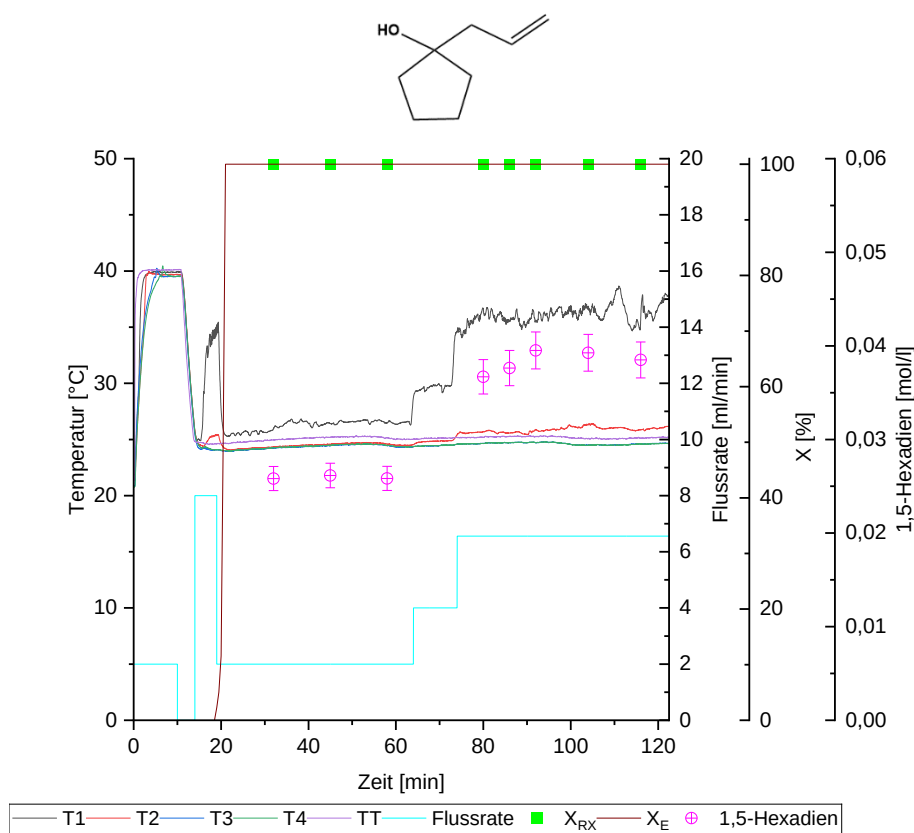


Abbildung 227: Temperaturverlauf für die Umsetzung von 0,5 M Allylbromid mit 0,28 M Cyclopentanon in einer One-Pot Saytzeff-Reaktion im Labormaßstab (O4).

1-Allylcyclopentan-1-ol (O4) wurde als farbloses Öl erhalten (Theoretische Masse: 9,78 g; Isolierte Masse: 7,41 g; Isolierte Ausbeute: 76 %). MS (EI): Kalkulierte Masse für C₈H₁₄O, 126,20; m/z gefunden: 108,35 (M⁺-H₂O); 85,25 (M⁺-Allyl); 67,25; 55,20; 42,20; 41,20; 39,20. ¹H NMR (CDCl₃ mit 0,05% v/v TMS, 80 MHz): δ= 6,21-5,58 (m, 1H); 5,31-4,88 (m, 2H); 2,35 (dt, J= 7,2; 1,1 Hz, 2H); 1,97-1,39 (m, 9H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 20 MHz): δ= 134,7; 118,7; 81,5; 46,0; 39,5; 24,0 ppm.

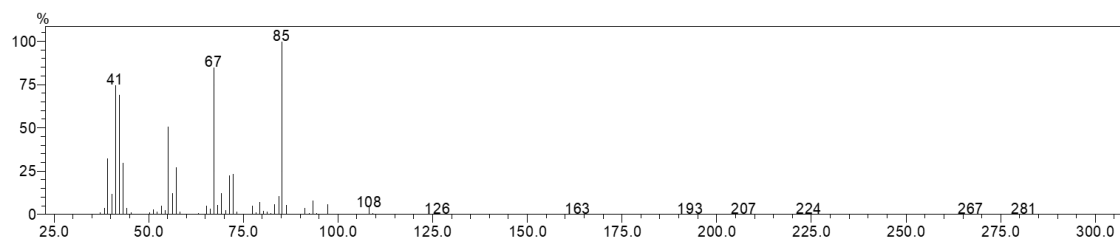


Abbildung 228: MS-Spektrum von 1-Allylcyclopentan-1-ol (O4).

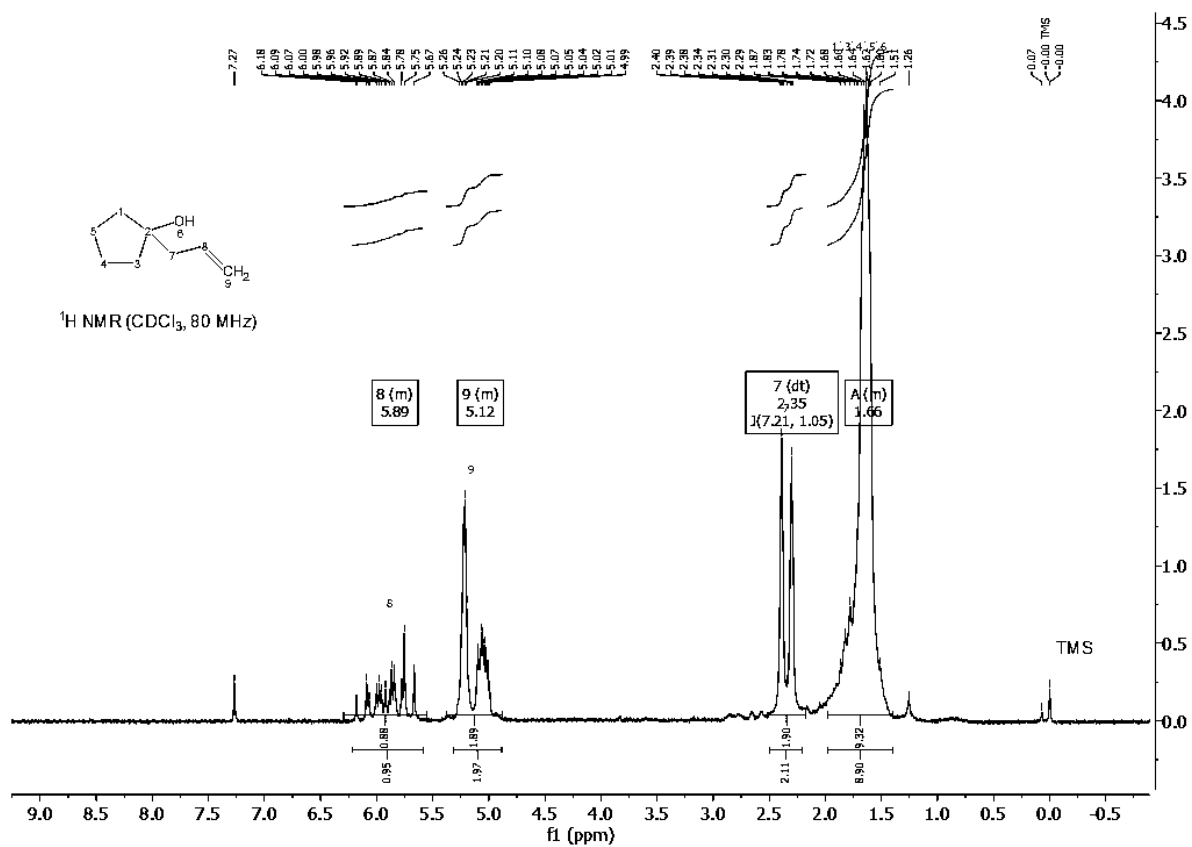


Abbildung 229: ¹H NMR-Spektrum von 1-Allylcyclopentan-1-ol (O4).

Experimenteller Teil

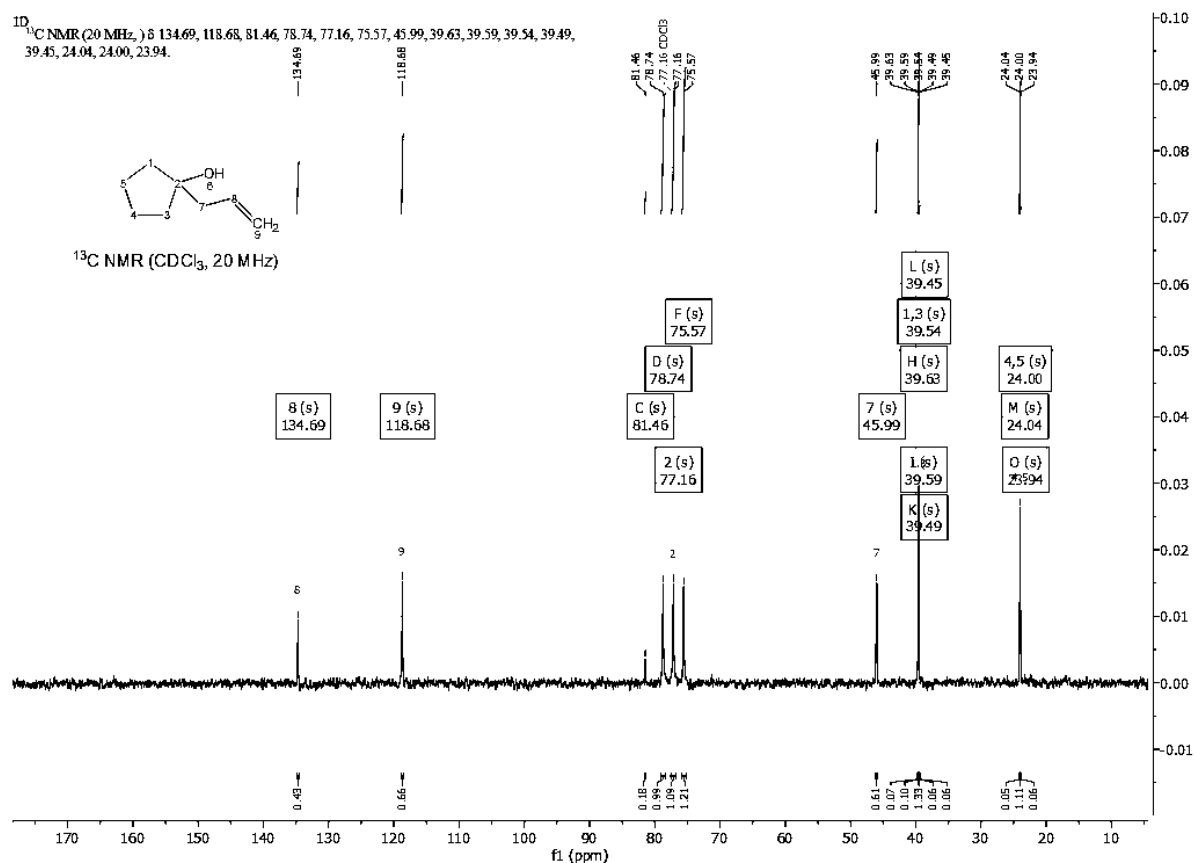


Abbildung 230: ¹³C NMR-Spektrum von 1-Allylcyclopentan-1-ol (O4).

Cyclohexanon-Umsetzung

Tabelle 120: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die *in situ* Erzeugung und Umsetzung von Allylzinkbromid mit 0,28 M Cyclohexanon in einer One-Pot Saytzeff-Reaktion im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Reaktionspartner und Konzentration	Allylbromid: 0,5 mol/l Cyclohexanon: 0,28 mol/l
Thermostatbadtemperatur	25 °C
Flussrate	6,6 ml/min
Verweilzeit	2,0 min

1-Allylcyclohexan-1-ol

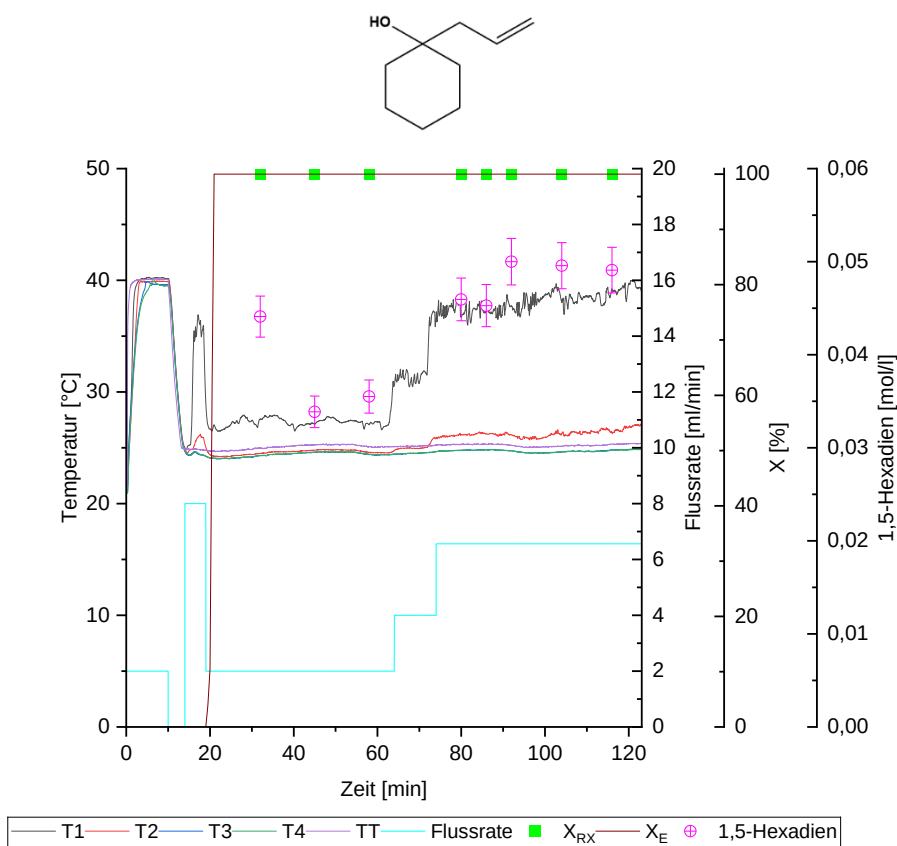


Abbildung 231: Temperaturverlauf für die Umsetzung von 0,5 M Allylbromid mit 0,28 M Cyclohexanon in einer One-Pot Saytzeff-Reaktion im Labormaßstab (O5).

1-Allylcyclohexan-1-ol (O5) wurde als farbloses Öl erhalten (Theoretische Masse: 11,20 g; Isolierte Masse: 9,69 g; Isolierte Ausbeute: 87 %). MS (EI): Kalkulierte Masse für C₉H₁₆O, 140,23; m/z gefunden: 122,45 (M⁺-H₂O); 99,30 (M⁺-Allyl); 81,30; 55,20; 43,20; 42,25; 41,20. ¹H NMR (CDCl₃ mit 0,05% v/v TMS, 80 MHz): δ= 5,91 (ddt, J= 14,8; 11,9; 7,4 Hz, 1H); 5,29-4,86 (m, 2H); 2,22 (dt, J= 7,4; 1,0 Hz, 2H); 1,76-1,31 (m, 10 H); 1,25 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 20 MHz): δ= 133,9; 118,8; 71,1; 46,8; 37,5; 25,9; 22,3 ppm.

Experimenteller Teil

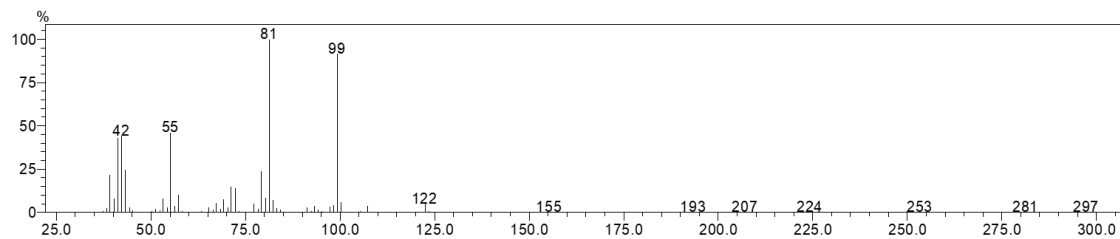


Abbildung 232: MS-Spektrum von 1-Allylcyclohexan-1-ol (O5).

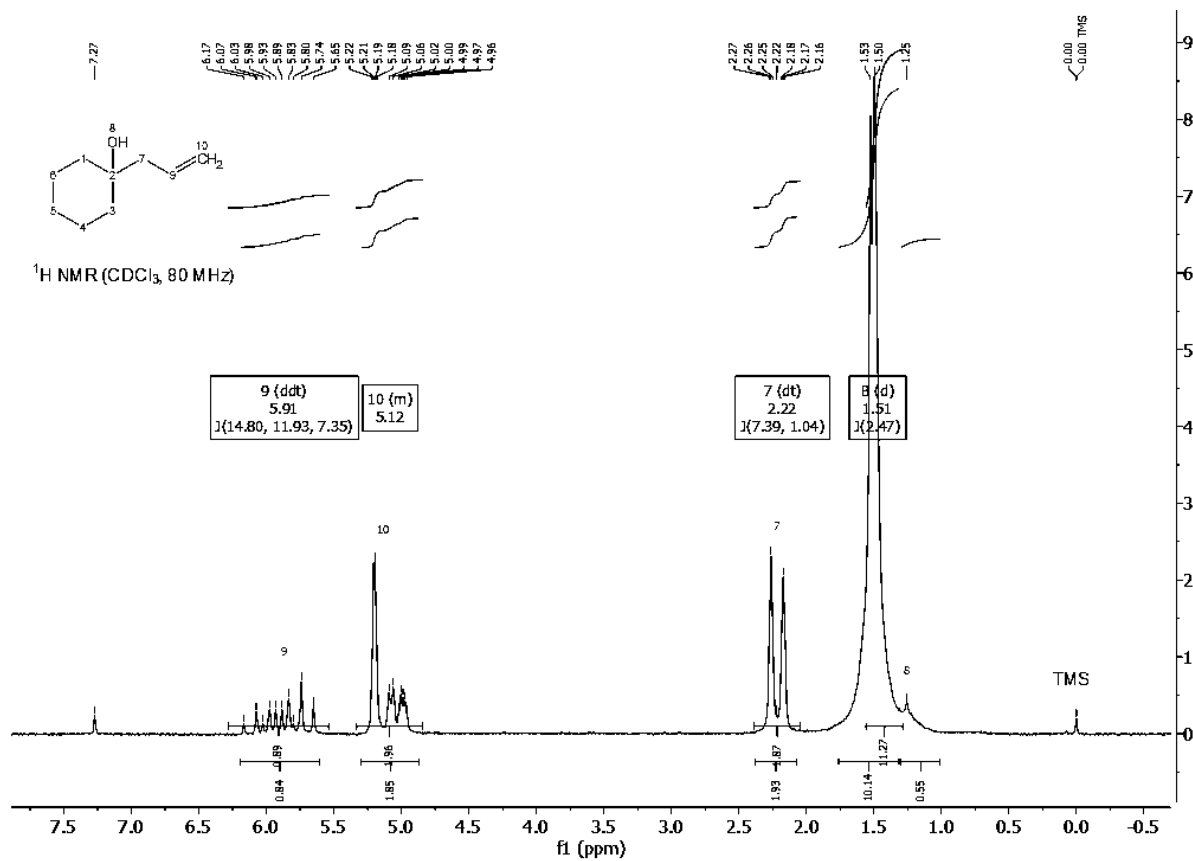


Abbildung 233: ¹H NMR-Spektrum von 1-Allylcyclohexan-1-ol (O5).

