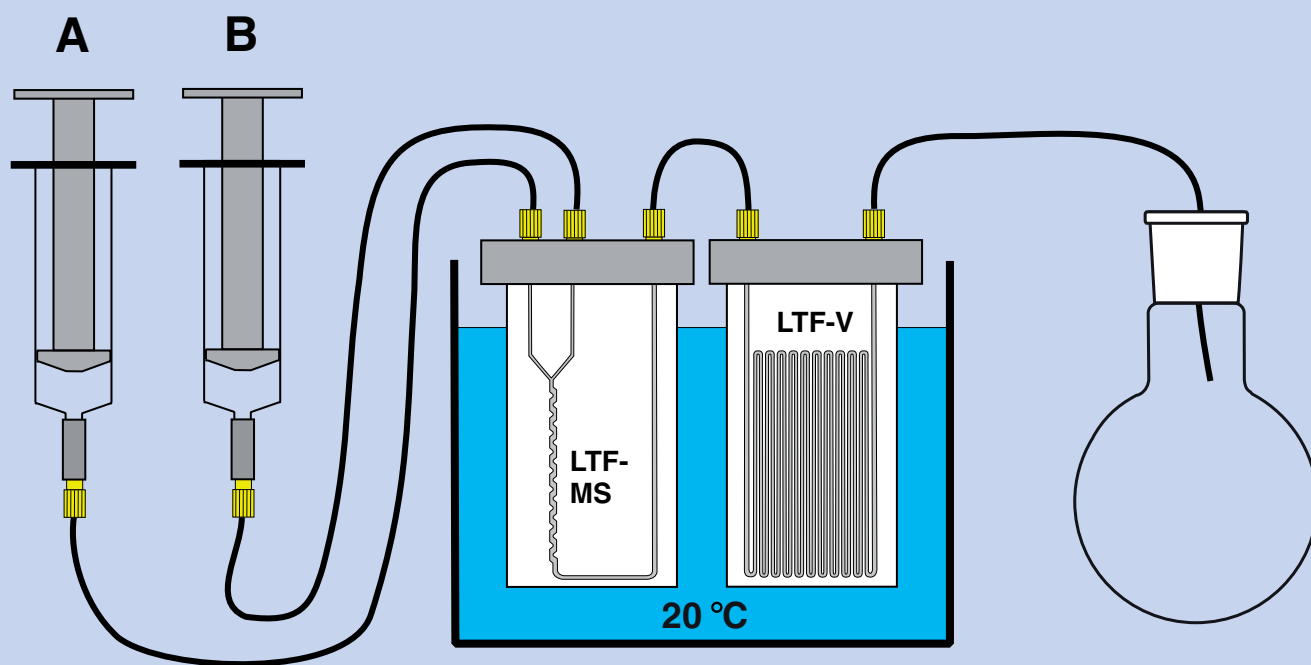


Mikroreaktionstechnik

in der Organischen Synthese



Wir fördern Innovationen.



Deutsche Bundesstiftung Umwelt



Mikroreaktionstechnik in der Organischen Synthese

Wir fördern Innovationen.



Deutsche Bundesstiftung Umwelt

- 5 Vorwort
- 6 Einleitung
- 18 **6001 Landolt Zeitreaktion**
- 20 **6002 Hydrolyse von Essigsäurechlorid (Acetylchlorid)**
- 22 **6003 Alkalische Hydrolyse von 4-Nitrophenylacetat**
- 26 **6010 Veresterung von 4-Nitrophenol zu 4-Nitrophenylacetat**
- 30 **6011 Hippursäure aus Glycin und Benzoylchlorid**
- 36 **6012 Aldol-Kondensation von Aceton und Benzaldehyd zu Dibenzalaceton (1,5-Diphenyl-1,4-pentadien-3-on)**
- 42 **6013 Kondensation von 1,3-Diphenyl-2-propanon mit Benzil zu Tetraphenylcyclopentadienon**
- 48 **6014 Addition von Phenylmagnesiumbromid an Fluorenon**
- 52 **6015 Bromaddition an Styrol zu 1,2-Dibrom-1-phenylethan**
- 56 **6016 Oxidation von 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol zu 2,2-Dimethylmalonsäure**
- 62 **6017 Bromierung von Anisol zu 4-Bromanisol**
- 68 **6018 Nitrierung von Phenol zu 2-Nitrophenol und 4-Nitrophenol**
- 76 **6020 Photooxidation von p-Methoxybenzylalkohol zu p-Methoxybenzaldehyd im Mikroreaktor mit Riboflavintetraacetat als Katalysator**
- 80 **6021 Acetylierung von Riboflavin zu Riboflavintetraacetat**

Vorwort

Durch Mikroreaktortechnik können chemische Reaktionen effizienter und damit auch umweltschonender und nachhaltiger ablaufen. Damit dieses Potenzial breiter genutzt wird, müssen Studierende, Auszubildende und Lehrlinge die Technik bereits im Rahmen ihrer Laborpraktika kennenlernen. Bislang waren aber noch keine Anleitungen für Versuchsaufbauten und Experimente für den Lehrbetrieb verfügbar.

Die vorliegende Broschüre soll diese Lücke schließen und stellt Versuche für den Praktikumsbetrieb in robusten und preiswerten Mikroreaktoren vor, die Studierenden und Lernenden das Potenzial der Mikroreaktortechnik für die Chemie verdeutlichen. Typische Reaktionen des organisch-chemischen Grundpraktikums wurden dazu in eine kontinuierliche Reaktionsführung im Mikroreaktor übertragen. Jeder Versuch wird in einer detaillierten Arbeitsvorschrift beschrieben, die direkt in den Lehrbetrieb übernommen werden kann. Alle Materialien sind über die Internetseite www.oc-praktikum.de zusätzlich in elektronischer Form zugänglich, um eine optimale Verfügbarkeit des Lehrmaterials für Lehrende und Lernende zu gewährleisten.

Die Absolventen der unterschiedlichen Ausbildungsgänge tragen ihre im Laborpraktikum erworbenen Kenntnisse der Mikroreaktortechnik und die praktische Erfahrung im Umgang mit Mikroreaktoren in viele Bereiche der chemischen Industrie. Insbesondere für mittelständische Betriebe bietet die innovative Technik interessante Einsatzmöglichkeiten.

Ich danke allen, die an der Erarbeitung der Versuche und Geräte mitgewirkt haben, für ihr Engagement. Herrn Dr. Kreitmeier danke ich für die sorgfältige Erstellung der Experimentiervorschriften.

Allen Nutzern unserer Broschüre wünsche ich viel Freude und Erfolg mit den Experimenten.

Burkhard König

Regensburg, April 2010

Mikroreaktionstechnik in der Organischen Synthese

Die Mikroreaktionstechnik ist eine neue Technologie, die auf den Fortschritten bei der Fertigung mikrostrukturierter Bauteile beruht. Während die Miniaturisierung im Bereich der Chemie auf dem Gebiet der Sensorik bereits weit fortgeschritten ist (»Lab on a Chip«), wurden ihre Vorteile in der Synthesechemie lange Zeit wenig beachtet. Wurde sie Anfangs vor allem von der Technischen Chemie zur Modellierung und Entwicklung von verfahrenstechnischen Prozessen eingesetzt, so hat sich das Bild mit der kommerziellen Verfügbarkeit von Mikroreaktoren geändert. Die Mikroreaktionstechnik wird mittlerweile erfolgreich in Produktionsanlagen eingesetzt, aber auch im klassischen Forschungsbereich wurden ihre Potenziale erkannt: Die Zahl der Publikationen, in denen Mikroreaktoren zur Steigerung der Selektivität und Effizienz von Synthesen eingesetzt wurden, steigt beständig an.

Reaktionen werden in Mikroreaktoren prinzipiell kontinuierlich durchgeführt. Dabei werden die Reaktionspartner durch Kanäle geführt, deren Strukturen in der Größenordnung zwischen 100 nm und 1 mm liegen (Mikrokanäle). Daraus ergeben sich eine Reihe von Vorteilen:

- Das Verhältnis der Oberfläche zum Reaktionsvolumen ist im Vergleich zum klassischen Reaktionskolben sehr groß. Dadurch verbessert sich die Wärmeübertragung deutlich. Hohe Reaktionswärmen können schnell abgeführt und stark exotherme Reaktionen besser kontrolliert werden. Unerwünschte Nebenreaktionen, die bei höheren Temperaturen ablaufen, lassen sich so besser unterdrücken. Auf der anderen Seite lassen sich auch sehr schnelle Aufheizraten erzielen, die zur Beschleunigung von Reaktionen genutzt werden können.
- Durch die kleinen Dimensionen der Mikrokanäle ergeben sich sehr kurze Diffusionswege und -zeiten. Das führt zu einer schnelleren Durchmischung, die durch spezielle Mischerstrukturen weiter verbessert werden kann.
- Die Reaktionsvolumina im Reaktor selbst sind sehr klein (typischerweise einige mL). Dadurch bietet der Mikroreaktor im Vergleich zum klassischen Reaktionskolben eine inhärente Sicherheit: Bei einem Bruch des Reaktors gelangen nur geringe Mengen der Reaktionsmischung nach außen.

Die kontinuierliche Reaktionsführung bietet an sich noch weitere Vorteile:

- Bei der konventionellen Reaktionsführung wird häufig ein Ausgangsstoff vorgelegt, das Reagenz wird über einen bestimmten Zeitraum zudosiert. Dadurch verändern sich die relativen Konzentrationen der Reaktionspartner während der Reaktion ständig. Bei der kontinuierlichen Reaktionsführung werden zwei Ströme mit den jeweiligen Reaktionspartnern (stöchiometrisch) zusammengeführt und gemischt. Im Verlauf der Reaktion werden beide Reaktanden gleich schnell verbraucht, die relativen Konzentrationen bleiben praktisch konstant.
- Bei der konventionellen Reaktionsführung birgt jedes Vergrößern der Ansatzgröße (»Scale Up«) das Risiko von Ausbeute- und Selektivitätsverlusten, vor allem bei stark exothermen Reaktionen. Deshalb ist häufig eine neue Optimierung der Reaktionsbedingungen erforderlich. Mit kontinuierlich betriebenen Reaktoren lässt sich die gewünschte Menge an Produkt einfach durch längere Laufzeiten erreichen. Bei Bedarf können auch mehrere identische Reaktoren parallel geschaltet

werden, die Produktion steigt linear mit der Anzahl der Reaktoren (»Numbering Up«).

Den Vorteilen stehen auch einige Nachteile gegenüber:

- Feste Partikel oder polymere Nebenprodukte können sich in den feinen Kanälen der Mikroreaktoren ablagern und führen mit der Zeit zu Verstopfungen (Fouling). Je feiner die Kanäle, desto anfälliger ist der Reaktor.
- Die Reaktionspartner müssen als Lösungen in die Reaktoren gepumpt werden. Die Pumpen müssen dabei einen gleichmäßigen Volumenstrom ohne nennenswerte Druckschwankungen liefern und beständig gegenüber den Reagenzien und Lösungsmitteln sein. Insbesondere für den längeren, kontinuierlichen Betrieb sind geeignete Pumpen relativ teuer und müssen sorgfältig ausgewählt werden.

Im NOP werden Glasreaktoren aus der MR-Lab-Reihe der Little Things Factory GmbH verwendet. Sie zeichnen sich durch einen modularen und einfachen Aufbau aus. Die Kanäle sind mit etwa 1 mm relativ groß, aber wenig empfindlich gegenüber Verstopfen und Ablagerungen. Durch den großen Querschnitt ist der Strömungswiderstand – auch bei hohen Flussraten – so niedrig, dass auch einfache Spritzenpumpen verwendet werden können. Die strömungstechnischen Anschlüsse erfolgen über eine Führungsschiene

und 1/4"-UNF-Verschraubungen mit 1/8"- oder 1/16"-PTFE-Schläuchen. Schläuche und Verschraubungen sind im Laborfachhandel unter HPLC-Zubehör erhältlich. Zur Temperierung werden die Reaktoren in laborübliche Heiz- oder Kältebäder eingehängt. Die Glasausführung der Reaktoren erlaubt eine direkte, visuelle Beobachtung der Reaktion. Zur Förderung der Reagenzlösungen werden einfache Spritzenpumpen verwendet. Auf Sensoren oder Detektoren wird verzichtet, sie können aber jederzeit nach Bedarf und Möglichkeiten zwischen oder hinter den Reaktoren geschaltet werden.

Mikroreaktoren

Als Reaktoren werden je zwei Typen von Mikromischern und Verweilstrecken eingesetzt. **Mikromischer** besitzen zwei Eingangskanäle, die in der eigentlichen Mischzone zusammengeführt werden und über den Auslasskanal den Mischer verlassen (*Abb. 1*). **Verweilstrecken** (*Abb. 3*) besitzen nur einen Eingang und einen Ausgang. Sie dienen in der Regel als Wärmetauscher zum Vervollständigen der Reaktion.

Alle Varianten sind in einer Standardausführung und einer verlängerten Variante (Typ L) erhältlich. Die langen Ausführungen sind insbesondere für Reaktionen geeignet, die hohe oder sehr tiefe Temperaturen benötigen. Für die Mischer ist zusätzlich der Typ T erhältlich, der einen Messkanal zur Aufnahme eines Thermoelements besitzt. Damit können die Temperaturen direkt in der Mischzone bestimmt werden.

Der **MS-Mischer (Schikanenmischer)** führt die beiden Eingangsströme zunächst in einer laminaren Strömung zusammen. In der nachfolgenden mäanderförmigen Mischstruktur mit wechselnden Kanaldurchmessern entstehen Wirbel, die für eine rasche Vermischung sorgen.

Der **MX-Mischer** besteht aus zwei Ebenen mit jeweils parallel angeordneten Kanälen, die gegenüber der Längsachse um 45° gedreht sind. An den Kreuzungspunkten sind die Kanäle der oberen und unteren Ebene miteinander verbunden. Die beiden Eingangsströme werden zunächst in die obere bzw. untere Kanalebene geleitet. An den äußeren Kreuzungspunkten wechselt der Strom die Ebene, an den inneren Kreuzungspunkten entstehen Querströmungen, die für eine gute Vermischung sorgen.

Die Mischungsgüte verschiedener Mischerstrukturen kann durch Farbstofflösungen visualisiert werden. In *Abbildung 2* ist deutlich zu erkennen, dass die Vermischung im MS-Mischer auch am Ende der Mischerstruktur noch nicht vollständig ist, die laminare Strömung ist gut zu erkennen. Der X-Mischer arbeitet dagegen sehr effektiv und wird vor allem bei schwierigen Mischproblemen eingesetzt (z. B. bei schlecht oder nicht mischbaren Phasen). Vor allem bei wässrigen Lösungen und geringen Volumenströmen können sich im X-Mischer kleine Gasblasen in den Mischerkanälen festsetzen, dadurch wird das Mischergebnis beeinträchtigt. Der MS-Mischer ist wenig empfindlich gegenüber Blasenbildung,

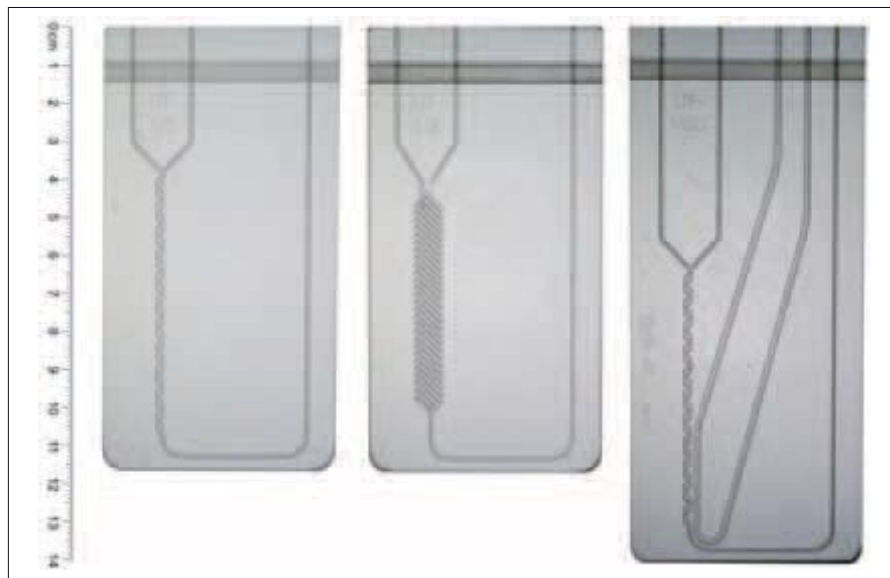


Abb. 1: Verschiedene Mikromischer: MS-Mischer (links), MX-Mischer (Mitte) und MS-Mischer in langer Ausführung mit zusätzlichem Kanal für einen Temperaturfühler (rechts)

er wird vor allem bei einfachen Mischproblemen eingesetzt (beide

Eingangsströme sind unbegrenzt miteinander mischbar).

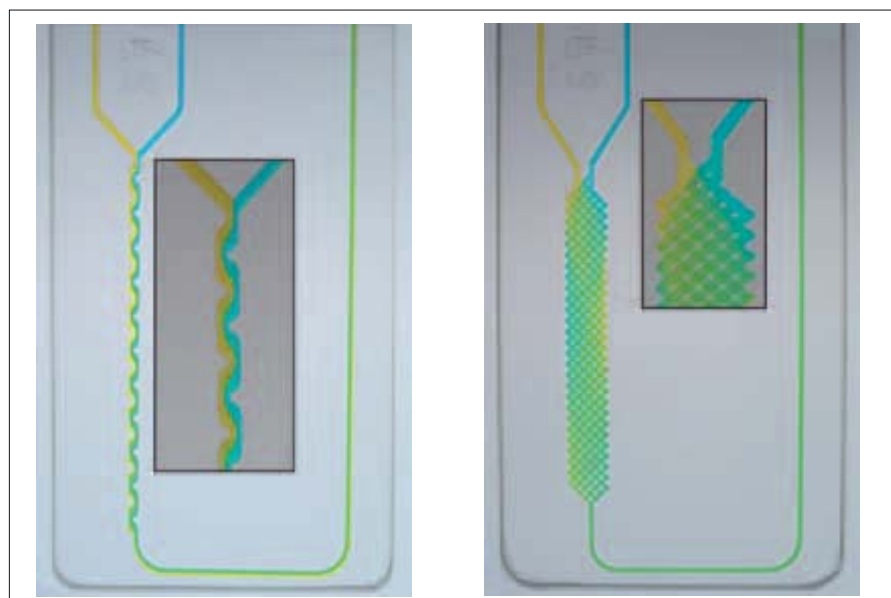


Abb. 2: Mischung von zwei Farbstofflösungen im Mikromischer: MS-Mischer (links), MX-Mischer (rechts)

Die **Verweilstrecken** (Abb. 3) besitzen jeweils einen Eingang und einen Ausgang. Sie dienen in der Regel zum Vervollständigen der Reaktion. Dazu wird der Ausgang eines Mixers an den Eingang des Verweilers angeschlossen, der Ausgang führt in das Sammelgefäß für das Reaktionsprodukt. In den meisten Fällen genügt ein Verweiler mit einem einfachen Kanal (Typ V, Volumen etwa 1.7 mL). Wenn die Reaktionsmischung aus zwei Phasen besteht, kann auch ein Verweiler mit zusätzlicher Mischstruktur vorteilhaft sein (Typ VS, Volumen etwa 1.1 mL).

Beide Verweiler sind auch in einer langen Ausführung erhältlich (Typen VL bzw. VSL).

Im einfachsten Fall kann der Verweiler auch durch einen längeren PTFE-Schlauch ersetzt werden.

Zur Förderung der Reagenzlösungen werden **Spritzenpumpen** eingesetzt. Bei einfachen Spritzenpumpen (Abb. 4) wird eine gefüllte Spritze in eine Halterung eingespannt. Ein Motor drückt über ein mechanisches Getriebe mit einer konstanten Lineargeschwindigkeit auf den Stempel der Spritze. Über die Drehzahl des Motors und den Durchmesser der Spritzen kann der Volumenstrom über einen weiten Bereich eingestellt werden. Für die Spritzen können Glasspritzen mit PTFE-Dichtungen verwendet werden (sehr gute chemische Beständigkeiten), in vielen Fällen können aber auch Kunststoff-Einmalspritzen eingesetzt werden. Aus Sicherheitsgründen sollten die Spritzen

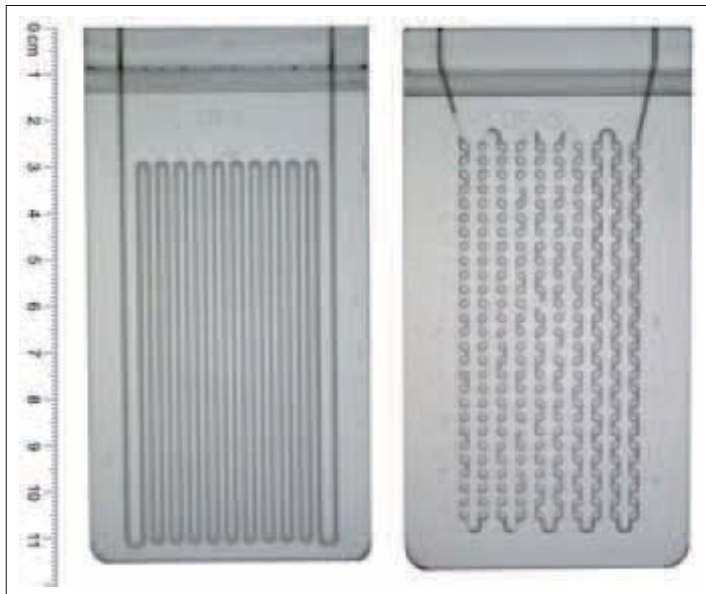


Abb. 3:
Verschiedene Verweiler: Einfacher Verweiler (Typ V, links), Verweiler mit Mischstruktur (Typ VS, rechts).

einen Luer/Lock-Anschluss besitzen, der das Abplatzen des Anschlussschlauchs verhindert. Ein zusätzlicher Absperrhahn zwischen Spritze und Schlauchanschluss erleichtert die Handhabung, besonders bei reaktiven Reagentien.

Spritzenpumpen liefern einen sehr konstanten und pulsationsfreien Fluss, je nach Spritzendurchmesser sind bis zu etwa 5 bar Gegendruck

erreichbar. Einfache Spritzenpumpen lassen keinen kontinuierlichen Betrieb des Reaktors zu, die Laufzeiten werden durch das Spritzenvolumen und die Flussrate begrenzt. Für den Einsatz im Praktikum oder in der Forschung ist diese Einschränkung weniger wichtig.

Ein kontinuierlicher Betrieb ist auch mit Spritzenpumpen möglich. Dazu werden zwei Spritzenpumpen

über eine Ventilschaltung miteinander gekoppelt. Die erste Spritze fördert, während die zweite aus einem Reservoirbehälter frische Lösung aufzieht. Danach werden die Ventile umgeschaltet, jetzt fördert die zweite Spritze und die erste wird wieder gefüllt.

Anschluss und Betrieb der Reaktoren

Alle Mikroreaktoren der MR-Lab-Serie werden stirnseitig über eine Aluminiumprofilschiene und handelsüblichen 1/4"-UNF-Verschraubungen mit den Zu- und Ableitungsschläuchen verbunden (Abb. 6-8). Als Schlauchmaterial sind 1/8"-PTFE-Kapillarschläuche zusammen mit den passenden 1/4"-Fittings geeignet. Wenn es die geförderten Medien erlauben, können auch FEP- oder PEEK-Schläuche verwendet werden. Um die Volumina der Schläuche gering zu halten, können auch 1/16"-Schläuche verwendet werden. Wegen der kleineren Innendurchmesser dieser Schläuche muss der Reaktor jedoch sehr sorgfältig in der Führungsschiene justiert werden.

Bei PEEK-Schläuchen können nur Verschraubungen mit Dichtkonus (Ferrule) verwendet werden, bei PTFE- oder FEP-Schläuchen ist auch die Verwendung von »geflanschten« Schlauchanschlüssen möglich (Abb. 5). Schläuche und Fittings sind als HPLC-Zubehör handelsüblich, ebenso wie einfache Flansch-Werkzeuge (z. B. Easy-Flange).

Zum Anschließen der Reaktoren werden die Glasreaktoren mit der Führungsnut seitlich in die



Abb. 4: Einfache Spritzenpumpe mit eingelegter Spritze, Luer/Lock-Absperrhahn und Schlauchanschluss



Abb. 5: UNF-Verschraubungen mit Flanschanschluss (links) und Dichtungskonus (rechts)



Abb. 6: Profilschiene mit Reaktor

Profilschiene geschoben und so ausgerichtet, dass die Kanalbohrungen der Reaktoren mittig unter den 1/4"-UNF-Gewindebohrungen der Profilschiene liegen. Danach

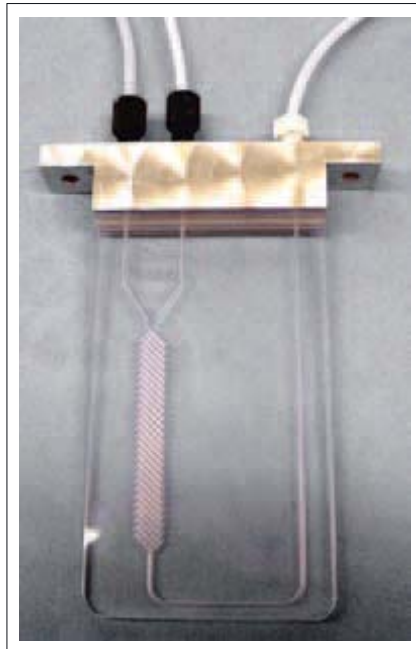


Abb. 7: Fertig angeschlossener Reaktor

werden die Schläuche nacheinander mit den Fittings in die Bohrungen verschraubt (nur »Fingerfest« anziehen!). Der Reaktor wird durch den Anpressdruck der Verschraubungen fixiert.

Die 1/8"-PTFE- oder FEP-Schläuche sind relativ steif, was die Handhabung vor allem bei kurzen

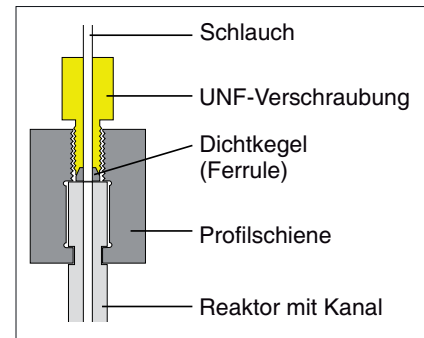


Abb. 8: Querschnitt des Schlauchanschlusses

Schlauchstücken zwischen den Reaktoren erschwert. Sie können mit einem Fön erwärmt werden, dabei werden sie weicher und können so in die gewünschte Form gebogen und fixiert werden. Nach dem Abkühlen behalten sie die Form.

Mehrere Reaktoren können je nach Bedarf baukastenartig miteinander verbunden werden. Dabei sollten die Schlauchverbindungen zwischen den Reaktoren (Mischer und Verweiler) möglichst kurz sein, um die Volumina gering zu halten. Die Mischereingänge werden mit Pumpen verbunden, der Ausgang des letzten Reaktors wird über einen Schlauch in ein Auffanggefäß geführt. Die Verbindungsschläuche der Mischereingänge zu den Pumpen und der Verbindungsschlauch vom Ausgang des Reaktors zum Auffanggefäß sollten so lang gewählt werden, dass der Reaktor ohne Probleme in ein Heiz- bzw. Kühlbad getaucht und notfalls wieder entfernt werden kann, ohne die Schlauchverbindungen zu lösen.

Der Ausgangsschlauch kann entweder direkt in ein offenes Auffang-

Tipp:

Die Ausrichtung der Reaktoren in der Profilschiene gelingt mit einer einfachen Fixierhilfe leichter. Dazu wird ein Kunststoffdorn (\varnothing ca. 3 mm, Länge etwa 4 cm, z. B. durch Anspitzen eines PE-Rundstabs leicht herstellbar) mit dem spitzen Ende durch eine UNF-Verschraubung gesteckt und in die Gewindebohrung eines Kanals eingeschraubt. Dadurch können die Kanalöffnungen des Reaktors leicht ausgerichtet und in der Profilschiene fixiert werden. Danach werden die restlichen Anschlüsse eingeschraubt und am Schluss die Fixierhilfe durch den letzten Schlauchanschluss ersetzt.

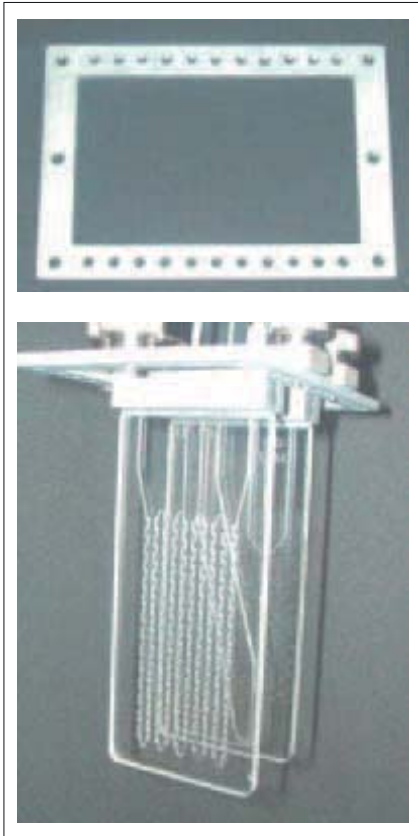


Abb. 9: Einbaurahmen zur Aufnahme von bis zu 5 Reaktoren.

gefäß geleitet werden oder durch einen durchbohrten Gummistopfen, eine Septumkappe oder ein Quickfit geführt und direkt in einen Schliffkolben geleitet werden. In diesem Fall muss für einen Druckausgleich im Auffangkolben gesorgt werden (z. B. durch Verwendung eines Zweihalskolbens; auf den freien Schliff kann ein Blasenähler oder Trockenrohr aufgesetzt werden).

Die Reaktoren können mit einfachen Stativklammern befestigt werden. Besser ist die Verwendung eines speziellen Einbaurahmens zur

Befestigung von bis zu 5 Reaktoren (Abb. 9): Die Reaktoren werden in dem Einbaurahmen mit Rändelschrauben befestigt, der Einbaurahmen selbst wird über einen Haltestab an einem Stativ befestigt.

Die Temperierung der Reaktoren erfolgt im einfachsten Fall durch Eintauchen in ein Becherglas mit Öl oder Wasser. Selbstverständlich können auch vorhandene Badthermostaten verwendet werden.

Die Glasreaktoren selbst können ohne Probleme bis zu 300 °C eingesetzt werden, die Temperaturbelastung der Schlauchverschraubungen darf 80 °C nicht übersteigen. Deshalb dürfen die Aluminiumprofil-schienen nicht in das Heizbad eintauchen.

