



Es scheint, daß wir bei vielen Problemen nicht die Voraussetzungen besitzen, um zu sicheren Erkenntnissen zu gelangen. Dennoch gilt es, hier nach Maß des Vermögens eine Aussage zu treffen. Es ist nämlich nicht ausgeschlossen, daß sich später Dinge ergeben, durch die man Gewißheit wird erlangen können in vielem, wozu uns heute die Möglichkeiten noch fehlen.

Ibn Rušd (Averroes, gest. 595/1198)

“Untersuchung Nanopartikel-katalysierter
organischer Synthesen
im Mikrodurchflussprozess“

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades doctor rerum naturalium
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt dem Rat
der Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften
der Technischen Universität Ilmenau

Dipl.-Ing. Lahbib Abahmane

Tag der Einreichung: 20.06.2011

Tag der öffentlichen Verteidigung: 09.09.2011

Promotionsausschuss

Amtierende Dekanin: Prof. Dr. Nicola Döring

Prof. Dr. J. Michael Köhler

(1. Gutachter)

apl. Prof. Dr. Uwe Ritter

(2. Gutachter)

Dr. Stefan Löbbecke

(3. Gutachter)

Abstract / Résumé / Zusammenfassung

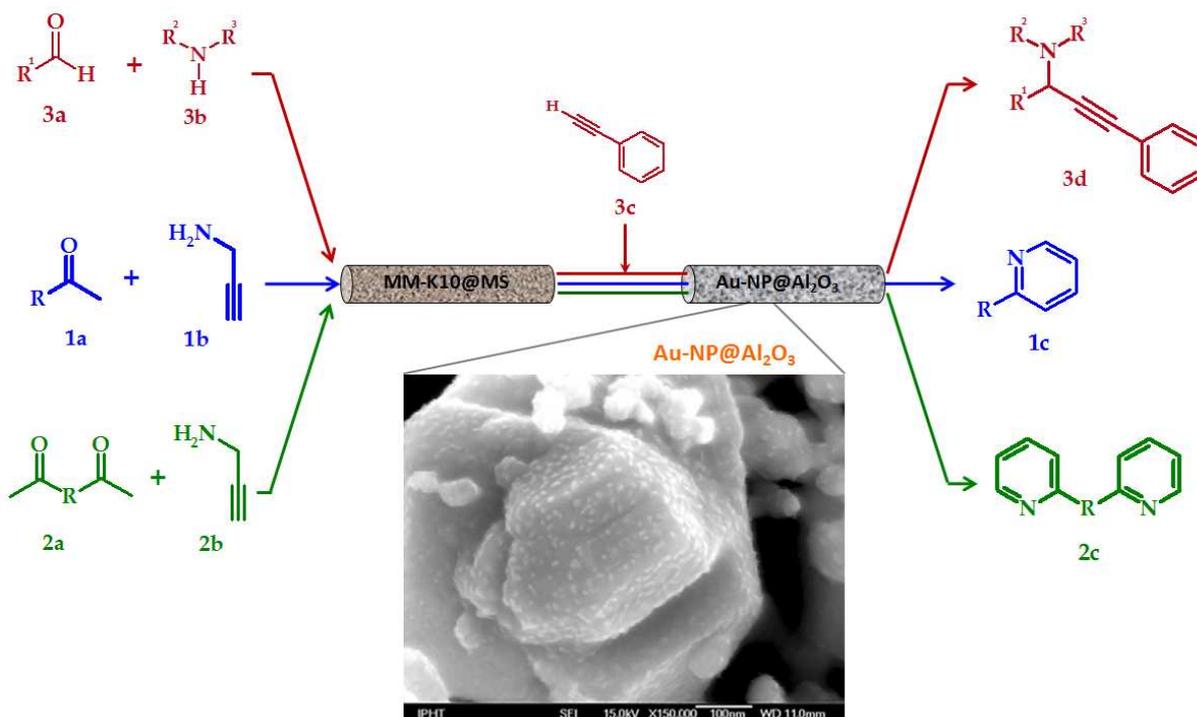


Figure A1: Au@Al₂O₃ catalyzed multi-step synthesis of propargylamine (**3d**), pyridine (**1c**) and polypyridine derivatives (**2c**) in the micro flow reactor^[a1]

Figure A1: Synthèse multi-étapes des dérivées de propargylamine (**3d**), pyridines (**1c**) et polypyridines (**2c**) catalysée par Au@Al₂O₃ en microréacteurs continus^[a1].

Abbildung A1: Au@Al₂O₃-katalysierte mehrstufige Synthese von Propargylamin- (**3d**), Pyridin- (**1c**) und Polypyridin-Derivaten (**2c**) im Mikrodurchflussreaktor^[a1].

“Investigation of nanoparticle catalyzed organic synthesis in the microflow process”

The development of heterogeneous catalysts for fine chemicals synthesis has become a major area of research recently, because the potential advantages of these materials (their simplified recovery and reusability, their potential for insertion in continuous microreactors) compared to homogeneous systems can have a major impact on the environmental performance of an organic synthesis^[a2]. In this context, the development of a strategy based on the deposition of gold nanoparticles on alumina by a colloidal coating process without calcination and their implementation as heterogeneous catalyst in multistep syntheses of propargylamines, pyridines, and polypyridines was the main objective of this thesis.

A modular continuous flow micro reaction assembly consisting of two subsequent packed-bed capillary reactors (PBCR) fed with educt solutions was developed to study the following different multi-compound reactions (figure A1).

The two-step reaction sequence known as A³-reaction^[a3] for the formation of propargylamine derivatives (**3d**) was investigated. The reaction sequence consisted of an initial condensation reaction of aldehydes (**3a**) with secondary amines (**3b**) yielding enamine intermediates. Following addition of phenylacetylene (**3c**) led to the desired propargylamine derivatives (**3d**) under appropriate catalytic activation. Different heterogeneous catalysts were investigated to force the overall reaction performance. About 50 different propargylamine derivatives of type **3d** were synthesized using Montmorillonite K10 clay for PBCR1 and alumina supported gold nanoparticles in PBCR2.

The same catalyst combination was used to optimize the formation of pyridines (**1c**) in the modular continuous flow micro reaction system. The pyridine forming reaction sequence was studied with different methylketones **1a** under varying reaction conditions.

In case of bivalent methylketones **2a**, the ratio between the acetylpyridine and the bipyridine product building can be adjusted by tuning of the stoichiometric ratio of the starting materials **2a** and **2b**. About 85 % turnover in case of terpyridine was achieved. Furthermore, the introduced reaction enables the formation of different polypyridine ligands by easy optimization of the reaction conditions for various bivalent ketones^[a4].

In summary, alumina supported gold nanoparticles possess an excellent catalytic performance in the investigated reactions. In addition, significant process intensification was achieved in terms of a reaction time reduction from 24 h down to about 30 min. This demonstrates the great potential of the combination of continuous flow processes with the heterogeneous catalysis for the synthesis of fine chemicals by optimizing multi-component reactions using separately improved connected elementary reaction steps.

“Etude de synthèses organiques catalysées par des nanoparticules en microprocédé continu”

Le développement de catalyseurs hétérogènes pour la chimie organique fine est récemment devenu un domaine de recherche très important en vertu de leurs potentiels avantages (récupération simplifiée, recyclage, utilisation possible dans des microréacteurs continus) comparativement à des systèmes homogènes. D'autre part, ils peuvent avoir un impact très important sur les performances environnementales des synthèses organiques^[a2]. Dans ce contexte, les travaux de thèse ont concerné le développement d'une stratégie basée sur la déposition de nanoparticules d'or sur de l'alumine par un processus de revêtement colloïdal sans calcination et leur utilisation comme catalyseurs hétérogènes dans les synthèses multi étapes des propargylamines, pyridines et polypyridines.

Un assemblage modulaire de microréacteurs continus, constitué de deux boucles de réacteurs capillaires (PBCR) alimentés par les solutions de réactifs, a été développé pour étudier différentes réactions multi étapes (figure A1).

La séquence de réactions à deux-étapes dite A³-reaction^[a3], utilisée pour la formation de dérivés de propargylamine (**3d**), a été examinée. Cette séquence consiste en une réaction initiale de condensation d'aldehydes (**3a**) avec des amines secondaires (**3b**), produisant l'énamine intermédiaire, suivie de l'addition du phénylacétylène (**3c**), conduisant aux dérivés désirés de propargylamine (**3d**), le tout sous une activation catalytique appropriée. Différents catalyseurs hétérogènes ont été étudiés afin d'optimiser le rendement global de la séquence de réactions. Environ 50 dérivés de propargylamine de type **3d** ont été synthétisés en utilisant la montmorillonite K10 pour le PBCR1 et des nanoparticules d'or sur support alumine dans le PBCR2.

La même combinaison de catalyseur a été utilisée pour optimiser la formation des pyridines (**1c**) dans ce système modulaire de microréacteurs continus. La séquence de réaction pour la formation de pyridine a été étudiée avec différentes méthylcétone (**1a**) et différentes conditions opératoires.

En cas d'utilisation de méthylcétone bivalentes **2a**, le rapport de formation entre l'acétyle-pyridine et le bipyridyle peut être ajusté par le simple réglage du rapport stoechiométrique des matériaux de départ **2a** et **2b**. Environ 85 % de rendement est atteint dans le cas du terpyridyle. De plus, la réaction introduite permet la formation de différents ligands de polypyridine par une simple optimisation des conditions de réaction pour différentes cétones bivalentes^[a4].

En résumé, les nanoparticules d'or supportées sur l'alumine génèrent une excellente performance catalytique des réactions étudiées. De plus, une importante intensification du procédé de synthèse, diminution du temps de réaction de 24 heures à 30 minutes, a été obtenue. Ceci démontre le grand potentiel que représente le couplage des microprocédés continus et de la catalyse hétérogène pour la synthèse de produits chimiques fins.

“Untersuchung Nanopartikel-katalysierter organischer Synthesen im Mikrodurchflussprozess“

In der letzten Zeit ist die Entwicklung heterogener Katalysatoren für die Feinchemikaliensynthese ein Hauptgebiet der Forschung geworden. Potenzielle Vorteile dieser Materialien sind ihre vereinfachte Rückgewinnung, Wiederverwendbarkeit und ihr möglicher Einsatz in Mikrodurchflussreaktoren im Vergleich zu homogenen Systemen. Diese Vorteile können drastische Auswirkungen auf eine organische Synthese haben^[a2]. In diesem Kontext war das Hauptziel dieser Dissertation die Entwicklung einer Strategie zur Immobilisierung kolloidaler Gold-Nanopartikel ohne Kalzinierung auf Aluminiumoxid sowie deren möglicher Einsatz als heterogener Katalysator in mehrstufigen Synthesen von Propargylamin-, Pyridin- und Polypyridin-Derivaten.

Ein modularer kontinuierlicher Mikrodurchflusssystem, welcher aus zwei hintereinander geschalteten Festbettkapillarreaktoren (PBCR) bestand und durch den die Eduktlösungen gefördert worden sind, wurde entwickelt, um folgende Mehrkomponentenreaktionen untersuchen zu können (Abbildung A1).

Zunächst wurde die als A³-Reaktion^[a3] bekannte Zweistufenreaktion zur Synthese von Propargylamin-Derivaten (**3d**) untersucht. Die Reaktionsreihenfolge besteht im ersten Teilschritt aus einer Kondensationsreaktion eines Aldehyds (**3a**) mit sekundären Aminen (**3b**), welche zu Enamin-Intermediaten führt. Eine nachgeschaltete Addition des Phenylacetyls (**3c**) führt unter geeigneter katalytischer Aktivierung zu den gewünschten Propargylamin-Derivaten (**3d**). Verschiedene heterogene Katalysatoren wurden bei der Prozessoptimierung untersucht. Über 50 Propargylamin-Derivate vom Typ **3d** wurden durch den Einsatz des Montmorillonit K10 im PBCR1 und von auf Aluminiumoxid immobilisierten Gold-Nanopartikel im PBCR2 synthetisiert.

Die gleiche Katalysatorkombination wurde auch benutzt, um die Bildung von Pyridinen (**1c**) im Mikrodurchflussprozess optimieren zu können. Die Pyridinreaktion wurde mit verschiedenen Methylketonen **1a** unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen untersucht.

Im Fall der bis-Methylketone, wie beispielsweise Verbindung **2a**, konnte das Verhältnis zwischen der Acetylpyridin- und Bipyridinproduktbildung durch eine gezielte Änderung des stöchiometrischen Verhältnisses der eingesetzten Materialien **2a** und **2b** eingestellt werden. Über 85 % Reaktionsumsatz wurden im Fall der Terpyridinliganden erreicht. Außerdem ermöglichte diese Reaktion, durch eine leichte Optimierung der Reaktionsbedingungen für verschiedene bis-Ketone, die Bildung verschiedener Pyridinliganden^[a4].

Auf Aluminiumoxid immobilisierte Gold-Nanopartikel waren in der Lage, alle untersuchten Reaktionen zu katalysieren. Zudem wurde eine signifikante Prozessintensivierung erreicht. So konnten die Reaktionszeiten von 24 Stunden auf etwa 30 min verringert werden. Dieses demonstrierte den Erfolg eines kombinierten Einsatzes von Mikrodurchflussprozessen mit der heterogenen Katalyse für die Feinchemikaliensynthese, der auch durch eine Optimierung von Multikomponenten-Reaktionen erfolgte, in dem diese in elementar, gekoppelte Reaktionsschritte zerlegt wurden.

Veröffentlichungen

Zeitschriftenbeiträge

- L. Abahmane, J. M. Köhler, G. A. Gross, "Synthesis of polypyridine derivatives using alumina supported gold nanoparticles under micro continuous flow conditions" *Chem. Eng. Technol.* **2011**, 167, No. 2-3, 519-526
- L. Abahmane, J. M. Köhler, G. A. Gross, "Gold-nanoparticle catalyzed synthesis of propargylamines: The traditional A³-multi-component reaction proceeded as two step flow process" *Chemistry A European Journal* **2011**, 17, No. 10, 3005-3010
- L. Abahmane, J. M. Köhler, G. A. Gross, "Pressure Loss – Educational Experiments for Microreaction Technology using an Universal Experiment Platform" *Chemie Ingenieur Technik* **2010**, 82, No. 10
- L. Abahmane, A. Knauer, U. Ritter, J. M. Köhler, G. A. Gross, "Heterogeneous catalyzed pyridine synthesis using Montmorillonite and nanoparticle-impregnated alumina in a continuous micro flow system" *Chem. Eng. Technol.* **2009**, 32, No. 11, 1-8
- J. M. Köhler, L. Abahmane, J. Wagner, J. Albert, G. Mayer, "Preparation of metal nanoparticles with varied composition for catalytical applications in microreactors", *Chemical Engineering Science*, **2008**, 63, 10, 5048-5055
- T. Muelln, W. Ehrhardt, KH. Drue, G. A. Gross, L. Abahmane, "Optical-fluidic sensors in LTCC-technology", Proceedings of 2007 IEEE *International Students and Young Scientists Workshop on Photonics and Microsystems*, 2007, 54-57

Tagungsbeiträge

- L. Abahmane, J. M. Köhler, G. A. Groß, "Heterogeneous catalysed organic synthesis by a multistep microflow process using immobilised gold nanoparticles" *44. Jahrestreffen Deutscher Katalytiker, Weimar*, 16. - 18.03.2011
- L. Abahmane, J. M. Köhler, G. A. Groß, "Nanoparticle-catalyzed synthesis of polypyridines in continuous micro flow system", *11th International conference on Microreaction Technology, Kyoto* (Japan), 08. - 11.03.2010
- L. Abahmane, J. M. Köhler, G. A. Groß, "Nanoparticle-catalyzed organic reaction cared out in micro flow reactors" *5. Workshop für chemische und biologische Mikrolabortechnik, Elgersburg*, 26. - 28.02.2010
- L. Abahmane, J. M. Köhler, G. A. Groß, "Continuous micro flow process for the multistep synthesis of pyridine derivates", *2. Jahrestreffen Reaktionstechnik, Würzburg*, 08. - 10.06.2009

- L. Abahmane, A. Knauer, H. Romanus, J. M. Köhler, G. A. Groß, "Application of a continuous micro flow system for a two step reaction sequence containing a nanoparticles-catalysed heterogeneous oxidation step" *42. Jahrestreffen Deutscher Katalytiker*, **Weimar**, 11. - 13.03.2009
- L. Abahmane, J. M. Köhler, G. A. Groß, "Process intensification of fine chemical synthesis using the micro segmented flow principle", *1. Jahrestreffen Reaktionstechnik*, **Würzburg**, 18. - 20.05.2008
- L. Abahmane, J. M. Köhler, G. A. Groß, "Production and testing of catalytically active metal nanoparticles for microreaction technology" *4. Workshop für chemische und biologische Mikrolabortechnik*, **Elgersburg**, 26. - 28.02.2008
- L. Abahmane, G. A. Groß, J. M. Köhler, "Characterisation and applications of LTCC microreaction devices", *Smart systems integration*, **Paris** (Frankreich), 27. - 28.03.2007
- G. A. Groß, L. Abahmane, P. M. Günther, M. Hintz, T. Theleman, M. Fischer, J. M. Köhler, "LTCC-technology for microreaction devices" *9th International conference on Microreaction Technology*, **Potsdam/Berlin**, 06. - 08.10.2006

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung / Motivation	1
2	Allgemeiner Teil – Stand der Forschung	4
2.1	Immobilisierte Metall-Nanopartikel	4
2.1.1	Träger-Materialien und Herstellungsmethoden immobilisierter Nanopartikel	5
2.1.2	Katalytische Anwendungsmöglichkeiten immobilisierter Nanopartikel.....	9
2.2	Katalysierte organische Reaktionen im Mikrodurchflussprozess.....	21
2.3	Synthesebeispiele	34
2.3.1	Synthese von substituierten Pyridinen	34
2.3.2	Synthese von Pyridinliganden	40
2.3.3	Synthese von Propargylaminen.....	48
3	Aufgabenstellung und Zielsetzung.....	54
4	Experimenteller Teil – Materialien, Methoden und Versuchsdurchführung	58
4.1	Materialien.....	58
4.1.1	Montmorillonit.....	58
4.1.2	Molekularsieb.....	61
4.2	Methoden.....	64
4.2.1	Herstellung und Charakterisierung von Metall-Nanopartikel-Katalysatoren	64
4.2.2	Trennung und Charakterisierung der Reaktionsprodukte	72
4.3	Aufbau der Mikrodurchfluss-Synthesanlagen, Versuchsdurchführung und Auswertung	77
4.3.1	Mikrodurchflusssystem für die Oxidation eines Farbstoffes	78
4.3.2	Mikrodurchflusssystem für die Synthese von α -substituierten Pyridin-Derivaten	81
4.3.3	Mikrodurchflusssystem für die Synthese von Pyridinliganden	88
4.3.4	Mikrodurchflusssystem zur Synthese von substituierten Propargylaminen.....	91

5	Ergebnisse und Diskussion.....	97
5.1	Nanopartikel-katalysierte Farbstoff-Oxidation	97
5.1.1	Nanopartikel-katalysierte Farbstoff-Oxidation im Batchprozess.....	97
5.1.2	Nanopartikel-katalysierte Farbstoff-Oxidation im Mikrodurchflussprozess	102
5.2	Katalysierte Zweistufensynthese von Pyridin-Derivaten unter Mikrodurchflussprozessbedingungen	107
5.3	Nanopartikel-katalysierte Synthese von Polypyridinliganden im Mikrodurchflussprozess	117
5.4	Katalysierte Mehrstufensynthese von substituierten Propargylaminen	126
6	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	133
7	Thesen zur Dissertation	140
8	Literaturverzeichnis	143
9	Anhang	152
9.1	Abkürzungsverzeichnis	152
9.2	Abbildungsverzeichnis	155
9.3	Analytische Daten.....	159
9.4	Verwendte Geräte und Chemikalien	289
9.5	Danksagung	293
9.6	Eidesstattliche Erklärung	294

1 Einleitung / Motivation

“Wenn wir bei Ressourcenschonung und Energieeffizienz besser werden wollen, brauchen wir bessere Katalysatoren und dauerhafte umweltgerechte Prozessoptimierungen“^[i]

Rohstoffe sind die Grundlage unseres Lebens. Die Chemie entwickelt aus wenigen Rohstoffen unzählige Produkte, die unser Leben maßgeblich beeinflussen. Weiterentwicklungen in Forschung und Wissenschaft, und damit auch Verbesserungen im Umwelt- und Gesundheitsschutz, setzen das Wissen um die Chemie voraus. Die moderne Chemie orientiert sich an dem Leitgedanken der Nachhaltigkeit^[ii].

Nachhaltigkeit in der Chemie ist die Bezeichnung für Bestrebungen, chemische Verfahren zu optimieren oder zu entwickeln, die eine sichere und saubere Umwelt sowie eine Schonung der Rohstoffe gewährleisten. Hierbei zeigt die Verbindung zwischen Katalyse und Mikroreaktionstechnik ein hohes, ressourcenoptimiertes und umweltschonendes Potential.

Die Mikroreaktionstechnik stellt einen leistungsfähigen Ansatz dar, neue und verbesserte Herstellungsverfahren für chemische Produkte zu finden. Der Einsatz der Mikroreaktionstechnik gewährleistet weiterhin die Realisierung größerer Ansprüche an den Umwelt- und Arbeitsschutz. Die besonderen Vorteile liegen hierbei in der optimierten Prozessführung, die häufig mit Energieeinsparungen durch reduzierte Kühl- oder Heizleistungen einhergeht. Die verbesserten Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnisse können zur Reduzierung des Bedarfs an Ausgangsmaterialien und zu reineren Produkten führen^[iii].

Neben der Mikroreaktionstechnik sorgen leistungsfähige Katalysatoren schon heute dafür, dass chemische Reaktionen ressourcenschonend unter Erhöhung der Ausbeute, der Vermeidung von Nebenprodukten und der Senkung des spezifischen Energiebedarfs ablaufen. Daher sind sie der Schlüssel zu einer sowohl ökonomisch, als auch ökologisch optimierten Wertschöpfung sowie ein zentrales Instrument zur Steigerung der Nachhaltigkeit und Wirtschaftlichkeit chemischer Synthesen^[iv].

Um effizientere chemische Prozesse für die Feinchemikaliensynthese zu erreichen, müssen neue Katalysatoren mit deutlich verbesserten Aktivitäten und Selektivitäten entwickelt werden. Vor diesem Hintergrund entstand die Motivation der

vorliegenden Dissertation zur Untersuchung eines möglichen Einsatzes von kolloidal hergestellten Metall-Nanopartikeln als effiziente, heterogene Katalysatoren für organische Multikomponenten-Reaktionen im Mikrodurchflussprozess. Multikomponenten-Reaktionen, wie die A³-Reaktion, ermöglichen die Synthese von komplexen Molekülen in nur einem Reaktionsschritt^[vi]. Die Reaktionsmechanismen der Multikomponenten-Reaktionen beinhalten gelegentlich verschiedene Zwischenprodukte, die aus der Reaktionsmischung abgetrennt werden müssen, bevor sie in einer Nachfolgereaktion eingesetzt werden, um das Endprodukt zu bilden^[vi]. Aus diesem Grund führt die Produktkomplexität der MKR häufig zu geringen Ausbeuten und schlechter Selektivität, welche mit teuren, nachgeschalteten Trennverfahren verbunden sind. Ein weiterer kritischer Aspekt der MKR ist ihre schlechte Eignung für eine Prozessintensivierung in Batchverfahren. Bei einer gewünschten Beschleunigung der Reaktionskinetik durch eine Temperaturerhöhung im Reaktionsgefäß kann die Selektivität mancher Zwischenstufe verschlechtert werden. Eine nachträgliche Zugabe eines der beteiligten Bausteine in den Reaktionskolben kann helfen, dieses Problem zu überwinden. Diese Synthesestrategie wird als „Eintopf-Synthese“ bezeichnet^[vii]. Allerdings kann im Falle der heterogenen katalysierten Eintopfreaktionen die Anwesenheit eines für einen bestimmten Reaktionsschritt notwendigen Katalysators die Reaktivität der nachfolgenden Reaktionsschritte stören. Demzufolge wird in der Synthesestrategie von Eintopfreaktionen der Katalysator nur dann eingesetzt, wenn er für alle Reaktionsschritte kompatibel und zweckmäßig ist.

Der Einsatz von verschiedenen in Reihe geschalteten heterogenen Katalysatoren ermöglicht in kurzer Zeit im kontinuierlichen Mikrodurchflusssystem eine effizientere katalytische Optimierung von MKR. Auf diese Weise können Katalysatoren in bestimmten einzelnen Reaktionsschritten eingesetzt werden, ohne negativen Einfluss auf die Reaktivität weiterer Reaktionsschritte zu verursachen. Durch eine modulare Reaktantenzugabe können bestimmte Bildungsblöcke beliebig vor oder nach dem Festbettkatalysator zugegeben werden. Dadurch können Nebenreaktionen der nicht umgesetzten Bausteine und der Zwischenstufenprodukte der vorherigen Reaktion vermieden werden. Darüber hinaus können Reaktionstemperaturen einzelner Reaktionsschritte im Durchflussprozess angepasst werden, um die Reaktionskinetik

und die Selektivität zu verbessern. Weiterhin wird eine Prozessintensivierung ermöglicht, wenn Reaktionstemperaturen oberhalb des Lösungsmittelsiedepunktes unter den Druckbedingungen des Durchflussprozesses verwendet werden. Außerdem kann der Energie- und Lösungsmittelverbrauch der MKR im Mikrodurchflussprozess besser optimiert werden als im Batch-Verfahren. Im Bezug auf den Aspekt der „grünen Chemie“ sind Durchflussprozess- gegenüber Batch-Synthesen von Vorteil, weil sich die Ausbeute und Selektivität der untersuchten Reaktion durch einfache Variation von mehreren Reaktionsparametern verbessern lässt.

Andererseits ermöglicht die Immobilisierung von Katalysatoren auf festen Trägermaterialien eine Verbesserung und Verlängerung der katalytischen Aktivität dieser heterogenen Katalysatoren besonders für Reaktionen im Mikrodurchflussprozess. Dieses wird durch eine Vielzahl und gute Verfügbarkeit von preiswerten Trägermaterialien für die heterogene Katalyse begünstigt. Diese Vorteile im Durchflussprozess wurden ausgenutzt, um katalysierte chemische Reaktionen unter kontrollierten Bedingungen im Mikroreaktionssystem durchzuführen. Einige der Katalysatoren waren metallische Nanopartikel wie die verwendeten Gold-Nanopartikel, welche im Allgemeinen ein enormes katalytisches Potential für Oxidationsreaktionen besitzen^[viii]. Aufgrund ihrer Elektronenaffinität zeigten diese Gold-Nanopartikel, genau wie weitere Edelmetall-Nanopartikel, interessante Lewis-Säureeigenschaften^[ix]. Diese besonderen Eigenschaften motivierten die Untersuchungen zur Verwendung immobilisierter Gold-, Silber- und Kupfer-Nanopartikel in Zyklisierungs-, Aromatisierungs- und Kopplungsreaktionen im Mikrodurchflussprozess.

2 Allgemeiner Teil – Stand der Forschung

2.1 Immobilisierte Metall-Nanopartikel

Metall-Nanopartikel haben in letzter Zeit aufgrund ihrer im Vergleich zum entsprechenden herkömmlichen Bulk-Material einzigartigen Eigenschaften, wie zum Beispiel große Oberflächen-Volumen-Verhältnisse und einstellbare Morphologien, viel Aufmerksamkeit gewonnen. Die Steuerung einiger Eigenschaften der Nanopartikeln, wie die Form, Größe und Größenverteilung, während des Herstellungsprozesses ist notwendig, um eine erwünschte katalytische Aktivität zu erreichen. Der Einsatz von immobilisierten Metall-Nanopartikeln in der Katalyse ist weit verbreitet und dieser Bedarf steigt^[1].

Eine der wichtigsten Triebkräfte für diese rasante Entwicklung in der Nanotechnologie ist, wie bereits erwähnt, der deutliche Unterschied in den physikalisch-chemischen Eigenschaften zwischen den Bulk-Materialien und den daraus hergestellten Nanopartikeln. Nanopartikel besitzen in der Regel hochaktive Zentren. Die hohe Aktivität der Partikel in diesem Größenbereich ergibt sich aufgrund ihrer großen Oberflächen und der höheren Oberflächenenergien^[1a]. Um stabile Nanopartikel herzustellen, ist es notwendig, während ihrer Synthese die Wachstumsreaktion zu kontrollieren und gezielt zu beenden. Dieses wurde in der Literatur durch eine Reihe von Methoden erreicht^[2]. Durch die Zugabe von organischen oder anorganischen Liganden, durch Zumischen anderer Metallsalze und der dadurch bedingten Erzeugung einer Core/Shell-Partikelmorphologie sowie durch die Verwendung von Polymeren konnte die Aggregation von Nanopartikeln mehr oder weniger stark kontrolliert werden^[2c]. Diese Materialien werden als "nichtimmobilisierte" Metall-Nanopartikel zusammengefasst. Allerdings bestehen Zweifel im Hinblick auf die Aktivität und die Wiederverwendbarkeit dieser Materialien. Unter bestimmten Reaktionsbedingungen können diese Nanopartikel agglomerieren oder durch Kontakt mit bestimmten Substanzen „vergiftet“ oder deaktiviert werden.

Es wurden zahlreiche Arbeiten veröffentlicht, in denen man sich mit der Frage der Agglomeration auseinandergesetzt hat, um hochaktive Nanopartikel mit homogener Größenverteilung herzustellen^[3]. Die Kontrolle der Größe, Form und

Größenverteilung von Nanopartikeln ist ein Schlüssel zu einer selektiven und verbesserten katalytischen Aktivität. Um diese Kontrolle zu erreichen, wurden in der Herstellung von aktiven Katalysatoren auch poröse Trägermaterialien eingesetzt. Die charakteristischen Eigenschaften der immobilisierten Metall-Nanopartikel sind ihre spezifische Partikel-Morphologie (Größe und Form), Partikel-Verteilung, elektronische Eigenschaften und ihre Wechselwirkung mit dem Trägermaterial^[4].

Eine Immobilisierung und Stabilisierung von Nanopartikeln mit kleinen typischen Teilchendurchmesser ($\varnothing_{NP} < 10 \text{ nm}$) ermöglicht die Nutzung spezieller Eigenschaften, die in diesem Größenbereich auftreten. Die Kombination zwischen porösen Träger-Materialien und Nanopartikel-Technologie wird als interessantes und fruchtbares, interdisziplinäres Forschungsgebiet betrachtet. Eine erhöhte Effizienz von Nanopartikel-Katalysatoren durch Immobilisierung auf geeigneten Trägermaterialien, erhöht die Nachhaltigkeit der katalytischen Prozesse und führt zu einer Erhöhung der Selektivität, des Umsatzes und zur Verbesserung der Katalysatorlebensdauer^[5]. Immobilisierte Metall-Nanopartikel spielen deshalb eine wichtige Rolle in der Katalyse und werden in zahlreichen industriellen Prozessen eingesetzt^[6].

2.1.1 Träger-Materialien und Herstellungsmethoden immobilisierter Nanopartikel

2.1.1.1 Metalloxide als Träger-Materialien für Metall-Nanopartikel

Im Allgemeinen bieten Metalloxide als Träger eine hohe thermische und chemische Stabilität kombiniert mit einer verbesserten porösen Struktur, hohen spezifischen Oberflächen ($> 100 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$) und erfüllen somit alle Anforderungen für die meisten Anwendungen. Sie können leicht hergestellt und funktionalisiert werden und sowohl als Träger oder auch als Teilkatalysator in den Reaktionen fungieren. Je nach chemischer Reaktivität können gezielt inerte (z.B. SiO_2) oder reaktive (z.B. CeO_2) Metalloxide als Träger eingesetzt werden. Siliziumdioxid^[9], Aluminiumoxid^[10], Titandioxid^[11], Cerdioxid^[12] und Zirkoniumdioxid^[13] wurden am häufigsten als Träger für die Nanopartikel-Immobilisierung eingesetzt.

Superparamagnetische Metalloxide (z.B. Fe_3O_4) haben sich ebenfalls als neue Materialien für die Immobilisierung von Metall-Nanopartikeln mit verbesserten

Trennungsfähigkeiten durchgesetzt^[14]. Es wurde auch festgestellt, dass gut verteilte, stabilisierte und immobilisierte Palladium-^[14a] und Rhodium-Metall-Nanopartikel^[14b] mit einer Partikelgröße zwischen 2 - 3 nm auf einer magnetisierbaren Trägeroberfläche für die katalysierte Hydrierung von Cyclohexen^[14] und Benzen^[14a] hoch aktiv waren. Diese Trägermaterialien können im Reaktor mit einem Permanentmagneten leicht getrennt und in bis zu 20 Reaktionszyklen wiederverwendet werden, ohne dass ein erheblicher Verlust an katalytischer Aktivität eintritt. Dieses macht sie in vielen Bereichen der Katalyse attraktiv und vielversprechend.

Bekannte mesoporöse Alumosilikate der Familie M41S (Mesoporous Silica 41) und SBA-15 (Santa Barbara amorphous 15) wurden auch als Träger für Metall-Nanopartikel eingesetzt^[15]. Über die Immobilisierung von Metall-Nanopartikeln aus Platin auf dem mesoporösen Alumosilikat MCM-48 (Mobil Composition of Matter 48) wurde in der Literatur berichtet^[15]. Die Pt-Nanopartikel wurden mit einer sehr schmalen Partikelgrößenverteilung (4 - 6 nm) auf dem mesoporösen Träger dispergiert. Der Katalysator, mit einer geringen Beladung von 0,5 % Pt, hat sich als sehr aktiv für die Hydroisomerisierung von n-Octan erwiesen^[16].

2.1.1.2 Herstellungsmethoden immobilisierter Nanopartikel

Die Herstellung von immobilisierten Metall-Nanopartikeln für katalytische Anwendungen wurde in den letzten Jahren weit entwickelt^[17].

Im Rahmen der Nanopartikelkatalysatorsynthese wurde das Nachhaltigkeitskonzept um viele Prinzipien der „grünen Chemie“ erweitert^[18]. Idealerweise sollten Metall-Nanopartikel aus ungiftigen Ausgangsmaterialien in Wasser oder in umweltfreundlichen Lösungsmitteln wie Ethanol, unter Verwendung einer geringen Anzahl an Reagenzien, bei Reaktionstemperaturen nahe der Raumtemperatur und in möglichst wenigen Syntheseschritten (Eintopf-Reaktion) sowie unter Minimierung der Mengen an erzeugten Nebenprodukten und Abfällen hergestellt werden^[2a]. Außerdem sollten die Nanopartikel auf der Trägeroberfläche gut verteilt sein, um eine höhere katalytische Aktivität zu erreichen. Die Verwendung von weniger giftigen Precursoren und unkritischer Lösungsmittel (z.B. Metallacetat-

oder Metallnitrat-Lösungen in Wasser oder in Ethanol), der Einsatz von umweltfreundlichen Trägermaterialien (z.B. Biopolymere und Biomaterialien) und die Umsetzung von weniger energieintensiven Synthese-Protokollen wurden in vielen Literaturberichten beschrieben^[17]. Die wichtigsten, nachhaltigen Konzepte für die Herstellung von immobilisierten Metall-Nanopartikeln können in drei Gruppen unterteilt werden: physikalische, chemische und physikochemische Herstellungsmethoden.

Die nasschemischen Synthesemethoden für die Herstellung von immobilisierten Metall-Nanopartikeln sind die Kofällung, die Imprägnierung und die Abscheidungsfallung (Deposition-Precipitation). Einige neuartige, umweltfreundlichere Methoden wie die Ausfällung aus Reverssmizellen-Emulsionen (Wasser-in-Öl), photochemische Prozesse, die chemische Gasphasenabscheidung und die elektrochemische Reduktion wurden ebenfalls in der Literatur beschrieben^[20].

2.1.1.2.1 Imprägnierung

Diese Methode schließt die "Benetzung" des festen Trägermaterials mit einer Lösung des Metallprecursors ein. Diese verbreitete Methode der chemischen Imprägnierung bezeichnet man als Feuchtimprägnierung (Wetness Impregnation). Bei dieser Methode wird der Metall-Nanopartikel-Precursor, welcher ein Metallsalz (z.B. ein Metallnitrat oder -chlorid) sein kann, in einer bestimmten Mindestmenge an Lösungsmittel aufgelöst. Die resultierende Metallsalzlösung wird dann dem porösen Trägermaterial zugegeben. Dadurch erfolgt die Füllung der Poren des Trägers, so dass eine dicke Paste gebildet wird. Das Lösemittel wird anschließend in einem Rotationsverdampfer entfernt und die resultierende Festphase dann im Ofen getrocknet, kalziniert und vor ihrem katalytischen Einsatz reduziert^[22]. Die Verteilung der so hergestellten Metall-Nanopartikel auf dem Träger konnte je nach verwendetem Metall-Precursor, Trägermaterialsorte und Beladungsverhältnis kontrolliert werden^[23].

2.1.1.2.2 Kopräzipitation

Die Methode der Kopräzipitation (auch Kofällung genannt) bezeichnet die gleichzeitige Fällung des Metalls und des Trägers^[24]. Auf diese Weise wurden Metall-Nanopartikel auf verschiedene mesoporöse Materialien eingetragen^[25].

Barau *et al.*^[9b] beschrieben in einer ihrer Arbeiten die Möglichkeit zur Immobilisierung von Pd-Nanopartikeln auf hexagonalem, mesoporösem Silika (HMS) mit Hilfe eines Sol-Gel-Verfahrens^[26]. Derart erzeugte Pd-Nanopartikel mit einer Partikelgröße von 4 bis 5 nm waren relativ gut auf der Siliziumdioxidoberfläche dispergiert. Es wurde jedoch auch berichtet, dass die Anwesenheit des Metall-Precursors in der Lösung störend in die Kondensationsreaktion des Trägermaterials eingreift. Weiterhin wurde beschrieben, dass das Sol-Gel-Verfahren für polymerartige Substrate nicht einfach zu verwenden ist^[20a].

Bao *et al.* publizierten ihr modifiziertes Konzept einer Eintopf-Kopräzipitation zur Herstellung von immobilisierten Ag-Nanopartikeln auf Siliziumdioxid^[27]. Diese Template-gesteuerte Synthese beinhaltet die Stabilisierung der Ag⁺-Kationen in der Lösung mit Dodecylamin, eine nachgeschaltete Reduktion der stabilisierten Silberionen mit Formaldehyd (CH₂O) und zum Schluss eine Selbstassemblierung der entstanden Ag-Nanopartikel nach Zusatz einer Silika-Quelle wie Tetraethylorthosilicat (TEOS). Im Vergleich dazu zeigten immobilisierte Ag-Nanopartikel aus dem konventionellen Imprägnierungsverfahren eine inhomogene Verteilung auf dem Träger bei einer Partikelgröße von 15 bis 18 nm. Dagegen hatten die immobilisierten Silber-Nanopartikel aus der neuen Synthesemethode eine durchschnittliche Partikelgröße von 3,5 nm. Diese Partikel waren in der Silika-Matrix eingebettet und homogen verteilt^[27].

2.1.1.2.3 Abscheidungsfallung (Deposition-Precipitation)

Diese Methode wurde zum ersten Mal von Haruta *et al.*^[28] veröffentlicht und beruht auf der Auflösung des Metall-Precursors gefolgt von einer Anpassung des pH-Wertes (zwischen 5 und 10), um eine komplette Ausfällung des Metallhydroxids, wie zum Beispiel Au(OH)₃, auf der Oberfläche des Trägers zu erreichen. Das entstandene immobilisierte Metallhydroxid wurde kalziniert und anschließend zu den elementaren Metallpartikeln reduziert^[29].

Allerdings wurde berichtet, dass im Allgemeinen mit dieser Methode oft nur eine breite Nanopartikel-Größenverteilung erhalten wurde. Auch die Kontrolle der Nanopartikelgröße sowie eine homogene Partikelverteilung auf dem Trägermaterial

waren für bestimmte Anwendungen schwer zu realisieren. Dies wurde mit zunehmender Metallbeladung noch problematischer.

Des Weiteren wurde beim Einsatz von der Abscheidungs-fällung meist eine unerwünschte Partikelagglomeration beobachtet. Weiterhin wurde berichtet, dass die Verwendung der Lösungen zum Zusammenbruch der Porenstruktur der porösen Trägermaterialien führte^[30]. Darüber hinaus erforderten die meisten Syntheseprotokolle dieser Methode die Verwendung eines Überschusses an externen Reduktionsmitteln (z.B. NaBH_4 , H_2 oder Hydrazin), um eine vollständige Reduktion der sich in Lösung befinden Metallionen sicherzustellen. Dieses überschüssige Reduktionsmittel musste nachträglich aufwendig aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden.

2.1.2 Katalytische Anwendungsmöglichkeiten immobilisierter Nanopartikel

Einige der in den letzten Jahrzehnten am häufigsten veröffentlichten katalytischen Anwendungen immobilisierter Metall-Nanopartikel sollen hier erwähnt werden. Eine ausführliche Monographie über Nanopartikel und Katalyse wurde von Astruc veröffentlicht^[31].

Für katalytische Zwecke wurden immobilisierte Metall-Nanopartikel in zwei Gruppen eingeordnet. Die wichtigsten katalytischen Reaktionen von Nanopartikeln aus der Edelmetall-Gruppe (z.B. von Ag-, Pd- und Au-Nanopartikeln) und aus der Übergangsmetall-Gruppe (z.B. von Cu-Nanopartikeln) sollen als Beispiele kurz erwähnt werden.

2.1.2.1 Immobilisierte Übergangsmetall-Nanopartikel in der Katalyse

In der Literatur wurden zahlreiche katalytische Applikationen von immobilisierten Übergangsmetall-Nanopartikeln veröffentlicht^[31]. Die am häufigsten eingesetzten Übergangsmetall-Nanopartikel waren die von Fe, Ni und Cu. Diese immobilisierten Übergangsmetall-Nanopartikel werden weitgehend in industriellen Katalysen wie beispielsweise Hydrierungen, Reformierungen und der

Fischer-Tropsch-Synthese eingesetzt^[32]. Hier sollen nur einige Beispiele von Reaktionen erwähnt werden, die durch immobilisierte Cu-Nanopartikel katalysiert werden.

In der Literatur wurden zahlreiche Herstellungsmethoden, die bereits erwähnt worden sind, zur Immobilisierung von Cu-Nanopartikeln auf verschiedenen Trägermaterialien beschrieben. Diese Katalysatoren wurden in einer Reihe von katalytischen Prozessen eingesetzt. Obwohl einige Voruntersuchungen zu immobilisierten Cu-Nanopartikeln schon in den 1970er und 1980er Jahren durchgeführt wurden^[33], erschienen erst in den letzten Jahren zahlreiche Protokolle und Applikationen.

Driessen und Grassien haben Cu-Nanopartikel auf Siliziumdioxid immobilisiert und festgestellt, dass die katalytische Aktivität der Katalysatoroberfläche in der untersuchten Methylidid-Dissoziationsreaktion stark von der Oxidationsstufe des Kupfers, der Verteilung der Hydroxygruppen auf der Siliziumdioxidoberfläche und von der Rauheit der Cu-Partikeloberfläche abhängig war^[34]. An der reduzierten Cu/SiO₂-Oberfläche, welche nur mit Cu-Nanopartikeln imprägniert war, erhielten sie als Hauptreaktionsprodukte Methan, Ethan und, nur in Proben mit einem geringen Gehalt an Hydroxygruppen, auch Ethylen.

Immobilisierte Cu-Nanocluster mit einem typischen Durchmesser von 2 bis 4 nm auf einem Al₂O₃-Film wurden in der NO-Reduktion eingesetzt^[34b]. Es wurde auch berichtet, dass immobilisierte Cu-Nanopartikel auf Metalloxiden als sehr aktive Katalysatoren in der selektiven Dehydrierung von Methanol geeignet waren. Diese Cu-Nanopartikel-Katalysatoren, welche durch Reduktion unter hydrothermischen Synthesebedingungen mit Einsatz von Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) als Tensid und ohne Verwendung eines zusätzlichen Reduktionsmittels hergestellt wurden, führten zu hohen Ausbeuten an Formaldehyd und H₂ mit fast 100%iger Selektivität^[35].

Die Aziridinierung und Cyclopropanierung als weitere interessante katalytische Applikationen wurden auch erfolgreich an immobilisierten Cu-Nanopartikeln untersucht^[36]. Cu-NP@Al₂O₃ wurden in der Aziridinierung und Cyclopropanierung von zahlreichen Alkenen einschließlich Styrol, Cyclohexen und weiteren Aromaten als

aktive und selektive Katalysatoren eingesetzt. So wurde in der Cyclopropanierung von 1-Hexen nach einer Reaktionszeit von 3 bis 4 h ein cis-trans-Verhältnis von 30 zu 70 % erzielt. Die gleichen immobilisierten Übergangsmetall-Nanopartikel wurden in der Synthese von 1,2,3-Triazolen eingesetzt. Nach Reaktionszeiten von 3 bis 8 h wurde eine mäßige bis hohe Produktausbeute festgestellt^[37]. Diese Nanopartikel-Katalysatoren wurden durch Zentrifugieren wiedergewonnen und ohne erheblichen Aktivitätsverlust mehrmals wiederverwendet.

Es wurden auch Arbeiten veröffentlicht, in denen immobilisierte Cu-Nanopartikel als aktiver Katalysator bei der Wassergas-Shift-Reaktion (Schema 1) dienen^[38]. Die Reaktion beinhaltet die Aufspaltung von Wassermolekülen, um danach durch Reaktion mit Kohlenmonoxid Kohlendioxid und Wasserstoff zu produzieren. Diese Reaktion ist ein Teil der Dampfreformierungsprozesse von Kohlenwasserstoffen und wurde als ein interessanter Forschungsschwerpunkt zur Herstellung von Wasserstoff betrachtet, obwohl die hohen Temperaturen des verwendeten Prozesses bezüglich der Wirtschaftlichkeit limitierend wirken^[38]. Cu-NP@Molybdän-Katalysatoren waren fünf bis acht Mal aktiver als reine Cu(100)-Katalysatoren, besaßen eine vergleichbare katalytische Aktivität wie Cu@CeO₂(111)- und eine höhere als die von Cu@ZnO(001)-Katalysatoren^[38].



Schema 1: Die katalysierte Wassergas-Shift-Reaktion an immobilisierten Cu-Nanopartikeln^[38a]

2.1.2.2 Immobilisierte Edelmetall-Nanopartikel in der Katalyse

2.1.2.2.1 Immobilisierte Silbernanopartikel in der Katalyse

Silber und Silber-Verbindungen sind aufgrund ihrer antiseptischen Eigenschaften gegen viele Bakterienstämme, einschließlich *Escherichia coli* und *Staphylococcus aureus*, höchst antimikrobiell. Aus diesem Grund wurden die meisten Anwendungen von Ag-Nanopartikeln biologischen und medizinischen Bereichen zugeordnet^[39]. Nichtsdestotrotz wurden in letzter Zeit eine Vielzahl von katalytischen Anwendungen immobilisierter Ag-Nanopartikel veröffentlicht.

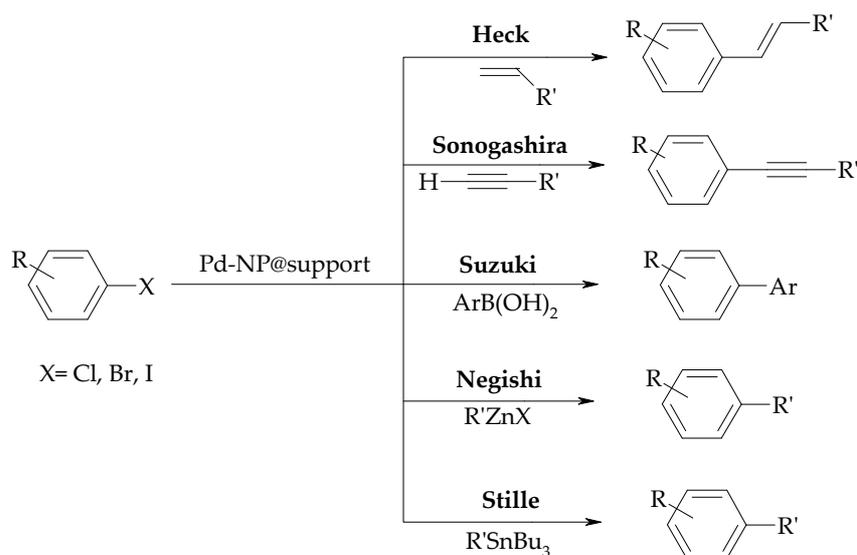
Der Einsatz von immobilisierten Ag-Nanopartikeln ist in der selektiven Oxidation von Alkanen und Alkenen und auch in industriellen Prozessen wie der Epoxid- und Aldehydproduktion wichtig geworden^[40]. Immobilisierte Ag-Nanopartikel auf Aluminiumoxid^[40c] oder Calciumcarbonat^[40b] waren in der heterogen katalysierten Ethylen-Epoxidierung sehr aktiv und selektiv. Weiterhin wurden äußerst aktive, dispergierte Ag-Nanopartikel auf Al₂O₃ und MgO von Chimentao *et al.* für die heterogen katalysierte, selektive Styrol-Gasphasenoxidation hergestellt^[41]. Silberbeladungen des Katalysators von 11 - 40 % sowie verschiedene Partikelgrößen mit unterschiedlicher Morphologie (von Nanodrähten bis zu Nanopolyedern) wurden hergestellt. Es wurde auch festgestellt, dass die katalytische Aktivität und die Reaktionsselektivität sehr stark von der Morphologie der immobilisierten Ag-Nanopartikel abhängig waren.

Mitsodume *et al.* haben über die katalytische Aktivität und Wiederverwendbarkeit von Silbernanopartikel-Katalysatoren auf Hydrotalkiten mit geringem Silbergehalt, hergestellt durch konventionelle Imprägnierungsreduktion mit Wasserstoff, bei der oxidationsmittelfreien Dehydrierung von Alkoholen berichtet^[42]. Katalysatoren mit weniger als 0,01 % Silbernanopartikelanteil und Partikeln mit einem mittleren Durchmesser von 3,3 nm führten zu extrem guten Umsätzen, besserer Selektivität für die Ketonsynthese und einer äußerst hohen Wechselzahl von 600 - 22000. Die Wechselzahl beschreibt die Anzahl an Formelumsetzungen, die ein bestimmter Katalysator beschleunigen kann. Sie ist ein Maß für die Effizienz eines Katalysators und bestimmt das größtmögliche stöchiometrische Verhältnis zwischen Edukt und Katalysator, bei der das Edukt noch vollständig umgesetzt wird, bevor der Katalysator selbst inaktiv wird. Die erreichte Wechselzahl für die Dehydrierung von Alkoholen lag höher als jemals zuvor erzielt. Diese Katalysatoren wurden mehrmals ohne signifikanten katalytischen Aktivitätsverlust oder Abnahme an Reaktionsraten wiederverwendet. Immobilisierte Ag-Nanopartikel zeigten im Vergleich zu Ru- und Pd-basierten Katalysatoren eine effizientere Aktivität sowie bessere Selektivität und eine höhere Wechselzahl für die Dehydrierungsreaktion^[41].