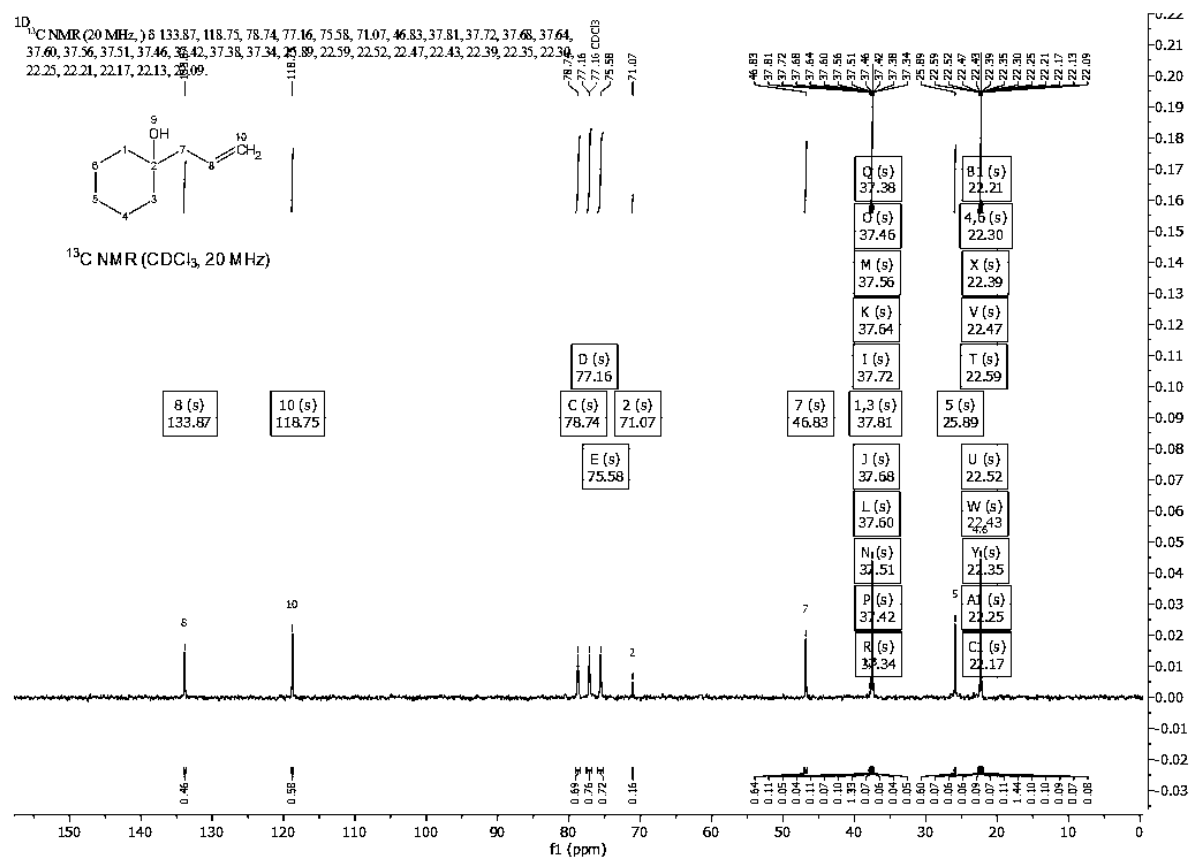


Abbildung 234: ¹³C NMR-Spektrum von 1-Allylcyclohexan-1-ol (O5).

Acetophenon-Umsetzung

Tabelle 121: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die *in situ* Erzeugung und Umsetzung von Allylzinkbromid mit 0,28 M Acetophenon in einer One-Pot Saytzeff-Reaktion im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Reaktionspartner und Konzentration	Allylbromid: 0,5 mol/l Acetophenon: 0,28 mol/l
Thermostatbadtemperatur	25 °C
Flussrate	6,6 ml/min
Verweilzeit	2,0 min

2-Phenylpent-4-en-2-ol

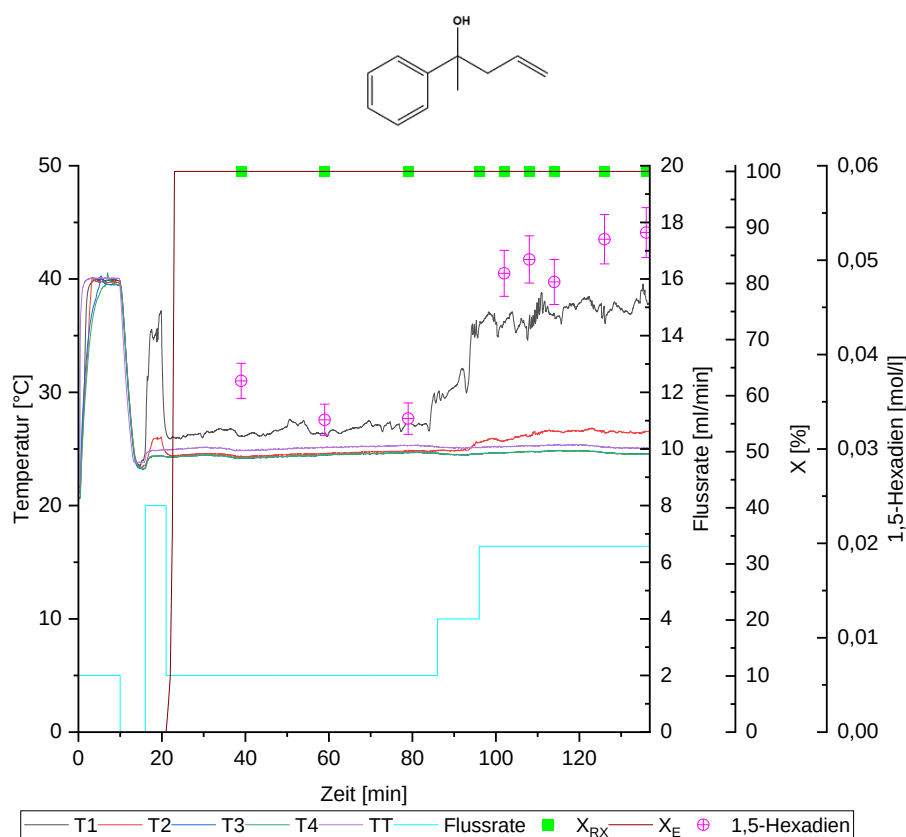


Abbildung 235: Temperaturverlauf für die Umsetzung von 0,5 M Allylbromid mit 0,28 M Acetophenon in einer One-Pot Saytzeff-Reaktion im Labormaßstab (O6).

2-Phenylpent-4-en-2-ol (O6) wurde als farbloses Öl erhalten (Theoretische Masse: 10,82 g; Isolierte Masse: 9,98 g; Isolierte Ausbeute: 92 %). MS (EI): Kalkulierte Masse für C₁₁H₁₄O, 162,23; m/z gefunden: 144,40 (M⁺-H₂O); 129,35; 121,30 (M⁺-Allyl); 105,25; 77,25; 43,20; 41,25. ¹H NMR (CDCl₃ mit 0,05% v/v TMS, 80 MHz): δ= 7,57-7,16 (m, 5H); 5,93-5,35 (m, 1H); 5,30-4,93 (m, 2H); 2,89-2,26 (m, 2H); 2,03 (s, 1H); 1,55 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 20 MHz): δ= 147,8; 133,8; 128,3; 126,8; 124,9; 119,6; 73,6; 48,6; 30,0 ppm.

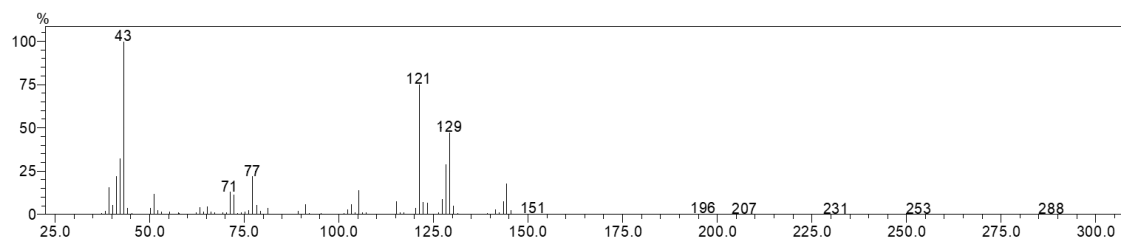


Abbildung 236: MS-Spektrum von 2-Phenylpent-4-en-2-ol (O6).

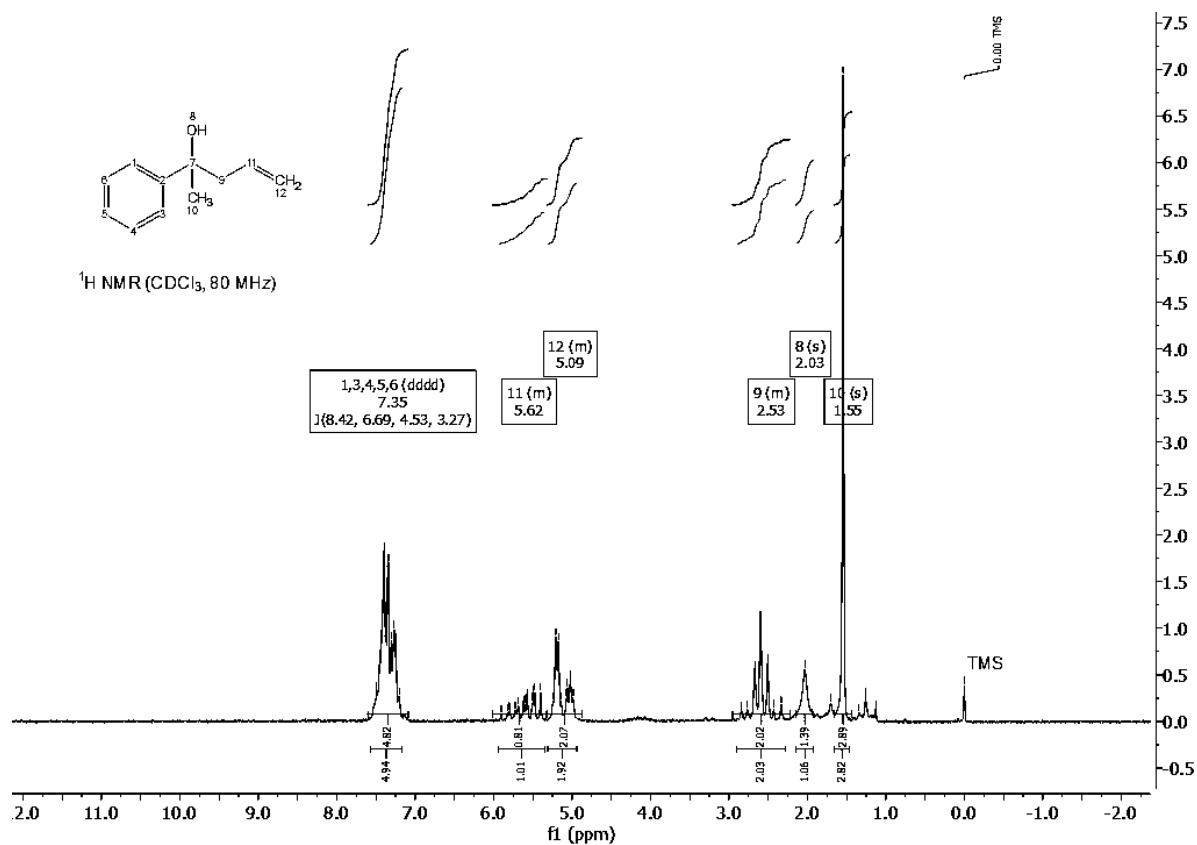


Abbildung 237: ¹H NMR-Spektrum von 2-Phenylpent-4-en-2-ol (O6).

Experimenteller Teil

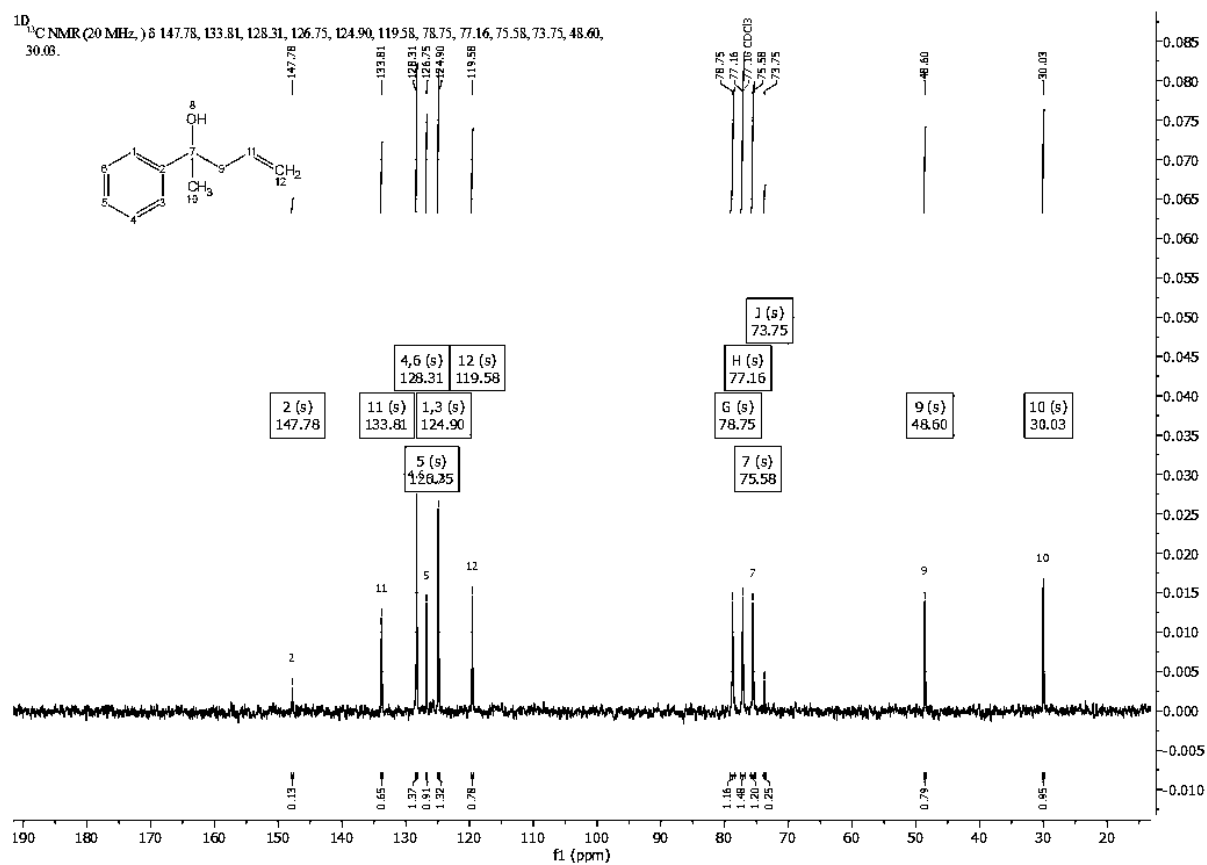


Abbildung 238: ^{13}C NMR-Spektrum von 2-Phenylpent-4-en-2-ol (O6).