Für höhere Temperaturen werden die langen Ausführungen der Reaktoren bevorzugt, dadurch ist ein größerer Abstand

zwischen Heizbad und Profilschiene möglich.

Als Alternative zum Heizbad können die Reaktoren auch flach auf eine (geregelte) Heizplatte gelegt werden. Dabei sollten die Aluminiumprofil-schienen keinen Kontakt zur Heizplatte haben.



Abb. 10: Vollständige Mikroreaktorapparatur, bestehend aus 2 Spritzenpumpen mit Spritzen, Mikromischer und Verweiler, Auffangkolben mit Blasenähler und Verbindungsschläuchen. Die Temperierung der Reaktoren erfolgt durch Eintauchen in ein Becherglas (oben) oder direkt über eine beheizte Metallplatte (unten).

Bedingt durch die raue Oberflächenstruktur der Kanäle in den Reaktoren der MR-Lab-Reihe können sich bereits unterhalb des Siedepunkts der verwendeten Lösungsmittel Gasblasen bilden. Durch die Blasenbildung verkürzt sich generell die Verweilzeit der Reaktion, Blasenbildung in der Mischstruktur beeinträchtigt die Mischgüte. Abhilfe schafft häufig die Verwendung höhersiedender Lösungsmittel, in schwierigen Fällen muss der gesamte Mikroreaktor unter erhöhtem Druck betrieben werden.

Dazu wird zwischen dem letzten Reaktor und dem Auffanggefäß ein Druckhalteventil (*Abb. 11*) eingebaut. Druckhalteventile (Flow Through Back Pressure Regulator) sind im HPLC-Zubehör entweder mit fest eingestelltem Rückdruck oder mit einem bestimmten Regelbereich, der über eine Federvorspannung eingestellt wird, erhältlich. In der Regel ist ein geringer Überdruck ausreichend, die Reaktoren selbst können bis zu 10 bar problemlos betrieben werden. In jedem Fall muss sichergestellt werden, dass die verwendeten Pumpen im vorgesehenen Druckbereich betrieben werden können. Einfache Spritzenpumpen erreichen – je nach Spritzendurchmesser – einen maximalen Druck von 2 bis 5 bar.

Zur **Inbetriebnahme des Reaktors** werden die beiden Eingangsschläuche des Mikromischer über Verschraubungen mit je einem weiblichen Luer-Adapter verbunden und an einem Absperrhahn verbunden. Der Ausgang des Reaktors wird in ein Sammelgefäß geleitet.

Zwei Spritzen mit reinem Lösungsmittel werden blasenfrei gefüllt (am besten das Lösungsmittel, das auch für die Reaktion verwendet werden soll) und in den Halterungen der Spritzenpumpe befestigt. Die Absperrhähne werden auf die Spritzen aufgesteckt und geöffnet. Zum Spülen des Reaktors werden beide Spritzenpumpen gestartet. Dabei ist darauf zu achten, dass alle Luftblasen aus den Schläuchen und Reaktoren verdrängt werden. Hartnäckig feststehende Luftblasen (vor allem im X-Mischer) können häufig durch hohe Fördereraten oder kurzes, manuelles Drücken auf die Spritzenstempel ausgetrieben werden.

Wenn der Reaktor blasenfrei gespült ist, muss die Flussrate für beide Kanäle bestimmt bzw. eingestellt werden. Dazu wird eine Spritzenpumpe gestoppt. Der Auslassschlauch des Reaktors wird in einen Messzylinder geleitet und das Lösungsmittel eine definierte Zeit gesammelt. Daraus lässt sich die Flussrate dieses Kanals (in mL/min) bestimmen. Gegebenenfalls muss die Vorschubgeschwindigkeit der Spritzenpumpe nachgeregelt werden.

Die Prozedur wird danach für den zweiten Kanal durchgeführt und anschließend die Gesamtflussrate überprüft (Förderung auf beiden Kanälen).

Der Reaktor ist jetzt betriebsbereit. Die Absperrhähne an den Spritzenausgängen werden geschlossen und die beiden Spritzen mit den Spüllösungen durch zwei frische Spritzen mit den jeweiligen Reagenzlösungen ersetzt. Beide Absperrhähne werden wieder geöffnet und die Pumpen gestartet. Die Reaktion setzt ein, wenn beide Reagenzlösungen die Mischerzone erreicht haben. Man wartet ab, bis die Reaktionsmischung den Reaktor Ausgang erreicht und wechselt dann den Auffangbehälter gegen ein frisches Sammelgefäß für die Produktmischung aus. Die Wartezeit entspricht der Retentionszeit des Reaktors und kann aus dem Gesamtvolumen des Reaktors mit allen Schlauchverbindungen und der Gesamtflussrate errechnet werden. In *Tabelle 1* sind die Volumina der wichtigsten Bauteile aufgeführt.

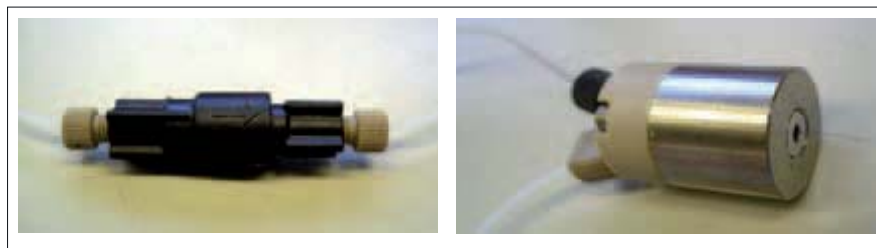


Abb. 11: Rückdruckventile mit fest eingestelltem Druck (links) und variablem Rückdruck (rechts).

Bauelement	Volumen	
Mischer MR-Lab MX	0.2	mL
Mischer MR-Lab MS	0.2	mL
Verweiler MR-Lab V	1.7	mL
Verweiler MR-Lab VS	1.1	mL
Schlauch 1/8", Innendurchmesser 1/16"	0.0198	mL/cm
Schlauch 1/16", Innendurchmesser 1/32"	0.0049	mL/cm

Tabelle 1: Retentionsvolumen der wichtigsten Bauteile der Mikroreaktoren

Nach dem Ende eines Reaktionslaufes werden die Pumpen wieder angehalten und das Auffanggefäß mit der Produktmischung gegen ein frisches Gefäß ausgetauscht. Die Absperrventile werden geschlossen und die Spritzen mit den Reagenzlösungen durch Spritzen mit Spüllösungen ersetzt. Die Absperrhähne werden wieder geöffnet und die Pumpen gestartet. Der Reaktor sollte mindestens mit dem fünffachen Gesamtvolumen gespült werden. Falls nach dem Spülen noch Ablagerungen an den Reaktorwänden zurückbleiben, muss der Spülvorgang wiederholt werden, gegebenenfalls mit anderen, geeigneten Lösungsmitteln.

Die aufgefangene Produktmischung kann nach den üblichen Labormethoden weiter aufgearbeitet und gereinigt werden (Extraktion, Destillation, Umkristallisation, Chromatographie usw.).

Bevor ein Reaktor abgebaut wird, sollte er aus Sicherheitsgründen zuvor noch einmal mit Wasser gespült werden. Das Wasser wird danach noch mit leeren, luftgefüllten Spritzen aus dem Reaktor entfernt. Danach kann der Reaktor gefahrlos zerlegt werden.

Ausbeuten und Kenngrößen in der Mikroreaktionstechnik

Wichtig für die Reproduzierbarkeit von Reaktionen in Mikroreaktoren ist die Angabe aller spezifischen Parameter des Reaktors:

- Bauart des Mixers und Verweilers mit Angabe der Kanaldimensionen, Länge und Volumen der Verweilstrecke.
- Konzentrationen und Volumenströme der Eduktlösungen.

- Temperatur von Mischer und Verweilstrecke.

- Aus dem Gesamtvolumen des Reaktors und dem Gesamtvolumenstrom lässt sich die mittlere Verweildauer (Retentionszeit) errechnen. Sie beschreibt, wie lange eine definierte Volumeneinheit vom Eintritt in den Mischer bis zum Ausgang des Reaktors benötigt und ist in der technischen Chemie eine der wichtigsten reaktionstechnischen Kenngrößen.

Für die Ausbeutebestimmung bei kontinuierlichen Prozessen muss berücksichtigt werden, dass beim Hoch- und Herunterfahren im Reaktor keine konstanten Bedingungen herrschen. Deshalb werden diese Zeiträume nicht berücksichtigt. Im technischen Bereich ist vor allem die Raum-Zeit-Ausbeute (spezifische Produktleistung) des Reaktors wichtig. Sie gibt an, welche Produktmenge pro Reaktorvolumen und Zeiteinheit gebildet wird.

Ausbeuteangaben, die den chemischen Ausbeuten aus der konventionellen Batch-Reaktionsführung entsprechen, erhält man, wenn die geförderten Eduktmengen (in mol/Zeiteinheit) mit den gebildeten Produktmengen (mol/Zeiteinheit) in Relation gesetzt werden.

Alternative Pumpen für die Mikroreaktionstechnik

Neben den vorgenannten Spritzenpumpen können selbstverständlich auch andere Pumpenarten eingesetzt werden. Sie müssen neben der Materialbeständigkeit vor allem einen reproduzierbar konstanten Fluss mit geringer Pulsation bei der gewünschten Flussrate aufweisen. Durch die relativ engen Kanäle der Reaktoren entsteht ein Gegendruck, den die Pumpe aufbringen muss. Der erforderliche Gegendruck hängt von der Flussrate und der Viskosität der geförderten Flüssigkeit ab. Der typische Druckbereich liegt zwischen 0,1 und 0,5 bar. Er kann über ein am Reaktorausgang angeschlossenes Druckhalteventil bei Bedarf erhöht werden. Die Reaktoren der MR-Lab-Reihe können bis zu 10 bar problemlos betrieben werden. Bei der Auswahl der Pumpen muss außerdem die chemische Beständigkeit aller medienberührenden Materialien der Pumpen mit der geförderten Reagenzmischung berücksichtigt werden.

Bei **Kolbenpumpen** wird ein Kolben in einem Zylinder auf- und abbewegt, zusätzlich sind zwei Ventile notwendig. Bei der Abwärtsbewegung des Zylinders öffnet das Einlassventil, das Auslassventil wird verschlossen (Ansaugen), das Pumpenvolumen füllt sich mit der Flüssigkeit. Bei der anschließenden Aufwärtsbewegung des Zylinders wird das Ansaugventil geschlossen, das Auslassventil geöffnet und die angesaugte Flüssigkeit ausgestoßen. Bauartbedingt liefern Kolbenpumpen

vor allem bei niedrigen Drehzahlen einen stark pulsierenden Fluss, der mit einem nachgeschalteten Pulsationsdämpfer geglättet werden kann. Ein pulsationsarmer Fluss kann mit Doppelkolbenpumpen erreicht werden, wie sie z. B. in der HPLC eingesetzt werden.

Kolbenpumpen können im kontinuierlichen Betrieb auch bei sehr hohen Gegendrücken (bis zu einigen 100 bar) eingesetzt werden, die Flussrate wird durch die Kolbengröße und Motorgeschwindigkeit bestimmt. Geeignet sind z. B. sogenannte analytische Pumpenköpfe bis zu 10 mL/min.

Kolbenpumpen tolerieren in der Regel keine festen Partikel in der geförderten Lösung, deshalb sollten sie nur mit Partikelfiltern in der Ansaugleitung betrieben werden. Problematisch ist auch die Materialbeständigkeit der Ventile, Kolben und des Zylinders. Stark korrosive Lösungen sollten vermieden werden. Insbesondere beim Fördern von sehr konzentrierten Lösungen oder Lösungen mit sehr reaktiven Komponenten (z. B. Säurechloride) sollte auf jeden Fall eine Pumpe mit Kolbenhinterspülung verwendet werden.

Taumelkolbenpumpen sind spezielle Varianten der Kolbenpumpen, die in der Mikroreaktionstechnik häufig eingesetzt werden. Hier ist der Kolben auf einer Seite abgeflacht und führt während eines Pumpzyklus gleichzeitig eine vollständige Drehung um seine Längsachse aus. Dadurch können die empfindlichen Ein- und Auslassventile entfallen, der Kolben wirkt selbst als Ventil.

Taumelkolbenpumpen sind deshalb weniger anfällig gegenüber festen Partikeln, dennoch ist ein Filter auf der Ansaugseite empfehlenswert. Der erreichbare Gegendruck liegt bei Taumelkolbenpumpen bei etwa 6 bar. Bauartbedingt liefern Taumelkolbenpumpen ebenso wie die normalen, einstufigen Kolbenpumpen nur bei hohen Drehzahlen einen Fluss mit akzeptabler Pulsation. Deshalb kann bei einigen Modellen die Hubhöhe des Zylinders variiert werden, sodass auch bei kleinen Förderraten eine ausreichend hohe Drehzahl eingestellt werden kann.



Abb. 12: Taumelkolbenpumpe

Bei **Peristaltikpumpen (Schlauchpumpen)** wird ein flexibler Schlauch schlaufenförmig um einen Förderkopf gelegt. Rollen am Förderkopf quetschen den Schlauch und trennen so einzelne Flüssigkeitskompartimente ab. Durch eine kreisförmige Bewegung der Rollen werden die Flüssigkeitskompartimente geför-

dert. Peristaltikpumpen erlauben einen kontinuierlichen Betrieb mit relativ pulsationsarmem Fluss, die Flussrate wird durch die Drehzahl des Förderkopfs und den Schlauchdurchmesser bestimmt. Der erreichbare Gegendruck liegt bei etwa 5-6 bar. Nachteilig ist die eingeschränkte Beständigkeit der Pumpenschläuche gegenüber Lösungsmitteln (z. B. THF oder Dimethylformamid) und reaktiven Chemikalien.

Zahnrad- oder Mikrozahlradpumpen weisen zwar einen pulsationsarmen Fluss auf, aber ihre Förderrate hängt von der Viskosität der geförderten Medien und vom Gegendruck ab. Deshalb ist bei jedem Wechsel der Bedingungen (z. B. Änderung der Flussrate, Lösungsmittel oder Konzentration) eine neue Kalibrierung der Pumpe durchzuführen. Alternativ können auch Volumenstromsensoren zwischen Pumpe und Reaktor eingebaut werden. Für eine kontinuierlich laufende Produktionsanlage ist das unkritisch, für den Einsatz in Forschung und Lehre aber sehr aufwändig.

Mikro-Membranpumpen, wie sie beispielsweise in Dosierautomaten verwendet werden, weisen ebenfalls eine Abhängigkeit der Flussrate von der Viskosität und vom Gegendruck auf. Außerdem besitzen sie einen sehr stark pulsierenden Fluss, sodass der Einsatz in der Mikroreaktionstechnik nicht empfehlenswert ist.

Im Prinzip kann auch über den hydrostatischen Druck ein ausreichender Fluss durch die Mikroreaktoren erreicht werden. Dazu werden Vorratsbehälter mit den Reagenz-

lösungen über Schläuche mit den Eingängen des Reaktors verbunden und in einer Höhe von 20-50 cm über den Reaktoren befestigt. Der hydrostatische Druck – und damit auch die Flussgeschwindigkeit – ergibt sich aus der Höhendifferenz zwischen Flüssigkeitsniveau des Vorratsbehälters und des Schlauchendes am Reaktorausgang, zusammen mit der spezifischen Dichte der Lösungen.

In der Praxis lassen sich so nur sehr schwierig konstante und reproduzierbare Flussraten erzielen. Dabei spielen Effekte wie die Benetzbarkeit der verwendeten Schläuche sowie Änderungen der Viskosität durch die Reaktion eine Rolle. Die Schwerkraftdosierung lässt sich deshalb nur in wenigen Fällen einsetzen:

Die Eingänge des Mischers werden über etwa 50 cm lange PTFE- oder PEEK-Schläuche mit je einem Luer/Lock Absperrhahn verbunden. Zwei Spritzen werden mit Spüllösungen (in der Regel das Lösungsmittel, das auch bei der Reaktion verwendet wird) gefüllt und mit den freien Anschlüssen der Absperrhähne verbunden. Die Hähne werden geöffnet, die Schläuche und der Reaktor mit den gefüllten Spritzen unter leichtem manuellem Druck blasenfrei gespült. Danach werden die Hähne wieder geschlossen. Die Spritzen mit den Spüllösungen werden gegen leere Spritzen ohne Stempel ausgetauscht und beide Spritzen etwa 40 cm über dem Reaktor an einem Stativ befestigt. Die Spritzen werden nun mit den beiden Reagenzlösungen gefüllt und die Absperrhähne geöffnet.

Der Volumenstrom resultiert aus dem hydrostatischen Druck und wird über die Höhendifferenz zwischen Flüssigkeitsspiegel in den Spritzen und der Höhe des Auslassschlauches bestimmt.

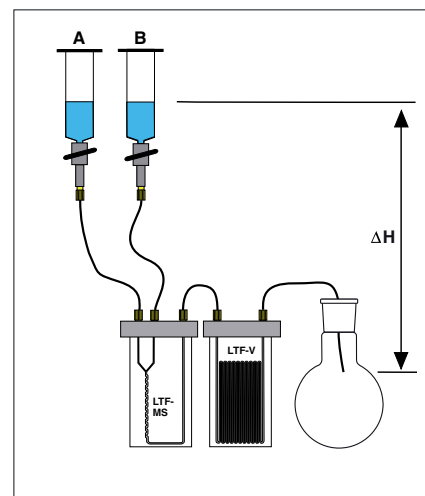


Abb. 13: Schematischer Aufbau eines Mikroreaktors mit Schwerkraftdosierung

Reaktionskontrolle und Analytik

Im einfachsten Fall erfolgt die Reaktionskontrolle bei Mikroreaktor-Experimenten »Offline«. Dazu werden am Ausgang des Reaktors Proben entnommen und mit den üblichen analytischen Methoden untersucht (Dünnschichtchromatographie, GC, HPLC, NMR usw.). Die meisten Mikroreaktorversuche im NOP-Praktikum wurden so ausgewählt, dass der Reaktionsverlauf mit bloßem Auge beobachtet werden kann, z. B. durch Auftreten oder Verschwinden von Farben.

Für eine »Inline-Analytik« können Durchflusszellen über Schlauchverbindungen am Ausgang oder zwischen Mischer und Verweiler angeschlossen werden. Sehr gut geeignet sind beispielsweise UV/Vis-Detektoren aus der HPLC (mit präparativer Messzelle). Für die Reaktionskontrolle über IR-Spektroskopie eignet sich die ATR-Messtechnik am besten (z. B. die Golden Gate™-ATR-Einheit mit Durchflussprobenkopf).

Übertragung von Reaktionen von der »Batch-Durchführung« auf Mikroreaktoren

Mikroreaktoren eignen sich insbesondere für schnelle Reaktionen, vor allem wenn stark exotherme Reaktionsschritte durchlaufen werden oder eine exakte Kontrolle der Reaktions-temperatur zur Unterdrückung unerwünschter Nebenreaktionen notwendig ist. Auch Reaktionen, die eine schnelle und effiziente Durchmischung der Reaktionspartner erfordern, können von der Mikroreaktionstechnik profitieren. Reaktionen, die eine Zugabe von Feststoffen erfordern oder bei denen im Reaktionsverlauf unlösliche Produkte auftreten, sind wenig geeignet, in diesen Fällen müssen die Reaktionsbedingungen angepasst werden.

Auswahl der Mikroreaktoren

Vor der Umsetzung vom Batch- in den kontinuierlichen Reaktionsablauf im Mikroreaktor muss die Reaktionsgeschwindigkeit abgeschätzt werden. Für eine vollständige Umsetzung ist eine Verweildauer von 5-10 Halbwertzeiten im Mikroreaktor anzustreben.

Reaktionen mit einer Halbwertszeit von 10 Sekunden benötigen demnach eine Verweildauer von 50-100 Sekunden. Ein Standardmikroreaktor (MX-Mischer und V-Verweiler, Gesamtretentionsvolumen mit Verbindungsschläuchen etwa 2.1 ml) kann demnach rechnerisch mit einer Gesamtflussrate von 2.4 mL/min (5 Halbwertzeiten, 94 % Umsatz) bis 1.2 mL/min (10 Halbwertzeiten, 99.8 % Umsatz) betrieben werden. Für langsamere Reaktionen muss die Flussgeschwindigkeit verringert werden, ab Gesamtflussraten von weniger als 0.5 mL/min nimmt jedoch die Mischgüte der MR-Lab-Mikromischer deutlich ab. In diesen Fällen ist es sinnvoller, die Verweilstrecke zu verlängern, z. B. durch Hintereinanderschalten mehrerer Verweiler. Auch die Art des Mixers hat einen Einfluss auf die Reaktion: Bei einfachen Mischproblemen kann oft der MS-Mischer eingesetzt werden. Bei schwer mischbaren oder relativ viskosen Lösungen oder niedrigen Flussraten ist der MX-Mischer häufig überlegen. Für zweiphasige Mischungen kann der MX-Mischer zusammen mit Verweilstrecken mit Mischstruktur (Typ VS) verwendet werden.

Reagenzien und Konzentrationen

Bei der klassischen Reaktionsführung in einer traditionellen Batch-Apparatur wird häufig ein Reaktionspartner als verdünnte Lösung vorgelegt und der andere sehr konzentriert zutropft. Dadurch verändern sich die effektiven Konzentrationen der Reaktanden während der Zutropfzeit

kontinuierlich, erst gegen Ende wird eine annähernd äquimolare Konzentration erreicht.

Bei der kontinuierlichen Mikroreaktionstechnik liegen die beiden Reaktanden von Beginn an äquimolar vor, ihre Konzentrationen nehmen beide im Verlauf der Verweilstrecke in dem Maß ab, wie das Produkt gebildet wird. In der Praxis ist es deshalb sehr viel einfacher, wenn die beiden Eduktlösungen mit gleichen Konzentrationen hergestellt werden. Das erlaubt gleiche Volumenströme bei der Zuführung in den Mischer und vermeidet Mischungsprobleme bei sehr unterschiedlichen Flussraten. Häufig werden bei Reaktionen Hilfsbasen wie Triethylamin eingesetzt. Das korrespondierende Hydrochlorid ist schwer löslich und kann die Reaktorkanäle verstopfen. Wenn die Reaktion es zulässt, können andere Basen, wie z. B. Tributylamin, verwendet werden, deren Salze besser löslich sind.

Optimierung der Reaktionsbedingungen

Der erste Reaktionslauf wird bei vergleichbaren Temperaturen wie bei der traditionellen Reaktionsführung durchgeführt. Die Analyse der Produktmischung liefert erste Informationen, ob die Reaktion vollständig abgelaufen ist, sowie über die Bildung möglicher Nebenprodukte. Häufig werden auch Zwischenprodukte gefunden, die bei der traditionellen Reaktionsführung nicht oder kaum beobachtet werden.

In den nächsten Optimierungsläufen wird die Reaktionstemperatur

erhöht. Ziel ist es, eine möglichst rasche Reaktion bei maximalem Umsatz und ohne oder nur mit wenig Bildung von Nebenprodukten zu erreichen. Dabei kann auch die Flussrate und oder die Konzentration der Reagenzlösungen variiert werden.

Zur weiteren Optimierung wird die Stöchiometrie der Reaktionspartner variiert. Das kann sehr einfach durch Änderungen der Flussrate der beiden Reagenzlösungs-Ströme erreicht werden.

Kontinuierlicher Betrieb – Produktionsbetrieb

Ein wesentliches Potenzial der Mikroreaktionstechnik liegt in der Herstellung größerer Produktmengen, ohne dass für jeden Upscaling-Schritt eine neue Optimierung der Reaktionsbedingungen notwendig ist. Eine Reaktion, die in einem 15-minütigen Testlauf 1 g ergibt, liefert in 24 Stunden 96 g Produkt. Durch Parallelschaltung mehrerer, identischer Reaktionen kann die Produktivität linear gesteigert werden (numbering-up).

Für einen kontinuierlichen Betrieb der Mikroreaktoren können die optimierten Reaktionsbedingungen direkt übernommen werden. Die verwendeten Pumpen müssen für einen kontinuierlichen Betrieb geeignet sein (z. B. Taumelkolbenpumpen statt einfacher Spritzenpumpen). Vorratsgefäße und Sammelgefäß müssen ausreichend groß dimensioniert sein und die Temperierung des Reaktors über die gesamte Laufzeit sichergestellt sein. Bei den ersten längeren Läufen ist

es ratsam, den Reaktor häufig zu kontrollieren. Nur so können eventuelle Ablagerungen in den Kanälen rechtzeitig erkannt werden, die möglicherweise zum Verstopfen des Reaktors führen könnten. Auch das Sammelgefäß sollte überwacht werden, hier könnten bei längeren Läufen Folgereaktionen auftreten, die bei der Optimierung (noch) nicht erkannt wurden.

Weiterführende Literatur

Microreactors in Organic Synthesis and Catalysis, Thomas Wirth (Hrsg.), Wiley-VCH 2008

Flash Chemistry: Fast Organic Synthesis in Microsystems, Jun'ichi Yoshida, Wiley & Sons 2008

6001 Landolt Zeitreaktion



Teilgleichungen:



Iodat wird nach Gleichung a) zu Iodid reduziert, das nach Gleichung b) mit überschüssigem Iodat zu Iod reagiert. Solange in der Reaktionsmischung noch Sulfit-Anionen vorhanden sind, wird das gebildete Iod durch die sehr rasche Reaktion c) wieder zu Iodid reduziert. Erst wenn alle Sulfit-Anionen verbraucht sind und Reaktionen a) und c) nicht mehr ablaufen, wird das gebildete Iod aus Reaktion b) nicht mehr abgebaut und bildet mit Stärke einen blau-violetten Iod-Stärke-Komplex.

Klassifizierung

Reaktionstypen und Stoffklassen

Farbreaktion, Zeitreaktion, Stufenreaktion

Anorganische Säuren und Salze

Arbeitsmethoden

Mischen und Reaktion im Mikroreaktor

Versuchsvorschrift

Geräte

Mikroreaktor mit Mischer (LTF-MS und LTF-MX) und Verweiler (LTF-V), 2 regelbare Spritzenpumpen mit 20 mL-Kunststoffspritzen, 250 mL-Erlenmeyerkolben

Chemikalien

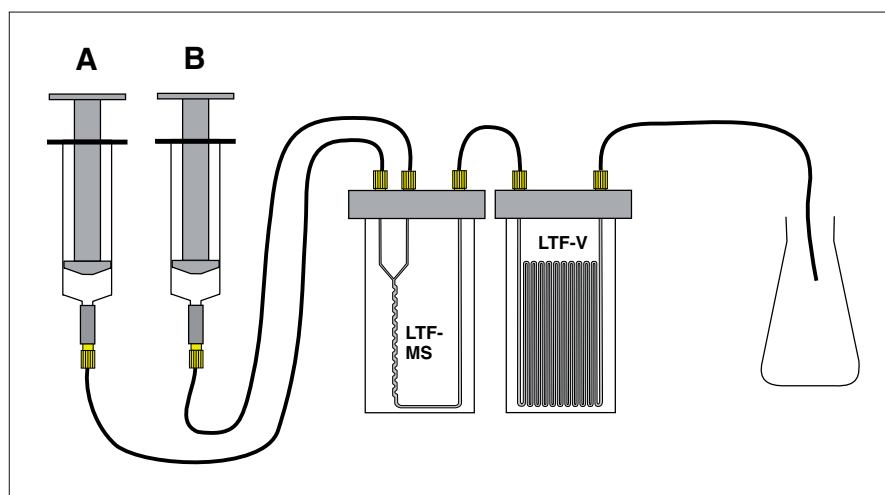
Natriumsulfit	0.31 g
Kaliumiodat	0.22 g
Stärke (wasserlöslich)	0.2 g
Schwefelsäure (0.05 M)	50 mL

Lösung A:

0.2 g Stärke werden unter Erwärmen in 50 mL Wasser gelöst. Nach dem Abkühlen werden 0.22 g Kaliumiodat in der Stärkelösung gelöst.

Lösung B:

0.31 g Natriumsulfit werden in 50 mL 0.05 M Schwefelsäure gelöst.

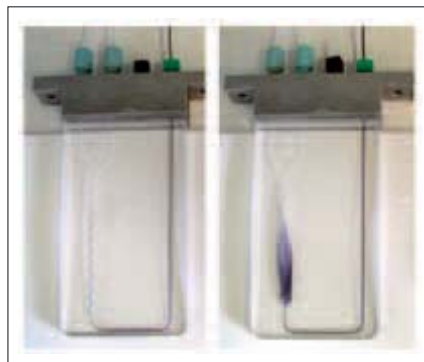


Durchführung der Reaktion im Mikroreaktor

Zwei regelbare Spritzenpumpen werden mit den Eingängen des Mixers verbunden und ein Verweiler nachgeschaltet. Der Auslauf des Verweilers wird in einen Erlenmeyerkolben geleitet.

Zwei mit jeweils 20 mL Wasser gefüllte Spritzen werden in die Spritzenpumpen eingelegt und der Reaktor blasenfrei gespült. Die Flussgeschwindigkeit wird auf beiden Kanälen auf 0,5 mL/min eingestellt. Die Pumpen werden angehalten, die Spritzen mit dem Lösungsmittel werden durch zwei Spritzen mit etwa 20 mL der Reagenslösungen A bzw. B ersetzt und die Pumpen wieder gestartet.

Die Reaktion setzt ein, wenn die beiden Lösungen den Mixer erreichen. Die Mischgüte kann über die einsetzende Farbreaktion beobachtet werden. Um die Abhängigkeit der Mischgüte vom Volumenstrom zu bestimmen, wird die Förderrate an beiden Spritzenpumpen variiert (Bereich jeweils 0,1 bis 2 mL/min).



Die Landolt-Reaktion in einem LTF-MS-Mischer (links) und einem LTF-MX-Mischer (rechts).

Der Versuch wird mit einem LTF-MX-Mischer wiederholt. Dazu werden die Pumpen gestoppt und der Reaktor mit zwei wassergefüllten Spritzen gespült. Der LTF-MS Mixer wird gegen einen MX-Mischer ausgetauscht, mit Wasser blasenfrei gespült und die Reaktion mit frischen Reagenslösungen wiederholt.

Nach Ende des Versuchs werden Reaktor und Verweilstrecke auf beiden Kanälen mit je 20 mL Wasser gespült.

Abfallbehandlung

Entsorgung

Die aufgefangene Reaktionsmischung wird mit Natriumsulfit-Lösung bis zum Verschwinden der Blaufärbung reduziert.