Immobilisierte Ag-Nanopartikel wurden auch in der Hydrierung von Farbstoffen, einschließlich Methylenblau, Eosin, Bengalrosa^[43] und Rhodamin 6G^[44] sowie in der Hydrierung von Acrolein^[45] erfolgreich eingesetzt.

2.1.2.2.2 Immobilisierte Palladiumnanopartikel in der Katalyse

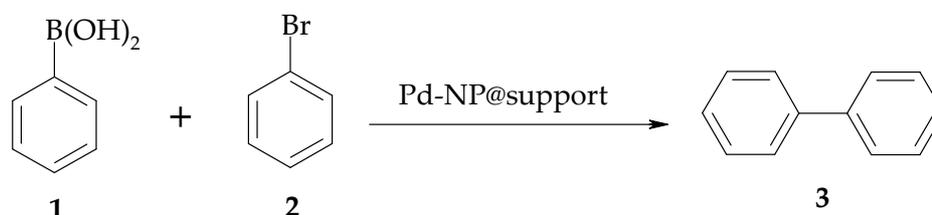
Palladium ist als katalytisch aktives Metall vielversprechender als andere Übergangsmetallkatalysatoren^[46]. In zahlreichen Reaktionen, insbesondere bei der Bildung von C-C-Bindungen wie zum Beispiel in der Suzuki-, Heck- oder Sonogashira-Reaktion^[46], zeichneten sich palladiumbasierte Katalysatoren durch eine höhere Effizienz aus^[47]. Deshalb wurden die Herstellung und der katalytische Einsatz von immobilisierten Pd-Nanopartikeln auf unterschiedlichen Trägermaterialien umfangreicher erforscht. Eine weitere Pd-katalysierte Reaktion, die Suzuki-Miyaura-Reaktion, beschreibt die Kupplung von Arylhalogeniden mit Arylboronsäuren (Schema 2).



Schema 2: Beispiele für durch immobilisierte Pd-Nanopartikel katalysierte C-C-Kupplungsreaktionen^[46]

Immobilisierte Pd-Nanopartikel auf verschiedenen Trägermaterialien wie Aluminiumoxid, Silika^[48], magnetische Nanopartikel^[49], kohlenstoffhaltige Materialien^[50], kieselensäurehaltiger Mesocellular-Schaumstoff (MCF)^[51], mesoporöse Biopolymere^[8f], natürliche poröse Materialien^[8g] und andere Polymere, einschließlich Polyanilin-Nanofasern^[52], Polysilane^[53] und ähnliche polymere Werkstoffe^[8a], wurden als hochaktive und wiederverwendbare Katalysatoren für die Kupplungsreaktion von

vielen Arylbromiden beziehungsweise Arylchloriden mit Arylboronsäuren eingestuft. Budarin *et al.* haben hoch dispergierte, aktive und wiederverwendbare immobilisierte Pd-Nanopartikel auf Biopolymeren hergestellt. Diese Katalysatoren bewirkten einen quantitativen Umsatz von Brombenzol (**2**) zum kreuzgekuppelten Produkt (Biphenyl) (**3**) innerhalb weniger Minuten (Schema 3)^[7a].



Schema 3: Suzuki-Kupplungsreaktion von Brombenzol (**2**) und Phenylboronsäure (**1**) an immobilisierten Pd-Nanopartikeln auf expandierter Stärke^[7a]

Gallon *et al.* haben Pd-Nanopartikel auf Polyanilin-Nanofasern, als halb-heterogene Katalysatoren für die C-C-Kupplungsreaktion in Wasser, immobilisiert^[52]. Die fein verteilten Metall-Nanopartikel-Katalysatoren mit geringem Pd-Gehalt waren in der Suzuki-Kupplung von Arylchloriden und Phenylboronsäure sowie in der Bildung von Phenolen aus Arylhalogeniden sehr wirksam und katalytisch aktiv^[52]. Diese auf Pd-Nanopartikel basierten Katalysatoren waren selbst nach zehn Reaktionszyklen sehr stabil und wiederverwendbar.

Die Heck-Reaktion ist eine andere Schlüsselreaktion für die C-C-Bindungsbildung. Sie ist älter als die Suzuki-Methode in der Palladiumchemie. Mit der Heck-Reaktion hat man einen Zugang zu neuen substituierten Alkenen durch die Reaktion von Halogeniden und Triflaten. In der Literatur wurden zahlreiche Arbeiten zur Verwendung von immobilisierten Pd-Nanopartikeln für die Heck-Reaktion auf ähnlichen Trägermaterialien veröffentlicht, wie sie bei den aktiven Katalysatoren für die Suzuki-Reaktion verwendet worden sind^[54].

Budarin *et al.* haben über die Immobilisierung von Pd-Nanopartikeln auf Silika und Stärke für die katalytische Heck-Reaktion unter Mikrowellenbestrahlung berichtet^[11]. Diese Reaktionsprotokolle führten zu sehr guten Umsätzen, hoher Selektivität und hoher Wechselzahl bei den C-C-Kupplungsprodukten, wenn Iodobenzol, Methylacrylat und Styrol eingesetzt worden sind. Die Reaktionszeit betrug nur wenige Minuten und die Reaktion verlief in einer ähnlichen Art und Weise wie bei

den von Cejka und Mitarbeitern verwendeten Protokollen an Pd/MCM-41-Katalysatoren^[55].

Eine andere Schlüsselreaktion für die C-C-Bindungsbildung ist die Sonogashira-Kopplung von terminalen Alkinen ([Schema 2](#)). Hierbei handelt es sich um die Umsetzung von Arylen oder Alkenylhalogeniden mit Alkinen zu kreuzgekuppelten Alkinen unter Freisetzung von homogekuppelten Dialkinen als Nebenprodukte. Chinchilla und Najera veröffentlichten ihre Arbeit zur Sonogashira-Reaktion, in der sie zum ersten Mal immobilisierte Pd-Nanopartikel als aktiven Katalysator für diese Reaktion verwendet haben^[56]. Viele weitere publizierte Syntheseprotokolle von verschiedenen organischen Verbindungen für pharmazeutische Zwecke erfordern ebenfalls immobilisierte Pd-Nanopartikel-Katalysatoren^[53].

Immobilisierte Pd-Nanopartikel wurden in zahlreichen weiteren katalytischen Anwendungen, wie der Hydrierung, Oxidation, Hydrodechlorierung und C-H-Aktivierung, eingesetzt. Die Liste der katalytischen Anwendungen immobilisierter Pd-Nanopartikel ist lang. Einige dieser Katalysereaktionen sind in [Tabelle 1](#) zusammengefasst.

Tabelle 1: Ausgewählte Applikationen von immobilisierten Pd-Nanopartikeln in der Katalyse

Applikation	Substrate	Träger; Methode; Nanopartikelgröße	Ref.
Hydrierung	Alkine, Zimtaldehyd	Polyaniline; Fällung/Reduktion; NP-Größe: 200 – 500 nm	[57]
	hydroxyaromatische Derivate	hydrophiler Kohlenstoff; Kofällung/Reduktion; NP-Größe: 20 – 80 nm	[58]
	Nitroarene	Kohlenstoff-Nanofasern; Imprägnierung/Reduktion; NP-Größe: 3 – 7 nm	[59]
C-H-Aktivierung und C-C-Kupplung		Aluminiumoxid-Nanopartikel; Imprägnierung, Fällung;	[60]
Zersetzung von H ₂ O ₂		Polymerharz-Partikel; Imprägnierung/Reduktion; NP-Größe: 30 – 146 nm	[61]
H ₂ O ₂ -Synthese		Metalloxide (z.B. Al ₂ O ₃); Imprägnierung, Sol-Gel-Verfahren;	[62]
Oxidation	Alkohole	Metalloxide, mesoporöse Materialien (z.B. SBA-15); Imprägnierung, Mikrowellen; NP-Größe: 1 – 20 nm	[63]
	Glycerin	Metalloxide, mesoporöse Materialien, Polymere; alle Methoden; NP-Größe: 1 – 200 nm	[64]
	CO/NO-Oxidation	-	[65]
	Benzoloxidation	SBA-15; Imprägnierung, Pfropfung; NP-Größe: 5 – 20 nm	[66]
	Alkene	SBA-12; Mikrowellenbestrahlung; NP-Größe: 2 nm	[19]
CHClF ₂ – Umsetzung (Gasphasen-Dismutation, Hydrodehalogenierungen und Pyrolyse)		Metallfluoride (z.B. CaF ₂); Sol-Gel-Synthese/Reduktion; NP-Größe: 3 – 8 nm	[67]
Hydrodechlorierung		Polymere, Kohlenstoffe, Al ₂ O ₃ , TiO ₂ , ZrO ₂ ; verschiedene Verfahren; NP-Größe: 2 – 50 nm	[68]
Wasserstoff-Sorption		Kohlenstoffnanoröhren, Aktivkohle, Yttriumoxide; verschiedene Verfahren; NP-Größe: variabel	[69]
Vitamin-Zwischenprodukt-Synthese		Polymere; Imprägnierung/Reduktion; NP-Größe: 1 – 2 nm	[70]

2.1.2.2.3 Immobilisierte Gold-Nanopartikel in der Katalyse

Immobilisierte Gold-Nanopartikel, die Gegenstand dieser Arbeit sind, werden von überragender Bedeutung in der Katalyse sein. Gold wurde in der Vergangenheit in chemischen Reaktionen als relativ inertes Element betrachtet. Die Erforschung des nanopartikulären Goldes in der Katalyse fing mit der Präparation von Gold-Kolloiden Mitte des 19. Jahrhunderts durch M. Faraday an^[71]. Einen wichtigen Fortschritt in der Chemie des Goldes erbrachte W. Ostwald Anfang des 20. Jahrhunderts, indem er postulierte, dass sich die Eigenschaften der Metall-Partikel im Nanobereich von denen des Bulk-Metalls unterscheiden müssen^[72]. Entgegen aller Vermutungen zeigten daraufhin W. A. Bone und R. V. Wheeler^[73], dass Gold bei der Verbrennung von Wasserstoff katalytische Aktivität zeigte^[74]. Es dauerte jedoch bis in die 1970er Jahre, bis die Aufmerksamkeit für Gold in der Katalyseforschung geweckt war. Dazu haben hauptsächlich zwei Gruppen mit ihren Arbeiten an Gold-Katalysatoren beigetragen. Bond *et al.* zeigten, dass Gold auf einer Siliziumdioxid-Matrix die Alken-Hydrierung bei 373 K katalysiert^[75]. Galvagno *et al.* berichteten über die katalytische Aktivität von Gold auf Magnesium- beziehungsweise Aluminiumoxid in Sauerstoff-beziehungsweise Wasserstoff-Transfer-Reaktionen^[76]. Der erkennbare Wendepunkt in der Geschichte der Gold-Katalyse trat jedoch erst in den 1990er Jahren mit der Entdeckung durch Haruta *et al.* auf, dass Gold-Nanopartikel auf oxidischen Trägern schon bei Raumtemperatur die CO-Oxidation katalysieren^[77]. Daraufhin erfolgte ein drastischer Anstieg an Veröffentlichungen bezüglich der Gold-Katalyse.

Nach einer auf der Elektronenkonfiguration basierenden Lehrmeinung ist Gold katalytisch aktiv. Die Voraussetzung für diese Aktivität ist jedoch, dass das Gold als kleine und fein verteilte Partikel ($\varnothing_{NP} < 10$ nm) auf einem geeigneten Trägermaterial vorliegt. So kann es als sehr aktiver Katalysator in zahlreichen Reaktionen, wie beispielsweise Oxidationen, Hydrierungen und weiteren Reaktionen, fungieren^[31]. Einen interessanten Überblick über Methoden und Anwendungen von Au-Nanopartikeln in der Katalyse veröffentlichten Daniel und Astruc^[78].

Au-Nanopartikel wurden durch zahlreiche Herstellungsmethoden auf verschiedenen Trägermaterialien mit einer Nanopartikelgröße von 1 bis 10 nm und in feiner Verteilung immobilisiert^[79]. Sie wurden intensiv in der CO-Oxidation

untersucht^[11]. Die optimale Au-Nanopartikelgröße hängt von den denkbaren Anwendungen ab. Haruta *et al.* haben Au-Nanopartikel durch die Abscheidungs-fällung immobilisiert. Dabei wurden sphärische und stabile Metall-Nanopartikel gebildet. Sie stellten fest, dass die optimale Partikelgröße der Gold-Nanopartikel für die CO-Oxidation ungefähr 3 nm betrug. Diese Größe wurde aber durch die Kalzinierung des Materials negativ beeinflusst (Abbildung 1)^[2c].

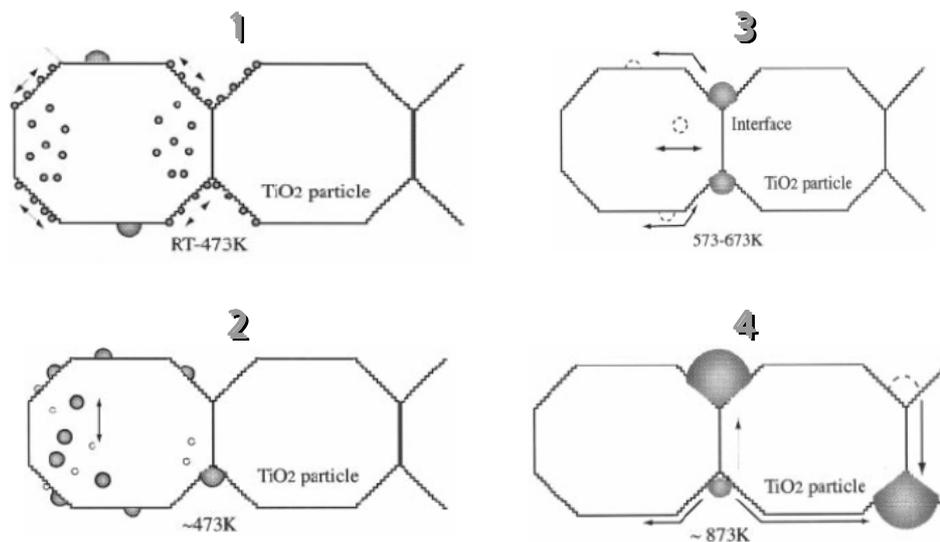


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Goldpartikelwachstums mit zunehmender Kalzinierungstemperatur (von Raumtemperatur bis 873 K) nach Akita *et al.*^[80]

Bei der katalytischen CO-Oxidation wurde meistens, unabhängig von den Reaktionsbedingungen, TiO_2 als Trägermaterial für die Au-Nanopartikel verwendet^[2c]. Dabei wurde auch der kritische Einfluss der Präparationsmethode der Gold-Katalysatoren auf deren Aktivität hin untersucht^[81]. In Tabelle 2 sind vergleichend die Ergebnisse von Au/ TiO_2 - beziehungsweise Pt/ TiO_2 -Katalysatoren in der CO-Oxidation aufgeführt. Während die Aktivität des Pt/ TiO_2 -Katalysators durch die Präparationsmethode nicht beeinflusst wird, ergibt sich bei den Gold-Katalysatoren ein anderes Bild. So ändert sich zum Beispiel die Temperatur, bei der 50 % Umsatz erreicht wird (T_{50} , die so genannte light-off-Temperatur). Wird Gold auf TiO_2 durch Fällung abgeschieden, so beträgt die Reaktionsgeschwindigkeit ca. das 10000-fache der Aktivität, die erhalten wird, wenn Gold mittels Imprägnierung auf TiO_2 aufgebracht wird.

Tabelle 2: Einfluss der Präparationsmethode des Katalysators (Pt/TiO₂ beziehungsweise Au/TiO₂) auf die CO-Oxidation (r = Reaktionsrate)^[81]

Herstellungsmethode		Beladung [%]	\varnothing_{NP} [nm]	T ₅₀ [K]	r [mol/s g _{Cat}] × 10 ⁷
Pt	Abscheidungsfallung	1	1,3 ± 0,3	334	1,4
	Imprägnierung	1	1,3 ± 0,3	339	1,9
Au	Abscheidungsfallung	0,7	3,1 ± 0,7	282	6,9
	Abscheidungsfallung	1,8	2,7 ± 0,6	253	55
	Imprägnierung	1,0	> 10	481	1,7 × 10 ⁻³

Die schon bei Raumtemperatur erhaltenen hohen Aktivitäten motivierten dazu, den Einsatz von Gold-Katalysatoren auf zahlreiche andere Reaktionen zu erweitern. Im Hinblick auf die Katalyse durch immobilisierte Au-Nanopartikel wurden zahlreiche signifikante und potentielle Anwendungen veröffentlicht. Die meisten veröffentlichten Arbeiten der letzten Jahre bezüglich der katalytischen Anwendung von immobilisierten Au-Nanopartikeln wurden in den Arbeitsgruppen von Corma, Haruta und Hutchings durchgeführt. Einige dieser Applikationen sind in [Tabelle 3](#) zusammengefasst.

Gold ist mittlerweile eine katalytische Aktivkomponente, die meistens bei Oxidations- und Hydrierungsreaktionen in der Gasphase angewendet wurde ([Tabelle 3](#)). Darunter ist die Oxidation funktionalisierter Edukte zu hochwertigen Chemikalien, die aus industrieller Sicht von großem Interesse sind. Hierfür ist die entwickelte, goldkatalysierte Glucose-Oxidation ein wichtiges Beispiel^[82]. Hierbei zeichnen sich die Gold-Katalysatoren vor allem durch ihre im Vergleich zu klassischen Platin-Katalysatoren erhöhte Stabilität gegenüber Katalysatorgiften aus^[83]. Da gezeigt werden konnte, dass zahlreiche Oxidationsreaktionen durch Gold-Katalysatoren in der Gasphase selektiv verlaufen, stellte sich die Frage, ob sich die Aktivität dieser Katalysatorsysteme mit immobilisierten Gold-Nanopartikeln für diverse Synthesen, wie Pyridin- und Propargylamin-Derivat-Synthesen, in die flüssige Phase übertragen lassen.

Tabelle 3: Einige Applikationen von immobilisierten Gold-Nanopartikeln in der Katalyse

Applikation	Substrate	Träger; Methode; Nanopartikelgröße	Ref.
Hydrierungen von Alkenen, Alkoholen und Aldehyden		verschiedene Trägermaterialien; verschiedene Methoden; NP-Größe: variabel	[84]
Oxidationen	Alkohole	Metalloxide (z.B. Fe ₂ O ₃ , Al ₂ O ₃ , TiO ₂), Kohlenstoff; Kofällung, Imprägnierung/Reduktion; NP-Größe: 2 – 10 nm	[85]
	Aldehyde	Al ₂ O ₃ , SiO ₂ , Aktivkohle; Imprägnierung (aus dem Metallsalz)/Reduktion; NP-Größe: 2 – 13 nm	[86e]
	aromatische Amine	Polymere; Imprägnierung; NP-Größe: 5 – 10 nm	[86]
	Alkene	Metalloxide (z.B. Al ₂ O ₃ , SiO ₂), Aktivkohle, Polymere; verschiedene Methoden; NP-Größe: variabel	[87]
	Nitroarene	TiO ₂ , Fe ₂ O ₃ , Aktivkohle; Abscheidungsfallung, Imprägnierung; NP-Größe: 3 – 5 nm	[88]
oxidative Zersetzung von Alkylaminen und Dioxinen		Fe ₂ O ₃ /La ₂ O ₃ ; Abscheidungsfallung; NP-Größe: 1 – 10 nm	[79]
Direktoxidation von Propylen		TiO ₂ (MCM-48); Abscheidungsfallung; NP-Größe: 1 – 10 nm	[79]
C-C-Kupplungsreaktionen		Oxide (CeO ₂ , TiO ₂ , ZrO ₂ , SiO ₂); Abscheidungsfallung; NP-Größe: 10 nm	[90]
Hydroaminierung von terminalen Alkinen		Chitosan, Chitosan/SiO ₂ ; Imprägnierung; NP-Größe: 2 – 6 nm	[79]
Benzannullierung von 2-(Phenylethynyl)-benzaldehyd und Phenylacetylen		CeO ₂ , TiO ₂ , Kohlenstoff; Imprägnierung/Reduktion, Fällung, NP-Größe: 3 – 17 nm	[90]
Synthese von Methanol/Dimethylether aus Synthesegas		ZnO, ZnO/Al ₂ O ₃ , H-Y-Zeolith; Imprägnierung; -	[91]
Hydrochlorierung von Ethin		Aktivkohle; Imprägnierung; -	[85f]
Wassergas-Shift-Reaktion		mesoporöses TiO ₂ , CeO ₂ ; Abscheidungsfallung, Kofällung und Gelbildung; NP-Größe: 2 – 5 nm	[92]

2.2 Katalysierte organische Reaktionen im Mikrodurchflussprozess

Neben der Nanopartikel-Katalyse ist die Mikroreaktionstechnik eine innovative Schlüssel-Technologie, um in Zukunft eine ressourceneffizientere Produktion und dadurch Umweltentlastungen zu erreichen. In der Mikroverfahrenstechnik finden chemische Prozesse in Apparaturen statt, deren räumliche Abmessungen im Mikrometer- oder Millimeterbereich liegen. Die Mikroreaktionstechnik beschleunigt die Suche nach neuen Katalysatoren, verändert die Durchführung chemischer Prozesse und erhöht ihre Effizienz hinsichtlich der Ökobilanz. Sie verringert beispielsweise nicht nur den Lösungsmittelbedarf, sondern auch die Anzahl der notwendigen Spül- und Reinigungsschritte. Auch der Entsorgungs- und Energieaufwand fällt deutlich geringer aus^[93].

Mikroreaktoren können nicht nur Forschern in akademischen Labors zu Forschungszwecken dienen, sondern werden auch in der Industrie verwendet, um optimale Reaktionsbedingungen für eine Reaktion zu ermitteln. Es gibt immer mehr Anwendungsbeispiele, bei denen Mikroreaktoren in Pilotanlagen oder sogar in großtechnischen Produktionsanlagen integriert sind. Auch bisher konventionell laufende Prozessanlagen können so nachträglich optimiert werden^[94]. Zusätzlich haben Mikrostrukturreaktoren in der chemischen Produktion zu neuen Konzepten geführt. Je nach Bedarf können mehrere Mikroreaktoren parallel geschaltet werden, um Zwischen- oder Endprodukte in größeren Mengen herzustellen^[95].

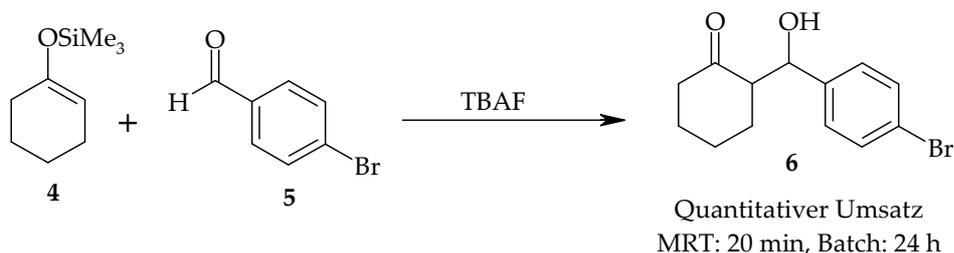
Mikrostrukturreaktoren wurden in Forschungslaboren hauptsächlich wegen ihrer Vorteile gegenüber den herkömmlichen Labortechnologien (Batch-Verfahren) eingesetzt^[96]. So erlaubt der Einsatz von Mikroreaktoren ein kontrolliertes Mischen von Reagenzien. Darüber hinaus erlaubt die Steuerung von thermischen oder Konzentrationsgradienten innerhalb des Mikroreaktors die Entwicklung neuer Methoden zur Erlangung effizienterer chemischer Umsetzungen mit hohen Raum-Zeit-Ausbeuten. Die Erzeugung von gefährlichen Zwischenprodukten in In-situ-Systemen wurde sicherer gemacht, da nur sehr geringe Mengen erzeugt und in geschlossenen Systemen direkt weiter umgesetzt werden. Weiterhin erlauben die Entwicklung und Integration geeigneter analytischer Geräte in Mikroreaktoraufbauten

ein sofortiges Feedback zu Gunsten der Prozessoptimierung. Bislang fand die Mikroreaktionstechnik vor allem bei Verfahrenstechnikern und weniger bei Chemikern Beachtung. Mittlerweile sind viele bekannte Synthesen in Mikrostrukturreaktoren erfolgreich und zumeist mit besseren Ergebnissen als im konventionellen Reaktor durchgeführt worden. In der Literatur wurden dazu zahlreiche Übersichtsartikel veröffentlicht^[97], die detaillierte Zusammenstellungen vieler Reaktionen bieten, welche erfolgreich und prozessoptimiert in mikrostrukturierten Systemen durchgeführt wurden. Die meisten Beispiele für den MRT-Einsatz betreffen den Laborbereich, wo die Vorteile der Miniaturisierung bei der Produktion von gefährlichen Verbindungen wie Phosgen^[98] oder bei der Erzeugung von Wasserstoff für die Elektroenergiegewinnung ausgenutzt wurden. Nichtsdestotrotz sind die Vorteile von mikrostrukturierten Bauteilen nicht nur auf die Prozess-Miniaturisierung beschränkt. Die Einbeziehung von für den jeweiligen Zweck entworfenen und gezielt eingesetzten mikrostrukturierten Einheiten innerhalb von Makro-Geräten eines großtechnischen Maßstabes führte zu einem innovativen Design von Prozesseinheiten aller Größen^[99]. Inzwischen wurden einige Versuche zur Übertragung von Laborergebnissen, basierend auf innovativer Mikroreaktionstechnik, in die industrielle Produktion gestartet. Als Beispiel für eine erfolgreiche Implantation der MRT in die industrielle Produktion wurde das DEMIS[®] (Demonstrationsprojekt für die Evaluierung von Mikroreaktionstechnik in industriellen Systemen) bekannt^[100]. Hier wurde die Epoxidierung von Propylen mit gasförmigem Wasserstoffperoxid als Modellreaktion ausgewählt.

Die Durchführung chemischer Synthesen in Mikroreaktoren ist ein neuartiger Weg, um Reaktionen auf eine präzise und kontrollierte Art und Weise ablaufen zu lassen. Die Vorteile von Mikroreaktoren ergeben sich aus ihren physikalischen Eigenschaften, wie beispielsweise dem effizienten Stoff- und Wärmetransport sowie der regelmäßigen Flussprofile, die durch den laminaren Fluss bedingt innerhalb der Mikrokanäle auftreten. Aufgrund des effektiven Wärmeaustausches und der hohen Mischraten können Reaktionen in Mikroreaktoren schneller erfolgen als im Kolben, oft mit höheren Ausbeuten und Selektivitäten^[101]. Diese Reaktionsbeschleunigung kann in manchen Fällen sehr bemerkenswert sein. So hat Haswell gezeigt, dass die Aldolreaktion von Aldehyden (**5**) mit Silylenolethern (**4**) in Gegenwart von

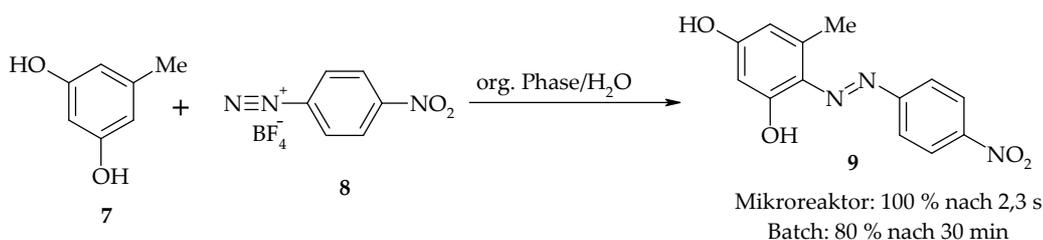
Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in einem Vierkanalmikroreaktor nach 20 min abgeschlossen ist, wohingegen sie in einem Kolben 24 h benötigt (Schema 4)^[102].

Unterscheiden sich die Reaktionsgeschwindigkeiten nicht stark, beobachtet man oft in Mikroreaktoren eine Verbesserung der Reaktionsausbeute. Das ist oft der Fall bei Wittig-Reaktionen^[103], Reduktionen und Oxidationen^[140], Heterozyklensynthesen^[104] und anderen Reaktionen^[105]. Einen direkten Vergleich von Reaktionen, die in Mikroreaktoren und im Kolben durchgeführt worden sind, veröffentlichte Schwalbe^[21].



Schema 4: Aldol-Reaktion im Mikroreaktor^[102]

Die Reaktionsgeschwindigkeit und Ausbeute von zweiphasigen Reaktionen werden oft, aufgrund der hohen spezifischen Phasengrenzfläche und Mischbarkeit, in Mikroreaktoren im Vergleich zur traditionellen Reaktionsführung deutlich verbessert^[106]. Hisamoto veröffentlichte eine interessante Beispielreaktion (Schema 5)^[107].



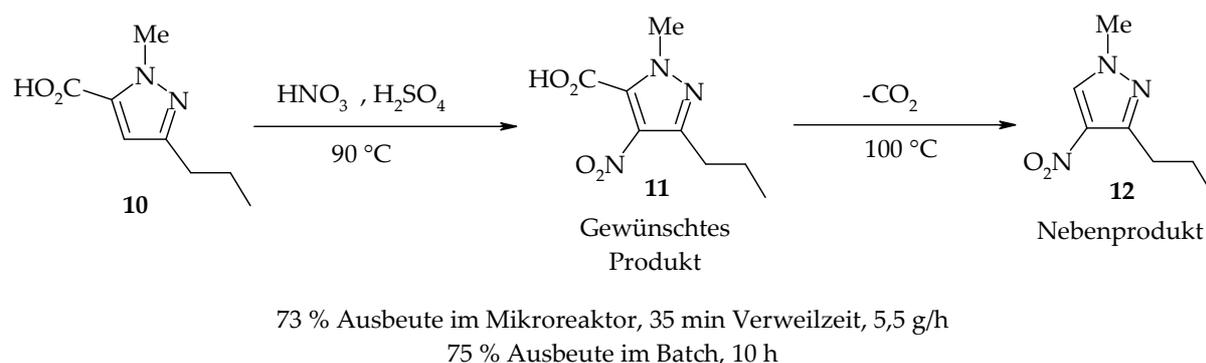
Schema 5: Azokupplung unter Phasentransferbedingungen im Mikroreaktor^[107]

Der Umsatz der Azokupplung von 5-Methylresorcin (7) und einem elektrophilen Diazoniumsalz (8) konnte in einem Glas-Mikrochip von 80 % auf 100 % erhöht werden, wobei die Reaktionszeit von 30 min auf 2,3 s herabgesetzt werden konnte. Es wurde gezeigt, dass diese Auswirkung auf der erhöhten spezifischen Phasengrenzfläche im Mikroreaktor beruht.

Mikrostrukturierte Reaktoren sind nützliche Werkzeuge für die Untersuchung und das Screening homogener, flüssiger Katalysatoren. Diese wurden beispielsweise bei der Entwicklung von wasserlöslichen Katalysatoren für die Flüssig/Flüssig-Isomerisierung von Allylalkoholen^[108] eingesetzt.

Aufgrund der exzellenten Wärmeleitfähigkeit in Mikrostrukturen, erlauben Mikroreaktoren die sichere Durchführung von exothermen Reaktionen, die im Kolben nicht oder nur bedingt kontrollierbar sind. Eine der bekanntesten Reaktionen, die zur Erläuterung der Kontrolle über die Exothermie dient, ist die Nitrierung von Aromaten^[109]. Nitrierungen sind in industriellen Prozessen oft sehr gefährlich, da sie ein stark exothermes Verhalten zeigen und Nitroverbindungen ein hohes Zersetzungs--beziehungsweise Explosionspotenzial aufweisen^[110].

Trotz dieser potenziellen Gefährlichkeit sind Nitrierungen unentbehrliche chemische Transformationen zur Synthese von pharmazeutischen Zwischenstufen wie einer Pyrazolcarbonsäure, die die Vorstufe von Sildenafil® ist (Schema 6)^[109c]. Die elektrophile Nitrierung von 1-Methyl-3-propyl-1*H*-pyrazol-5-carbonsäure (**10**) ist im Kolben aufgrund der schwierigen Temperaturkontrolle während der Neutralisation, großen Mengen an freigesetztem Kohlenstoffdioxid als Folge der Decarboxylierung und langen Reaktionszeiten (10 h) äußerst problematisch.

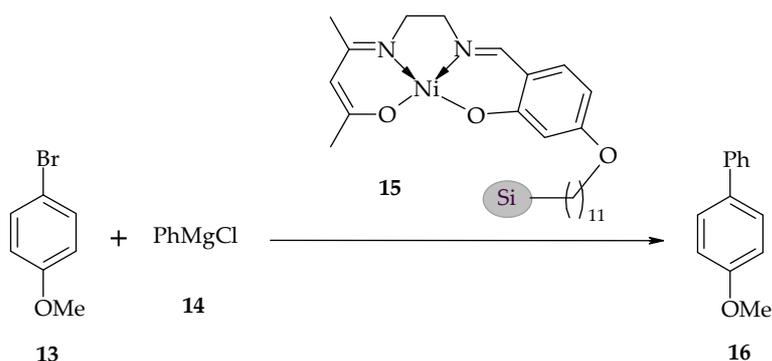


Schema 6: Elektrophile Nitrierung einer Pyrazolcarbonsäure in einem Edelstahl-Mikroreaktor^[109c]

Durch die akkurate Temperaturkontrolle in einem CYTOS®-Mikroreaktor konnte die Decarboxylierung unterdrückt und die Reaktion beschleunigt werden. Diese Umsetzung wurde mit einer Verweilzeit von 35 min und einem Durchsatz von 5,5 g/h durchgeführt, wobei der Umsatz an gewünschtem Produkt 73 % betrug.

Die Kombination von kontinuierlichen Reaktionssystemen mit der heterogenen Katalyse ist eine relativ neue Idee und ermöglicht die Untersuchung von zahlreichen katalysierten Reaktionen unter den gewünschten Bedingungen^[111]. Eine Literaturübersicht zum Einsatz der MRT in Gasphasen-Reaktionen wurde von Hessel veröffentlicht^[112]. Katalytische Mehrphasen-Reaktionen in der MRT wurden ebenfalls erörtert.

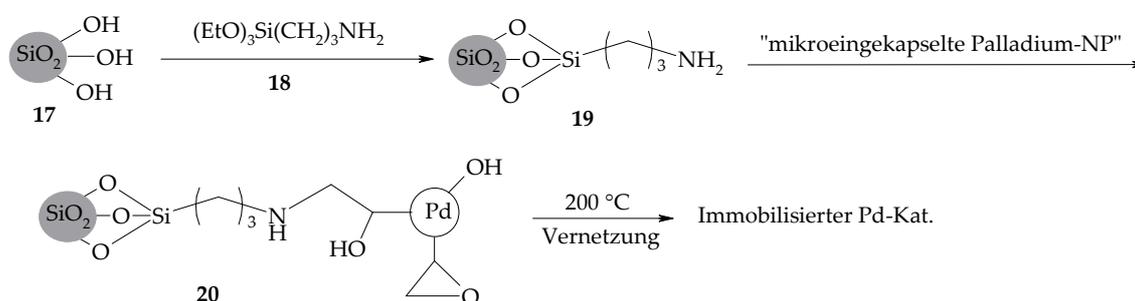
Heterogen katalysierte Hydrierungs- und C-C-Kupplungsreaktionen waren die ersten Beispiele organischer Synthesen, die ins Mikroreaktionskonzept übertragen wurden. Eine der ersten in Mikroreaktoren untersuchten heterogenen Reaktionen war die Kumada-Reaktion. Für die Untersuchung dieser Reaktion im Mikrodurchflussprozess wurde ein unsymmetrischer Salentyp-Nickel-Katalysator auf Merrifield-Harz-Polymerkügelchen immobilisiert (**15**) und in einem Mehrkanal-Mikroreaktor aus Polypropylen beziehungsweise aus Glas eingefügt. Die Katalysatorschüttung innerhalb der Kanäle wurde von Haswell *et al.* durch Glaswolle an den beiden Seiten des Mikroreaktors fixiert^[113]. Die Substrate, Lösungen von 4-Bromanisol (**13**) und dem Grignard-Reagenz (**14**), wurden mit Spritzpumpen dem Festbettreaktor zugeführt. Die Reaktionsmischung wurde sofort nach dem Verlassen des Reaktors abgekühlt und mit einem Gaschromatographen analysiert. Zum Vergleich wurde die Reaktion auch im konventionellen Batch-Reaktor durchgeführt. Es wurde festgestellt, dass die Reaktionsrate im Durchflussprozess um drei Größenordnungen verbessert wurde und die Kumada-Reaktion konnte auch ohne den sonst notwendigen Einsatz einer Inertgas-Atmosphäre erfolgreich durchgeführt werden. Allerdings sorgte das Anquellen des Merrifield-Harz-Trägermaterials innerhalb des Mikroreaktors wegen der Verwendung organischer Lösungsmittel für Kanalverstopfungen und wurde als Nachteil angesehen. Um dieses zu überwinden, wurden neue Ansätze von Phan *et al.* zur Immobilisierung des Katalysators auf Silika-Trägermaterialien entwickelt^[114]. Für die Reaktionsuntersuchung wurde ein Mikroreaktor (25 mm × 3 mm) eingesetzt. Die Katalysatorschüttung wurde innerhalb des Reaktors durch zwei Glasfritten an beiden Kanalenden festgehalten. Das Reaktionsprodukt **16** wurde im Mikrodurchflussprozess mit Ausbeuten von bis zu 68 % hergestellt (Schema 7).



Schema 7: Die im Mikrodurchflussprozess untersuchte heterogen katalysierte Kumada-Reaktion^[115]

Es wurden auch Versuche zur Suzuki-Kupplung in einem Mikroreaktor an einem festen Pd-Katalysator im Gegenwart von Mikrowellenstrahlung durchgeführt. Ein Glas-Mikroreaktor mit einem zusätzlichen zentralen Anschluss wurde von He *et al.* als Festbettreaktor eingesetzt^[116]. Durch diesen zentralen Anschluss konnte die Katalysatorschüttung in den Mikroreaktor eingebracht werden. Die vorgefertigte Substratlösung wurde mit einer Spritzenpumpe durch den Festbettreaktor gefördert und eine gute Ausbeute am Reaktorausgang festgestellt. Weiterhin wurde die Suzuki-Kupplung auch von Phan *et al.* an einem auf Merrifield-Harz immobilisierten Salentyp-Katalysator durchgeführt^[117]. Gegenüber dem konventionellen Batch-Verfahren, bei dem die Reaktion mehrere Stunden dauerte, wurde im Durchflussprozess innerhalb weniger Minuten eine gute Ausbeute festgestellt. Darüber hinaus wurden im Mikroreaktor zahlreiche Suzuki-Kupplungsprodukte ohne den erforderlichen Einsatz von Phosphan-Liganden zugänglich gemacht. In von Shore *et al.* durchgeführten Untersuchungen wurde eine mit einem dünnen Film aus Pd-Nanopartikeln beschichtete Borosilikat-Kapillare als Mikroreaktor verwendet^[118]. In diesem Mikrodurchflussreaktor und mit Hilfe von Mikrowellenstrahlung wurden innerhalb von Minuten ausgezeichnete Umsätze bei Suzuki- sowie Heck-Reaktionen erreicht. In von Baxendale veröffentlichter Literatur^[119] wurden Vergleichstudien von Suzuki-Produkt-Bibliotheken, welche unter konventionellen Batch- und Mikrodurchflussprozess-Bedingungen hergestellt wurden, beschrieben. Mikroverkapselte Palladium-Katalysatoren (Pd-EnCat) in Verbindung mit Tetrabutylammoniumacetat in Ethanol wurden dort eingesetzt.

Das Konzept der Feststoffkatalysatoren in Mikroreaktoren wurde auch in zahlreichen Drei-Phasen-Systemen erfolgreich zur katalytischen Hydrierung eingesetzt^[120]. Diese Systeme beziehen ihre Vorteile aus der vergrößerten Grenzflächen-Wechselwirkung, welche zu kurzen Verweilzeiten bei ausgezeichneten Umsätzen führte. Zahlreiche Hydrierungen von Alkenen, Alkinen oder Benzylethern wurden in solchen Mikrodurchflusssystemen durchgeführt und zeigten eine hohe Reaktivität und Ausbeute sowie eine bessere Chemoselektivität. Es wurde berichtet, dass keine Auslaugung des Katalysators beobachtet werden konnte und das System konstante Aktivität zeigte, auch wenn es mehrmals verwendet wurde. Die effiziente Immobilisierung des Katalysators auf der inneren Oberfläche des Reaktors wurde mit Hilfe der polymer incarcerated-Methode (PI-Methode) erreicht^[121]. Bei dieser Methode wurde zuerst die innere Oberfläche des Glasmikroreaktors mit Amino-Gruppen (**19**) funktionalisiert. Anschließend wurde eine kolloidale Lösung von mikroeingekapselten Pd-Nanopartikeln durch den Mikroreaktor gefördert. Dabei erfolgte die Immobilisierung des Katalysators auf der Amino-Gruppen-funktionalisierten Reaktoroberfläche (**20**). Schließlich wurde der Reaktor für die Vernetzung des Polymers auf 200 °C erhitzt (Schema 8). Diese Immobilisierungsstrategie wurde erfolgreich für Silika-Kapillaren angewandt, die anstatt wesentlich teurer, kommerziell erhältlicher Mikroreaktoren eingesetzt worden sind. Diese Methode ist aufgrund der einfachen Darstellung des Katalysators attraktiv und wurde weiteren Anwendungen zugänglich gemacht^[122]. So wurden weitere Metall- oder Molekül-Katalysatoren wie Ruthenium^[123], Platin^[124] oder Scandium(III)-trifluormethansulfonat^[125] immobilisiert.



Schema 8: Pd-Katalysator-Immobilisierung im Mikroreaktor für Hydrierungsreaktionen^[120]

Für mehrphasige Reaktionen mit der Beteiligung von Flüssigkeiten sind das Durchmischen der Reaktanten und deren Grenzflächen für den Stoffübergang von großer Bedeutung. In Mikrokanälen kann man laminare Strömungsverhältnisse

einstellen, und die Diffusionskoeffizienten der beteiligten Reaktionskomponenten sind in Flüssigkeiten um vier Größenordnungen kleiner als in Gasen. Aus diesen Gründen wurde das Mischen als wichtige Aufgabe für eine wirksame Mikroreaktorleistung betrachtet. Eine detaillierte Literaturübersicht über passives und aktives Mischen und der Gestaltung von Mikromischern wurde von Hessel^[126] veröffentlicht. Zudem berichteten Doku *et al.* über zahlreiche Entwürfe von Mikroreaktoren für mehrphasige Reaktionen^[127]. Diese wurden in der aufgeführten Literatur in drei Gruppen unterteilt:

- a) Mikroreaktoren für Flüssigphasen-Reaktionen mit homogenem Katalysator,
- b) Mikroreaktoren für Flüssigphasen-Reaktionen mit festem Katalysator (heterogen katalysierte Flüssigphasen-Reaktionen),
- c) Mikrobauteile für mehrphasige (Gas/Fest/Flüssig) katalytische Reaktionen.

Eine der großen Herausforderungen bei der Verwendung von mikrostrukturierten Reaktoren für heterogen katalysierte Gasphasen-Reaktionen ist die Implementierung und Platzierung des Katalysators innerhalb des Reaktors. Von daher folgte das Design der Mikroreaktoren den Kriterien des Einsatzes und der Art des Festbettkatalysators.

Der einfachste Weg zur Implementierung des Katalysators in den Mikroreaktor ist das Füllen von Mikrokanälen mit der Katalysatorschüttung. Solche mikrostrukturierte Festbettreaktoren wurden üblicherweise für Katalysatorscreenings verwendet^[128]. In der Literatur wurden auch Anwendungen von mikrostrukturierten Festbettreaktoren zur Synthese von zahlreichen Chemikalien beschrieben. Der Vorteil dieser mikrostrukturierten Festbettreaktoren ergab sich aus der Tatsache, dass sowohl traditionelle als auch optimierte Katalysatoren eingesetzt werden konnten. Die eingesetzten Katalysatoren hatten einen Partikeldurchmesser von 35 bis 75 nm^[129].

Für kinetische Untersuchungen von heterogen katalysierten Reaktionen ist es wichtig, den eingesetzten Katalysator unter definierten Bedingungen zu evaluieren und dabei möglichst Temperatur- und Konzentrationsgradienten zu vermeiden.

Cao *et al.*^[130] entwickelten ein Mikrokanalreaktorsystem mit einem effizienten Wärmetauscher. Dieser diente zur Entkopplung der Transportphänomene von der eigentlichen Kinetik der untersuchten chemischen Reaktionen. Die Katalysatorschüttung wurde in einem Mikrokanal-Schlitz, mit einer Breite von

508 μm , zwischen zwei ölgefüllten Heizkanälen fixiert. Die Autoren setzten dieses System zur Untersuchung der endothermen Methanolreformierung an einem Pd/ZnO-Katalysator ein (Schema 9).



Schema 9: Methanolreformierung an immobilisierten Pd-Nanopartikeln im Mikrodurchflussprozess^[130]

Aufgrund der erzielten Ergebnisse wurde ein Mikro-Treibstoff-Prozessor entwickelt^[131], um Brennstoffzellen mit bis zu 300 mW (Milliwatt elektrische Leistung) mit Wasserstoff zu versorgen. Ein ähnliches System, bei welchem Ru/Al₂O₃ als Katalysator eingesetzt wurde, wurde von Holladay *et al.* entwickelt^[132].

Ein Beispiel für die sichere Herstellung von Phosgen in einem Mikroreaktorsystem wurde von Ajmera beschrieben^[98]. Der Mikroreaktor wurde aus einzelnen Silizium-Wafern angefertigt. Der Reaktor hatte einen 20 mm langen, 625 μm breiten und 300 μm tiefen Reaktionskanal, welcher mit Pyrex-Glas gedeckelt war. Der Ausgang der Mikrokanäle wurde mit einer 25- μm -Fritte versehen, um die Katalysatorschüttung im Mikroreaktor zu fixieren. Die Reaktion wurde an ca. 1,3 mg Aktivkohle mit einer Partikelgröße von 53 bis 73 μm durchgeführt. Der Reaktor wurde mit einer stöchiometrischen Mischung aus CO und Cl₂ und einer Volumenflussrate von 4,5 cm³/min betrieben. Unter Atmosphärendruck und bei einer Temperatur von 200 °C wurde ein vollständiger Umsatz erreicht, was einer Produktivität von 0,4 g/h Phosgen pro Mikrokanal entsprach.

Eine weitere Variante zur Verwendung von aktiven Katalysatoren in Mikroreaktoren ist der in der Literatur beschriebene Einsatz von Mikroreaktoren mit katalytischen Kanalwänden. Zur Vermeidung hoher Druckverluste, wie sie in den Festbett-Mikroreaktoren auftreten, wurde der Katalysator als poröser Film auf den Innenwänden des Reaktors aufgetragen. Allerdings wurde in der Literatur mitgeteilt, dass diese Systemreaktoren nur für katalytische Gasphasen-Reaktionen gut geeignet sind^[133].

Der Einsatz von heterogenen Katalysatoren in der Reaktionstechnik erleichtert im Gegensatz zu homogenen Katalysatoren die Rückgewinnung und die Wiederverwendung des Katalysatormaterials. Einige Herausforderungen der heterogenen Katalyse bestehen in Beschränkungen des Wärme- und Stoffübergangs. Durch den Einsatz von Mikroreaktoren mit ihren hohen spezifischen Oberflächen wurden die Transportprobleme der heterogen katalysierten Reaktionen teilweise oder sogar vollständig beseitigt. Zahlreiche Beispiele von in Mikroreaktoren durchgeführten, heterogen katalysierten Reaktionen wurden veröffentlicht. So entwickelten Basheer *et al.* einen Pyrexglas-Kapillarmikroreaktor mit einem Innendurchmesser von 400 μm und setzten ihn für die Suzuki-Kupplung ein^[133]. Aus Pd-Acetat hergestellte Palladium-Nanopartikel wurden hierfür als effizienter Katalysator verwendet. Innerhalb des Kapillarmikroreaktors wurden die Reaktanten mittels des elektro-osmotischen Flusses, welcher durch das angelegte Potential kontrolliert wurde, transportiert. Im Vergleich zu konventionellen Syntheseverfahren bot der Einsatz des Kapillarmikroreaktors eine praktische Methode zur Optimierung der Leistungsfähigkeit der untersuchten Katalysatoren. Mit großer Genauigkeit und Reproduzierbarkeit konnten hohe Ausbeuten für die untersuchte Reaktion im Mikroreaktor erreicht werden.

Ein ähnlicher Mikroreaktor wurde für die Oxidation von Glucose zu Gluconsäure verwendet. Ein poröses Festbett aus schwammähnlichem Gold(0) wurde hier als Katalysator verwendet^[134].

In vielen veröffentlichten Arbeiten wurde zu katalytischen Zwecken Zeolith-Material mittels Hydrothermalsynthese auf den Innenwänden von Mikroreaktoren abgeschieden^[135]. Wan *et al.* beschichteten die innere Oberfläche eines Silizium-Glas-Mikroreaktors mit Titansilicalit-1 (TS-1) und verwendeten diesen für die katalysierte selektive Epoxidierung von 1-Penten mit Wasserstoffperoxid im Durchflussprozess^[136]. Es wurde festgestellt, dass die Reaktionsgeschwindigkeit mit Abnahme der TS-1-Kristallgröße im Zeolith-Film und einer ansteigenden Menge an tetraedrisch koordiniertem Ti(IV) zunahm.