Acetophenon-Umsetzung

Tabelle 122: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die *in situ* Erzeugung und Umsetzung von Allylzinkbromid mit 1,36 M Acetophenon in einer One-Pot Saytzeff-Reaktion im Labormaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Reaktionspartner und Konzentration	Allylbromid: 2,0 mol/l Acetophenon: 1,36 mol/l
Thermostatbadtemperatur	15 °C
Flussrate	6,6 ml/min
Verweilzeit	2,0 min

2-Phenylpent-4-en-2-ol

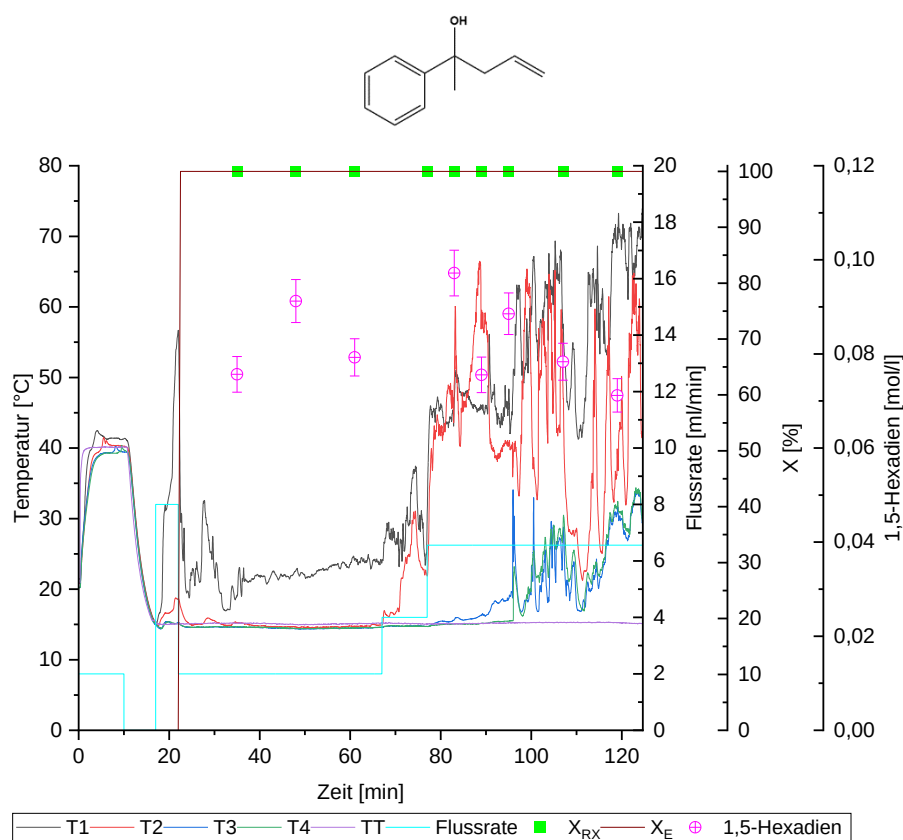


Abbildung 239: Temperaturverlauf für die Umsetzung von 2,0 M Allylbromid mit 1,36 M Acetophenon in einer One-Pot Saytzeff-Reaktion im Labormaßstab (OH1).

2-Phenylpent-4-en-2-ol (OH1) wurde als farbloses Öl erhalten (Theoretische Masse: 58,58 g; Isolierte Masse: 48,67 g; Isolierte Ausbeute: 83 %). MS (EI): Kalkulierte Masse für C₁₁H₁₄O, 162,23; m/z gefunden: 144,40 (M⁺-H₂O); 129,35; 121,30 (M⁺-Allyl); 105,25; 77,25; 43,20; 41,20. ¹H NMR (CDCl₃ mit 0,05% v/v TMS, 80 MHz): δ= 7,60-7,15 (m, 5H); 5,92-5,35 (m, 1 H); 5,28-4,92 (m, 2H); 2,88-2,29 (m, 2H); 2,00 (s, 1H); 1,55 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 20 MHz): δ= 147,8; 133,8; 128,3; 126,8; 124,9; 119,6; 73,8; 48,6; 30,0 ppm.

Experimenteller Teil

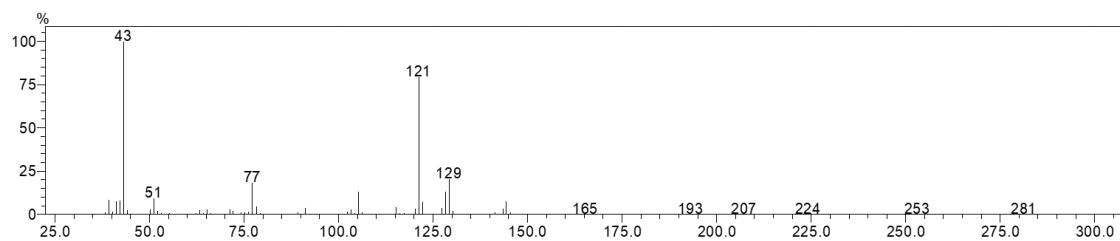


Abbildung 240: MS-Spektrum von 2-Phenylpent-4-en-2-ol (OH1).

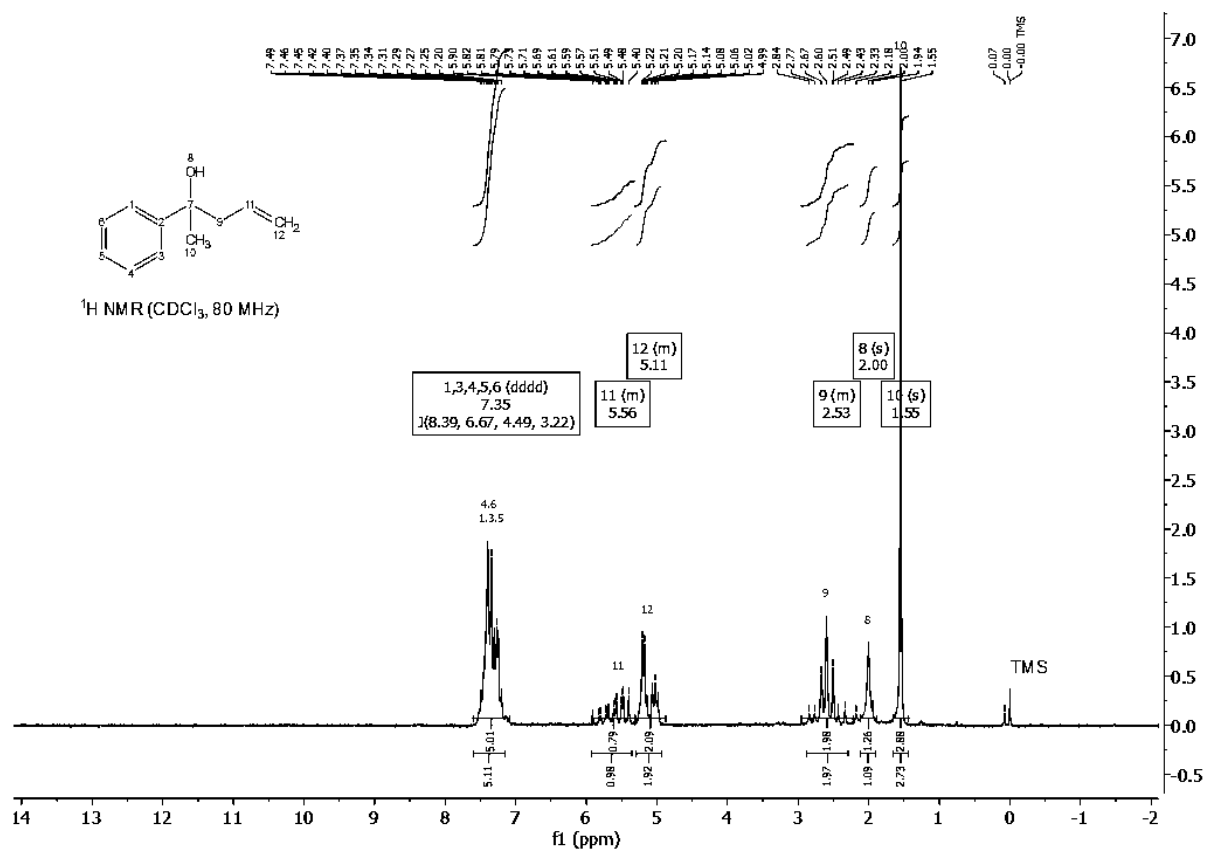


Abbildung 241: ¹H NMR-Spektrum von 2-Phenylpent-4-en-2-ol (OH1).

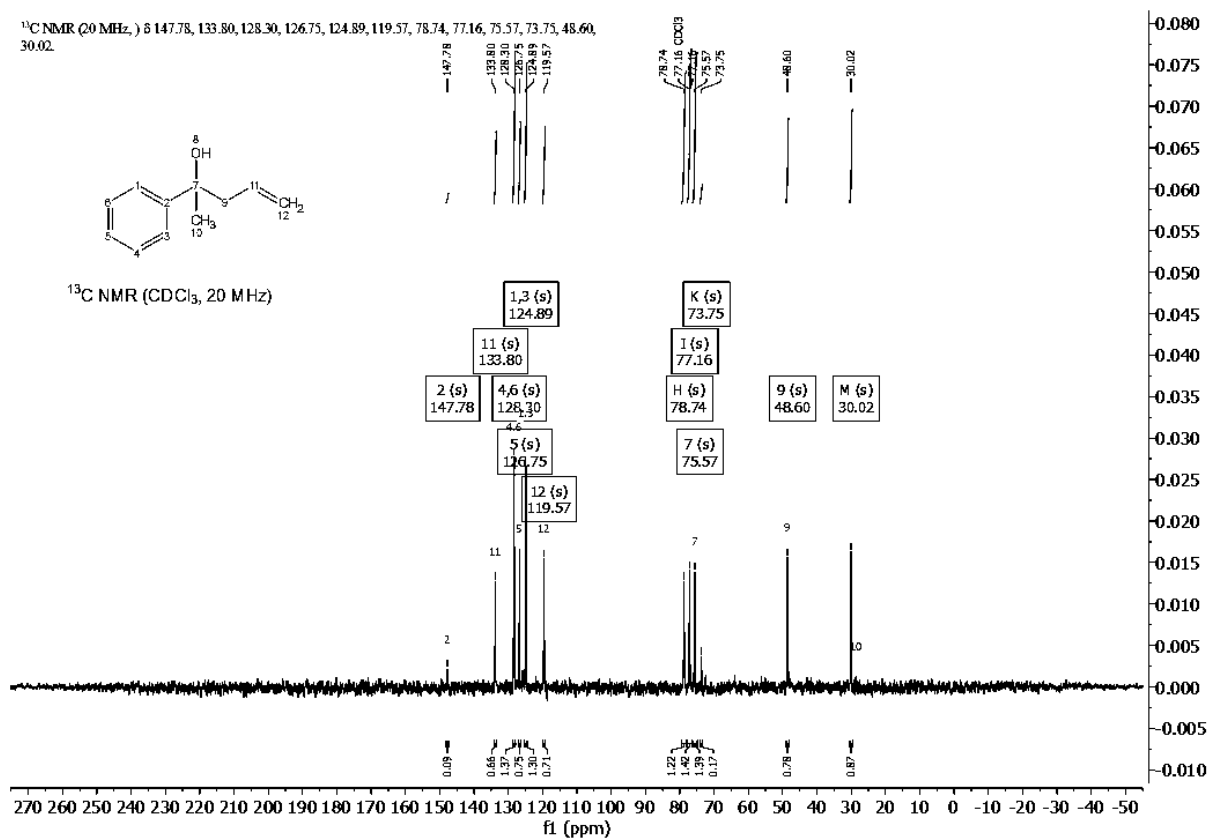


Abbildung 242: ¹³C NMR-Spektrum von 2-Phenylpent-4-en-2-ol (OH1).

10.7.2 Kontinuierliche Saytzeff-Reaktion in einer One-Pot Umsetzung im Pilotmaßstab

Acetophenon-Umsetzung

Tabelle 123: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die *in situ* Erzeugung und Umsetzung von Allylzinkbromid mit 0,28 M Acetophenon in einer One-Pot Saytzeff-Reaktion im Pilotmaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Reaktionspartner und Konzentration	Allylbromid: 0,5 mol/l Acetophenon: 0,28 mol/l
Thermostatbadtemperatur	20 °C
Flussrate	220 ml/min
Verweilzeit	2,0 min

2-Phenylpent-4-en-2-ol

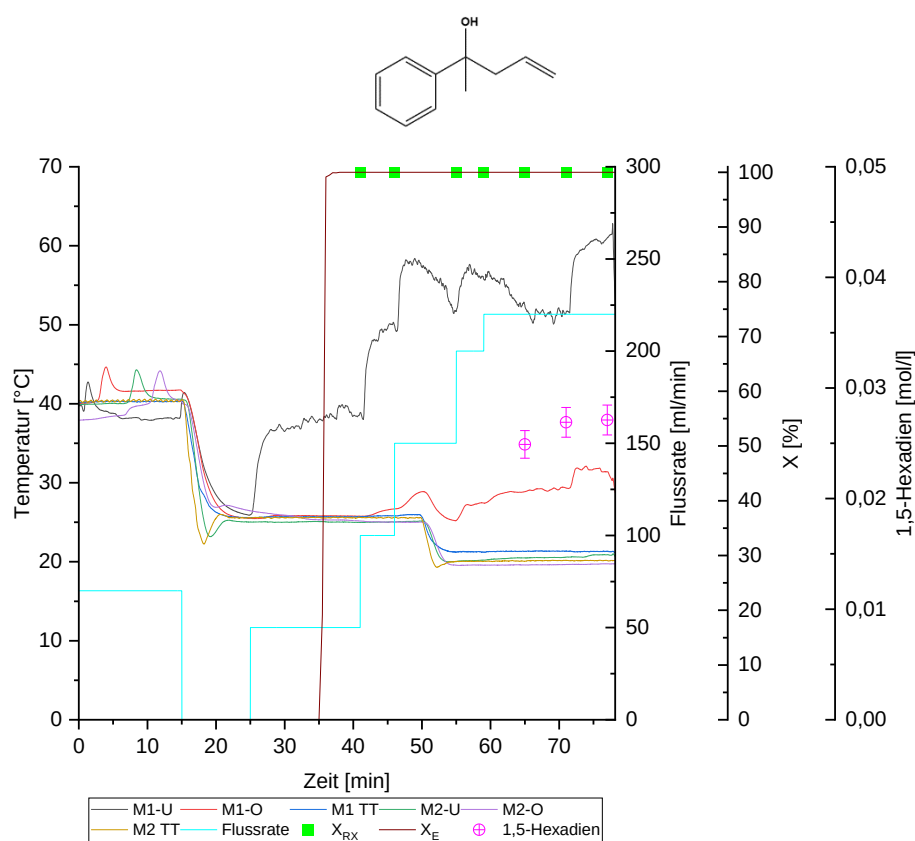


Abbildung 243: Temperaturverlauf für die Umsetzung von 0,5 M Allylbromid mit 0,28 M Acetophenon in einer One-Pot Saytzeff-Reaktion im Pilotmaßstab (OP1).

2-Phenylpent-4-en-2-ol (OP1) wurde als farbloses Öl erhalten (Theoretische Masse: 14,14 g; Isolierte Masse: 12,30 g; Isolierte Ausbeute: 87 %). MS (EI): Kalkulierte Masse für C₁₁H₁₄O, 162,23; m/z gefunden: 144,40 (M⁺-H₂O); 129,35; 121,30 (M⁺-Allyl); 105,25; 77,25; 43,20; 41,25. ¹H NMR (CDCl₃ mit 0,05% v/v TMS, 80 MHz): δ= 7,55-7,12 (m, 5H); 5,94-5,34 (m, 1H); 5,28-4,93 (m, 2H); 2,93-2,27 (m, 2H); 1,98 (s, 1H); 1,54 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 20 MHz): δ= 147,8; 133,8; 128,3; 126,8; 124,9; 119,6; 73,8; 48,6; 30,0 ppm.

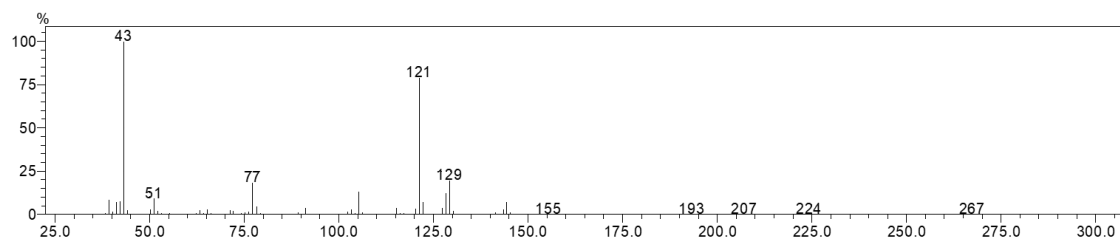


Abbildung 244: MS-Spektrum von 2-Phenylpent-4-en-2-ol (OP1).

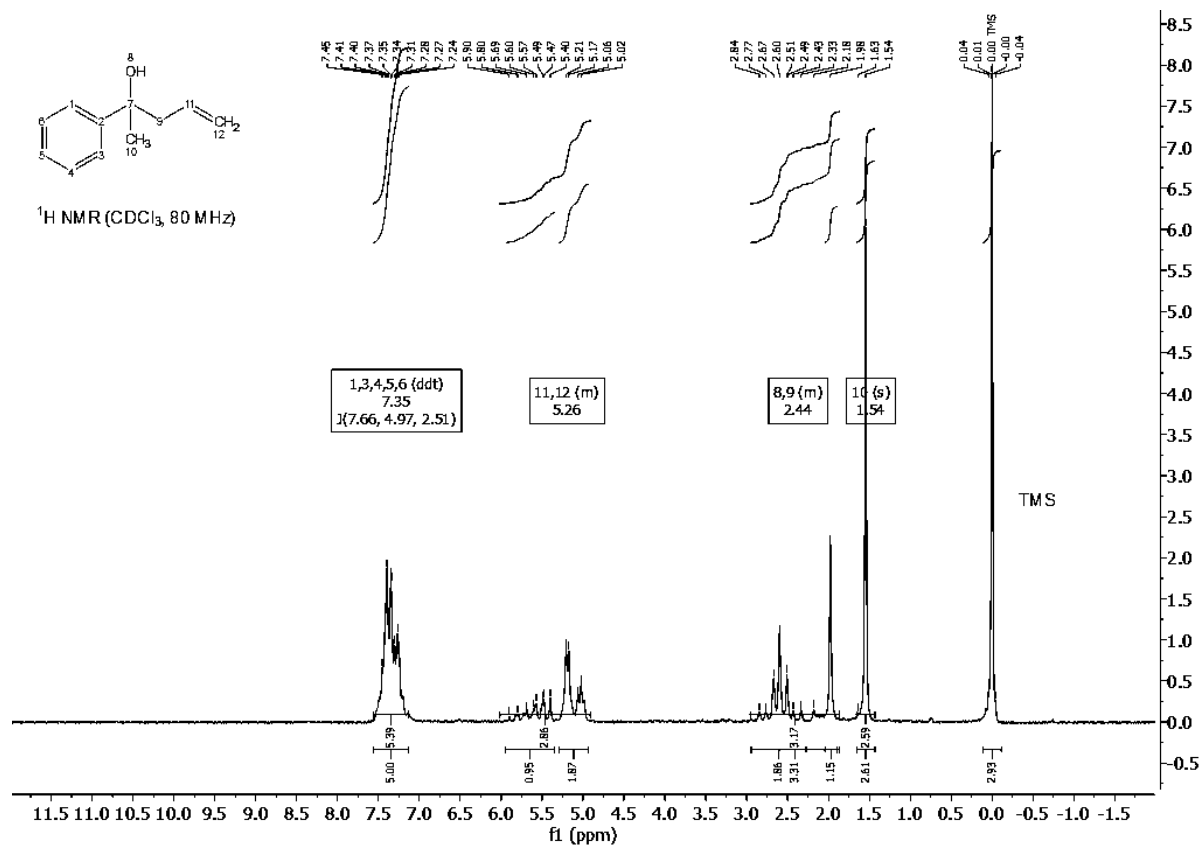


Abbildung 245: ¹H NMR-Spektrum von 2-Phenylpent-4-en-2-ol (OP1).