Abfall	Entsorgung
Reduzierte Lösungen	Wässrige Salzlösungen

Zeitbedarf

2,5 Stunden

Unterbrechungsmöglichkeit

Jederzeit

Schwierigkeitsgrad

Leicht

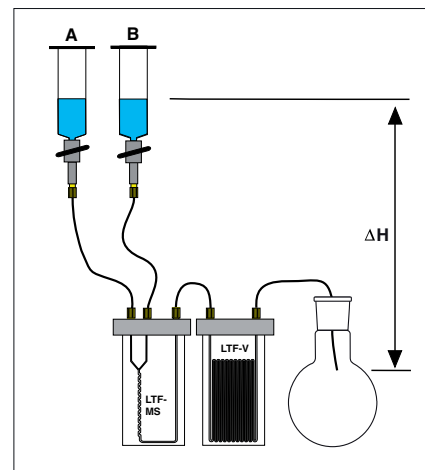
Analytik

Visuelle Einschätzung des Mischergebnisses durch Intensität der Färbung

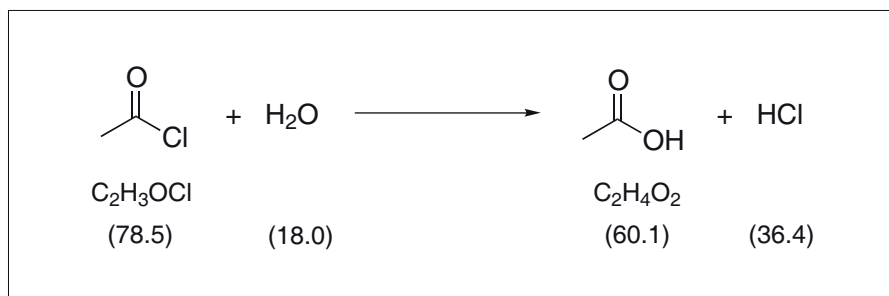
Variation

Dieser Versuch kann auch ohne Spritzenpumpen durchgeführt werden. Dazu werden die Eingänge des Mixers mit etwa 50 cm langen PTFE- oder PEEK-Schläuchen mit einem Luer/Lock Absperrhahn verbunden. Die Absperrhähne werden geöffnet, die Schläuche und der Reaktor mit wassergefüllten Spritzen unter leichtem Druck blasenfrei gespült und die Hähne wieder geschlossen. An die Absperrhähne werden danach leere Spritzen ohne Stempel gesetzt und beide Spritzen etwa 40 cm über dem Reaktor an einem Stativ befestigt. Die Spritzen werden nun mit den beiden Reagenslösungen gefüllt und die Absperrhähne geöffnet.

Der Volumenstrom resultiert aus dem hydrostatischen Druck und wird über die Höhendifferenz zwischen Flüssigkeitsspiegel in den Spritzen und der Höhe des Auslassschlauches bestimmt.



6002 Hydrolyse von Essigsäurechlorid (Acetylchlorid)



(Schraubdeckelglas) aufbewahrt. Die Mischung sollte frisch hergestellt werden, da THF durch starke Säuren gespalten und somit Reaktionslösung verbraucht wird. Für jeden Versuchslauf werden 10 mL der Lösung verwendet.

Durchführung der Reaktion

Zwei regelbare Spritzenpumpen werden mit den Eingängen des Mischers verbunden und ein Verweiler nachgeschaltet. In einem 100 mL-3-Halskolben wird ein Thermometer mit Hilfe eines Quickfits am Seitenhals so eingeführt, dass sich die Thermometerkugel unter dem Mittelhals befindet. Der Ausgangsschlauch des Verweilers wird durch ein Septum geführt und auf dem Mittelhals befestigt.

Klassifizierung

Reaktionstypen und Stoffklassen

Hydrolyse
Säurehalogenid, Carbonsäure

Arbeitsmethoden

Mischen im Mikroreaktor, Kühlen mit Luft, Wasserbad und Eisbad, Temperaturmessung

Versuchsvorschrift

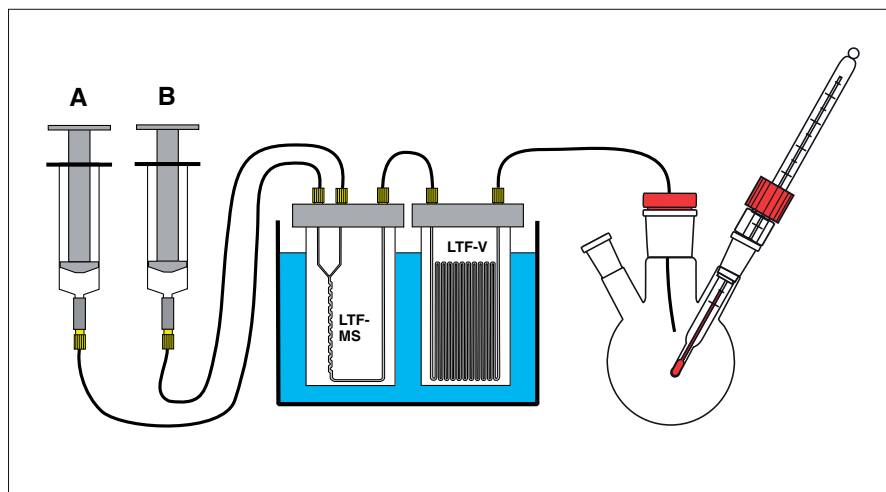
Geräte

Mikroreaktor mit Mischer und Verweiler (LTF-MS und LTF-V), Kühlbad, 2 regelbare Spritzenpumpen mit 20 mL-Kunststoffspritzen, 50 mL-Schraubdeckelglas, 3-Halskolben, Quickfit, Thermometer, Becherglas für Kühlbad (600 mL, niedrige Form)

Chemikalien

Acetylchlorid (Sdp. 52 °C)	20 mL
Tetrahydrofuran (Sdp. 65–66 °C)	50 mL

20 mL Acetylchlorid und 10 mL THF werden gemischt und in einem dicht schließenden Gefäß



Mischer und Verweiler werden in ein (zunächst noch leeres) Becherglas getaucht.

Eine Spritze mit ca. 10 mL Wasser wird am Eingang 1, eine zweite mit etwa 10 mL THF am Eingang 2 in die Spritzenpumpen eingelegt und der Reaktor auf beiden Kanälen mit jeweils etwa 10 mL blasenfrei gespült. Die Flussrate wird für beide Kanäle auf je 0,5 mL/min eingestellt. Das Ende des Auslaufschlauches wird so justiert, dass die Reaktionsmischung das Thermometer umspült. Das Thermometer darf dabei nicht in die aufgefangene Lösung tauchen.

Die Pumpen werden angehalten, die Spritzen mit dem Lösungsmittel werden durch zwei Spritzen mit den Reagenslösungen ersetzt (Eingang 1: 10 mL Wasser, Eingang 2: 10 mL der Acetylchlorid-Lösung) und die Pumpen wieder gestartet.

Nach etwa 3 Minuten erreicht die Reaktionsmischung das Thermometer. Der Temperaturanstieg am Auslass wird protokolliert.

Der Versuch wird noch zwei Mal wiederholt: Dazu werden die Pumpen gestoppt, die Spritzen mit frischen Lösungen befüllt und wieder gestartet. Das Becherglas zur Kühlung wird einmal mit Wasser ($T=20\text{ }^{\circ}\text{C}$) und einmal mit Eiswasser ($T=0\text{ }^{\circ}\text{C}$) gefüllt und jeweils der Temperaturanstieg protokolliert.

Nach Ende des Versuchs werden Reste der Reagenslösung mit zwei luftgefüllten Spritzen aus dem Mischer und Verweiler entfernt, danach wird mit Wasser gespült.

Variationen

Anstelle des MS-Mischers kann auch der LTF-MX-Mischer verwendet werden. Bei den Mixern der T-Variante (LTF-MST und LTF-MXT) kann auch durch den Messfühlerkanal ein Temperatursensor direkt an der Mischzone positioniert werden und die Temperatur direkt am Mischer gemessen werden.

Abfallbehandlung

Entsorgung

Die aufgefangene Reaktionsmischung und Reste der Acetylchlorid-Lösung werden neutralisiert.

Abfall	Entsorgung
Neutralisierte Lösungen	Lösungsmittel-Wasser-Gemische, halogenhaltig

Zeitbedarf

2,5 Stunden

Unterbrechungsmöglichkeit

Jederzeit

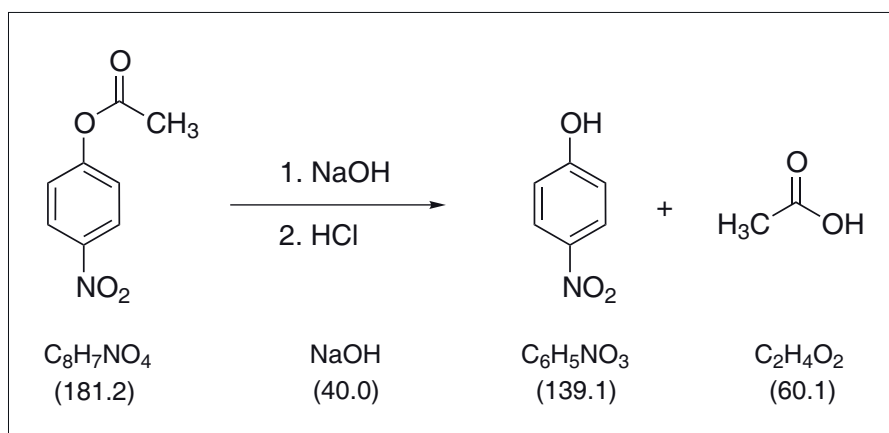
Schwierigkeitsgrad

Mittel

Analytik

Temperaturmessung

6003 Alkalische Hydrolyse von 4-Nitrophenylacetat



Klassifizierung

Reaktionstypen und Stoffklassen

Esterhydrolyse

Phenol, Phenylester, Ester, Aromat

Arbeitsmethoden

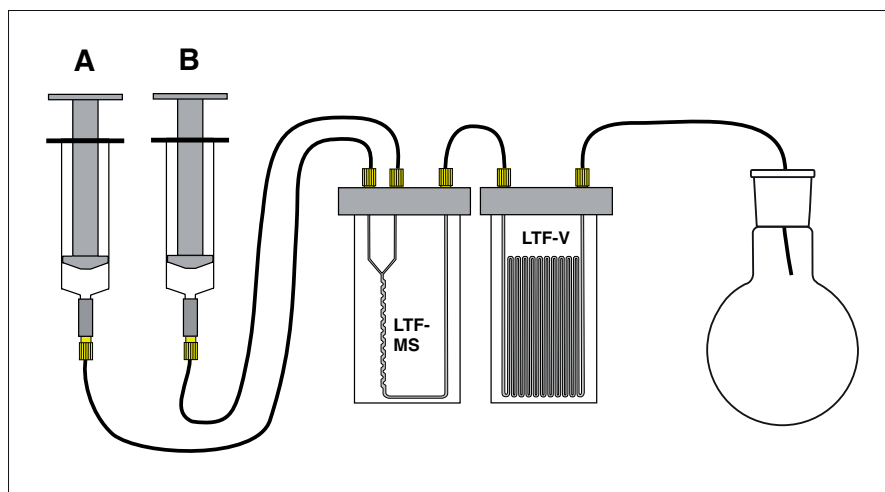
Mikroreaktor, Extraktion

Versuchsvorschrift

(Ansatzgröße 3 mmol)

Geräte

Mikroreaktor mit Mischer und Verweiler (LTF-MS und LTF-V), 2 regelbare Spritzenpumpen mit 20 mL-Kunststoffspritzen, 2 25 mL-Messkolben, 100 mL-Rundkolben, 250 mL-Erlenmeyerkolben, Scheidetrichter, Rotationsverdampfer



Chemikalien

4-Nitrophenylacetat (Schmp. 77–79 °C)	0.91 g (5.0 mmol)
Natriumhydroxid	1.20 g (40 mmol)
Tetrahydrofuran (THF) (Sdp. 65–66 °C)	50 mL
Ethanol (Sdp. 78 °C)	15 mL
Ethylacetat (Sdp. 77 °C)	30 mL
Salzsäure, 2 M	20 mL
Natriumsulfat	ca. 3 g

Herstellung der Lösungen

0.91 g (5 mmol) 4-Nitrophenylacetat werden in einen 25 mL-Messkolben eingewogen und mit THF auf 25 mL Lösung aufgefüllt.

1.20 g (30.0 mmol) Natriumhydroxid wird in einen 25 mL-Messkolben eingewogen, in 10 mL Wasser gelöst und mit Ethanol auf 25 mL Lösung aufgefüllt.

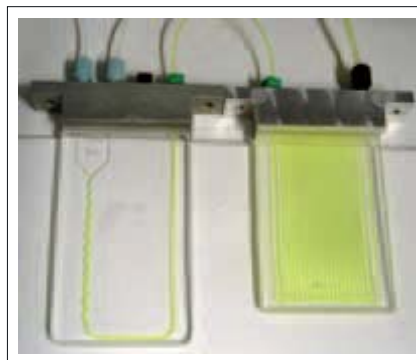
Durchführung der Reaktion

Zwei regelbare Spritzenpumpen werden mit den Eingängen des Mischers verbunden und ein Verweiler nachgeschaltet. Der Reaktor wird blasenfrei gespült (Kanal A: etwa 10 mL THF, Kanal B: etwa 10 mL Wasser). Die Flussrate wird für beide Kanäle auf je 1 mL/min eingestellt wird. Das Lösungsmittel wird in einem Erlenmeyerkolben aufgefangen.

Die Pumpen werden angehalten. Die Spritzen mit dem Lösungsmittel werden durch zwei Spritzen mit den Reagenslösungen ersetzt (Kanal A: 20 mL der 4-Nitrophenylacetat-Lösung, Kanal B: 20 mL der Natronlauge) und die Pumpen wieder gestartet.

Wenn die gelbe Produktmischung das Auffanggefäß erreicht hat, wird noch etwa 1 Minute gewartet, bis der Reaktor das Gleichgewicht erreicht hat. Das Auffanggefäß wird dann gegen einen 100 mL-Rundkolben getauscht, in dem 20 mL 2 M Salzsäure vorgelegt wurden. Die Produktmischung wird nun 15 min lang im Rundkolben gesammelt (das entspricht bei der gegebenen Flussrate 30 mL Gesamtvolumen mit einem theoretischen Gehalt von 3 mmol Produkt).

Nach Ablauf dieser Zeit werden die Pumpen gestoppt, das Auffanggefäß gewechselt und der Reaktor auf Kanal A mit etwa 10 mL THF, auf Kanal B mit 10 mL Wasser gespült.



Aufarbeitung

Von der aufgefangenen Produktmischung werden THF und Ethanol am Rotationsverdampfer weitgehend abdestilliert. Der Destillationsrückstand wird in einen Scheidetrichter überführt und dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 mL Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 0.39 g (2.80 mmol, 93 %), farbloser Feststoff, Schmp. 114–116 °C.

Abfallbehandlung

Entsorgung

Abfall	Entsorgung
Reste der Reagenz-Lösungen, wässrige Phasen der Extraktion	Neutralisation, Lösungsmittel-Wasser-Gemische, halogenhaltig
Abdestillierte Lösungsmittel-mischung	Lösungsmittel-Wasser-Gemische, halogenfrei

Zeitbedarf

3 Stunden (ohne Trocknung)

Unterbrechungsmöglichkeit

Vor und nach der Extraktion

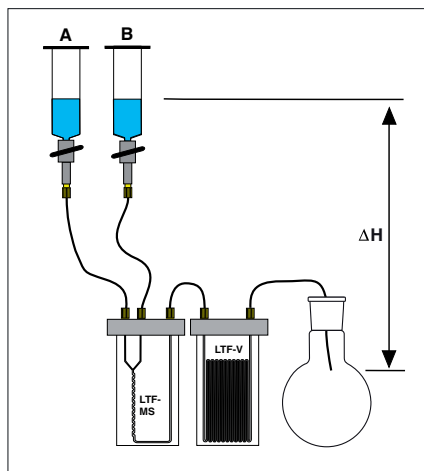
Schwierigkeitsgrad

Leicht

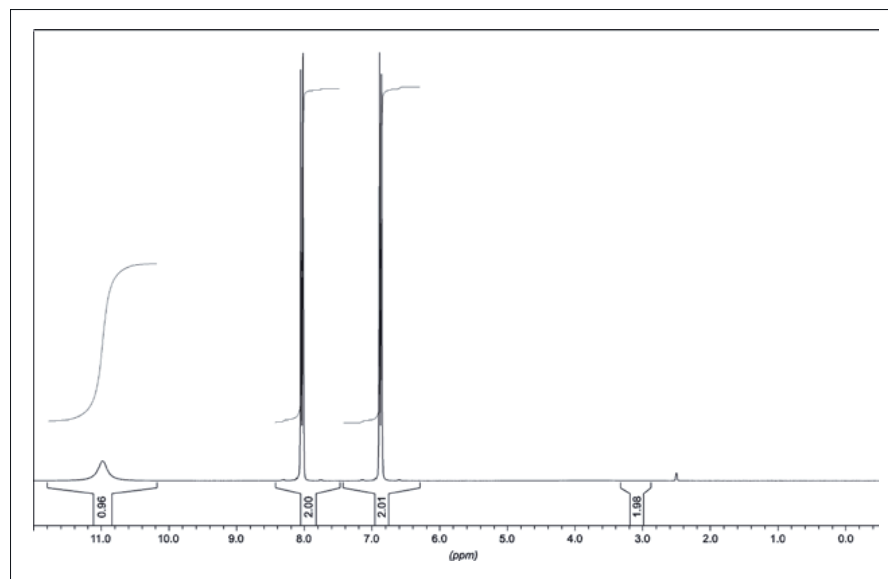
Variation

Dieser Versuch kann auch ohne Spritzenpumpen durchgeführt werden. Dazu werden die Eingänge des Mixers mit etwa 50 cm langen PTFE- oder PEEK-Schläuchen mit einem Luer/Lock Absperrhahn verbunden. Die Absperrhähne werden geöffnet, die Schläuche und der Reaktor mit wassergefüllten Spritzen unter leichtem Druck blasenfrei gespült und die Hähne wieder geschlossen. An die Absperrhähne werden danach leere Spritzen ohne Stempel gesetzt und beide Spritzen etwa 40 cm über dem Reaktor an einem Stativ befestigt. Die Spritzen werden nun mit den beiden Reagenslösungen gefüllt und die Absperrhähne geöffnet.

Der Volumenstrom resultiert aus dem hydrostatischen Druck und wird über die Höhendifferenz zwischen Flüssigkeitsspiegel in den Spritzen und der Höhe des Auslassschlauches bestimmt.

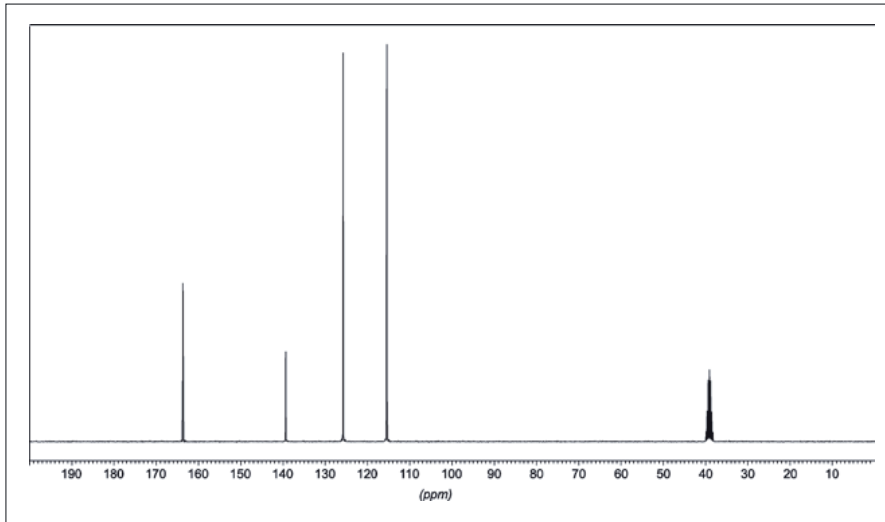
**Analytik****DC**

Stationäre Phase:	Kieselgel mit Fluoreszenzindikator	
Laufmittel:	Dichlormethan	
R_f -Werte:	4-Nitrophenol	$R_f = 0.10$
	4-Nitrophenolacetat	$R_f = 0.50$

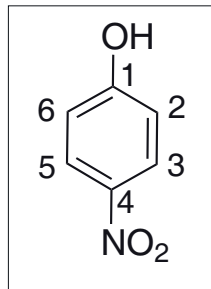
 ^1H NMR-Spektrum vom Produkt (300 MHz, DMSO- D_6)

δ (ppm)	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
6.87	<u>AA'</u> <u>BB'</u>	2	C-2, C-6
8.03	<u>AA'</u> <u>BB'</u>	2	C-3, C-5
10.98	s (breit)	1	OH
2.50			Lsgm.

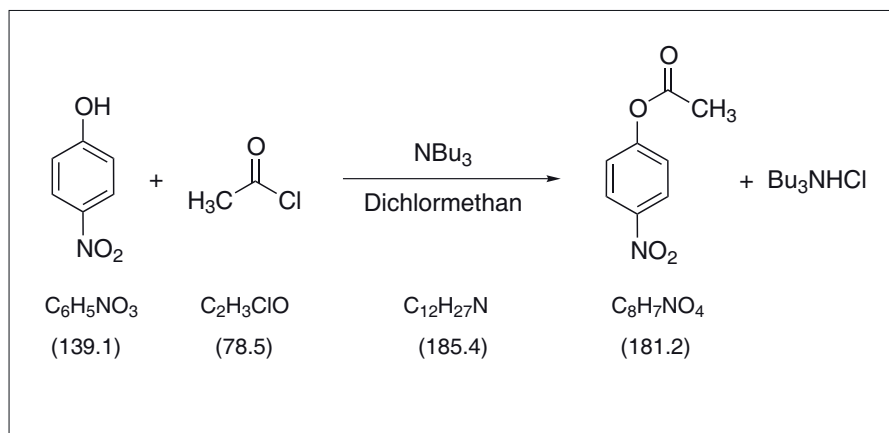
¹³C NMR-Spektrum vom Produkt (75.5 MHz, DMSO-D₆)



δ (ppm)	Zuordnung
115.48	C-2, C-6
125.86	C-3, C-5
139.42	C-4
163.74	C-1
38.31-39.98	Lsgm.



6010 Veresterung von 4-Nitrophenol zu 4-Nitrophenylacetat



Klassifizierung

Reaktionstypen und Stoffklassen

Veresterung, Acetylierung

Ester, Aromat, Phenol, Phenylester

Arbeitsmethoden

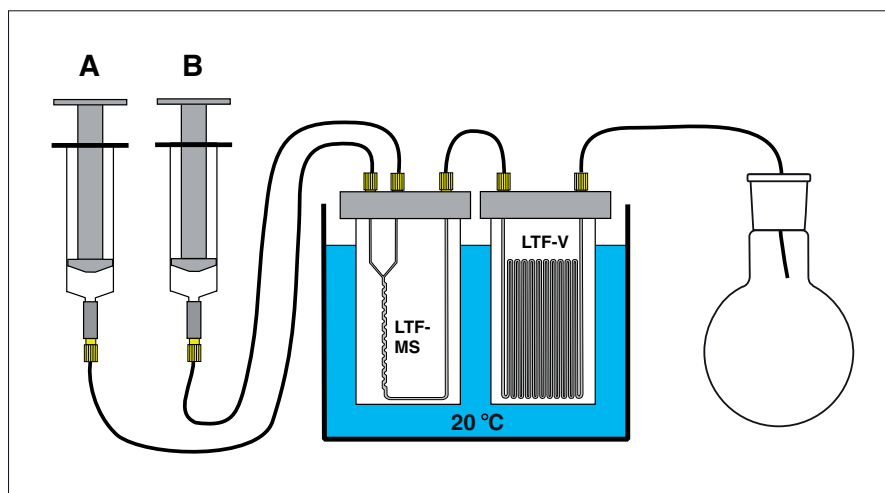
Mikroreaktor, Umkristallisation

Versuchsvorschrift

(Ansatzgröße 15 mmol)

Geräte

Mikroreaktor mit Mischer und Verweiler (LTF-MS und LTF-V), 2 regelbare Spritzenpumpen mit 20 mL-Kunststoffspritzen, 2 25 mL-Messkolben, 250 mL-Erlenmeyerkolben, Glasfilterfritte, 100 mL-Rundkolben, Rotationsverdampfer, Rückflusskühler, Eisbad



Chemikalien

4-Nitrophenol (Schmp. 110–115 °C)	1.96 g (25 mmol)
Acetylchlorid (Sdp. 52 °C)	3.48 g (25 mmol)
Tributylamin (Sdp. 216–217 °C)	4.64 g (25 mmol)
Dichlormethan (Sdp. 40 °C)	90 mL
Ethanol	12 mL

Herstellung der Lösungen

4.64 g (25 mmol) Tributylamin werden in einen 25 mL-Messkolben eingewogen und mit 15 mL Dichlormethan gemischt. Danach werden langsam 3.48 g (25 mmol) 4-Nitrophenol zu der Lösung gegeben: Das Nitrophenol löst sich unter leichter Erwärmung mit intensiv gelber Färbung. Wenn sich das Nitrophenol vollständig gelöst hat, wird die Lösung auf 25 mL mit Dichlormethan aufgefüllt.

In einem zweiten Messkolben werden 1.96 g (25 mmol, 1.8 mL) Acetylchlorid mit Dichlormethan auf 25 mL aufgefüllt.

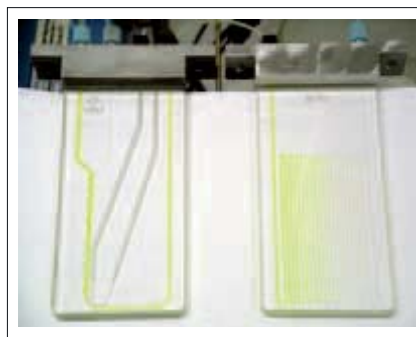
Durchführung der Reaktion

Zwei regelbare Spritzenpumpen werden mit den Eingängen des Mischers verbunden und ein Verweiler nachgeschaltet. Mischer und Verweiler werden in einem Wasserbad auf 20 °C temperiert und zwei Spritzen mit je etwa 10 mL Dichlormethan in die Spritzenpumpen eingelegt. Der Reaktor wird auf beiden Kanälen mit etwa 10 mL Dichlormethan gespült, wobei die Flussrate für beide Kanäle auf je 1 mL/min eingestellt wird. Das Lösungsmittel wird in einem Erlenmeyerkolben aufgefangen.

Die Pumpen werden angehalten. Die Spritzen mit dem Lösungsmittel werden durch zwei Spritzen mit den Reagenslösungen ersetzt (20 mL der Nitrophenol/Amin-Lösung und 20 mL der 1 M Acetylchloridlösung) und die Pumpen wieder gestartet.

Nach etwa 3 Minuten hat der Reaktor das Gleichgewicht erreicht. Jetzt wird die Produktmischung 15 min in einem Rundkolben gesammelt (das entspricht bei der gegebenen Flussrate 30 mL Gesamtvolumen mit einem theoretischen Gehalt von 30 mmol Produkt). Die Reaktionsmischung sollte nach etwa 2/3 der Verweilstrecke fast vollständig entfärbt sein.

Nach Ablauf dieser Zeit werden die Pumpen gestoppt, das Auffanggefäß gewechselt und der Reaktor auf beiden Kanälen mit Dichlormethan gespült.



Aufarbeitung

Von der aufgefangenen Produktmischung wird das Dichlormethan am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Der noch warme, ölige Destillationsrückstand (ca. 7 g) wird mit 5 mL Ethanol versetzt. Nach einiger Zeit beginnt das Rohprodukt zu kristallisieren, evtl. muss die Kristallisation durch Anreiben induziert werden. Die Kristallisation wird durch Kühlung im Eisbad (ca. 2 h) vervollständigt.

Das Rohprodukt wird über eine kleine Glasfilterfritte abgesaugt, mit etwa 2 mL eiskaltem Ethanol nachgewaschen und im Vakuum getrocknet.

Rohausbeute: 2.30 g (12.7 mmol, 85 %) schwach gelblicher Feststoff. Das Rohprodukt kann durch Umkristallisation aus etwa 5 mL Ethanol weiter gereinigt werden.

Ausbeute Reinprodukt: 2.00 g (11.0 mmol, 74 %), farblose Kristalle, Schmp. 78-79 °C.

Abfallbehandlung

Reste der Acetylchloridlösung werden mit Wasser hydrolysiert und mit verd. Natronlauge neutralisiert.

Entsorgung

Abfall	Entsorgung
Wässrige Spüllösungen, wässrige Phasen aus der Extraktion	Lösungsmittel-Wasser-Gemische, halogenhaltig
Reste der Reagenzlösungen	Neutralisation, Lösungsmittel-Wasser-Gemische, halogenhaltig

Zeitbedarf

4 Stunden (ohne Trocknung)

Unterbrechungsmöglichkeit

Vor dem Absaugen des Rohprodukts

Schwierigkeitsgrad

Mittel

Optimierungsmöglichkeiten

Das tertiäre Amin deprotoniert das Nitrophenol, das Phenolat-Ion ist nucleophiler, die Reaktion wird beschleunigt und das entstehende HCl gebunden. Gleichzeitig erlaubt die intensive gelbe Farbe des Nitrophenolat-Ions die optische Verfolgung der Reaktion. Tributylamin wird verwendet, da das entsprechende Hydrochlorid in der Reaktionsmischung löslich bleibt; ein Verstopfen des Reaktors wird so verhindert.

Die Reaktion läuft unter den angegebenen Bedingungen praktisch vollständig ab. Falls die gelbe Farbe des Nitrophenolats nicht vollständig verschwindet oder bei der DC-Kontrolle noch nicht umgesetztes

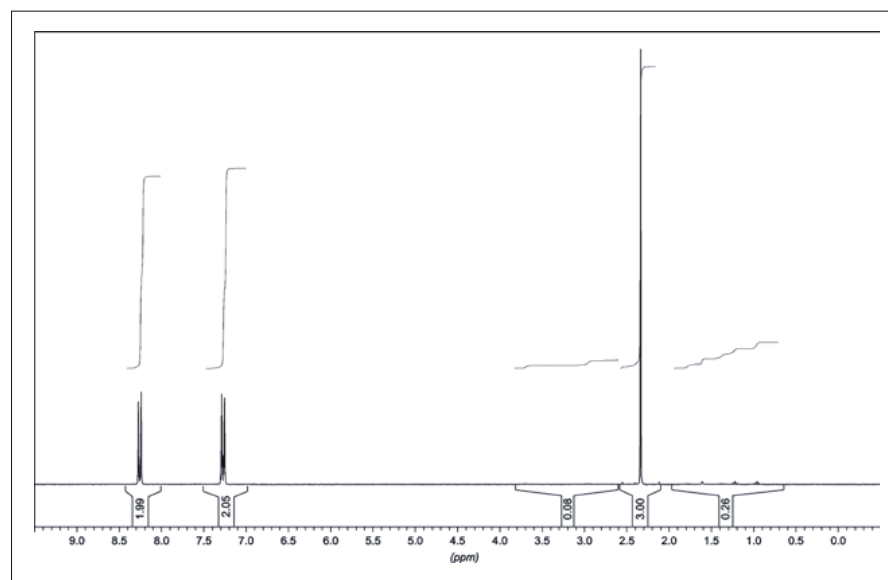
Nitrophenol detektiert wird, kann das an einer partiellen Hydrolyse des Acetylchlorids (z. B. durch einen geringen Wassergehalt des Lösungsmittels) liegen. In diesem Fall sollte die Flussrate der Acetylchlorid-Lösung erhöht werden.