Das Katalysatordesign und seine Vernetzung im Reaktoraufbau spielt eine entscheidende Rolle in der Reaktionsausbeute, der Produktverteilung, bei der

Reaktorleistung sowie für die Durchführung von dreiphasigen Reaktionen. Beim Design der Katalysatorschüttung für Mikroreaktoren soll, so wurde in der Literatur empfohlen, auf die drei Ebenen des Nano-, Mikro- und Makro-Maßstabes geachtet werden. Die verschiedenen Schritte des Katalysatordesigns sind nicht unabhängig voneinander und müssen in Bezug auf den Reaktorentwurf betrachtet werden^[136]. Verschiedene Faktoren wie Katalysatoreigenschaften, Einschränkungen im Stoff- und Wärmeübergang, die Fluidodynamik, das Flussregime und der Druckverlust müssen berücksichtigt werden. Einige Beispiele sollen hierzu erwähnt werden.

Hydrierungen sind wichtige industriell relevante Reaktionen. Da sie stark exotherme Reaktionen sind, ist ein effizienter Wärmeübergang entscheidend für eine effiziente Reaktorleistung. Neben gepackten Mikrokanälen^[137] wurden katalytische Wandreaktoren für diese Untersuchungen eingesetzt. Eine Pfropfenströmung aus zwei nichtmischbaren Phasen (Flüssig/Flüssig oder Flüssig/Gas) wurde hier meistens verwendet^[138]. Die Bildung eines Taylorflusses gewährleistete dabei einen hohen Stoffübergang zwischen den verschiedenen Phasen. Zahlreiche Mikroreaktorentwürfe wurden von Kobayashi *et al.* für Dreiphasen-Reaktionen entwickelt^[120]. Sie immobilisierten beispielsweise Pd-Nanopartikel als Katalysator auf den Innenwänden eines Mikroreaktors. Als Modellreaktion und Nachweis für die Anwendbarkeit dieses Konzept wurde die Hydrierung von Benzalacetone untersucht. Die Autoren erreichten aufgrund der großen Grenzflächen und der kurzen molekularen Diffusionswege in dem schmalen Reaktorraum eine wirksame Wechselwirkung zwischen Wasserstoff, dem Substrat und dem Pd-Katalysator.

Ein weiteres innovatives Design für stark exotherme Gas/Flüssig-Reaktionen sind mikrostrukturierte Fallfilm-Reaktoren. Konventionelle Fallfilm-Reaktoren erzeugen flüssige Filme mit einer Schichtdicke von 0,5 - 3 mm. In den Fallfilm-Mikroreaktoren werden dagegen Flüssigfilme mit einer Schichtdicke von 100 μm hergestellt. Von daher leisten Fallfilm-Mikroreaktoren einen ausgezeichneten Wärme- und Stoffübergang. Dieser Sachverhalt wurde mit der Hydrierung von Nitrobenzol^[139] und Cyclohexen^[140] bestätigt. In beiden Fällen wurde Pd@Al₂O₃, welches durch Washcoating-Beschichtung mit Aluminiumoxid als Trägermaterial an der Innenwand

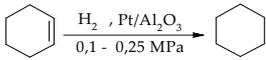
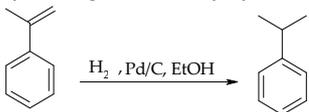
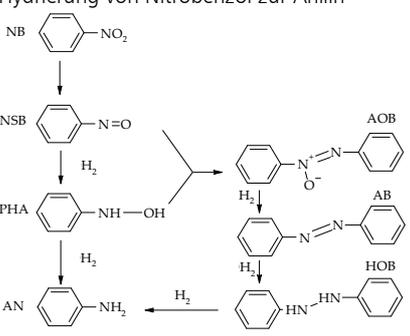
des Mikroreaktors und einer nachfolgenden Pd-Immobilisierung aufgebracht wurde, als Katalysator verwendet.

Ein wichtiger Parameter für die Reaktorleistung bei Gas/Flüssig/Fest-Reaktionssystemen ist der Gas/Flüssig-Stoffübergang. Yeong *et al.* verwendeten die Konfokalmikroskopie zur Bestimmung der Reaktionsschichtfilmdicke bei der Hydrierung von Nitrobenzol innerhalb des Fallfilm-Mikroreaktors^[141]. Je nach eingestellter Flüssigkeitsflussrate konnten volumetrische Stoffaustauschkoeffizienten von $kLa = 3 - 8 \text{ s}^{-1}$ festgestellt werden.

Die beschriebenen Mikroreaktor-Systeme für mehrphasige Reaktionen wurden hauptsächlich für schnelle Reaktionen konzipiert. Abdallah *et al.*^[142] entwickelten einen mikrostrukturierten "Mesh-Contractor" mit Verweilzeiten von ein paar Sekunden bis einigen Stunden. Dieser Mikromeshreaktor wurde für Gas-Flüssig-Fest-Hydrierungen und asymmetrische Gas-Flüssig-Hydrierungen verwendet. Weitere Anwendungen, wie das Screening von Katalysatoren und der chiralen Induktion sowie die kinetische Datenerfassung, wurden ebenfalls in diesen Mikrosystemen durchgeführt^[104b]. Allerdings wurde in der Literatur berichtet, dass nach der Deaktivierung des Katalysators viel Zeit und Aufwand für die Vorbereitung neuer aktiver Katalysatorschichten aufgebracht werden musste.

Die wichtigen in der Literatur untersuchten Gas-Flüssig-Fest-Reaktionen, hauptsächlich Hydrierungen, sind in [Tabelle 4](#) zusammengefasst.

Tabelle 4: Beispiele für in Mikrodurchflusssystemen untersuchte Gas-Flüssig-Fest-Reaktionen

Beispielreaktion	Mikroreakortyp	Leistung/Ausbeute/Selektivität	Ref.
Hydrierung von Cyclohexen 	Festbett-Mikroreaktor (Katalysator-Pulver verschiedener Partikel-Größen: 53 - 75 μm , 36 - 38 μm oder < 36 μm)	• verbesserter Stoffübergang ($\sim 10 \text{ s}^{-1}$)	[143]
Hydrierung von α -Methylstyrol 	Festbett-Mikroreaktor	• Umsatz-Steigerung von 20 bis 100 %	[144]
Hydrierung von Cyclohexen	Wirbelschicht-Mikroreaktor	• verbesserter Stoffübergang ($\sim 10 \text{ s}^{-1}$) • Reaktionsrate = $4,5 \times 10^{-5} \text{ molmin}^{-1}\text{m}^{-2}$	[143]
Hydrierung von Nitrobenzol zur Anilin  (NB: Nitrobenzol, NSB: Nitrosobenzol, PHA: Phenylhydroxylamin, AN: Anilin, AOB: Azoxybenzol, AB: Azobenzol, HOB: Hydrazobenzol)	Fallfilm-Mikroreaktor	• In mikrostrukturiertem Reaktor: Umsetzung von 394 kmol Anilin pro m^3 Reaktorvolumen (NB: $0,1 \text{ mol}^{-1}$, $T_R = 60 \text{ }^\circ\text{C}$, $P_R = 1 \text{ bar}$); konventionell dagegen nur 204 kmol Anilin pro m^3 Reaktorvolumen (NB: $0,4 \text{ mol}^{-1}$, $T_R = 125 \text{ }^\circ\text{C}$, $P_R = 20 \text{ bar}$)	[145]
Hydrierung von p-Nitrotoluol	Mehrkanal-Mikroreaktor	• Umsatz von 58 bis 98 % (370 K, 2 MPa) ähnlicher Umsatz, aber bessere Wärmeausfuhr als im Festbett-Mikroreaktor	[146]
Hydrierung von α -Methylstyrol	Mesh-Mikroreaktor	• Stoffübergangskoeffizient: 1 bis 2 s^{-1}	[147]

Die kontinuierliche Prozessführung in Mikroreaktoren hat sich als nützlich erwiesen um zahlreiche Reaktionen zu beschleunigen. Kontinuierlich betriebene Durchflussreaktoren mit mikrostrukturierten Kanälen und Mikroreaktoren auf Chipbasis bieten sich daher als Alternativen zu traditionellen Syntheseverfahren in Rundkolben an [148].

Einige katalysierte Multikomponenten-Reaktionen wie die Pyridinen- und Propargylaminen-Synthese, welche durch hemmende Gleichgewichtsschritte oder instabile Intermediate im Kolben ineffizient ablaufen, könnten im Mikrodurchflussprozess optimiert werden.

2.3 Synthesebeispiele

2.3.1 Synthese von substituierten Pyridinen

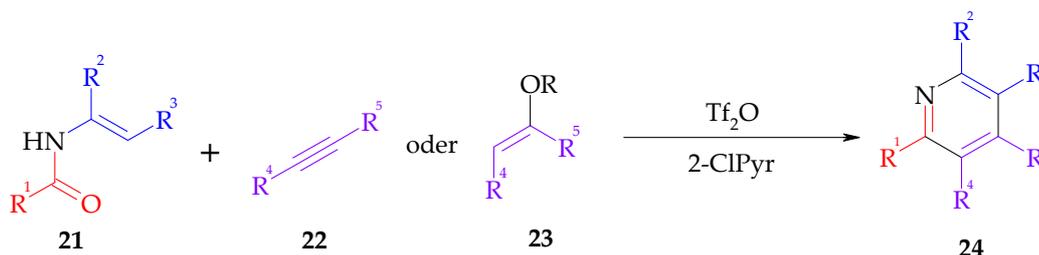
Verbindungen mit einem Pyridingerüst erlangten große Aufmerksamkeit wegen ihrer zentralen Rolle als vielseitige Bausteine in der Synthese von Naturstoffen^[149], neuen Materialien mit neuartigen fotochemischen, elektrochemischen oder katalytischen Eigenschaften^[150] und therapeutischen Wirkstoffen^[151].

In der Natur kommt das Pyridin-Grundgerüst in vielen Verbindungen wie beispielsweise im Coenzym Vitamin B6 sowie dessen Abkömmlingen und in zahlreichen Alkaloiden vor^[152]. Somit hängt die Synthese vieler Alkaloide von der Existenz verfügbarer Methoden zur Synthese von funktionalisierten Pyridinen ab^[153]. Darüber hinaus sind niedermolekulare heterocyclische Moleküle ideale Bausteine für die Synthese von pharmazeutischen Wirkstoffbibliotheken^[154]. Die effiziente Synthese dieser Bibliotheken aus umfangreich substituierten Pyridinen ist ein wichtiges Werkzeug bei der Suche nach biologisch aktiven Verbindungen für die pharmazeutische und agrochemische Forschung. In diesem Zusammenhang wurde über den Einsatz hochfunktionalisierter Pyridine als antiarteriosklerotische Wirkstoffe berichtet, da sie die HMG-CoA-Reduktase und das Cholesterintransportprotein effizient hemmen^[155].

Die häufige Präsenz von Pyridin-Ringen in natürlichen und synthetischen biologisch aktiven Verbindungen trug zur Entwicklung neuer Methoden für die Synthese von substituierten Pyridinen bei^[156]. Viele dieser Methoden wurden entwickelt, um unkomplizierten Zugang zu substituierten Pyridinen zu erhalten^[157]. Die Synthese von Pyridin-Derivaten wurde hauptsächlich entweder durch Änderung eines bereits bestehenden Pyridin-Ringes oder durch die Synthese des Pyridin-Ringes aus dem entsprechenden substituierten, offenkettigen Precursor verwirklicht^[158]. Dazu wurden einige elegante Methoden zur Synthese von selektiv substituierten Pyridinen veröffentlicht. Diese Methoden können allgemein in drei Gruppen unterteilt werden:

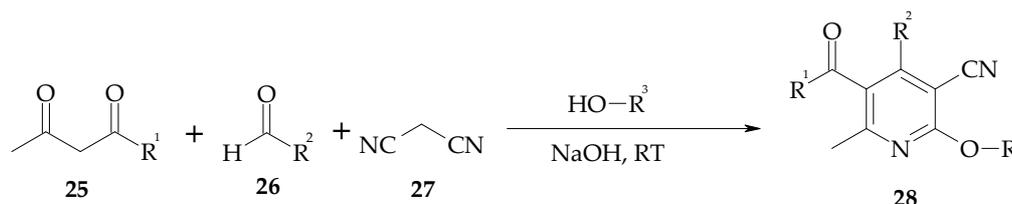
- Klassische Syntheseverfahren ohne Verwendung von Metall-Katalysatoren,
- Methoden mit Einsatz von homogenen Metall-Katalysatoren,
- Methoden mit Verwendung heterogener Katalysatoren.

Die Mehrheit der Synthesewege zur Darstellung von Pyridin-Derivaten ist auf Kondensationsreaktionen von Aminen und Carbonylverbindungen angewiesen^[159]. Die Synthese von Alkylpyridinen durch die Alkylierung von Pyridin mit Alkoholen wurde von Kameshwari *et al.* in der Literatur beschrieben^[160]. Jedoch waren direkte Alkylierungen von Pyridin auf Grund des elektronenziehenden Charakters des N-Atoms limitiert. Dieses minderte eine mögliche elektrophile Substitution am Pyridinring. Aus diesem Grund wurden Alkylpyridine durch eine Cyclisierung von aliphatischen Verbindungen synthetisiert. Die verwendeten Kreuzkupplungsreaktionen ermöglichten auch die Einführung von Substituenten in aktivierte Heterozyklen^[161]. Ein mildes und konvergentes Ein-Schritt-Verfahren zur Umwandlung von leicht verfügbaren N-Vinyl- und N-Aryl-Amiden zu den entsprechenden substituierten Pyridinen (Schema 10) wurde von Movassaghi *et al.* veröffentlicht^[162]. Diese Methode wurde durch die elektrophile Aktivierung^[163] von Amiden mittels Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Tf_2O)^[164] in Gegenwart von 2-Chlorpyridin (2-ClPyr) als basisches Additiv^[165] ermöglicht.



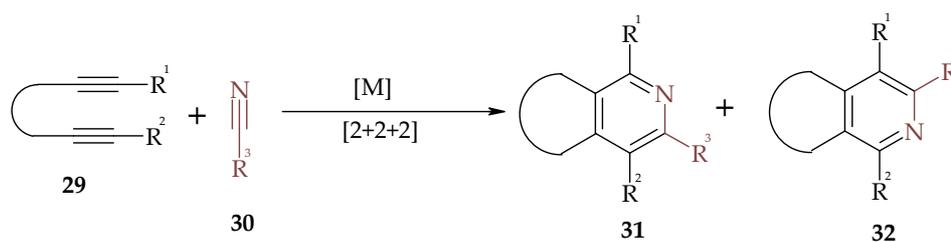
Schema 10: Direkte Kondensation von Amiden (**21**) mit einem π -Nukleophil (**22** oder **23**) zu dem entsprechenden Pyridin-Derivat (**24**)^[153]

Eine weitere innovative Synthesestrategie, bei der keine metallischen Katalysatoren zum Einsatz kamen, wurde von Xin *et al.* entwickelt. Sie untersuchten die Reaktion der β -oxo-Amide mit aromatischen Aldehyden und Malonitril bei Raumtemperatur (RT) in Anwesenheit einer Base (NaOH) (Schema 11)^[166].



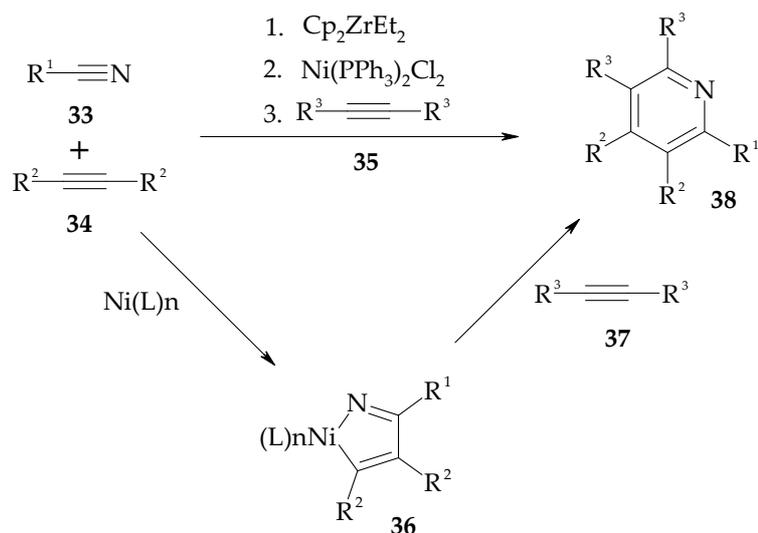
Schema 11: Eine Vier-Komponenten-Reaktion zur Synthese von substituierten Pyridinen (**28**) im Batch-Reaktor^[151]

Die selektive Herstellung von unsymmetrischen Pyridinen war und bleibt weiterhin eine bedeutende Herausforderung in der Synthesechemie^[167]. Das war der Grund, warum die Synthese von hoch funktionalisierten Pyridinen zu besonders innovativen Syntheseprotokollen mit dem Einsatz von homogenen Übergangsmetall-Katalysatoren führte. In diesem Zusammenhang wurde eine Übergangsmetall-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition eines Diins (**29**) und eines substituierten Nitrils (**30**) zur Synthese von funktionalisierten Pyridinen (**31**, **32**) von Trost *et al.* entwickelt (Schema 12)^[167c].



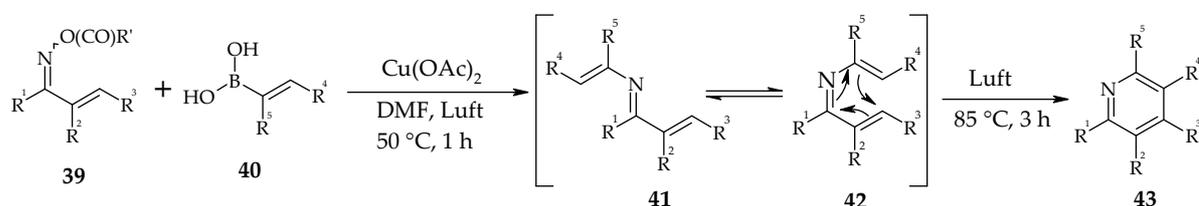
Schema 12: Übergangsmetall-katalysierte Synthese von biologisch bedeutsamen Pyridin-Derivaten (**31**, **32**)^[167c]

Obwohl zahlreiche Metallkatalysatoren in der Literatur für die homogen katalysierte Synthese von substituierten Pyridinen beschrieben wurden^[168], beschränkten sich die meisten katalytischen Systeme hauptsächlich auf Fe-, Rh-, Co- und Ru-Komplexe^[169]. Allerdings setzten sowohl die verwendeten Fe- als auch die Rh-Katalysatoren die Verwendung von hohen Reaktionstemperaturen voraus, was zu höheren Anteilen an Arenen, den Nebenprodukten, statt zu den erwünschten Pyridin-Derivaten führte^[170]. Immerhin konnten an Ni-Katalysatoren mit Zr-Komplexen als Co-Katalysatoren zahlreiche substituierte Pyridine bei mildereren Reaktionsbedingungen hergestellt werden (Schema 13)^[168f].



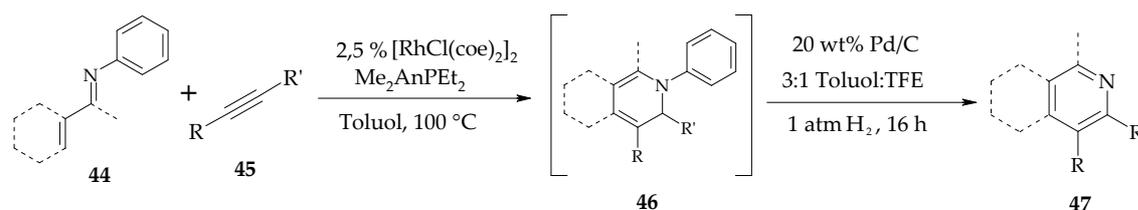
Schema 13: Katalysierte Pyridinsynthese via Nickel-Pyrrol (**36**) als Zwischenstufe im Batch-Verfahren^[168f]

Die homogen katalysierte Synthese eines substituierten Pyridinrings durch thermische Elektrocyclisierung von 1-, 2- und 3-Azatrienen (**41**, **42**) wurde von Liu *et al.* entwickelt^[171]. Diese Methode ermöglichte durch eine zweistufige Synthese (**Schema 14**)^[172] eine modulare Gestaltung der substituierten Pyridine (**43**) mit flexibler Kontrolle über das Substitutionsmuster.



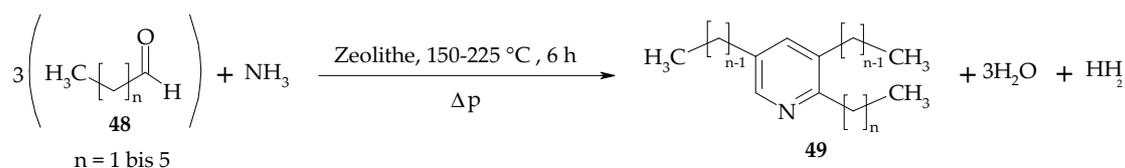
Schema 14: Zweistufige Synthese von substituierten Pyridinen mittels Elektrocyclisierung unter Rückfluss^[172]

Eine weitere neue zweistufige Eintopf-C-H-Alkenylierungs-/Elektrocyclisierungs-/Aromatisierungs-Sequenz, die homogen und heterogen katalysiert erfolgte, wurde von Colby *et al.* entwickelt (**Schema 15**)^[173]. Diese Reaktionssequenz ermöglichte den Zugang zu hoch substituierten Pyridinen (**47**) aus α,β -ungesättigten Iminen (**44**) und Alkinen (**45**).



Schema 15: Eintopf-Synthese von substituierten Dihydropyridinen (**46**) und Pyridinen (**47**) aus Iminen und Alkinen über die C-H-Aktivierung^[173e]

Die vielseitige biologische Aktivität von Pyridin-Derivaten sorgt dafür, dass die Synthese dieser wichtigen heterocyclischen Verbindungen ein aktuelles und intensiv erforschtes Thema ist^[174]. Nach dem Einsatz von heterogenen Katalysatoren in der Ein-Topf-Synthese von mehrfachsubstituierten Pyridin-Bausteinen, wurde diese Synthese sogar in der heterogenen Gas-Phase untersucht^[175]. In diesem Zusammenhang entwickelte Narender *et al.* (Schema 16)^[176] die Synthese von mehrfachsubstituierten Pyridinen an Zeolithen unter Hochdruckbedingungen.

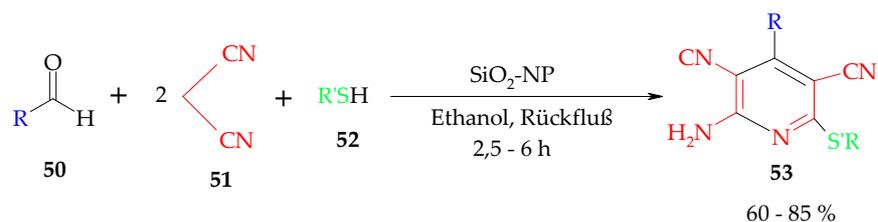


Schema 16: Katalysierte Synthese von 2,3,5-substituierten Pyridinen (**49**) an Zeolithen im Autoklavenreaktor^[176]

Bei dieser Methode entfiel die Notwendigkeit eines separaten Aromatisierungsschrittes, und es bildeten sich hochsubstituierte Pyridine in guter Ausbeute innerhalb relativer kurzer Reaktionszeit. Außerdem bot diese Synthesestrategie größere wirtschaftliche und ökologische Vorteile aufgrund des Einsatzes von Zeolithen als aktive Katalysatoren. Die Zeolithe ließen sich leicht aus dem Reaktionsmedium abtrennen und konnten mehrmals wiederverwendet werden, ohne einen signifikanten Aktivitätsverlust zu zeigen. Allerdings ist der Einsatz dieser Methode wegen eines aufwendigen Versuchsaufbaus unbeliebt.

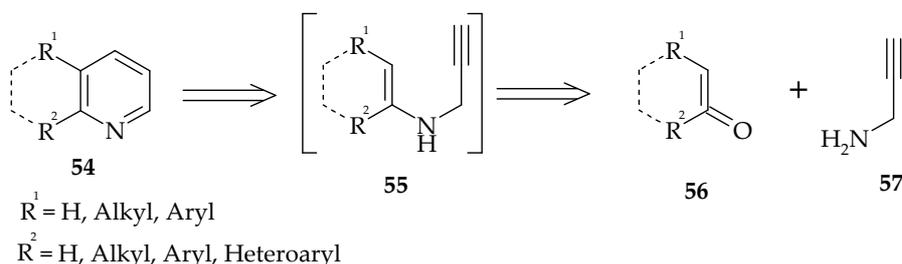
Motiviert durch ähnliche Arbeiten, gelang es Banerjee *et al.* sogenannte "privilegierte Arzneimittel-Pyridin-Gerüste" wie das 2-Amino-3,5-dicarbonitril-6-sulfanylpyridin (**53**) in einer Mehrkomponenten-Reaktion von Aldehyden (**50**), Malonitril (**51**) und Thiolen (**52**) in einer Einstufensynthese an SiO₂-NP (Ø_{NP} = 50 - 100 nm) im Batch-Reaktor herzustellen (Schema 17)^[177].

Allerdings wurde berichtet, dass für manche Substituenten beziehungsweise Reaktanten die Reaktion nur durch den Einsatz von Mikrowellen gelang.



Schema 17: Katalysierte Pyridinsynthese an Siliciumdioxid-Nanopartikeln im Batch-Reaktor^[177]

Obwohl bereits viele Synthesewege für Pyridine existieren, ist der Einsatz der meisten Methoden wegen umständlicher Reaktionsbedingungen, geringer Umsätze, fehlender Selektivität und ungeeigneter Substituenten teilweise begrenzt. Diese motivierte Abbiati *et al.* ein neuartiges Eintopf-Verfahren zur Synthese von Pyridinen aus kommerziell erhältlichen Ketonen (oder Aldehyden) (56) und Propargylamin (57) zu entwickeln^[178]. Aus allen möglichen retrosynthetischen Betrachtungen der Sechsring-Heterocyclen haben die Autoren festgestellt, dass eine C-C-Bindung und eine C-Heteroatom-Abspaltung im Syntheseweg benötigt wurden. Hier wurde angenommen, dass die Kondensationsreaktion von 57 mit einer Carbonylverbindung (56) zur Zielverbindung (54) führen könnte, wenn direkt nach Bildung der C-N-Verknüpfung zum N-Propargylenamin-Derivat (55) die erforderliche C-C-Verbindung (Ringschluss) durch eine sequentielle regioselektive 6-*endo-dig*-Annulierungs-/Aromatisierungsreaktion gebildet wird (Schema 18).



Schema 18: Retrosynthetische Betrachtung des Pyridingerüsts^[178]

In der Untersuchung der *endo*-Annulierung wurde bisher im Vergleich zur *exo*-Cyclisierung wenig Kraft investiert^[179]. Eine Vielzahl von Methoden zur selektiven 5-*endo-dig*-Cyclisierung von 5-en-1-inen wurde entwickelt, aber die selektive 6-*endo-dig*-Cyclisierung wurde in der Literatur kaum beschrieben^[180]. Abbiati *et al.*

stellten fest, dass die oben erwähnte Reaktion von Carbonylverbindungen (**56**) mit Propargylamin (**57**) durch eine sequentielle Aminierungs-/6-endo-dig-Annulierungs-/Aromatisierungsreaktion zu Pyridinen (**54**) führt. Diese Synthesemethode erfordert die Verwendung eines Metallsalzes als Katalysator. Zahlreiche Metallsalze wie $\text{NaAuCl}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$, KAuCl_4 , $\text{CuCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$, TiCl_4 und $\text{FeCl}_3 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ wurden eingesetzt, und ihre katalytischen Aktivitäten wurden verglichen. Hierbei wurde festgestellt, dass Gold(III)-Salze die effizientesten und selektivsten Katalysatoren waren und ihre Anwesenheit die Bildung von zahlreichen funktionalisierten Pyridinen aktivierte. Dagegen waren Kupfer-haltige Katalysatoren nur für bestimmte Ketone geeignet^[178].

Allerdings wies diese Eintopf-Methode einige Einschränkungen auf, wie beispielsweise lange Reaktionszeiten aufgrund des Batch-Verfahrens, geringe Ausbeuten und unwirtschaftlicher Einsatz der Metallsalz-Katalysatoren, da die Rückgewinnung des Katalysators nach Abschluss der Reaktion unmöglich war.

Das Spektrum der in diesem Abschnitt (2.3.1) erwähnten Präparations-Strategien zeigt einen hohen Grad an Vielfalt und Flexibilität der Synthese-Methoden. Es scheint hierbei aber keine wirklich allgemeingültige Methode zur Synthese von substituierten Pyridinen zu geben. Für jedes erwünschte Pyridin-Derivat bestimmen die Anzahl, die Art und Struktur der Substituenten am Pyridingerüst die Auswahl der Synthesestrategie. Es gibt zahlreiche kreative und praktikable Synthesemethoden, jedoch sind alle mehr oder weniger effizient und nur für bestimmte funktionelle Gruppen geeignet. Dieses führt dazu, dass der Syntheseweg zu substituierten Pyridinen sorgfältig ausgewählt werden muss. Der Bedarf an neuen und verbesserten Pyridinsynthesen nimmt nach wie vor zu^[158d]. Von daher ergibt sich die Motivation innovative Verfahren wie die Mikroreaktionstechnik zur Synthese dieser Grundbausteine einzusetzen.

2.3.2 Synthese von Pyridinliganden

Neben der Synthese von substituierten Pyridinen stellt die Polypyridinsynthese eine interessante Herausforderung in der Synthesechemie dar. Obwohl Polypyridine bereits seit einigen Jahren im Blickpunkt der organischen Synthesechemie stehen, haben sie nichts an Aktualität eingebüßt. Vielmehr gelten sie aufgrund ihrer vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten als besonders attraktive Zielmoleküle. Sie sind

Bestandteil einer großen Anzahl von Naturstoffen und zugleich wesentliches Strukturmerkmal von synthetischen Farbstoffen, diversen Pharmaka und Pflanzenschutzmitteln. Sie katalysieren darüber hinaus als Komplexbildner zahlreiche klassisch chemische, biochemische und photochemische Reaktionen^[181]. In den letzten Jahren ist der Einsatz von Polypyridinstrukturen im Bereich der supramolekularen Chemie mit großem Erfolg vorangetrieben worden^[182]. Einen besonderen Teil der Stickstoff-Liganden in der supramolekularen Chemie stellen die Oligopyridine dar (Abbildung 2). Zahlreiche Anwendungen von Oligopyridinen, wie zum Beispiel in der Nanotechnologie und in der Synthese von neuartigen Metallpolymeren, motivierten die Entwicklung neuer Synthesestrategien dieser Bausteine^[183-184].

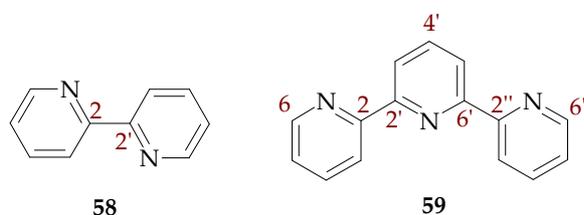


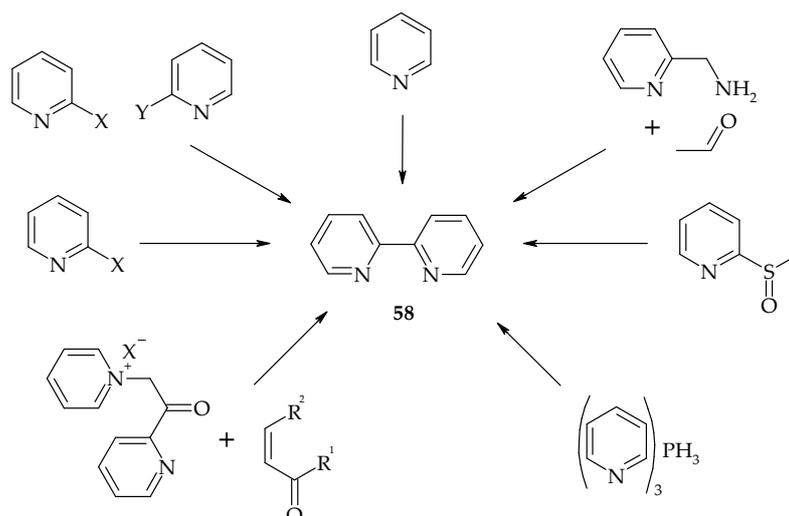
Abbildung 2: Beispiele für bekannte Oligopyridine: 2,2'-Bipyridin (Bpy) (58) und 2,2':6',2''-Terpyridin (Tpy) (59)

Polypyridyl-Derivate sind wichtige Liganden in der Koordinations- und supramolekularen Chemie^[185]. Die konformatorische Fixierung der Stickstoff-Donoratome in einem starren aromatischen Ringsystem ist für die hervorragenden Eigenschaften dieser Chelatliganden verantwortlich. So werden Übergangsmetallionen in niedrigen Oxidationsstufen durch den starken Metall-Ligand-($d-\pi^*$)-Elektronendonoreffekt der Polypyridine stabilisiert.

Das 2,2'-Bipyridin (Bpy) ist der am häufigsten verwendete Stickstoff-Ligand in der Koordinationschemie^[185b]. Es wurde zum ersten Mal vor mehr als 110 Jahren von Fritz Blau durch Trockendestillation des Kupfersalzes der Picolinsäure erhalten^[186]. Seitdem wurde die Herstellung dieses zweizähligen Liganden kontinuierlich verbessert und es wird aktuell noch immer intensiv daran geforscht. Darüber hinaus wurde in der Literatur ein zunehmender Einsatz von Bipyridinen im Bereich der analytischen Chemie und als Bausteine in der supramolekularen und makromolekularen Chemie sowie in den Nanowissenschaften beobachtet. Zudem

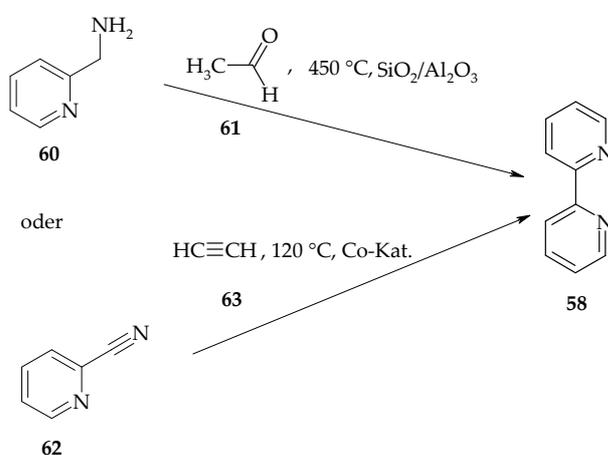
kommen die 2,2'-Bipyridine auch in zahlreichen natürlichen Produkten wie Collismycin oder Caerulomycin vor^[187]. Allerdings sind die entsprechenden Fortschritte in der Synthese über eine Vielzahl von Fachzeitschriften der unterschiedlichsten Bereiche verstreut, was eine weitläufigere Anwendung dieser Liganden erheblich behindert. Dieses führte dazu, dass Eigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten dieser Ligandenart nicht so oft erörtert und zusammengefasst wurden^[188]. Die letzte umfassende Zusammenfassung (Review) über Bipyridine gab es Mitte der 1980er Jahre^[243c]. Ein weiterer Review-Artikel wurde 2002 im Zusammenhang mit dem Einsatz von chiralen Bipyridinen in der homogenen Katalyse veröffentlicht^[189].

Mehrere Synthesestrategien (Schema 19) wurden im Laufe der Zeit zur Verbesserung der Syntheseverfahren von Bipyridin-Derivaten entwickelt^[197]. Die am häufigsten verwendete Methode ist die metallkatalysierte Kopplung von Pyridin, substituierten Pyridinen oder 2-Halo-Pyridinen zum gewünschten 2,2'-Bipyridin, bei der Ni oder Pd/C als heterogene Katalysatoren eingesetzt wurden. Hier führten zahlreiche Verbesserungen an der Ni-katalysierten Homokupplung von Arylhalogeniden zu besseren Ausbeuten an Bipyridinen unter mildereren Bedingungen als bei der traditionellen Ullmann-Kupplung^[190]. Weiterhin vereinfachte die Verwendung von direkten Kreuzkupplungsverfahren, wie beispielsweise der Stille-^[191] oder der Negishi-Methode^[192], den Zugang zu symmetrischen sowie unsymmetrisch substituierten und funktionalisierten Bipyridinen^[193]. Es wurde auch festgestellt, dass Verdrängungsreaktionen (Extrusion procedures), bei denen Organophosphor-^[194] und Schwefelverbindungen^[195] beteiligt waren, eine hohe Effizienz bei der Herstellung einfacher Bipyridine aufwiesen. Dagegen war die Kröhnke-Methode^[188a] nützlicher für die Synthese monosubstituierter Bipyridine. Des Weiteren wurde eine Ringaufbaumethode durch Kondensation von Aldehyden und Aminen auch als möglicher, alternativer Zugang zu Bipyridinen in Erwägung gezogen^[196].



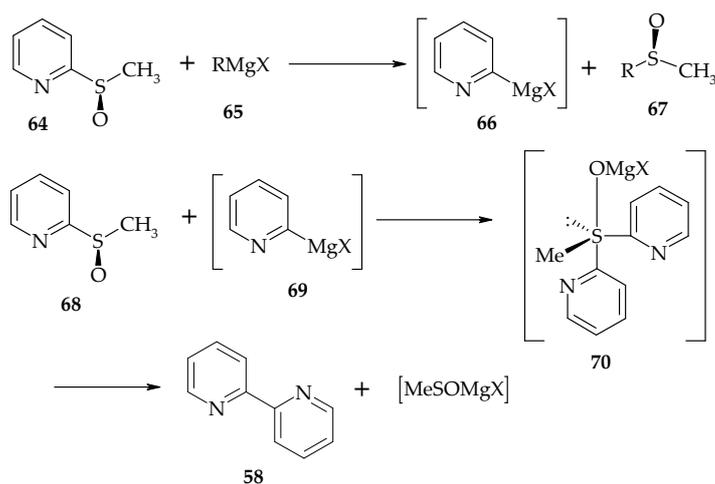
Schema 19: Beispiele der bekanntesten Synthesestrategien von 2,2'-Bipyridin (**58**) nach Schubert *et al.*^[197]

Weitere zahlreiche Syntheserouten durch Ringaufbaumethoden wurden zur Bildung von Bipyridinen entwickelt. Einige davon waren die Ringschlusskondensation von 2-Aminomethylpyridin mit Acetaldehyd oder Acetylen in Anwesenheit eines Silicium-Aluminiumoxid-Katalysators bei 450 °C oder durch die Reaktion von 2-Cyanopyridin mit Acetylen bei 120 °C in Anwesenheit eines Kobalt-Katalysators (Schema 20)^[198].



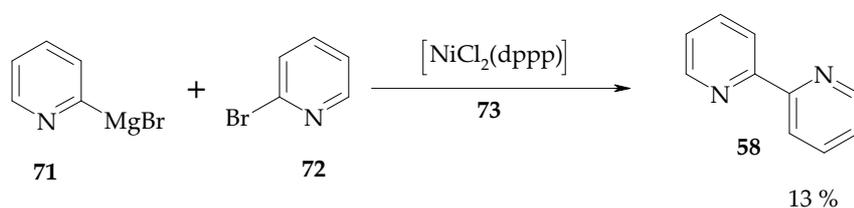
Schema 20: 2,2'-Bipyridin-Synthese durch eine katalysierte Ringschlusskondensation^[198]

Eine andere Syntheseroute wurde von Furukawa und Oae vorgeschlagen. Sie stellten das 2,2'-Bipyridin (**58**) aus einem σ -Sulfuran-Zwischenprodukt durch die Behandlung von Methyl-2-pyridyl-sulfoxid (**64**) mit Grignard-Reagenzien (**65**) her (Schema 21)^[195a].



Schema 21: 2,2'-Bipyridin-Synthese mittels Grignard-Reaktion^[195a]

Verbesserte Syntheseverfahren mit solchen Grignard-Reagenzien wurden von Tamao *et al.* in Halopyridin-Kupplungen für die 2,2'-Bipyridin-Synthese verwendet. In einer einstufigen Kreuzkupplung mit dem Nickel-Katalysator [1,3-Bis(diphenylphosphino)propan]-nickel(II)-chlorid [(dppp)NiCl₂] (**73**) konnte 2,2'-Bipyridin nach einer langen Reaktionszeit in geringeren Ausbeuten hergestellt werden (Schema 22)^[199].



Schema 22: Einstufige Kreuzkupplungsreaktion für die 2,2'-Bipyridin-Synthese^[199]

Obwohl 2,2'-Bipyridin (**58**) ein häufig verwendeter Ligand ist^[1819], besitzt auch das 2,2':6',2''-Terpyridin (**59**) eine besondere Rolle in der Koordinationschemie. Vor circa 70 Jahren wurde von Burstall und Morgan die erste Arbeit zur Synthese von 2,2':6',2''-Terpyridin unternommen^[200]. Seitdem wurden nur wenige Tpy-Synthesestrategien veröffentlicht. Im Bereich der makromolekularen Chemie ist das Tpy in vielen Anwendungen unersetzbar. Seine Verwendung führte zur Bildung von Dendrimern^[201], Stangen^[202], Leitern^[203], Gittern^[204], Helicaten^[205], Catenanen^[206], Knoten^[207] und ähnlichen Strukturen, welche wegen ihrer photochemischen^[263] und katalytischen Eigenschaften^[208] in zahlreichen Forschungsgebieten ein aktuelles Thema darstellen.

Methoden zur Synthese von 2,2':6',2"-Terpyridinen kann man anhand der Literatur in zwei allgemeine Methoden unterteilen: 1) Synthesestrategien, die durch Synthese zum zentralen Ring führen (**Abbildung 3 (59a)**), und 2) Synthesestrategien mit einer Kopplung von drei Pyridinringen (**Abbildung 3 (59b)**).

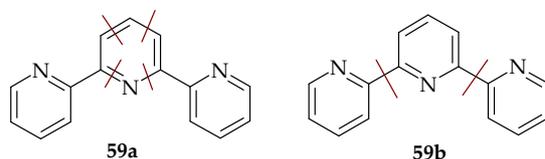
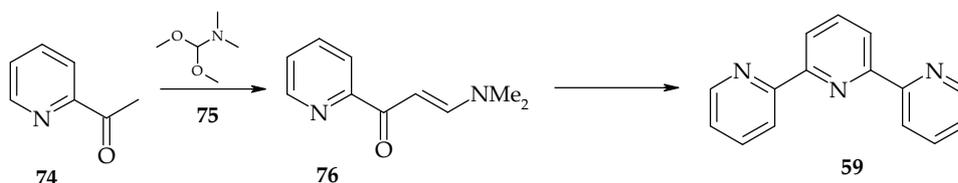


Abbildung 3: Beispiele zweier typischer 2,2':6',2"-Terpyridin-Synthesestrategien

Während die Ullman-Kupplung^[181b] von Brompyridinen von historischem Interesse ist, können die wichtigsten Methoden in folgende Kategorien unterteilt werden: *i)* Metall-vermittelte Kupplungsreaktion *ii)* Pyrolyse, *iii)* Kondensations-, *iv)* Tohda- und *v)* Sauer-Verfahren (Cycloaddition).

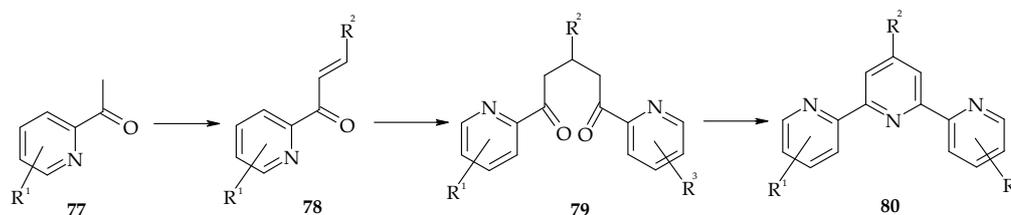
Bei den Kondensationsreaktionen wurden die ersten Tpy-Synthesen aus den Arbeiten von Hantzsch^[209] und Tschitschibabin^[211] hergeleitet. In diesem Zusammenhang wurden zahlreiche Versuche unternommen, um die Synthese von 2,2':6',2"-Terpyridin zu optimieren^[211]. Eine effiziente Methode zur Synthese von 2,2':6',2"-Terpyridin (**59**) wurde auch von Jameson und Guise beschrieben^[212]. Dabei wurde 2-Acetylpyridin (**74**) mit N,N-Dimethylformamidmethylacetal zum Enaminon (**76**) umgesetzt. Das Enaminon (**76**) wurde anschließend mit 2-Acetylpyridin mittels einem basischen Kaliumsalz unter Abspaltung von Dimethylamin kondensiert. Das daraus resultierende nicht isolierte 1,5-Dion reagierte mit Ammoniumacetat in einer Ringschlussreaktion zur Zielverbindung (**59**) (**Schema 23**).



Schema 23: Zweistufige 2,2':6',2"-Terpyridin-Synthese aus 2-Acetylpyridin (**74**) über ein Enaminon-Intermediat (**76**)^[212]

Motiviert durch die Hantzsch-Synthese entwickelte Kröhnke ein mehrstufiges Kondensationsverfahren zur Erhöhung der Ausbeute und Verbesserung der

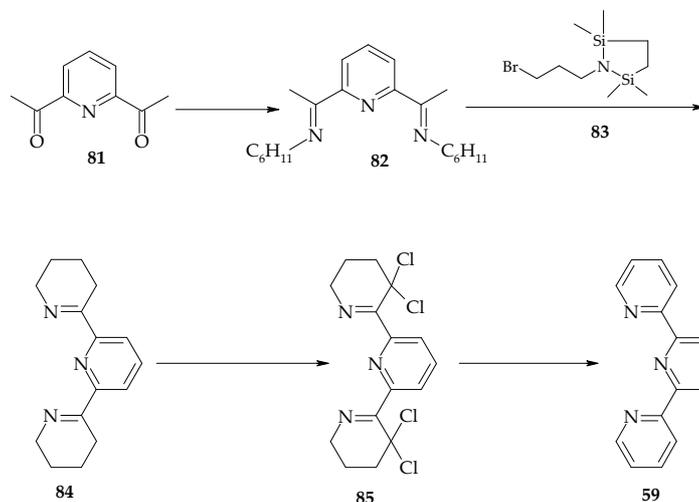
Produktspezifität von Oligopyridinen^[181e]. Dieses bestand aus einer Aldolkondensation von 2-Acetylpyridin oder seinen substituierten Derivaten (**77**) mit einem Aldehyd in einem basischen wässrigen oder alkoholischen Medium zu einem α,β -ungesättigten Keton oder Enon (**78**). Nach einer nachfolgenden Michael-Addition zum 1,5-Diketon (**79**), folgte ein Ringschluss mit Ammoniumacetat zu einem Dihydropyridin, welches zum Schluss zum gewünschten Tpy (**80**) oxidiert wurde (Schema 24). Die Herstellung von symmetrischen und unsymmetrischen 2,2':6',2"-Terpyridinen mit mäßiger bis guter Ausbeute ist ein Vorteil dieser mehrstufigen Syntheseroute. Dagegen setzt diese Methode voraus, dass die R²-Gruppe ein aromatischer Substituent sein muss. Ein weiterer Nachteil ist, dass einige funktionelle Gruppen im Rahmen der Reaktionsbedingungen nicht toleriert werden.



Schema 24: Mehrstufige Synthese von funktionalisiertem 2,2':6',2"-Terpyridin (**80**) und seinen Derivaten aus 2-Acetylpyridin oder dessen substituierten Derivaten (**77**) über ein Enon (**78**) und ein 1,5-Diketon (**79**)^[212]

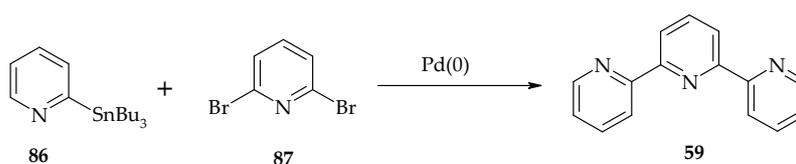
Eine ähnliche Strategie zur Synthese von substituierten Terpyridinen aus den entsprechenden 1,5-Dionen und Hydroxylamin wurde von Potts *et al.* entwickelt^[213]. Eine neue Kondensationssynthesestrategie, welche aber nur auf leichte Substituenten wie Wasserstoffatome (Schema 25) beschränkt ist, wurde zur Herstellung von symmetrischen 2,2':6',2"-Terpyridinen (**59**) entwickelt^[214]. Hier wurde das 2,6-Diacetylpyridin (**81**) mit einem Cyclohexylamin in Benzol unter Rückflussbedingungen zum 2,6-Bis(N-cyclohexylacetamidoyl)pyridin (**82**) quantitativ umgesetzt. Das Tetrahydropyridin (**84**) wurde in einer Cyclisierung des Bisimins (**82**) mit dem ethylentetramethylsilylgeschützten 3-Brompropylamin (**83**) durch einen α -Alkylierungs-, N-Entschützungs- und Transaminierungsschritt hergestellt. Die Tetrachlorierung von **84** wurde durch eine Reaktion mit N-Chlorsuccinimid (NCS) in Tetrachlorkohlenstoff bei Raumtemperatur erreicht. Die Tetrachlorzwischenstufen (**85**) wurden nicht isoliert, sondern mit Natriummethanolat in Methanol bei

Raumtemperatur direkt zu den gewünschten Terpyridinen (**59**) umgesetzt. Trotz der erreichten hohen Ausbeuten wurde diese Methode als aufwändig (8-stufig) und als sehr kostspielig bezeichnet.



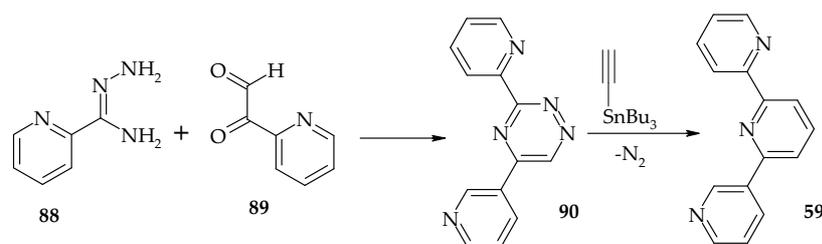
Schema 25: Mehrstufige Synthese von Terpyridinen (**59**)^[214]

Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen wurden ebenfalls für die Synthese von Tpy eingesetzt. Stille *et al.* entwickelten eine Pd(0)-katalysierte Kopplungsreaktion, bei welcher eine Organozinn- (**86**) und eine Bromverbindung (**87**) zu Tpy (**59**) umgesetzt wurden (Schema 26)^[215]. Der Vorteil dieser Methode war, dass viele Substituenten wie Nitro-, Carboxylat-, Carbonyl-, Cyano- oder Pyridin-N-Oxid-Gruppen durch die Reaktionsbedingungen nicht beeinflusst wurden.