Experimenteller Teil

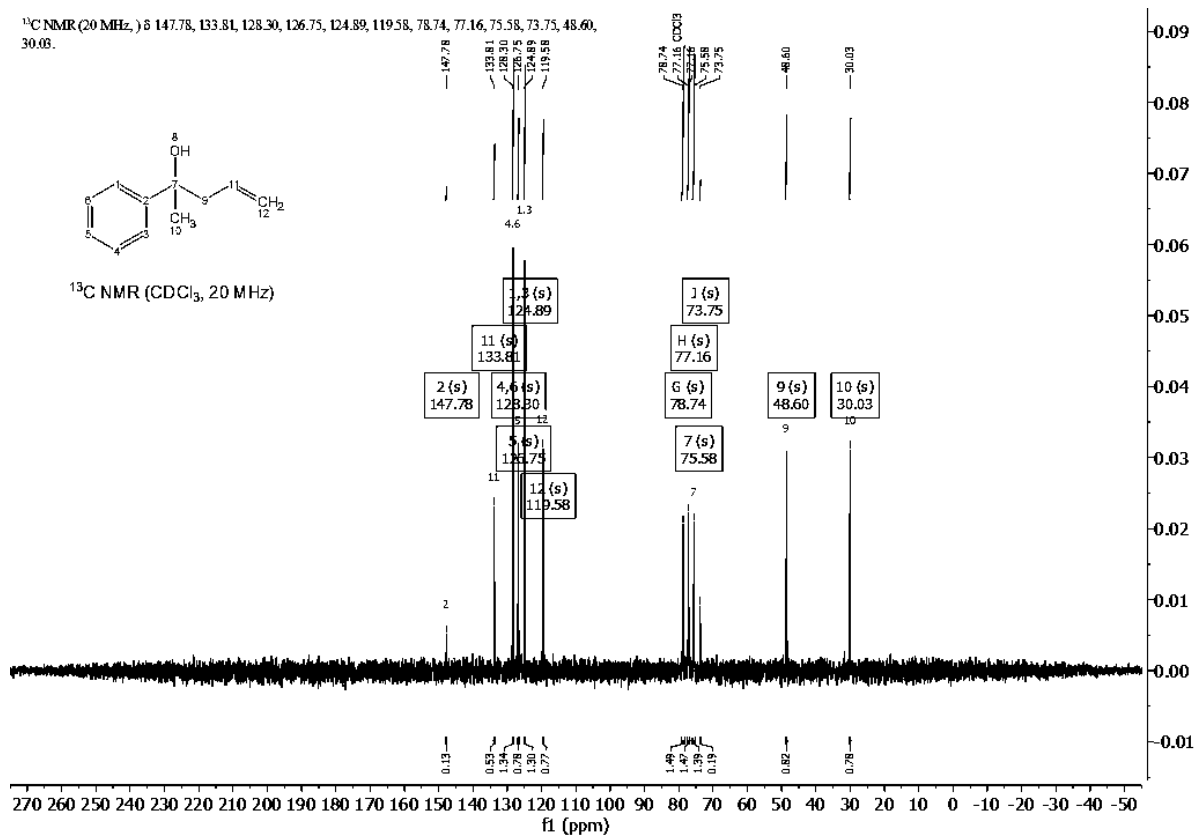


Abbildung 246: ¹³C NMR-Spektrum von 2-Phenylpent-4-en-2-ol (OP1).

2-Chlorbenzaldehyd-Umsetzung

Tabelle 124: Syntheseparameter für ausgewählten Parametersatz für die *in situ* Erzeugung und Umsetzung von Allylzinkbromid mit 0,28 M 2-Chlorbenzaldehyd in einer One-Pot Saytzeff-Reaktion im Pilotmaßstab.

Parameter	
Lösemittel	THF
Reaktionspartner und Konzentration	Allylbromid: 0,5 mol/l 2-Chlorbenzaldehyd: 0,28 mol/l
Thermostatbadtemperatur	20 °C
Flussrate	220 ml/min
Verweilzeit	2,0 min

1-(2-Chlorphenyl)but-3-en-1-ol

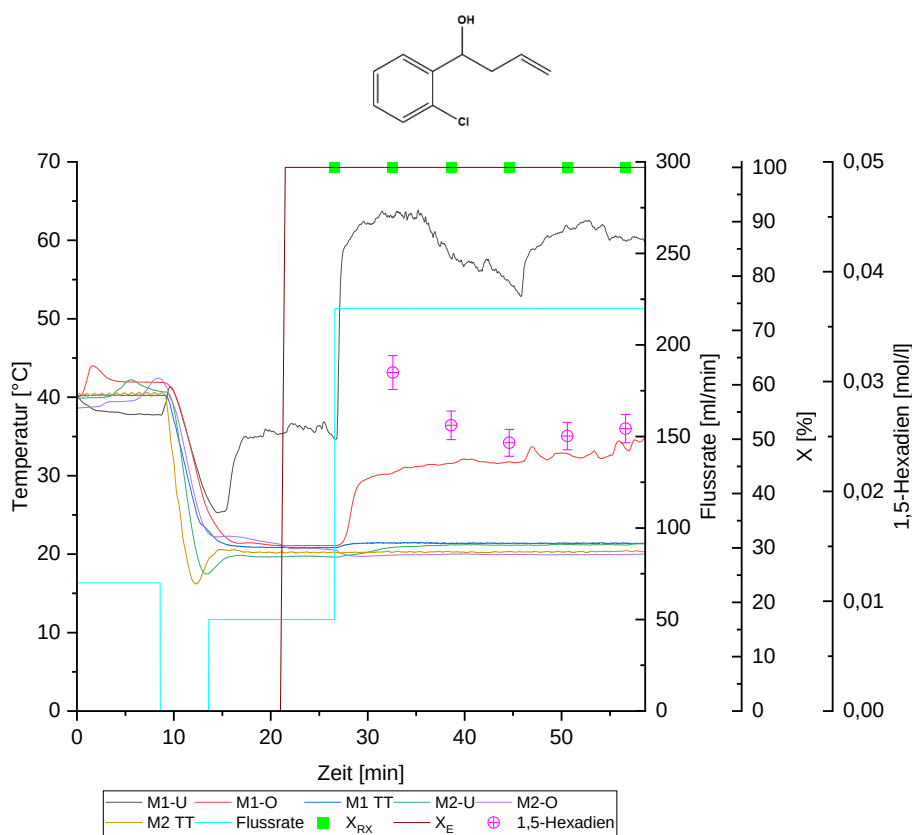


Abbildung 247: Temperaturverlauf für die Umsetzung von 0,5 M Allylbromid mit 0,28 M 2-Chlorbenzaldehyd in einer One-Pot Saytzeff-Reaktion im Pilotmaßstab (OP2).

1-(2-Chlorphenyl)but-3-en-1-ol (OP2) wurde als farbloses Öl erhalten (Theoretische Masse: 15,85 g; Isolierte Masse: 15,52 g; Isolierte Ausbeute: 98 %). MS (EI): Kalkulierte Masse für C₁₀H₁₁ClO, 182,65; m/z gefunden: 164,35 (M⁺-H₂O); 143,30; 141,30 (M⁺-Allyl); 115,25; 113,25; 77,20; 51,15; 39,15. ¹H NMR (CDCl₃ mit 0,05% v/v TMS, 80 MHz): δ= 7,69-7,04 (m, 4H); 6,17-5,59 (m, 1H); 5,39-4,97 (m, 3H); 2,84-2,22 (m, 2H); 2,08 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 20 MHz): δ= 141,3; 134,4; 131,8; 129,5; 128,6; 127,2; 127,1; 118,8; 69,7; 42,2 ppm.

Experimenteller Teil

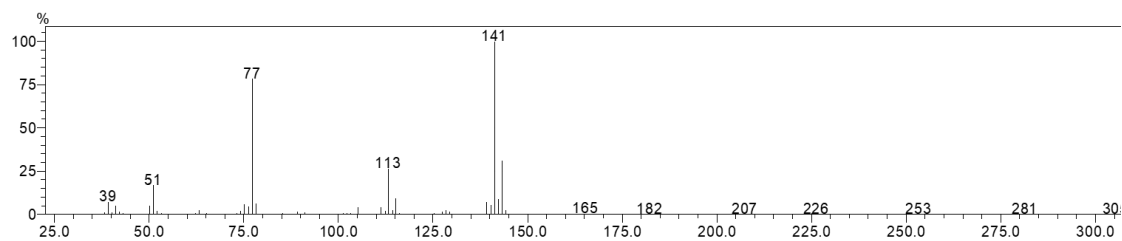


Abbildung 248: MS-Spektrum von 1-(2-Chlorphenyl)but-3-en-1-ol (OP2).

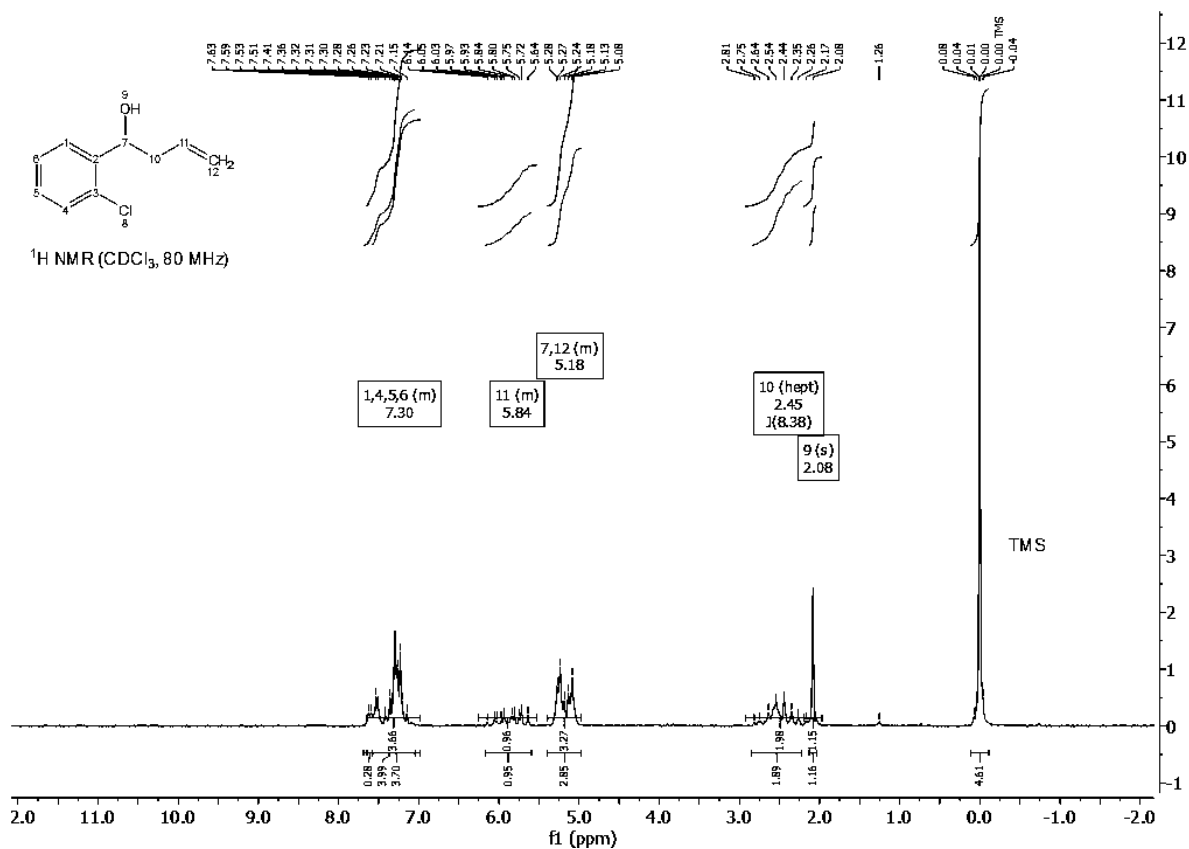


Abbildung 249: ¹H NMR-Spektrum von 1-(2-Chlorphenyl)but-3-en-1-ol (OP2).

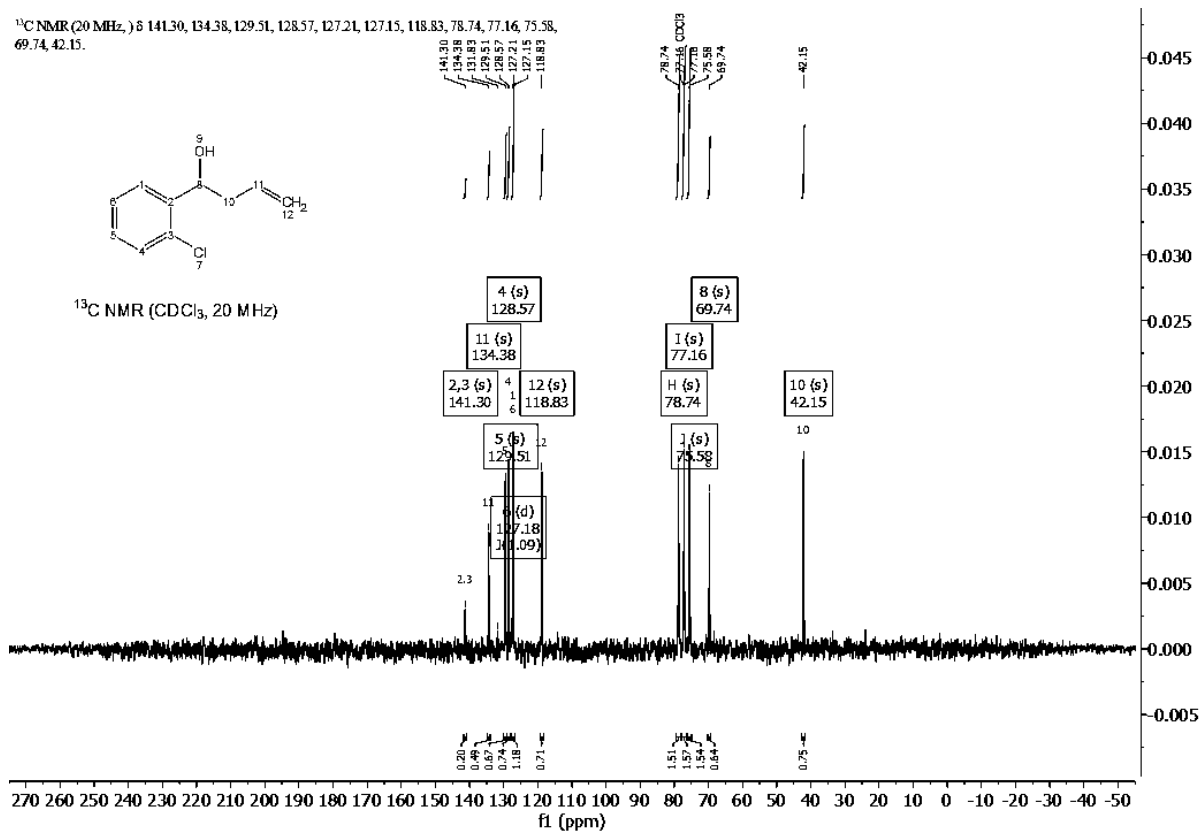


Abbildung 250: ¹³C NMR-Spektrum von 1-(2-Chlorphenyl)but-3-en-1-ol (OP2).

1 1 Anhang

11.1 Verweilzeit-Verteilungsmessung



Abbildung 251: Ungleichmäßige Durchströmung des Tracers bei der Verweilzeitverteilungsmessung im mit Zn-Granulat gepackten Pilotreaktor.

11.2 RZnX-Synthesen im Labor- und Pilotmaßstab

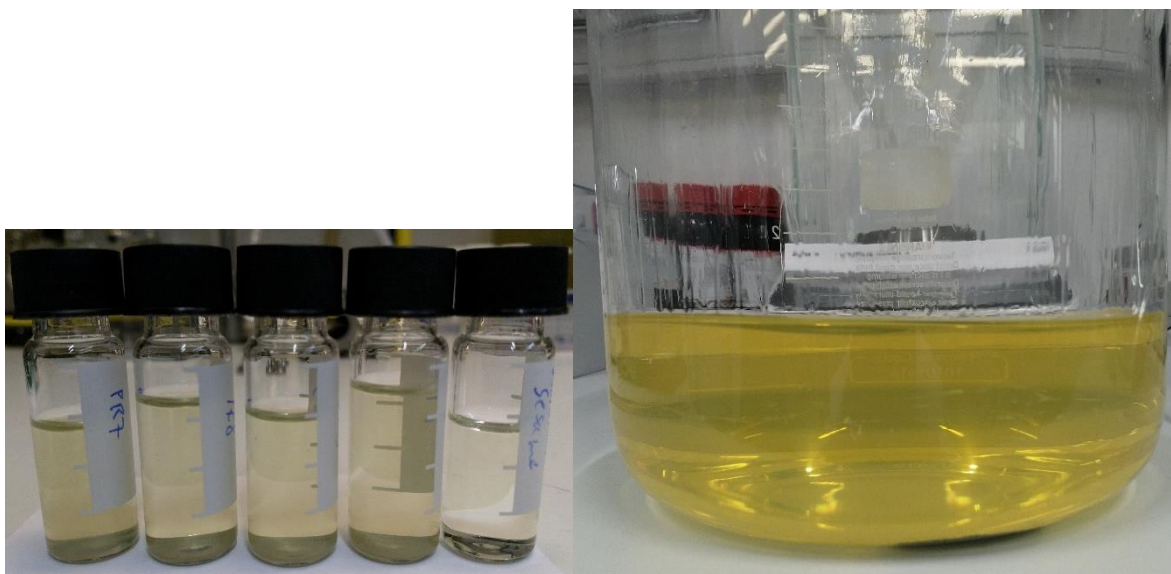


Abbildung 252: Proben während der Synthese von BenzylZnBr in THF im Labormaßstab (links) und ein Teil der gesammelten Fraktion der Synthese von BenzylZnBr in THF im Pilotmaßstab (rechts).