Analytik

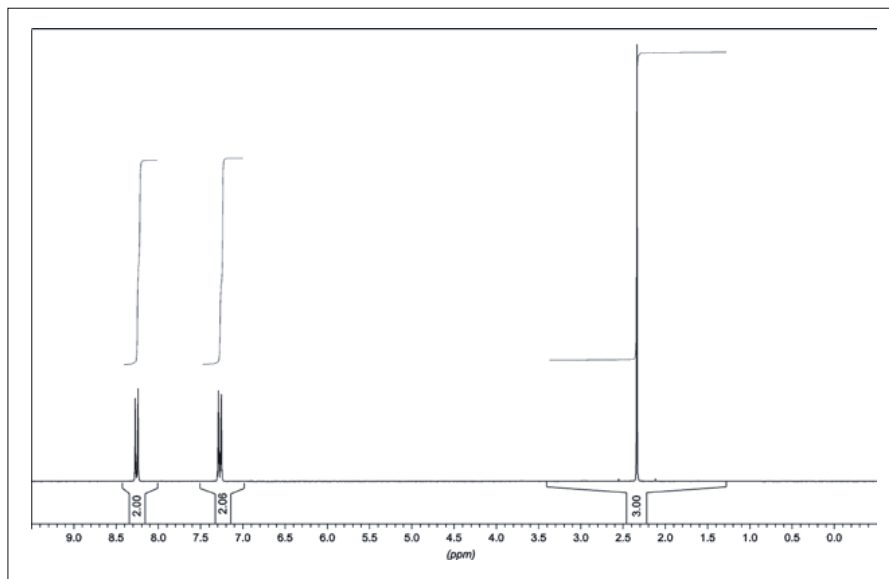
DC

Stationäre Phase:	Kieselgel mit Fluoreszenzindikator	
Laufmittel:	Dichlormethan, ca. 10 mL	
Detektion:	Fluoreszenzlöschung	
R _f -Werte:	4-Nitrophenol	R _f = 0.10
	4-Nitrophenylacetat	R _f = 0.50

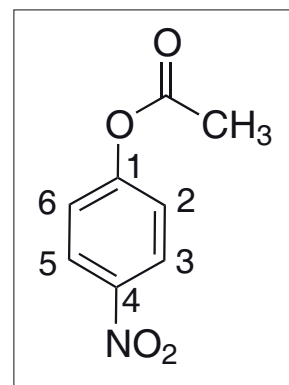
¹H NMR-Spektrum vom Rohprodukt (300 MHz, CDCl₃)



¹H NMR-Spektrum vom Reinprodukt (300 MHz, CDCl₃)

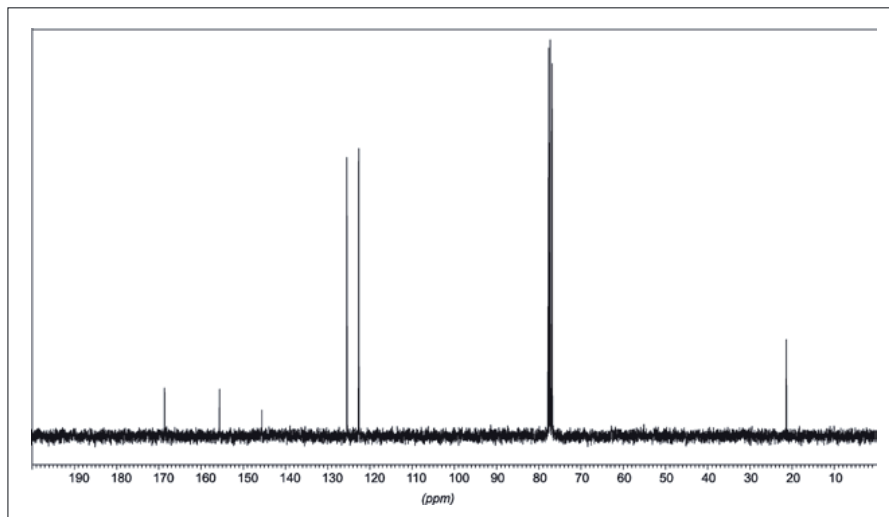


δ (ppm)	Zuordnung
21.14	CH ₃
122.46	C-2, C-6
125.23	C-3, C-5
145.33	C-4
155.37	C-1
168.41	C=O
76.5–77.5	Lsgm.

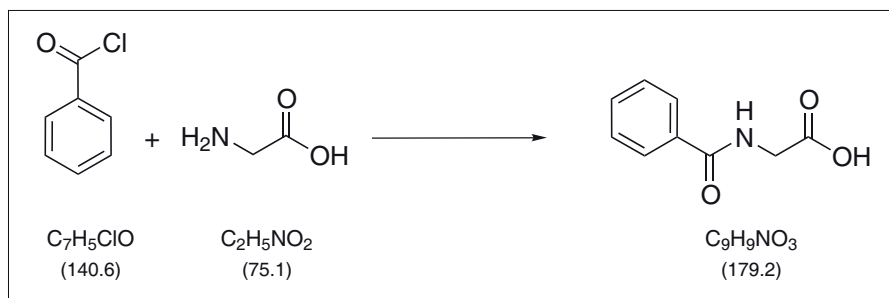


δ (ppm)	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2.36	s	3	CH ₃
7.28	AA'BB'	2	C-2, C-6
8.26	AA'BB'	2	C-3, C-5

¹³C NMR-Spektrum vom Reinprodukt (75.5 MHz, CDCl₃)



6011 Hippursäure aus Glycin und Benzoylchlorid



Klassifizierung

Reaktionstypen und Stoffklassen

Benzoylierung, Reaktion der Carbonylgruppe
 Carbonsäurechlorid, Amin, Aminosäure, Amid, Aromat

Arbeitsmethoden

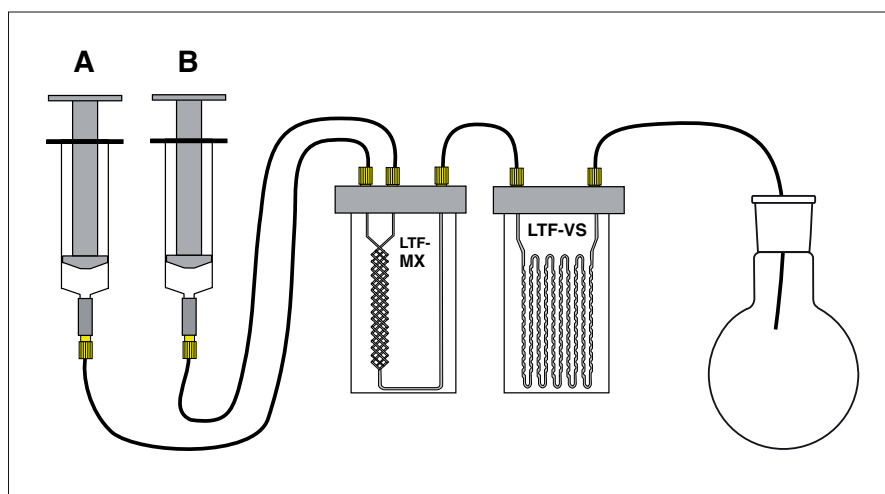
Mikroreaktor, Umkristallisation

Versuchsvorschrift

(Ansatzgröße 15 mmol)

Geräte

Mikroreaktor mit Mischer und Verweiler mit Mischstruktur (LTF-MX und LTF-VS), 2 regelbare Spritzenpumpen mit 20 mL-Kunststoffspritzen, 2 Messkolben 25 mL, 100 mL-Rundkolben, 250 mL-Erlenmeyerkolben, Rotationsverdampfer, Eisbad, Glasfilterfritte, Rückflusskühler, Exsikkator



Chemikalien

Glycin (Schmp. 232–236 °C (Zers.))	1.88 g (25.0 mmol)
Benzoylchlorid (Sdp. 197 °C), frisch destilliert	3.52 g (25.0 mmol)
Natriumhydroxid	2.00 g (50.0 mmol)
Tetrahydrofuran (THF), wasserfrei (Sdp. 65–66 °C)	50 mL
Salzsäure, halbkonzentriert (ca. 15 %)	10 mL
Kieselgel (Trockenmittel)	ca. 30 g

1.88 g (25.0 mmol) Glycin und 2.00 g (50 mmol) NaOH werden in einem 25 mL-Messkolben in Wasser gelöst und auf 25 mL aufgefüllt.

3.52 g (25.0 mmol) Benzoylchlorid werden in einem 25 mL-Messkolben mit wasserfreiem THF auf 25 mL aufgefüllt.

Durchführung der Reaktion

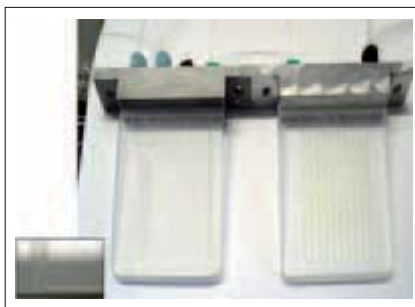
Zwei regelbare Spritzenpumpen werden mit den Eingängen des Mischers verbunden und ein Verweiler nachgeschaltet (ein Temperierbad ist nicht erforderlich). Eine Spritze mit ca. 10 mL Wasser wird am Eingang 1, eine zweite mit etwa 10 mL THF am Eingang 2 in die Spritzenpumpen eingelegt und der Reaktor auf beiden Kanälen mit jeweils etwa 10 mL gespült, die Flussrate für wird für beide Kanäle auf je 0.25 mL/min eingestellt. Das Lösungsmittel wird in einem Erlenmeyerkolben aufgefangen.

Die Pumpen werden angehalten, die Spritzen mit dem Lösungsmittel werden durch zwei Spritzen mit den Reagenslösungen ersetzt (Eingang

1: 20 mL der wässrigen Glycin/NaOH-Lösung, Eingang 2: 20 mL der Benzoylchlorid-Lösung) und die Pumpen wieder gestartet.

Nach etwa 3 Minuten hat der Reaktor das Gleichgewicht erreicht. Jetzt wird die Produktmischung 60 min in einem Rundkolben gesammelt, in dem etwa 10 mL halbkonzentrierte Salzsäure vorgelegt werden.

Hinter der Mischerstruktur ist noch eine Entmischung der organischen und wässrigen Phase zu beobachten, am Ende der Verweilstrecke sollte die Reaktionsmischung homogen sein. Bei der gegebenen Flussrate werden 15 mmol Produkt erwartet. Der Mischer erwärmt sich im Verlauf der Reaktion.



Nach Ablauf dieser Zeit werden die Pumpen gestoppt, das Auffanggefäß gewechselt und der Reaktor auf beiden Kanälen zuerst mit etwa 10 mL THF und danach mit etwa 10 mL Wasser gespült.

Aufarbeitung

Von der aufgefangenen Produktmischung wird das THF weitgehend am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Destillationsrückstand wird etwa 1 h in einem Eisbad gekühlt. Das ausgefallene Rohprodukt wird über eine Glasfilterfritte abgesaugt, mit etwa 10 mL Eiswasser gewaschen und im Vakuumexsikkator über Kieselgel getrocknet.

Rohausbeute: 2.61 g (14.5 mmol, 97 %), schwach gelblicher Feststoff. Das Rohprodukt wird aus etwa 35 mL Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 2.41 g (13.4 mmol, 89 %), farblose Nadeln, Schmp. 190–191 °C.

Abfallbehandlung**Entsorgung**

Reste der Benzoylchlorid-Lösung werden mit Wasser hydrolysiert und mit verd. Natronlauge neutralisiert.

Abfall	Entsorgung
Hydrolysierte Benzoylchlorid-Reste, Mutterlauge des Rohprodukts	Neutralisation, Lösungsmittel/Wasser-Gemische, halogenhaltig
Reste der wässrigen Glycin-Lösung aus der Extraktion, Mutterlauge vom Umkristallisieren	Neutralisation, Salzlösungen

Zeitbedarf

3 Stunden (ohne Trocknen)

Unterbrechungsmöglichkeit

Vor dem Umkristallisieren

Schwierigkeitsgrad

Mittel

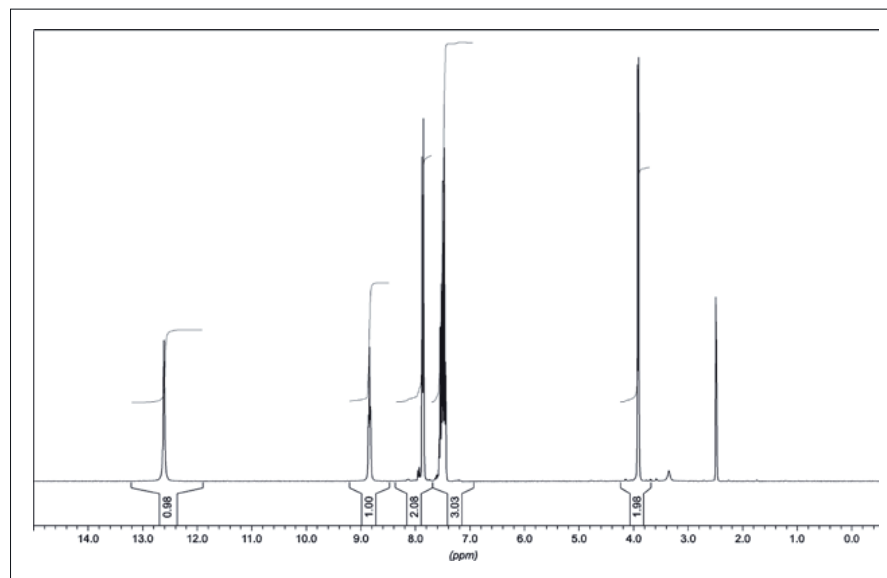
Optimierungsmöglichkeiten

Die Reaktion läuft unter den angegebenen Bedingungen praktisch vollständig ab. Entscheidend ist eine effektive Mischung der beiden Reaktionslösungen, die durch das Tetrahydrofuran unterstützt wird. Die Hydrolyse von Benzoylchlorid wird fast vollständig unterdrückt. Für die Wärmeabfuhr der exothermen Reaktion ist Luftkühlung ausreichend.

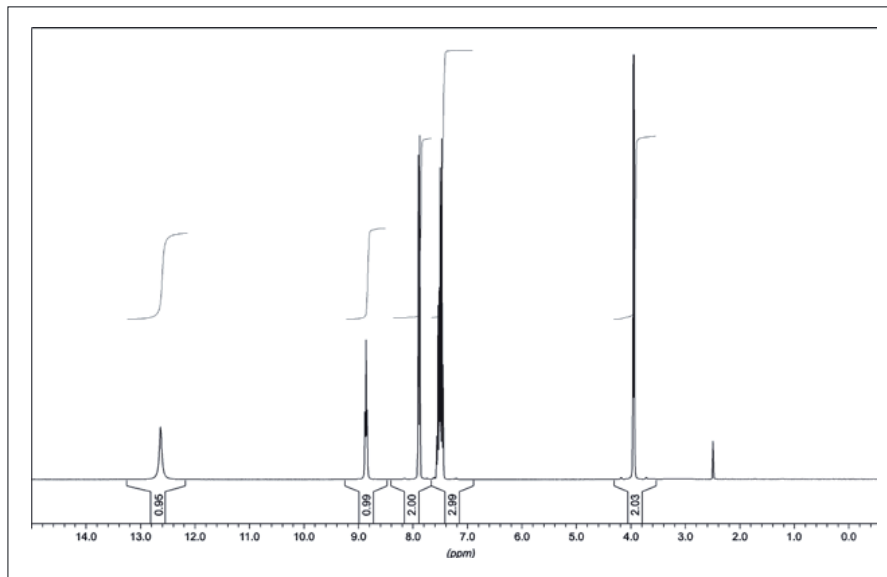
Die Produktivität kann durch höhere Konzentrationen der Edukte gesteigert werden. In diesem Fall muss eine zweite Verweilstrecke mit Mischstruktur nachgeschaltet werden und der Mischer in einem Wasserbad auf etwa 30 °C temperiert werden.

Analytik**DC**

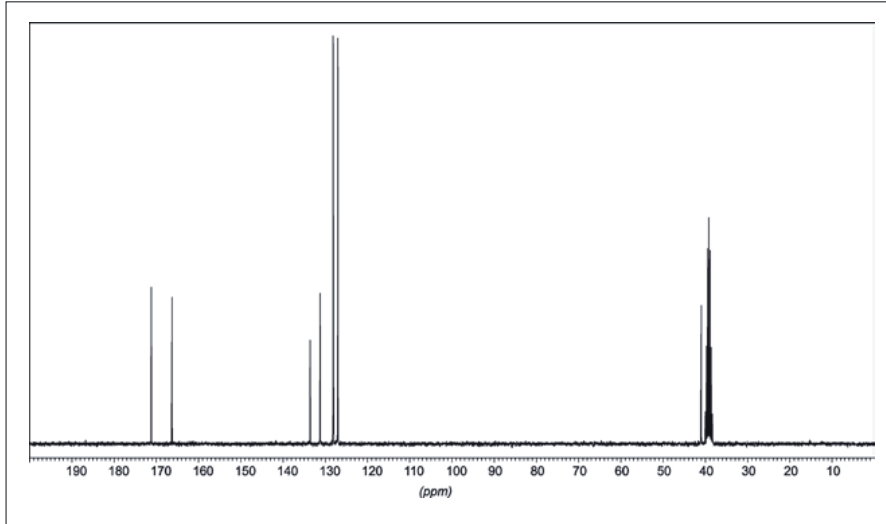
Stationäre Phase:	DC-Aluminiumfolie (Kieselgel 60) mit Fluoreszenzindikator
Laufmittel:	CHCl ₃ : MeOH : HOAc = 6:2:1, ca. 10 mL
Detektion:	Fluoreszenzlöschung (254 nm) und Anfärben mit Vanillin/Schwefelsäure
R _f -Werte:	Benzoessäure R _f = 0.90 (färbt nicht an) Hippursäure (Produkt) R _f = 0.67 (färbt gelb an)

¹H NMR-Spektrum vom Rohprodukt (400 MHz, DMSO-D₆)

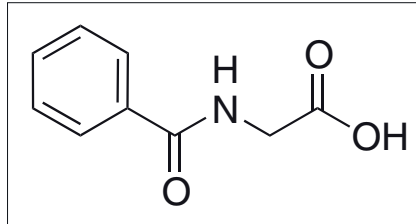
¹H NMR-Spektrum vom Reinprodukt (400 MHz, DMSO-D₆)



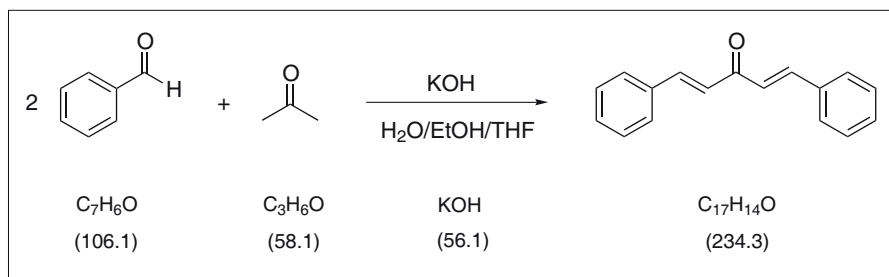
δ (ppm)	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3.95	d	2	CH ₂
7.40–7.60	m	3	Ar-H
7.85–7.94	m	2	Ar-H
8.86	t	1	N-H
12.63	s (breit)	1	OH
2.50			Lsgm.

¹³C NMR-Spektrum vom Reinprodukt (400 MHz, DMSO-D₆)

δ (ppm)	Zuordnung
41.12	CH ₂
127.13	<i>meta</i> -C (Ph)
128.24	<i>ortho</i> -C (Ph)
131.32	<i>para</i> -C (Ph)
133.70	<i>ipso</i> -C (Ph)
166.42	PhCO
171.28	CO ₂ H
38.46–40.12	Lsgm.



6012 Aldol-Kondensation von Aceton und Benzaldehyd zu Dibenzalaceton (1,5-Diphenyl-1,4-pentadien-3-on)



Klassifizierung

Reaktionstypen und Stoffklassen

Aldolkondensation
Aldehyd, Keton, Alken

Arbeitsmethoden

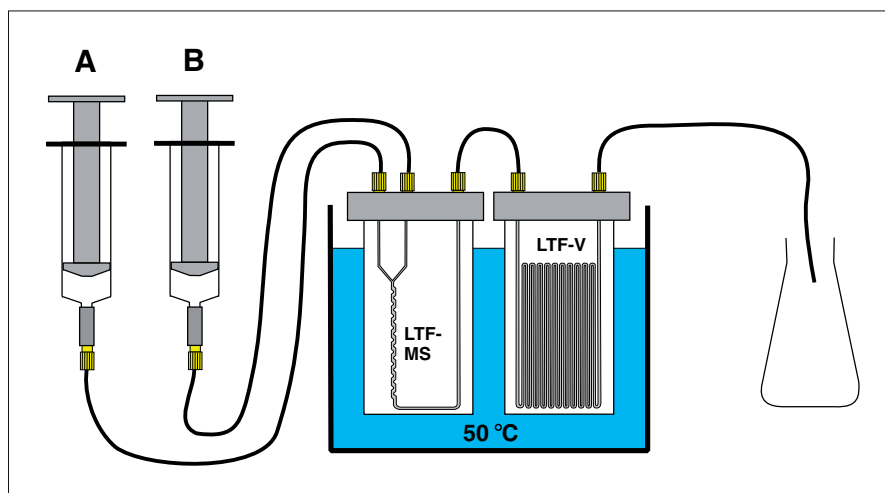
Mikroreaktor, Abfiltrieren,
Umkristallisieren

Versuchsvorschrift

(Ansatzgröße 15 mmol)

Geräte

Mikroreaktor mit Mischer und Verweiler (LTF-MS und LTF-V), 2 regelbare Spritzenpumpen mit 20 mL-Kunststoffspritzen, 2 Messkolben 25 mL, 100 mL-Erlenmeyerkolben, Magnetrührstab und Magnetrührer, Messkolben, Büchnertrichter, Absaugflasche, Rundkolben, Rückflusskühler, Wasserbad, Eisbad, Exsikkator



Chemikalien

Benzaldehyd (Sdp. 179 °C), frisch destilliert	5.30 g (50.0 mmol)
Aceton (Sdp. 56 °C)	1.45 g (25.0 mmol)
Kaliumhydroxid	2.80 g (50.0 mmol)
Ethanol (Sdp. 78 °C)	ca. 80 mL
Tetrahydrofuran (Sdp. 56 °C)	12.5 mL
Essigsäure (20 %)	ca. 10 mL
Kieselgel (Trockenmittel)	ca. 30 g

Herstellung der Lösungen

5.30 g frisch destillierter Benzaldehyd und 1.45 g Aceton werden in einen 25 mL-Messkolben eingewogen, mit 12.5 mL THF versetzt und mit Ethanol auf 25 mL aufgefüllt. In einem zweiten 25 mL-Messkolben werden 2.80 g KOH in 10 mL Wasser gelöst und mit Ethanol auf 25 mL aufgefüllt.

Durchführung der Reaktion

Zwei regelbare Spritzenpumpen werden mit den Eingängen des Mischers verbunden und ein Verweiler nachgeschaltet. Mischer und Verweiler werden in einem Wasserbad auf 50 °C temperiert. Zwei Spritzen mit je etwa 20 mL Ethanol werden in die Spritzenpumpen eingelegt und der Reaktor auf beiden Kanälen mit jeweils etwa 10 mL gespült. Die Flussrate wird bei beiden Pumpen auf 0.5 mL/min eingestellt, die Lösung in einem Erlenmeyerkolben aufgefangen.

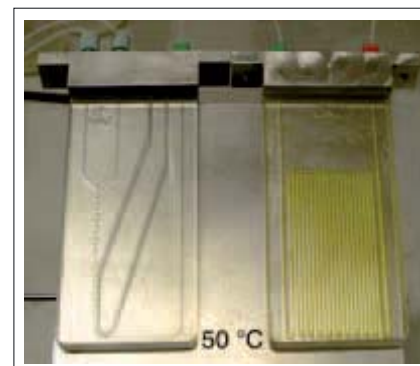
Die Pumpen werden angehalten, die Spritzen mit dem Lösungsmittel werden durch zwei Spritzen mit den Reagenslösungen ersetzt (20 mL Benzaldehyd/Aceton-Lösung und

20 mL KOH-Lösung) und die Pumpen wieder gestartet.

Wenn die gelbe Reaktionsmischung den Ausgang des Ableitungsschlauchs erreicht hat, wird noch eine Minute gewartet, bis der Reaktor das Gleichgewicht erreicht hat. Jetzt wird die Produktmischung in einem 100 mL Erlenmeyerkolben mit Magnetrührstab, in dem ca. 30 mL Wasser vorgelegt wurden, 30 Minuten gesammelt (das entspricht bei der gegebenen Flussrate 30 mL Gesamtvolumen mit einem theoretischen Gehalt von 15 mmol Produkt). Die Reaktionsmischung färbt sich im Verlauf der Verweilstrecke gelb.

Die im Auffangkolben gesammelte Produktmischung wird gerührt, dabei fällt ein gelber, flockiger Niederschlag aus. Im Verweiler treten teilweise kleinere Gasblasen auf, sie stören die Reaktion nicht (Entgasen der Reaktionslösungen in einem Ultraschallbad verringert die Blasenbildung deutlich).

Nach Ablauf der 30 Minuten werden die Pumpen gestoppt, das Auffanggefäß wieder gewechselt und der Reaktor auf beiden Kanälen mit Ethanol gespült.



Aufarbeitung

Die aufgefangene Produktmischung wird mit etwa 10 mL 20%iger Essigsäure neutralisiert, 30 Minuten im Eisbad gekühlt und anschließend abgesaugt. Der gelbe Filterrückstand wird noch dreimal mit je 10 mL Wasser gewaschen und danach im Vakuumexsikkator über Kieselgel getrocknet.

Rohausbeute: 3.17 g (13.5 mmol, 90 %). Das Rohprodukt wird aus etwa 7 mL Ethanol umkristallisiert und im evakuierten Exsikkator über Kieselgel getrocknet.

Ausbeute Reinprodukt: 2.61 g (11.1 mmol, 74 %); Schmp. 110-111 °C.

Abfallbehandlung

Reste der KOH-Lösung werden neutralisiert.

Entsorgung

Abfall	Entsorgung
Wässrige, neutralisierte Lösungen, Mutterlauge des Rohprodukts	Lösungsmittel-Wasser-Gemische, halogenfrei
Reste der Benzaldehyd/Aceton-Lösung, Mutterlauge der Umkristallisation	Lösungsmittel, halogenfrei

Zeitbedarf

3 Stunden

Unterbrechungsmöglichkeit

Vor dem Umkristallisieren

Schwierigkeitsgrad

Leicht

Optimierungsmöglichkeiten

Das Tetrahydrofuran verhindert die Kristallisation des Produkts im Auslaufschlauch, verringert aber auch die Reaktionsgeschwindigkeit. Die Reaktion läuft unter den angegebenen Bedingungen mit guten Ausbeuten ab. Geringere Flussraten oder längere Verweilstrecken können die Ausbeute noch etwas erhöhen bei gleichzeitiger Verringerung der Neben- bzw. Zwischenprodukte. Eine Verringerung der Temperatur und der Basenkonzentration führt zu einer langsameren Reaktion: Die Flussrate

muss vermindert werden, der Massendurchsatz (Produktivität) nimmt ab.

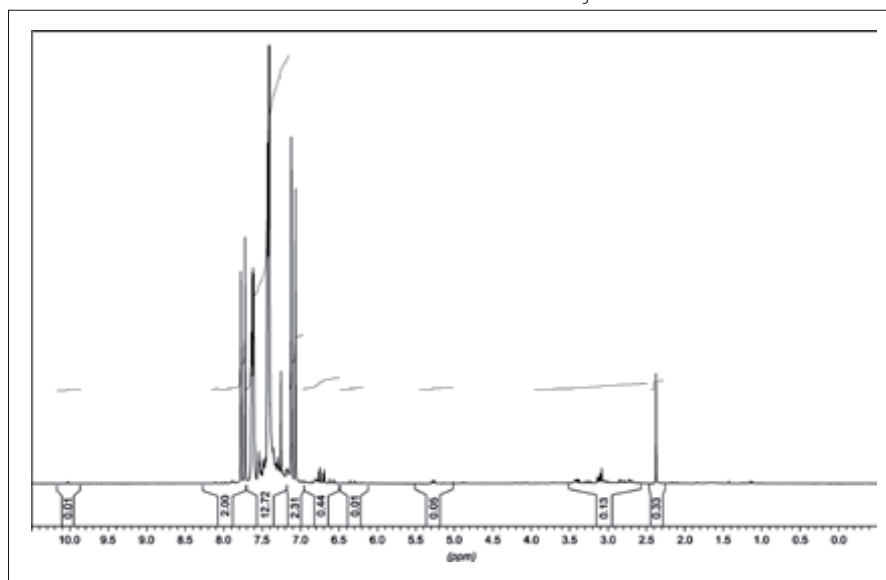
Wird das THF durch Ethanol ersetzt, steigt die Reaktionsgeschwindigkeit: der Fluss kann erhöht werden. In diesem Fall muss der Ableitungsschlauch ebenfalls geheizt werden, um ein Verstopfen durch kristallisierendes Produkt zu verhindern.