Schema 26: Pd(0)-katalysierte Kopplungsreaktion zur Synthese von 2,2':6',2''-Terpyridin (**59**)^[215]

Das bekannte zweistufige Sauer-Verfahren wurde von Sauer *et al.* auch zur Synthese von Tpy (**59**) eingesetzt. In wässrigem Ethanol führte zunächst eine regioselektive Cyclokondensation von einem Carboxamidrazon (**88**) mit einem α -Pyridylglyoxal (**89**) bei Raumtemperatur zu einem 3,5-Di-(pyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazin (**90**), welches anschließend beim Erhitzen in 1,2-Dichlorbenzol durch eine inverse Diels-Alder-Reaktion mit Norborna-2,5-dien oder Ethinyltributylstannan zu dem 2,2':6',2''-Terpyridin (**59**) umgesetzt wurde (Schema 27)^[216].



Schema 27: Zweistufige Terpyridin-Synthesestrategie von Sauer^[216]

Synthesen von Pyridinliganden sind seit langem bekannt, erfordern jedoch häufig eine größere Zahl an Reaktionsschritten. Aus diesem Grund ist der Bedarf nach Prozessverbesserungen durch innovative Synthesestrategien und dem Einsatz effizienter Katalysatoren nach wie vor groß.

2.3.3 Synthese von Propargylaminen

Propargylamin ist ein wichtiger Baustein bei der Synthese von Heterozyklen wie Pyridinen, Pyrrolidinen, Oxazolen, Pyrrolen und weiteren zahlreichen stickstoffhaltigen Verbindungen^[217]. Propargylamin-Derivate sind attraktive Moleküle für die Wirkstoffherstellung in der Pharmaforschung. Beispielsweise werden einige dieser Derivate wie Rasagilin (**91**) und Selegilin (**92**) als Pharmaka zur Behandlung der Parkinson-Krankheit verwendet (Abbildung 4)^[218]. Zudem werden bei der Totalsynthese von zahlreichen Pflanzenpestiziden (Herbizide und Fungizide) Propargylamine als Bildungsblock eingesetzt^[217e]. Außerdem weisen einige Propargylamin-Derivate, wie β -Lactame, Oxotremorin-Derivate, konformationseingeschränkte Peptide und Isostere, selbst auch interessante biologische Eigenschaften auf^[219].

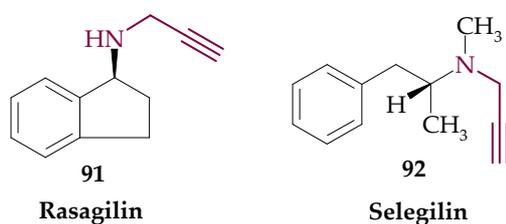
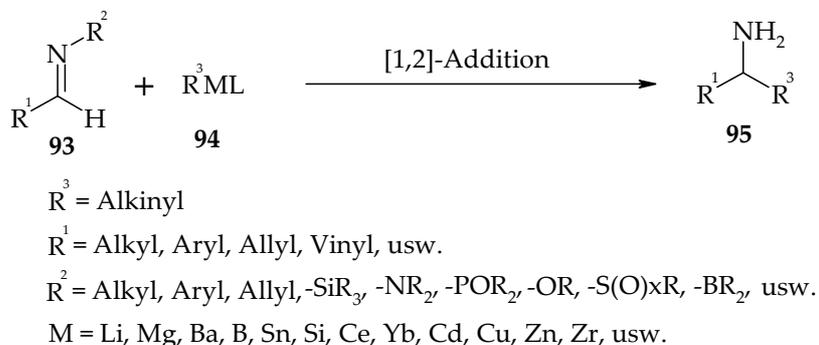


Abbildung 4: Beispiele für bekannte Pharmaka mit Propargylamingerüst^[218]

Propargylamine sind für viele weitere Anwendungsfelder der Chemie von großer Bedeutung. Dieses hat dazu beigetragen, dass die Suche nach zuverlässigen Verfahren für die Bereitstellung dieser wichtigen Synthesebausteine ein aktuelles Thema in der Synthesechemie ist.

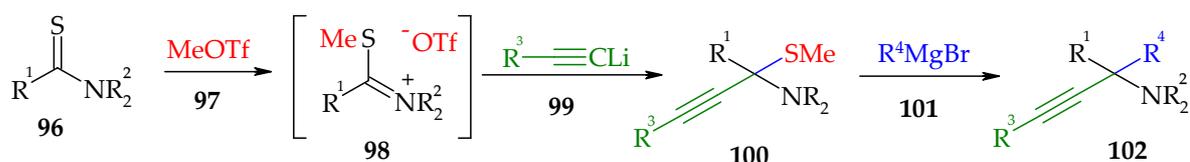
Propargylamine (**95**) wurden traditionell durch einen nukleophilen Angriff des Lithiumacetylids oder von Grignard-Reagenzien (**94**) auf Imine oder deren Derivate (**93**) synthetisiert. Hierbei wurde auf die Reaktivität der Imin-Gruppe gesetzt, um entsprechende neue C-C-Verbindungen durch eine 1,2-Addition zu erzeugen (Schema 28)^[220].



Schema 28: Nukleophile 1,2-Addition zur Synthese von Aminen bzw. Propargylaminen^[220]

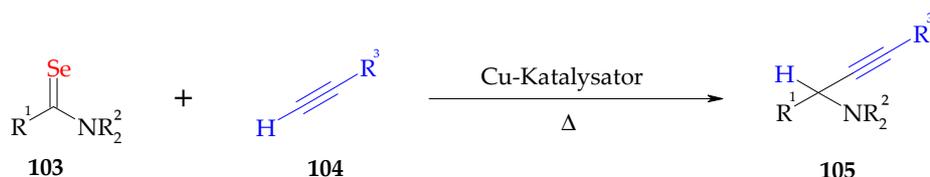
In der Hoffnung effizientere und praktischere Methoden zur Herstellung von Propargylaminen zu finden, wurde eine Reihe von Syntheseverfahren aus dieser Standardsynthesestrategie abgeleitet.

Zunächst haben Murai *et al.* eine mehrstufige sequentielle Reaktion entwickelt, bei der Organolithium- (**99**) und -magnesium-Reagenzien (**101**) mit einem *in-situ* erzeugten Thioiminiumsalz (**98**) zu tertiären Propargylaminen (**102**) umgesetzt wurden (Schema 29)^[221]. Allerdings verschärfte der Einsatz von mehreren metallorganischen Reagenzien die Empfindlichkeit dieser Synthesemethode.



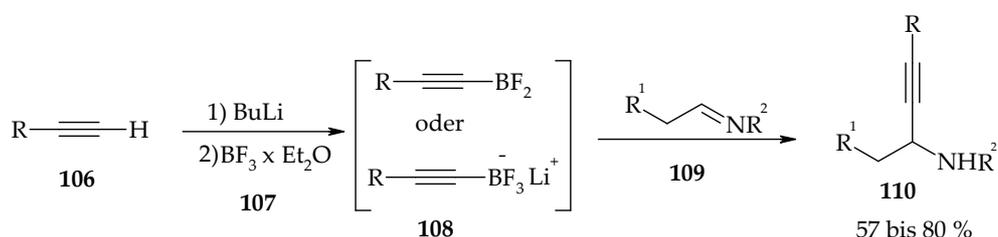
Schema 29: Mehrstufige Synthese von substituierten Propargylaminen (**102**) durch sequentielle Reaktionen von *in-situ* erzeugten Thioiminiumsalzen (**98**) mit Organolithium- (**99**) und -magnesium-Reagenzien (**101**)^[221]

Mit dem Verzicht auf das Grignard-Reagenz und durch den Einsatz eines Cu-Katalysators versuchten Mitamura *et al.* diese klassische Methode zu verbessern. Sie entwickelten die kupferinduzierte Selen-Eliminierung eines Selenamids (**103**) und seiner Insertionsreaktion in eine acetylenische C-H-Verbindung (**104**) zu den entsprechenden Propargylamin-Derivaten (**105**) (Schema 30)^[222].



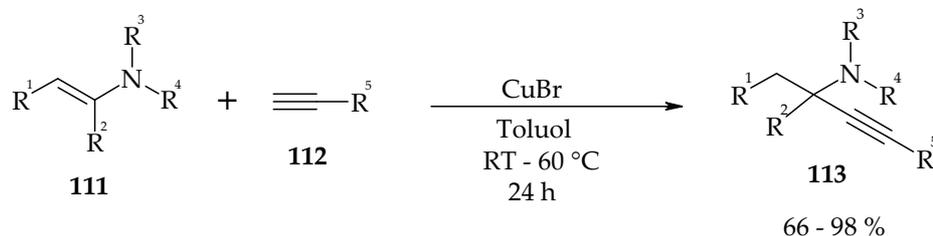
Schema 30: Propargylamin-Synthese aus Selenamiden unter Rückfluss-Bedingungen^[222]

In einer umgekehrten Synthesestrategie versuchten Bloch *et al.* die Alkinverbindung als erstes zu aktivieren, um eine höhere Reaktivität zu erreichen. In Anwesenheit eines Bortrifluorid-Diethylether-Komplexes (107) wurde das aktivierte Monolithiumacetylid (108) mit einem Aldimin (109) zu den entsprechenden Propargylaminen (110) in mäßiger Ausbeute umgesetzt (Schema 31)^[223].



Schema 31: Klassische Propargylaminsynthese durch eine C-H-Aktivierung^[223]

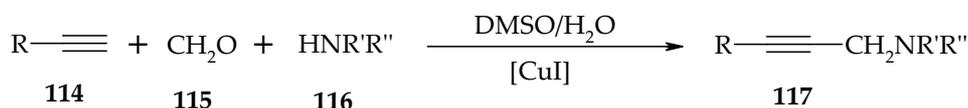
Trotz aller Versuche waren durch solche Synthesestrategien nur bestimmte Propargylamin-Derivate zugänglich. Das motivierte Koradin *et al.* eine Kupfer(I)-katalysierte Propargylaminsynthese zu veröffentlichen. Eine Reihe von funktionalisierten Alkinen (112) mit einer zusätzlichen Doppelbindung, Methoxy-, Nitril-, Chlorid-, Silyloxy-, Azetal- oder Silyl-Gruppen wurden untersucht (Schema 32)^[224]. Diese Synthesestrategie setzte sich aufgrund ihrer milden Reaktionsbedingungen und besseren Ausbeuten bei der Darstellung vieler Propargylamin-Derivate durch.



Schema 32: Kupfer(I)-katalysierte Synthese von substituierten Propargylaminen durch Addition von Alkinen mit Enaminen^[224]

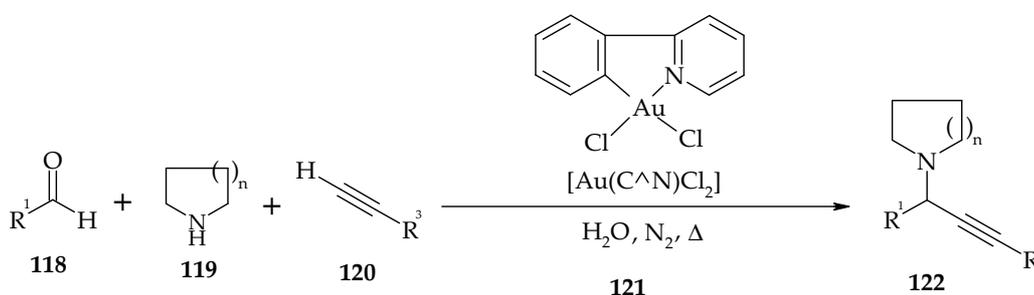
Eine attraktive und aktuellere Synthesestrategie zur Darstellung von Propargylamin-Derivaten stellt die klassische Mannich-Reaktion dar^[225]. Eine

Dreikomponentenreaktion zwischen einem terminalen Alkin (**114**), Formaldehyd (**115**) und einem sekundären Amin (**116**) führt in Anwesenheit von Kupfer(I)-iodid zum Propargylamin-Derivat (**117**) (Schema 33)^[225]. Der auch „A³-Reaktion“ genannte Reaktionstyp ermöglicht somit die Synthese von komplexen Molekülen in nur einem Reaktionsschritt.



Schema 33: Klassische Mannich-Reaktion (A³-Reaktion) zur Synthese von substituierten Propargylaminen^[225]

Somit hat sich die A³-Reaktion als neuer und schwer ersetzbarer Syntheseweg für die Propargylaminsynthese etabliert. Ihre Anwendbarkeit wird noch immer durch den Einsatz und die Untersuchung neuer Katalysatoren erweitert. Auch homogene Katalysatoren wurden bei der Synthese von neuen Propargylamin-Derivaten durch Einsatz der A³-Reaktion auf ihre Effizienz hin überprüft. Lo *et al.* verwendeten zum Beispiel einen Goldkomplex als homogenen Katalysator für die Propargylaminsynthese (Schema 34)^[226].



Schema 34: Beispiel für eine A³-Reaktion mit einem homogenen Goldkatalysator ([Au(C[^]N)Cl₂)]^[226]

Weiterhin untersuchten sie die Produktbildung in Abhängigkeit von der Reaktionszeit, um bessere Prozessbedingungen zu finden. Es wurde festgestellt, dass eine optimale Produktausbeute im Batchansatz erst nach mehreren Reaktionsstunden erreicht werden konnte (Abbildung 5)^[226].

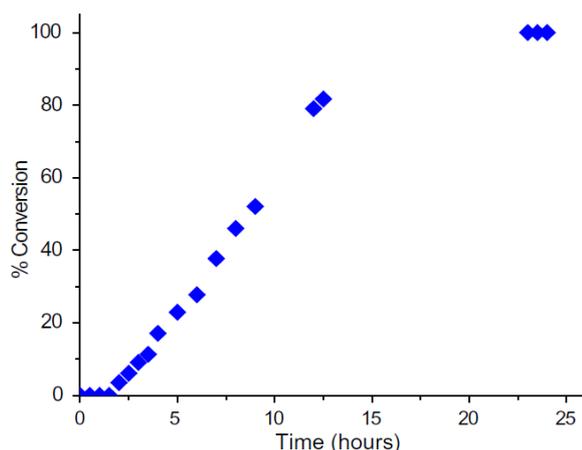
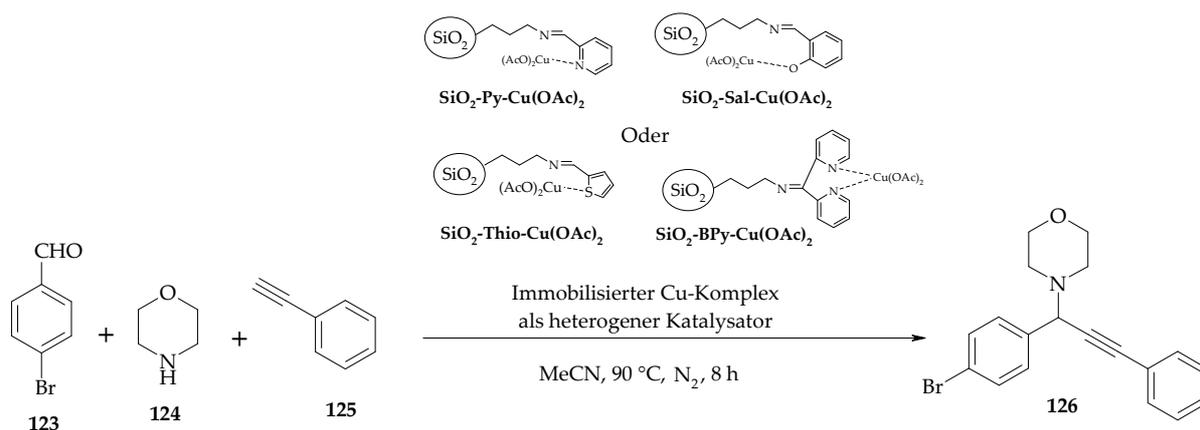


Abbildung 5: Reaktionsprofil der $[\text{Au}(\text{C}^{\wedge}\text{N})\text{Cl}_2]$ -katalysierten A^3 -Reaktion von Benzaldehyd, Piperidin und Phenylacetylen^[226]

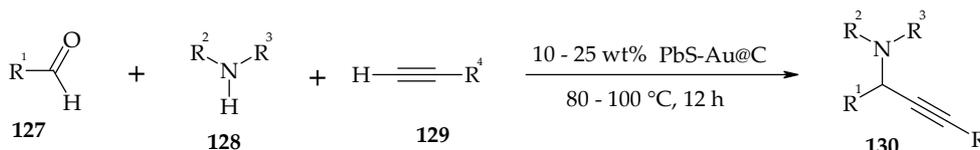
Eine erfolgreiche Katalysatorrückgewinnung stellte neben den langen Reaktionszeiten eine neue Herausforderung für die Optimierung der A^3 -Reaktion dar. Außer Metallsalzen, die schwer zurückzugewinnen waren, und homogenen Katalysatoren wurden auch Versuche an heterogenen Katalysatoren durchgeführt, um Propargylamine herzustellen. In diesem Zusammenhang haben Likhar *et al.* eine Eintopfsynthese von Propargylamin-Derivaten an einem immobilisierten Cu-Komplekxkatalysator untersucht. Der Cu-Komplex mit Pyridin- oder Bipyridin-Liganden wurde auf Silika immobilisiert und im Batch als heterogener Katalysator für die A^3 -Reaktion unter Stickstoffatmosphäre eingesetzt (Schema 35)^[227].



Schema 35: Heterogen katalysierte Dreikomponentenkopplungsreaktion in Anwesenheit eines immobilisierten Cu-Komplekxkatalysators im Batchprozess^[227]

Nach der Veröffentlichung dieser Arbeit folgten zahlreiche Studien, bei denen weitere Metallkomplexe auf verschiedenen Trägermaterialien immobilisiert oder

verankert und als heterogene Katalysatoren in der A^3 -Reaktion eingesetzt wurden. Chng *et al.* immobilisierten Bleisulfid-Gold-Partikel mit dem Sol-Gel-Verfahren auf einem Kohlenstoffpulver und setzen dieses als heterogenen Katalysator unter Rückflussbedingungen zur Synthese einiger Propargylamin-Derivate ein (Schema 36)^[228]. Obwohl die Reaktionszeiten von 24 auf 12 Stunden verringert werden konnten, wurde diese Methode wegen ihres teureren, aktiven Katalysators, bedingt durch hohen Gold-Anteil, nicht weiter optimiert.



Schema 36: Heterogen katalysierte A^3 -Reaktion an PbS-Au@C-Katalysator unter Rückflussbedingungen^[228]

Zur Optimierung der A^3 -Reaktion wurden neben diesen immobilisierten Metall-Komplexen auch dispergierte kolloidale Nanopartikel von Ni, Cu, Ag und Au als halbheterogene Katalysatoren in Batch-Verfahren eingesetzt^[229]. Bei bisherigen Untersuchungen im Batch-Verfahren zeigten Au-Nanopartikel die höchste katalytische Aktivität^[229b]. Zhou *et al.*^[230] setzten immobilisierte Silberoxid-Nanopartikel auf unterschiedlichen Materialien wie multi-walled nanotubes (MWNT), Kieselgel und Aluminiumoxid als Katalysatoren für diese Multikomponentenreaktion ein. Dabei wurde festgestellt, dass Aluminiumoxid ein geeigneter Katalysatorträger für diese Art von Nanopartikeln ist. Allerdings erfolgte eine Abnahme der Katalysatoraktivität nach wiederholtem Einsatz. Außerdem wurde eine lange Reaktionszeit von mehreren Stunden benötigt, bis höhere Umsätze erzielt werden konnten. Dagegen wurden bis heute noch keine Untersuchungen mit immobilisierten Au-Nanopartikeln zur Katalyse der A^3 -Reaktion in der Literatur veröffentlicht.

3 Aufgabenstellung und Zielsetzung

Zielstellung der vorliegenden Dissertation war die Untersuchung und Optimierung von katalysierten Multikomponentenreaktionen im Mikrodurchflussprozess am Beispiel der Synthese von Pyridin- und Propargylamin-Derivaten. Zur Entwicklung von effizienteren und neuen Synthesewegen von Feinchemikalien im Laborbereich sollte der kombinierte Einsatz von immobilisierten Metall-Nanopartikel-Katalysatoren und der Mikroreaktionstechnik untersucht werden. Als Aufgabenstellung sollte geprüft werden, ob komplexe Reaktionen in passende Mikrodurchfluss-Systeme durch Zerlegung in Teilreaktionen besser optimiert werden können. Im Rahmen dieser Arbeit soll geprüft werden, ob durch eine gezielte Optimierung der einzelnen Reaktionsschritte eine Verbesserung der Reaktivität sowie eine Prozessintensivierung der ausgesuchten Multikomponenten-Reaktionen erreicht werden kann. Gegenüber Metallsalzen sollte geprüft werden, ob immobilisierte Metall-Nanopartikel als Katalysatoren für organische Synthesen im Mikrodurchfluss-System geeignet sind. Außerdem sollte eine Einschätzung der Lebensdauer der Katalysatorsysteme erbracht werden. Des Weiteren sollte geprüft werden, ob eine in Reihe geschaltete Kombination der Clay-Katalysatoren mit immobilisierten Gold-Nanopartikeln für ausgewählte Feinchemikaliensynthesen von Vorteil sind. In diesen Zusammenhang sollte geprüft werden, ob in Mikrodurchfluss-Systemen durch eine gesteuerte Eduktführung die Selektivität verbessert werden könnte. Es sollte auch geprüft werden, ob durch ein erweitertes Prozessfenster einige nichtreaktive beziehungsweise schlechtreaktive Edukte effizienter eingesetzt werden können. Durch eine gezielte Änderung des stöchiometrischen Verhältnisses der eingesetzten Reaktanten soll geprüft werden, ob ein Einfluss auf die Selektivität erreicht werden kann.

Für die Bearbeitung der Aufgabenstellung sollte zunächst die nasschemische Herstellung von Metall-Nanopartikeln aus verschiedenen Precursoren erfolgen. Ihre katalytische Aktivität als halb-heterogener Katalysator sollte zuerst an einer Farbstoff-Oxidationsreaktion im konventionellen Ansatz (Batchverfahrensweise) untersucht werden. Es sollten sowohl monometallische als auch bimetalliche Nanopartikel als wässrige, kolloidale Lösungen auf mögliche katalytische Aktivität hin

untersucht und verglichen werden. Die katalytisch aktiven Metall-Nanopartikel sollten dann mittels UV/Vis-Spektralphotometrie, Rasterelektronenmikroskopie und differentieller zentrifugaler Sedimentationsspektroskopie charakterisiert werden.

Eine Immobilisierung dieser Metall-Nanopartikel auf verschiedenen, porösen Metalloxid-Trägermaterialien ermöglichte ihren Einsatz als Festbettkatalysator im Mikrodurchflussreaktor. Ein einfaches Mikrodurchflusssystem sollte für diese Untersuchung entwickelt werden. Wie im Batchprozess sollte auch hier die katalytische Aktivität der Metall-Nanopartikel an der Farbstoff-Oxidation jedoch auch in Abhängigkeit von weiteren Prozessparametern wie der Volumenflussrate, der Temperatur und der Katalysatorbeladung untersucht werden.

Eine anspruchsvolle, katalytische Anwendung dieser immobilisierten Metall-Nanopartikel ist die Untersuchung einer mehrphasigen organischen Reaktion. Zu diesem Zweck sollte ein modulares mehrstufiges Mikrodurchflusssystem für organische Gas-Flüssig-Feststoff-Reaktionen realisiert werden. Im modularen Versuchsaufbau sollte mittels einer Spritzenpumpe die Eduktlösung in einen geeigneten Mikro-Mischer gefördert werden, um einen kontinuierlichen Mikrodurchflussprozess zu gewährleisten. Die vermischten Reaktionslösungen sollten anschließend dem ersten Festbettkapillarreaktor zugeführt werden. In der ersten Prozesskapillare sollte eine geeignete Katalysatorschüttung für die Kondensationsreaktion zur Verfügung gestellt werden. Im Anschluss an den ersten Festbettkapillarreaktor sollte, bei entsprechendem Bedarf, Druckluft in das System eingeleitet werden. Somit sollte eine Gas-Flüssig-Reaktionsmischung im zweiten Festbettkapillarreaktor erreicht werden. Der zweite Festbettkapillarreaktor sollte mit der zu untersuchenden Katalysatorschüttung aus immobilisierten Metall-Nanopartikeln sowie dem passenden Trägermaterial gefüllt werden. Die Temperaturen der Festbettkapillarreaktoren und der Luftdruck im gesamten Durchflusssystem sollte mit Hilfe von Druck- und Temperatursensoren überwacht werden. Die Heizleistung und die Förderrate sollten mit einer geeigneten Software gesteuert und unabhängig voneinander überwacht werden. In diesem Mikroreaktionsaufbau sollte zunächst eine zweistufige, katalysierte Synthese von substituierten α -Pyridinen untersucht werden. Eine Reaktionsoptimierung sollte für

jeden Reaktionsschritt, um eine möglichst hohe Prozesseffizienz zu erreichen, erfolgen. In diesem Zusammenhang sollten in der ersten Prozessstufe verschiedene, saure Feststoff-Katalysatoren für die Enamin-Synthese untersucht werden. In der zweiten Prozessstufe sollte die *in-situ*-Umsetzung der gebildeten Zwischenprodukte (Enamine) zu den erwünschten α -Pyridinen stattfinden. Eine Evaluierung und ein Vergleich der katalytischen Aktivität verschiedener, immobilisierter Metall-Nanopartikel sollte in dem zweiten Festbettkapillarreaktor erfolgen. Dabei sollte der Einfluss von zahlreichen, verschiedenen Prozessparametern wie Flussrate/Verweilzeit, Reaktionstemperaturen, Druck oder Art der Lösungsmittel auf die Selektivität der Katalysatoren genauer untersucht werden. Alle Produktlösungen sollten am Ausgang des Mikrodurchflusssysteme aufgefangen und offline mittels gekoppelter Gaschromatographie-Massenspektrometrie analysiert werden. Um die Daten einer Prozessintensivierung evaluieren zu können, sollte die heterogen katalysierte Synthese der α -Pyridine sowohl im Batch-Verfahren als auch im Mikrodurchflussprozess stattfinden. Abschließend sollte anhand der α -Pyridin-Synthese im Mikrodurchflussprozess die katalytische Belastbarkeit beziehungsweise Aktivitätslebensdauer der immobilisierten Metall-Nanopartikel ermittelt werden.

Die halb-kontinuierliche Betriebsführung des Mikrodurchflussprozesses sollte als Vorteil gegenüber dem Batch-Verfahren bei der Synthese von schwer zugänglichen Polypyridinliganden ausgenutzt werden. Eine kontrollierbare Edukt-Führung sollte hierbei helfen, den Einfluss des stöchiometrischen Verhältnisses der Edukte auf die Selektivität und die Produktbildung zu untersuchen. Die Reaktivität aromatischer und aliphatischer bis-Ketone sollte verglichen werden. Außerdem sollte der Einsatz von weiteren Bausteinen für die Synthese von hochwertigen und neuen Polypyridinliganden untersucht werden. Da Polypyridine im Allgemeinen einen hohen Siedepunkt besitzen, sollte die Charakterisierung der Reaktionsprodukte mittels gekoppelter Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie erfolgen. Des Weiteren zeigten sich eine zusätzliche Überprüfung der Produktreinheit sowie eine Identifizierung der gewünschten Polypyridinliganden mittels Kernspinresonanzspektroskopie als notwendig.

Die Kombination aus immobilisierten Metall-Nanopartikeln und dem Mikrodurchflusssystem sollte ebenfalls für die Synthese von Propargylamin-Derivaten verwendet werden. Die ausgewählte Multikomponenten-A³-Reaktion sollte zu einem zweistufigen Prozess zerlegt werden. Jede dieser zwei Prozessstufen sollte unabhängig von der anderen optimiert werden, um eine Unterdrückung unerwünschter Nebenreaktionen sowie eine Verkürzung der langen Reaktionszeiten zu erreichen. Beispielhaft sollte untersucht werden, ob der in der herkömmlichen Synthese notwendige, stöchiometrische Überschuss an Aldehyd unter den Standard-A³-Reaktionsbedingungen möglicherweise eingespart werden kann. Weitere Prozessparameter wie die Katalysatorbeladung sollten angepasst werden, um höhere Ausbeuten erzielen zu können. Weiterhin sollte die Reaktivität schwach reaktiver Edukte, wie beispielsweise die der azyklischen Amine, untersucht werden. Unterschiedliche Bildungsblöcke sollten für die Synthese von neuen und interessanten Propargylamin-Derivaten im Mikrodurchflussprozess untersucht werden. Zur Produktaufreinigung sollte die Flash-Chromatographie eingesetzt werden. Alle synthetisierten Propargylamin-Derivate sollten nach der chromatographischen Trennung mittels UV-Vis-, FT-IR-, FT-Raman- und NMR-Spektroskopie sowie hochauflösender Massenspektrometrie analysiert werden.

4 Experimenteller Teil – Materialien, Methoden und Versuchsdurchführung

4.1 Materialien

In den letzten Jahren erlebten anorganische Feststoffe als Reaktionshilfsmittel in der organischen Synthesechemie ein steigendes Interesse^[231]. Es gab sogar Behauptungen, dass die Zukunft der organischen Chemie von solchen heterogenen Reaktionshilfsmitteln, auf Grund bestimmter spezifischer Vorteile an ihren Oberflächen, bestimmt wird^[231]. Einige dieser vielversprechenden Materialien und katalytischen Substanzen wie Montmorillonit und Molekularsiebe wurden in dieser Arbeit verwendet und sollen hier kurz vorgestellt werden.

4.1.1 Montmorillonit

Montmorillonit ist der Hauptbestandteil des Tongesteins Bentonit, benannt nach einer Tonlagerstätte bei Montmorillon in Südfrankreich. Montmorillonit-Materialien treten reichlich in der Natur auf. Ihre hohen spezifischen Oberflächen, Sorptions- und Ionenaustausch-Eigenschaften werden seit Jahrzehnten für katalytische Anwendungen genutzt. Montmorillonit-Katalysatoren haben ein breites Funktionsspektrum, darunter **(a)** die Verwendung als katalytisch aktive Komponente (in der Regel als feste Säuren), **(b)** als bifunktionelles oder inertes Trägermaterial, **(c)** als Füllstoff, um heterogene Katalysatoren mit den erforderlichen physikalischen Eigenschaften (zum Beispiel Abriebfestigkeit, Dichtheit, spezifische Wärmekapazität usw.) zu erzeugen^[232].

Montmorillonit-Mineralien bestehen aus Schichtsilikaten. Sie sind kristalline Materialien mit einer sehr geringen Partikelgröße von 150 bis weniger als 1 μm in der kolloidalen Form. Generell weisen diese anorganischen Materialien zwei Grundbausteine auf, tetraedrische und oktaedrische Schichten, welche bei diesem Tonmineral üblich sind. Die Abstände zwischen den Schichten variieren zwischen ~ 10 und 15 \AA und sind allgemein von der Art der austauschbaren Kationen und der relativen Luftfeuchtigkeit abhängig. Smektite wurden in vier Untergruppen unterteilt, die sich durch die Art der oktaedrischen Schicht (dioktaedrisch oder trioktaedrisch) und die vorwiegende Position der

Schichtladungszentren (oktaedrisch oder tetraedrisch) unterscheiden. Montmorillonit- und Beidellit-Gruppen sind dioktaedrische Smekтите mit einer Schichtladung überwiegend in den oktaedrischen und tetraedrischen Stellen. Die Montmorillonit-Gruppe wird durch die folgende Summenformel dargestellt: $(M_x^+)^{ex}[(Si_8)^{tet}(M(III)_{4-x}M(II)_x)^{oct}O_{20}(OH)_4]^{x-}$. Dabei entspricht M_x^+ dem austauschbaren Kation, welches in der Zwischenschicht vorhanden ist (zum Beispiel Na^+). $M(III)_{4-x}$ und $M(II)_x$ sind die nichtaustauschbaren, oktaedrisch koordinierten, drei- und zweiwertigen Kationen (zum Beispiel Al^{3+} und Mg^{2+}) mit jeweils einer Schichtladung zwischen $0,5 < x < 1,2$. Montmorillonit ist das wichtigste Smektit-Material, das für katalytische Applikationen verwendet wird. Eine hohe Kationenaustauschkapazität (KAK) und gute Quelleigenschaften erlauben die Herstellung einer Vielzahl von katalytisch aktiven Montmorillonit-Materialien, die zum Beispiel saure Kationen, Metallkomplexe, photokatalytisch aktive Kationen und vieles mehr beinhalten^[233].

Der Einsatz von Montmorillonit erfolgte am häufigsten als Brønstedt-Säure-Katalysator, bei dem die austauschbaren Kationen entweder Protonen oder Kationen mit polarisierender Wirkung, wie zum Beispiel Al^{3+} , Cr^{3+} oder Fe^{3+} , sind. Die Stellen der Säureaktivität hängen vom Typ der vorhandenen Zwischenschichtkationen ($H_3O^+ > Al^{3+} > Ca^{2+} > Na^+$) ab. Allgemein führt ein höherer Säuregrad zu einer höheren katalytischen Aktivität und zu schwacher Produktselektivität. Eine Kontrolle der Stärke von den Säurestellen durch die Auswahl der Zwischenschichtkationen zeigte sich für das "Fine-Tuning" der Katalysatorselektivität als zweckmäßig. Die Behandlung von Montmorilloniten mit Mineralsäuren unter harten Bedingungen, wie zum Beispiel beim Rückflußkochen, führt zu einem Auslaugen von Aluminium und einem geringen Siliziumverlust. Dies führt einerseits zu einer Zunahme der spezifischen Oberflächen und der Konzentration von schwach sauren Gruppen, andererseits führt es auch zu einer Abnahme der Konzentration von stark sauren Gruppen. Sauer gewaschene Montmorillonite sind besonders für katalytische Anwendungen nützlich, bei denen nur geringe Säurestellen gefragt sind und bei denen starke saure Gruppen zu einer schwächern Selektivität führen können. Aufgrund der mittleren Schichtladung sind beim Montmorillonit ein nahezu uneingeschränktes Kationenaustausch- und Interkalationsvermögen mit einem hohen Quellvermögen kombiniert, was diesem

Mineral eine herausgehobene Stellung unter den Tonmineralen verleiht. Diese spiegelt sich in vielen technischen Anwendungsmöglichkeiten für natürlichen, alkalisch oder sauer aktivierten Montmorillonit wider. In der Bauchemie wird das Schichtsilicat als rheologisches Additiv für mineralische Bindemittelsysteme (Mörtel, Zement, Beton) oder lösemittelhaltige Systeme wie Bautenfarben und -lacke, als Thixotropierungsmittel (Stützflüssigkeit bei Bohrungen, „Bohrspülung“) sowie als Dichtungsmittel jeglicher Art (natürlicher Baustoff) eingesetzt. Montmorillonit oder Bentonit findet weiterhin Anwendung in der Landwirtschaft und Lebensmitteltechnologie (Filtermaterial), als Zusatz für Humus und Kompostierung, Binde- und Bleichmittel für Öle (Raffination) oder Katzenstreu^[234].

Ein weiteres interessantes Einsatzgebiet für das säureaktivierte Tonmineral ist die Katalyse in der Mineralöl- und chemischen Industrie. In der organischen Synthese wird Montmorillonit für sauer heterogen katalysierte Reaktionen sowie für Öl- und chemische Umwandlungsreaktionen eingesetzt. Durch Imprägnieren von säuremodifiziertem Montmorillonit K10 mit Fe(III)- und Cu(II)-Nitrat (Clayfen, Claycop) werden redoxaktive Katalysatoren für organische Reaktionen erhalten. Montmorillonit K10 ist ein fester, saurer Katalysator der Reihe K5, K10, K20 und K30 (*Süd Chemie AG, Moosburg*). Er wird aus bayerischem Rohton (Ca-Bentonit) durch Säurebehandlung gewonnen und kommerziell vertrieben (*Fluka*). Der Aktivierungsprozess verläuft bei Siedetemperatur unter Variation der HCl-Konzentration und Reaktionszeit, wobei die Produkte K5 bis K30 mit unterschiedlich anteiliger Brønstedt-/Lewis-Säure-Acidität entstehen.

Das verwendete Montmorillonit K10, der gebräuchlichste Vertreter dieser Serie, nimmt innerhalb der K-Serie eine Mittelstellung bezüglich der Säureaktivität ein. Brønstedt-Saure Zentren im K10 sind freie Defekt-SiOH⁻ (schwach sauer) und SiOH-Gruppierungen mit Wasserstoffbrückenbindungen an den amorphen Randbereichen sowie hydratisierte Kationen im Zwischenschichtraum. Zur Lewis-Acidität beitragende Gruppen sind strukturelle AlOH an der Oktaederschicht des Netzwerks und eventuell vorhandene Fe³⁺-Ionen in der Zwischenschicht, wobei hier ein Maximum der Lewis-Säurestärke durch Dehydratisierung („freie“ Fe³⁺-Ionen) erreicht wird. Durch die Säurebehandlung resultieren also zwei aktive „Oberflächen“

(Zwischenschichtraum und amorphe Randzonen) mit unterschiedlichem Säuretyp und -stärke sowie unterschiedlicher Zugänglichkeit. Diese anteilige Verteilung von Brønstedt- und Lewis-Acidität ist in starkem Maße abhängig vom Hydratationszustand der Zwischenschichtkationen^[235]. Die Oberflächenacidität von Alumosilicaten ist qualitativ und quantitativ erfassbar durch das Adsorptionsverhalten ausgewählter Moleküle (Ammoniak, Acetonitril, Pivalonitril) an die Oberfläche. Während durch Chemisorption von NH_3 die Gesamtanzahl der aciden Zentren der inneren und äußeren Oberfläche bestimmbar ist (K10 : 0,2 mmol/g)^[236], werden durch geeignete Wahl von Adsorbentien exponierte Lagen acider Gruppen der äußeren Oberfläche von den schwerer zugänglichen Zentren der inneren Oberfläche unterschieden. Die Gegenwart von Al^{3+} - und Fe^{3+} - Ionen in der Zwischenschicht lässt sich mittels einer für quellfähige Schichtsilicate charakteristischen Größe, der Kationenaustauschkapazität (KAK), nachweisen. Das Austauschvermögen gegen NH_4^+ -Kationen (NH_4Cl -Methode) wird durch die unterschiedliche Selektivität der Ionen für den Zwischenschichtraum beeinflusst. Hierbei spielen vor allem Ladung und Hydratationsenthalpie der Kationen ($\text{Al}^{3+} > \text{Mg}^{2+} > \text{Ca}^{2+} > \text{NH}_4^+ = \text{Na}^+ > \text{K}^+$) für die Affinität an die Silicatschichten die entscheidende Rolle.

Die bereits erwähnten hervorragenden Eigenschaften des Montmorillonits werden für die katalysierte Kondensationsstufe von mehrstufigen organischen Reaktionen eingesetzt^[237].

4.1.2 Molekularsieb

Zeolithe sind die am meisten verwendeten katalytischen Feststoffe in chemischen Prozessen. Sie sind kristalline mikroporöse Materialien, die sich als Katalysatoren für Ölraffinerien und organische Synthese in der Produktion von Fein- und Spezialchemikalien, insbesondere wenn es um Moleküle mit kinetische Durchmesser^[238] unter 10 Å geht, äußerst erfolgreich durchgesetzt haben. Der Grund für diesen Erfolg in der Katalyse ist folgenden besonderen Eigenschaften zu verdanken^[239]. **(1)** Zeolithe weisen eine hohe spezifische Oberfläche und Adsorptionskapazität auf. **(2)** Die Adsorptionseigenschaften der Zeolithe können kontrolliert werden und sie können von hydrophoben in hydrophilen Materialien umgewandelt werden. **(3)** Aktive Zentren, wie zum Beispiel Säuregruppen, können

generiert und ihre Stärke und Konzentration für bestimmte Anwendungen auch angepasst werden. **(4)** Die Größe ihrer Kanäle und Kavitäten sind im typischen Größenbereich vieler Moleküle (3 - 12 Å). Ein starkes elektrisches Feld in diesen Mikroporen ist zusammen mit einer elektronischen Einbindung von Gast-Molekülen für eine Voraktivierung verantwortlich^[240]. **(5)** Ihre komplizierte Kanalstruktur erlaubt den Zeolithen, verschiedene Arten von Formselektivität zu bewirken. Die Reaktanten und Übergangszustände einer bestimmten katalytischen Reaktion können an Zeolith-Oberfläche unabhängig von einander aktiviert werden um unerwünschte Reaktionen zu vermeiden. **(6)** All diese Eigenschaften, die von zentraler Bedeutung in der Katalyse sind, veranschaulichen die Eignung von Zeolithen als attraktives Wahlmaterial für viele chemische Prozesse auch wegen der besonderen thermischen und hydrothermischen Stabilität gegenüber Wärme, Dämpfen und chemischen Angriffen^[241].

Die Kristallgitter der Zeolithen bauen sich aus $(\text{Si}, \text{Al})\text{O}_4$ -Tetraeder auf, die über Sauerstoffbrücken verknüpft sind^[242]. Dabei entsteht eine räumliche Anordnung gleichgebauter (Adsorptions-)Hohlräume, die über untereinander gleich großen Fenstern (Porenöffnungen) beziehungsweise Kanälen zugänglich sind. Ein derartiges Kristallgitter ist in der Lage, als Sieb zu wirken, welches Moleküle mit kleinerem Querschnitt als die Porenöffnungen in die Hohlräume des Gitters aufnimmt, während größere Moleküle nicht eindringen können. Molekularsieb oder auch kurz Molsieb ist die Bezeichnung für natürliche und synthetische Zeolithen, die ein starkes Adsorptionsvermögen für Gase, Dämpfe und gelöste Stoffe mit bestimmten Molekülgrößen haben. Durch eine geeignete Wahl des Molekularsiebes ist es möglich, Moleküle verschiedener Größen zu trennen. Auch andere Materialien wurden als Molekularsiebe eingesetzt, jedoch war die technische Anwendung bis heute noch nicht erfolgreich.

Die Molekularsiebe weisen eine große innere Oberfläche (600 – 700 m²/g) auf und haben einheitliche Porendurchmesser, die in der Größenordnung von Moleküldurchmessern liegen. Das Molekularsieb Zeolith A z.B. hat eine Porenweite von 3 Å = 0,3 nm. In diese Poren können somit nur Moleküle hineingelangen, die einen kleineren (wirksamen) Durchmesser als 0,3 nm haben. Mit Molekularsieben

können Gase und Lösungsmittel dynamisch getrocknet, Gemische von geradkettigen und verzweigten Alkanen getrennt oder Wasser enthärtet werden. Molekularsiebe, die Stickstoff aufnehmen, wirken in medizinischen Sauerstoffkonzentratoren über Druckwechsel-Adsorption^[243].

Handelsüblich sind Molekularsiebe in gepulverter, Stäbchen- oder Perlform. Die gängigsten Porenweiten sind 3 Å, 4 Å, 5 Å und 10 Å. Stäbchen- und perlförmige Molekularsiebe sind auch mit Feuchtigkeitsindikator zur Anzeige des Erreichens der Kapazitätsgrenze erhältlich^[244]. Zur Trocknung der meisten gängigen Lösungsmittel ist ein Molekularsieb 4 Å geeignet. Für Lösungsmittel mit relativ kleinen Molekülen (beispielsweise Methanol, Ethanol, Dichlormethan oder Acetonitril) ist die Porenweite 4 Å ungeeignet, da die Lösungsmittelmoleküle selbst in die Poren eindringen und darin befindliches Wasser wieder herausdrängen können. Für solche Stoffe verwendet man Molekularsiebe der Porenweite 3 Å. Die Adsorptionsfähigkeit des Molekularsiebs ist ihrer Porenweite proportional (Tabelle 5)^[245].

Ein weiterer Vorteil der Molekularsiebe ist, dass sie fast beliebig oft durch Erhitzen auf 350 – 400 °C regeneriert werden können. Dabei muss auf ein langsames Erwärmen geachtet werden, da das Molekularsieb ansonsten zu schnell altert oder vollständig zerstört wird. Je nach dem wie stark der absorbierte Stoff am Molekularsieb gebunden ist, muss die höchste Temperatur während des Trocknungsprozesses angepasst werden.

Tabelle 5: Adsorptionsfähigkeiten einiger bekannter Molekularsiebe^[245]

Molekularsieb-Bezeichnung	Porenweite [Å]	adsorbiert	adsorbiert nicht	Bemerkung
3A	3	NH ₃ , H ₂ O	C ₂ H ₆	geeignet zur Trocknung polarer Lösungsmittel
4A	4	H ₂ O, CO ₂ , SO ₂ , H ₂ S, C ₂ H ₄ , C ₂ H ₆ , C ₃ H ₆ , EtOH	C ₃ H ₈ und höhere Kohlenwasserstoffe	geeignet zur Trocknung apolarer Lösungsmittel und Gase
5A	5	lineare Kohlenwasserstoffe bis n-C ₄ H ₁₀ Alkohole bis C ₄ H ₉ OH, Mercaptane bis C ₄ H ₉ SH	Iso-Verbindungen, Ringe größer als C ₄	
10X	8	Verzweigte Kohlenwasserstoffe und Aromaten		geeignet zur Trocknung von Gasen
13X	10	di-n-Butylamin	tri-n-Butylamin	geeignet zur Trocknung von HMPA (Hexamethylphosphorsäuretriamid)

Molekularsiebe wurden in zahlreiche Anwendungen der organischen Chemie eingesetzt^[246]. Derartiges poröses Material eignet sich als Hilfsstoff, um lange

Reaktionszeiten bei der Enamin-Synthese zu überwinden. Das entstandene Nebenprodukt Wasser konnte mit dem verwendeten Molekularsieb abgefangen werden, um das Gleichgewicht zugunsten des erwünschten Produktes zu verschieben.

4.2 Methoden

4.2.1 Herstellung und Charakterisierung von Metall-Nanopartikel-Katalysatoren

4.2.1.1 Herstellung von kolloidalen Nanopartikel-Lösungen im mikrofluidischen Aufbau

Für die Synthese von kolloidalen Nanopartikel-Lösungen unter Mikrodurchflussbedingungen wurde ein mikrofluidischer Aufbau verwendet^[247], der aus einem statischen Chip-Mikromischer (Statmix aus Silizium/Glas, *IPHT Jena*, [Abbildung 6b](#)), einer modularen Anordnung aus PTFE-Kapillaren mit einem T-Stück und einer Verweilstrecke bestand. Variationen dieses experimentellen Aufbaus sind in den [Abbildungen 6a und 6c](#) dargestellt. Neben einem einfachen Mikromischer mit zwei Eingangskanälen wurden auch Mikromischer mit drei oder vier Flüssigkeitseinlässen zur Realisierung verschiedener Mischbedingungen während der Durchflussprozesse verwendet^[248]. Dadurch konnte die Reihenfolge der Zudosierung der Gold- und einer zweiten Metallsalzlösung in das Reduktionsmittel und die Zeit für die Zudosierung des verwendeten Tensids gewählt werden. Der überwiegend verwendete statische Mikromischer (Abmessung: 22 mm × 14 mm) besaß drei Anschlüsse (zwei Eingänge und ein Ausgang) und neun interne Mischstrukturen. Es handelte sich dabei um einen sogenannten 2+1-Mikromischer, der nach dem Split-and-Recombine-Prinzip arbeitete ([Abbildung 6b](#)). Die Chip-Kanäle hatten eine Kanalbreite von 0,2 bis 0,7 mm. Die Anordnung der Kanäle wurde für eine optimale Durchmischung der Flüssigkeit konzipiert. Die Aufspaltung des horizontalen Flusstromes in Lamellen, die Drehung dieser mittels vertikaler Strömung und die anschließende Wiedervereinigung in den Verzweigungen der Mischstrukturen führte zu einer effizienten Interdiffusion. Das Gesamtvolumen des Chips betrug ca. 8,5 μ l. Der Mikromischer konnte einen breiten Bereich an praktikablen Flussraten abdecken. Für Flussraten zwischen 5 μ l/min und 5 ml/min ergaben sich für diesen Mikromischer

Verweilzeiten zwischen 102 s und 102 ms. Dieses führte dazu, dass der Mischprozess bei höheren Flussraten innerhalb von einigen Millisekunden abgeschlossen werden konnte. Das verwendete T-Stück und die Anschlüsse bestanden aus PTFE und besaßen einen Innendurchmesser von 0,5 mm.

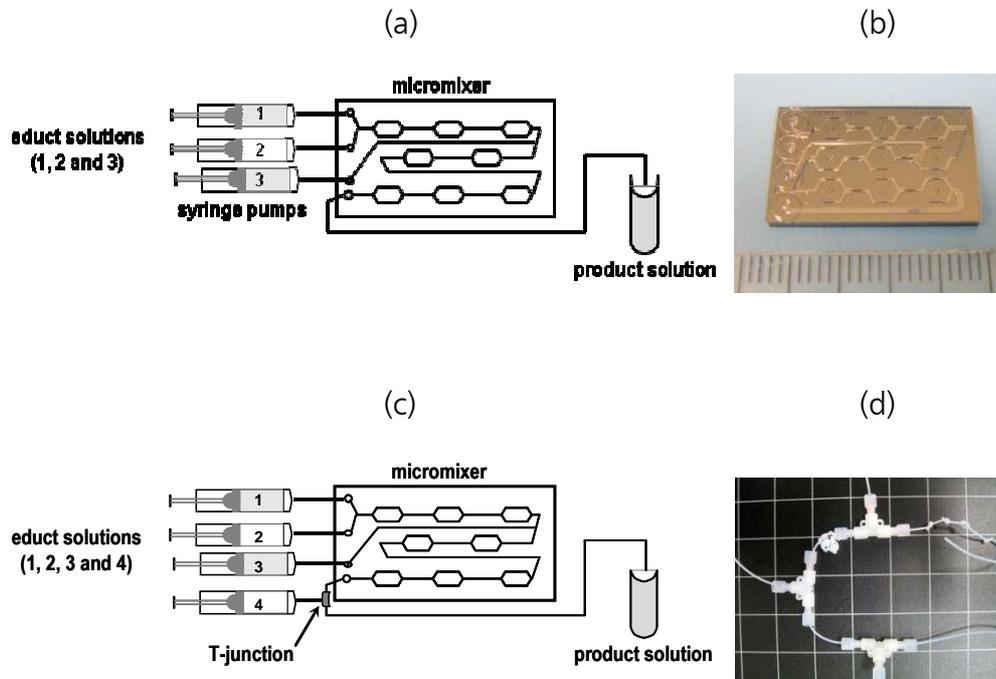


Abbildung 6: Schemata des experimentellen Aufbaus zur Herstellung von Nanopartikeln: (a) statischer 2+1-Chip-Mikromischer (drei Spritzenpumpen), (b) verwendeter Chip-Mikromischer, (c) statischer 2+1-Chip-Mischer mit zusätzlicher Verweilerschleife und T-Stück (vier Spritzenpumpen), (d) Aufbau mit drei PTFE-T-Stücken und zwei Verweilerschleifen für Versuche im mikrosegmentierten Fluss (vier Spritzenpumpen)

Durch die Verwendung des beschriebenen 2+1-Mikromischer erfolgte die Vermischung der Reaktanten in einem Zweistufenprozess innerhalb des Chips ([Abbildung 6a](#)). In der ersten Mischzone wurden die Tetrachlorogold(III)-säure-Lösungen ($c = 1$ bis 5 mmol/l) und das Reduktionsmittel Ascorbinsäure ($c = 0,1$ mol/l) zusammengemischt. In der zweiten Mischzone wurde eine Silbernitrat-Lösung oder die eines anderen Metallsalzes hinzugefügt.