Abbildung 253: Gesammelte Fraktion der Synthese von 4-BrombenzylZnBr in THF im Labormaßstab (links) und gesammelte Fraktion sowie Proben während der Synthese von 4-Brom-2-fluorbenzylZnBr in THF im Labormaßstab (rechts).

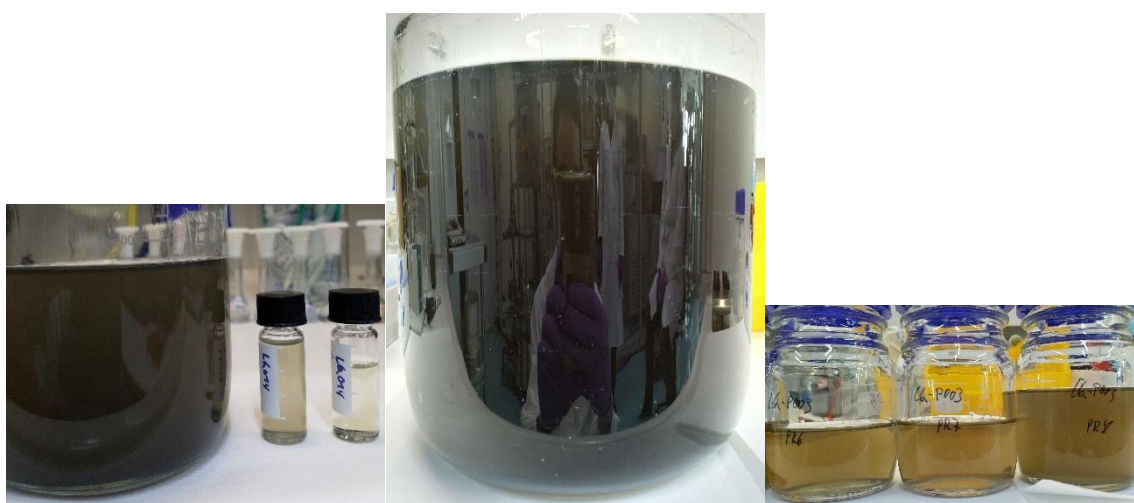


Abbildung 254: Gesammelte Fraktion sowie Proben während der Synthese von AllylZnBr in THF im Labormaßstab (links) und gesammelte Fraktion sowie Proben während der Synthese von AllylZnBr in THF im Pilotmaßstab (Mitte und rechts).



Abbildung 255: Gesammelte Fraktion sowie Proben während der Synthese von n-ButylZnI in THF im Labormaßstab.

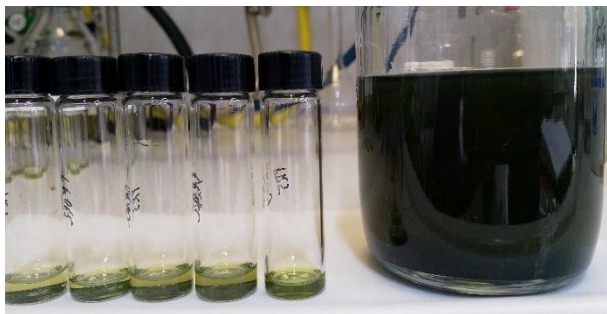


Abbildung 256: Gesammelte Fraktion sowie Proben während der Synthese von 2-Benzyloxy-2-oxoethylZnBr in THF im Labormaßstab.



Abbildung 257: Zink-Verbrauch (ca. 25 g) ohne die Verwendung der Zinknachführvorrichtung am Ende der Synthese von 2,4-DichlorbenzylZnCl in THF im Labormaßstab.



Abbildung 258: Gesammelte Fraktion (links) sowie Proben (rechts) während der Synthese von 2-CyanobenzylZnBr in THF im Pilotmaßstab.



Abbildung 259: Lochbildung zwischen Reaktormodul M1 und M2 bei der Synthese von 2-CyanobenzylZnBr in THF (P2) im Pilotreaktor.

11.3 Zielprodukte der RZnX-Umsetzung im Labor- und Pilotmaßstab



Abbildung 260: Isolierte Zielprodukte der zweistufigen Saytzeff-Umsetzung im Labormaßstab. Von links nach rechts: 1-(2-Chlorphenyl)but-3-en-1-ol (Z1), 1-(4-Bromphenyl)but-3-en-1-ol (Z2), 2-Phenylpent-4-en-2-ol (Z4), 1-Allylcyclohexan-1-ol (Z3).

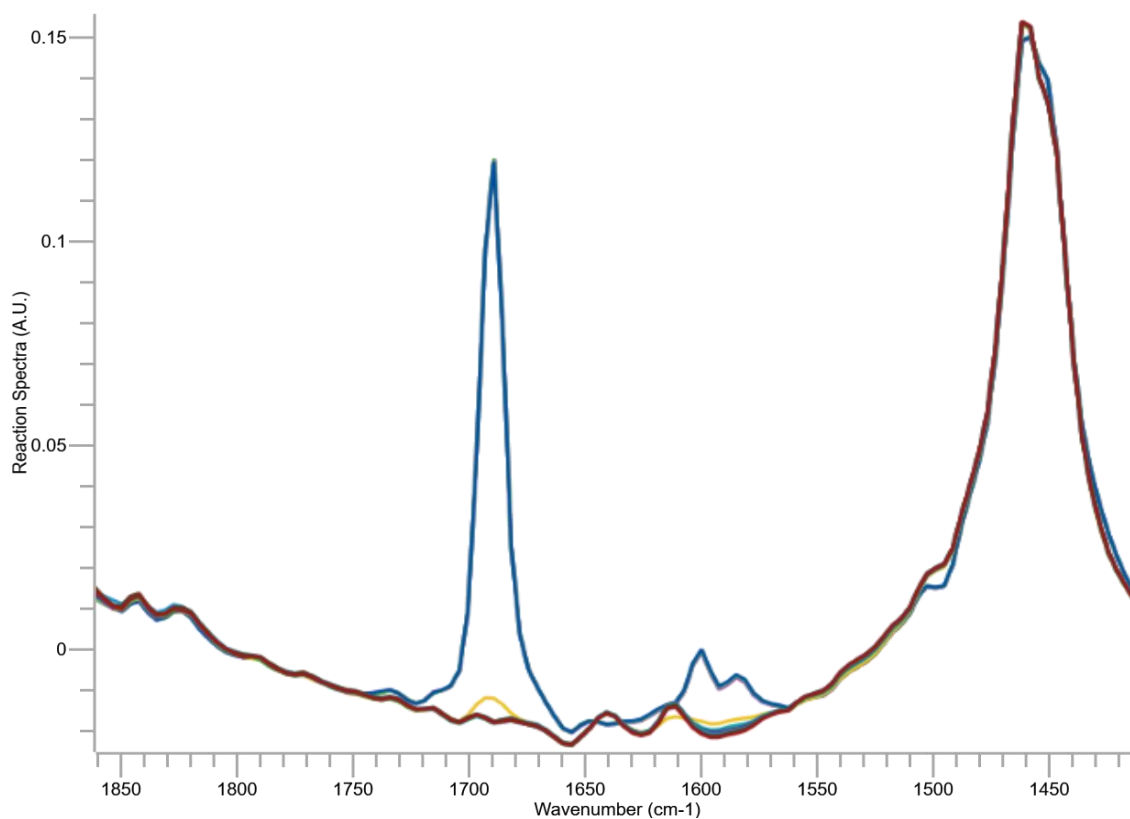


Abbildung 261: Beispielhaftes IR-Spektrum für die zweistufige Saytzeff-Umsetzung von Acetophenon im Labormaßstab (Z4). Auswertung der Bande bei 1690 cm⁻¹ mittels Software iC IR.



Abbildung 262: Isolierte Zielprodukte der One-Pot Saytzeff-Umsetzung im Labormaßstab. Von links nach rechts: 2-Phenylpent-4-en-2-ol (O6), 1-Allylcyclohexan-1-ol (O5), 1-Allylcyclopentan-1-ol (O4), 3-Ethylhex-5-en-3-ol (O3), 1-(2-Chlorphenyl)but-3-en-1-ol (O1), 1-(4-Bromphenyl)but-3-en-1-ol (O2).

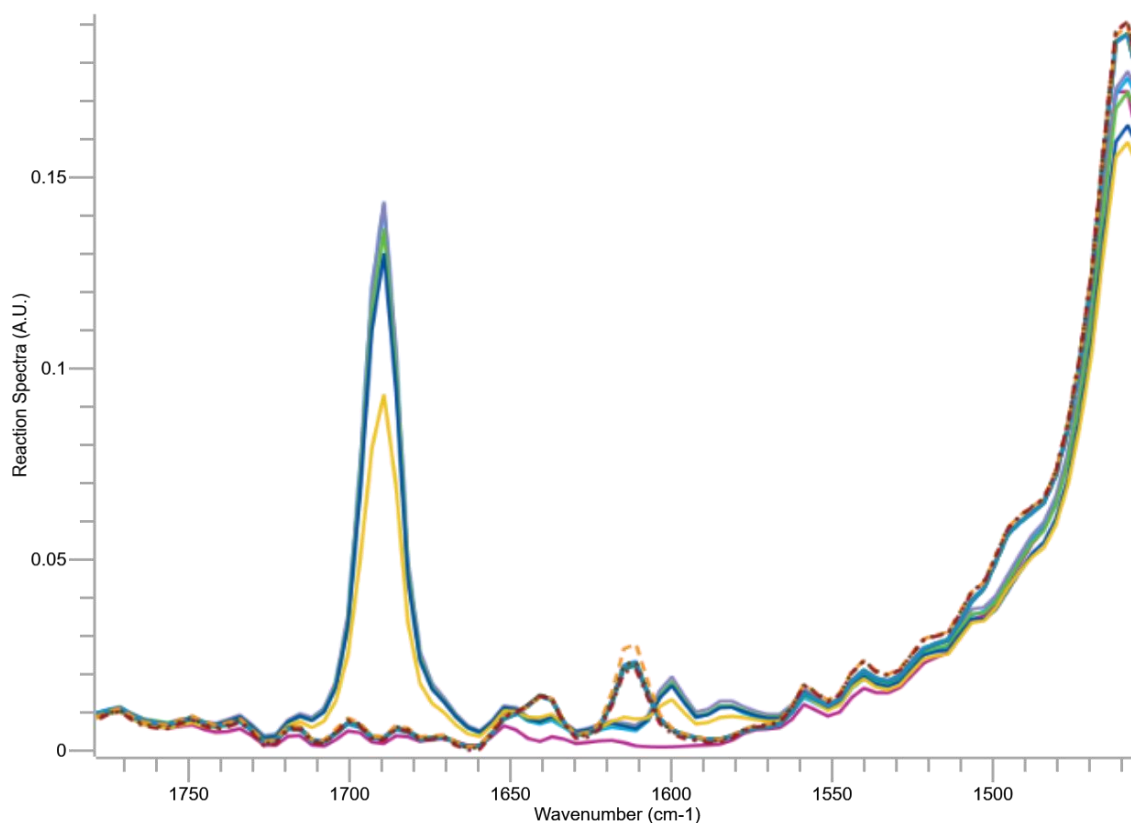


Abbildung 263: Beispielhaftes IR-Spektrum für die One-Pot Saytzeff-Umsetzung von Acetophenon im Labormaßstab (O6). Auswertung der Bande bei 1690 cm^{-1} mittels Software iC IR.



Abbildung 264: Isolierte Zielprodukte der hochkonzentrierten One-Pot Saytzeff-Umsetzung im Labormaßstab. Von links nach rechts: 2-Phenylpent-4-en-2-ol (OH1), 1-(2-Chlorphenyl)but-3-en-1-ol (OH2).

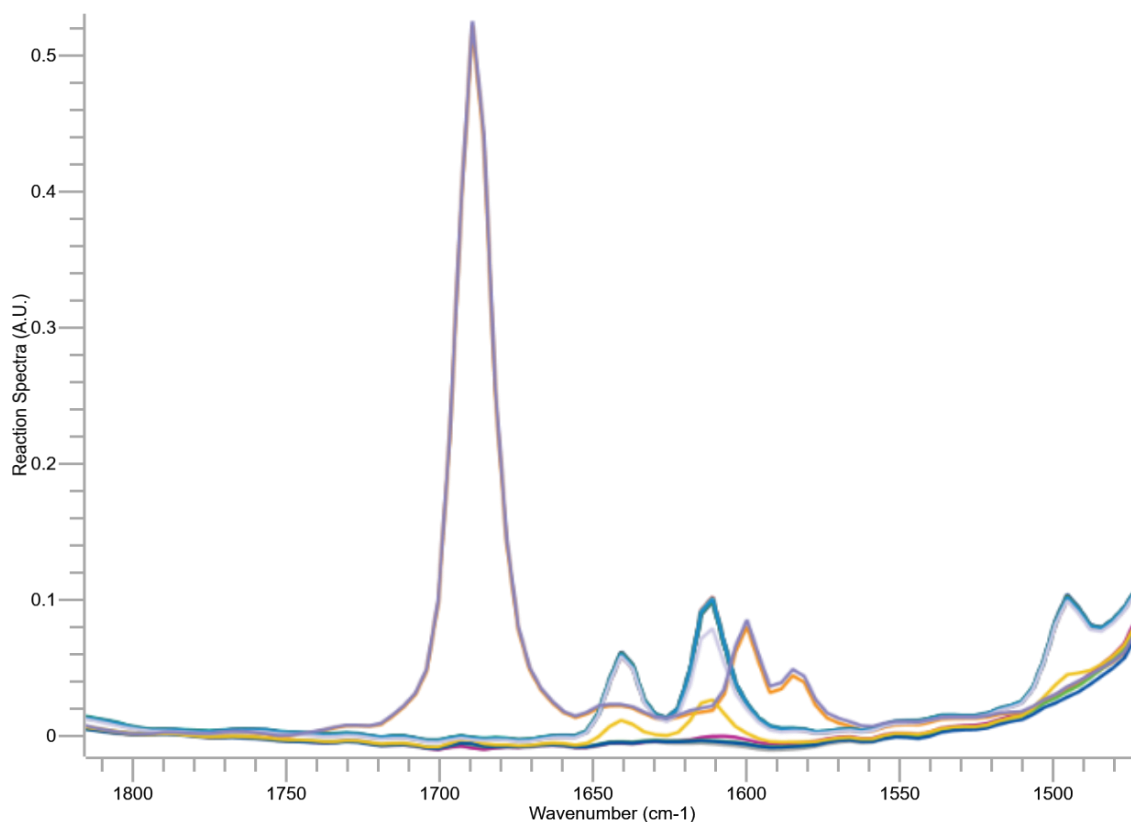


Abbildung 265: Beispielhaftes IR-Spektrum für die hochkonzentrierte One-Pot Saytzeff-Umsetzung von Acetophenon im Labormaßstab (OH1). Auswertung der Bande bei 1689 cm^{-1} mittels Software iC IR.



Abbildung 266: Isolierte Zielprodukte der One-Pot Saytzeff-Umsetzung im Pilotmaßstab. Von links nach rechts: 2-Phenylpent-4-en-2-ol (OP1), 1-(2-Chlorphenyl)but-3-en-1-ol (OP2).

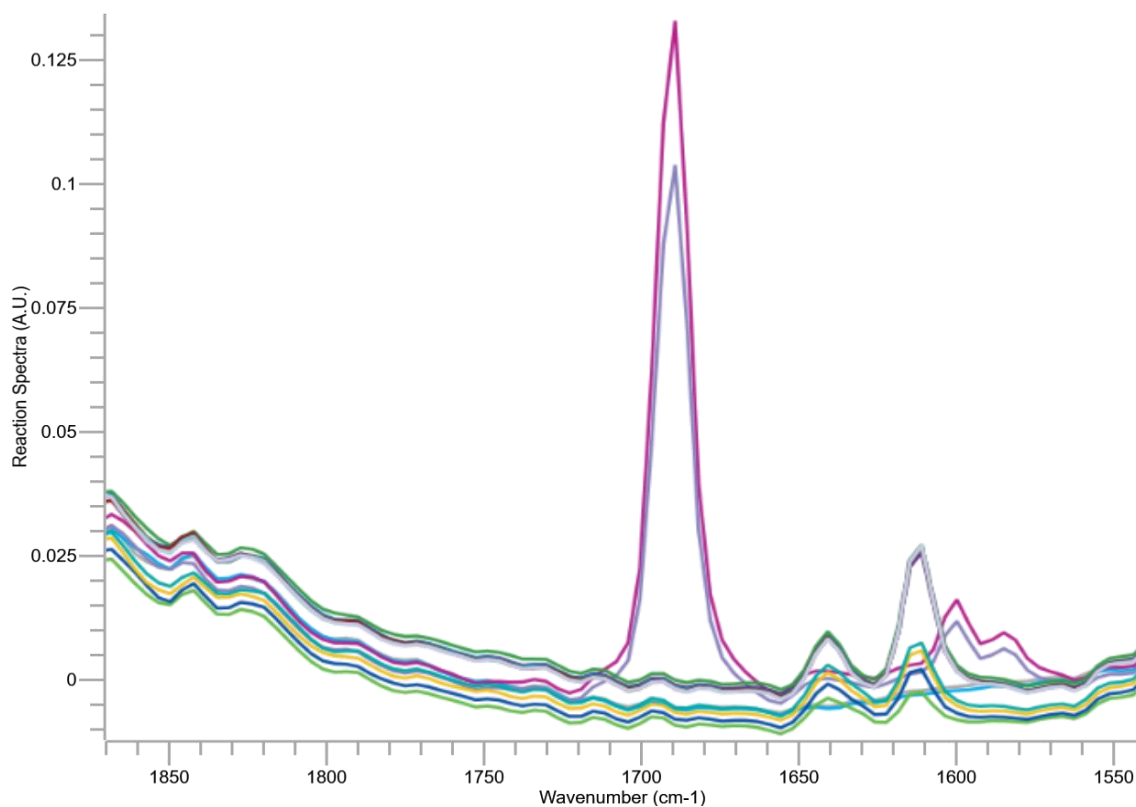


Abbildung 267: Beispielhaftes IR-Spektrum für die One-Pot Saytzeff-Umsetzung von Acetophenon im Pilotmaßstab (OP1). Auswertung der Bande bei 1690 cm^{-1} mittels Software iC IR.