Analytik

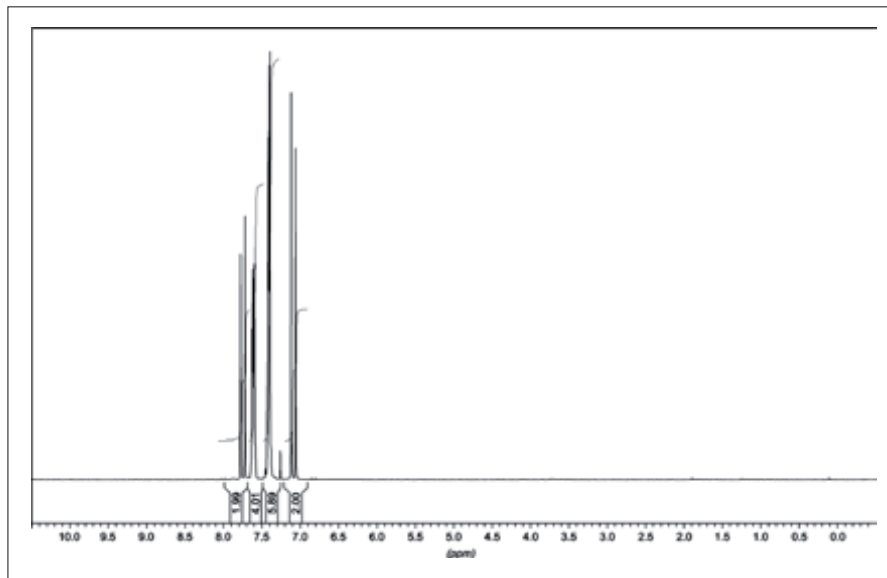
DC

Stationäre Phase:	DC-Aluminiumfolie (Kieselgel 60) mit Fluoreszenzindikator								
Laufmittel:	Dichlormethan, ca. 10 mL								
Detektion:	Fluoreszenzlöschung (254 nm) und Anfärben mit Vanillin/Schwefelsäure								
R _f -Werte:	<table border="0"> <tr> <td>Benzaldehyd (Edukt)</td> <td>R_f = 0.49 (färbt nicht an)</td> </tr> <tr> <td>Dibenzalaceton (Produkt)</td> <td>R_f = 0.42 (färbt gelb an)</td> </tr> <tr> <td>Benzalaceton</td> <td>R_f = 0.26 (färbt rot an)</td> </tr> <tr> <td>Nicht identifiziertes Nebenprodukt</td> <td>R_f = 0.08 (färbt rot an)</td> </tr> </table>	Benzaldehyd (Edukt)	R _f = 0.49 (färbt nicht an)	Dibenzalaceton (Produkt)	R _f = 0.42 (färbt gelb an)	Benzalaceton	R _f = 0.26 (färbt rot an)	Nicht identifiziertes Nebenprodukt	R _f = 0.08 (färbt rot an)
Benzaldehyd (Edukt)	R _f = 0.49 (färbt nicht an)								
Dibenzalaceton (Produkt)	R _f = 0.42 (färbt gelb an)								
Benzalaceton	R _f = 0.26 (färbt rot an)								
Nicht identifiziertes Nebenprodukt	R _f = 0.08 (färbt rot an)								

¹H NMR-Spektrum vom Rohprodukt (300 MHz, CDCl₃)

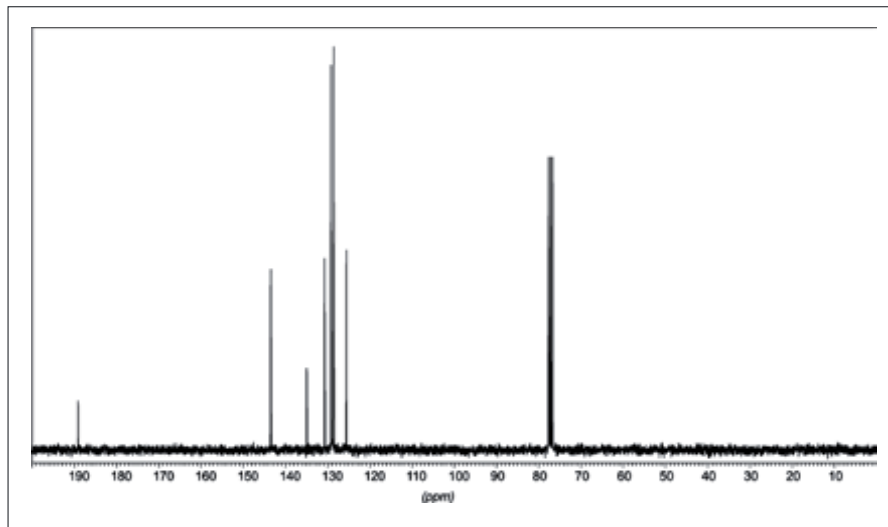


¹H NMR-Spektrum vom Reinprodukt (300 MHz, CDCl₃)

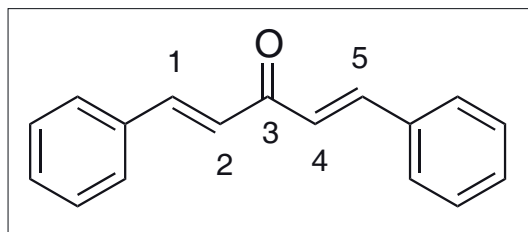


δ (ppm)	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
7.09	d	2	C2-H, C4-H
7.35–7.48	m	6	<i>meta-/para</i> -Ar-H
7.57–7.68	m	4	<i>ortho</i> -Ar-H
7.75	D	2	C1-H, C5-H

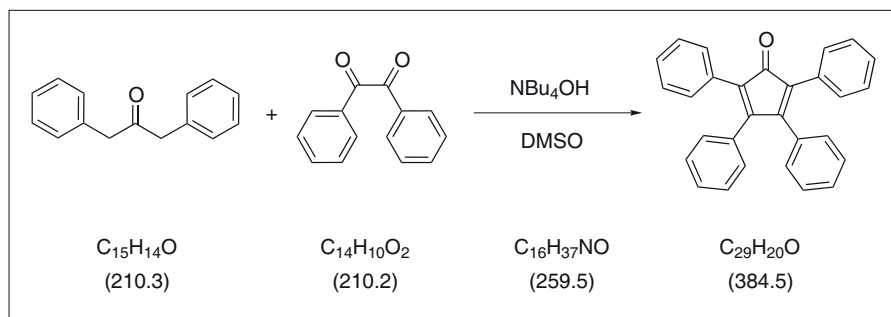
^{13}C NMR-Spektrum vom Reinprodukt (75.5 MHz, CDCl_3)



δ (ppm)	Zuordnung
125.44	<i>para-C</i>
128.42	<i>ortho-C</i>
129.00	<i>meta-C</i>
130.53	C-2, C-4
134.82	<i>ipso-C</i>
143.34	C-1, C-5
188.94	C-3
76.5–77.5	Lsgm.



6013 Kondensation von 1,3-Diphenyl-2-propanon mit Benzil zu Tetraphenylcyclopentadienon



Klassifizierung

Reaktionstypen und Stoffklassen
Aldolreaktion, Kondensation
Keton, Aromat

Arbeitsmethoden

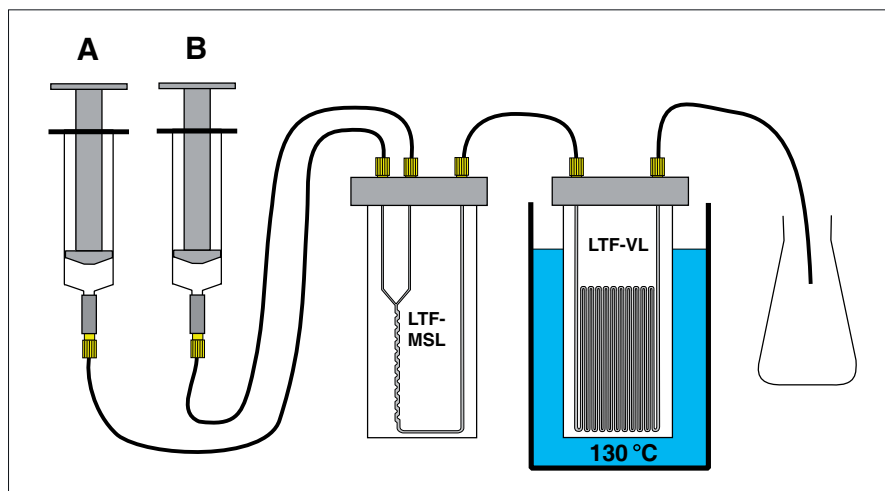
Mikroreaktor, Umkristallisation

Versuchsvorschrift

(Ansatzgröße 3 mmol)

Geräte

Mikroreaktor mit Mischer und Verweiler (LTF-MSL und LTF-VL), 2 regelbare Spritzenpumpen mit 20 mL-Kunststoffspritzen, 2 Messkolben 25 mL, 2 Erlenmeyerkolben 100 mL, Ölbad, Büchnertrichter, Rundkolben, Rückflusskühler, Eisbad, Exsikkator



Chemikalien

1,3-Diphenyl-2-propanon (Schmp. 32–34 °C)	1.05 g (5.00 mmol)
Benzil (Schmp. 93–95 °C)	1.05 g (5.00 mmol)
Tetrabutylammoniumhydroxid, 20%ige Lösung in Wasser	0.60 mL (0.5 mmol)
Dimethylsulfoxid (DMSO) (Schp. 18 °C, Sdp. 189 °C)	90 mL
Ethanol (Sdp. 78 °C)	35 mL

Herstellung der Lösungen

1.05 g (5.00 mmol) 1,3-Diphenyl-2-propanon und 1.05 g (5.00 mmol) Benzil werden in einen 25 mL-Messkolben eingewogen und unter leichtem Erwärmen mit 20 mL DMSO gelöst. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit DMSO auf 25 mL aufgefüllt.

In einem zweiten Messkolben werden 0.6 mL einer 20%igen wässrigen Lösung von Tetrabutylammoniumhydroxid mit DMSO auf 25 mL aufgefüllt.

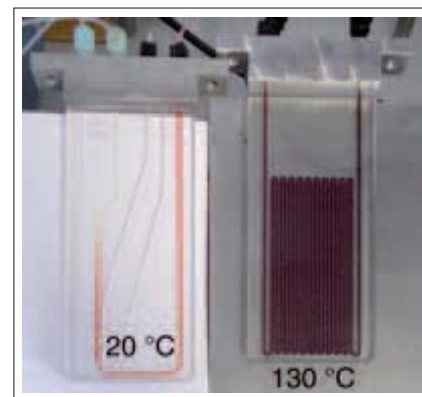
Durchführung der Reaktion

Zwei regelbare Spritzenpumpen werden mit den Eingängen des Mischers verbunden und ein Verweiler nachgeschaltet. Der Ausgangsschlauch des Verweilers sollte möglichst kurz sein, um ein Verstopfen der Apparatur zu verhindern (das Produkt kristallisiert beim Abkühlen teilweise aus). Der Mischer wird bei Raumtemperatur betrieben, der Verweiler in einem Ölbad auf 130 °C temperiert. Zwei Spritzen mit je etwa 10 mL DMSO werden in die Spritzenpumpen eingelegt und der Reaktor auf beiden

Kanälen mit etwa 10 mL DMSO gespült. Die Flussrate wird für beide Kanäle auf je 0.5 mL/min eingestellt. Das Lösungsmittel wird in einem Erlenmeyerkolben aufgefangen. Die Pumpen werden angehalten, die Spritzen mit dem Lösungsmittel werden durch zwei Spritzen mit den Reagenslösungen ersetzt (20 mL der Benzil/1,3-Diphenyl-2-propanon-Lösung und 20 mL der Tetrabutylammoniumhydroxid-Lösung) und die Pumpen wieder gestartet.

Wenn die intensiv rote Reaktionsmischung den Auffangkolben erreicht hat, wird noch 2 Minuten gewartet, bis der Reaktor das Gleichgewicht erreicht hat. Dann wird die Produktmischung 30 min lang in einem Erlenmeyerkolben gesammelt (das entspricht bei der gegebenen Flussrate 30 mL Gesamtvolumen mit einem theoretischen Gehalt von 3 mmol Produkt).

Nach Ablauf dieser Zeit werden die Pumpen gestoppt, das Auffanggefäß wieder gewechselt und der Reaktor auf beiden Kanälen mit DMSO gespült.



Aufarbeitung

Die aufgefangene Produktmischung wird mit 30 mL Ethanol und 4 mL Wasser versetzt und zur Kristallisation 1–2 h in einem Eisbad gekühlt. Das ausgefallene Rohprodukt wird über einen kleinen Büchnertrichter abgesaugt, mit wenig Ethanol nachgewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet.

Rohausbeute: 1.00 g
(2.60 mmol, 87 %).

Das Rohprodukt kann durch Umkristallisation aus Ethanol weiter gereinigt werden.

Ausbeute Reinprodukt: 0.93 g
(2.42 mmol, 80 %), tiefrote, metallisch glänzende Kristalle, Schmp. 218–220 °C

Abfallbehandlung

Entsorgung

Abfall	Entsorgung
Reste der Tetra-butylammonium-hydroxid-Lösung, Mutterlauge des Rohprodukts	Lösungsmittel-Wasser-Gemische, halogenfrei
Reste der Benzil/1,3-Diphenyl-2-propanon-Lösung, Mutterlauge der Umkristallisation, Spüllösungen	Lösungsmittel-Gemische, halogenfrei

Zeitbedarf

4 Stunden (ohne Trocknung)

Unterbrechungsmöglichkeit

Vor dem Absaugen des Rohprodukts

Schwierigkeitsgrad

Schwierig (hohe Temperaturen, Verstopfungsgefahr)

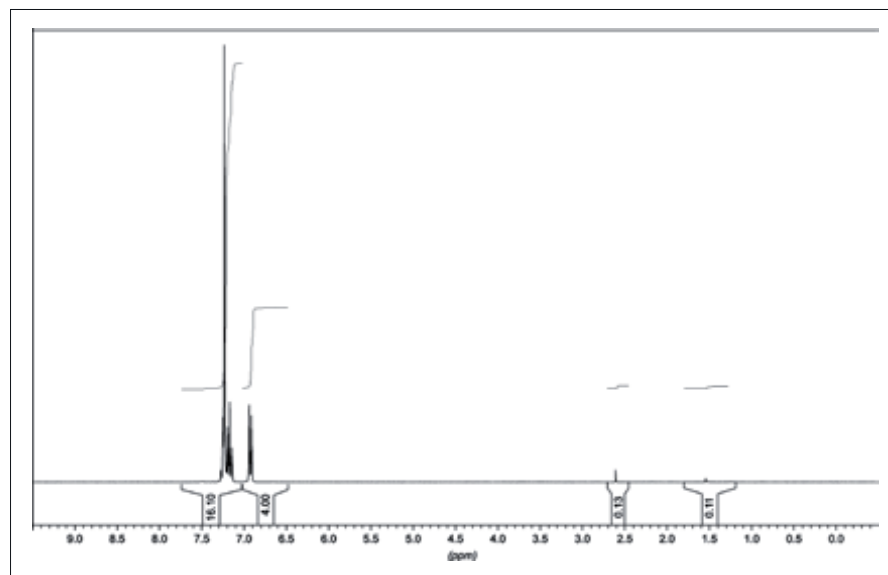
Optimierungsmöglichkeiten

Die Reaktion setzt bereits bei Raumtemperatur ein, für eine vollständige Umsetzung im Mikroreaktor sind dennoch höhere Temperaturen erforderlich. Mit DMSO als Lösungsmittel können hohe Temperaturen erreicht werden und das Produkt bleibt ausreichend löslich.

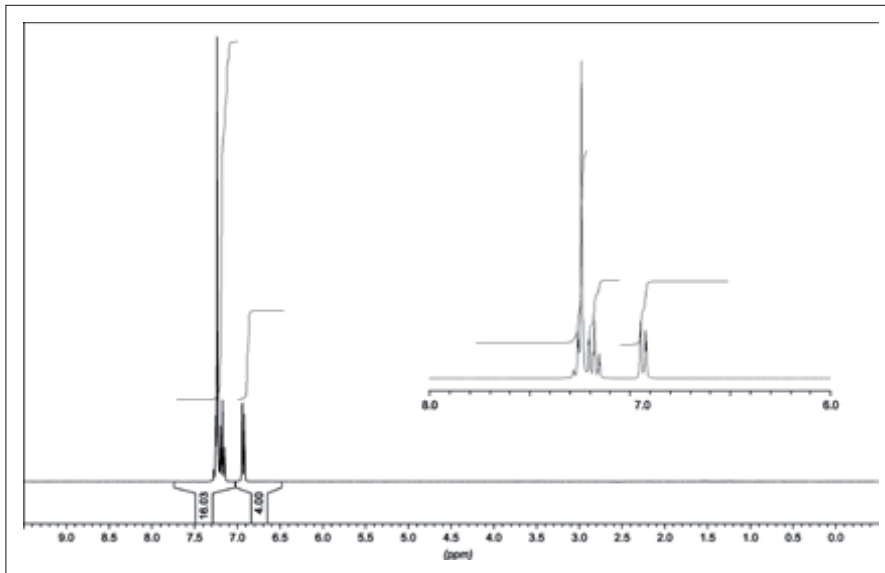
Eine höhere Produktivität kann durch höhere Flussraten erreicht werden. Dabei muss die Verweilstrecke verlängert werden (z. B. durch einen zweiten Verweiler) oder die Reaktionstemperatur erhöht werden. Bei Erhöhung der Eduktkonzentrationen steigt die Gefahr, dass das Produkt im Ableitungsschlauch des Verweilers ausfällt (Verstopfungsgefahr).

Analytik

¹H NMR-Spektrum vom Rohprodukt (300 MHz, CDCl₃)

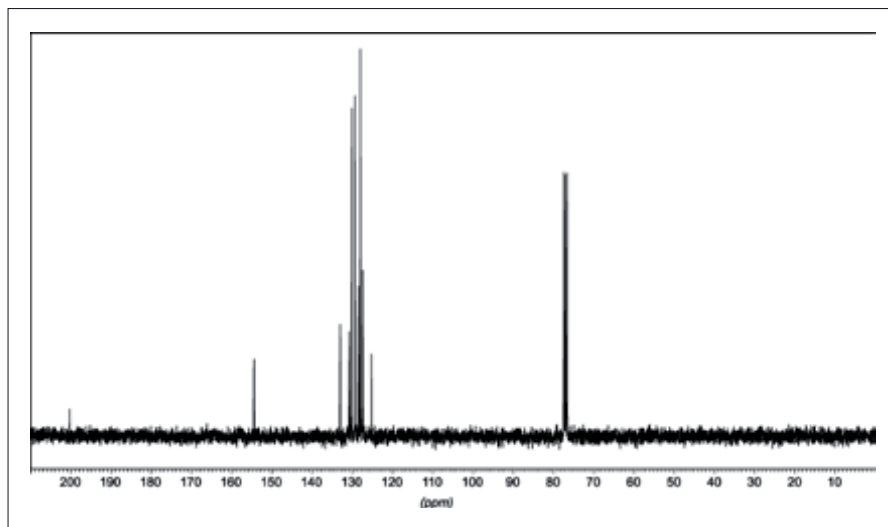


^1H NMR-Spektrum vom Reinprodukt (300 MHz, CDCl_3)

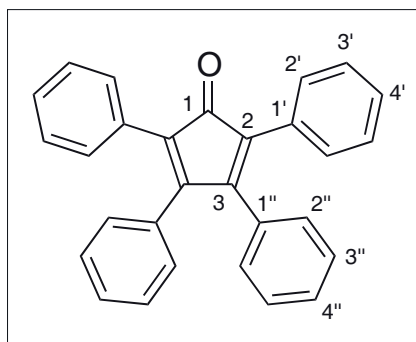


δ (ppm)	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
6.90–6.96	<u>m</u>	4	C2'-H
7.14–7.21	<u>m</u>	4	C3'-H
7.21–7.23	m	12	Ar-H

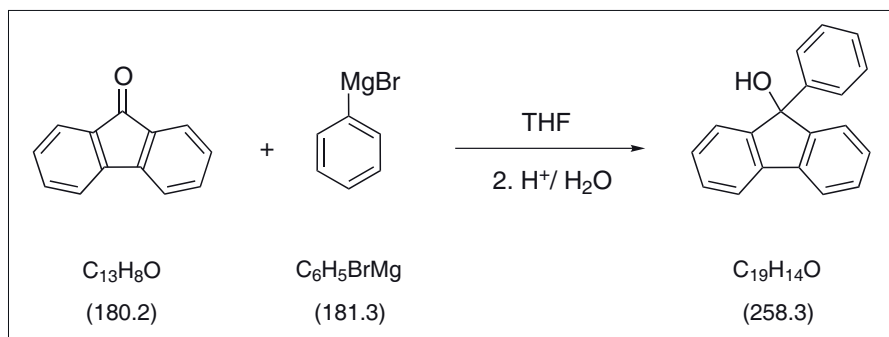
^{13}C NMR-Spektrum vom Reinprodukt (75.5 MHz, CDCl_3)



δ (ppm)	Zuordnung
125.32	C-2
127.48	C-4'
128.00	C-3'
128.06	C-3''
128.54	C-4''
129.35	C-2''
130.16	C-2'
130.76	C-1''
133.08	C-1'
154.50	C-3
200.37	C-1
76.5–77.5	Lsgm.



6014 Addition von Phenylmagnesiumbromid an Fluorenon



Klassifizierung

Reaktionstypen und Stoffklassen

Grignard-Addition, Reaktion der Carbonylgruppe
 Metallorganische Verbindung, Keton, Aromat

Arbeitsmethoden

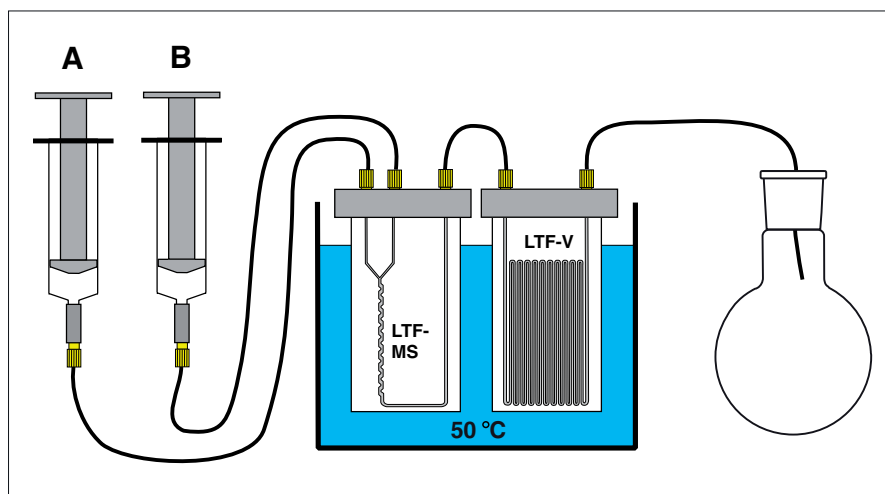
Mikroreaktor, Extraktion, Umkristallisation

Versuchsvorschrift

(Ansatzgröße 12 mmol)

Geräte

Mikroreaktor mit Mischer und Verweiler (LTF-MS und LTF-V), 2 regelbare Spritzenpumpen mit 20 mL-Kunststoffspritzen, Messkolben 25 mL, Wasserbad, 250 mL-Rundkolben, Scheidetrichter, Rotationsverdampfer, Rückflusskühler



Chemikalien

Fluorenon (Schmp. 81–83 °C)	3.60 g (20.0 mmol)
Phenylmagnesiumbromid (1 M in THF)	25 mL (25.0 mmol)
Tetrahydrofuran (wasserfrei, Sdp. 65–66 °C)	65 mL
Diethylether (Sdp. 35 °C)	60 mL
Cyclohexan (Schmp. 6 °C, Sdp. 81 °C)	10 mL
Eis	ca. 20 g
Salzsäure 2 M	15 mL
Natriumsulfat (Trockenmittel)	ca. 3 g

3.60 g (20 mmol) Fluorenon werden in einem 25 mL-Messkolben in wasserfreiem THF gelöst und auf 25 mL aufgefüllt.

Durchführung der Reaktion

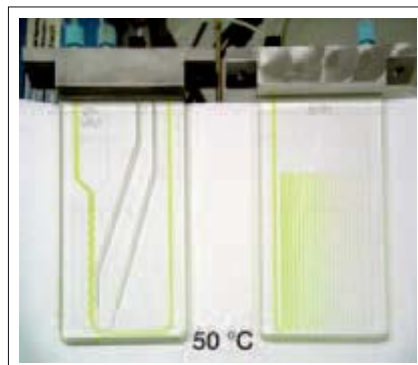
Zwei regelbare Spritzenpumpen werden mit den Eingängen des Mischers verbunden und ein Verweiler nachgeschaltet. Mischer und Verweiler werden in einem Wasserbad auf 50 °C temperiert. Zwei Spritzen mit je etwa 10 mL trockenem THF werden in die Spritzenpumpen eingelegt und der Reaktor auf beiden Kanälen mit etwa 10 mL THF gespült. Die Flussrate wird für beide Kanäle auf je 0.5 mL/min eingestellt. Das Lösungsmittel wird in einem Erlenmeyerkolben aufgefangen.

Die Pumpen werden angehalten, die Spritzen mit dem Lösungsmittel werden durch zwei Spritzen mit den Reagenslösungen ersetzt (20 mL der Fluorenon-Lösung und 20 mL der 1 M Phenylmagnesiumbromid-Lösung) und die Pumpen wieder gestartet.

Nach etwa 3 Minuten hat der Reaktor das Gleichgewicht erreicht.

Jetzt wird die Produktmischung 30 min in einem 250 mL-Rundkolben gesammelt, in dem etwa 15 mL 2 M Salzsäure und 20 g Eis vorgelegt werden. Die Reaktionsmischung sollte nach etwa 2/3 der Verweilstrecke vollständig entfärbt sein. Bei der gegebenen Flussrate werden 12 mmol Produkt erwartet.

Nach Ablauf dieser Zeit werden die Pumpen gestoppt, das Auffanggefäß gewechselt und der Reaktor auf beiden Kanälen mit THF gespült.



Anmerkungen

Die Reaktion kann auch mit nicht völlig wasserfreiem THF durchgeführt werden. In diesem Fall muss die Flussrate der Grignard-Lösung etwas erhöht werden, um den Verlust durch Hydrolyse auszugleichen.

Aufarbeitung

Aus dem Rundkolben mit der Produktmischung wird das THF am Rotationsverdampfer weitgehend abdestilliert. Der erkaltete Destillationsrückstand wird in einen Scheidetrichter überführt und dreimal mit je 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Destillationsrückstand im Vakuum getrocknet.

Rohausbeute: 3.30 g (12.7 mmol, > 100 %) gelbliches, zähes Öl, kristallisiert langsam beim Stehenlassen.

Das Rohprodukt wird aus etwa 10 mL Cyclohexan umkristallisiert.

Ausbeute: 2.86 g (11.1 mmol, 92 %); Schmp. 85–86 °C.

Abfallbehandlung**Entsorgung**

Reste der Grignard-Lösung werden mit Wasser hydrolysiert und mit verd. Salzsäure neutralisiert.

Abfall	Entsorgung
Abdestillierte Lösungsmittel	Lösungsmittel-Gemische, halogenfrei
Wässrige Phasen aus der Extraktion, Hydrolysierte Grignard-Lösung	Lösungsmittel-Wasser-Gemische, halogenhaltig
Mutterlauge vom Umkristallisieren	Lösungsmittel-Gemische, halogenfrei

Zeitbedarf

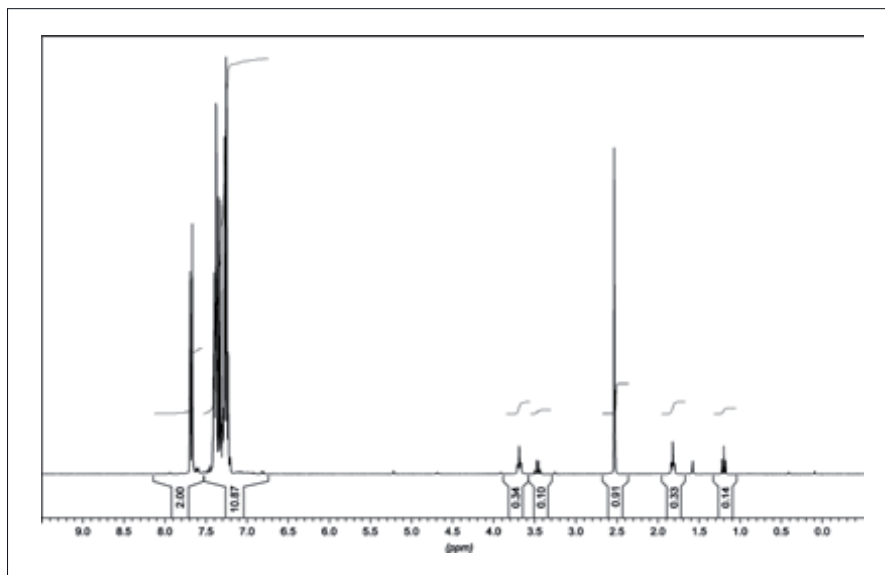
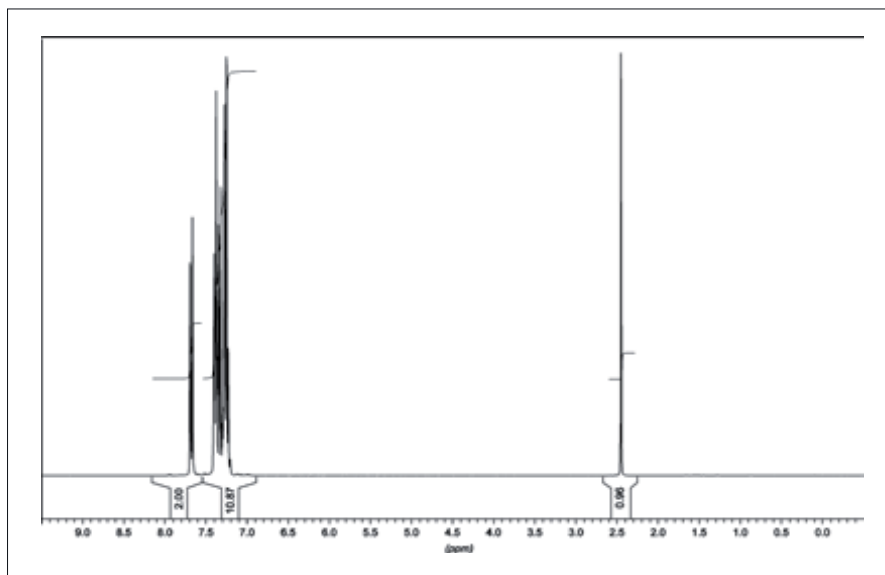
3 Stunden, ohne Umkristallisieren und Trocknen

Unterbrechungsmöglichkeit

Vor dem Umkristallisieren

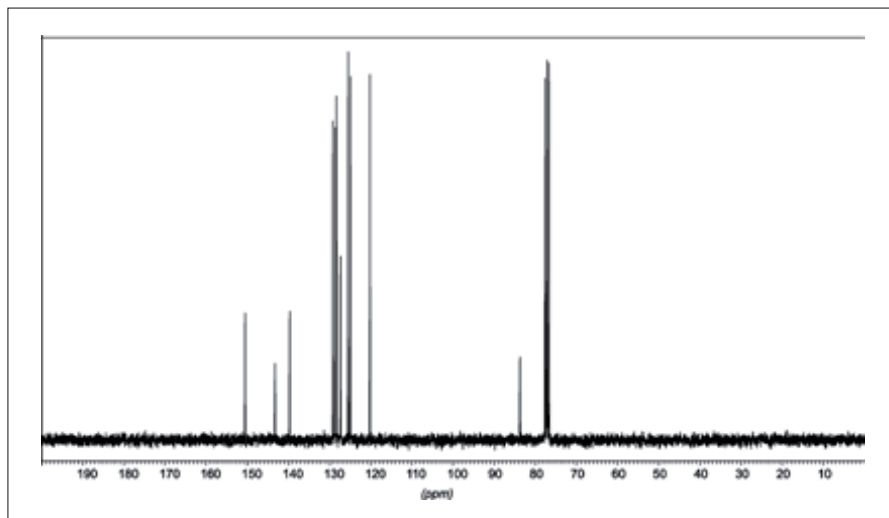
Schwierigkeitsgrad

Mittel (wegen der Handhabung der Grignard-Lösung)

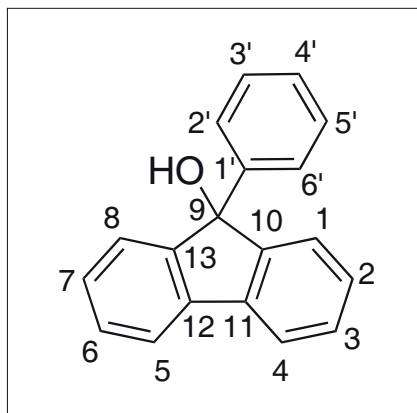
Analytik**¹H NMR-Spektrum vom Rohprodukt (400 MHz, CDCl₃)****¹H NMR-Spektrum vom Reinprodukt (400 MHz, CDCl₃)**

δ (ppm)	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2.54	s	1	OH
7.20-7.43	m	11	Ar-H
7.68	d	2	C-4,5

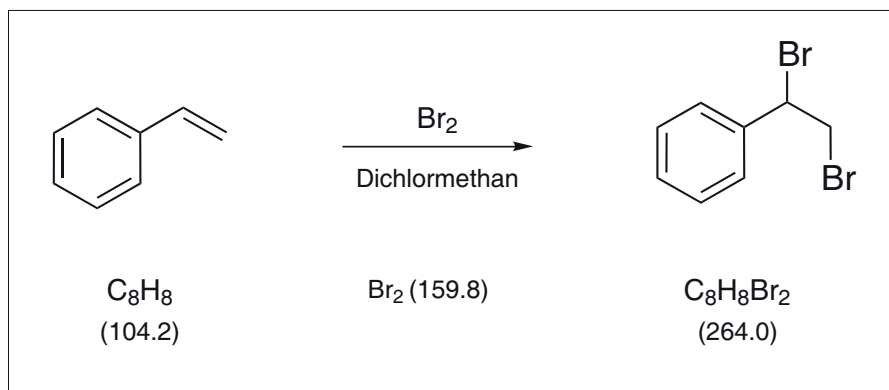
^{13}C NMR-Spektrum vom Reinprodukt (400 MHz, CDCl_3)



δ (ppm)	Zuordnung
83.65	C-9
120.14	C-1,8
124.83	Aryl-CH
125.43	Aryl-CH
127.26	C-4'
128.26	Aryl-CH
128.49	Aryl-CH
129.14	Aryl-CH
139.62	C-11,12
143.18	C-1'
150.45	C-10,13
76.5-77.5	Lsgm.