Eine Modifikation des modularen Versuchsaufbaus mit dem Zweistufen-Mikromischer, einer zusätzlichen Verweilerstrecke und einem T-Stück als weiterer Mischeinheit ist in [Abbildung 6c](#) dargestellt. Hier konnten kurz vor dem Vermischen der Metallsalzlösung mit dem Reduktionsmittel zusätzlich einige Effektoren, wie Polymer- oder Pufferlösungen, zur Reaktionslösung hinzugefügt

werden. Die zweite Metallsalzlösung wurde nach einer bestimmten Zeit, bedingt durch die Länge der Verweilerstrecke, welche mit dem Ausgang des Chips verbunden war, hinzugefügt. In diesem Aufbau konnte der Reduktionsprozess der ersten Metallsalzlösung durch den Einsatz einer langen Verbindungskapillare (lange Verweilerschleife) zwischen dem Chip-Ausgang und dem T-Stück kontrolliert werden. Die Lösung des zweiten Metallsalzes wurde in einem Konzentrationsbereich zwischen 5 und 50 mmol/l verwendet. So ergaben sich Metall/Gold-Verhältnisse zwischen 1 und 50. Alle Experimente wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. In einigen Versuchen wurde zusätzlich der Einfluss des pH-Wertes unter Einsatz von NaHCO_3 untersucht. Bei diesen Experimenten wurde kein zusätzlicher Puffer verwendet.

Als Alternative für die Verwendung von statischen Mikromischern wurde ein weiterer modularer Aufbau aus PTFE-Bauteilen für die Nanopartikelherstellung eingesetzt. Dieser Aufbau wurde insbesondere für die Realisierungen von kontrollierten Verweilzeiten durch Verwendung des mikrosegmentierten Flusses benutzt. In diesem Regime besaßen alle Flüssigkeitsvolumina die gleichen Verweilzeiten. Dieses Verhalten konnte durch eine Pfropfenströmung in einem flüssig/flüssig-Zweiphasensystem erzielt werden. Dazu wurde ein Flusssystem bestehend aus vier Flüssigkeitseingangskanälen, drei T-Stücken und drei Verweilerstrecken ([Abbildung 6d](#)) benutzt. Die wässrigen Reaktanten-Lösungen wurden in ein neutrales, nicht mit Wasser mischbares Trägermedium (Tetradecan) zugegeben. Dabei bildeten sich wässrige Segmente umgeben vom Trägermedium. Die Segmente der Reduktionsmittellösungen wurden in der ersten Injektor-Einheit erzeugt. Die Tetrachlorogold(III)-säure-Lösung wurde an der zweiten Injektoreinheit hinzugefügt. Beide wässrigen Flüssigkeiten wurden durch die wirkenden Scherkräfte im Segment und der dadurch induzierten segmentinternen Konvektion gemischt, die während der Durchströmung des Kapillarschlaufenmischers zwischen der zweiten und der dritten Injektoreinheit auftrat. Die zweite Metallsalzlösung wurde am dritten Injektor zudosiert. In einigen Experimenten wurde eine weitere Kaskade aus einem Injektor und einem Mischer für die Zudosierung einer dritten Metallsalzlösung eingesetzt.

4.2.1.2 Herstellung von kolloidalen Nanopartikel-Lösungen im Batch-Ansatz

Für die Herstellung von wässrigen Nanopartikeln nach dem Batch-Verfahren wurden Einweg-THOMAPLAST®-PP-Mikro-Zentrifugenröhrchen ([Abbildung 7](#)) verwendet. Zunächst wurden die Stammlösungen, eine 4%-ige Stammlösung des Metallsalzes in Wasser (= Lösung I) und eine NaBH_4 -Lösung (0,5 mg/ml) (= Lösung II), frisch hergestellt. Anschließend wurden in den Zentrifugenröhrchen 400 μl der Lösung I und 100 μl der Lösung II zusammengemischt, und die Reaktionslösung wurde für 1 Minute auf dem Vortex-Laborschüttler gerührt. Dabei fand immer ein Farbwechsel statt. Im Fall von monometallischen Gold-Nanopartikel wurde ein Farbwechsel von hellgelb zu blau-violett und schließlich rot-orange oder dunkelorange beobachtet.

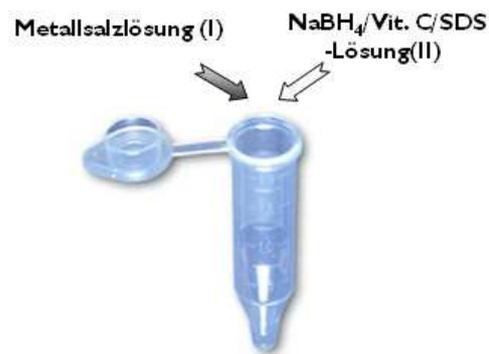


Abbildung 7: Prinzipskizze zur Herstellung wässriger kolloidaler Nanopartikel-Lösungen nach dem Batch-Verfahren in Zentrifugenröhrchen

Die verschiedenen, eingesetzten Metallprecursoren zur Herstellung von Stammlösungen (I) und deren verwendete Konzentrationen sind in [Tabelle 6](#) aufgelistet. Diese Präparationsroute wurde sowohl für die Herstellung von monometallischen als auch von bimetallicen Nanopartikel-Lösungen verwendet.

Tabelle 6: Verwendete Metallprecursoren und deren eingesetzte Konzentrationen

Metallprecursor	Summenformel	Verwendete Konzentrationen [mmol/l]
Tetrachlorogold(III)-säure	$\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	1 - 5
Silbernitrat	$\text{AgNO}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	5 - 50
Eisen(II)-sulfat-Heptahydrat	$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	5 - 50
Kupfer(II)-sulfat-Pentahydrat	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	5 - 50
Indium(III)-nitrat	$\text{In}(\text{NO}_3)_3$	5 - 50
Nickel(II)-sulfat	$\text{NiSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	5 - 50
Nickel(II)-nitrat	$\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	5 - 50
Cobalt(II)-nitrat	$\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	5 - 50
Molybdän(VI)-oxid	MoO_3	5 - 50
Palladium(II)-nitrat	$\text{Pd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	5 - 50

Ein Isolierungs- und Reinigungsschritt wurde sowohl für die im Mikrodurchflusssystem als auch für die im Batch-Verfahren hergestellten Partikeldispersionen durchgeführt. Die Reinigung der Partikel erfolgte mit Hilfe einer Tischzentrifuge durch wiederholtes Sedimentieren und Redispergieren in Wasser. Dazu wurden jeweils 1 ml der Partikeldispersionen in Zentrifugenröhrchen (1,5 ml Volumeninhalt) gefüllt und dann bei 10000 – 15000 U/min für maximal 15 min zentrifugiert. Dadurch setzten sich die Partikel als öliges und dunkelfarbiges Sediment ab, und der klare farblose Überstand konnte abpipettiert werden. Durch dieses Vorgehen wurden die Partikel vom Reaktanten-Überschuss und von den von der Oberfläche verdrängten Reduktionspezies-Ionen getrennt.

Nach der Reinigung, welche mit Verlust an Partikeln einhergeht, wurden die Partikel mit Hilfe von UV-Vis, DCS und REM charakterisiert und für den späteren Einsatz als Katalysator-Schüttung immobilisiert.

4.2.1.3 Die Immobilisierung von Metall-Nanopartikeln auf Metalloxid-Trägermaterialien

Um den Einsatz der nach den oben beschriebenen Methoden hergestellten Metall-Nanopartikel als heterogene Katalysatoren in Mikrodurchflusssynthesen zu vereinfachen, wurden die frisch präparierten Metall-Nanopartikel in Form kleiner Batch-Ansätze in einem einfachen Imprägnierungsprozess auf verschiedene Metalloxid-Trägermaterialien (Tabelle 7) immobilisiert. Dazu wurden zu 500 μl der frisch präparierten, wässrigen kolloidalen Metall-Nanopartikel-Lösung ca. 40 mg Trägermaterial unter kräftigem Rühren zugegeben. Nach einer angemessenen

Imprägnierungszeit unter ständigem Schütteln erfolgte der Sedimentierungsschritt mit Hilfe einer Tischzentrifuge. Sofort im Anschluss daran wurde das Lösungsmittel vorsichtig abpipettiert, und die immobilisierten Metall-Nanopartikel wurden im Vakuumtrockenschrank bei 150 °C über Nacht getrocknet.

Tabelle 7: Verwendete Metalloxid-Trägermaterialien zur Immobilisierung von Metall-Nanopartikeln

Trägermaterial	Eigenschaften						Anbieter bzw. Bereitstellung von
	pH	Körngröße [μm]	Spezifische Oberfläche [m^2/g]	Porenvolumen [ml/g]	Schüttdichte [g/l]	Anmerkung	
Al_2O_3	8,5 – 10,5	63 – 200 [70 %]	-	-	-	wasserfest	Carl Roth GmbH & Co. KG
	5 - 8	-	-	-	370-900	wasserfest	Merck KGaA
	6,8 -7,8	63 – 200 [70 %]	-	-	-	wasserfest	Carl Roth GmbH & Co. KG
CeO_2	-	< 20	75	0,14	-	nicht wasserfest	Dr. Tiemann, Institut für Anorganische und Analytische Chemie, Justus-Liebig-Uni. Giessen
MgO	10,3	-	500	-	-	wasserfest	Merck KGaA
SiO_2	7	45- 200 [55 %]	550	0,9	-	wasserfest	Carl Roth GmbH & Co. KG
	-	80 - 150	270	0,92	0,43	wasserfest	Herr Lietz, Commercia Chemie GmbH
TiO_2	7 - 8	< 80	-	-	850	nicht wasserfest	Merck KGaA

Zur Immobilisierung von in Ethanol hergestellten Metall-Nanopartikeln wurden nicht alle der in [Tabelle 7](#) aufgelisteten Trägermaterialien verwendet. Die Präparation solcher kolloidalen Lösungen erfolgte in trockenem Ethanol, indem 400 μl einer alkoholischen Edelmetallsalzlösung (CuCl_2 , AgNO_3 , $\text{HAuCl}_4 \times 3\text{H}_2\text{O}$; $c = 62,5 \text{ mmol/l}$) mit 100 μl einer Natriumborhydrid-Lösung (NaBH_4 , $c = 830 \text{ mmol/l}$) reduziert worden sind. Die erhaltenen kolloidalen Nanopartikel blieben für einige Stunden in kleinen Lösungsvolumina stabil, bevor die Bildung von Niederschlägen einsetzte. In der frisch hergestellten Metall-Nanopartikel-Lösung wurden 40 mg basisches Aluminiumoxid ($\beta\text{-Al}_2\text{O}_3$) mit einem Partikeldurchmesser von 63 bis 200 μm (Carl Roth GmbH, Karlsruhe) dispergiert. Nach 15 Minuten Imprägnierungszeit unter ständigem Schütteln, wurde das Lösungsmittel aus der Nanopartikel-Suspension entfernt. Die Katalysatorschüttung wurde aus mehreren kleinen Batch-Ansätzen zusammengestellt, um später den gesamten Kapillarreaktor füllen zu können.

Zur Reinigung wurde die Katalysatorschüttung intensiv mit deionisiertem Wasser und reinem Ethanol gewaschen. Während des Waschverfahrens wurde keine Farbänderung der Waschlösung beobachtet. Schließlich wurde der Katalysator unter Vakuum bei 150 °C für mehrere Stunden getrocknet und mittels Rasterelektronenmikroskopie charakterisiert.

4.2.1.4 Charakterisierung von Metall-Nanopartikel-Katalysatoren

4.2.1.4.1 Charakterisierung von Metall-Nanopartikeln

Proben aus den erhaltenen kolloidalen Produktlösungen wurden mit den folgenden Charakterisierungsmethoden untersucht.

4.2.1.4.1.1 UV/VIS-Spektralphotometrie

Auf Grund unterschiedlicher Plasmonanregungsfähigkeiten der erhaltenen Metall-Nanopartikel konnte die UV/VIS-Spektralphotometrie für eine grobe Charakterisierung der hergestellten kolloidalen Metall-Lösungen verwendet werden. Zu diesem Zweck wurde ein Zweistrahl-Spektralphotometer *Specord 200* der *Analytik Jena AG* genutzt. Die Probenpräparation erfolgte immer in Halbmikroküvetten, die mit mindestens 600 μl befüllt wurden. Für Messungen im Spektralbereich $\lambda > 350 \text{ nm}$ wurden PMMA-Einmalküvetten der Firma Roth eingesetzt. Für Messungen im UV-Bereich bei $\lambda > 270 \text{ nm}$ konnten Einmal-UV-Küvetten der Firma Carl Roth GmbH verwendet werden, während für Messungen bei $\lambda < 270 \text{ nm}$ Quarzglasküvetten eingesetzt wurden. Zur Visualisierung und Bearbeitung der aufgenommenen Spektren wurde die Software *WinASPECT* der *Analytik Jena AG* verwendet.

4.2.1.4.1.2 Differentielles Zentrifugen-Sedimentationssystem

Die Bestimmung der mittleren Nanopartikel-Durchmesser erfolgte mittels eines differentiellen Zentrifugen-Sedimentationssystems (DCS). Es handelte sich hierbei um das analytische Zentrifugensystem DC 20000 der Firma CPS Instruments Inc. (USA), welches direkt die differentielle Partikelgrößenverteilung der flüssigen Dispersionsprobe lieferte. Das Probenvolumen betrug 100 μl . Aufgrund der Spezifikation der Zentrifugenscheibe konnten jedoch nur dispergierte Proben

vermessen werden. Die Messparameter zur Partikeldurchmesserbestimmung wurden für jedes Nanopartikelmaterial festgelegt und durch Vergleich mit anderen Messungen optimiert.

4.2.1.4.1.3 Rasterelektronenmikroskopie

Für diese Untersuchungen wurden wenige Mikroliter der Partikeldispersionen auf sorgfältig gereinigten Silizium-Substraten (5 x 5 mm²) platziert und an der Luft getrocknet. Danach wurden die Substrate mit deionisiertem Wasser gründlich gespült, um Salzreste zu entfernen. Die Nanopartikel adsorbierten stark genug an der Substrat-Oberfläche, um nicht durch diese Behandlung entfernt zu werden. Abschließend wurden die Substrate auf einer Heizplatte bei 45 °C für einige Minuten getrocknet. Die ersten Messungen wurde an einem Rasterelektronenmikroskop *JSM 6380* der Firma *Jeol (USA)* in der eigenen Arbeitsgruppe selbst durchgeführt. Hochaufgelöste REM-Aufnahmen wurden dagegen an einem Feldemissionsrasterelektronenmikroskops *JSM 6700F* von *JEOL (USA)* am *Institut für Photonische Technologien (IPHT)* in Jena durchgeführt.

4.2.1.4.1.4 Transmissionselektronenmikroskopie

Im Fall einer ausgezeichneten katalytischen Aktivität wurden Proben der betroffenen Metall-Nanopartikel mit einem Transmissionselektronenmikroskop untersucht. Mit Hilfe des TEMs wurde die Feinstruktur der Metall-Nanopartikel untersucht. Besonders zur Untersuchung der Größe und Verteilung der kleinen Metall-Nanopartikel wurde diese Methode eingesetzt. Dazu wurde ein *Tecnai-S 20* Elektronenmikroskop von Philips mit 200 keV Beschleunigungsspannung verwendet. Die TEM-Aufnahmen wurden im *Zentrum für Mikro- und Nanotechnologien (ZMN)* an der TU Ilmenau erstellt. Die Proben wurden sehr vorsichtig gemörsert, in ein Schnappdeckelglas gegeben, dieses bis zur Hälfte mit Methanol gefüllt und anschließend 5 Minuten im Ultraschallbad behandelt. Danach wurde von dieser Suspension 1 Tropfen auf ein Kupfernetz gegeben und das Methanol konnte bei Raumtemperatur verdampfen. Die so präparierten Proben wurden im Anschluss mikroskopiert.

4.2.1.4.2 Charakterisierung von den immobilisierten Metall-Nanopartikel-Katalysatoren

Zur Bestimmung der Größe und der Verteilung der Metall-Nanopartikel auf dem Metalloxid-Trägermaterial wurden einige hochauflösenden REM-Aufnahmen von besonders aktiven Katalysatoren am *IPHT Jena* im Feldemissionsrasterelektronenmikroskop *JSM 6700F* von *JEOL (USA)* gemacht. Allerdings stellte die Stabilisierung der immobilisierten Metall-Nanopartikel auf den Silizium-Substraten eine große Herausforderung dar. Ein Mikroliter-Tropfen der frisch präparierten Metall-Nanopartikel-Metalloxid-Trägermaterial-Suspension wurde auf Silizium-Substraten platziert und über Nacht an der Luft bei 22 °C trocknen gelassen. Danach wurden die Substrate mit Wasser gespült und auf einer 40 °C warmen Heizplatte für einige Minuten getrocknet. Um die immobilisierten Metall-Nanopartikel auf der Substratoberfläche zu fixieren, wurden die Proben in einem Sputtergerät *Balzers SCD 004* der Firma *Leica Microsystems GmbH* leicht mit Platin besputtert. Die Platinschicht auf den Proben betrug weniger als 5 nm. Auf diese Weise konnte eine scharfe Darstellung des Höhenbereichs des Katalysators von bis zu 2 nm ermöglicht werden. In weiteren Untersuchungen wurde die energiedispersive Röntgenmikroanalyse (EDX) mit der REM-Charakterisierung kombiniert. Diese Messungen erfolgten im *Zentrum für Mikro- und Nanotechnologien* der TU Ilmenau an einem Rasterelektronenmikroskop *DSM 940A (Zeiss)* mit dem *EDX-System eXL 10 (Oxford Instruments)*. Mit dieser Methode sind Elementkonzentrationen ab 0,1 % nachweisbar.

4.2.2 Trennung und Charakterisierung der Reaktionsprodukte

4.2.2.1 Chromatographische Trennung der Reaktionsprodukte

4.2.2.1.1 Dünnschichtchromatographie

Die Dünnschichtchromatographie diente zur Kontrolle des Reaktionsverlaufes und der Reinheit isolierter Zwischen- und Endprodukte. Als Trägermaterial wurden folgende Fertigplatten verwendet, um eine optimale Reaktionsprodukttrennung (siehe [Abbildung S3](#) mit Beispiele DC-Trennung im Anhang) zu erreichen:

Normalphasen-Trennung (NP)

- 1) *DC-ALUGRAM® SIL G / UV₂₅₄*: Kieselgel 60 mit Fluoreszenzindikator UV₂₅₄, Plattenformat (50 x 100 mm), Schichtdicke (200 µm), *MACHEREY NAGEL GmbH & Co. KG*.
- 2) *DC-POLYGRAM® ALOX N / UV₂₅₄*: Aluminiumoxid mit Fluoreszenzindikator UV₂₅₄, Plattenformat (40 x 80 mm), Schichtdicke (200 µm), *MACHEREY NAGEL GmbH & Co. KG*.

Umkehrphasen-Trennung (RP)

- 3) *DC-ALUGRAM® RP-18W / UV₂₅₄*: Kieselgel mit Fluoreszenzindikator UV₂₅₄, Plattenformat (40 x 80 mm); Schichtdicke (150 µm), *MACHEREY NAGEL GmbH & Co. KG*.

Die Substanzen wurden, in geeigneten Lösungsmitteln gelöst, dünn aufgetragen und in der Chromatographiekammer unter Kammersättigung entwickelt. Als mobile Phase dienten Standardlaufmittel wie; Toluol, n-Hexan, Essigsäureethylester und Methanol verschiedener Zusammensetzungen. Die jeweiligen Laufmittel wurden in verschiedenen Volumenverhältnissen zusammengemischt.

Nach Trocknung der Chromatogramme im Heißluftstrom erfolgte die Detektion mit UV-Licht. Eine UV-Lampe der Firma *Benda Konrad Laborgeräte Ultraviolettrahler GmbH* mit zwei Wellenlängen ($\lambda_1 = 254 \text{ nm}$, $\lambda_2 = 366 \text{ nm}$) wurde hierfür verwendet.

4.2.2.1.2 Flashchromatographie

Die Produkttrennung und Reinigung erfolgte, wenn nichts anderes angegeben ist, durch präparative Flashchromatographie. Vor einer flüssigkeitschromatographischen Trennung erfolgte eine Aufarbeitung der Reaktionsprodukte. Mittels Vakuumdestillation wurde das polarere Reaktionslösungsmittel (meistens Ethanol) entfernt. Die Destillationen wurden unter Verwendung eines *Heidolph Laborota 4000 efficient* Rotationsverdampfers der Firma *Heidolph GmbH* durchgeführt. Um eine thermische Zersetzung der Produkte zu verhindern, wurde eine Badtemperatur von 45 °C verwendet und der Druck soweit reduziert, bis eine zügige Destillation einsetzte (typische Druckeinstellungen: 700 mbar bei Diethylether, 300 mbar bei Chloroform, 200 mbar bei Ethylacetat).

Im Fall einer flashchromatographischen Trennung nach dem DASI-Verfahren wurde die zu trennende, vorgetrocknete Probe in 2 ml des Fließmittelsystems gelöst und mit 1,5 g *Aluminiumoxid 90 neutral* (Korngröße: 0,063 – 0,2 mm) der Firma *Carl Roth GmbH* zusammengemischt. Das Lösungsmittel wurde anschließend mit

Hilfe des Rotationsverdampfers entfernt. Die Probe wurde dann im trocknen Zustand für die Trennung in den DASI-Spritzen vor der Trennsäule angeschlossen. Für die Flashchromatographietrennungen wurde das Flashchromatographie-System *IntelliFlash 971-Fp* der Firma *Varian GmbH* (jetzt *Agilent Technologies Sales & Services GmbH & Co. KG*) verwendet. Die Trennung wurde mit einer Flussrate von 18 ml/min und einem geringem Überdruck (ca. 0,5 bar) durchgeführt. Wie es in [Abbildung S4](#) im Anhang gezeigt ist, wurde mit zwei Wellenlängen detektiert.

Als Trennmittel wurden folgende Flash-Kartuschen der Firma *Varian GmbH* eingesetzt: *SF10-4g*, *SF10-8g* jeweils (Kieselgel 50; mit einer Korngröße von 50 μm) und *SF10-5,5g* (18 % kohlenstoffgebundenen (C18), und an einem 50 μm Kieselgelträger endcapped). Als Elutionsmittel dienten n-Hexan/Essigsäureethylester-Mischungen, wobei die Polarität der Mobilphase diskontinuierlich erhöht wurde.

Zur Identifizierung der Inhaltsstoffe in den einzelnen gesammelten Fraktionen diente ein LC-MS-System.

4.2.2.2 Charakterisierung der Reaktionsprodukte

Die isolierten Produktfraktionen wurden zur vollständigen Elutionsmittelentfernung unter Vakuum bei 55 °C in ein *Thermo Scientific CHEM-DRY* Vakuumtrockenrohr der Firma *Thermo Scientific Inc.* verbracht und anschließend mit weiteren spektroskopischen Methoden charakterisiert.

4.2.2.2.1 Kernspinresonanzspektroskopie

Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen wurden mit einem *Bruker Spectrospin 300* Multikern-NMR-Spektrometer der Firma *Bruker GmbH* durchgeführt. Die Aufnahme der ^1H -Spektren wurde bei 300 MHz durchgeführt. Hierfür wurden ca. 5 mg von der zu charakterisierenden Substanz in 0,7 ml deuteriertem Lösungsmittel (meistens CDCl_3) gelöst. Dieses Gemisch wurde bei Bedarf filtriert. Hiervon wurden ca. 0,5 ml in ein NMR-Röhrchen für die Messung gefüllt. Dagegen wurden für ^{13}C -Messungen ca. 20 mg Substanz in 0,7 ml deuteriertem Lösungsmittel gelöst. Die ^{13}C -Spektren wurden bei 100 MHz Messfrequenz und Referenzierung

gegen die Restprotonensignale des deuterierten Lösungsmittels aufgenommen. Für eine vereinfachte Zuordnung der Signalmultiplizitäten in den ^{13}C -NMR-Spektren wurden zusätzlich DEPT-(135 und 90)-Messungen durchgeführt.

Die Spektren wurden auf das verwendete Lösungsmittel kalibriert (bei CDCl_3 : 7,27 ppm im Fall der ^1H - bzw. 77,0 ppm im Fall der ^{13}C -NMR-Spektren) und beziehen sich auf die δ -Skala. Die Bearbeitung der Spektren erfolgte mit dem Programm *MestRenova* (Version: 6.0) der Firma *Mestrelab Research S.L.*

Zur Vereinfachung der Strukturaufklärung wurden von den gemessenen Substanzen mit Hilfe des NMR-Simulationsprogramms (*MestRenova*) die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren simuliert und die chemische Verschiebungen den gemessenen Daten gegenüber dargestellt.

4.2.2.2.2 Hochoflösende Massenspektrometrie

Die hochaufgelösten Massenspektren wurden mit einem *micrOTOF II Electrospray Ionization Mass Spectrometer* der Firma *Bruker Daltonik GmbH* aufgenommen. Die Massenzahlen beziehen sich auf die Isotope mit der größten natürlichen Häufigkeit. Die Intensitätsangaben schließen alle Isotope ein.

Das Massenspektrometer arbeitete im positiven wie im negativen ESI-Modus mit einem Massenbereich im full scan-Modus von (m/z) 100 bis 3000 – bei einer nominellen Massenauflösung von 60 000 bei m/z 400 – und einer „scan rate“ von 1 Hz. Die Spektren wurden unter Verwendung einer Standard ESI/APCI-Quelle aufgenommen.

Die Proben wurden mit Acetonitril verdünnt, mit einer entsprechenden Kalibrierlösung vermischt und direkt mit Hilfe einer Spritzenpumpe in das Gerät eingebracht. Die Massenkalisierung erfolgte während der Probenmessung durch Natriumformiat- bzw. Lithiumformiat-Cluster. Diese Kalibrierlösungen wurden aus 50 ml Wasser, 50 ml Isopropanol, 200 μl Ameisensäure und 500 μl einer 1 molaren Natriumhydroxid-Lösung (Natriumformiat-Kalibrierlösung) oder aus 50 ml Wasser, 50 ml Isopropanol, 200 μl Ameisensäure und 500 μl einer 1 molaren

Lithiumhydroxid-Lösung (Lithiumformiat-Kalibrierlösung) hergestellt. Als Nebulator- und Trockengas diente Stickstoff.

Die Spektren wurden mit der *Bruker Daltonic micrOTOF control software (Version 1.1)* durch Akkumulierung und Mittelung einzelner Spektren aufgenommen. Die Bearbeitung erfolgte mit der *Bruker Daltonics DataAnalysis Software (Version 3.3)*. Um eine präzise Molekül-Identifizierung zu erreichen, wurde mit der *Simulate Isotopic Pattern* Option in der *DataAnalysis Software* von jeder Verbindung ein simuliertes Spektrum erstellt und dem gemessenen Spektrum gegenüber gestellt.

4.2.2.2.3 UV-Vis-Spektroskopie

UV-Vis-Spektren wurden bei Raumtemperatur (22 °C) mit einem *Specord 200*-Spektrometer der *Analytik Jena AG* in *Präzisions-Quarzküvetten* der Firma *Optik GmbH Jena* gemessen. Als Lösungsmittel wurde Trichlormethan der Firma *Carl Roth GmbH* verwendet. Die Auswertung und Darstellung der Spektren erfolgte mit der Software *WinASPECT (Version: 1.6.13.0)* der Firma *Analytik Jena AG*. Angegeben wurden die Wellenlängen λ der Absorptionsmaxima und die dekadischen Logarithmen der Extinktionskoeffizienten ϵ .

4.2.2.2.4 Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie

Infrarotspektren der isolierten Produkte wurden auf einem *FT/IR-6300 type A Spektrometer* der Firma *JASCO GmbH* aufgenommen. Die Spektren wurden bei Raumtemperatur mit der ATR-Technik vermessen. Hierzu wurden ca. 0,5 mg getrocknete Substanz auf der Diamant-ATR-Probenhalter aufgebracht und mit einem beweglichen Andruckstempel an den Kristall bzw. Probenhalter angepresst. Zur Aufnahme der Spektren wurden 500 Scans im Bereich von 650 bis 4000 cm^{-1} mit einer Auflösung von 4 cm^{-1} aufgenommen. Zur Messwertverarbeitung wurde das Programm *Spectra Analysis (Version 2.03.05)* von *Jasco Corporation* verwendet.

4.2.2.2.5 Fourier-Transform-Raman-Spektroskopie

Als weitere Charakterisierungsmethode der routinemäßigen Strukturaufklärung zur Bestimmung der molekularen Zusammensetzung der isolierten Produkte wurde die FT-Raman-Spektroskopie eingesetzt. Die Analyse wurde an einem

FT-Raman-Spektrometer vom Typ *RFT 6000* der Firma *JASCO Labor und Datentechnik GmbH* durchgeführt. Das FT-Raman-Spektrometer, welches mit flüssigem Stickstoff gekühlt wurde, um Spektren mit minimalem Rauschen zu erhalten, besaß einen InGaAs (Indium-Gallium-Arsenid)-Detektor, und als monochromatische Lichtquelle diente ein Excimer-Laser mit einer Wellenlänge von 1064 nm und einer Maximalleistung von 108 W.

Alle Untersuchungen wurden an getrockneten Proben vorgenommen und benötigten keinerlei Präparationsmaßnahmen. Um eine thermische Zersetzung bzw. Verdampfung der viskosen Substanzen zu verhindern, wurde eine reduzierte Laserleistung von 25 % eingesetzt. Pro Spektrum wurden 1000 Scans im Bereich von 50 bis 3000 cm^{-1} mit einer Auflösung von 4 cm^{-1} aufgenommen. Für die Datenerfassung wurde das Programm *FT-Raman measurement (Version 2.02.00)* der Firma *JASCO Corporation* verwendet. Für eine einfachere Strukturaufklärung wurden die FT-Raman-Spektren, genau wie die FT-IR-Spektren, mit der Auswertesoftware *Spectra Analysis (Version 2.03.05)* der Firma *JASCO Corporation* analysiert und miteinander verglichen.

4.3 Aufbau der Mikrodurchfluss-Synthesanlagen, Versuchsdurchführung und Auswertung

Die katalytische Testreaktion der hergestellten Nanomaterialien wurde zunächst im Batchprozess durchgeführt. Aus den zuvor isolierten beziehungsweise getrockneten Nanopartikel-Materialien wurden ungefähr 5 bis 20 mg in der Reaktionsmischung bei Raumtemperatur suspendiert. Für die katalytischen Aktivitätsuntersuchungen wurde diese Mischung aus einer wässrigen Farbstofflösung (*Rhodamin B*) und einer wässrigen Kaliumperoxodisulfatlösung (Oxidationsmittel) frisch angesetzt. Die Reaktionsverfolgung geschah durch spektralphotometrische Beobachtung der abnehmenden Lichtabsorption des Farbstoffes. Die katalytische Aktivität wurde anschließend durch den Anstieg der Oxidationsrate und Vergleich mit einer Referenzreaktionslösung ohne Katalysator ermittelt. Um die Reproduzierbarkeit der erhaltenen Ergebnisse zu überprüfen, wurden die katalytischen Versuche mehrmals wiederholt.

4.3.1 Mikrodurchflusssystem für die Oxidation eines Farbstoffes

4.3.1.1 Experimenteller Aufbau des Mikrodurchflusssystems

Zur Bewertung der katalytischen Aktivität der immobilisierten Metall-Nanopartikel unter Mikrodurchflussprozessbedingungen wurde ein Mikrodurchflusssystem konzipiert und aufgebaut. Dieses Mikrodurchflusssystem bestand aus einem Mikromischer, zwei Spritzenpumpen, einem Kapillarheizer und einem Festbettkapillarreaktor. Dieser bestand aus einer Glaskapillare. In diese wurden etwa 53 mg der immobilisierten Metall-Nanopartikel eingefüllt und das Ganze als Mini-Festbettkatalysator bereitgestellt. Als Glaskapillarreaktoren dienten *BLAUBRAND*[®] *intraEND*-Mikropipettenröhrchen mit einem Innendurchmesser von 1,45 mm, einer Länge von 61 mm und einem Innenvolumen von 100 μl der Firma *Brand/Merz & Co.* Um die Katalysatorschüttung in der Mitte der Glaskapillarreaktoren zu fixieren, wurde die Ausgangsseite der leeren Mikropipettenröhrchen vor ihrem Einsatz in der Flamme eines Laborbrenners vorsichtig geringfügig ausgezogen, was zu einer leichten Verringerung des Innendurchmessers führte. An dieser Stelle des Glaskapillarreaktors wurde ein Stück Quarzwolle der Firma *Carl Roth GmbH und Co. KG* mit einer Faserstärke von 5 bis 30 μm platziert. Die Katalysatorschüttung wurde anschließend von der Eingangsseite des Glaskapillarreaktors her eingefüllt und mit weiterer Quarzwolle am Ende stabilisiert. Das Katalysatorfestbett wurde in der Mitte des Glaskapillarreaktors platziert. Es besaß eine Länge von 40 mm und füllte ca. 65 μl des Glaskapillarreaktorinnenvolumens aus ([Abbildung 8](#)). Der Minifestbettreaktor wurde dann in einem Kupferkapillarheizer eingesetzt und durch eine PTFE-Kapillare mit einem *STATMIX 6*-Glasmikromischer (*IPHT Jena*) verbunden. Der Chipmikromischer besaß acht Split-and-Recombine-Einheiten und ein Innenvolumen von 8 μl . Die PTFE-Kapillaren der Firma *Bohlender GmbH* hatten einen Innendurchmesser von 500 μm und eine Gesamtlänge von 25 cm.

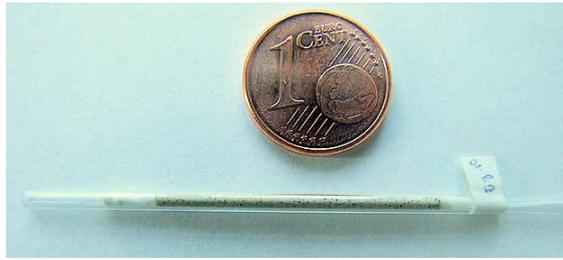


Abbildung 8: Katalysatorfestbett im Mini-Glaskapillarreaktor

Für die Zudosierung der Edukte wurden zwei 10-ml-Einmalspritzen der Firma *B. Braun Melsungen AG* verwendet, die jeweils in einer Spritzenpumpe von *KD Scientific Inc.* eingespannt wurden (Abbildung 9).

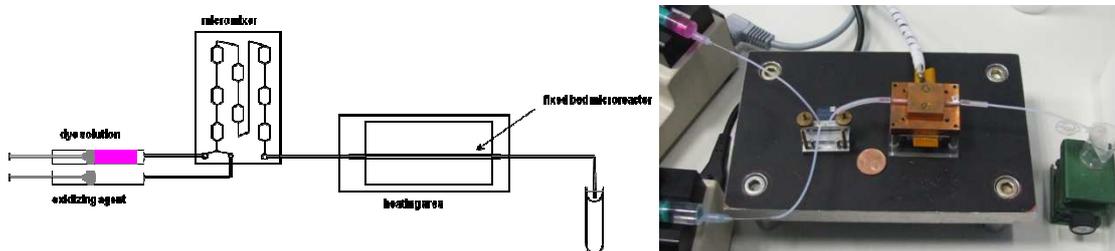


Abbildung 9: Schema und Foto des Mikrodurchflusssystems zur Untersuchung der katalysierten Farbstoffoxidation

Die Temperatur des den Mikrofestbettreaktor umschließenden Kapillarheizers wurde mit Hilfe eines auf *LabVIEW™* (*National Instruments Corporation*) basierenden Programms computergesteuert und verfolgt (Abbildung 10). Reaktionstemperaturen von bis zu 110 °C konnten realisiert werden.

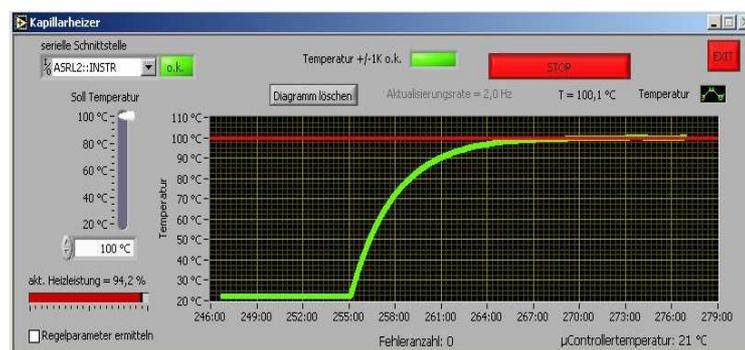


Abbildung 10: Temperaturüberwachung des Kapillarheizers im Mikrodurchflusssystem während des Versuchsverlaufs bei der katalysierten Farbstoffoxidation

4.3.1.2 Versuchsdurchführung

Für die katalytischen Untersuchungen im Mikrodurchflusssystem wurde die katalytische Aktivität der immobilisierten Metall-Nanopartikel genau wie im

Batchprozess an der Oxidationsreaktion von Rhodamin B bewertet. Eine 12,5 μM wässrige Lösung des Farbstoffs und eine 0,1 M Kaliumperoxodisulfatlösung wurden zu diesem Zweck frisch hergestellt und in den beiden 10-ml-Einmalspritzen blasenfrei bereitgestellt.

Um die katalytische Aktivität der immobilisierten Metall-Nanopartikel umfangreicher untersuchen zu können, wurden die nachfolgenden Prozessparameter bei der Farbstoffoxidation im Mikrodurchflussprozess systematisch geändert. Die Flussrate wurde zwischen 0,1 ml/min und 0,2 ml/min variiert. Die Temperatur des Kapillarheizers wurde von Raumtemperatur bis zu 100 °C geändert. Neben diesen Parametern wurde der Einfluss des Katalysatorträgermaterials und der Katalysatorzusammensetzung auf die katalytische Aktivität untersucht. Es wurden sowohl monometallische als auch bimetallische immobilisierte Katalysatoren bezüglich ihrer Aktivität untersucht. Dagegen wurden die Konzentrationen des Reaktionsmediums sowie des Oxidationsmittels und die Masse der eingesetzten Katalysatorschüttung konstant gehalten.

4.3.1.3 Versuchsauswertung

Die Bestimmung der katalytischen Aktivität der untersuchten immobilisierten Metall-Nanopartikel bei der Farbstoff-Oxidation erfolgte mit Hilfe der UV-Vis-Spektroskopie. Die Reaktionsmischung aus dem Mikrodurchflussreaktor wurde im UV-Vis-Spektrometer (*Specord 200* der Firma *Analytik Jena AG*) diskontinuierlich verfolgt. In Zeitabständen von 10 min wurden Proben der Reaktionsprodukte aus dem Durchflusssystem analysiert ([Abbildung 41](#)). Um eine mögliche katalytische Aktivität feststellen zu können, wurden mit dergleichen Messmethode Spektren der Testreaktion im Mikrodurchflusssystem ohne Katalysatorschüttung als Referenz aufgenommen. Um die Reproduzierbarkeit der aufgenommenen Extinktionswerte zu überprüfen, erfolgte eine zweimalige Wiederholung der Experimente unter denselben Prozessbedingungen.

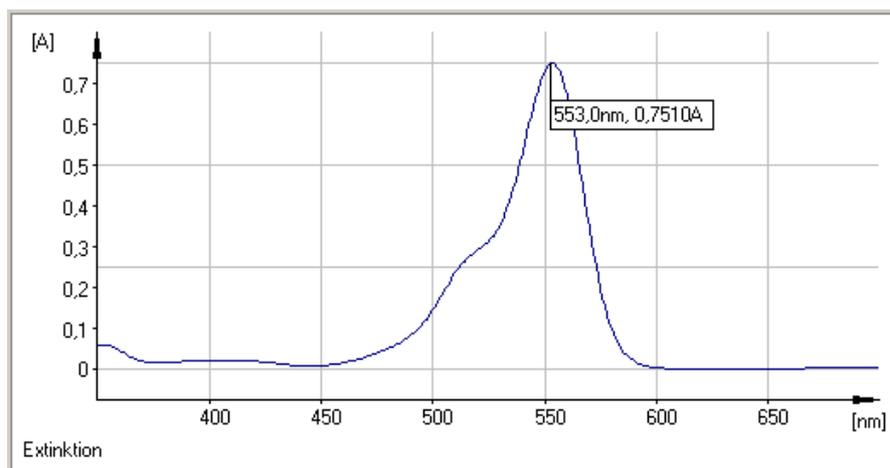
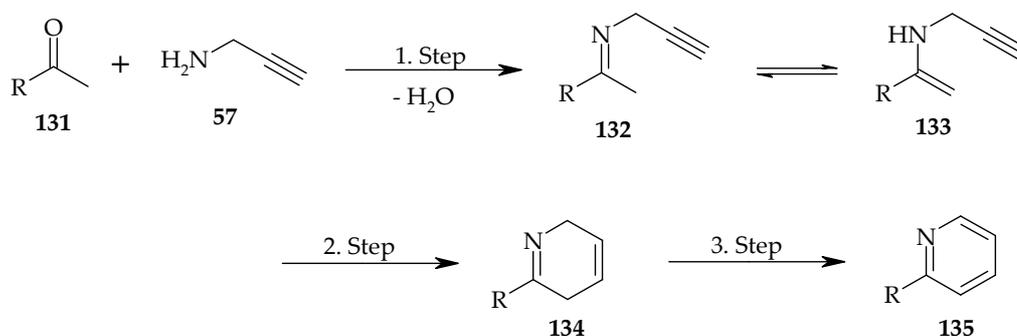


Abbildung 11: Beispiel eines aufgenommenen UV-Vis-Spektrums des Reaktionsproduktes der katalysierten Farbstoffoxidation im Mikrodurchflusssystem

4.3.2 Mikrodurchflusssystem für die Synthese von α -substituierten Pyridin-Derivaten

Wie bereits im *Kapitel 2.3.1.* erwähnt wurde, nimmt der Bedarf an neuen und verbesserten Pyridinsynthesen nach wie vor zu. In der neu entworfenen Synthese von Pyridinen durch die Reaktion von Methylketonen (**131**) mit Propargylamin (**57**) sind drei Intermediate beteiligt (*Schema 37*). Zunächst bildet das Methylketon (**131**) mit dem Propargylamin (**57**) in einem ersten Kondensationsschritt eine Imin-Enamin-Zwischenstufe (**132**, **133**). Durch eine *6-exo-dig*-Zyklisierung im zweiten Reaktionsschritt erfolgt die Bildung eines Dihydropyrimidin-Ringes (**134**) aus dem Intermediat **133**. Durch einen dritten Reaktionsschritt, einer oxidativen Aromatisierung, erfolgt schließlich die Bildung des gewünschten Pyridins (**135**) aus dem Intermediat **134**. Jeder dieser Reaktionsschritte verlangt nach verschiedenen Reaktionsbedingungen. Üblicherweise werden die Imin-Enamin-Bildungsreaktionen an Brønstedt-Säure-Katalysatoren unter Wassereliminierung durchgeführt. Diese Kondensation ist normalerweise ein langsamer Prozess und benötigt mehrere Stunden. Die entstandenen Imin-Enamin-Zwischenprodukte (**133**, **134**) sind sehr reaktive Spezies, die bei höheren Temperaturen und in Anwesenheit von Metallkatalysatoren Nebenreaktionen eingehen. Auch das verwendete Propargylamin (**57**) ist eine empfindliche Verbindung, welche unter protischen Bedingungen in einem Tautomeriegleichgewicht steht^[249]. Dieses Tautomeriegleichgewicht zwischen dem (2-Propinyl)-amin (**57**), dem Allenylamin, und dem (1-Propinyl)-amin liegt hauptsächlich auf der Seite des (1-Propinyl)-amins. Jedes

Tautomer führt bei höheren Reaktionstemperaturen zu Nebenreaktionen^[249]. Darüber hinaus neigt das Propargylamin (**57**) in Anwesenheit von Metallkatalysatoren dazu, bei höheren Temperaturen Polymerprodukte zu bilden^[250]. Aus diesen Gründen stellt jede mögliche Reaktionsbeschleunigung durch Erhöhung der Reaktionstemperatur eine Herausforderung dar.



Schema 37: Reaktionsablauf der mehrstufigen Synthese von α -substituierten Pyridinen (**135**) aus Propargylamin (**57**)

Im zweiten Reaktionsschritt muss das Enamin **133** in einer *6-endo-dig*-Ringschlussreaktion umgesetzt werden. Für diesen Schritt ist ein Lewis-Säure-Katalysator erforderlich^[251]. Für die oxidative Aromatisierung wird eine passende Oxidationsreaktion benötigt, um die Bildung des gewünschten Pyridins (**135**) durchführen zu können und die Bildung von N-Oxid-Pyridinen zu verhindern. Da die Kondensation mit den Reaktionsbedingungen der nachfolgenden Reaktionen nicht kompatibel ist, ist es von Vorteil, die Anfangskondensationsreaktion von der nachgeschalteten Zyklisierung und oxidativen Aromatisierung zu trennen.

Ein angepasstes Zwei-Stufen-Mikrodurchflusssystem mit zwei unterschiedlichen heterogenen Festbettkatalysatoren wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen für die Untersuchung dieser mehrstufigen Synthese von α -substituierten Pyridinen konzipiert und eingesetzt.

4.3.2.1 Experimenteller Aufbau des Mikrodurchflusssystems

Der Versuchsaufbau für die zweistufige kontinuierliche Mikrodurchflussreaktion zur Synthese von α -substituierten Pyridinen ist in [Abbildung 12](#) dargestellt. Die Propargylamin-Lösung sowie die Methylketonlösungen wurden in zwei 5-ml-Glasspritzen der Firma *Innovative Labor Systeme GmbH (ILS)*

bereitgestellt und mit Hilfe einer *ceDOSYS*-Dosierpumpe der Firma *Cetoni GmbH* in einen Mikromischer vermischt. Der verwendete "Split-and-Recombine"-Mikromischer der *IPHT Jena* wies ein geringeres Innenvolumen von weniger als $2 \mu\text{l}$ auf [\[Artikel im Entwurf\]](#). Die vermischten Reaktionslösungen wurden anschließend dem ersten Festbettreaktor mit dem sauren Katalysatormaterial MM K10 zugeführt. Im Anschluss an den ersten Festbettkapillarreaktor wurde Druckluft mit Hilfe eines T-Stückes in das System eingeleitet. Somit erreichte eine Gas-Flüssig-Reaktionsmischung den zweiten Festbettkapillarreaktor. Der zweite Festbettkapillarreaktor wurde mit einer Katalysatorschüttung aus immobilisierten Metall-Nanopartikeln auf Aluminiumoxid gefüllt. Die Katalysatorschüttungen wurden als Festbettkatalysatoren in PEEK-Kapillaren der Firma *Bohlander GmbH* eingefüllt. Die verwendeten PEEK-Kapillaren hatten eine Länge von 500 mm und einem Innendurchmesser von 1,0 mm (Innenvolumen ca. 3,9 ml). Die PEEK-Kapillaren (Polyetheretherketone mit einem Schmelzpunkt von $335 \text{ }^\circ\text{C}$) wurden anstelle von Stahlkapillaren eingesetzt, um mögliche Wechselwirkungen zwischen dem Metall-Nanopartikel-Katalysator und dem Kapillarenmaterial zu vermeiden.

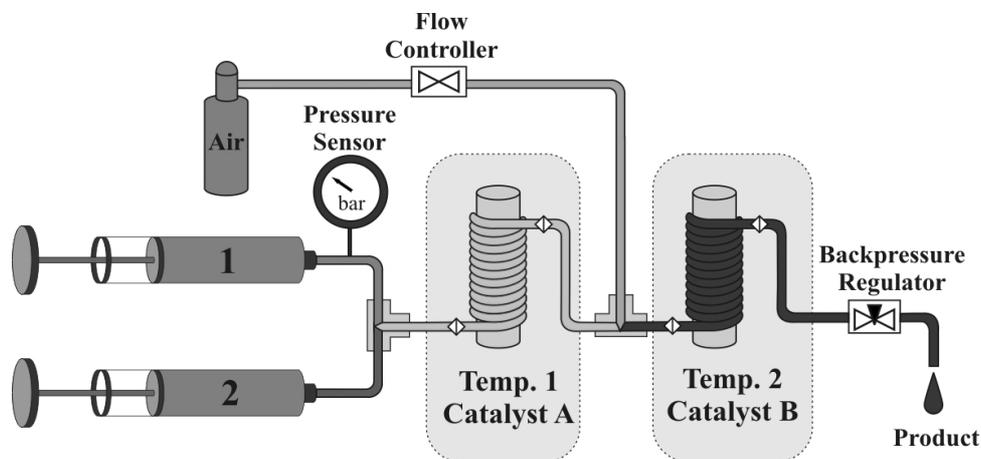


Abbildung 12: Versuchsaufbau des zweistufigen Festbettmikrodurchflusssystems für die Synthese von Pyridin-Derivaten

Das Füllen der Kapillarreaktoren mit den Katalysatorschüttungen erfolgte unter Vibration mittels einem Homogenisator vom Type *SONOPULS HD 70* der Firma *Bandelin Electronic GmbH* und zusätzlich mit Hilfe einer Vakuumpumpe vom Type *N 86 KT.18* der Firma *KNF LABOPORT®*. Es wurde ein vollständiger Füllungsgrad angestrebt. Um die Katalysatorpackung in den Kapillarreaktoren zu fixieren, wurden die beiden vollständig ausgefüllten Kapillarreaktoren von beiden Seiten mit speziellen

Kapillarverschraubungen mit integrierten 3- μm -Fritten der Firma *Upchurch Scientific Inc.* zugeschraubt. Schließlich wurden die gepackten Kapillarreaktoren um die beheizbaren Zylinder gewickelt. Um eine thermische Isolierung zu gewährleisten, wurde auf die Windungen des Kapillarreaktors ein Isolierzylinder aufgesetzt. Die Temperaturen der Heizzylinder wurden mit Hilfe von zwei PT1000-Temperatursensoren überwacht. Die Heizleistung der einzelnen Zylinder wurde durch ein *LabVIEW™*-Programmmodul gesteuert und unabhängig überwacht ([Abbildung 13](#)).