Abbildung 268: Isolierte Zielprodukte der zweistufigen Negishi-Kreuzkupplung im Labormaßstab. Von links nach rechts: 4-Benzylbenzaldehyd (N1), 4-Benzylbenzaldehyd (NH1), Methyl-4-benzylbenzoat (NH2), Methyl-4-benzylbenzoat (N2).

11.4 Equipment der RZnX-Umsetzung

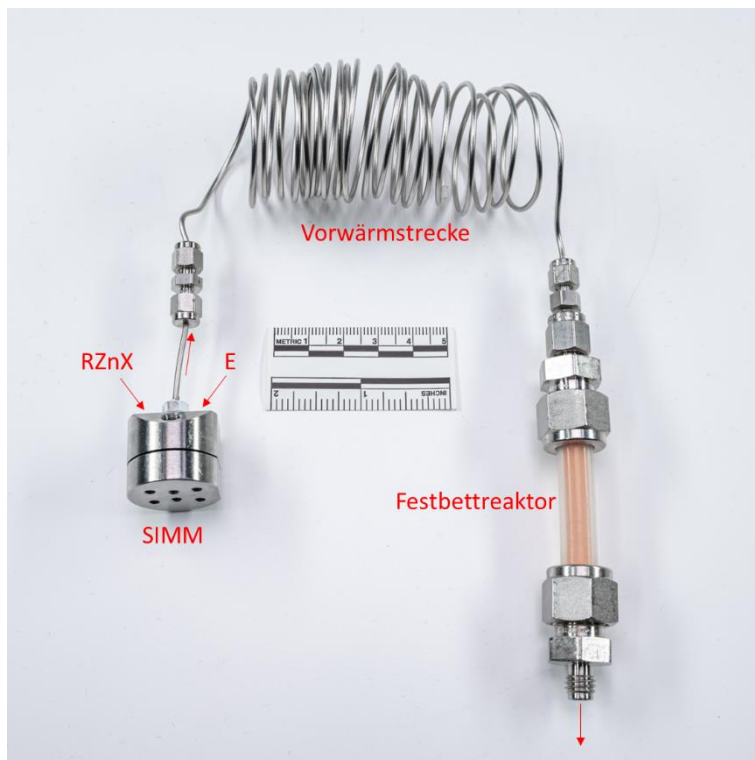


Abbildung 269: Mit Pd-Katalysator gefüllter Festbettreaktor inklusive vorgeschalteter SIMM und Vorwärmstrecke.

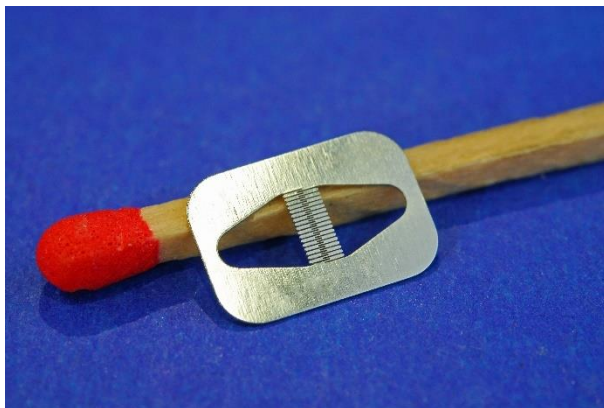


Abbildung 270: Inlay des SIMM und dessen Mischstruktur. Streichholz als Größenvergleich.



Abbildung 271: Nickelschaumfritten für katalysierte Umsetzungen in Festbettreaktoren.

11.5 Versuchsaufbau im Labor- und Pilotmaßstab

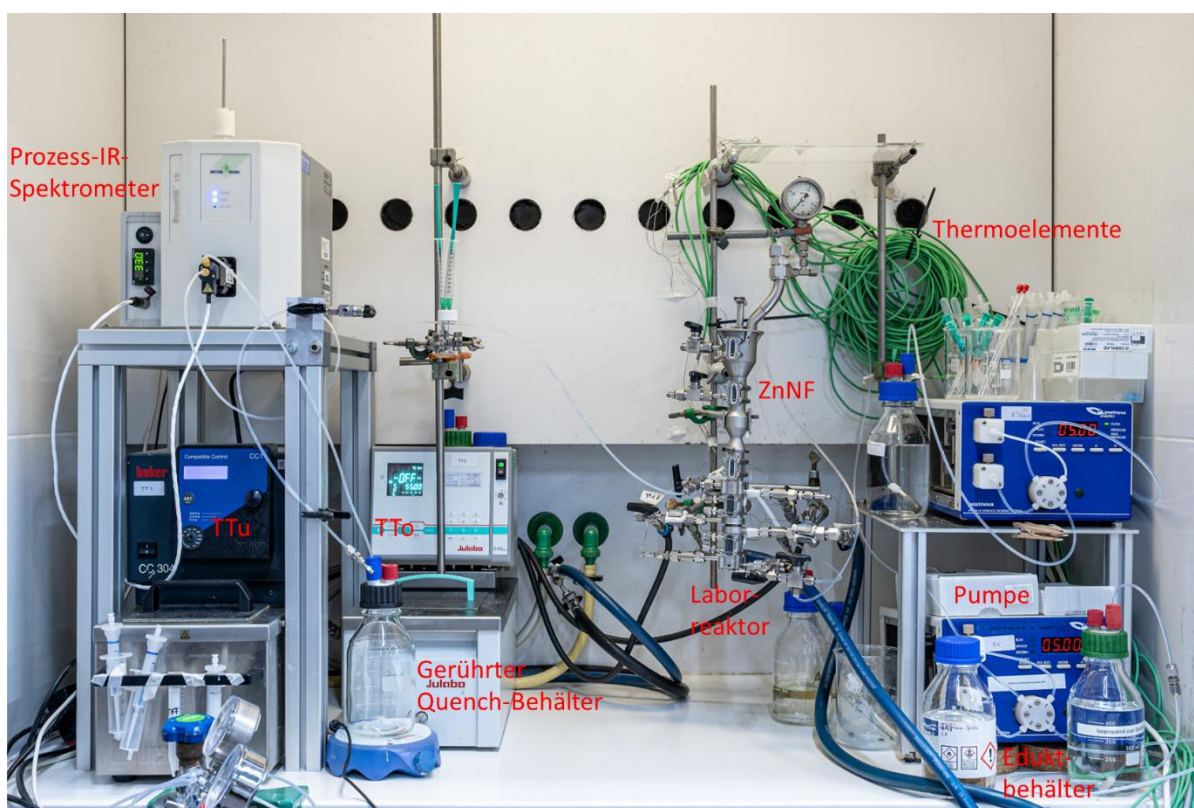


Abbildung 272: Versuchsaufbau der kontinuierlichen $RZnX$ -Synthese bzw. der One-Pot Saytzeff-Synthese im Labormaßstab.

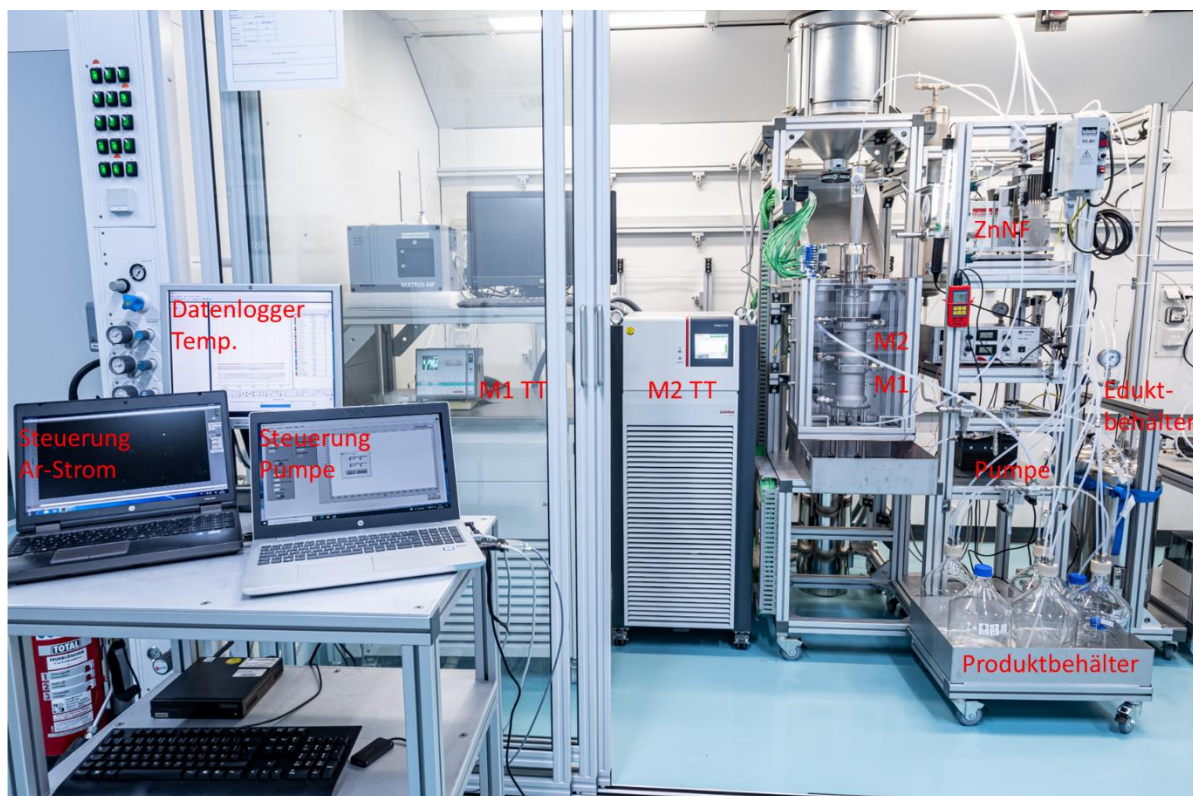


Abbildung 273: Versuchsaufbau der kontinuierlichen RZnX-Synthese bzw. der One-Pot Saytzeff-Synthese im Pilotmaßstab.

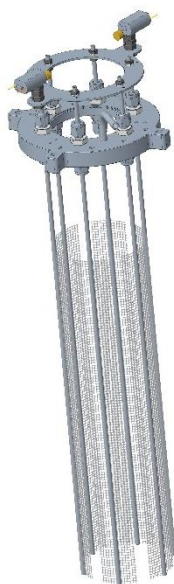


Abbildung 274: Kapillaren inklusive Gitter, die im Pilotreaktor im Zn-Bett liegen

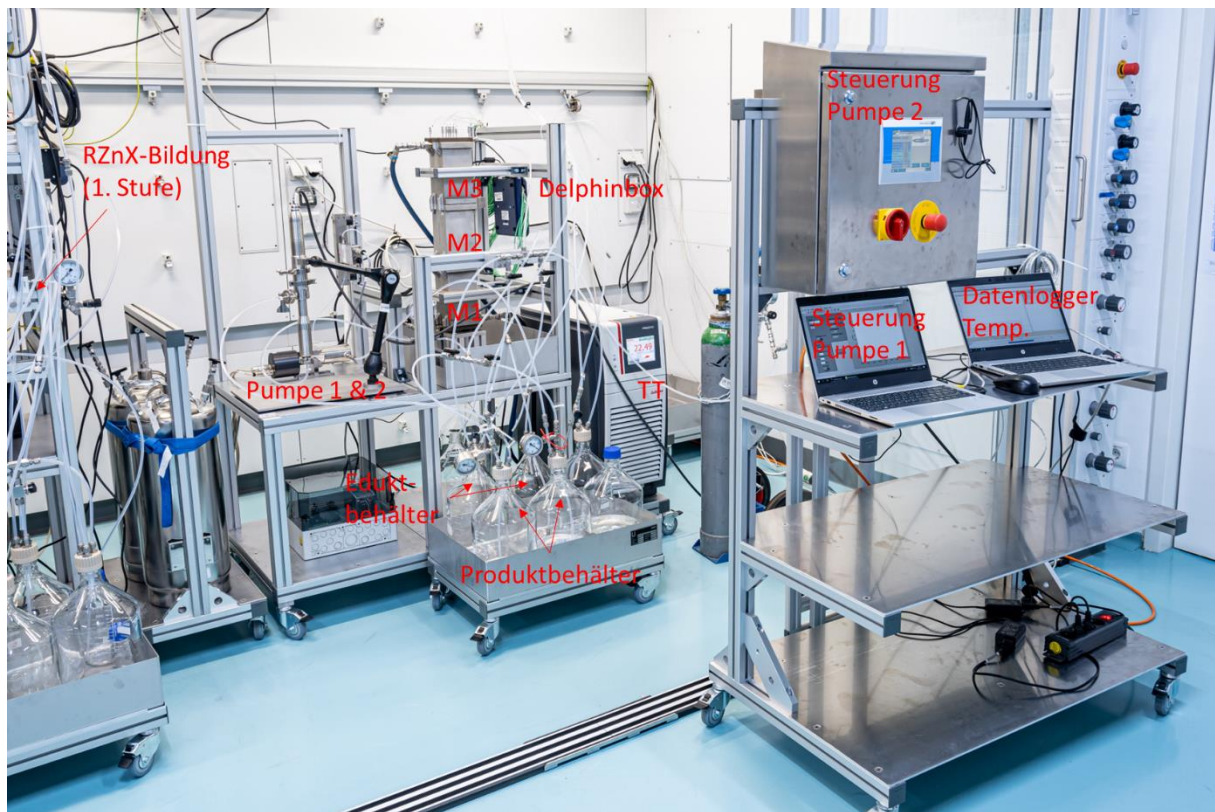


Abbildung 275: Versuchsaufbau der kontinuierlichen zweistufigen RZnX-Umsetzung im Pilotmaßstab.

1 2 Literatur

- (1) Jiménez-González, C.; Poechlauer, P.; Broxterman, Q. B.; Yang, B.-S.; Am Ende, D.; Baird, J.; Bertsch, C.; Hannah, R. E.; Dell’Orco, P.; Noorman, H.; *et al.* Key Green Engineering Research Areas for Sustainable Manufacturing: A Perspective from Pharmaceutical and Fine Chemicals Manufacturers. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 900–911.
- (2) Hartman, R. L.; McMullen, J. P.; Jensen, K. F. Deciding whether to go with the flow: evaluating the merits of flow reactors for synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7502–7519.
- (3) Pollak, P. *Fine chemicals: The industry and the business*, 2nd ed.; Wiley: Weinheim, 2011.
- (4) Pro Generika e.V. *Where do our active pharmaceutical ingredients come from? - A world map of API production*, 2020.
- (5) Knowledge Sourcing Intelligence. Global Organometallics Market Size, Share, Opportunities, And Trends By Type (Organotins, Organolithiums, Organoaluminiums, Organozinc, Others), By End-Use Industry (Agriculture, Electronics, Automotive, Pharmaceuticals, Others) And By Geography - Forecasts From 2025 To 2030. <https://www.knowledge-sourcing.com/report/global-organometallics-market> (accessed February 14, 2025).
- (6) Grand View Research. Organometallics Market Size, Share & Trends Analysis Report By Application, Regional Outlook, Competitive Strategies, And Segment Forecasts, 2019 To 2025. <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/organometallics-market#> (accessed February 14, 2025).
- (7) Morse, P. D.; Beingessner, R. L.; Jamison, T. F. Enhanced Reaction Efficiency in Continuous Flow. *Israel Journal of Chemistry* **2017**, *57*, 218–227.
- (8) Newman, S. G.; Jensen, K. F. The role of flow in green chemistry and engineering. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1456.
- (9) Mason, B. P.; Price, K. E.; Steinbacher, J. L.; Bogdan, A. R.; McQuade, D. T. Greener Approaches to Organic Synthesis Using Microreactor Technology. *ChemInform* **2007**, *38*.
- (10) Knochel, P.; Singer, R. D. Preparation and reactions of polyfunctional organozinc reagents in organic synthesis. *Chemical reviews* **1993**, *93*, 2117–2188.
- (11) Knochel, P. Stereoselective Reactions Mediated by Functionalized Diorganozinc. *Synlett* **1995**, *1995*, 393–403.
- (12) Erdik, E. *Organozinc reagents in organic synthesis*; New directions in organic and biological chemistry; CRC Press: Boca Raton, 1996.
- (13) Knochel, P., Ed. *Organozinc reagents: A practical approach*; The practical approach in chemistry series; Oxford University Press: Oxford, 1999.
- (14) Dilman, A. D.; Levin, V. V. Advances in the chemistry of organozinc reagents. *Tetrahedron Letters* **2016**, *57*, 3986–3992.
- (15) Magano, J.; Dunetz, J. R., Eds. *New Trends in Cross-Coupling: Theory and Applications: Recent Large-Scale Applications of Transition Metal-Catalyzed Couplings for the Synthesis of Pharmaceuticals*; The Royal Society of Chemistry, 2015.