6015 Bromaddition an Styrol zu 1,2-Dibrom-1-phenylethan



Klassifizierung

Reaktionstypen und Stoffklassen

Addition an Alkene, Stereoselektive Addition, Bromierung
Alken, Bromalkan

Arbeitsmethoden

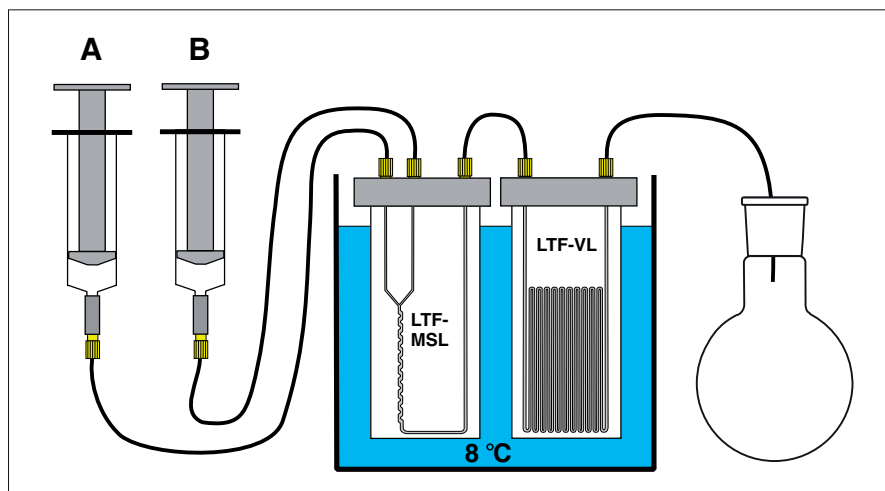
Mikroreaktor, Umkristallisieren, Abfiltrieren

Versuchsvorschrift

(Ansatzgröße 30 mmol)

Geräte

Mikroreaktor mit Mischer und Verweiler (LTF-MSL und LTF-VL), 2 regelbare Spritzenpumpen mit 20 mL-Kunststoffspritzen, 2 Messkolben 25 mL, 250 mL-Erlenmeyerkolben, 100 mL-Rundkolben, Rotationsverdampfer, Rückflusskühler, Exsikkator



Chemikalien

Styrol (Sdp. 145 °C), frisch destilliert, 2 M Lösung in Dichlormethan	20 mL (40.0 mmol)
Brom (Sdp. 58 °C), 2 M Lösung in Dichlormethan	20 mL (40.0 mmol)
Dichlormethan (Sdp. 40 °C)	40 mL
Ethanol (Sdp. 78 °C)	15 mL
Natriumdisulfit-Lösung (ca. 1 M)	20 mL
Kieselgel (Trockenmittel)	ca. 30 g

Durchführung der Reaktion

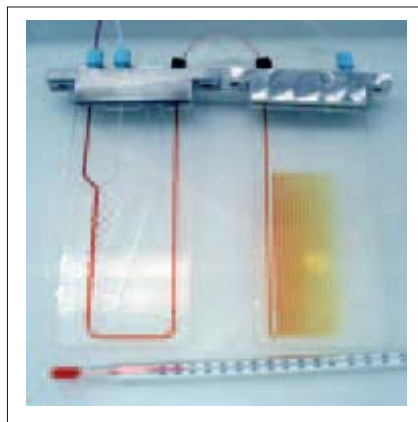
Zwei regelbare Spritzenpumpen werden mit den Eingängen des Mischers verbunden und ein Verweiler nachgeschaltet. Mischer und Verweiler werden in einem Wasserbad auf 8 °C temperiert. Zwei Spritzen mit je etwa 10 mL Dichlormethan werden in die Spritzenpumpen eingelegt und der Reaktor auf beiden gespült. Die Flussrate wird bei beiden Pumpen auf 0.75 mL/min eingestellt, die Lösungsmittelmischung in einem Erlenmeyerkolben aufgefangen.

Die Pumpen werden angehalten, die Spritzen mit dem Lösungsmittel werden durch zwei Spritzen mit den Reagenslösungen ersetzt (20 mL 2 M Styrollösung und 20 mL 2 M Bromlösung) und die Pumpen wieder gestartet.

Nach etwa 5 Minuten hat der Reaktor das Gleichgewicht erreicht. Jetzt wird die Produktmischung in einem tarierten 100 mL-Rundkolben 20 min gesammelt (das entspricht bei der gegebenen Flussrate 30 mL Gesamtvolumen mit einem theoretischen Gehalt von 30 mmol Produkt). Die Reaktionsmischung sollte

nach etwa 2/3 der Verweilstrecke entfärbt sein.

Nach Ablauf dieser Zeit werden die Pumpen gestoppt und der Reaktor auf beiden Kanälen mit jeweils 10 mL Dichlormethan gespült.



Aufarbeitung

Das Lösungsmittel der aufgefangenen Produktlösung wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und der schwach gelbliche, feste Rückstand im Vakuum getrocknet. Rohausbeute: 7.90 g.

Das Rohprodukt wird aus etwa 15 mL Ethanol umkristallisiert und im

evakuierten Exsikkator über Kieselgel getrocknet.

Ausbeute: 7.10 g (26.9 mmol, 89 %) farblose Kristalle; Schmp. 70-72 °C.

Abfallbehandlung

Reste der Bromlösung werden mit wässriger Natriumdisulfitlösung vernichtet, alle mit Brom verunreinigten Geräte mit Natriumdisulfitlösung gespült.

Entsorgung

Abfall	Entsorgung
Wässrige Spüllösungen	Lösungsmittel-Wasser-Gemische, halogenhaltig
Abdestilliertes Lösungsmittel, Reste der Styrollösung, Mutterlauge vom Umkristallisieren	Lösungsmittel-Gemische, halogenhaltig

Zeitbedarf

2.5 Stunden

Unterbrechungsmöglichkeit

Vor dem Umkristallisieren

Schwierigkeitsgrad

Leicht

Optimierungsmöglichkeiten

Die Reaktion läuft unter den angegebenen Bedingungen praktisch vollständig und ohne nennenswerte Nebenprodukte ab. Verringerung der Temperatur (-10 °C, -30 °C) führt

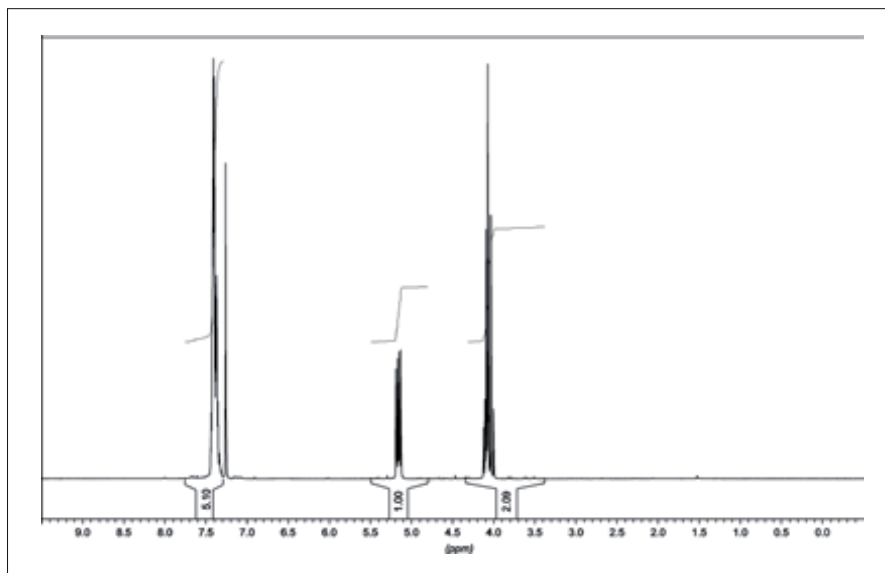
zu einer langsameren Reaktion: die Flussrate muss vermindert werden, der Massendurchsatz (Produktivität) nimmt ab.

Eine höhere Produktivität kann durch eine höhere Flussrate oder konzentriertere Eduktlösungen erreicht werden. In beiden Fällen muss die Verweilstrecke verlängert werden (z. B. durch einen zweiten Verweiler oder einen längeren PTFE-Schlauch am Ausgang des Verweilers) oder die Reaktionstemperatur erhöht werden (20, 30, 40 °C). Bei Reaktionstemperaturen über 20 °C muss die Reaktion unter leicht erhöhtem Druck durchgeführt werden, um die Blasenbildung durch ausgasendes Brom oder Dichlormethan zu verhindern. Das kann einfach durch ein Druckhalteventil am Ende des Auslaufschlauchs erreicht werden. Druckhalteventile (flow-through back-pressure regulator, Regelbereich 0.2-5 bar) sind im HPLC-Zubehör erhältlich.

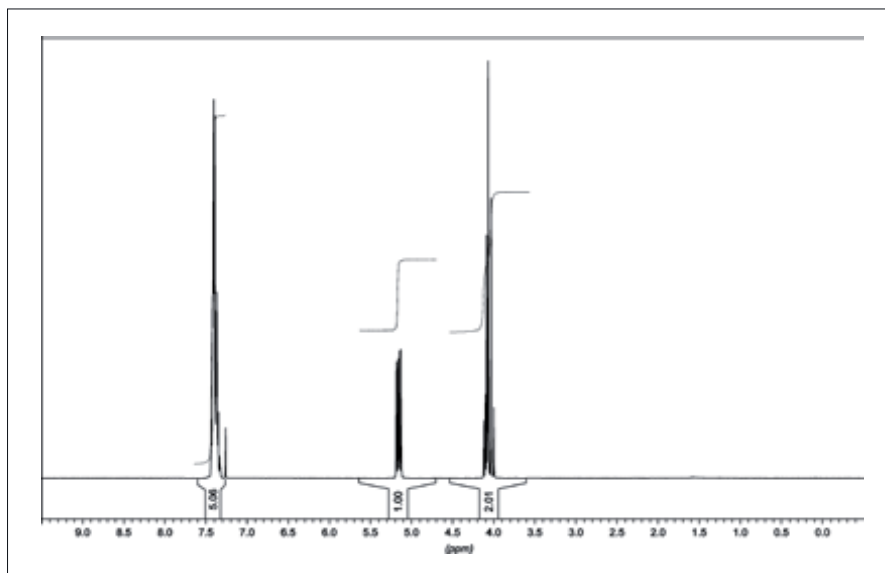
Bei zu hohen Temperaturen nimmt die Bildung von Nebenprodukten (aromatische Bromierung, Eliminierung) zu.

Analytik

¹H NMR-Spektrum vom Rohprodukt (300 MHz, CDCl₃)

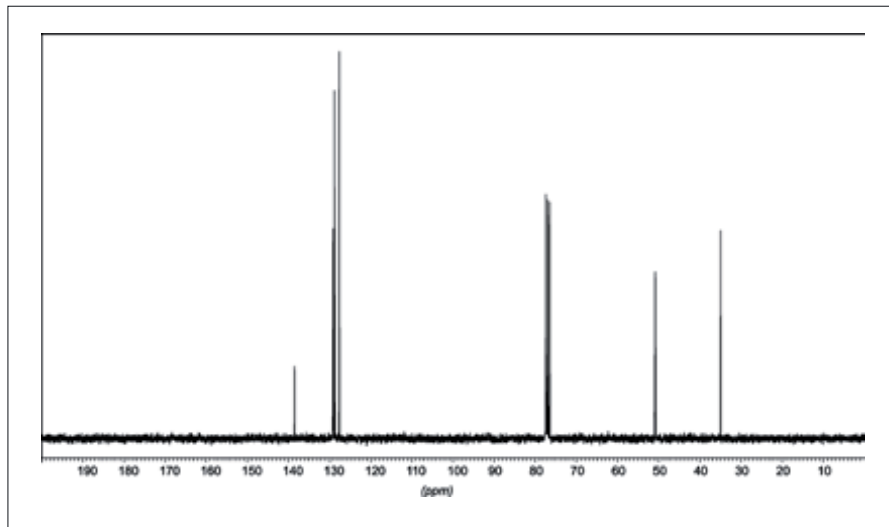


¹H NMR-Spektrum vom Reinprodukt (300 MHz, CDCl₃)

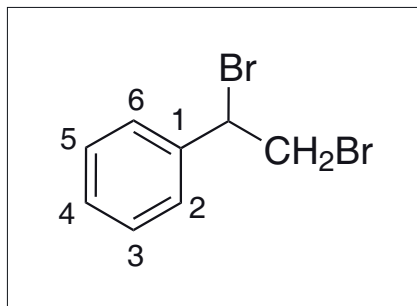


δ (ppm)	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
4.02, 4.08	ABX	2	CH ₂ Br
5.14	ABX	1	CHBr
7.30–7.44	m	5	Ar-H

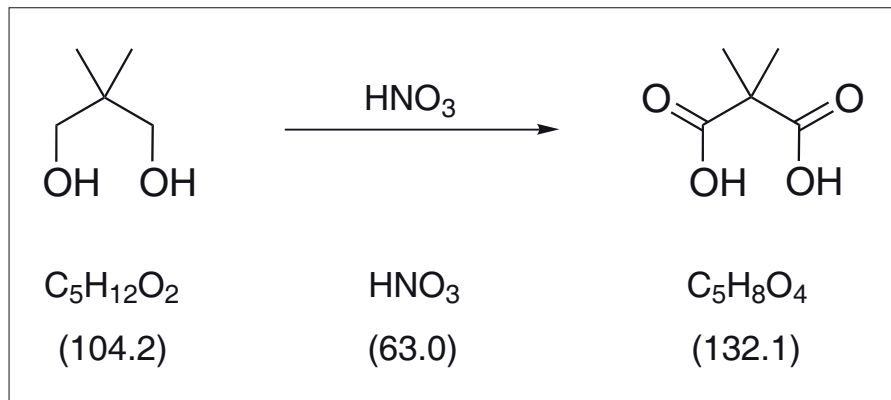
¹³C NMR-Spektrum vom Reinprodukt (75.5 MHz, CDCl₃)



δ (ppm)	Zuordnung
35.06	CH ₂ Br
50.91	CHBr
127.69	C-3, C-5
128.90	C-2, C-6
129.22	C-4
138.64	C-1
76.5-77.5	Lsgm.



6016 Oxidation von 2,2-Dimethyl-1,3-propanediol zu 2,2-Dimethylmalonsäure



Klassifizierung

Reaktionstypen und Stoffklassen

Oxidation
Alkohol, Carbonsäure

Arbeitsmethoden

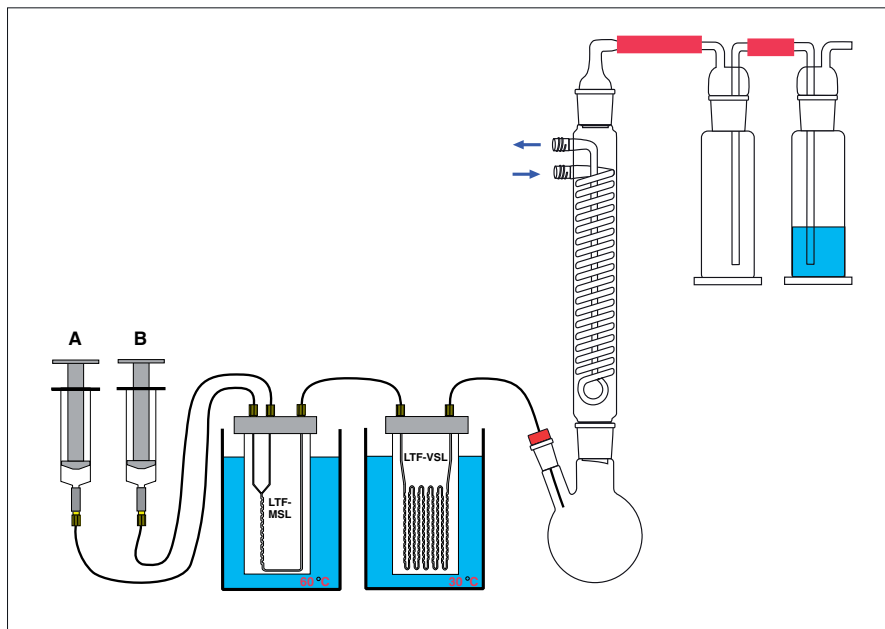
Mikroreaktor, Absorption von Gasen,
Umkristallisation

Versuchsvorschrift

(Ansatzgröße 30 mmol)

Geräte

Mikroreaktor mit Mischer und Verweiler mit Mischstruktur (LTF-MSL und LTF-VSL), 2 regelbare Spritzenpumpen mit 10 und 20 mL-Kunststoffspritzen, 10 mL-Messkolben, 250 mL-Erlenmeyerkolben, 2 Wasserbäder, 100 mL-Zweihalskolben, Rückflusskühler, 2 Waschflaschen, Ölbad, Eisbad, Exsikkator



Chemikalien

2,2-Dimethyl-1,3-propandiol (Neopentylglycol) (Schmp. 125–130 °C)	5 g (48.0 mmol)
Salpetersäure 65 % (Sdp. 121 °C)	20 mL
Natronlauge, ca. 10 %	ca. 40 mL

5.00 g 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol werden in 4 mL Wasser unter Erwärmen gelöst und danach auf 10 mL Gesamtvolumen aufgefüllt.

Durchführung der Reaktion

Zwei regelbare Spritzenpumpen werden mit den Eingängen des Mischers verbunden und ein Verweiler nachgeschaltet. Der Mischer wird in einem Wasserbad auf 60 °C, der Verweiler in einem zweiten Wasserbad auf 30 °C temperiert. Der Ausgang des Verweilers wird über ein Septum in einen 100 mL Zweihalsrundkolben mit aufgesetztem Rückflusskühler geleitet. Der Rückflusskühler wird mit Schläuchen mit 2 Waschflaschen verbunden, die 2. Waschflasche wird mit etwa 10%iger Natronlauge gefüllt. Der Auslauf des Verweilers wird zunächst in einen Erlenmeyerkolben geleitet, zwei Spritzen mit je etwa 10 mL Wasser werden in die Spritzenpumpen eingelegt und der Reaktor auf beiden Kanälen gespült. Die Flussrate wird auf dem Kanal A auf 0.25 mL/min, auf dem Kanal B auf 0.1 ml/min eingestellt.

Die Pumpen werden angehalten, die Spritzen werden durch zwei Spritzen mit den Reagenslösungen ersetzt (Kanal A: 20 mL 65%ige Salpetersäure, Kanal B: 8 mL 50%ige 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol-Lösung) und die Pumpen wieder gestartet. Im Mischer

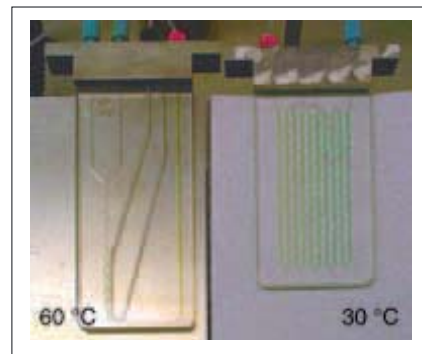
ist eine schwache Gelbfärbung mit Entmischung zu beobachten, im Verweiler eine Grünfärbung. Im Verweiler können sich kleine Gasblasen bilden, bei größeren Blasen muss die Badtemperatur des Verweilers erniedrigt werden.

Sobald die grüne Reaktionsmischung den Ausgang des Verweilers erreicht (nach etwa 10 Minuten), wird der Auslauf wieder an den Zweihalsrundkolben angeschlossen und die Produktmischung 60 Minuten gesammelt (das entspricht bei der gegebenen Flussrate 21 mL Gesamtvolumen mit einem theoretischen Gehalt von 28.8 mmol Produkt). Im Rundkolben entwickeln sich braune nitrose Dämpfe, dabei erwärmt sich Lösung auf etwa 40-45 °C. Nach einiger Zeit scheidet sich das Produkt als Feststoff ab.

Nach Ablauf der 60 Minuten werden die Pumpen gestoppt, der Ausgang des Verweilers wieder in einen Erlenmeyerkolben geleitet und der Reaktor auf beiden Kanälen mit Wasser gespült.

Den Rundkolben mit der aufgefangenen Reaktionsmischung lässt man über Nacht stehen, dabei entweicht der größte Teil der nitrosen Gase.

Vorsicht: Die Reaktion ist am Ausgang des Verweilers noch nicht abgeschlossen!



Aufarbeitung

Der Kolben mit der Reaktionsmischung wird in einem Ölbad zum Sieden erhitzt (mit aufgesetztem Kühler!), dabei löst sich der ausgefallene Feststoff wieder auf. Nach dem Abkühlen, zuletzt im Eisbad, wird das auskristallisierte Rohprodukt abgesaugt und im Vakuumexsikkator über Kieselgel getrocknet.

Rohausbeute: 2.80 g (21.2 mmol, 74 %) farblose Kristalle.

Das Rohprodukt wird aus etwa 3 mL Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 2.70 g (20.4 mmol, 71 %); farblose Kristalle, Schmp. 189-190 °C.

Abfallbehandlung

Reste der Salpetersäure, die wässrigen Filtrate und die Natronlauge zur Absorption der nitrosen Gase werden neutralisiert.

Entsorgung

Abfall	Entsorgung
Neutralisierte, wässrige Lösungen	Wässrige Salzlösungen, halogenfrei
Reste der Anisol-Lösung	Lösungsmittel-Gemische, halogenhaltig

Zeitbedarf

4 Stunden (ohne Wartezeiten)

Unterbrechungsmöglichkeit

Beim Stehen lassen über Nacht

Schwierigkeitsgrad

Schwierig

Optimierungsmöglichkeiten

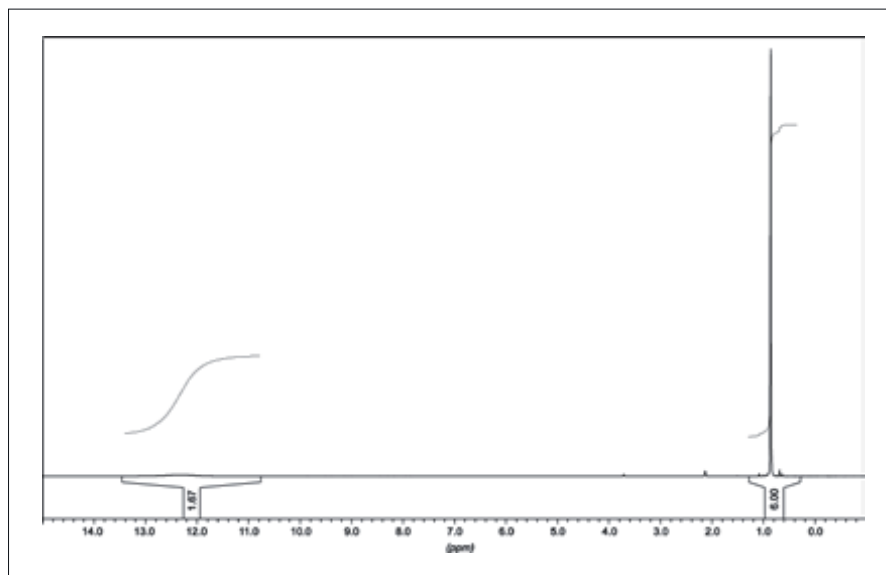
Die Reaktion läuft unter den angegebenen Bedingungen mit guten Ausbeuten. Eine höhere Produktivität kann durch eine höhere Flussrate mit längeren Verweilstrecken erreicht werden, eine Temperaturerhöhung ist wegen der Bildung nitrosen Gase schwierig und kann nur unter erhöhtem Druck (mit Druckhalteventil) durchgeführt werden.

Bei größeren Mengen (längeren Laufzeiten) muss die Temperatur der aufgefangenen Reaktionsmischung kontrolliert werden, die Temperatur sollte 40-50 °C nicht übersteigen.

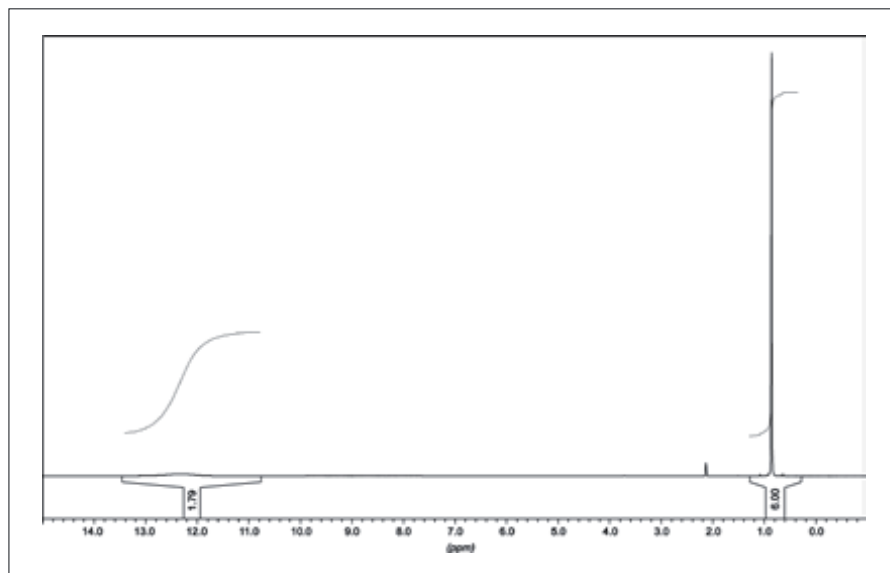
Diese Reaktion ist ein Beispiel für den Sicherheitsgewinn durch den Einsatz von Mikroreaktoren. Nach der herkömmlichen Methode wird festes Neopentylglycol portionsweise unter Kühlung in konzentrierte Salpetersäure eingetragen. Nach einer Induktionsperiode tritt eine heftige exotherme Reaktion ein, die sich nur schwer kontrollieren lässt. Im Mikroreaktor kann die Induktionsperiode durch höhere Temperaturen im Mischer verkürzt werden. Die exotherme Reaktion lässt sich wegen der kleinen Reaktionsvolumina und guten Wärmeabfuhr gut beherrschen.