Am Reaktoreingangskanal wurde ein Drucksensor vom Typ *PU-02* der Firma *Profi-Mess GmbH* eingebaut, mit dem der Gesamtdruck im Durchflusssystem überwacht werden konnte. Mit Hilfe eines HPLC-Rückdruckreglers vom Typ *SIS E1010* der Firma *Scientific Instrument Services Inc.* am Systemausgang konnte der Druck manuell geregelt werden. Zwischen dem ersten und dem zweiten Zylinder wurde ein T-Stück-Ventil der Firma *Upchurch Scientific Inc.* mit enger Schlitzöffnung angeschlossen, um Druckluft der Reaktionslösung zuzuführen. Der Druckluftstrom konnte mit Hilfe eines Durchflusscontrollers vom Typ *EL-FLOW®* der Firma *Wagner Mess- und Regeltechnik GmbH* geregelt werden. Aufgrund mangelnder Sensitivität des Durchflusscontrollers bei geringen Gasflussraten konnte der Gasstrom nicht präzise kontrolliert werden. Daher wurde ein 5- bis 10-facher stöchiometrischer Überschuss an Sauerstoff in der Reaktionslösung eingesetzt.

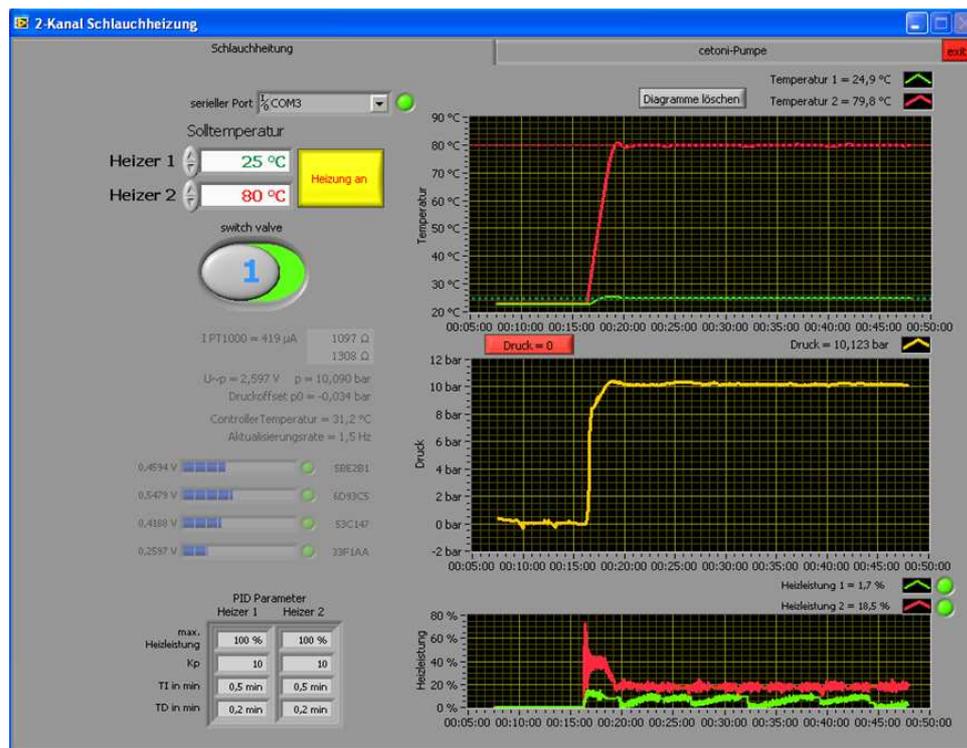


Abbildung 13: Temperatur- und Drucküberwachung des Mikrodurchflusssystems ($T_{\text{Festbettkapillarheizer 1}} = 25\text{ °C}$, $T_{\text{Festbettkapillarheizer 2}} = 80\text{ °C}$ und $P = 10\text{ bar}$) während des Versuchsverlaufs bei der katalysierten Synthese von Pyridin-Derivaten

In diesem Aufbau konnten Reaktionstemperaturen von Raumtemperatur bis 250 °C unter einem Reaktionsdruck von bis zu ca. 30 bar realisiert werden.

4.3.2.2 Versuchsdurchführung

Für die Synthese von α -substituierten Pyridin-Derivaten in diesem Zwei-Stufen-Mikrodurchflusssystem wurde zunächst die Reaktion einer 1,25 mM (1 eq) Propargylamin-Lösung mit einer 1,25 mM (1 eq) Methylketonlösung untersucht. Auf der Suche nach den optimalen Reaktionsbedingungen wurden für die erste Stufe, die Kondensationsreaktion, vier verschiedene Katalysatoren mit sauren Eigenschaften untersucht. Amberlyst 15, saures Kieselgel (60 - 250 μm), Molekularsieb (3Å) und Montmorillonit K10 wurden zu diesem Zweck ausgewählt. Zur Reaktionsoptimierung wurden drei verschiedene Ketone ausgesucht: Aceton beziehungsweise Butan-2-on als aliphatische Ketone und Acetophenon als aromatischer Baustein. Die Untersuchungen mit den zwei aliphatischen Ketonen Aceton und Butan-2-on dienen dazu, den Einfluss des Siedepunktes der Edukte auf die Reaktivität im Mikrodurchflussprozess vergleichen zu können. Außerdem wurden

verschiedene Flussraten, Temperaturen und Lösungsmittel untersucht, um die Prozessbedingungen weiter zu optimieren.

Für den zweiten Reaktionsprozess wurden ebenfalls mehrere katalytische Systeme untersucht. Immobilisierte Gold-, Silber- und Kupfer-Nanopartikel wurden wegen ihrer Lewis-Säure- und Zyklisierungs- beziehungsweise Aromatisierungseigenschaften eingesetzt. Im *Kapitel 2.1.1* wurden verschiedene Trägermaterialien für den katalytischen Nanopartikeleinsatz beschrieben. Basisches Aluminiumoxid wurde hier wegen seiner Eigenschaften als inertes und gut geeignetes Katalysatorträgermaterial ausgewählt.

Für die zweite Teilreaktion verwendete Lösungsmittel sowie die passende Flussrate für den Durchflussprozess wurden durch den ersten Reaktionsschritt bestimmt. Lediglich eine Änderung der Verweilzeit für die zweite Prozessstufe konnte durch die Verwendung eines längeren Kapillarreaktors durchgeführt werden. Der Gesamtdruck im System wurde konstant bei 10 bar gehalten ([Abbildung 13](#)).

Da die Edukte durch Festbettreaktoren hindurch gefördert wurden, war kein aufwendiges Trennverfahren nötig, um den Katalysator vom Reaktionsprodukt zu trennen.

4.3.2.3 Versuchsauswertung

Die Reaktionsprodukte wurden am Ausgang des Mikrodurchflusssystems abgenommen und mit Hilfe eines GC-MS offline analysiert beziehungsweise identifiziert (GC-Chromatogramm siehe [Abbildung 14](#)). Das für die Identifizierung der Reaktionsprodukte verwendeten GC-MS-Gerät der Firma *Hewlett-Packard Co. (HP)* von Typ *HP-5890* war mit einer *HP-1-Dimethylpolysiloxan-Trennsäule* und einem *HP-5972* Quadrupol-Massendetektor ausgestattet und wurde mit Hilfe der Software *HP ChemStation* (Version: *G1034C*) computergesteuert.

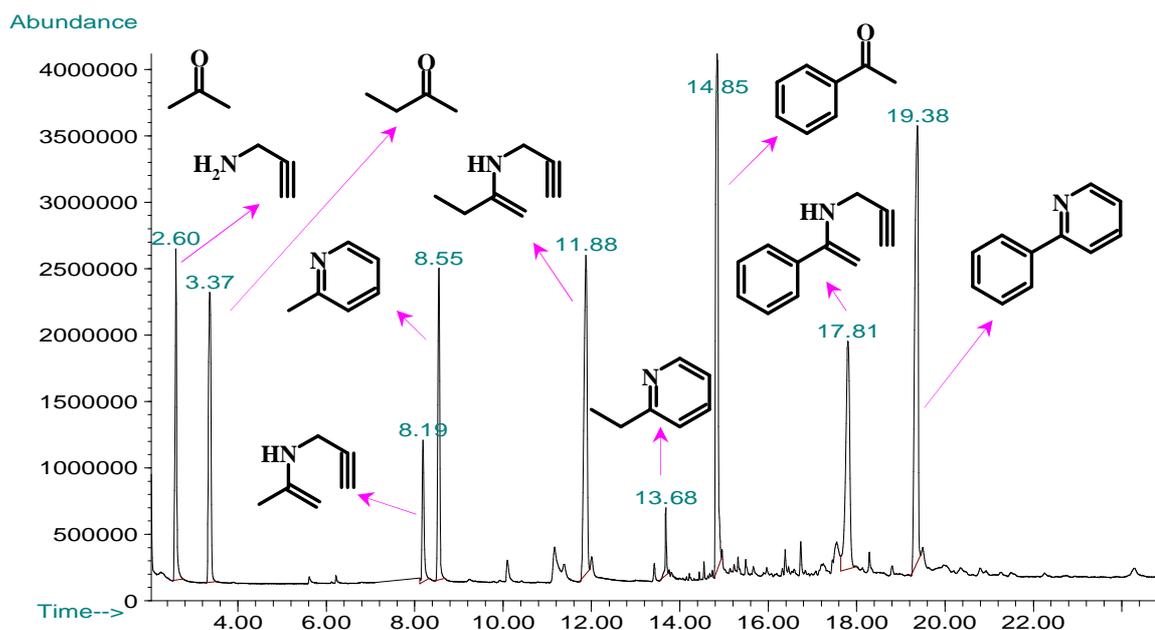


Abbildung 14: Beispiel eines aufgenommenen GC-Chromatogramms der katalysierten mehrstufigen Synthese von α -substituierten Pyridin-Derivaten im Mikrodurchflusssystem

Die charakteristischen Geräteparameter bei den GC-MS-Analysen sind in der [Tabelle 8](#) aufgelistet.

Tabelle 8: Charakteristische Geräteeinstellungen für die GC-MS-Analysen von α -substituierten Pyridin-Derivaten aus der Mikrodurchflusssynthese

Geräte:	HP 5890
Detektor:	MS 5972
Trärgas:	Helium 5.0
Säule:	HP-1 30 m x 0,25 mm x 1 μ m Film
Injektion:	1 μ l
Injektortemp.:	250 °C
Split:	1:30
Säulenfluß:	1 ml/min
Ofentemp./Ofenprogramm:	Anfangstemp.: 40 °C 5 min halten \rightarrow 50 °/min auf 80 °C dann 7 min halten \rightarrow 70 °/min auf 180 °C dann 10,77 min halten \Rightarrow Runtime: 25 min
Detektortemp.:	280 °C

Mit Hilfe der GC-Analyse wurden die Reaktionsumsätze bestimmt. Dazu ist eine Kalibrationsgerade durch eine Verdünnungsreihe mit der reinen Propargylaminlösung erstellt worden ([Abbildung 15](#)). Um die Reproduzierbarkeit der GC-Messergebnisse beim Erstellen der Kalibriergeraden zu überprüfen, wurden die GC-Analysen der Verdünnungsreihe der reinen Propargylaminlösung mehrmals

gemessen. Der Umsatz der katalysierten mehrstufigen Reaktionen zur Synthese von α -substituierten Pyridin-Derivaten wurde dann mit Hilfe der ermittelten Peakfläche und der Kalibrationsgerade quantifiziert. Dagegen konnte die Berechnung der Ausbeuten erst nach der Trennung und Aufarbeitung der Pyridin-Derivate erfolgte.

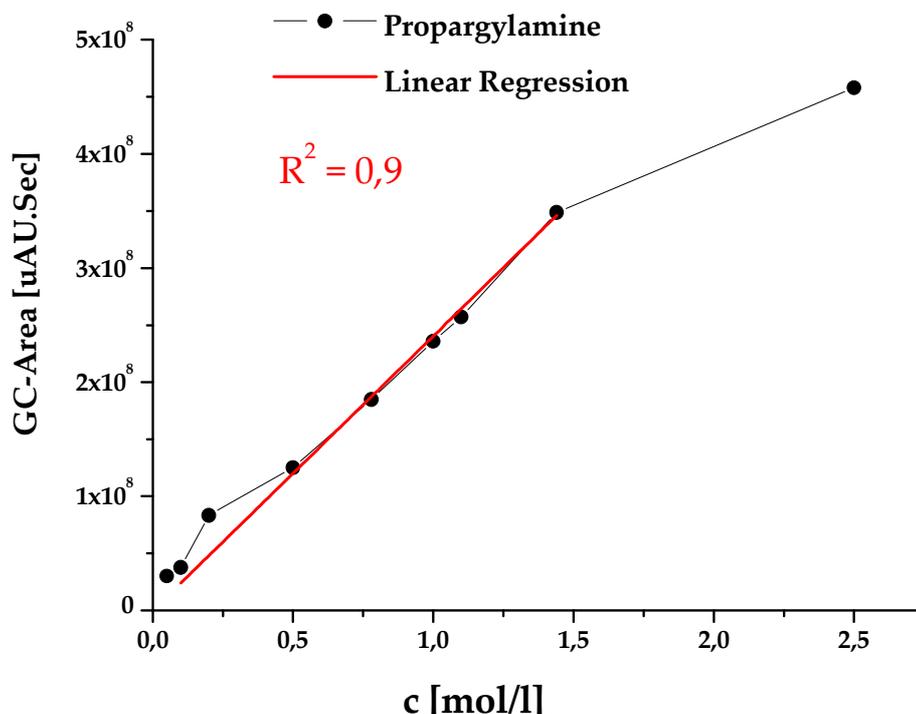
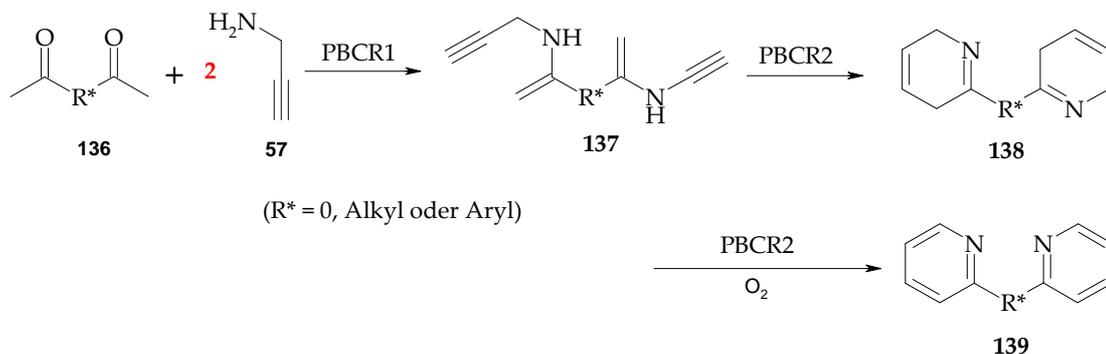


Abbildung 15: Verwendete Kalibriergerade des eingesetzten Propargylamins zur Bestimmung der Reaktionsumsätze bei der Synthese von Pyridin-Derivaten

4.3.3 Mikrodurchflusssystem für die Synthese von Pyridinliganden

Für die katalysierte Synthese von α -substituierten Pyridinen im Mikrodurchflusssystem wurden, wie bereits in *Kapitel 4.3.2.* erwähnt, α -*H*-Ketone (**131**) und Propargylamin (**57**) in einer mehrstufigen Reaktion eingesetzt (*Schema 37*). In einer gleichen Reaktionsstrategie wurden für die Synthese von Pyridinliganden Bis- α -*H*-Ketone statt α -*H*-Ketone verwendet. Wie es im *Schema 38* dargestellt ist, beinhaltet die Synthese von Polypyridyl-Derivaten (**139**) drei Reaktionsschritte. Zuerst setzt sich ein Bis- α -*H*-Keton (**136**) mit zwei äquivalenten Propargylamin (**57**) in einer Kondensationsreaktion zu einem Bis-Enamin-Derivat des Typs **137** um. In einer nachfolgenden Anellierungsreaktion wurde die Reaktionszwischenstufe durch eine 6-endo-dig-Cyclisierung zu einem

Bis-Dihydropyridin des Typs (**138**) umgesetzt. Zum Schluss wurde das Dihydropyridin-Intermediat **138** zum gewünschten Polypyridin (**139**) durch eine heterogen katalysierte Oxidationsreaktion überführt. Je nach eingesetzten Bis- α -H-Keton-Bausteinen konnten verschiedene Polypyridyl-Liganden auf diese Weise hergestellt werden.



Schema 38: Die dreistufige Reaktionssequenz vom Bis- α -H-Keton (**136**) mit zwei äquivalenten Propargylamin (**57**) zum Polypyridinligand (**139**)

4.3.3.1 Experimenteller Aufbau des Mikrodurchflusssystemes

Das verwendete Mikrodurchflusssystem für die Untersuchungen der katalysierten mehrstufigen Synthesen von α -substituierten Pyridinen wurde ohne weitere Änderung für die Versuchsdurchführung der katalysierten mehrstufigen Polypyridinsynthese eingesetzt ([Abbildung 16](#)).

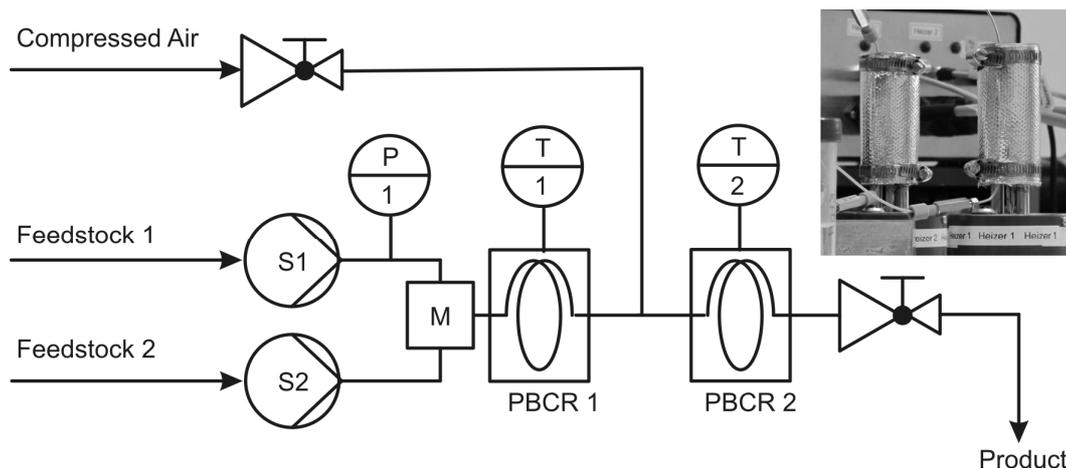


Abbildung 16: Experimenteller Aufbau des verwendeten Mikrodurchflusssystemes für die Synthese von Pyridinliganden. [feedstock 1: Bis- α -H-Keton-Lösung; feedstock 2: Propargylamin-Lösung; M: Mikromischer; PBCR1 und PBCR2: Festbettkapillarreaktoren (packed bed capillary reactors) (ID: 1 mm, Länge 50 cm); P: Drucksensor; T1, T2: Temperatursensoren; S1, S2: Spritzenpumpe]

4.3.3.2 Versuchsdurchführung

Die Versuchsdurchführung für die Synthese von Polypyridinliganden im Mikrodurchflussprozess wurde nach dem gleichen Prinzip wie bei der katalysierten mehrstufigen Synthese von α -substituierten Pyridin-Derivaten durchgeführt. Allerdings wurden jedoch für die Synthese von Polypyridinliganden in dem verwendeten Zweistufen-Mikrodurchflusssystem eine 2,5 mM (2 eq) Propargylamin- und eine 1,25 mM (1 eq) Bis- α -H-Ketonlösung als Edukte verwendet. Nach der Prozessoptimierung wurden weiterhin die entwickelten Katalysatorsysteme mit kommerziellen Katalysatoren im Mikrodurchflusssystem unter verschiedenen Prozessbedingungen untersucht und mit einander verglichen. Um hochwertige Polypyridinliganden herzustellen, wurde die Reaktivität von verschiedenen Bis- α -H-Ketonen untersucht. Es wurden sowohl aliphatische Bis- α -H-Ketone wie Diacetyl, als auch aromatische Bis- α -H-Ketone wie das 2,6-Diacetylpyridin eingesetzt. Untersuchungen zur Änderung der Reaktionsselektivität in Abhängigkeit von der Prozess Temperatur wurde im Fall des eingesetzten 1,2-Cyclohexandions durchgeführt. Der Lösungsmiteleinfluss auf die Reaktivität der Reaktion wurde anhand des Butan-2,3-dions überprüft.

Zur Aufarbeitung der Reaktionsprodukte wurden die erhaltenen Lösungen absorptiv über eine Kieselgelfritte filtriert und die Lösungsmittel sowie die unumgesetzten Ausgangsstoffe über einen Rotationsverdampfer von Typ *Laborota 4000 efficient* der Firma *Heidolph GmbH* abgetrennt.

4.3.3.3 Versuchsauswertung

Um die Reaktionsumsätze bestimmen zu können, wurde die bereits erstellte GC-Kalibrationsgerade des Propargylamins verwendet. Eine Optimierung der verwendeten GC-MS-Methode zur Analyse der α -substituierten Pyridine war nötig, um eine bessere Analyse der erhaltenen Reaktionsprodukte bei der Synthese von Polypyridinliganden zu erzielen ([Abbildung 17](#)). Dazu mussten die Gesamtlaufzeit von 25 min auf 45 min erweitert und die Ofenendtemperatur von 180 °C auf 250 °C erhöht werden.

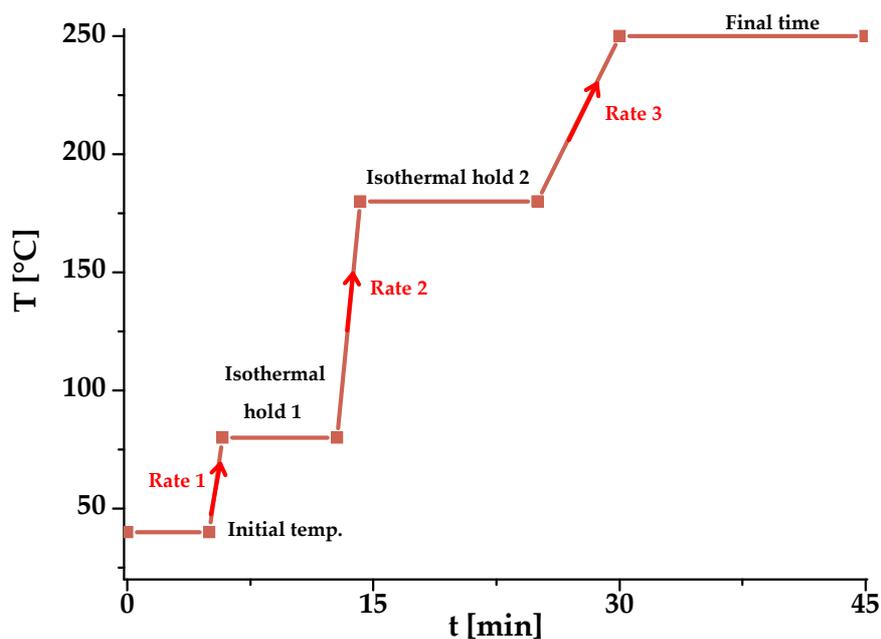
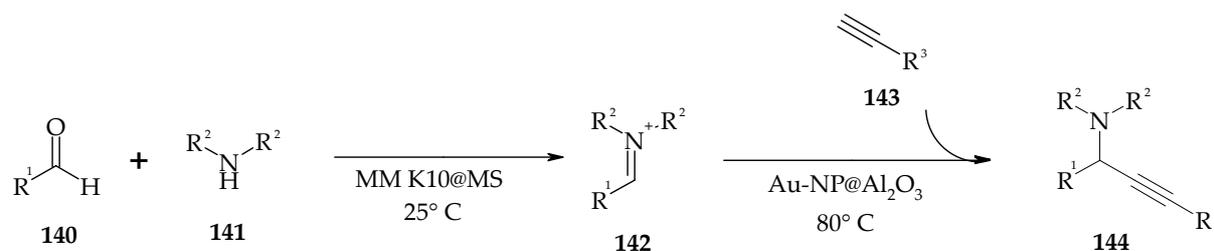


Abbildung 17: Optimierte GC-MS-Methode zur Analyse der Reaktionsprodukte aus der mehrstufigen Polypyridinliganden-Synthese im Mikrodurchflussprozess

Die erhaltenen Produkte wurden nach ihrer Aufarbeitung durch $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie sowie ESI-TOF-Massenspektrometrie charakterisiert. Die entstandenen Messdaten wurden mit den Referenzdaten aus der Literatur verglichen, um die Produktidentität und die Produktreinheit zu prüfen.

4.3.4 Mikrodurchflusssystem zur Synthese von substituierten Propargylaminen

Zur Synthese von Propargylamin-Derivaten im Mikrodurchflussprozess wurde ein zweistufiger Reaktionsweg angenommen (siehe [Schema 39](#)). Im ersten Reaktionsschritt entsteht ein Aldimin (**142**) durch Kondensation aus einem Aldehyd (**140**) und einem Amin (**141**). Für den zweiten Reaktionsschritt wird das Alkin (**143**) zu der Reaktionsmischung zugegeben. Während der erste Reaktionsschritt nach einem Lewis- oder Brønsted-sauren Katalysator verlangt, ist für die nachfolgende Kopplungsreaktion ein Übergangsmetallkatalysator nötig.



Schema 39: Aminoalkylierung von Alkinen (**143**) durch das Zwischenprodukt Aldimin (**142**) in einem zweistufigen Reaktionsprozess. Zwei verschiedene heterogene Festbettkatalysatoren (MM K10@MS und Au-NP@Al₂O₃) wurden in Reihe geschaltet und bei verschiedenen Reaktionstemperaturen untersucht

4.3.4.1 Experimenteller Aufbau des Mikrodurchflusssystems

Zur Untersuchung der katalysierten Multikomponentenreaktion für die Synthese von Propargylamin-Derivaten wurde das gleiche Mikrodurchflusssystem wie zur Synthese von Pyridin-Derivaten modifiziert eingesetzt ([Abbildung 18](#)). Der verwendete modulare Versuchsaufbau diente zur Untersuchung der Katalysatoraktivitäten unter verschiedenen Bedingungen und Flussregimen.

4.3.4.2 Versuchsdurchführung

Für die Synthese von verschiedenen Propargylamin-Derivaten im Mikrodurchflussprozess wurden jeweils 1 mM Lösungen (1 eq) des Aldehyds (**140**), der sekundären Amine (**141**) und des Phenylacetylens (**143a**) in jeweils 2 ml wasserfreiem Ethanol hergestellt und in drei Glasspritzen von 5 ml Volumen für die verschiedenen Untersuchungen bereitgestellt.

Um die Wechselwirkungen zwischen den Reaktionsbausteinen und den beiden Festbettkatalysatoren verstehen zu können und um eine bessere Effizienz des Prozesses zu erzielen, wurden zuerst drei verschiedene Schaltregime des Mikrodurchflusssystems mit den Reaktanten-Lösungen untersucht: Schaltregime **A**), die beiden Festbettkapillarreaktoren wurden einzeln getrennt untersucht; Schaltregime **B**), die beiden Festbettkapillarreaktoren wurden zusammen in Reihe angeschlossen und alle drei Edukt-Lösungen wurden am Eingang des Reaktors 1 (PBCR1) zugegeben; Schaltregime **C**), nur die Aldehyd- und die Amin-Lösungen wurden am Eingang des Festbettreaktors 1 zu gegeben, und die Phenylacetylen-Lösung wurde später am Eingang des nachgeschalteten Reaktors 2

zudosiert. In [Abbildung 18](#) sind alle drei Schaltregime des Mikrodurchflussprozesses dargestellt. Um das Stöchiometrie-Verhältnis konstant zu halten, wurde in Regime **C**) die Phenylacetylen-Lösung mit der gleichen Flussrate wie die Zwischenproduktlösung gefördert. Daraus ergab sich eine doppelte Flussrate im zweiten Festbettreaktor beziehungsweise war die Verweilzeit im ersten Festbettreaktor halb so groß wie im zweiten Mikrodurchflussreaktor.

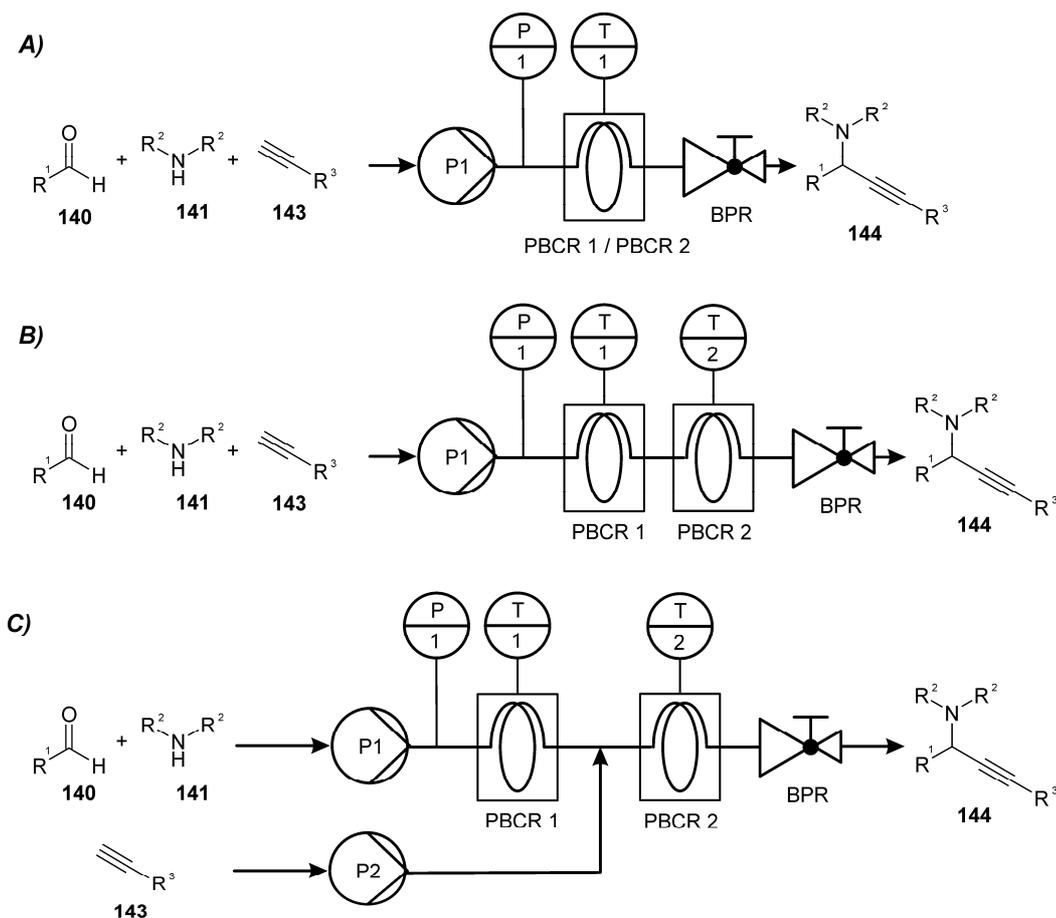


Abbildung 18: Der Mikrodurchflussprozess mit unterschiedlichen Reaktionsregimen **A**) - **C**). P1, P2: Spritzpumpen; P/(1): Drucksensor; T/(1), T/(2): Temperatursensoren; PBCR1 (MM K10@MS) und PBCR2 (Au-NP@Al₂O₃): Festbettkapillarreaktoren; BPR: Rückdruckregler

Um ein Reaktivitätsprofil zu erstellen, wurden die unterschiedlichen Reaktionsregime nur mit einer Bausteinkombination untersucht. Aus diesen ersten Untersuchungen wurde dann das beste Flussregime näher untersucht. Verschiedene Reaktionstemperaturen, Verweilzeiten (Flussraten), Stöchiometrie- und Lösungsmittel-Kombinationen wurden untersucht. Nach der Prozessoptimierung

wurden die besten Reaktivitätsbedingungen eingesetzt, um etwa 50 verschiedene Propargylamine aus verschiedenen Bausteinen zu synthetisieren.

Das Mikrodurchflusssystem wurde jedes Mal vor und nach jeder Reaktionsdurchführung mit 20 ml wasserfreiem Ethanol gespült.

4.3.4.3 Versuchsauswertung

Bei der Synthese der Propargylamine wurden die Produktlösungen am Mikrodurchflusssystemausgang aufgenommen und mittels LC-MS analysiert (Beispiel-LC-Chromatogramm siehe [Abbildung 19](#)). Nach der Lösungsmittelentfernung mit Hilfe der Rotationsverdampfung wurden die Reaktionsprodukte durch Flashchromatographie getrennt. Die isolierten Propargylamin-Derivate wurden mit $^1\text{H-NMR}$ -, $^{13}\text{C-NMR}$ -, UV-Vis-, FT-IR-, Raman-Spektroskopie und hochauflösender Massenspektrometrie analysiert und identifiziert.

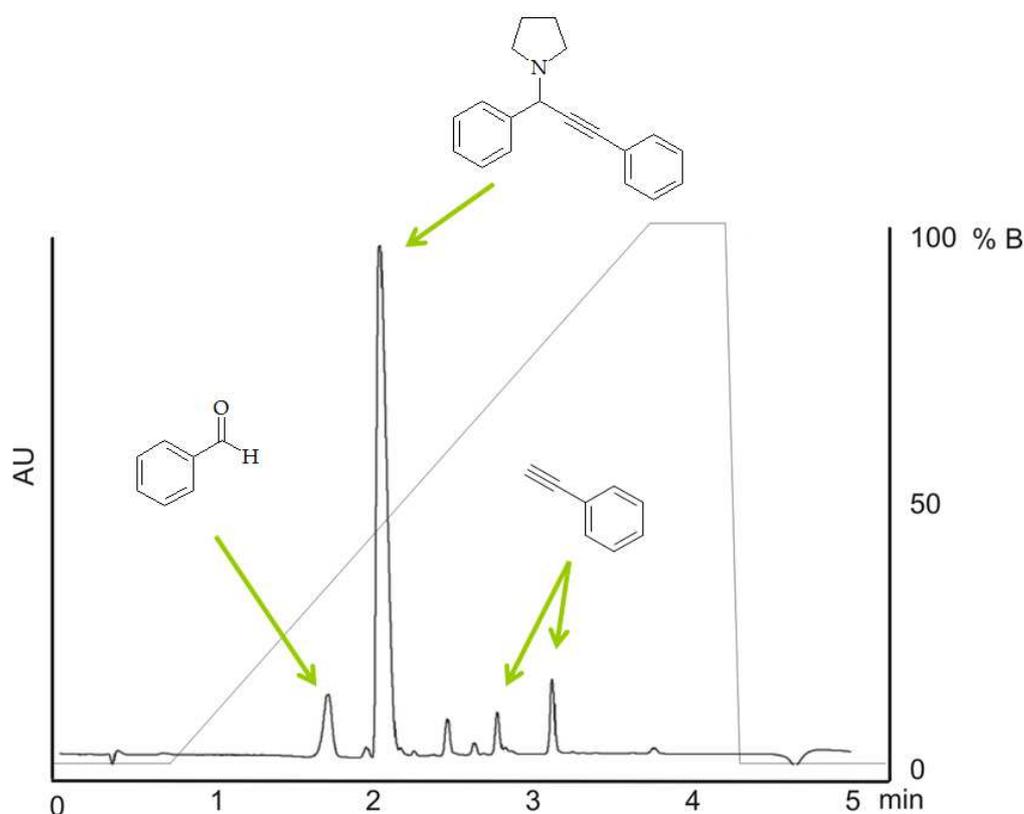


Abbildung 19: Beispiel eines aufgenommenen HPLC-Chromatogramms von Propargylamin-Derivaten aus der katalysierten mehrstufigen Synthese im Mikrodurchflusssystem

Um die Reaktionsumsätze zu bestimmen wurde bei der Reaktionsoptimierung mit Hilfe der HPLC eine Kalibrationsgerade aus einer Verdünnungsreihe des verwendeten Benzaldehyds erstellt (Abbildung 20). Mit Hilfe der erhaltenen Peakflächen aus den HPLC-Chromatogrammen und der Kalibrationsgerade wurden die Reaktionsumsätze bestimmt. Dagegen wurden die Reaktionsausbeuten erst nach dem Auftrennen der erwünschten reinen Propargylamine bestimmt.

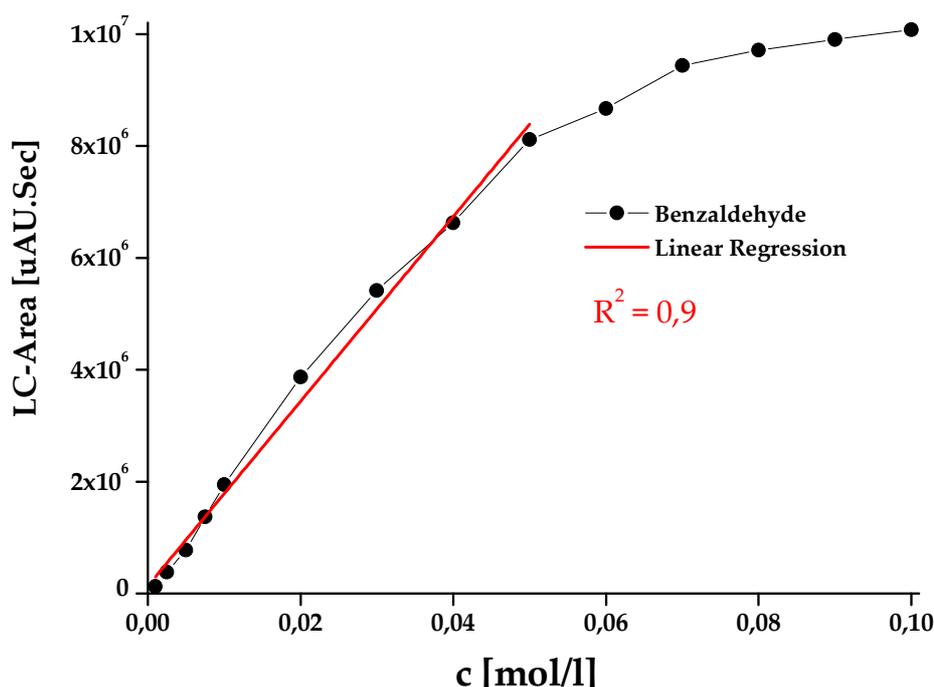


Abbildung 20: Kalibriergerade des eingesetzten Benzaldehyds zur Synthese von Propargylamin-Derivaten

Das für die Identifizierung der Reaktionsprodukte verwendete HPLC-Gerät der Firma *JASCO Labor und Datentechnik GmbH* von Typ *LC-2000Plus* ist mit einem *AS-2055 Plus Intelligent* Autosampler, einer *PU-2085Plus* Semi-Micro-HPLC-Pumpe, einem *LG-2080-53* 3-Line-Degasser, einer *LG-2080-02* Ternary-Gradient-Einheit, einer *Cromolith® FastGradient RP-18e 50-2 mm* Umkehrphasen-Trennsäule und einem *UV 2010 Plus* Multiwavelength-Detektor ausgestattet und wurde mit Hilfe der Software *JASCO HPLC HSS-2000 Series-System* (Version: 3.5.2) computergesteuert. Zur Auswertung der aufgenommenen Spektren wurde das Programm *BROWIN PDA Application* (Version: 1.50) der *JASCO Corporation* verwendet. Die charakteristischen Systemdaten während der HPLC-Analysen sind in [Tabelle 9](#) aufgelistet.

Tabelle 9: Charakteristische Gerätedaten zur HPLC-Analyse der Reaktionsprodukte aus der katalysierten mehrstufigen Synthesen von substituierten Propargylamin-Derivaten

Geräte:	LC-2000Plus
Detektor:	DAD, Reinheit 220 nm
Elutionsmittel:	A: Wasser + 0,1 % Ameisensäure B: Acetonitril + 0,1 % Ameisensäure
Säule:	Cromolith® FastGradient RP-18e 50-2 mm
Flussrate:	0,35 ml / min
Injektion:	0,5 µl
Gradient:	0 min, 5% B → 0,5 min 5% B → 3,8 min 99% B → 4,2 min 99% B → 4,3 min 5% B => Runtime 4,5 min

5 Ergebnisse und Diskussion

5.1 Nanopartikel-katalysierte Farbstoff-Oxidation

Wie bereits in *Kapitel 2.1.2.* erwähnt wurde, ist das Interesse an der Katalyse mit Nanopartikeln stark gestiegen. Viele homogene Katalysatoren mit industrieller Bedeutung werden entweder in Zweiphasensystemen eingesetzt oder auf Trägern immobilisiert. An der Schnittstelle dieser beiden Anwendungsformen etablieren sich derzeit die Nanopartikel (auch als Riesencluster-, Nanocluster- oder Kolloid-Katalyse bezeichnet), die dank ihrer großen Oberfläche sehr hohe Aktivitäten unter milden Bedingungen erzielen. Aus diesem Grund wurden verschiedene Metall-Nanopartikel hergestellt. Ihre katalytische Aktivität wurde zunächst an der Farbstoff-Oxidation sowohl im Batch als auch im Mikrodurchflussprozess getestet.

5.1.1 Nanopartikel-katalysierte Farbstoff-Oxidation im Batchprozess

Die katalytische Aktivität der Nanopartikel, deren Präparation im Mikrodurchflussprozess erfolgte, wurde durch die Oxidationsreaktion des Farbstoffes (Rhodamin B) in Anwesenheit eines Oxidationsmittels getestet. Das verwendete Oxidationsmittel Kaliumperoxodisulfat, welches ein sehr hohes Redoxpotential besitzt, zeigt in den meisten Fällen eine gewisse kinetische Hemmung. Eine Konzentration von 0,1 mol/l Kaliumperoxodisulfat führte ohne Katalysatorzugabe zu einer Abnahme der Farbstoffabsorption von 50 % nach einer Reaktionszeit von ca. einer Stunde. Um die katalytische Aktivität der Nanopartikel auswerten zu können, wurden die Oxidationsraten von dieser Oxidationsreaktion jeweils mit und ohne Nanopartikel verglichen.

In *Kapitel 2.1.2* wurde erwähnt, dass Metall-Nanopartikel eine hohe katalytische Aktivität für Oxidationsreaktionen besitzen. Diese katalytische Aktivität wurde in den hier durchgeführten Untersuchungen bestätigt. Die eingesetzten verschiedenen Metall-Nanopartikel zeigten unterschiedliche Aktivität beim Katalysieren der Farbstoff-Oxidation im Batchprozess. Die aufgenommenen Spektren einer Mischung aus Kaliumperoxodisulfat und Rhodamine B-Lösung, in der suspendierte Silber-Nanopartikel als Katalysator fungierten, zeigten im Vergleich zur

unkatalysierten Reaktion eine stärkere Abnahme der Farbstofflösungsabsorption (Abbildung 21).

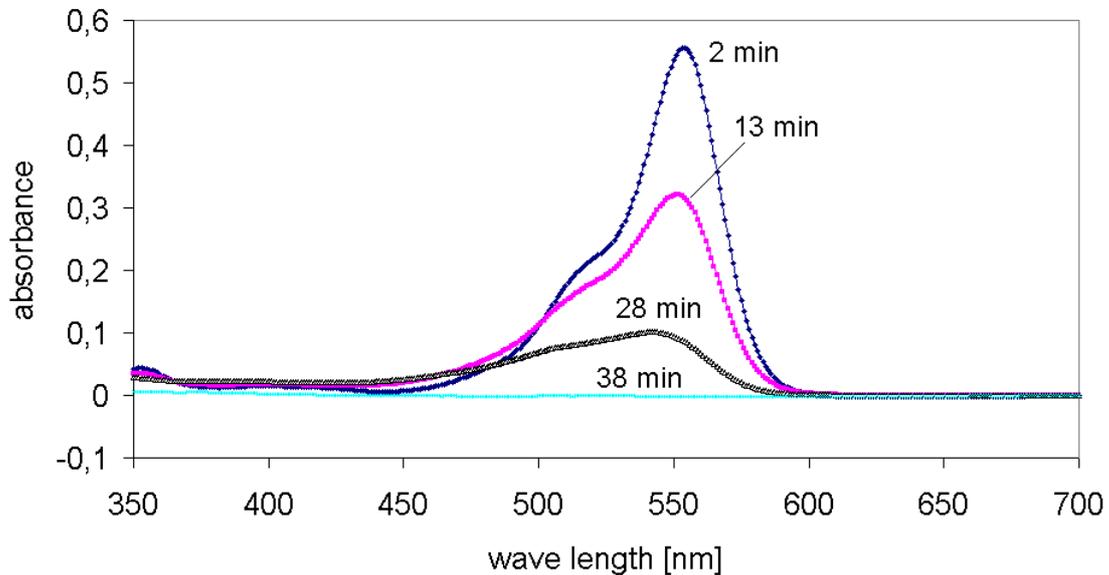


Abbildung 21: Zeitreihe der UV-Vis-Spektren der katalytischen Oxidationsreaktion von Rhodamin B mit KPS in Anwesenheit von Ag-Nanopartikeln

In weniger als einer halben Stunde Reaktionszeit bei Raumtemperatur hatte der Katalysator eine Reduktion der Anfangsabsorption von 75 % im Batchprozess bewirkt. Eine Erhöhung des Oxidationsverhaltens von mehr als dem Vierfachen wurde durch den Einsatz von Silber-Nanopartikeln als aktiver Katalysator erreicht.

Selbstpräparierte Au/Ag-Core/Shell-Nanopartikel als Produkt der Durchfluss-Synthesen im Zweistufenmischverfahren zeigten ähnliche katalytische Aktivitäten (Abbildung 22). Die obere Kurve im Diagramm (ohne Nanopartikel) wurde als Referenzreaktion aufgenommen.

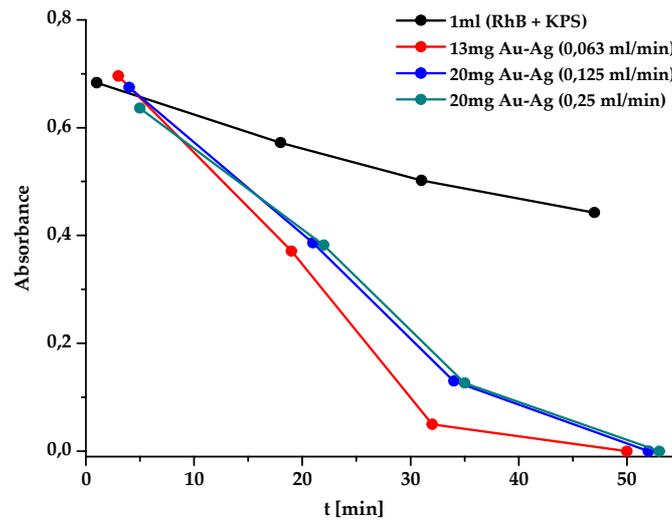


Abbildung 22: Bewertung der katalytischen Aktivität von Gold-Silber-Core/Shell-Nanopartikeln, hergestellt durch Silberabscheidung auf Au-Keimen im Mikrodurchflussprozess (Zweistufen-Prozess), an Oxidationsreaktionen von Rhodamin B mit KPS im Batch

In weniger als 20 min Reaktionszeit wurde eine 40 %ige Abnahme der optischen Absorption der wässrigen Farbstofflösung in Anwesenheit der Gold-Silber-Core/Shell-Nanopartikel bei Raumtemperatur gemessen.

Durch Anwendung des Dreistufenmischverfahrens für die Herstellung von Au/Ag-Nanopartikeln wurde eine deutliche Verbesserung der katalytischen Aktivität festgestellt (Abbildung 23).

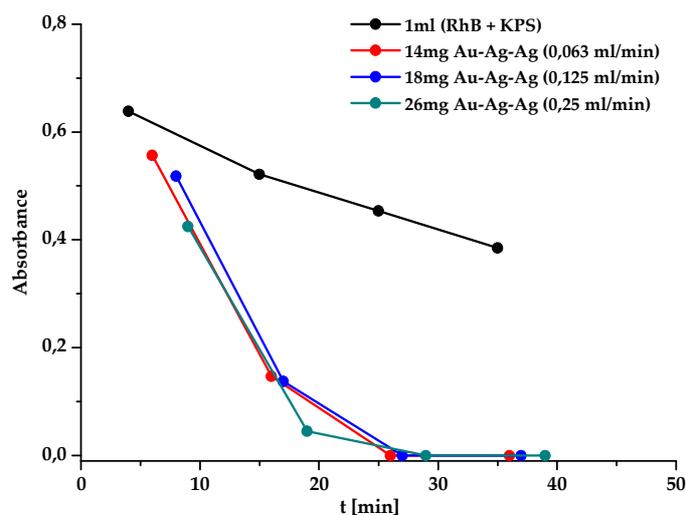


Abbildung 23: Test der katalytischen Aktivität von Nanopartikeln: Core/Shell-Nanopartikel, hergestellt durch die Silberabscheidung in zwei Schritten auf Au-Keimen im Mikrodurchflussprozess (dreistufiger Prozess)

Um diese katalytisch aktiven Nanopartikel herstellen zu können, wurden Flussraten zwischen 63 und 250 $\mu\text{l}/\text{min}$ für die Reaktantenlösung im Dreistufenmischverfahren eingesetzt. Der Einfluss der Flussrate auf die katalytische Aktivität wurde auch im Fall der im Zweistufenmischverfahren hergestellten Nanopartikel gefunden. Dazu wurde eine Mischung aus Tetrachlorogold(III)-säure und Silbernitrat-Lösungen für die Keimbildung im ersten Mischschritt und eine weitere Silbernitrat-Lösung für das Partikelwachstum nach der Verweilstrecke (zweiter Mischschritt) eingesetzt. Die höchste katalytische Aktivität wurde in diesem Fall an Gold-Silber-Core/Shell-Nanopartikeln, die mit der höchsten Flussrate (250 $\mu\text{l}/\text{min}$) hergestellt wurden, festgestellt ([Abbildung 24](#)).