- (16) Sämann, C.; Schade, M. A.; Yamada, S.; Knochel, P. Alkenylzinkreagentien mit Carbonylgruppen: Synthese durch direkte Metallinsertion und Umsetzungen mit Elektrophilen. *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9673–9677.
- (17) Yang, H.; Huang, D.; Wang, K.-H.; Xu, C.; Niu, T.; Hu, Y. Reaction of organozinc halides with aryl isocyanates. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2588–2593.
- (18) Schade, M. A.; Manolikakes, G.; Knochel, P. Preparation of primary amides from functionalized organozinc halides. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3648–3650.
- (19) Cao, Q.; Howard, J. L.; Wheatley, E.; Browne, D. L. Mechanochemical Activation of Zinc and Application to Negishi Cross-Coupling. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2018**, *57*, 11339–11343.
- (20) Hu, Z.; Wei, X.-J.; Handelsmann, J.; Seitz, A.-K.; Rodstein, I.; Gessner, V. H.; Gooßen, L. J. Coupling of Reformatsky Reagents with Aryl Chlorides Enabled by Ylide-Functionalized Phosphine Ligands. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2021**, *60*, 6778–6783.
- (21) Malakhov, V. Verbesserte Darstellung hochfunktionalisierter Zinkorganyle durch direkte Zink-Insertion und deren Anwendung in der Negishi-Kreuzkupplung, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, 2010.
- (22) Alonso, N.; Miller, L. Z.; de M. Muñoz, J.; Alcázar, J.; McQuade, D. T. Continuous Synthesis of Organozinc Halides Coupled to Negishi Reactions. *Adv Synth Catal* **2014**, *356*, 3737–3741.
- (23) Berton, M.; Huck, L.; Alcázar, J. On-demand synthesis of organozinc halides under continuous flow conditions. *Nature protocols* **2018**, *13*, 324–334.
- (24) Huck, L.; Berton, M.; La Hoz, A. de; Díaz-Ortiz, A.; Alcázar, J. Reformatsky and Blaise reactions in flow as a tool for drug discovery. One pot diversity oriented synthesis of valuable intermediates and heterocycles. *Green Chem.* **2017**, *19*, 1420–1424.
- (25) Abdiaj, I.; Cañellas, S.; Dieguez, A.; Linares, M. L.; Pijper, B.; Fontana, A.; Rodriguez, R.; Trabanco, A.; Palao, E.; Alcázar, J. End-to-End Automated Synthesis of C(sp³)-Enriched Drug-like Molecules via Negishi Coupling and Novel, Automated Liquid-Liquid Extraction. *Journal of medicinal chemistry* **2023**, *66*, 716–732.
- (26) Abdiaj, I.; Fontana, A.; Gomez, M. V.; La Hoz, A. de; Alcázar, J. Visible-Light-Induced Nickel-Catalyzed Negishi Cross-Couplings by Exogenous-Photosensitizer-Free Photocatalysis. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2018**, *57*, 8473–8477.
- (27) Abdiaj, I.; Horn, C. R.; Alcazar, J. Scalability of Visible-Light-Induced Nickel Negishi Reactions: A Combination of Flow Photochemistry, Use of Solid Reagents, and In-Line NMR Monitoring. *The Journal of organic chemistry* **2019**, *84*, 4748–4753.
- (28) Kremsmair, A.; Harenberg, J. H.; Schwärzer, K.; Hess, A.; Knochel, P. Preparation and reactions of polyfunctional magnesium and zinc organometallics in organic synthesis. *Chemical science* **2021**, *12*, 6011–6019.
- (29) Hafner, K.; Lehn, J.-M.; Rees, C. W.; v. Ragué Schleyer, P.; Trost, B. M.; Zahradník, R.; Blomberg, C. *The Barbier Reaction and Related One-Step Processes* 31; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 1993.

- (30) Manolikakes, G.; Schade, M. A.; Hernandez, C. M.; Mayr, H.; Knochel, P. Negishi cross-couplings of unsaturated halides bearing relatively acidic hydrogen atoms with organozinc reagents. *Organic letters* **2008**, *10*, 2765–2768.
- (31) Alcazar, J.; La Hoz, A. de; Díaz-Ortiz, A. Flow Chemistry in Drug Discovery. In *Green Synthetic Processes and Procedures*; Ballini, R., Ed.; The Royal Society of Chemistry, 2019; pp 53–78.
- (32) Gutmann, B.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. Continuous-flow technology—a tool for the safe manufacturing of active pharmaceutical ingredients. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2015**, *54*, 6688–6728.
- (33) Kockmann, N. A Brief History of Chemical Reactor and Reaction Technology. *Chemie Ingenieur Technik* **2019**, *91*, 941–952.
- (34) Porta, R.; Benaglia, M.; Puglisi, A. Flow Chemistry: Recent Developments in the Synthesis of Pharmaceutical Products. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 2–25.
- (35) Mascia, S.; Heider, P. L.; Zhang, H.; Lakerveld, R.; Benyahia, B.; Barton, P. I.; Braatz, R. D.; Cooney, C. L.; Evans, J. M. B.; Jamison, T. F.; *et al.* End-to-end continuous manufacturing of pharmaceuticals: integrated synthesis, purification, and final dosage formation. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2013**, *52*, 12359–12363.
- (36) Heider, P. L.; Born, S. C.; Basak, S.; Benyahia, B.; Lakerveld, R.; Zhang, H.; Hogan, R.; Buchbinder, L.; Wolfe, A.; Mascia, S.; *et al.* Development of a Multi-Step Synthesis and Workup Sequence for an Integrated, Continuous Manufacturing Process of a Pharmaceutical. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 402–409.
- (37) Valera, F. E.; Quaranta, M.; Moran, A.; Blacker, J.; Armstrong, A.; Cabral, J. T.; Blackmond, D. G. The flow's the thing.or is it? Assessing the merits of homogeneous reactions in flask and flow. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2478–2485.
- (38) Webb, D.; Jamison, T. F. Continuous flow multi-step organic synthesis. *Chemical science* **2010**, *1*, 675.
- (39) Bogdan, A. R.; Poe, S. L.; Kubis, D. C.; Broadwater, S. J.; McQuade, D. T. The continuous-flow synthesis of Ibuprofen. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2009**, *48*, 8547–8550.
- (40) Lee, H.-J.; Kim, H.; Kim, D.-P. From p-Xylene to Ibuprofen in Flow: Three-Step Synthesis by a Unified Sequence of Chemoselective C-H Metalations. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 11641–11645.
- (41) Snead, D. R.; Jamison, T. F. A three-minute synthesis and purification of ibuprofen: pushing the limits of continuous-flow processing. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 983–987.
- (42) Anderson, N. G. Using Continuous Processes to Increase Production. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 852–869.
- (43) Wiles, C.; Watts, P. Continuous process technology: a tool for sustainable production. *Green Chem* **2014**, *16*, 55–62.
- (44) Pijper, B.; Abdiaj, I.; Mazuela, J.; Linares, M. L.; Gómez, J. E.; Rodriguez, R.; Arquero, B. C.; Palao, E.; Cañellas, S.; Alcázar, J. Multistep and multivectorial assembly line library synthesis in flow. *Chem Catalysis* **2024**, *4*, 101118.
- (45) Behr, A.; Agar, D. W.; Jörissen, J.; Vorholt, A. J. *Einführung in die Technische Chemie*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2016.

- (46) Darvas, F.; Dormán, G.; Hessel, V.; Ley, S. V., Eds. *Flow chemistry*, 2nd Edition; De Gruyter Textbook Volume 1; De Gruyter: Berlin, 2021.
- (47) Wirth, T., Ed. *Microreactors in organic synthesis and catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2008.
- (48) Müller-Erlwein, E. *Chemische Reaktionstechnik*, 3., überarb. Aufl. 2015; SpringerLink Bücher; Springer Spektrum: Wiesbaden, 2015.
- (49) Kraume, M. *Transportvorgänge in der Verfahrenstechnik*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2012.
- (50) *Praxiswissen der chemischen Verfahrenstechnik: Handbuch für Chemiker und Verfahrensingenieure*, 2. bearbeitete und ergänzte Auflage; VDI-Buch; Springer-Verlag Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2010.
- (51) Darvas, F.; Dormán, G.; Hessel, V.; Ley, S. V., Eds. *Flow chemistry*, [2. rev. and exten. edition]; De Gruyter Textbook Volume 2; De Gruyter: Berlin, Boston, 2021.
- (52) Capaldo, L.; Wen, Z.; Noël, T. A field guide to flow chemistry for synthetic organic chemists. *Chemical science* **2023**, *14*, 4230–4247.
- (53) Elschenbroich, C. *Organometallchemie*, 6., überarbeitete Auflage; Teubner Studienbücher Chemie; Teubner: Wiesbaden, 2008.
- (54) Salzer, A., Ed. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry: Organometallic Compounds* 48; Wiley-VCH: Weinheim, 2012.
- (55) Krause, N. *Metallorganische Chemie: Selektive Synthesen mit metallorganischen Verbindungen*; Spektrum-Lehrbuch; Spektrum Akad. Verl.: Heidelberg, Berlin, 1996.
- (56) Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz, M.; Knochel, P. New Applications of Polyfunctional Organometallic Compounds in Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414–4435.
- (57) *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, 2003.
- (58) Ren, H.; Dunet, G.; Mayer, P.; Knochel, P. Highly diastereoselective synthesis of homoallylic alcohols bearing adjacent quaternary centers using substituted allylic zinc reagents. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 5376–5377.
- (59) Dunet, G.; Mayer, P.; Knochel, P. Highly diastereoselective addition of cinnamylzinc derivatives to alpha-chiral carbonyl compounds. *Organic letters* **2008**, *10*, 117–120.
- (60) Gawroński, J. K. Tandem reformatsky reactions of 2-bromopropionates in the presence of chlorotrimethylsilane. *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*, 2605–2608.
- (61) Negishi, E. Magical power of transition metals: past, present, and future (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2011**, *50*, 6738–6764.
- (62) Krasovskiy, A.; Malakhov, V.; Gavryushin, A.; Knochel, P. Efficient synthesis of functionalized organozinc compounds by the direct insertion of zinc into organic iodides and bromides. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2006**, *45*, 6040–6044.
- (63) Gössl, L.; Dahms, K.; Menges-Flanagan, G.; Maskos, M. Continuous Scalable Synthesis and Concentration Variation of Organozinc Compounds. *Org. Process Res. Dev.* **2024**, *28*, 2028–2040.
- (64) Huo, S. Highly efficient, general procedure for the preparation of alkylzinc reagents from unactivated alkyl bromides and chlorides. *Organic letters* **2003**, *5*, 423–425.

- (65) Zink | Sigma-Aldrich. <https://www.sigmaaldrich.com/DE/de/search/zink?focus=products&page=1&perpage=30&sort=relevance&term=Zink&type=product> (accessed March 13, 2025).
- (66) Hanada, E. M.; McShea, P. J.; Blum, S. A. Trimethylsilyl Chloride Aids in Solubilization of Oxidative Addition Intermediates from Zinc Metal. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2023**, *62*, e202307787.
- (67) Zündwirksamkeit von Ultraschall in explosionsfähigen Dampf- und Gas-Luft Atmosphären.
- (68) Kudret, S.; Haen, J. D.; Lutsen, L.; Vanderzande, D.; Maes, W. An Efficient and Reliable Procedure for the Preparation of Highly Reactive Rieke Zinc. *Adv Synth Catal* **2013**, *355*, 569–575.
- (69) Rieke, R. D.; Li, P. T.-J.; Burns, T. P.; Uhm, S. T. Preparation of highly reactive metal powders. New procedure for the preparation of highly reactive zinc and magnesium metal powders. *The Journal of organic chemistry* **1981**, *46*, 4323–4324.
- (70) Zhu, L.; Wehmeyer, R. M.; Rieke, R. D. The direct formation of functionalized alkyl(aryl)zinc halides by oxidative addition of highly reactive zinc with organic halides and their reactions with acid chlorides, .alpha.,.beta.-unsaturated ketones, and allylic, aryl, and vinyl halides. *The Journal of organic chemistry* **1991**, *56*, 1445–1453.
- (71) Rieke, R. D.; Hanson, M. V.; Brown, J. D.; Niu, Q. J. Direct Formation of Secondary and Tertiary Alkylzinc Bromides and Subsequent Cu(I)-Mediated Couplings. *The Journal of organic chemistry* **1996**, *61*, 2726–2730.
- (72) Yagi, S.; Kunii, D. Fluidized-solids reactors with continuous solids feed—II. *Chemical Engineering Science* **1961**, *16*, 372–379.
- (73) Emig, G.; Klemm, E. *Chemische Reaktionstechnik*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2017.
- (74) Schade, M. Cross-Coupling of Benzylic Zinc Reagents, Preparation and Applications of Alkenyl Zinc Reagents, Preparation of Primary Amides and Synthesis of Functionalized Allenes, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, 2011.
- (75) Dunet, G. Preparation and Reactions of Allylic Zinc Reagents and Transition Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, 2007.
- (76) Silverman, G. S.; Rakita, P. E., Eds. *Handbook of Grignard reagents*; Chemical industries 64; CRC Taylor & Francis Group: Boca Raton, London, New York, 1996.
- (77) Chemla, F.; Normant, J. Easy oxidation of organozinc compounds to alcohols. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 3157–3160.
- (78) Ellwart, M.; Knochel, P. Preparation of Solid, Substituted Allylic Zinc Reagents and Their Reactions with Electrophiles. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2015**, *54*, 10662–10665.
- (79) David E. Lewis. A. M. Zaitsev: Lasting Contributions of a Synthetic Virtuoso a Century after his Death. *Angew. Chem.* **2011**, *50*, 6452–6458.
- (80) Wagner, G.; Saytzeff, A. Synthese des Diäthylcarbinols, eines neuen Isomeren des Amylalkohols. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1875**, *175*, 351–374.
- (81) Kanonnikoff, J.; Saytzeff, A. Neue Synthese des secundären Butylalkohols. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1875**, *175*, 374–378.

- (82) Saytzeff, A. Synthese der tertiären gesättigten Alkohole aus den Ketonen. vorläufige Mittheilung. *J. Prakt. Chem.* **1885**, 31, 319–320.
- (83) Noyori, R.; Kitamura, M. Enantioselective Addition of Organometallic Reagents to Carbonyl Compounds: Chirality Transfer, Multiplication, and Amplification. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 49–69.
- (84) Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. Catalytic asymmetric induction. Highly enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes. *Journal of the American Chemical Society* **1986**, 108, 6071–6072.
- (85) Soai, K.; Niwa, S. Enantioselective addition of organozinc reagents to aldehydes. *Chemical reviews* **1992**, 92, 833–856.
- (86) Choppin, S.; Ferreiro-Medeiros, L.; Barbarotto, M.; Colobert, F. Recent advances in the diastereoselective Reformatsky-type reaction. *Chemical Society reviews* **2013**, 42, 937–949.
- (87) Alois Fürstner. Recent Advanced in the Reformatsky Reaction. *Synthesis* **1989**, 571–590.
- (88) Nova-Fernández, J. L.; Pascual-Coca, G.; Cabrera, S.; Alemán, J. Rapid and Safe Continuous-Flow Simmons-Smith Cyclopropanation using a Zn/Cu Couple Column. *Adv Synth Catal* **2024**, 366, 710–716.
- (89) Schade, M. A.; Metzger, A.; Hug, S.; Knochel, P. Nickel-catalyzed cross-coupling reactions of benzylic zinc reagents with aromatic bromides, chlorides and tosylates. *Chemical communications (Cambridge, England)* **2008**, 3046–3048.
- (90) Haas, D.; Hammann, J. M.; Greiner, R.; Knochel, P. Recent Developments in Negishi Cross-Coupling Reactions. *ACS Catal.* **2016**, 6, 1540–1552.
- (91) Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. Advances in transition metal (Pd, Ni, Fe)-catalyzed cross-coupling reactions using alkyl-organometallics as reaction partners. *Chemical reviews* **2011**, 111, 1417–1492.
- (92) Netherton, M. R.; Fu, G. C. Nickel-Catalyzed Cross-Couplings of Unactivated Alkyl Halides and Pseudohalides with Organometallic Compounds. *Adv Synth Catal* **2004**, 346, 1525–1532.
- (93) Zhang, P.; Tan, J.; Tian, Y.; Yan, H.; Yu, Z. Research progress on selective laser melting (SLM) of bulk metallic glasses (BMGs): a review. *Int J Adv Manuf Technol* **2022**, 118, 2017–2057.
- (94) Hoffmann, A. *Photoharzentwicklung für die stereolithographische Herstellung implantierbarer polymerer Optiken*.
- (95) Achyutharao Sidduri, Jefferson W. Tilley, Nader Fotouhia. Functionalized Organozinc Reagents in Medicinal Chemistry: Discovery of Novel Drug Candidates. *Synthesis* **2014**, 46, 430–444.
- (96) Vardanyan, R.; Hruby, V. *Synthesis of best-seller drugs*; Academic Press: London, 2016.
- (97) Krause, N., Ed. *Modern organocopper chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, 2002.
- (98) Pandarus, V.; Gingras, G.; Béland, F.; Ciriminna, R.; Pagliaro, M. Clean and fast cross-coupling of aryl halides in one-pot. *Beilstein journal of organic chemistry* **2014**, 10, 897–901.
- (99) Braden, T. M.; Johnson, M. D.; Kopach, M. E.; McClary Groh, J.; Spencer, R. D.; Lewis, J.; Heller, M. R.; Schafer, J. P.; Adler, J. J. Development of a Commercial Flow Barbier Process for a Pharmaceutical Intermediate. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, 21, 317–326.