Analytik

¹H NMR-Spektrum vom Rohprodukt (300 MHz, DMSO-D₆)

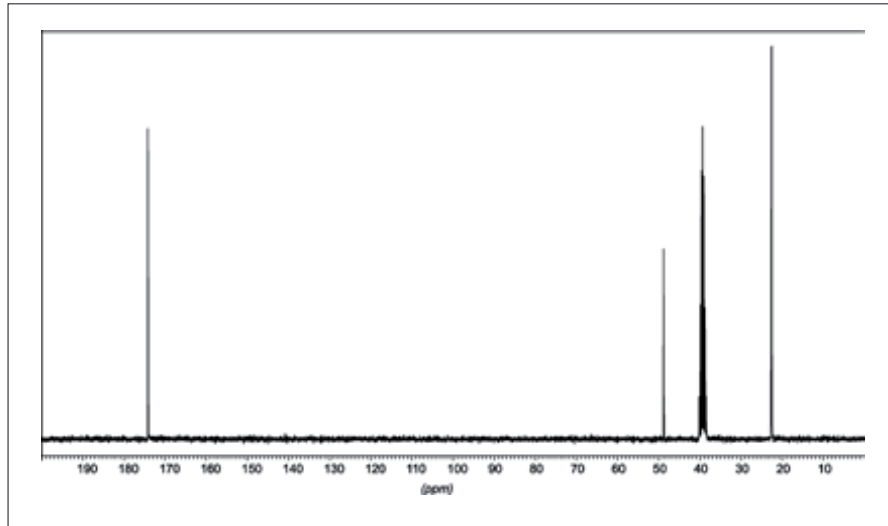


¹H NMR-Spektrum vom Reinprodukt (300 MHz, DMSO-D₆)



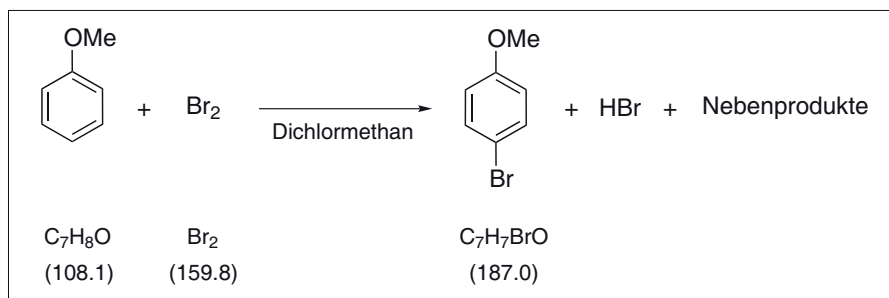
δ (ppm)	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
1.27	s	6	CH ₃
12.40	s	2	CO ₂ H
2.50			Lsgm.

^{13}C NMR-Spektrum vom Reinprodukt (75.5 MHz, $\text{DMSO-}D_6$)



δ (ppm)	Zuordnung
22.51	CH_3
48.73	CMe_2
174.03	CO_2H
38.46-40.12	Lsgm.

6017 Bromierung von Anisol zu 4-Bromanisol



Klassifizierung

Reaktionstypen und Stoffklassen

Elektrophile Substitution an Aromaten, Bromierung
Aromat, Bromaromat, Arylether

Arbeitsmethoden

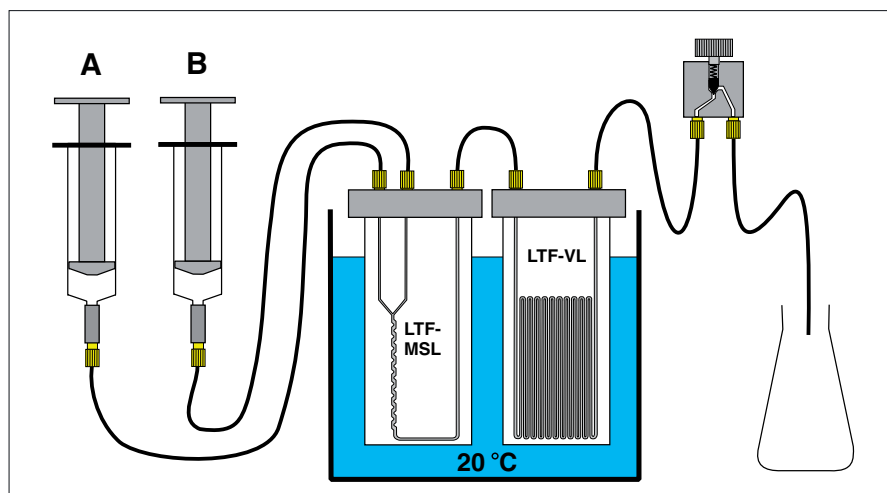
Mikroreaktor, Extraktion, Destillation im Vakuum

Versuchsvorschrift

(Ansatzgröße 30 mmol)

Geräte

Mikroreaktor mit Mischer und Verweiler (LTF-MSL und LTF-VL) mit nachgeschaltetem Druckhalteventil, 2 regelbare Spritzenpumpen mit 20 mL-Kunststoffspritzen, 2 Messkolben 25 mL, 2 Erlenmeyerkolben 100 mL, Kristallisierschale, Wasserbad, Scheidetrichter, Rotationsverdampfer, Destillationsapparat



Chemikalien

Anisol (Sdp. 156 °C), 2 M Lösung in Dichlormethan	20 mL (40.0 mmol)
Brom (Sdp. 58 °C), 2 M Lösung in Dichlormethan	20 mL (40.0 mmol)
Dichlormethan (Sdp. 40 °C)	80 mL
Natriumdisulfit-Lösung (ca. 1 M)	ca. 50 mL
Natriumhydrogencarbonat	ca. 1.5 g
Natriumchlorid	ca. 5 g
Natriumsulfat (Trockenmittel)	ca. 3 g

Durchführung der Reaktion

Zwei regelbare Spritzenpumpen werden mit den Eingängen des Mischers verbunden und ein Verweiler nachgeschaltet. Am Ausgang des Verweilers wird ein Druckhalteventil (»Flow-Through Back-Pressure Regulator«, im HPLC-Zubehör erhältlich) angeschlossen. Mischer und Verweiler werden in einem Wasserbad auf 20 °C temperiert, zwei Spritzen mit je etwa 20 mL Dichlormethan in die Spritzenpumpen eingelegt und der Reaktor auf beiden Kanälen mit etwa 10 mL Dichlormethan gespült. Das Druckhalteventil wird auf etwa 1 bar, die Flussrate für den Anisol-Kanal auf 0.75 mL/min und für den Brom-Kanal auf 0.78 mL/min eingestellt. Das Lösungsmittel wird in einem Erlenmeyerkolben aufgefangen.

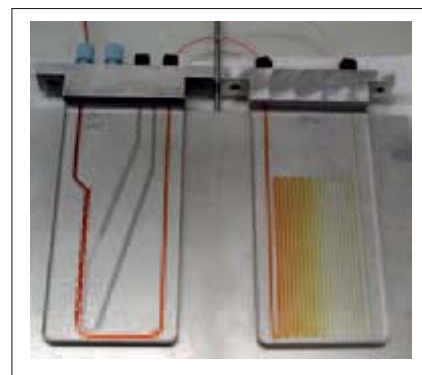
Die Pumpen werden angehalten, die Spritzen mit dem Lösungsmittel werden durch zwei Spritzen mit den Reagenslösungen ersetzt (20 mL 2 M Anisollösung und 20 mL 2 M

Bromlösung) und die Pumpen wieder gestartet. Wenn im Mischer oder Verweiler Gasblasen entstehen, muss der Rückdruck noch etwas erhöht werden.

Nach etwa 5 Minuten hat der Reaktor das Gleichgewicht erreicht. Jetzt wird die Produktmischung 20 min in einem Erlenmeyerkolben mit 10 mL 1 M Natriumdisulfit-Lösung gesammelt (das entspricht bei der gegebenen Flussrate 30 mL Gesamtvolumen mit einem theoretischen Gehalt von 30 mmol Produkt). Die Reaktionsmischung sollte nach etwa 2/3 der Verweilstrecke fast vollständig entfärbt sein.

Nach Ablauf dieser Zeit werden die Pumpen gestoppt und der Reaktor auf beiden Kanälen mit Dichlormethan gespült.

Vorsicht: Der Reaktor steht auch nach dem Abschalten der Pumpen unter Druck. Beim Abnehmen der Spritzen fällt der Druck, dabei wird das gelöste HBr frei und treibt den Inhalt des Reaktors aus. Zum Wechsel der Spritzen zuerst die Spritze mit der Bromlösung über einer Kristallisierschale mit Natriumdisulfit-Lösung entfernen (Handschuhe!), die zweite Spritze kann danach problemlos gewechselt werden.



Aufarbeitung

Die aufgefangene Produktmischung wird zusammen mit der wässrigen Disulfit-Phase in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wird abgetrennt, einmal mit 15 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung und einmal mit 15 mL gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren vom Trockenmittel wird das Dichlormethan der organischen Phase am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Rohausbeute: 5.50 g (29.4 mmol, 98 %) farbloses Öl.

Das Rohprodukt wird durch fraktionierende Destillation im Vakuum weiter gereinigt.

Ausbeute: 4.81 g (25.7 mmol, 86 %); farbloses Öl, Sdp. 122-123 °C bei 20 mbar.

Abfallbehandlung

Reste der Bromlösung werden mit wässriger Natriumdisulfitlösung vernichtet, alle mit Brom verunreinigten Geräte mit Natriumdisulfitlösung gespült.

Entsorgung

Abfall	Entsorgung
Wässrige Spüllösungen, wässrige Phasen aus der Extraktion	Lösungsmittel-Wasser-Gemische, halogenhaltig
Reste der Anisol-Lösung	Lösungsmittel-Gemische, halogenhaltig

Zeitbedarf

3.5 Stunden

Unterbrechungsmöglichkeit

Nach der Extraktion

Schwierigkeitsgrad

Schwierig (wegen Arbeiten unter Überdruck)

Optimierungsmöglichkeiten

Bei der Reaktion wird Bromwasserstoff frei, der sich in Dichlormethan nur schlecht löst. Durch den höheren Druck kann das Ausgasen von HBr verhindert werden. Höhere Reaktionstemperaturen und höhere Konzentrationen erfordern einen höheren Gegendruck, limitierend sind in diesem Fall die Pumpen.

Die Reaktion läuft unter den angegebenen Bedingungen praktisch vollständig und mit nur geringer Bildung von 2-Bromanisol und 2,4-Dibromanisol. Verringerung der Temperatur (0 °C, -20 °C) führt zu einer langsameren Reaktion; die Flussrate muss vermindert werden, der Massendurchsatz (Produktivität) nimmt ab.

Eine höhere Produktivität kann durch eine höhere Flussrate erreicht werden (z. B. durch einen weiteren

Verweiler oder einen längeren PTFE-Schlauch zwischen Verweiler und Druckhalteventil).

Erhöhung der Reaktionstemperatur (30, 40 °C) beschleunigt die Reaktion, der notwendige Gegendruck kann aber durch einfache Spritzenpumpen nicht erzeugt werden. Die Menge an 2,4-Dibromanisol nimmt bei höheren Temperaturen zu.

Die Reaktion kann auch in Essigsäure durchgeführt werden. Wegen der besseren Löslichkeit von HBr in Essigsäure kann in diesem Fall auf das Druckhalteventil verzichtet werden, allerdings nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit ab. Die Flussraten müssen deshalb auf etwa die Hälfte verringert und die Reaktortemperatur auf etwa 60-70 °C erhöht werden. Die Selektivität nimmt dabei ab (es werden etwa 1 % 2-Bromanisol und 9 % 2,4-Dibromanisol gebildet).

Analytik

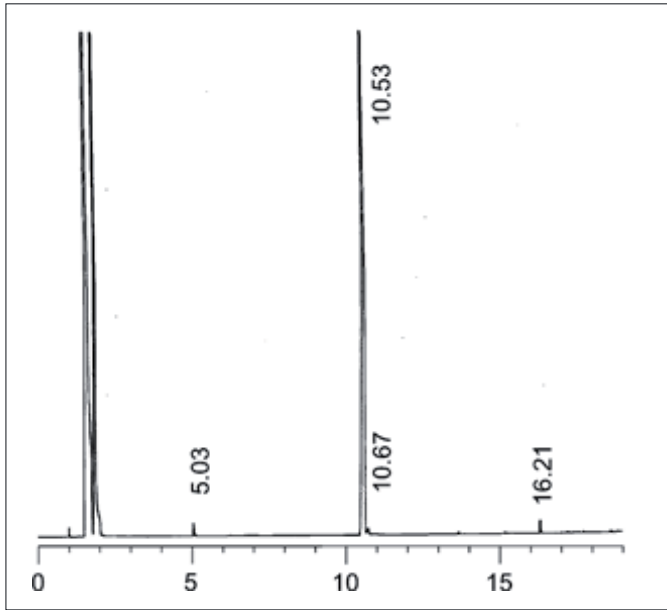
GC

GC-Bedingungen

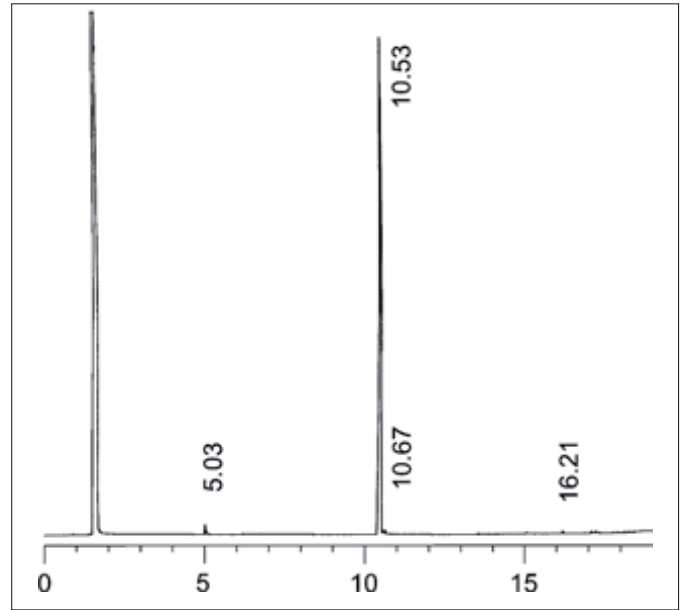
Säule:	DB-1, Länge 30 m, Innendurchmesser 0.25 mm, Filmdicke 0.25 µm
Aufgabesystem:	Injektortemperatur 250 °C, Splitinjektion, eingespritzte Menge 0,2 µL
Trärgas:	He, Säulenvordruck 140 kPa
Ofentemperatur:	50 °C (1 min), Heizrate 10 °C/min, Isotherme 110 °C (5 min), Heizrate 20 °C/min bis 250 °C
Detektor:	FID, 300 °C
Integrator:	Spectra-Physics

Der Prozentgehalt wurde jeweils aus den Peakflächenverhältnissen bestimmt.

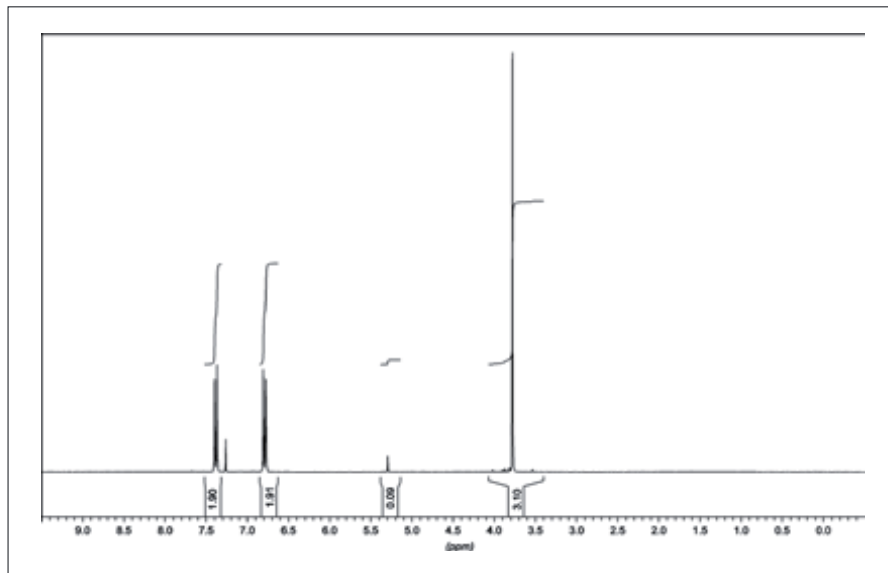
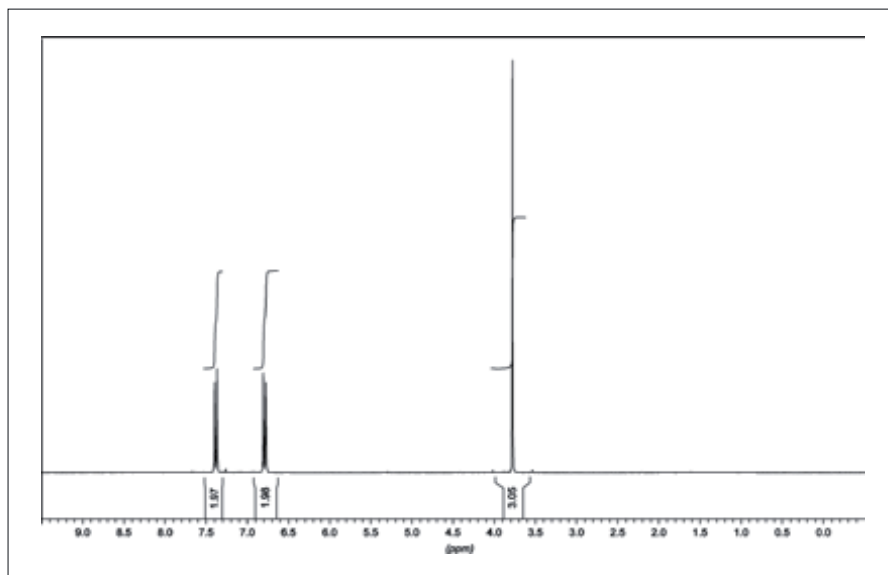
GC vom Rohprodukt



GC vom Reinprodukt

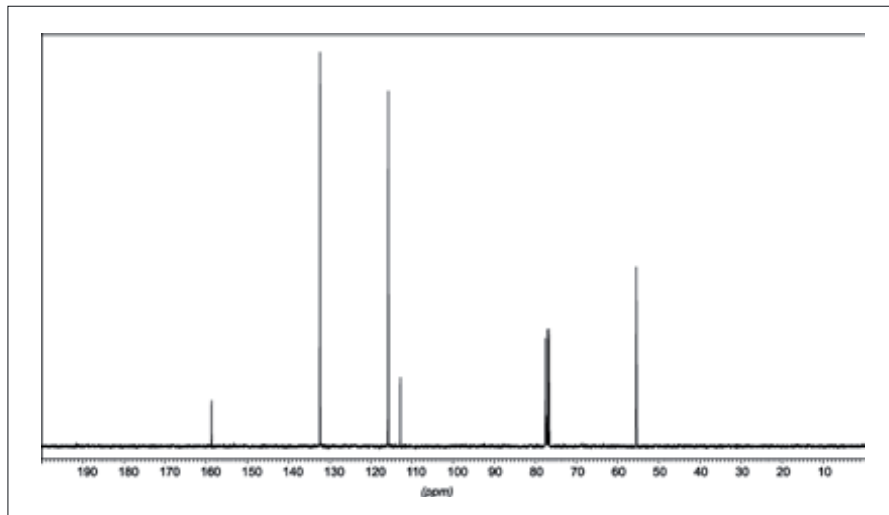


Retentionszeit (min)	Verbindung	Flächen-Prozent	
		Rohprodukt	Reinprodukt
5.0	Anisol	0.8	0.4
10.5	4-Bromanisol	97.9	98.6
10.7	2-Bromanisol	0.6	0.7
16.2	2,4-Dibromanisol	0.7	0.3

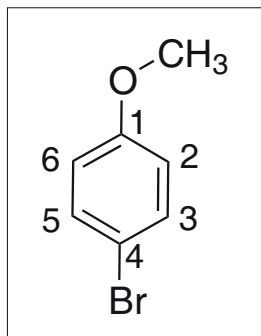
¹H NMR-Spektrum vom Rohprodukt (300 MHz, CDCl₃)**¹H NMR-Spektrum vom Reinprodukt (300 MHz, CDCl₃)**

δ (ppm)	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3.788	<u>s</u>	3	CH ₃
6.79	<u>AA'BB'</u>	2	C-2, C-6
7.38	<u>AA'BB'</u>	2	C-3, C-5

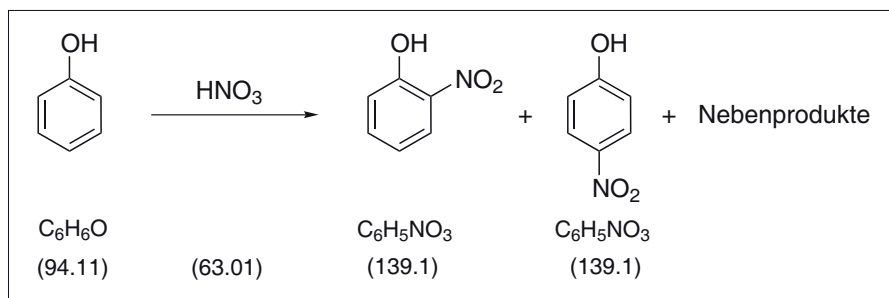
¹³C NMR-Spektrum vom Reinprodukt (75.5 MHz, CDCl₃)



δ (ppm)	Zuordnung
55.45	CH ₃
111.83	C-4
115.75	C-2, C-6
132.26	C-3, C-5
158.72	C-1
76.5-77.5	Lsgm.



6018 Nitrierung von Phenol zu 2-Nitrophenol und 4-Nitrophenol



Klassifizierung

Reaktionstypen und Stoffklassen

Elektrophile Substitution am Aromaten, Nitrierung
Aromat, Phenol, Nitroaromat

Arbeitsmethoden

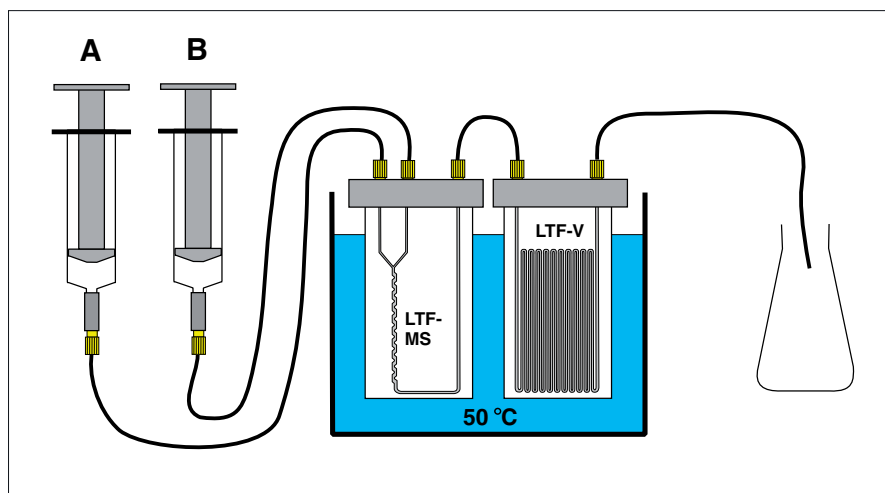
Mikroreaktor, Extraktion, Destillation, azeotrope Destillation, Abfiltrieren, Umkristallisieren

Versuchsvorschrift

(Ansatzgröße 30 mmol)

Geräte

Mikroreaktor mit Mischer und Verweiler (LTF-MS und LTF-V), 2 regelbare Spritzenpumpen mit 20 mL-Kunststoffspritzen, 3 Erlenmeyerkolben 100 mL, 2 Messkolben 25 mL, Wasserbad, Scheidetrichter, Rotationsverdampfer, Destillationsapparatur, Büchnertrichter, Absaugflasche, Rundkolben, Rückflusskühler



Chemikalien

Phenol (Schmp. 41 °C)	4.70 g (50.0 mmol)
Salpetersäure, 65 % (Sdp. 56 °C)	5.40 mL (75.0 mmol)
Essigsäure (Sdp. 118 °C)	ca. 25 mL
Dichlormethan (Sdp. 40 °C)	ca. 100 mL
Aktivkohle	0.5 g
Aceton	ca. 40 mL
Kieselgel (Trockenmittel)	ca. 30 g
Salzsäure, halbkonzentriert (ca. 15 %)	10 mL

Herstellung der Lösungen

4.70 g Phenol werden in einen 25 mL-Messkolben eingewogen, in Essigsäure gelöst und auf 25 mL Lösung aufgefüllt. In einem zweiten 25 mL-Messkolben werden 5.40 mL 65%ige Salpetersäure mit Wasser auf 25 mL aufgefüllt.

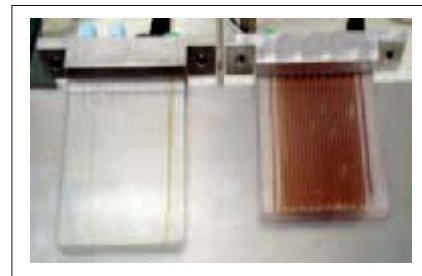
Durchführung der Reaktion

Zwei regelbare Spritzenpumpen werden mit den Eingängen des Mischers verbunden und ein Verweiler nachgeschaltet. Mischer und Verweiler werden in einem Wasserbad auf 50 °C temperiert. Zwei Spritzen mit Wasser werden in die Spritzenpumpen eingelegt und der Reaktor auf beiden Kanälen mit jeweils etwa 10 mL gespült. Die Flussrate wird bei beiden Pumpen auf 1 mL/min eingestellt, das Wasser in einem Erlenmeyerkolben aufgefangen.

Die Pumpen werden angehalten, die Spritzen mit dem Wasser werden durch zwei Spritzen mit den Reagenslösungen ersetzt (20 mL Phenol-Lösung und 20 mL Salpetersäure) und die Pumpen wieder gestartet.

Wenige cm nach der Mischung ist eine Gelbfärbung zu beobachten, die sich im Verlauf der Verweilstrecke nach rötlich-braun vertieft, dabei entsteht ein Gas (Blasenbildung). Wenn die rötlich-braune Reaktionsmischung den Ausgang erreicht hat, wird noch eine Minute gewartet, bis der Reaktor das Gleichgewicht erreicht hat. Jetzt wird die Produktmischung in einem Erlenmeyerkolben aufgefangen, in dem ca. 50 g Eis vorgelegt wurden. Die Reaktionsmischung wird 15 Minuten gesammelt (das entspricht bei der gegebenen Flussrate 30 mL Gesamtvolumen mit einem theoretischen Gehalt von 30 mmol Produkt).

Nach Ablauf der 15 Minuten werden die Pumpen gestoppt, das Auffanggefäß wieder gewechselt und der Reaktor auf beiden Kanälen zuerst mit je 10 mL Wasser, gefolgt von je 20 mL Aceton und danach wieder mit Wasser gespült.



Aufarbeitung

Die aufgefangene Produktmischung wird in einen Scheidetrichter überführt und viermal mit je 25 mL Dichlormethan extrahiert. Von den vereinigten organischen Phasen wird das Dichlormethan am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Die Trennung der Isomere erfolgt durch Wasserdampfdestillation: Der Destillationsrückstand wird mit 60 mL Wasser versetzt und in einer großen Destillationsapparatur (NS 29) mit eisgekühltem Vorlagekolben so lange erhitzt, bis kein gelbes Öl mehr übergeht (es werden etwa 30 mL Destillat erwartet). Das 2-Nitrophenol sammelt sich im Vorlagekolben als gelber Feststoff. Bei der Destillation kann das 2-Nitrophenol bereits in der Destillationsbrücke erstarren. In diesem Fall wird die Wasserkühlung abgestellt und gewartet, bis der Feststoff wieder schmilzt. Das auskristallisierte 2-Nitrophenol wird über einen kleinen Büchnertrichter abgesaugt und im Vakuumexsikkator über Kieselgel getrocknet.

Ausbeute 2-Nitrophenol: 1.65 g (11.8 mmol, 39 %), Schmp. 45 °C.

Zu dem etwas abgekühlten Destillationsrückstand werden 0,5 g Aktivkohle gegeben, ein Rückflusskühler aufgesetzt und die Mischung etwa 10 Minuten am Rückfluss erhitzt. Die noch heiße Mischung wird über einen Faltenfilter in einen Erlenmeyerkolben filtriert. Nachdem sich das orange Filtrat etwas abgekühlt hat, wird 1 mL halbkonzentrierte Salzsäure dazugegeben und das Filtrat zur Kristallisation noch einige Zeit in ein Eisbad oder einen Kühlschrank gestellt. Das ausgefallene 4-Nitrophenol wird abgesaugt, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und im evakuierten Exsikkator über Kieselgel getrocknet.

Ausbeute 4-Nitrophenol: 0,75 g (5,4 mmol, 18 %); schwach beige Nadeln, Schmp. 114 °C.

Abfallbehandlung

Alle wässrigen Lösungen werden neutralisiert.

Entsorgung

Abfall	Entsorgung
Wässrige Phase aus der Extraktion	Lösungsmittel-Wasser-Gemische, halogenhaltig
Wässrige Phase aus der Wasserdampfdestillation	Lösungsmittel-Wasser-Gemische, halogenfrei
Abfiltrierte Aktivkohle	Organischer Feststoffabfall, quecksilberfrei

Zeitbedarf

6 Stunden

Unterbrechungsmöglichkeit

Nach der Extraktion

Schwierigkeitsgrad

Mittel

Optimierungsmöglichkeiten

Die Nitrierung von Phenol erfordert eine gewisse Temperatur zum Starten der Reaktion, verläuft danach aber autokatalytisch. Essigsäure dient als Lösungsmittel für Phenol und senkt gleichzeitig die benötigte Starttemperatur ab. Im Vergleich zur klassischen Reaktionsführung im

Reaktionskolben liefert die Durchführung im Mikroreaktor höhere Ausbeuten mit weniger polymeren Nebenprodukten.

Phenol kann auch als Lösung in verdünnter Essigsäure eingesetzt werden: Mit abnehmender Konzentration der Essigsäure ist eine Erhöhung der Reaktionstemperatur erforderlich, dabei treten auch zunehmend Ablagerungen polymerer Nebenprodukte in den Reaktionskanälen auf. Die Produktivität lässt sich durch höhere Konzentrationen der Eduktlösungen weiter steigern, die Reaktionstemperatur kann dabei etwas erniedrigt werden.