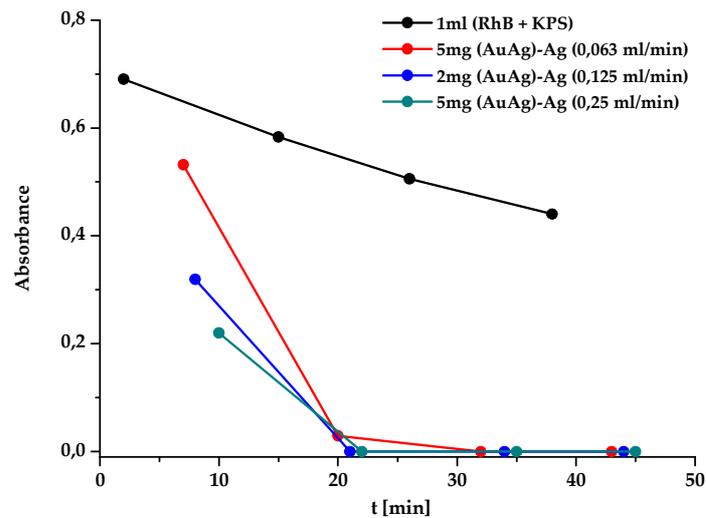


Abbildung 24: Unterschiedliche katalytische Aktivität von Gold-Silber-Silber-Core/Shell-Nanopartikeln, hergestellt durch Silber-Abscheidung auf Au/Ag-Keimen im Mikrodurchflussprozess mit unterschiedlichen Flussraten

Katalysierte Batchprozessexperimente für die wässrige Oxidation von Rhodamin B wurden ebenfalls mit weiteren Gold-Edelmetall-Core/Shell-Nanopartikeln durchgeführt. Gold-Palladium-Core/Shell-Nanopartikel wurden nach den gleichen Durchflussbedingungen im Zweistufenprozess wie die Gold-Silber-Core/Shell-Nanopartikel hergestellt. Im ersten Herstellungsschritt fand die Keimbildung der Gold-Nanopartikel statt, im zweiten Reaktionsschritt wurde die zweite Metallsalzlösung zugegeben. Schwarze, nanostrukturierte Niederschläge wurden bei der Fällungsreaktion von Palladiumsalzen mit Natriumborhydrid in Anwesenheit kolloidaler Gold-Lösungen erhalten. Die katalytischen Aktivitäten von diesen Mischpartikeln wurden mit Au/Ag-Core/Shell-Nanopartikeln verglichen. Die beiden erzeugten Nanopartikelmaterialien zeigten eine signifikante katalytische Aktivität für die Oxidation von Rhodamin B bei Raumtemperatur im Batchprozess (Abbildung 25).

Um die Abhängigkeit der katalytischen Aktivität von weiteren Prozessparametern ausführlicher zu untersuchen, wurden sowohl monometallische als auch bimetallische Nanopartikel immobilisiert und als Festbettkatalysatoren für die wässrige Oxidation von Rhodamin B im Durchflussprozess eingesetzt.

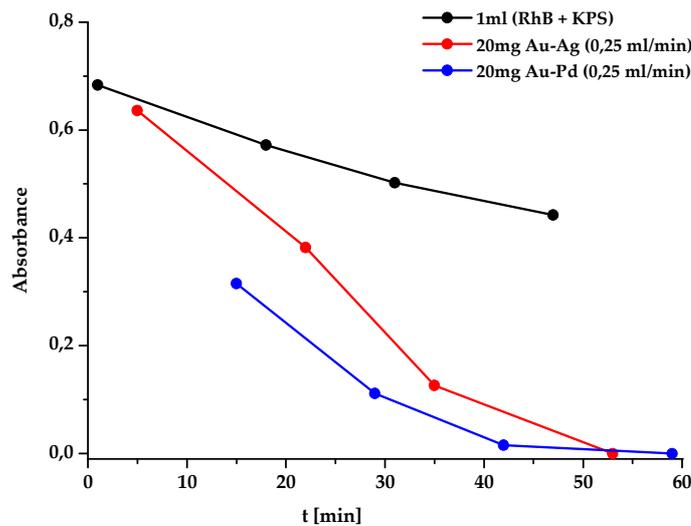


Abbildung 25: Vergleich der katalytischen Aktivität der Au-Ag- und Au-Pd-Core/Shell-Nanopartikel im Batchprozess

5.1.2 Nanopartikel-katalysierte Farbstoff-Oxidation im Mikrodurchflussprozess

Wie es in *Kapitel 4.2.1* beschrieben wurde, wurden katalytisch aktive Metall-Nanopartikel bei der Farbstoff-Oxidation im Batchprozess auf verschiedenen Metalloxid-Trägermaterialien immobilisiert. Die katalytische Aktivität dieser immobilisierten Nanopartikel wurde bei der Oxidation von Rhodamin B in Abhängigkeit von weiteren Prozessparametern im Mikrodurchflussprozess untersucht. Um die katalytische Aktivität des Trägermaterials auszuschließen, wurden zunächst verschiedene Trägermaterialien (siehe [Tabelle 7](#) in *Kapitel 4.2.1.3.*) nach einer möglichen katalytischen Aktivität bei der wässrigen Rhodamin-B-Oxidation im Mikrodurchflussprozess untersucht. Das eingesetzte TiO_2 -Trägermaterial mit einer Korngröße kleiner als $20 \mu\text{m}$ zeigte bei den Mikrodurchflussprozessexperimenten einen hohen Druckverlust und wurde damit für weitere Untersuchungen nicht berücksichtigt, obwohl es in vielen Literaturstellen (siehe *Kapitel 2.1.1*) als sehr geeignetes Trägermaterial für die Immobilisierung von Metall-Nanopartikeln bei vielen Oxidationsreaktionen eingestuft wurde. Die getesteten Trägermaterialien CeO_2 , SiO_2 , MgO und Al_2O_3 zeigten unterschiedliches katalytisches Verhalten in der Oxidation von Rhodamin B bei Raumtemperatur im Mikrodurchflussprozess ([Abbildung 26](#)).

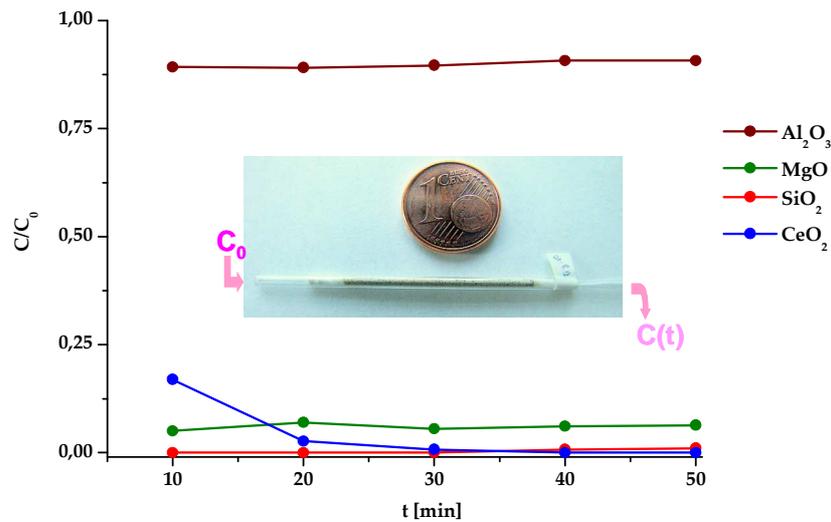


Abbildung 26: Untersuchung der katalytischen Wirksamkeit von zahlreichen Trägermaterialien durch Oxidation von Rhodamin B im Mikrodurchflussprozess

Bei gleich eingesetzter Trägermaterialmasse und einer Flussrate von 6 ml/h zeigten MgO, SiO₂ und CeO₂ eine ähnliche katalytische Wirksamkeit bei der Oxidation von Rhodamin B. Dagegen schien Al₂O₃ die Oxidationsreaktion nicht zu beeinflussen. Deshalb wurde dieses Metalloxid als Trägermaterial für die Immobilisierung von Metall-Nanopartikeln verwendet.

Um die im Batchprozess festgestellte katalytische Aktivität von Gold-, Silber- und Palladium-Nanopartikeln umfangreicher zu prüfen, wurden diese monometallischen Nanopartikel mit der gleichen Methode auf Al₂O₃ immobilisiert und als Festbettkatalysator für die Oxidation von Rhodamin B im Durchflussprozess untersucht. Mit gleicher Precursorkonzentration zeigten immobilisierte Gold-, Silber- und Palladium-Nanopartikel unter gleichen Mikrodurchfluss-Prozessbedingungen unterschiedliche katalytische Aktivitäten (Abbildung 27). Die höchste katalytische Aktivität wurde bei den immobilisierten Silber- und Palladium-Nanopartikeln festgestellt. Eine leichte Abnahme der optischen Absorption der Reaktionslösung wurde an den immobilisierten Gold-Nanopartikeln bei konstanter Flussrate beobachtet.

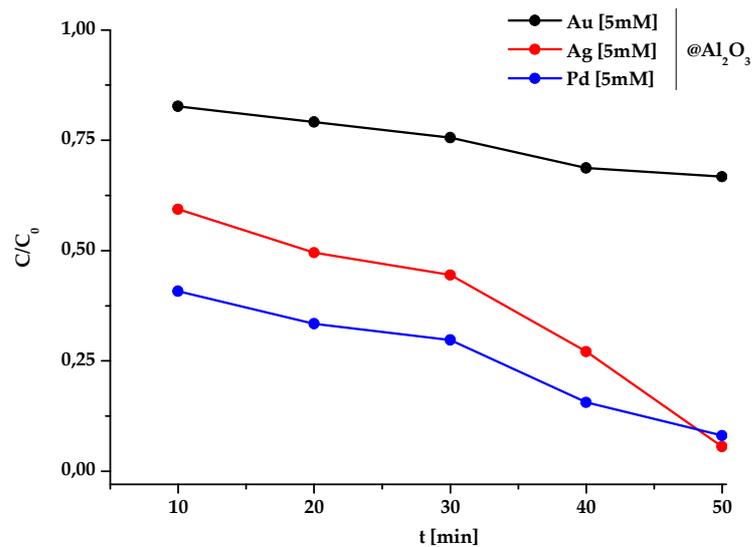


Abbildung 27: Vergleich der katalytischen Aktivität von immobilisierten Metall-Nanopartikeln bei der Oxidation von Rhodamin B im Mikrodurchflussprozess

Um die in [Abbildung 25](#) dargestellte katalytische Aktivität der Mischpartikel in Abhängigkeit von weiteren Prozessparametern zu untersuchen, wurden Gold-Silber- und Gold-Palladium-Core/Shell-Nanopartikel aus unterschiedlichen Precursorlösungskonzentrationen präpariert und auf Al_2O_3 immobilisiert. Diese immobilisierten Mischpartikel wurden dann in Form von Festbettkatalysatoren an der Rhodamin-B-Oxidation im Durchflussprozess auf ihre katalytische Aktivität untersucht. Bei Raumtemperatur und einer Flussrate von 6 ml/h zeigten sowohl Gold-Silber- als auch Gold-Palladium-Core/Shell-Nanopartikel-Katalysatoren wie unter Batchbedingung ([Abbildung 25](#)) ähnliche katalytische Aktivitäten ([Abbildung 28](#)).

Eine Konzentrationsänderung der eingesetzten Metallprecursoren bei der Herstellung von Mischpartikeln beeinflusste die katalytische Aktivität sowohl von immobilisierten Gold-Silber- als auch von Gold-Palladium-Nanopartikeln. Eine Erhöhung der Precursoren-Lösungskonzentration von 5 auf 50 mM führte zu einer Erhöhung der katalytischen Aktivität dieser Mischpartikel bei einer Reaktionsflussrate von 6 ml/h im Mikrodurchflussprozess.

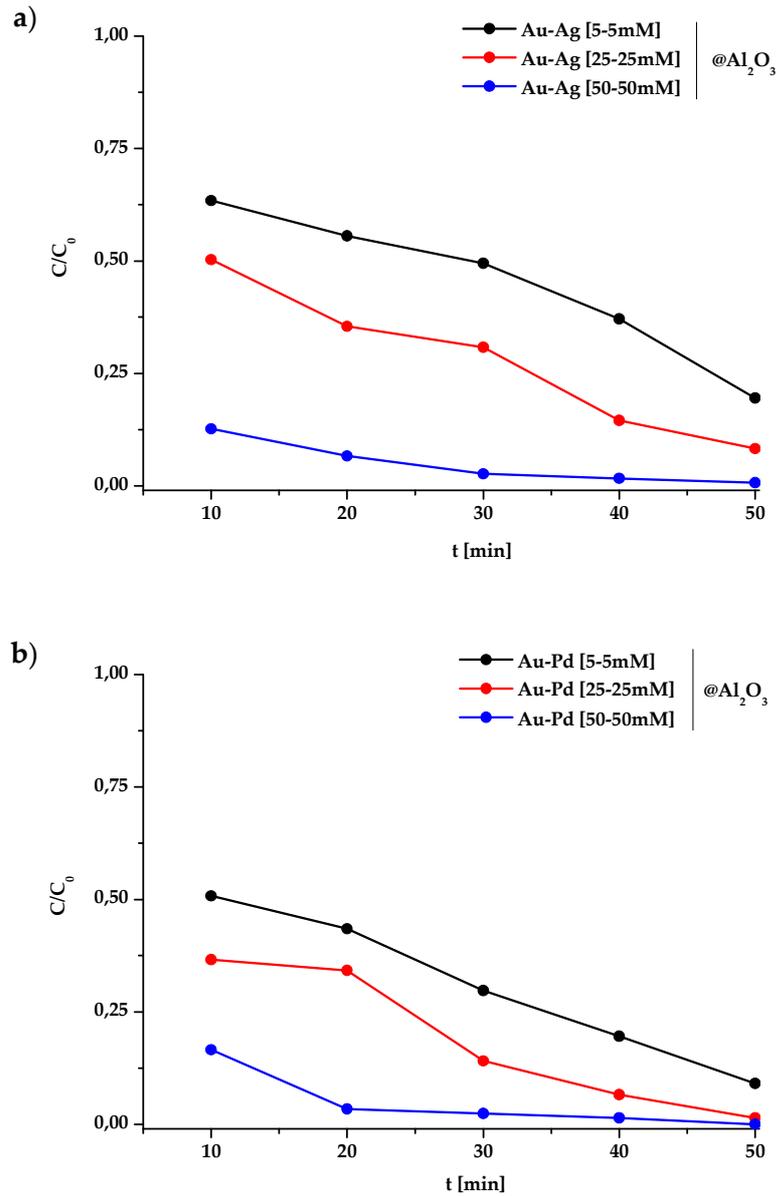


Abbildung 28: Vergleich der katalytischen Aktivität von immobilisierten Metall-Nanopartikeln bei der Rhodamin-B-Oxidation im Mikrodurchflussprozess: **a)** Gold-Silber- und **b)** Gold-Palladium-Partikel

In weiteren Experimenten wurde die katalytische Aktivität dieser immobilisierten bimetallic Nanopartikel in Abhängigkeit von der Förderrate der Reaktanten im Durchflussprozess untersucht ([Abbildung 29](#)).

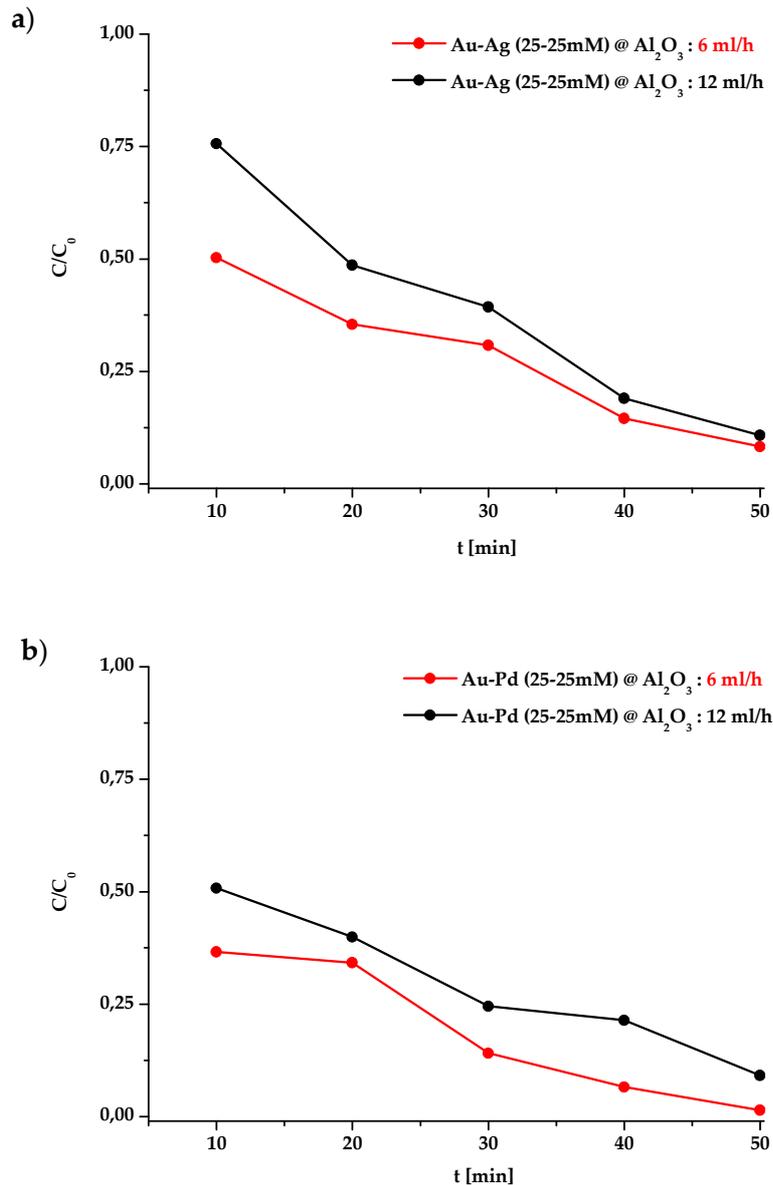


Abbildung 29: Einfluss der Änderung der Flussrate bei der Untersuchung der katalytischen Aktivität der immobilisierten bimetallic Metall-Partikel: **a)** Gold-Silber- und **b)** Gold-Palladium-Partikel

Eine Erhöhung der Reaktantenflussrate von 6 auf 12 ml/h führte zu einer Abnahme der katalytischen Aktivität an immobilisierten Gold-Silber und Gold-Palladium-Mischpartikeln.

Um weitere Vorteile des Durchflussprozesses bei der Untersuchung der katalytischen Aktivität immobilisierter Metall-Nanopartikel in der wässrigen Oxidation von Rhodamin B zu nutzen, wurde ein möglicher Temperatureinfluss auf die katalytische Aktivität dieser Testreaktion untersucht ([Abbildung 30](#)).

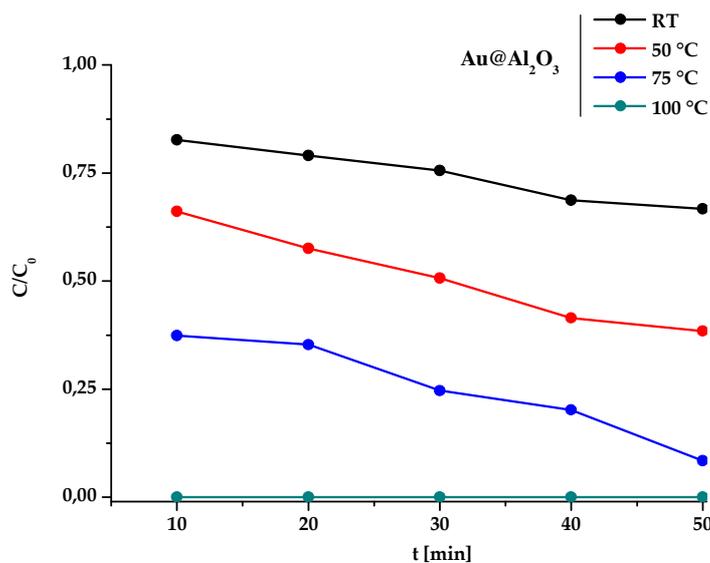


Abbildung 30: Einfluss der Temperaturänderung auf die katalytische Aktivität von immobilisierten Gold-Nanopartikeln bei der wässrigen Oxidationsreaktion von Rhodamin B im Mikrodurchflussprozess

Eine systematische Erhöhung der Reaktionstemperatur im Mikrodurchflussprozess von Raumtemperatur auf 100 °C führte zu einer Verbesserung der katalytischen Aktivität der hier untersuchten Au@Al₂O₃-Katalysatoren.

Die festgestellte katalytische Aktivität der immobilisierten Metall-Nanopartikel in der Farbstoffoxidation unter milden Reaktionsbedingungen motivierte deren Einsatz bei der Untersuchung von Gas-Flüssigkeit-Feststoff-Systemen. Um weitere Vorteile der immobilisierten Gold-Nanopartikel wie die Lewis-Säureeigenschaften gegenüber den anderen Metall-Nanopartikeln in den Vordergrund zu bringen, wurden diese immobilisierten Gold-Nanopartikel in Zyklisierungs- beziehungsweise Aromatisierungsreaktionen wie der Pyridinsynthese untersucht.

5.2 Katalysierte Zweistufensynthese von Pyridin-Derivaten unter Mikrodurchflussprozessbedingungen

Die katalysierte Synthese von α -substituierten Pyridinen wurde im Mikrodurchflusssystem untersucht. Um eine höhere Ausbeute des Gesamtprozesses zu erreichen und um die Nebenreaktionen zu unterdrücken, musste für jeden Reaktionsschritt ein geeigneter Katalysator sowie optimale Reaktionsbedingungen gefunden werden.

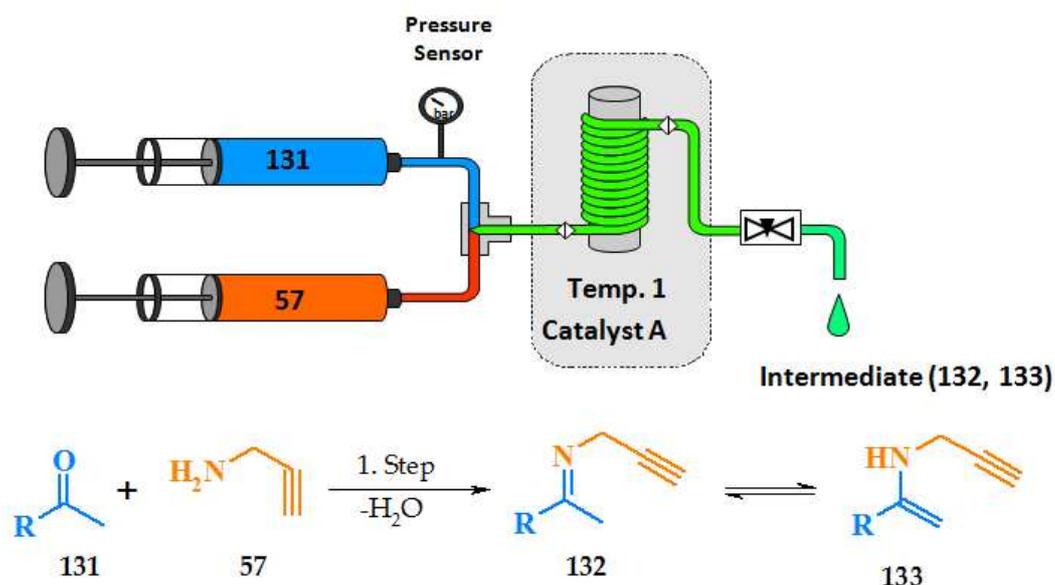


Abbildung 31: Untersuchung der ersten Reaktionsstufe im Mikrodurchflussreaktor für die Synthese der Imin-Enamin-Reaktionsintermediate **132** und **133**

Auf der Suche nach den optimalen Reaktionsbedingungen für die Reaktion der ersten Stufe wurden verschiedene Prozessparameter geändert. Die Reaktionsprodukte wurden am Ausgang des ersten Kapillarreaktors abgenommen und mit Hilfe des GC-MS analysiert (Tabelle 8). Von den untersuchten Katalysatoren zeigte der Montmorillonit K10 (MM K10) bei Raumtemperatur die höchste katalytische Aktivität für die Synthese der Kondensationsprodukte (**132**) und (**133**) (Abbildung 31). Dagegen waren die Bildungsraten der Enamin-Imin-Zwischenstufen (**132**, **133**) bei Verwendung von Silicagel, Molekularsieb 3\AA (MS 3\AA) sowie Amberlyst 15 deutlich geringer. Demzufolge wurden weitere Untersuchungen für die Kondensationsreaktion in der ersten Prozessstufe ausschließlich auf den MM-K10-Katalysator fokussiert. Das verwendete Montmorillonit K10 ($220 - 270\text{ m}^2/\text{g}$; $\text{pH} = 3 - 4$; fester Lewis-saurer Katalysator) war ein sehr feines Pulver. Damit kein starker Druckverlust im Durchflusssystem entstand, wurde das MM K10 auf Molekularsieb 3\AA aufgebracht. Zur Verringerung des Druckverlustes im Durchflusssystem wurde die Mischung aus Molekularsieb 3\AA (400 mg , $0,5 - 0,8\text{ mm}$) und MM-K10-Katalysator (40 mg) im ersten Kapillarreaktor als Festbettkatalysator eingesetzt. Für das reine Molekularsieb wurde keine signifikante katalytische Aktivität beobachtet (Tabelle 10). Dagegen zeigte die Kombination aus Molekularsieb und MM K10 die beste katalytische Aktivität für die Kondensationsreaktion. Ein zweifacher stöchiometrischer Überschuss

an Propargylamin (**57**) wurde zur Verbesserung der Reaktivität eingesetzt. Um Nebenreaktionen des Zwischenproduktes Imin/Enamin (**132**, **133**) zu vermeiden, wurde mit einer niedrigen Keton-Konzentration von $625 \mu\text{mol/l}$ gearbeitet. Der Einfluss der Lösungsmittelpolarität auf die Produktbildung wurde überprüft, indem verschiedene Mischungen aus Ethanol und Toluol untersucht wurden. Beide Edukte (Propargylamin und Keton) wurden in passenden Lösungsmittelmischungen aufgelöst und bei Raumtemperatur in den Festbettreaktor gefördert. Es wurde festgestellt, dass ein Mischungsverhältnis von 25 Vol.-% Toluol in Ethanol bei einer Flussrate von $20 \mu\text{l/min}$ (entspricht einer mittleren Verweilzeit von etwa 20 min) zu besseren Umsätzen führte. Die beobachteten Umsätze sind in [Abbildung 32](#) dargestellt.

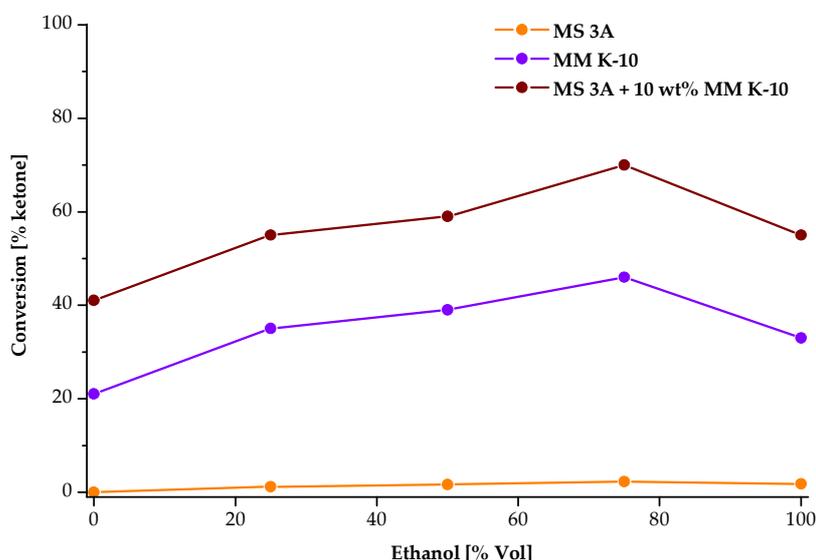


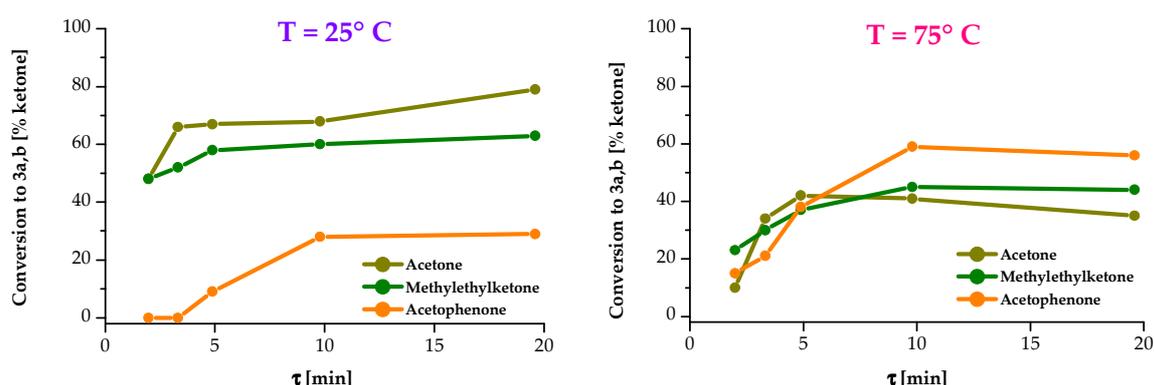
Abbildung 32: Umsatz des Acetons zu den Imin-Enamin-Zwischenstufen **132** und **133** in verschiedenen Toluol-Ethanol-Mischungen bei $25 \text{ }^\circ\text{C}$ und einer Verweilzeit von 20 min

Es stellte sich weiterhin heraus, dass sich der Umsatz verdoppelt, wenn die Kombination aus MM K10 und Molekularsieb 3\AA als heterogener Festbettkatalysator eingesetzt wurde. Der Anstieg des Umsatzes erfolgte auf Grund der Verschiebung des Reaktionsgleichgewichts zugunsten des Produktes. Der Einsatz des Molekularsiebs 3\AA in der Kondensationsreaktion führte zur Beseitigung des gebildeten Wassers und zur Anreicherung des Zwischenproduktes. Der verwendete Festbettkatalysator für die Kondensationsreaktion musste nach mehreren Durchläufen ausgewechselt werden, da das eingesetzte Molekularsieb getrocknet werden musste.

Tabelle 10: Untersuchung der Kondensationsreaktion im ersten Festbettreaktor an verschiedenen Katalysatoren

Katalysator (Masse)	Umsatz des Ketons [%]		
	Aceton	Methylethylketon	Acetophenon
Amberlyst 15 (320 mg)	12	17	4
Silicagel (480 mg)	0	0	0
MS 3Å (400 mg)	2	0	0
MM K10 (50 mg)	49	39	11
MS 3Å + MM K10 (400 mg + 40 mg)	68	60	28

Um die Reaktionsbedingungen weiter zu optimieren, wurde die Kondensationsreaktion auch bei verschiedenen Flussraten beziehungsweise Verweilzeiten und Temperaturen zwischen 25 °C und 75 °C untersucht. Dabei wurde unterschiedliches Reaktivitätsverhalten von aliphatischen und aromatischen Ketonen beobachtet (Abbildung 33). Eine Reaktionstemperaturerhöhung führte zu einem Ausbeuteanstieg bei aromatischen Ketonen und zu einer geringeren Produktbildung im Fall von Aceton und Methylethylketon. Mit einem Überschuss an Propargylamin (**57**) nahmen die Ausbeuten an Imin/Enamin (**132**, **133**) mit steigender Temperatur ab. Dies war auf Propargylamin-Nebenreaktionen bei höheren Temperaturen zurückzuführen.

**Abbildung 33:** Synthese der Imin-Enamin-Zwischenstufen **132** und **133** bei verschiedenen Verweilzeiten und verschiedenen Reaktionstemperaturen (250 $\mu\text{l}/\text{min}$ = 1,8 min, 20 $\mu\text{l}/\text{min}$ = 19,8 min)

Um dieses Problem zu überwinden, wurde das stöchiometrische Verhältnis zwischen Propargylamin (**57**) und den aliphatischen Ketonen von 2:1 auf 1:1

verringert. Daraufhin stieg die Ausbeute (Abbildung 34). Eine Abnahme der Ausbeute mit steigender Temperatur wurde weiterhin festgestellt.

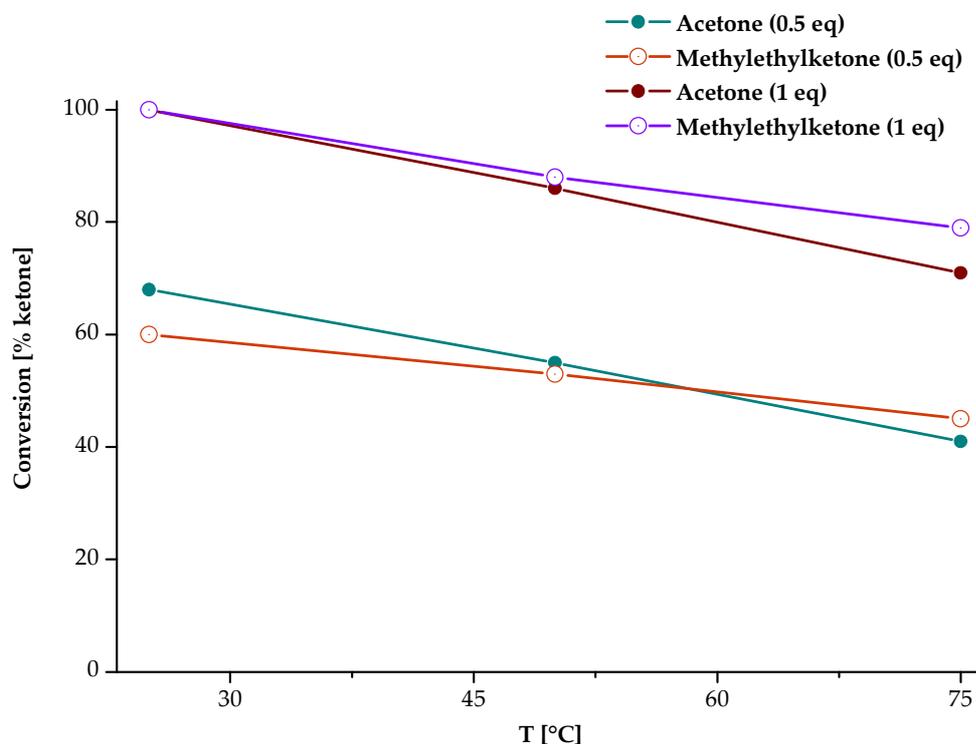


Abbildung 34: Umsatz der aliphatischen Ketone zu den Zwischenstufen **132** und **133** bei verschiedenen Reaktionstemperaturen und verschiedenen Keton-äquivalenten (Flussrate: 20 $\mu\text{l}/\text{min}$; Verweilzeit: 20 min)

Eine zunehmende Reaktionstemperatur im Fall von Acetophenon bewirkte einen Umsatzanstieg (Abbildung 35). Hier wurden die Vorteile der Mikroreaktionstechnik benutzt, um die Kondensationsreaktion bei einer Temperatur oberhalb des Lösungsmittelsiedepunktes ($T_{S, \text{Ethanol}} = 78 \text{ }^\circ\text{C}$) durchführen zu können. Mit einem Druckregler wurde der Druck im gesamten Durchflusssystem auf ca. 5 bar geregelt, um einen möglichen Lösungsmittelverlust zu vermeiden. Ein vollständiger Umsatz des Acetophenons (99 %) und des Propargylamins (**57**) wurde bei einer Reaktionstemperatur von 125 $^\circ\text{C}$ beobachtet. Die Verringerung des stöchiometrischen Verhältnisses zwischen dem Propargylamin (**57**) und Acetophenon von 2:1 auf 1:1 hat zu geringeren Umsätzen geführt.

Die verwendeten Reaktionsprotokolle wurden an die eingesetzten Bausteine angepasst. Im Fall der aliphatischen Ketone mit niedrigen Siedepunkten hat der Einsatz von niedrigen Reaktionstemperaturen, Verweilzeiten von 20 Minuten und

einem Stöchiometrie-Verhältnis von 1:1 zum vollständigen Umsatz geführt. Dagegen wurde beim Einsatz der aromatischen Bausteine ein vollständiger Umsatz bei einer Reaktionstemperatur von 125 °C beobachtet.

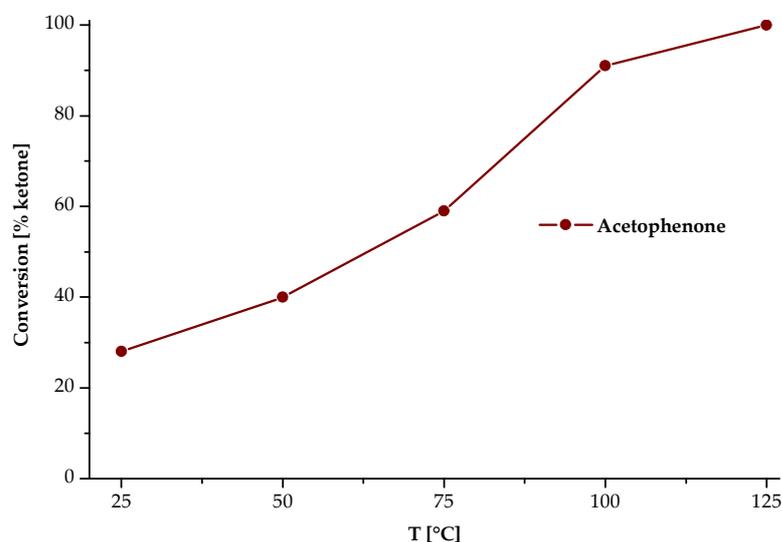


Abbildung 35: Umsatz des Acetophenons in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur

Für die zweite Reaktionsstufe wurden verschiedene immobilisierte Nanopartikel bezüglich ihrer katalytischen Aktivität für die kombinierte Zyklisierungs- und Aromatisierungsreaktion untersucht. Die DCS-Messungen der hergestellten kolloidalen Lösungen zeigten die gesamte Partikelgrößenverteilung ([Abbildung 36](#)). Die Au-Nanopartikel hatten einen mittleren Durchmesser von 1,4 nm. Dagegen besaßen die Ag-Nanopartikel einen mittleren Durchmesser von 28 nm. Die Cu-Nanopartikel fielen während ihres Herstellungsprozesses aus und bildeten große Aggregate im μm -Bereich.

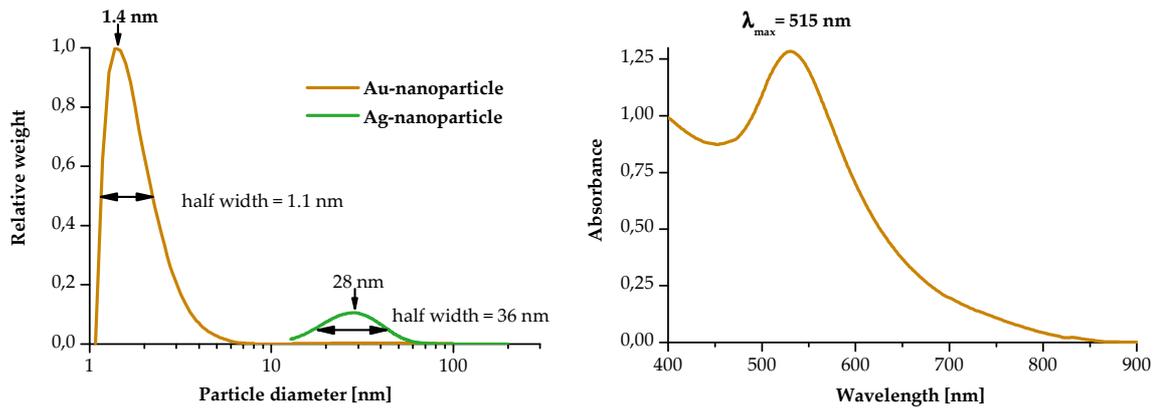


Abbildung 36: Links: Partikelgrößenverteilung von Au- und Ag-Nanopartikeln (erhalten mittels der DCS). Rechts: UV-Vis-Spektrum der Au-Nanopartikel in Lösung (Partikel-Durchmesser = 1,4 nm)

Die Nanopartikel-Immobilisierung wurde durch die Imprägnierung auf Aluminiumoxid, welches bereits bei der katalysierten Farbstoffoxidation im Mikrodurchflussprozess als Trägermaterial für die Metall-Nanopartikel getestet wurde, gewährleistet. Die immobilisierten Nanopartikel-Katalysatoren wurden mit Rasterelektronenmikroskopie und mit Photoelektronenspektroskopie charakterisiert. In der [Abbildung 37](#) ist eine REM-Aufnahme einer Aluminiumoxid-Partikeloberfläche nach Imprägnierung mit Au-Nanopartikeln dargestellt. Gold-Nanopartikel wurden in mehr oder weniger homogener Verteilung auf der Aluminiumoxid-Oberfläche gefunden. Diese wurden dann für die Zyklisierung-Aromatisierungs-Reaktion bei der Synthese von α -substituierten Pyridinen verwendet.

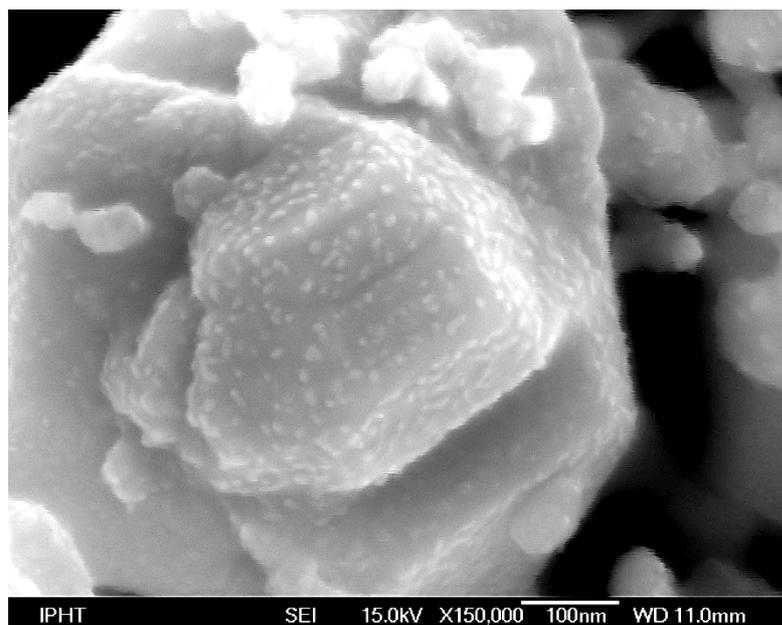


Abbildung 37: REM-Aufnahme von immobilisierten Au-Nanopartikeln auf Aluminiumoxid

Für die zweite katalysierte Reaktionsstufe wurde Luft-Sauerstoff als Oxidationsmittel eingesetzt. Zu diesem Zweck wurde eine Druckluftquelle an das Mikrodurchflusssystem angeschlossen. Die Luftströmung wurde auf 1 ml/min eingestellt (0,26 ml/min bei 125 °C, 5 bar, über 16,25 $\mu\text{mol}/\text{min}$) und in einen Reaktanten-Durchfluss von 20 $\mu\text{l}/\text{min}$ ($c = 12,5 \mu\text{mol}/\text{min}$) eingeleitet, um einen stöchiometrischen Überschuss an Sauerstoff von 1,3 zu erhalten. Da die Flussrate des Lösungsmittels und der Reaktionsbausteine im ersten Reaktionsschritt für das gesamte Durchflusssystem bereits festgelegt wurden, ist es in der zweiten Reaktionsstufe lediglich notwendig, die Temperatur als Einflussparameter zu untersuchen. Die Reaktionstemperatur wurde im zweiten Mikrodurchflussreaktor im Bereich von Raumtemperatur bis 150 °C verändert, um die optimale Reaktionstemperatur zu finden. Ein vollständiger Umsatz der Edukte wurde an den Au-Nanopartikel-Katalysatoren bei 125 °C beobachtet. Dagegen wurden an den Ag-Nanopartikel-Katalysatoren nur geringere katalytische Aktivitäten festgestellt. An den auf Aluminiumoxid immobilisierten Kupfer-Nanopartikeln war die katalytische Aktivität für die zweite Reaktionsstufe bei allen Bedingungen sehr gering. In [Abbildung 38](#) sind die Reaktionsumsätze an verschiedenen Katalysatoren bei 125 °C dargestellt. Die mittlere Verweilzeit der zweiten Reaktionsstufe betrug 25 Sekunden. Bei Verwendung von Acetophenon wurde kein Einfluss des stöchiometrischen Überschusses an Propargylamin (**57**) auf die Zyklisierung-Aromatisierungs-Reaktion

festgestellt. Dagegen konnten signifikante Peaks von Nebenprodukten mit den Massen eines Propargylamindimers ($m/z = 108$) und eines Propargylamindimers mit abgespalteten NH_3 ($m/z = 93$) in den GC-MS-Spektren gefunden werden.

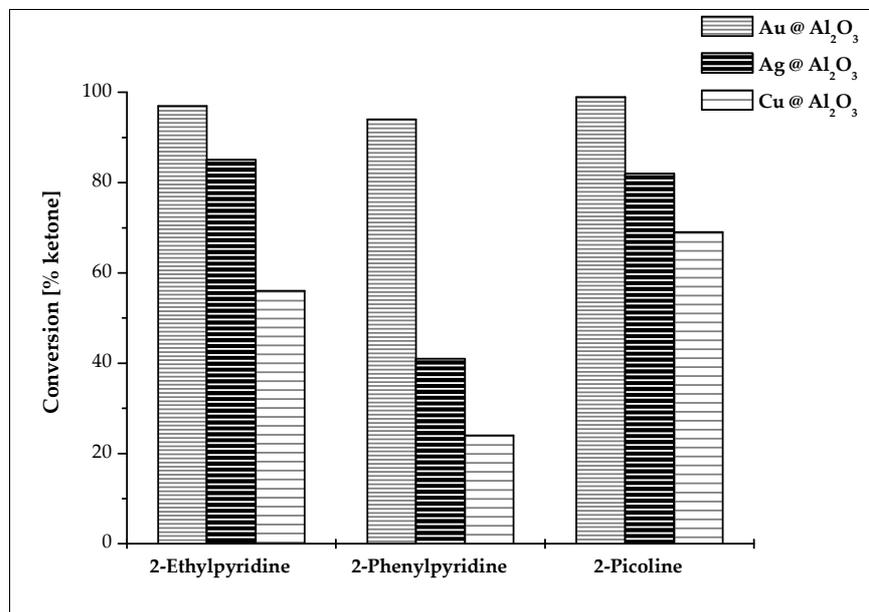


Abbildung 38: Synthese von substituierten α -Pyridinen **135** an Katalysatoren bei 125 °C und 5 bar

Um die gesamte Aktivitätsdauer (Lebensdauer) der verschiedenen immobilisierten Nanopartikel-Katalysatoren vergleichen zu können, wurde die Umsetzung von Aceton zu 2-Pinacolin im Mikrodurchflussreaktor an den verschiedenen Katalysatoren intensiv untersucht (Abbildung 39). Die Au-Nanopartikel-Katalysatoren zeigten eine lange stabile Aktivität mit einem Umsatz von mehr als 83 % nach über 48 Stunden Reaktionsdauer. Dagegen fiel die katalytische Aktivität an den Ag- und Cu-Nanopartikel-Katalysatoren nach nur kurzen Reaktionszeiten ab.

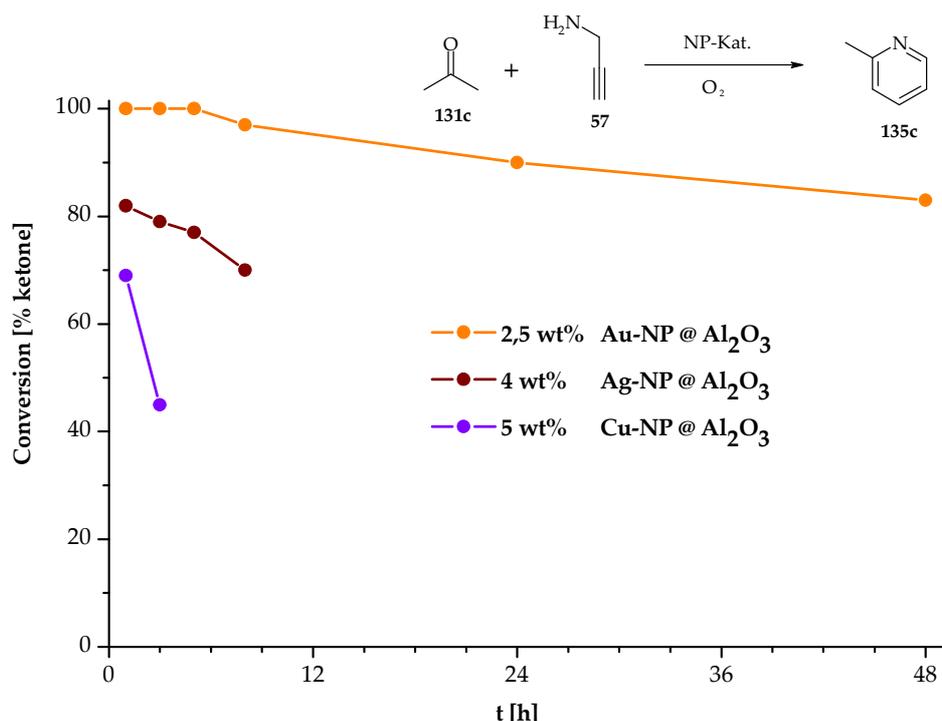


Abbildung 39: Effizienz der imprägnierten Katalysatoren in zeitlicher Abhängigkeit bei der Umsetzung von Aceton zu 2-Picolin (**135c**)

Um eine mögliche erzielte Prozessintensivierung zu demonstrieren, wurden die Umsätze der Pyridin-Synthese im Mikrodurchflusssystem und im Batch-Reaktor verglichen. Zu diesem Zweck wurde ein 2-ml-Reaktionsansatz aus dem gewünschten Keton und dem Propargylamin in absolutem Ethanol mit 100 μ l der kolloidalen Au-Nanopartikel-Lösung unter Rückfluss gekocht. Nach 24 Stunden Reaktionszeit wurde der Reaktionsumsatz unter Verwendung eines GC-MS bestimmt. Die Ergebnisse sind in [Tabelle 10](#) dargestellt.