- (100) Fujii, K.; Shiine, K.; Misaki, T.; Sugimura, T. Efficient Simmons–Smith cyclopropanation with Zn/Cu and CH₂I₂. *Applied Organometallic Chemistry* **2013**, *27*, 69–72.
- (101) Rieke, R. D.; Kim, S.-H. Preparation of tertiary amides via aryl, heteroaryl, and benzyl organozinc reagents; scope and limitations. *Tetrahedron Letters* **2012**, *53*, 3478–3481.
- (102) Dutheil, G.; Paturel, C.; Lei, X.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecoucke, X. First stereospecific synthesis of (E)- or (Z)-alpha-fluoroenones via a kinetically controlled Negishi coupling reaction. *The Journal of organic chemistry* **2006**, *71*, 4316–4319.
- (103) Eckert, P.; Sharif, S.; Organ, M. G. Salt to Taste: The Critical Roles Played by Inorganic Salts in Organozinc Formation and in the Negishi Reaction. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2021**, *60*, 12224–12241.
- (104) Melzig, L.; Metzger, A.; Knochel, P. Pd- and Ni-catalyzed cross-coupling reactions of functionalized organozinc reagents with unsaturated thioethers. *Chemistry-A European Journal* **2011**, *17*, 2948–2956.
- (105) Song, Z.; Lu, T.; Hsung, R. P.; Al-Rashid, Z. F.; Ko, C.; Tang, Y. Stereoselective Simmons–Smith cyclopropanation of chiral enamides. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2007**, *46*, 4069–4072.
- (106) Balkenhohl, M.; Ziegler, D. S.; Desaintjean, A.; Bole, L. J.; Kennedy, A. R.; Hevia, E.; Knochel, P. Herstellung von polyfunktionellen Arylzinkreagenzien in Toluol mittels Halogen/Zink-Austauschreaktionen. *Angewandte Chemie* **2019**, *131*, 13030–13034.
- (107) Rachwalski, M.; Kaczmarczyk, S.; Leśniak, S.; Kielbasiński, P. Highly Efficient Asymmetric Simmons–Smith Cyclopropanation Promoted by Chiral Heteroorganic Aziridinyl Ligands. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 873–875.
- (108) Kui-Thong Tan, Shu-Sin Ching, Hin-Soon Cheng, Teck-Peng Loh. Development of a highly alpha-regioselective Metal-Mediated Allylation Reaction in Aqueous Media: New Mechanistic Proposal for the Origin of alpha-Homoallylic Alcohols. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 2958–2963.
- (109) Balkenhohl, M.; Knochel, P. Recent Advances of the Halogen-Zinc Exchange Reaction. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2020**, *26*, 3688–3697.
- (110) Metzger, A.; Schade, M. A.; Knochel, P. LiCl-Mediated Preparation of Highly Functionalized Benzylic Zinc Chlorides. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1107–1110.
- (111) Metzger, A.; Piller, F. M.; Knochel, P. Polyfunctional benzylic zinc chlorides by the direct insertion of magnesium into benzylic chlorides in the presence of LiCl and ZnCl₂. *Chemical communications (Cambridge, England)* **2008**, 5824–5826.
- (112) Bernhardt, S.; Manolikakes, G.; Kunz, T.; Knochel, P. Preparation of solid salt-stabilized functionalized organozinc compounds and their application to cross-coupling and carbonyl addition reactions. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2011**, *50*, 9205–9209.
- (113) Wei, B.; Knochel, P. Recent Advances in Cross-Couplings of Functionalized Organozinc Reagents. *Synthesis* **2022**, *54*, 246–254.

- (114) Egle, B.; Muñoz, J. M. de; Alonso, N.; Borggraeve, W. M. de; La Hoz, A. de; Díaz-Ortiz, A.; Alcázar, J. First Example of Alkyl–Aryl Negishi Cross-Coupling in Flow: Mild, Efficient and Clean Introduction of Functionalized Alkyl Groups. *J Flow Chem* **2014**, *4*, 22–25.
- (115) Boudier, A.; Darcel, C.; Flachsmann, F.; Micouin, L.; Oestreich, M.; Knochel, P. Stereoselective Preparation and Reactions of Configurationally Defined Dialkylzinc Compounds. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2748–2761.
- (116) Piazza, C.; Millot, N.; Knochel, P. New preparation of benzylic zinc reagents via a fragmentation reaction. *Journal of Organometallic Chemistry* **2001**, *624*, 88–95.
- (117) Jones, P.; Knochel, P. Preparation and Reactions of Masked Allylic Organozinc Reagents. *The Journal of organic chemistry* **1999**, *64*, 186–195.
- (118) Metzger, A.; Argyo, C.; Knochel, P. Large-Scale Preparation of Polyfunctional Benzylic Zinc Reagents by Direct Large-Scale Preparation of Polyfunctional Benzylic Zinc Reagents by Direct Insertion of Zinc Dust into Benzylic Chlorides in the Presence of Lithium Chloride. *Synthesis* **2010**, 882–891.
- (119) Soorukram, D.; Boudet, N.; Malakhov, V.; Knochel, P. Preparation of Polyfunctionalized 2,6-Dimethoxypyrimidine Derivatives via Chemo- and Regioselective Direct Zinc Insertion. *Synthesis* **2007**, *2007*, 3915–3922.
- (120) Jubert, C.; Knochel, P. Preparation of new classes of aliphatic, allylic, and benzylic zinc and copper reagents by the insertion of zinc dust into organic halides, phosphates, and sulfonates. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *57*, 5425–5431.
- (121) Manolikakes, S. M.; Ellwart, M.; Stathakis, C. I.; Knochel, P. Air-stable solid aryl and heteroaryl organozinc pivalates: syntheses and applications in organic synthesis. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2014**, *20*, 12289–12297.
- (122) Wei, B.; Ren, Q.; Bein, T.; Knochel, P. Transition-Metal-Free Synthesis of Polyfunctional Triarylmethanes and 1,1-Diarylalkanes by Sequential Cross-Coupling of Benzal Diacetates with Organozinc Reagents. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2021**, *60*, 10409–10414.
- (123) Hama, T.; Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. Palladium-catalyzed intermolecular α -arylation of zinc amide enolates under mild conditions. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 4976–4985.
- (124) Hama, T.; Ge, S.; Hartwig, J. F. Palladium-catalyzed α -arylation of zinc enolates of esters: reaction conditions and substrate scope. *The Journal of organic chemistry* **2013**, *78*, 8250–8266.
- (125) Hama, T.; Liu, X.; Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. Palladium-catalyzed α -arylation of esters and amides under more neutral conditions. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 11176–11177.
- (126) Meijere, A. de; Bräse, S.; Oestreich, M., Eds. *Metal-catalyzed cross-coupling reactions and more*; Wiley-VCH: Weinheim an der Bergstrasse, Germany, 2014.
- (127) Meng, T.; Liu, L.; Jia, H.; Ren, L.; Feng, C.; Wang, X.; Zhao, W. One-pot synthesis of 3,4-dihydropyridin-2-ones via tandem reaction of Blaise reaction intermediate and acrylic ester. *Applied Organometallic Chemistry* **2016**, *30*, 47–50.

- (128) Surya Prakash Rao, H.; Padder, A. H. Blaise reaction: synthesis, skeletal diversification of C(4) substituted 5-ylidenepyrrol-(5 H)-ones and the role of the strategically located ester on the reactivity of the nitriles. *New J. Chem.* **2020**, *44*, 9010–9017.
- (129) Rao, H. S. P.; Muthanna, N. Variations in the Blaise Reaction: Conceptually New Synthesis of 3-Amino Enones and 1,3-Diketones. *Eur J Org Chem* **2015**, *2015*, 1525–1532.
- (130) Petersen, T. P.; Becker, M. R.; Knochel, P. Continuous flow magnesiation of functionalized heterocycles and acrylates with TMPMgCl·LiCl. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2014**, *53*, 7933–7937.
- (131) Nagaki, A.; Kim, H.; Usutani, H.; Matsuo, C.; Yoshida, J. Generation and reaction of cyano-substituted aryllithium compounds using microreactors. *Organic & biomolecular chemistry* **2010**, *8*, 1212–1217.
- (132) Becker, M. R.; Knochel, P. Practical continuous-flow trapping metalations of functionalized arenes and heteroarenes using TMPLi in the presence of Mg, Zn, Cu, or La halides. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2015**, *54*, 12501–12505.
- (133) Ketels, M.; Ganiek, M. A.; Weidmann, N.; Knochel, P. Synthesis of Polyfunctional Diorganomagnesium and Diorganozinc Reagents through In Situ Trapping Halogen-Lithium Exchange of Highly Functionalized (Hetero)aryl Halides in Continuous Flow. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2017**, *56*, 12770–12773.
- (134) Herath, A.; Molteni, V.; Pan, S.; Loren, J. Generation and Cross-Coupling of Organozinc Reagents in Flow. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7429–7432.
- (135) Zhang, H.; Buchwald, S. L. Palladium-Catalyzed Negishi Coupling of α -CF₃ Oxiranyl Zincate: Access to Chiral CF₃-Substituted Benzylic Tertiary Alcohols. *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139*, 11590–11594.
- (136) Pijper, B.; Martín, R.; Huertas-Alonso, A. J.; Linares, M. L.; López, E.; Llaveria, J.; Díaz-Ortiz, Á.; Dixon, D. J.; La Hoz, A. de; Alcázar, J. Fully Automated Flow Protocol for C(sp³)-C(sp³) Bond Formation from Tertiary Amides and Alkyl Halides. *Organic letters* **2024**, *26*, 2724–2728.
- (137) Munir, R.; Zahoor, A. F.; Javed, S.; Parveen, B.; Mansha, A.; Irfan, A.; Khan, S. G.; Irfan, A.; Kotwica-Mojzych, K.; Mojzych, M. Simmons-Smith Cyclopropanation: A Multifaceted Synthetic Protocol toward the Synthesis of Natural Products and Drugs: A Review. *Molecules (Basel, Switzerland)* **2023**, *28*.
- (138) Menges-Flanagan, G.; Deitmann, E.; Gössl, L.; Hofmann, C.; Löb, P. Scalable Continuous Synthesis of Grignard Reagents from in Situ-Activated Magnesium Metal. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 315–321.
- (139) Deitmann, E.; Dahms, K.; Maskos, M.; Ziegenbalg, D.; Menges-Flanagan, G. Selectivity of Grignard Reagent Formation: From Semibatch to Continuous Lab and Pilot Scale. *Org. Process Res. Dev.* **2023**, *27*, 2345–2354.
- (140) Deitmann, E.; Maskos, M.; Menges-Flanagan, G.; Ziegenbalg, D. Impact of residence time distributions in reacting magnesium packed beds on Grignard reagent formation – pump-induced flow behaviour in non-reacting magnesium beds (part 1). *React. Chem. Eng.* **2023**, *8*, 2606–2619.

- (141) Deitmann, E.; Maskos, M.; Menges-Flanagan, G.; Ziegenbalg, D. Impact of residence time distributions in reacting magnesium packed beds on Grignard reagent formation – selectivity of Grignard reagent formation (part 2). *React. Chem. Eng.* **2023**, *8*, 2717–2728.
- (142) Lars Gössl. Kontinuierliche Darstellung von lithiumorganischen Verbindungen. Masterarbeit, Fachhochschule Darmstadt, Darmstadt, 2020.
- (143) Menges-Flanagan, G.; Deitmann, E.; Gössl, L.; Hofmann, C.; Löb, P. Scalable Continuous Synthesis of Organozinc Reagents and Their Immediate Subsequent Coupling Reactions. *Org. Process Res. Dev.* **2021**, *25*, 427–433.
- (144) Rubert, R. V.; Paul, R. R. The applications of organozinc reagents in continuous flow chemistry: Negishi coupling. *J Flow Chem* **2023**, *13*, 217–246.
- (145) Spennacchio, M.; Natho, P.; Andresini, M.; Colella, M. Continuous Flow Generation of Highly Reactive Organometallic Intermediates: A Recent Update. *J Flow Chem* **2024**, *14*, 43–83.
- (146) Aycock, D. F. Solvent Applications of 2-Methyltetrahydrofuran in Organometallic and Biphasic Reactions. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 156–159.
- (147) Pace, V.; Hoyos, P.; Castoldi, L.; Domínguez de María, P.; Alcántara, A. R. 2-Methyltetrahydrofuran (2-MeTHF): a biomass-derived solvent with broad application in organic chemistry. *ChemSusChem* **2012**, *5*, 1369–1379.
- (148) Deitmann, E.; Löb, P.; Menges-Flanagan, G.; Gössl, L.; Inderwies, J. *DIGital CHEMistry: Chemische Prozessuntersuchungen zur Entwicklung und Validierung eines Reaktormodells zur Vorhersage und Optimierung der Synthesen von reaktiven Intermediaten: Landesprojekt*. Nicht veröffentlicht, 2025.
- (149) Wang, J.; Jia, X.; Meng, T.; Xin, L. Rapid and Solvent-Free Synthesis of Homoallyl or Homopropargyl Alcohols Mediated by Zinc Powder. *Synthesis* **2005**, *2005*, 2838–2844.
- (150) Breton, G. W.; Shugart, J. H.; Hughey, C. A.; Conrad, B. P.; Perala, S. M. Use of Cyclic Allylic Bromides in the Zinc-Mediated Aqueous Barbier–Grignard Reaction. *Molecules (Basel, Switzerland)* **2001**, *6*, 655–662.
- (151) Ranu, B. C.; Majee, A.; Das, A. R. Facile and Efficient Synthesis of Homoallylic Alcohols Using Allyl Bromide and Commercial Zinc Dust. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 4885–4888.
- (152) Einhorn, C.; Luche, J.-L. Selective Allylation of Carbonyl Compounds in Aqueous Media. *Journal of Organometallic Chemistry* **1987**, 177–183.
- (153) Selective Tin and Zinc Mediated Allylation of Carbonyl Compounds in Aqueous Media.
- (154) Dam, J. H.; Fristrup, P.; Madsen, R. Combined experimental and theoretical mechanistic investigation of the Barbier allylation in aqueous media. *The Journal of organic chemistry* **2008**, *73*, 3228–3235.
- (155) Gössl, L.; Dahms, K.; Menges-Flanagan, G.; Maskos, M. Organozinc Reagents: Highly Efficient Scalable Continuous Conversion in Various Concentrations and Reaction Types. *Org. Process Res. Dev.* **2024**, *28*, 3888–3902.
- (156) Sase, S.; Jaric, M.; Metzger, A.; Malakhov, V.; Knochel, P. One-pot Negishi cross-coupling reactions of in situ generated zinc reagents with aryl chlorides, bromides, and triflates. *The Journal of organic chemistry* **2008**, *73*, 7380–7382.

- (157) Knochel, P.; Normant, J. F. Addition of functionalized allylic bromides to terminal alkynes. *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*, 1475–1478.
- (158) Ganiek, M. A.; Becker, M. R.; Berionni, G.; Zipse, H.; Knochel, P. Barbier Continuous Flow Preparation and Reactions of Carbamoyllithiums for Nucleophilic Amidation. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2017**, *23*, 10280–10284.
- (159) Deitmann, E.; Menges-Flanagan, G.; Ziegenbalg, D. Infrared Spectroscopy as Process Analytics to Identify and Quantify Grignard Reagents. *Organometallics* **2024**, *43*, 219–226.
- (160) Einhorn, C.; Luche, J.-L. Selective allylation of carbonyl compounds in aqueous media. *Journal of Organometallic Chemistry* **1987**, *322*, 177–183.
- (161) Petrier, C.; Einhorn, J.; Luche, J. L. Selective tin and zinc mediated allylations of carbonyl compounds in aqueous media. *Tetrahedron Letters* **1985**, *26*, 1449–1452.
- (162) Petrier, C.; Luche, J. L. Allylzinc reagents additions in aqueous media. *The Journal of organic chemistry* **1985**, *50*, 912–915.
- (163) Tan, K.-T.; Chng, S.-S.; Cheng, H.-S.; Loh, T.-P. Development of a highly alpha-regioselective metal-mediated allylation reaction in aqueous media: new mechanistic proposal for the origin of alpha-homoallylic alcohols. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 2958–2963.
- (164) Data Intelo. Organometallics Market Research Report 2032. <https://dataintel.com/report/global-organometallics-market> (accessed February 14, 2025).
- (165) Katelin Kharrati. Global Organometallics Market Size Likely to Expand at a CAGR of 4.4% By 2034 [Graph]. <https://www.custommarketinsights.com/press-releases/organometallics-market-size/> (accessed February 14, 2025).
- (166) Evaluate. Weltweiter Arzneimittelumsatz mit verschreibungspflichtigen Orphan Durgs, Generika und Originalpräparaten in den Jahren von 2018 bis 2028 (in Milliarden US-Dollar) [Graph]. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/311686/umfrage/weltweiter-arzneimittelumsatz-von-verschreibungspflichtigen-generika-und-originalpraeparaten/> (accessed February 14, 2025).
- (167) Statista. Umsatz der Branche Herstellung von Körperpflegemitteln und Duftstoffen in Deutschland von 2009 bis 2014 und Prognose bis zum Jahr 2020 (in Millionen Euro) [Graph]. <https://de.statista.com/prognosen/400198/herstellung-von-koerperpflegemitteln-und-duftstoffen-in-deutschland-umsatzprognose> (accessed February 14, 2025).
- (168) Trefis.com. Prognostiziertes weltweites Marktvolumen für Parfum in den Jahren 2019 bis 2025 (in Milliarden US-Dollar) [Graph]. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/255853/umfrage/prognostiziertes-weltweites-marktvolumen-fuer-parfum/> (accessed February 14, 2025).
- (169) Maia Research. *Section - Global Organometallics Industry Research Report, Competitive Landscape, Market Size, Regional Status and Prospect*, 2022.
- (170) Kingpin Market Research. Organometallics Market Size, Share, Industry Forecast, Worldwide Analysis, and 2032. <https://central.newschannelnebraska.com/story/51473127/organometallics-market-size-share-industry-forecast-worldwide-analysis-and-2032> (accessed February 14, 2025).
- (171) Krasovskiy, A.; Knochel, P. Convenient Titration Method for Organometallic Zinc, Magnesium, and Lanthanide Reagents. *PRACTICAL SYNTHETIC PROCEDURES* **2006**, *64*, 890–891.