Analytik

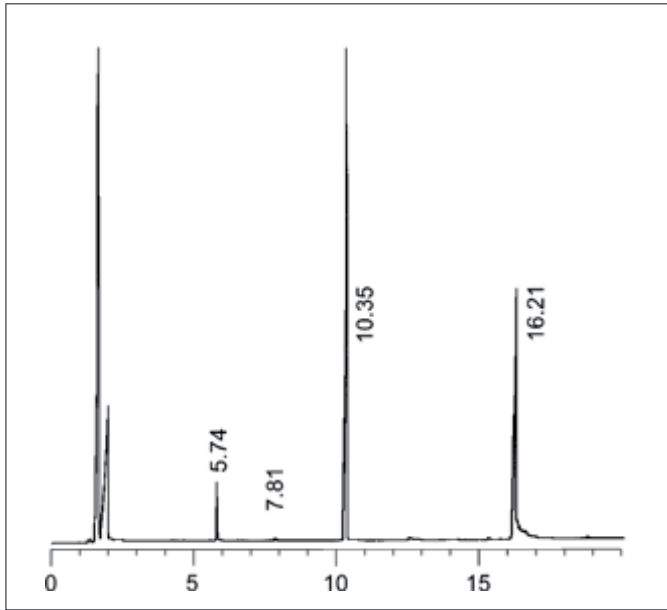
GC

GC-Bedingungen:

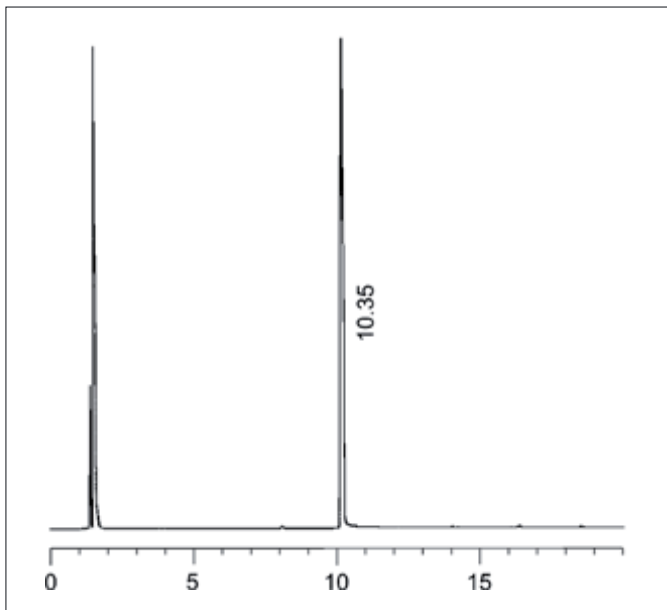
Säule:	DB-1, Länge 30 m, Innendurchmesser 0,25 mm, Filmdicke 0,25 µm
Aufgabesystem:	Injektortemperatur 300 °C, Splitinjektion, eingespritzte Menge 0,2 µL
Trärgas:	He, Säulenvordruck 140 kPa
Ofentemperatur:	50 °C (3 min), Heizrate 10 °C/min bis 300 °C
Detektor:	FID, 300 °C
Integrator:	Spectra-Physics

Der Prozentgehalt wurde jeweils aus den Peakflächenverhältnissen bestimmt.

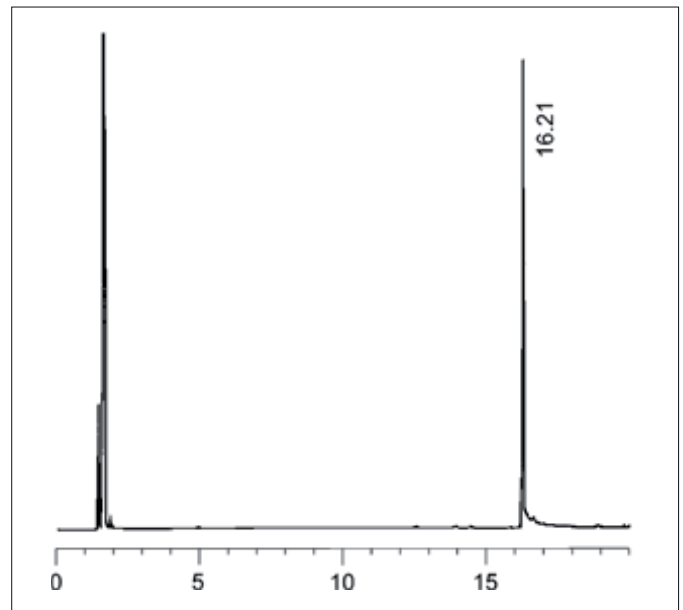
GC vom Rohprodukt (Dichlormethan-Extrakt)



GC vom Reinprodukt 2-Nitrophenol

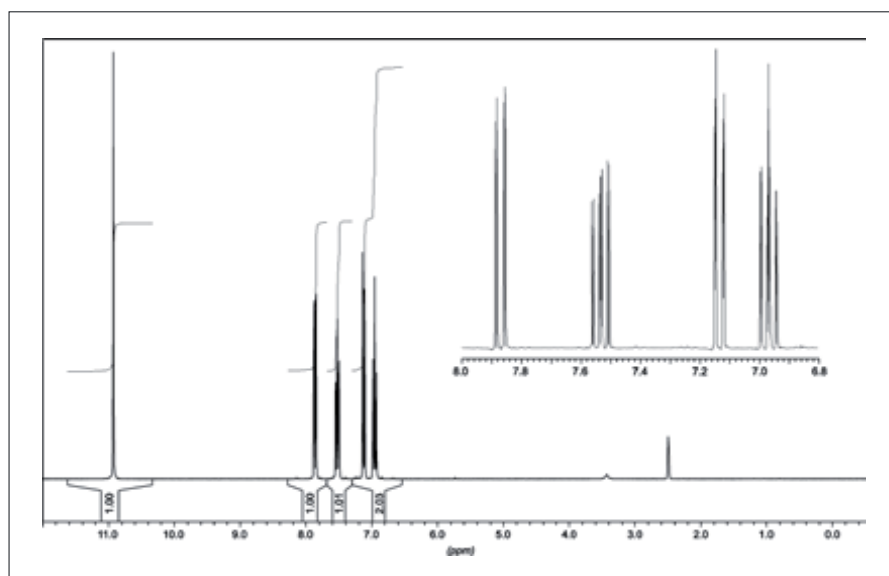


GC vom Reinprodukt 4-Nitrophenol

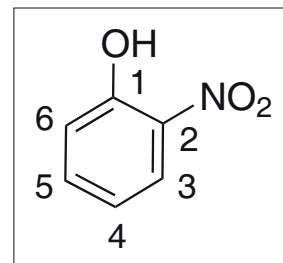


Retentionszeit (min)	Verbindung	Flächen-Prozent		
		Rohprodukt	Reinprodukte	
			2-Nitrophenol	4-Nitrophenol
5.7	p-Benzochinon	3.6		
7.8	Phenol	0.1		
10.3	2-Nitrophenol	58.1	> 95.5 %	
15.7	2,4-Dinitrophenol	--		
16.2	4-Nitrophenol	38.2		> 95.5 %

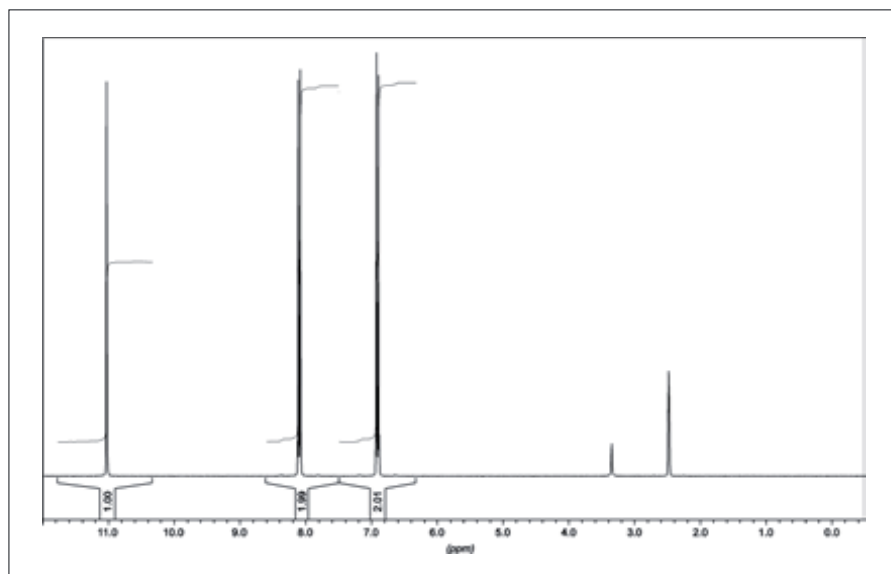
¹H NMR-Spektrum vom Produkt 2-Nitrophenol (300 MHz, DMSO-D₆)



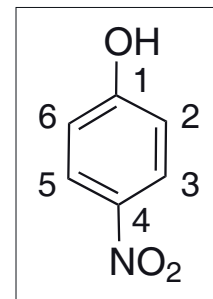
δ (ppm)	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
6.96	ddd ${}^3J_{4,3} = 8.3$ Hz ${}^3J_{4,5} = 7.2$ Hz ${}^4J_{4,6} = 1.3$ Hz	1	4-H
7.13	ddd ${}^3J_{6,5} = 8.4$ Hz ${}^4J_{6,4} = 1.3$ Hz ${}^5J_{6,3} = 0.3$ Hz	1	6-H
7.53	ddd ${}^3J_{5,6} = 8.4$ Hz ${}^3J_{5,4} = 7.2$ Hz ${}^4J_{5,3} = 1.7$ Hz	1	5-H
7.87	ddd ${}^3J_{3,4} = 8.3$ Hz ${}^4J_{3,5} = 1.7$ Hz ${}^5J_{3,6} = 0.3$ Hz	1	3-H
10.93	s	1	OH
2.50			Lsgm.



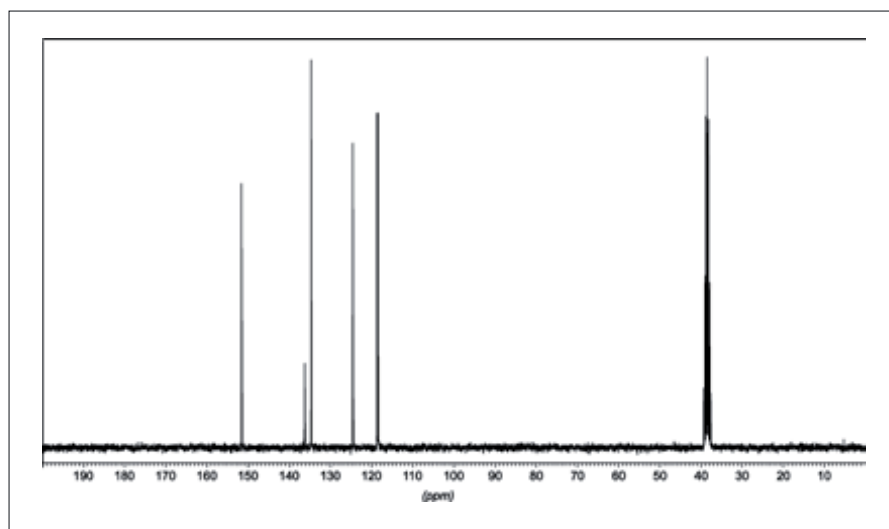
¹H NMR-Spektrum vom Produkt 4-Nitrophenol (300 MHz, DMSO-D₆)



δ (ppm)	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
6.87	AA'BB'	2	C-2, C-6
8.03	AA'BB'	2	C-3, C-5
10.98	s (breit)	1	OH
2.50			Lsgm.

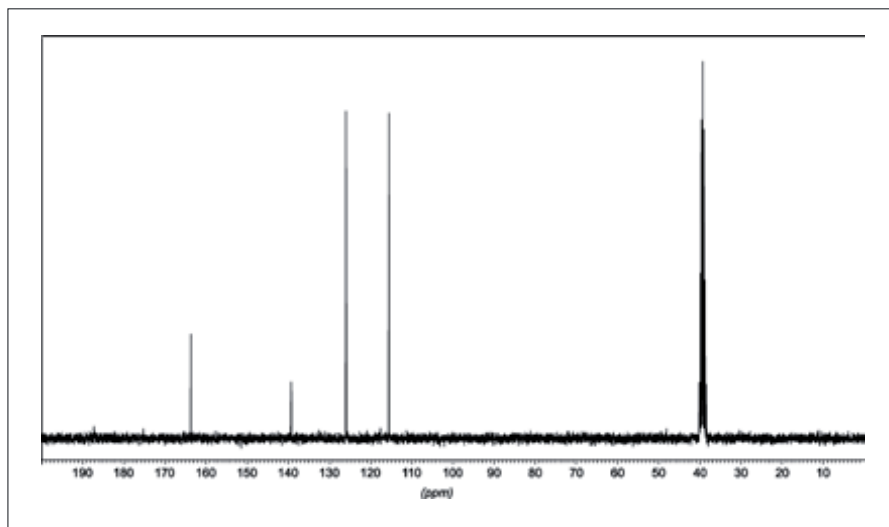


^{13}C NMR-Spektrum vom Produkt 2-Nitrophenol (75.5 MHz, DMSO- D_6)



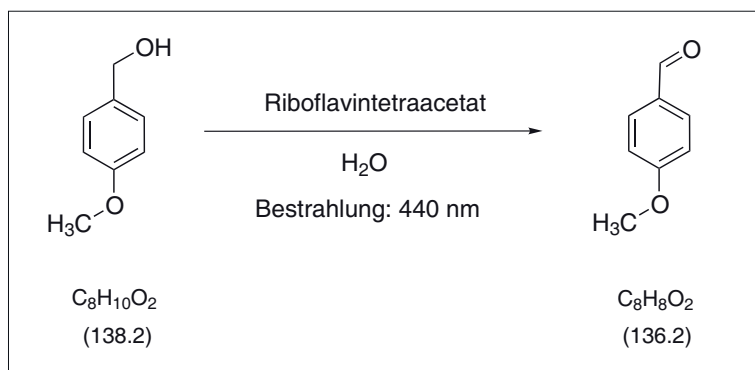
δ (ppm)	Zuordnung
118.95	C-6
119.17	C-4
125.01	C-3
135.14	C-5
136.69	C-2
151.96	C-1
38.31-39.98	Lsgm.

¹³C NMR-Spektrum vom Produkt 4-Nitrophenol (75.5 MHz, DMSO-D₆)



δ (ppm)	Zuordnung
115.48	C-2, C-6
125.86	C-3, C-5
139.42	C-4
163.74	C-1
38.31-39.98	Lsgm.

6020 Photooxidation von p-Methoxybenzylalkohol zu p-Methoxybenzaldehyd im Mikroreaktor mit Riboflavintetraacetat als Katalysator



Klassifizierung

Reaktionstypen und Stoffklassen

Photooxidation eines Alkohols zum Aldehyd

Flavin, Benzylalkohol, Benzaldehyd

Arbeitsmethoden

Bestrahlung im Mikroreaktor

Geräte

Spritzenpumpe, 3 mL-Plastikspritze mit Kanüle, Mikroreaktor, high power LEDs, 455 nm, 6 x 3 W auf Kühlkörper (LUXEON III Star, Typ: LXHL-LR3C), 3 Reaktionsgefäße aus PP (»Eppendorf-Caps«, 1.5 mL), Mikroliterpipette

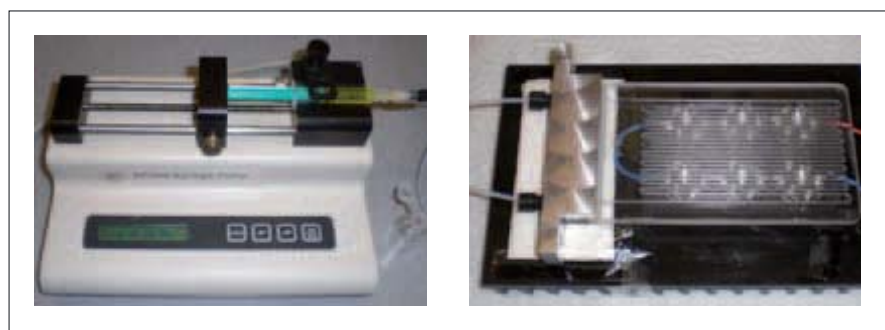


Abbildung 1

Links: Spritzenpumpe mit einstellbarer Vorschubgeschwindigkeit.

Rechts: Mikroreaktor, der von unten durch eine Anordnung aus 6 high power LEDs (455 nm, 6 x 3 W, LUXEON III Star, Typ: LXHL-LR3C) bestrahlt werden kann.

Chemikalien

Riboflavintetraacetat (RFT), $C_{25}H_{28}N_4O_{10}$, MW = 544.51	5.45 mg
p-Methoxybenzylalkohol (Sdp. 259 °C), $\rho = 1.11$ g/mL	27.63 mg
Dimethylsulfoxid (DMSO)	10 mL
Essigsäureethylester (Sdp. 77 °C)	1 mL

Synthesevorschrift Riboflavintetraacetat aus Riboflavin: NOP Versuch 6021

Durchführung der Reaktion

Vorbereitung der Stammlösungen (je 10 mL)

a) RFT-Stammlösung in DMSO:	$c = 0.001$ M
b) p-Methoxybenzylalkohol-Stammlösung in H_2O :	$c = 0.02$ M

Pipettierschema für eine Ansatzgröße von 2.5 mL:

δ (ppm)	Riboflavintetraacetat (RFT) in DMSO $c = 0.001$ M	p-Methoxy- benzylalkohol in H_2O $c = 0.02$ M	H_2O
Benötigtes Volumen	100 μ L	500 μ L	1900 μ L
Endkonzentration	$c = 0.04$ mM	$c = 4$ mM	

Die Reaktionsmischung wird in einem Schnappdeckelglas nach dem oben gezeigten Pipettierschema vorbereitet und mit geschlossenem Deckel 2 min bei RT gerührt. Danach wird der Ansatz über eine Kanüle in eine 3 mL-Plastikspritze aufgezogen. Die Spritze wird in die Spritzenpumpe eingelegt und an den Mikroreaktor, der über den LEDs angebracht wurde, angeschlossen. Die Reaktionslösung wird nun durch den Mikroreaktor gepumpt. Durch die Bestrahlung

der Lösung mit 455 nm (blaue LEDs) erfolgt die photokatalytische Oxidation von p-Methoxybenzylalkohol zu p-Methoxybenzaldehyd.

6020 Photooxidation von p-Methoxybenzylalkohol zu p-Methoxybenzaldehyd im Mikroreaktor mit Riboflavintetraacetat als Katalysator

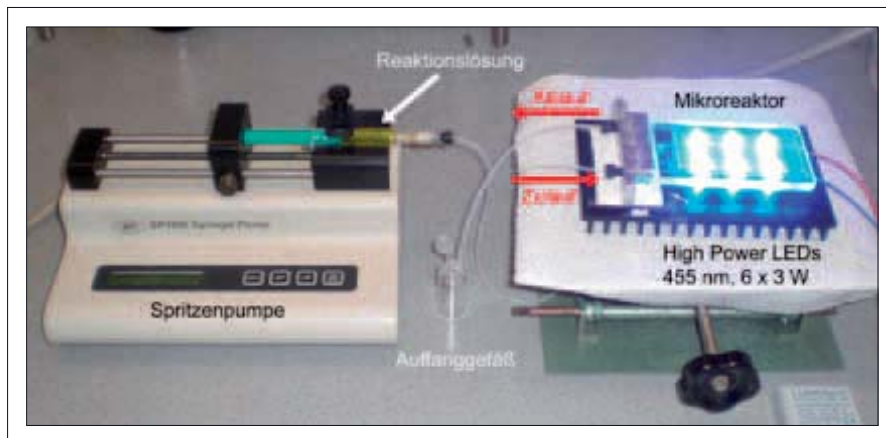


Abbildung 2: Versuchsaufbau zur Bestrahlung im Mikroreaktor

Es werden drei Versuche mit unterschiedlichen Vorschubgeschwindigkeiten durchgeführt:

- a) 0.5 mL/h
- b) 5.0 mL/h
- c) 40.0 mL/h

Als Reaktionsprodukt werden von jeder Versuchsreihe die ersten 500 μL der Lösung, die den Mikroreaktor verlassen, in einem Eppendorf-Cap aufgefangen.

Aufarbeitung

Die aufgefangenen Lösungen werden mit jeweils 200 μL Essigsäureethylester versetzt und geschüttelt. Dadurch werden sowohl Edukt als auch Produkt aus der wässrigen Phase extrahiert. Der Umsatz von p-Methoxybenzylalkohol zu p-Methoxybenzaldehyd kann mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt werden.

Dazu werden aus jedem Bestrahlungsversuch gleiche Volumina aus der Essigsäureethylesterphase auf eine DC-Platte getüpfelt.

Laufmittel:	Petrolether/Essigsäureethylester 1:1, ca. 10 mL
R_f -Werte:	p-Methoxybenzylalkohol $R_f = 0.50$ p-Methoxybenzaldehyd $R_f = 0.75$

Abfallbehandlung

Entsorgung

Abfall	Entsorgung
Alle Lösungen	Lösungsmittel-Wasser-Gemische, halogenfrei

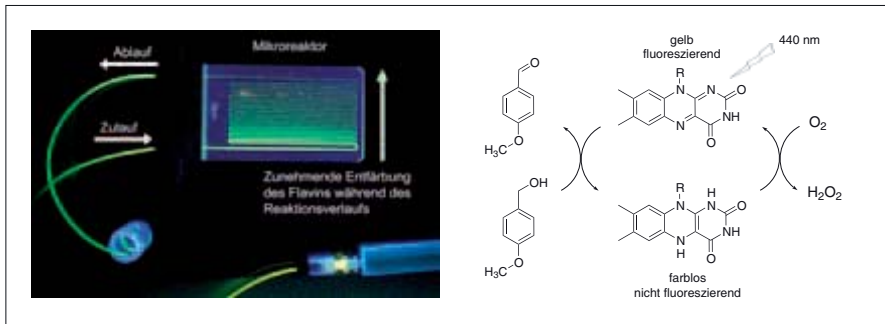


Abbildung 3

Links: Mikoreaktor mit der Flavin-haltigen (1 mol %) Reaktionslösung nach einer Bestrahlungsreaktion, fotografiert unter UV-Licht

Rechts: Photokatalytischer Zyklus der Oxidation von p-Methoxybenzylalkohol zu p-Methoxybenzaldehyd mit Flavin

Zeitbedarf

6 Stunden

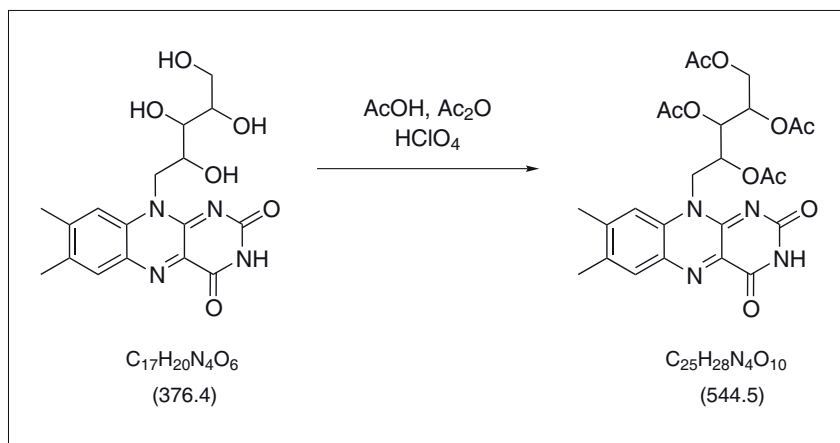
Unterbrechungsmöglichkeit

Nach jedem einzelnen Bestrahlungsversuch

Schwierigkeitsgrad

Leicht

6021 Acetylierung von Riboflavin zu Riboflavintetraacetat



Klassifizierung

Reaktionstypen und Stoffklassen

Veresterung
Flavin, Ester

Arbeitsmethoden

Organische Synthese: Rühren mit Magnetrührer, Flüssig-flüssig-Extraktion (Scheidetrichter), Abfiltrieren

Versuchsvorschrift zur Synthese des Katalysators

Geräte

250 mL-Rundkolben, Kühler, Magnetrührer, Magnetührstab, Thermometer, Scheidetrichter, Büchnertrichter, Absaugflasche, Rotationsverdampfer, Wasserbad, Eisbad

Chemikalien

Riboflavin	1.0 g (2.7 mmol)
Essigsäure (Sdp. 118 °C)	40 mL
Essigsäureanhydrid (Sdp. 140 °C)	40 mL
Perchlorsäure (Spd. 203 °C)	0.2 mL
Essigsäureethylester (Sdp. 77 °C)	120 mL
Magnesiumsulfat (Trockenmittel)	ca. 5 g

Durchführung der Reaktion

In einem 250 mL-Rundkolben wird 1.0 g Riboflavin (2.7 mmol) in 40 mL Essigsäure und 40 mL Essigsäureanhydrid suspendiert. Anschließend werden langsam 0.2 mL Perchlorsäure zur gelben Suspension zugegeben. Dabei geht der Feststoff in Lösung und die Farbe verändert sich nach braun-grün. Der Reaktionsansatz wird für 60 min bei 40 °C gerührt.

Aufarbeitung

Die entstehende gelbe Lösung wird in einem Eisbad gekühlt und mit 80 mL Wasser verdünnt. Die Lösung wird zweimal mit Essigsäureethylester (je 60 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit 30 mL Wasser gewaschen, anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und über einen Büchnertrichter abgesaugt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird ein gelber Feststoff erhalten, der ohne weitere Reinigung verwendet werden kann.

Ausbeute: 1.47 g (2.7 mmol, 100 %)

Abfallbehandlung

Entsorgung

Abfall	Entsorgung
Wässrige Phasen	Lösungsmittel-Wasser-Gemische, halogenhaltig
Essigsäureethylester	Lösungsmittel, halogenfrei

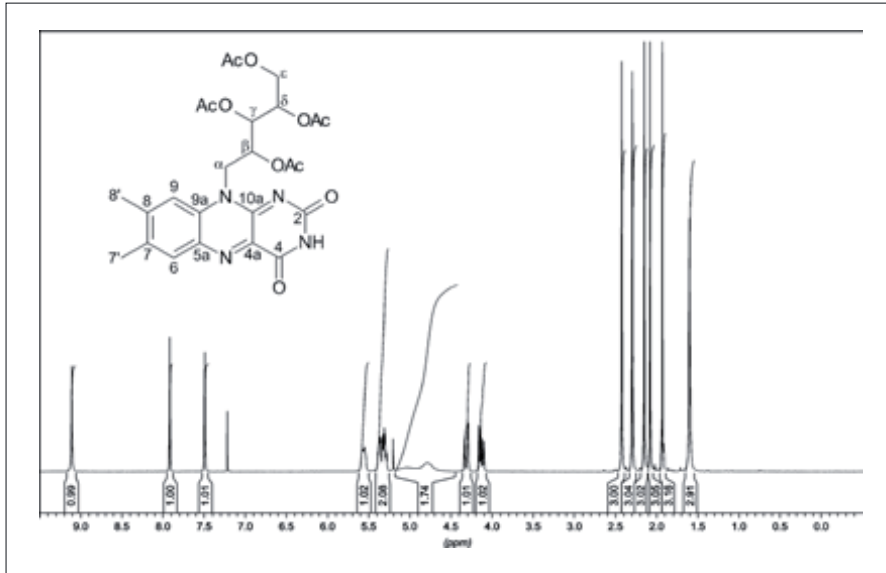
Zeitbedarf

2.5 Stunden

Schwierigkeitsgrad

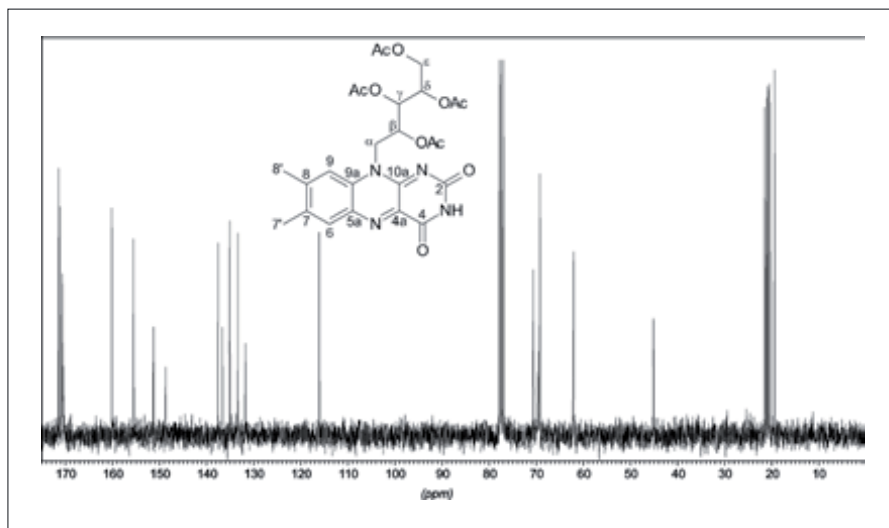
Leicht

Analytik

¹H NMR-Spektrum vom Produkt (300 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
1.59	br s	3	Ac-CH ₃
2.01	s	3	
2.19	s	3	
2.20	s	3	
2.40	s	3	Ar-CH ₃ (H-7', H-8')
2.53	s	3	
4.18–4.24	m	1	Ribityl-H (α , β , γ , δ , ϵ)
4.38	dd	1	
4.86	m	2	
5.34–5.45	m	2	
5.62	br d	1	
7.53	s	1	Ar-H (H-6, H-9)
7.95	s	1	
9.12	s	1	NH

¹³C NMR-Spektrum vom Produkt (75 MHz, CDCl₃)



δ (ppm)	Zuordnung	δ (ppm)	Zuordnung
19.5	Ac-CH ₃	134.6	C-5a
20.4		136.0	C-4a
20.7		137.0	C-7
20.8		148.1	C-8
21.0	C-7', C-8'	150.6	C-10a
21.5		154.8	C-2
45.0	Ribityl-H (α , β , γ , δ , ϵ)	159.4	C-4
61.9		CO	169.8
69.0			169.9
69.4			170.0
70.4			170.4
115.6	C-9		170.7
131.2	C-6	170.8	
132.8	C-9a		

Impressum

Herausgeber

Deutsche Bundesstiftung Umwelt DBU

Text und Redaktion

Prof. Dr. Burkhard König
Universität Regensburg

Beteiligte Institutionen

*Institut für Technische Chemie und Umweltchemie (ITUC)
der Universität Jena:*

Dr. Kristina Dubnack
Dr. Dana Kralisch
Dipl.-Chem. Swen Körsten
Prof. Günther Kreisel

*Institut für organische Chemie (IOC)
der Universität Regensburg:*

Dr. Peter Kreitmeier
Dr. Petra Hilgers
Prof. Dr. Burkhard König

Layout

Birgit Stefan
Zentrum für Umweltkommunikation der DBU gGmbH

Verantwortlich

Dr. Markus Große Ophoff
Zentrum für Umweltkommunikation der DBU gGmbH

Druck

Steinbacher Druck, Osnabrück

Stand

April 2010

Bildnachweis

Prof. Dr. Burkhard König
Universität Regensburg

Gedruckt auf 100 % Altpapier





Deutsche Bundesstiftung Umwelt

Postfach 1705 · 49007 Osnabrück
An der Bornau 2 · 49090 Osnabrück
Telefon 05 41 | 96 33-0
Telefax 05 41 | 96 33-190
www.dbu.de