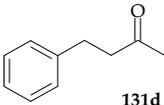
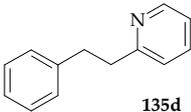
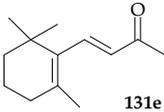
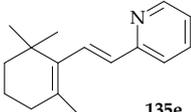
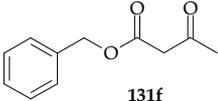
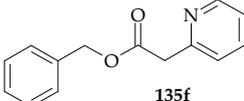
Tabelle 11: Vergleich der Pyridin-Synthesen im Batch-Verfahren und im Mikrodurchflussprozess

Keton (131)	α -Pyridine (135)	Umsatz [%]	
		Batch-Verfahren	Mikrodurchflussprozess
 131a	 135a	17	94
 131b	 135b	21	97
 131c	 135c	61	100

In den untersuchten Beispielen lässt sich feststellen, dass die Verwendung des Zwei-Stufen-Mikrodurchflussprozesses zu besseren Ergebnissen, im Vergleich zum klassischen Batch-Verfahren, führte. Die Produkte wurden viel schneller und effizienter hergestellt, wenn die mehrstufige katalysierte Pyridinsynthese im Mikrodurchflusssystem durchgeführt wurde.

Zudem forderte ein Einsatz vom Mikrodurchflussprozess neben den in der Literatur bekannten Methoden (siehe *Kapitel 2.3.1*) die Entwicklung neuer Syntheserouten auf, welche die Bereitstellung von α -substituierten Pyridinen aus schwer reaktiven Ketonen sowie deren Reaktivität vergleichen zu können erleichterte. In diesem Zusammenhang wurden drei weitere α -Methylketone (**131**) für die Synthese von diversen α -substituierten Pyridinen im Mikrodurchflussprozess eingesetzt. Die höchste Reaktivität wurde bei dem eingesetzten Benzylacetoacetat (**131f**) festgestellt ([Tabelle 11](#)).

Tabelle 12: Synthese von weiteren substituierten α -Pyridinen **135** im Mikrodurchflussprozess

Keton (131)	α -Pyridine (135)	Umsatz [%] Mikrodurchflussprozess
 131d	 135d	64
 131e	 135e	47
 131f	 135f	70

Die gelungene Synthese von weiteren substituierten α -Pyridinen, wenn auch teilweise nur in geringen Ausbeuten, erforderte weitere Untersuchungen mit diesem kombinierten System aus immobilisierten Metall-Nanopartikeln und Mikrodurchflusssynthese für attraktive Verbindungen in der Synthesechemie.

5.3 Nanopartikel-katalysierte Synthese von Polypyridinliganden im Mikrodurchflussprozess

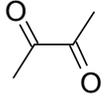
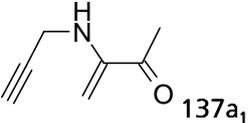
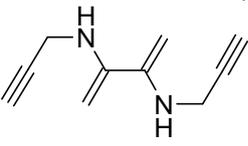
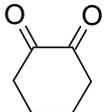
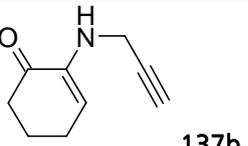
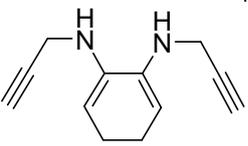
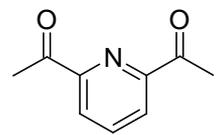
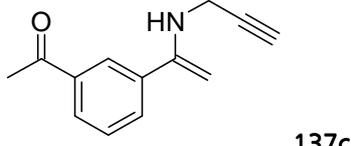
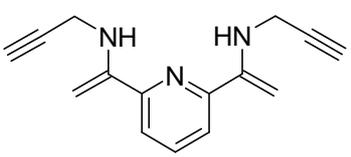
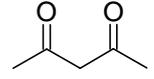
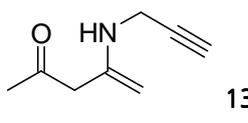
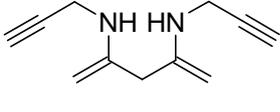
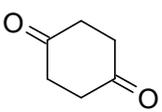
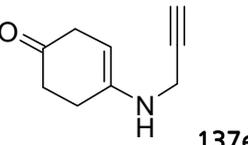
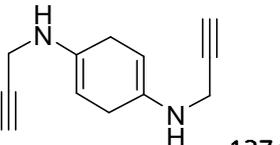
Die Synthese von Polypyridinliganden im Mikrodurchflussprozess erfolgte analog der Synthesestrategie von α -substituierten Pyridinen ([Schema 38](#)).

Verschiedene Reaktionsbedingungen für die erste Stufe der Kondensationsreaktion wurden durch Änderung der Durchflusssystemparameter untersucht. Die Reaktionsprodukte wurden gesammelt und offline mittels GC-MS analysiert. Die katalytische Aktivität von verschiedenen, sauren Feststoffkatalysatoren wurde in dieser ersten Stufe der Kondensationsreaktion untersucht.

Wie es in [Tabelle 12](#) ersichtlich ist, wurden bei unvollständigem Umsatz des Diketons monoaminierte sowie bisaminierte Zwischenprodukte mit verschiedenen Verhältnissen gebildet. Aufgrund der Optimierungserfahrung der Kondensationsreaktionen bei der Synthese von α -substituierten Pyridinen wurde die erste Stufe der Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt. Darüber hinaus wurde der Einfluss der Verweilzeit auf die Reaktivität durch Flussratenänderungen untersucht. Die besten Umsätze wurden in diesem Fall bei einer Flussrate von 20 μ l/min erreicht, was einer mittleren Verweilzeit von ca. 20 min entspricht. Es konnte auch festgestellt werden, dass höhere Reaktionstemperaturen bei der ersten Kondensationsstufe zu geringeren Reaktionsumsätzen und zu einer unerwünschten Nebenproduktbildung führen.

Die ermittelten Reaktionsbedingungen für die Bildung einkerniger Pyridine im Mikrodurchflussprozess wurden für die Reaktion von Bis- α -H-Keton-Bausteinen in leicht abgewandelter Form eingesetzt. Wie es zu erwarten war, zeigten Amberlyst 15 und Kieselgel bei Raumtemperatur keine höhere katalytische Aktivität für die Enaminbildung im Durchflussprozess ([Tabelle 12](#)). Eine Temperaturerhöhung führte zu einer Verringerung der Zwischenproduktanteile in der Reaktionsmischung. Eine höhere katalytische Aktivität für die Kondensationsreaktion wurde an MM K10 bei Raumtemperatur festgestellt. Es konnten höhere Anteile an monoaminierten Zwischenprodukten festgestellt werden, wenn nur zwei Äquivalente Propargylamin (**57**) für die Reaktion eingesetzt wurden. Wenn das eingesetzte Konzentrationsverhältnis von Propargylamin (**57**) zu Diketon (**136**) 3 zu 1 äquivalente betrug, wurde ein vollständiger Reaktionsumsatz beobachtet. Allerdings bildete der Propargylaminüberschuss im zweiten Festbettkapillarreaktor Nebenprodukte (wie z.B. Propargylamindimere). Die Abtrennung dieser Nebenprodukte von den gewünschten Reaktionsprodukten war mit einem einfachen Verdampfungsverfahren nicht möglich.

Tabelle 13: Ergebnisse der Kondensationsreaktion von Bis- α -H-Ketonen (**136**) mit zwei äquivalenten Propargylamin (**57**) im Mikrodurchflussprozess unter Verwendung verschiedener Katalysatoren

eingesetzte Bis- α -H-Ketone (136)	Kondensationsprodukte (137)	Umsätze (mittels GC bestimmt) [%]		
		Amberlyst 15	Kieselgel	MM K10
 136a	 137a₁	6	5	17
	 137a₂	37	21	81
 136b	 137b₁	16	6	30
	 137b₂	20	10	50
 136c	 137c₁	13	9	21
	 137c₂	12	12	51
 136d	 137d₁	7	7	15
	 137d₂	29	17	73
 136e	 137e₁	3	5	14
	 137e₂	19	11	70

Die Cyclisierung beziehungsweise die Oxidationsreaktion wurden in einem zweiten Festbettreaktor bei einer Reaktionstemperatur (T_2) von 120 °C durchgeführt. Diese Temperatur wurde im Hinblick auf die optimierten Bedingungen bei der Pyridinsynthese im Mikrodurchflussprozess gewählt. Um das optimale Lösungsmittel für den gesamten Prozess zu finden, wurde die Umsetzung von Butan-2,3-dion (**136a**) in verschiedenen Lösungsmitteln und Lösungsmittelmischungen untersucht (Tabelle 14). Die erhaltenen Produktlösungen wurden mit geeigneten GC-MS-Messmethoden analysiert (Abbildung 17).

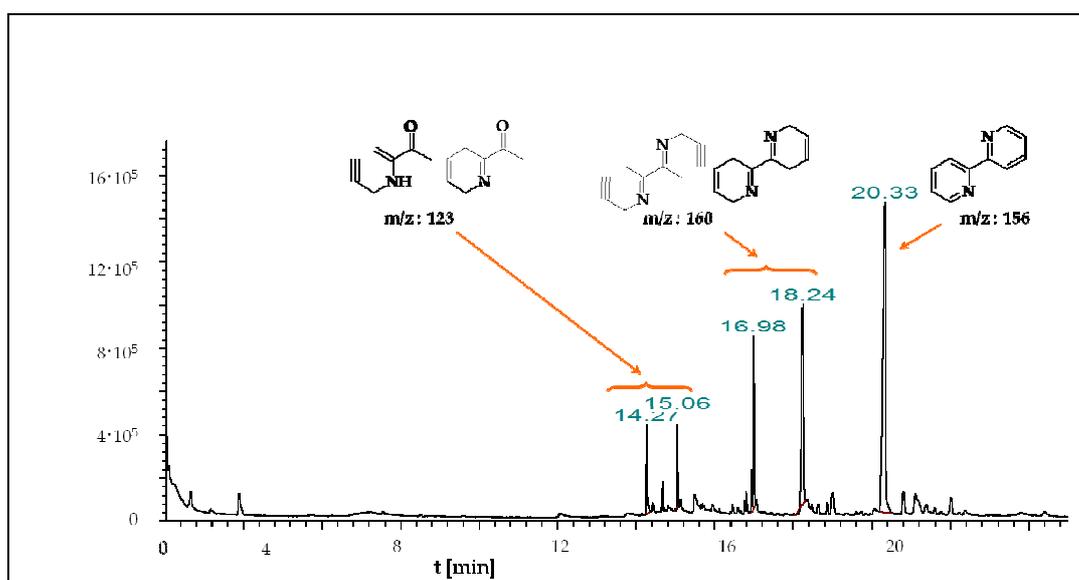


Abbildung 40: Beispielchromatogramm (GC-MS) der Zwischenprodukte und des Zielproduktes 2,2'-Bipyridyl (**139a**)

In [Abbildung 40](#) sind GC-Messergebnisse der Produktlösung aus Butan-2,3-dion (**136a**) mit Propargylamin (**57**) dargestellt. Wie auf dem Diagramm zu sehen ist, wiesen das Zwischenprodukt der Kondensationsreaktion und der Cyclisierungsreaktion (Dihydropyridin-Derivat) unterschiedliche Retentionszeiten auf. Bei der Lösungsmitteländerung zeigten polare, protische Lösungsmittel wie Ethanol und aprotische Lösungsmittel wie Acetonitril keinen großen Einfluss auf die Reaktivität des gesamten Reaktionsprozesses. Auch in unpolaren Lösungsmitteln wie 1,2-Dichlorethan und Toluol wurden nur geringe Ausbeuten festgestellt. Nach der Zugabe von 25 Vol.-% Acetonitril zu 1,2-Dichlorethan oder zu Toluol wurde in diesen Lösungsmittelmischungen auch kein signifikanter Einfluss auf die Reaktivität beobachtet. Dagegen führte eine Lösungsmittelmischung aus 25 Vol.-% Ethanol und

75 Vol.-% Toluol zu einem Anstieg des Umsatzes auf 81 % (Tabelle 14). Nach diesem positiven Ergebnis wurde diese Lösungsmittelmischung für alle weiteren Untersuchungen eingesetzt.

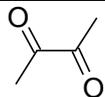
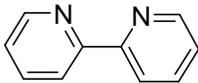
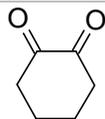
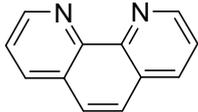
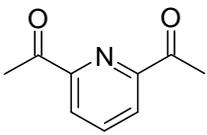
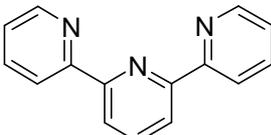
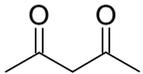
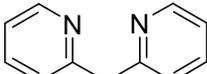
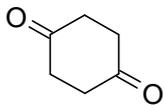
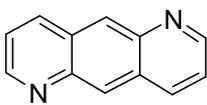
Um die katalytische Aktivität des Nanopartikelkatalysators $\text{Au@Al}_2\text{O}_3$ mit einem kommerziellen Katalysator vergleichen zu können, wurde das Ru(III)Cl_3 -EDTA-Komplexsystem als Referenzkatalysator für den zweiten Reaktionsprozess ausgesucht. Dieser Katalysator wurde als Vergleichskatalysator gewählt, weil er sich als effizienter Katalysator für ähnliche Reaktionen erwiesen hat. Für diese Untersuchung wurden ca. 300 mg des Polymerkatalysators im zweiten Festbettkapillarreaktor eingesetzt und mit dem Gold-Katalysator verglichen. In allen durchgeführten Untersuchungen zeigte der $\text{Au-NP@Al}_2\text{O}_3$ -Katalysator deutlich bessere katalytische Aktivitäten als der Ru(III)-EDTA -Komplex (Tabelle 15). Es könnte möglich sein, dass sich die katalytische Aktivität des Ru(III)-EDTA -Komplexes noch verbessern ließe, wenn eine zusätzliche Optimierung der Reaktionsbedingungen erfolgen würde. Allerdings zeigten die $\text{Au-NP@Al}_2\text{O}_3$ bei diesen Reaktionsbedingungen eine bessere katalytische Effizienz für die Umsetzung der Bis- α -H-Ketone (**136a** - **136e**) zu den gewünschten Polypyridin-Derivaten (**139a** – **139e**).

Tabelle 14: Der Lösungsmiteinfluss auf die Reaktivität von Butan-2,3-dion (**136a**) (Reaktionsbedingungen: Flussrate = 20 $\mu\text{l}/\text{min}$, Verweilzeit = 20 min; T1 = Raumtemperatur, T2 = 120 °C)

Lösungsmittel	Umsätze (mittels GC bestimmt) [%]
Acetonitril	23
1,2-Dichlorethan	21
Toluol	38
Ethanol	54
Acetonitril/1,2-Dichlorethan (75:25 Vol.-%)	20
Acetonitril/Toluol (75:25 Vol.-%)	35
Ethanol/Toluol (75:25 Vol.-%)	81

In den durchgeführten Versuchen im Mikrodurchflussprozess wurden die erwünschten Polypyridine mit guten Ausbeuten hergestellt (Tabelle 15).

Tabelle 15: Die katalytische Aktivität von Au-NP@Al₂O₃ und Ru(III)-EDTA in der zweiten Durchflussprozessstufe (T2: 120 °C, Verweilzeit: 10 min); (*Produktreinheit < 60 % (GC)); (**T2 = 140 °C)

Bis- α -H-Ketone (136)	Produkte (139)	Umsätze [%] (isolierte Ausbeute [%])	
		EDTA-Ru(III)Cl ₃	Au-NP@Al ₂ O ₃
 136a	 139a	36	81 (85)
 136b	 139b	9	75 (83)**
 136c	 139c	11	51 (76)*
 136d	 139d	33	75 (80)
 136e	 139e	16	76 (71)*

2,2'-Dipyridin (**139a**), 1,10-Phenanthrolin (**139b**) und Bis-2-Pyridyl-Methan (**139d**) wurden in ausgezeichneter Reinheit und ohne aufwändige Reinigungsschritte synthetisiert. Die Reaktionsprodukte wurden lediglich absorptiv über eine Kieselgelfritte filtriert und mit einem Rotationsverdampfer von den Lösungsmitteln sowie den unumgesetzten Ausgangsstoffen abgetrennt. Das ¹H-NMR-Spektrum des Reaktionsprodukts Bis-2-Pyridyl-Methan (**139d**) zeigte beispielsweise mehr als 95 % Reinheit ([Abbildung 41](#)).

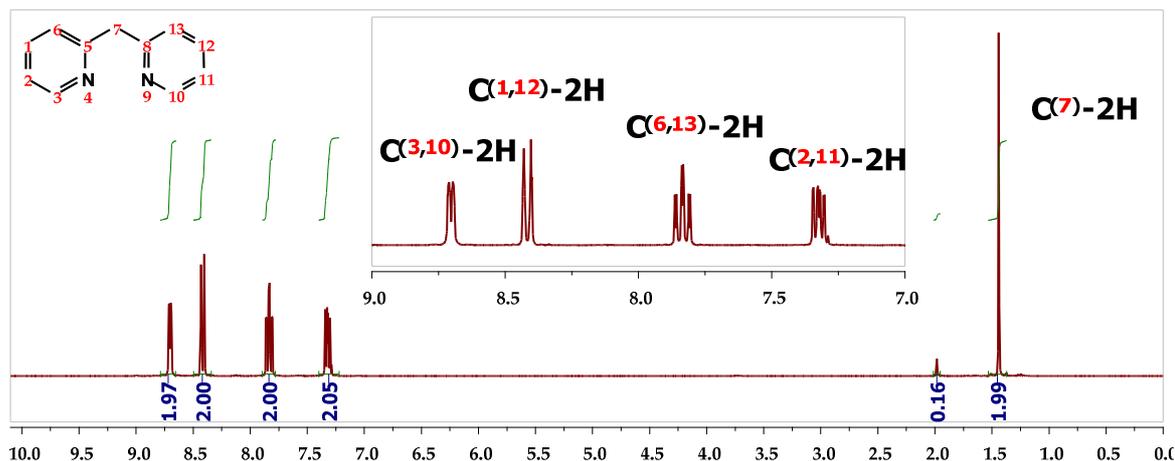
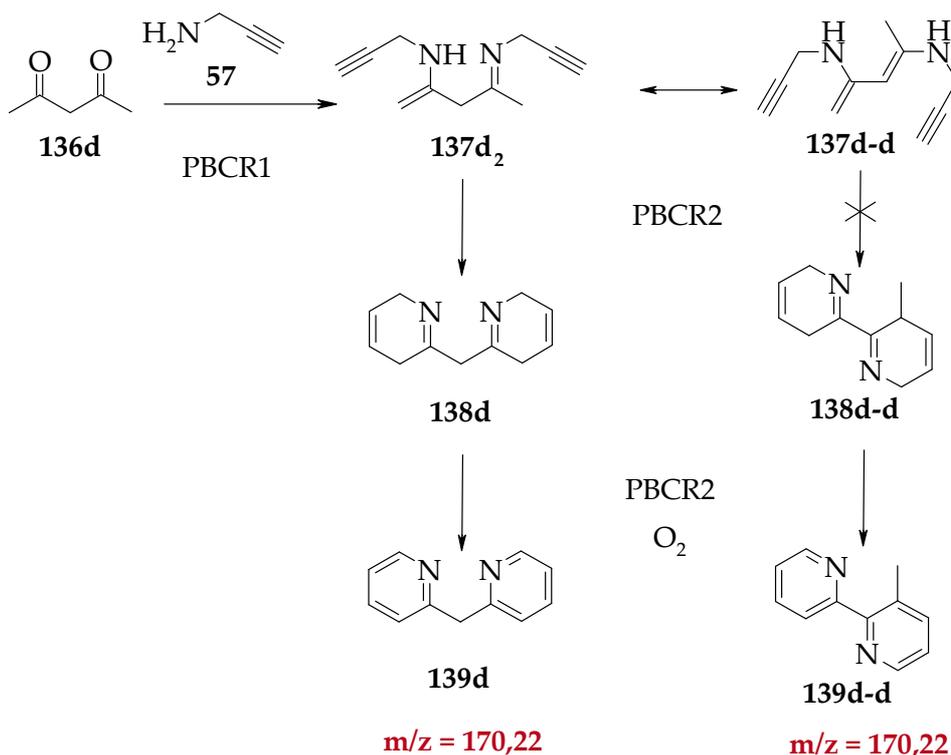


Abbildung 41: ^1H -NMR-Spektrum ($\delta = \text{ppm}$, 300 MHz, CDCl_3) des Reaktionsprodukts Bis-2-Pyridyl-Methan (**139d**)

Im Fall von Acetylaceton (**136d**) sind zwei Reaktionswege möglich (Schema 40). In der ersten Stufe der Kondensationsreaktion können die beiden Zwischenstufen **137d₂** und **137d-d** gebildet werden. Die Zyklisierung von **137d₂** führt zu dem Zwischenprodukt **138d**, und durch die nachgeschaltete Oxidationsreaktion kann das Zwischenprodukt in die gewünschte aromatische Verbindung **139d** umgesetzt werden. Dagegen führt die Zyklisierung des intermediären Produktes **137d-d** zu dem Zwischenprodukt **138d-d**, welches nach seiner Oxidationsreaktion zum unerwünschten methylierten Bispyridyl **139d-d** führt. Allerdings wurde nur die Bildung des gewünschten Produkts **139d** mit guter Selektivität durch die eingesetzte Analytik bestätigt. Eine Nebenreaktion wurde nicht beobachtet. Offensichtlich sind die Verbindungen **137d₂** und **138d** die bevorzugten Zwischenstufen für den gesamten Reaktionsprozess. Im Allgemeinen könnte eine gleiche Regio-Isomerie auftreten, wenn das Cyclohexan-1,4-dion (**136e**) eingesetzt wird. Jedoch wurde nur Anthrazolin (**139e**) als Endprodukt gefunden. Die ^1H -NMR-Spektren wurden mit den entsprechenden Datenspektren von Sigma Aldrich verglichen und stimmten überein. Die zusätzlichen Peaks weisen auf eine unvollständige Oxidation des Zwischenproduktes hin. Ein Reinheitsgrad von mindestens 55 % wurde festgestellt. Hier kann eine verlängerte Reaktionszeit oder eine Erhöhung der Reaktionstemperatur T2 zu einer weiteren Verbesserung der Reinheit führen.

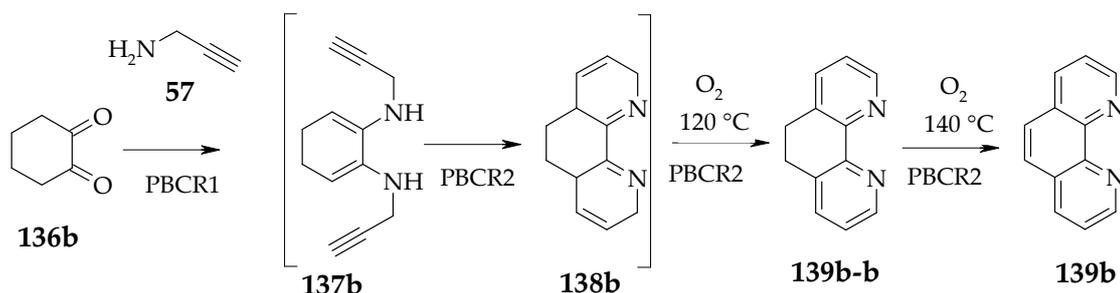


Schema 40: Mögliche Reaktionswege unter Einsatz von Acetylaceton (**136d**)

Die Synthese mit Cyclohexan-1,2-dion (**136b**) unter den gleichen Reaktionsbedingungen ($T_2 = 120\text{ °C}$) führte zu 75 % (GC) Dihydrophenanthrolin (**139b-b**) und zu etwa 6 % (GC) Phenanthrolin (**139b**). Diese Reaktion wurde auch in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur T_2 im zweiten Kapillarreaktor PBCR2 untersucht, um die Reaktionsselektivität zu verbessern (Abbildung 42). Bei einer Reaktionstemperatur von 25 °C wurde kein Umsatz im zweiten Mikrofestbettreaktor festgestellt.

Mit steigender Reaktionstemperatur nahm die Bildungsrate von Dihydrophenanthrolin (**139b-b**) merklich zu. Allerdings wurde keine Anreicherung von Phenanthrolin bei Reaktionstemperaturen um 80 °C beobachtet. Bei 120 °C wurde eine Produktmischung aus Dihydrophenanthrolin (**139b-b**) und Phenanthrolin (**139b**) begünstigt. Als die Reaktion bei 140 °C durchgeführt wurde, hatte sich ein anderes Produktprofil eingestellt. Die Selektivität war mehr auf die Seite des Phenanthrolins (**139b**) verschoben. Die Ursache dafür könnte eine höhere thermische Aktivierungsenergie des Oxidationsprozesses sein. Wird diese unterschritten, liegt überwiegend das Cyclisierungsprodukt vor. Ist die

Aktivierungsenergie erreicht oder überschritten, kann der Oxidationsschritt erfolgen, und es liegt überwiegend das Oxidationsprodukt vor.



Schema 41: Reaktionsweg zur Bildung von Dihydrophenanthrolin (**139b-b**) und Phenanthrolin (**139b**) aus Cyclohexan-1,2-dion (**136b**) mit Propargylamin (**57**)

Die Synthese von Terpyridin (**139c**) wurde durch den Einsatz von 1,5-Diacetylpyridin (**136c**) im zweistufigen Mikrodurchflusssystem ermöglicht. Allerdings zeigten die GC-MS- sowie LC-MS-Analysen der Produktlösung zwei Signale mit der gleichen Intensität für die gewünschte Molekülmasse. Jedoch zeigte die NMR-Analyse, dass das gewünschte Produkt Terpyridin (**139c**) mit einer Reinheit von etwa 65 % vorlag.

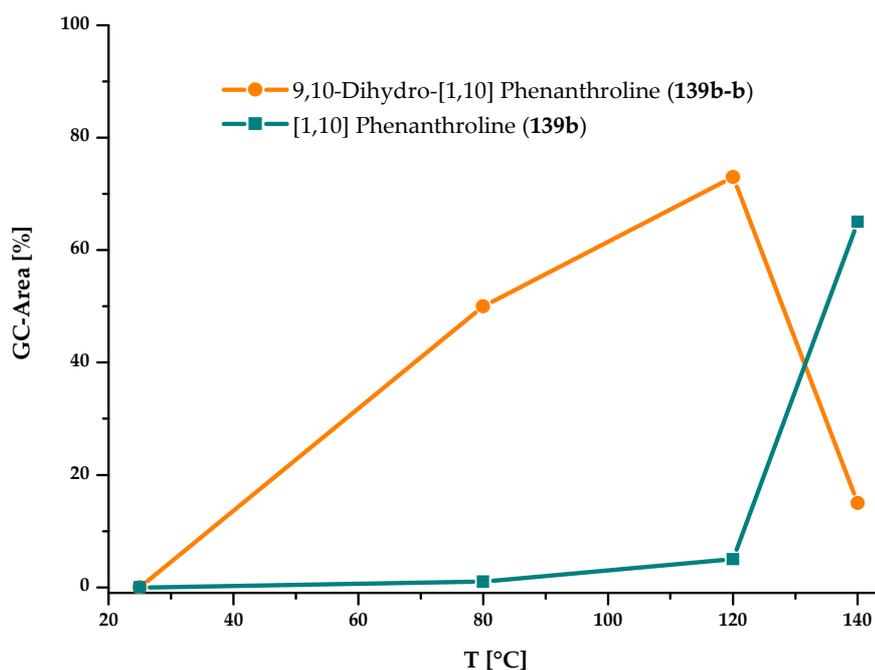


Abbildung 42: Der Einfluss der Temperatur (T₂) des zweiten Festbettkapillarreaktors (PBCR2) auf die Selektivität bei der Synthese von 5,6-Dihydro-1,10-phenanthrolin (**139b-b**) und 1,10-Phenanthrolin (**139b**) (Schema 41)

5.4 Katalysierte Mehrstufensynthese von substituierten Propargylaminen

Die Dreikomponentenreaktion zur Synthese von Propargylamin-Derivaten wurde im Mikrodurchflussprozess optimiert (siehe [Abbildung 18](#)). Für die Untersuchung verschiedener Reaktionsregime der A³-Reaktion wurden Acetophenon (**140a**), Piperidin (**141a**) und Phenylacetylen (**143a**) als Reaktionsbausteine eingesetzt. Eine ethanolische Lösung dieser Edukte mit einer Konzentration von 0,5 mol/l wurde für die Untersuchung der Reaktionsregime **A**) bis **C**) verwendet. Die erhaltenen Ergebnisse sind in [Tabelle 16](#) zusammengefasst. Zuerst wurde die Reaktion in Mikrodurchflussprozess-Regime **A**) bei Temperaturen bis zu 150 °C ohne Katalysatoreinsatz untersucht. Die Bildung des Produktes **144aa** wurde bei diesen Bedingungen nicht festgestellt ([Tabelle 16](#)). Der Einsatz von Montmorillonit K10 im Regime **A**) zeigte auch keine Wirkung auf die Produktbildung ([Tabelle 16](#)). Dagegen bewirkte der Einsatz von Au-NP@Al₂O₃ (mit einer Goldbeladung von 1,25 %) bei einer Reaktionstemperatur von 120 °C eine Produktbildung mit nur geringen Ausbeuten ([Tabelle 16](#)). Es zeigte sich, dass die erreichte katalytische Aktivität sehr

niedrig war, insbesondere wenn die beiden Katalysatoren (Montmorillonit K10 und Au-NP@Al₂O₃) getrennt eingesetzt wurden. Im Mikrodurchflussprozess-Regime **B**) wurden die beiden Festbettkapillarreaktoren hintereinander geschaltet ([Abbildung 18](#)). Die Bildung des Zwischenproduktes **142aa** wurde an Montmorillonit K10 katalysiert. Allerdings schien die Anwesenheit des Phenylacetyls (**143a**), welches mit dem Montmorillonit K10 wechselwirkte, die Reaktionskinetik zu beeinflussen. Es konnten nur maximal 13 % Umsatz trotz verschiedener Temperaturoptimierungen bei Verwendung dieses Reaktionsregimes nachgewiesen werden ([Tabelle 16](#)). Die Anwesenheit des Phenylacetyls (**143a**) im ersten Festbettkapillarreaktor (PBCR1) führte zu einer Änderung der Reaktionskinetik und einer Verschlechterung der Reaktionsselektivität. Aus diesen Gründen wurde das Mikrodurchflussprozess-Regime **C**) als Alternative für das Mikrodurchflussprozess-Regime **B**) in Betracht gezogen. Die Verwendung des Durchfluss-Regimes **C**) unterband eine mögliche Wechselwirkung des Phenylacetyls (**4**) mit dem Montmorillonit K10. Syntheseexperimente im Durchfluss-Regime **C**) ergaben das gewünschte substituierte Propargylamin in ca. 40 %igen Umsatz ([Tabelle 16](#)). Im Gegensatz zu den anderen Mikrodurchflussprozess-Regimen **A**) und **B**) zeigte das Durchfluss-Regime **C**) die beste Reaktivität für diese Multikomponentenreaktion.

Für die weitere Optimierung der Ausbeuten wurde in weiteren Versuchen nur das Durchfluss-Regime **C**) verwendet. Ethanolische Lösungen des Acetophenons (**140a**) und des Piperidins (**141a**) mit einer Konzentration von jeweils 0,5 mol/l wurden durch den ersten Festbettkapillarreaktor (PBCR1) gefördert. Die Bildung der Zwischenstufe (**142aa**) wurde mit einem GC-MS offline verfolgt. Der Reaktionsverlauf wurde in Abhängigkeit von der Temperatur und der Flussrate beziehungsweise der Verweilzeit untersucht. Es wurde festgestellt, dass bei Raumtemperatur und einer Verweilzeit von ca. 60 min die beste katalytische Aktivität des Montmorillonits K10 (PBCR1) erreicht wurde ([Abbildung 43](#)). Eine Erhöhung der Temperatur auf 100 °C führte zu einer Abnahme der Zwischenproduktbildung. Deshalb wurde die weitere Prozessoptimierung für den PBCR1 bei Raumtemperatur durchgeführt.

Tabelle 16: Reaktionsumsatz in Abhängigkeit vom Mikrodurchflussregime bei konstanter Flussrate (0,1 mol/l ethanolische Lösung, 50 μ l/min im PBCR2, 1,25 % Au@Al₂O₃)

Eintrag	Mikrodurchflussregime (siehe Abbildung 18)	Katalysatorsystem	T [°C]	Umsatz [%]
1	A)	Kein	80	0
2			150	0
3	A)	MM K10	25	0
4			80	0
5	A)	Au-NP@Al ₂ O ₃	25	0
6			80	5
7	B)	PBCR 1.) MM K10	1.) 25	13
		PBCR 2.) Au-NP@Al ₂ O ₃	2.) 80	
8	C)	PBCR 1.) MM K10	1.) 25	44
		PBCR 2.) Au-NP@Al ₂ O ₃	2.) 80	

Der zweite Reaktionsschritt wurde an Au-NP@Al₂O₃ (PBCR2) katalysiert und detaillierter in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur, Flussrate und Katalysatorbeladung untersucht. Darüber hinaus wurden verschiedene Lösungsmittel eingesetzt. Für die zweite Reaktionsstufe wurden bei einer Reaktionstemperatur von 80 °C 1,5 äquivalente Phenylacetylen (**143a**) eingesetzt, was einer Konzentration von 0,75 mol/l entsprach. Die erhaltenen Ausbeuten sind in [Abbildung 44](#) dargestellt. Es wurde festgestellt, dass im PBCR2 mit einer Goldbeladung von 1,25 % nach 30 min Verweilzeit kein vollständiger Umsatz erreicht wurde. Ein möglicher Einfluss der Goldbeladung wurde durch eine Erhöhung der Beladung von 1,25 % auf 2,5 % untersucht. Als Ergebnis konnte ein vollständiger Umsatz des Aldehydes (**140a**) innerhalb von 30 min festgestellt werden. Eine Temperaturänderung führte in beiden Fällen (1,25 % und 2,5 %) zur Verschlechterung der Reaktivität. Bei Temperaturen kleiner als 80 °C wurden schwache Umsätze festgestellt. Bei einer Erhöhung der Temperatur über 80°C wurde dagegen eine schlechte Produktselektivität festgestellt. Die beste Umsetzung zum gewünschten Propargylamin (**144aa**) wurde jedoch bei 80 °C erhalten. Bei diesen Experimenten im Mikrodurchflussprozess wurde ein stöchiometrischer Überschuss an Phenylacetylen (**143a**) eingesetzt, wie er in der Literatur berichtet wurde (*Kapitel 2.2.3.*). Eine Verringerung des Stöchiometrieverhältnisses des Phenylacetylens (**143a**) von 1,5 äquivalente auf

1 äquivalent zeigte keine großen negativen Auswirkungen auf die Reaktivität. In beiden Fällen wurde ein Umsatz von mehr als 95 % beobachtet.

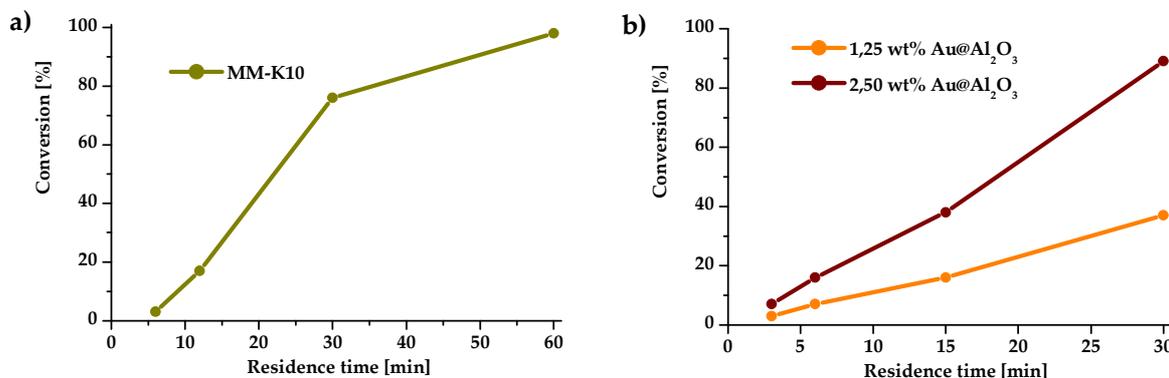


Abbildung 43: a) (links) Umsatz des Acetophenons (**140a**) im PBCR1 bei Raumtemperatur und Flussraten von 50 bis 500 $\mu\text{l}/\text{min}$; b) (rechts) Produktbildung im PBCR2 bei 80 °C und Gesamtflussraten von 100 bis 1000 $\mu\text{l}/\text{min}$ bei zwei verschiedenen Goldbeladungen des eingesetzten Katalysators

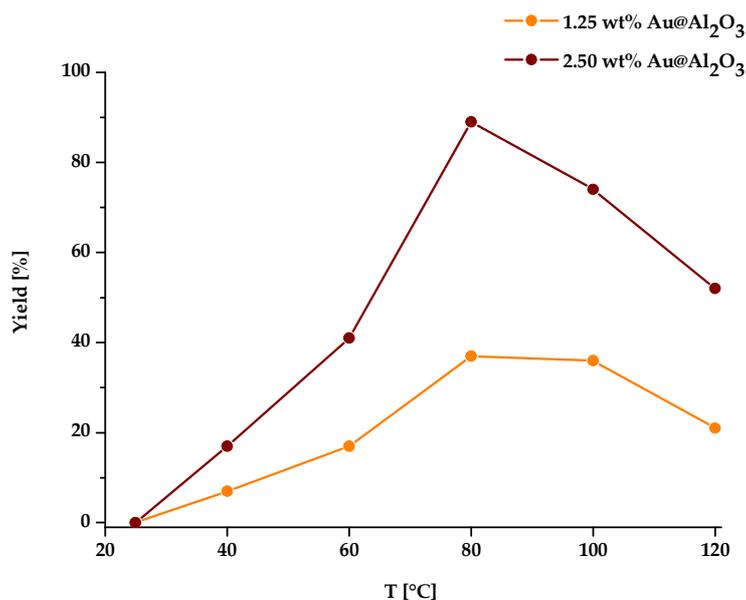


Abbildung 44: Ausbeute der Propargylamin-Derivate (**144aa**) bei verschiedenen Reaktionstemperaturen (Gesamtflussrate = 50 $\mu\text{l}/\text{min}$)

Um die Effizienz des optimierten Mikrodurchflussprozesses zu prüfen und die Reaktivität verschiedener Eduktklassen vergleichen zu können, wurden weitere Bausteine für die A³-Reaktion bei den vorher beschriebenen optimierten Reaktionsbedingungen eingesetzt. Alle erhaltenen Produktumsätze und Ausbeuten sind in [Tabelle 17](#) aufgeführt. Im Gegensatz zu den früher veröffentlichten Methoden der A³-Reaktion, bei denen Propargylamin-Derivate nur aus aromatischen Aldehyden

und zyklischen aliphatischen Aminen hergestellt wurden, erfolgte im hier beschriebenen mehrstufigen Mikrodurchflussprozess die Synthese von Propargylaminen sowohl aus aliphatischen Aldehyden als auch aus azyklischen aliphatischen Aminen. Während in der Literatur zyklische aliphatische Amine mit 5er-, 6er- und 7er-Ringen (ringförmige Verbindungen aus fünf, sechs oder sieben Atomen) reaktiver waren, zeigten dort azyklische aliphatische Amin-Bausteine keine Reaktivität (*Kapitel 2.2.3.*). Im Mikrodurchflussprozess konnten jedoch gute bis sehr gute Produktausbeuten erzielt werden ([Tabelle 18](#)). Außerdem wurde die Propargylaminsynthese aus aliphatischen Aminen wie dem Diethylamin (**141b**) oder dem 2-Ethylaminoethanol (**141e**) bisher nicht in der Literatur beschrieben.

Schließlich führte der Einsatz der oben beschriebenen Katalysatoren im Mikrodurchflussprozess-Regime **C**) zu besseren Ausbeuten an Propargylaminen (**144**) ([Tabelle 18](#)). Es wurde auch gezeigt, dass hier die Kombinationen von azyklischen Aminen (**141b**, **141e**) mit aliphatischen Aldehyden (**140d**, **140e**) zu den gewünschten Propargylaminen (**144**) in sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden konnten ([Tabelle 18](#)).

Das Durchflussregime hatte dabei einen signifikanten Einfluss auf die A³-Multikomponentenreaktion. Die beiden getesteten Katalysatoren (MM K10 und Au-NP@Al₂O₃) zeigten nur eine schwache katalytische Aktivität, wenn sie getrennt eingesetzt wurden ([Tabelle 16](#)). Die serielle Schaltung nach Regime **B**) war für die Reaktion nur geringfügig vorteilhaft ([Tabelle 16](#)). Lediglich im Durchflussregime **C**) konnte eine effiziente katalytische Aktivität erzielt und eine unerwünschte Wechselwirkung des Festbettkatalysators mit den Reaktanten verhindert werden.

Tabelle 17: Untersuchte Bausteine für die A³-Reaktion im Mikrodurchflussregime C).

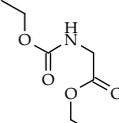
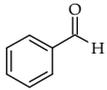
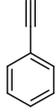
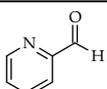
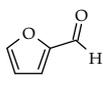
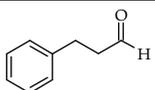
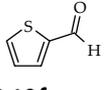
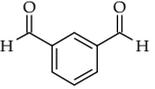
	 141a	 141b	 141c	 141d	 141e	 141f	 141g	
 140a	144aa	144ab	144ac	144ad	144ae	144af	144ag	 143a
 140b	144ba	144bb	144bc	144bd	144be	144bf	144bg	
 140c	144ca	144cb	144cc	144cd	144ce	144cf	144cg	
 140d	144da	144db	144dc	144dd	144de	144df	144dg	
 140e	144ea	144eb	144ec	144ed	144ee	144ef	144eg	
 140f	144fa	144fb	144fc	144fd	144fe	144ff	144fg	
 140g	144ga	144gb	144gc	144gd	144ge	144gf	144gg	

Tabelle 18: Synthetisierte Propargylamin-Derivate (**144**) im Mikrodurchflussregime **C**)

Eintrag	Aldehyd (140)	Amin (141)	Produkt (144)	Umsatz [%]	isolierte Ausbeute [%]
1	140a	141a	144aa	97	96
2	140a	141b	144ab	54	52
3	140a	141c	144ac	95	92
4	140a	141d	144ad	91	89
5	140a	141e	144ae	88	83
6	140b	141a	144ba	99	99
7	140b	141b	144bb	85	80
8	140b	141c	144bc	97	95
9	140b	141d	144bd	88	86
10	140b	141e	144be	92	88
11	140c	141a	144ca	70	66
12	140c	141b	144cb	43	40
13	140c	141c	144cc	53	49
14	140c	141d	144cd	70	65
15	140c	141e	144ce	56	53
16	140d	141a	144da	99	99
17	140d	141b	144db	99	88
18	140d	141c	144dc	93	90
19	140d	141d	144dd	99	97
20	140d	141e	144de	99	98
21	140e	141a	144ea	92	89
22	140e	141b	144eb	80	76
23	140e	141c	144ec	99	90
24	140e	141d	144ed	99	94
25	140e	141e	144ee	99	93
26	140f	141a	144fa	42	-
27	140f	141b	144fb	20	-
28	140f	141c	144fc	25	-
29	140f	141d	144fd	35	-
30	140f	141e	144fe	14	-
31	140f	141f	144ff	28	-
32	140f	141g	144fg	11	-
33	140g	141a	144ga	99	-
34	140g	141b	144gb	49	-
35	140g	141c	144gc	65	-
36	140g	141d	144gd	23	-
37	140g	141e	144ge	42	-
38	140g	141f	144gf	48	-
39	140g	141g	144gg	8	-
40	140a	141f	144af	71	-
41	140b	141f	144bf	84	-
42	140c	141f	144cf	0	-
43	140d	141f	144df	87	-
44	140e	141f	144ef	88	-
45	140a	141g	144ag	13	-
46	140b	141g	144bg	52	-
47	140c	141g	144cg	8	-
48	140d	141g	144ad	92	-
49	140e	141g	144eg	83	-

6 Schlussfolgerungen und Ausblick

Da die Entwicklung und der Einsatz von heterogenen Katalysatoren für die Synthese von Feinchemikalien deutlich zugenommen haben (*Kapitel 2.1.2*), wurden einige dieser Materialien, wie beispielsweise immobilisierte Gold-Nanopartikel in Kombination mit Clay-Katalysatoren in Mikrodurchflusssysteme implementiert und zum Zweck der Optimierung von Multikomponenten-Reaktionen untersucht. Da Edelmetall-Nanopartikel gegenüber homogenen Katalysatoren eine gute Alternative im Rahmen einer nachhaltigen und ökonomischen Synthesestrategie darstellen, wurden die katalytischen Fähigkeiten der Metall-Nanopartikel zur Reaktionsbeschleunigung und Selektivitätssteuerung bei ausgewählten Multikomponenten-Reaktionen sowohl im Batch- als auch im Mikrodurchflusssystem untersucht. Diese Metall-Nanopartikel konnten aus verschiedenen Precursoren auf nasschemischem Weg hergestellt und ohne Aufwand auf geeigneten Metalloxid-Trägermaterialien immobilisiert werden. Ihre katalytische Aktivität konnte als Mikroreaktorfestbett bei der mehrstufigen Synthese von interessanten organischen Verbindungen in dieser Arbeit ohne Extraaktivierung verfolgt werden.

Nanopartikel-katalysierte Farbstoff-Oxidation

Da katalytische Prozesse an Metallkatalysatoren von der Metallzusammensetzung, der Partikelgröße und der spezifischen Oberfläche des Materials abhängen und der Bedarf an effizienten Herstellungsmethoden für diese Katalysatoren nach wie vor hoch ist, wurde die Bildung von Metall-Nanopartikeln unter kontrollierten Mikrodurchfluss- beziehungsweise Batch-Bedingungen geprüft. Die katalytische Aktivität der im Mikrodurchflussprozess produzierten Nanopartikel und der nanoskaligen Niederschläge wurde, nach Aufreinigung durch Zentrifugieren, Spülen und anschließendem Redispergieren, anhand der Oxidation organischer Farbstoffe durch Kaliumpersulfat in Anwesenheit der Nanopartikelkatalysatoren im Batch-Verfahren bewertet. Die Oxidationsrate konnte anhand zyklischer spektralphotometrischer Messungen bestimmt werden. Deutliche Verbesserungen der Reaktionsraten konnten im Fall von Silber-, Palladium- und Gold-Nanopartikel-Katalysatoren festgestellt werden. Nach mehreren katalytischen Untersuchungen im Batch-Verfahren konnte eine hohe Reproduzierbarkeit der katalytischen Aktivität der

eingesetzten Nanopartikel festgestellt werden. Bimetallische Au/Ag-Nanopartikel, welche durch stufenweise Reduktion von Tetrachlorogold(III)-säure (5 mmol/l) sowie Silbernitrat (50 mmol/l) mit einer Mischung aus Natriumborhydrid und Ascorbinsäure (0,1 mol/l) im Mikrodurchflussprozess (bei Volumenflussraten zwischen 50 μ l/min und 5 ml/min) synthetisiert wurden, konnten die Oxidation des eingesetzten Farbstoffes am wirkungsvollsten aktivieren. Es konnte gezeigt werden, dass die Stärke der katalytischen Aktivität von den Herstellungsbedingungen des Katalysators sowie der Reihenfolge der Zudosierung der Eduktlösungen abhängig ist. Es konnte des Weiteren experimentell gezeigt werden, dass die Gesamtflussrate bei der Katalysatorpräparation einen Einfluss auf die resultierende katalytische Aktivität hat.

Durch Immobilisierung dieser Metall-Nanopartikel auf verschiedenen Metalloxid-Trägermaterialien konnte der Einstieg in eine detaillierte Untersuchung der katalytischen Aktivität sowie der Langzeitstabilität der daraus hergestellten Nanopartikel-Katalysatoren ermöglicht werden. Im Rahmen dieser Untersuchungen konnten sowohl monometallische als auch bimetalliche Nanopartikel auf porösen Trägermaterialien immobilisiert werden. Diese Katalysatoren konnten ohne weitere Kalzinierung beziehungsweise thermische Behandlung für die Oxidationsreaktion eines Farbstoffes unter Mikrodurchflussbedingungen eingesetzt werden. Das dafür entwickelte Mikroreaktionssystem erlaubte gegenüber dem Batch-Verfahren sowohl ein schnelleres Screening sowie den Vergleich von zahlreichen Katalysatoren, als auch die Untersuchung des Einflusses von Prozessparametern wie Temperatur und Volumenflussrate auf die katalytische Aktivität. Durch die Implementierung der Reaktion in den Mikrodurchflussprozess konnte die Reaktionszeit von einer Stunde im herkömmlichen Batch-Prozess auf weniger als 10 min reduziert werden. Die untersuchten Trägermaterialien zeigten einen deutlichen Einfluss auf die Aktivität des Katalysators. Bezüglich der Suche nach geeigneten Trägermaterialien konnte gezeigt werden, dass sich Aluminiumoxid aufgrund seiner Leistungseigenschaften für die Farbstoff-Oxidationsreaktion unter Mikrodurchflussbedingungen als Trägermaterial der Wahl erwies. Die höchste katalytische Aktivität unter den monometallischen Nanopartikel-Katalysatoren konnte bei den verwendeten Mikrodurchflussparametern an Pd@Al₂O₃ festgestellt werden. Bei goldhaltigen, bimetallichen Nanopartikel-Katalysatoren konnte gezeigt werden, dass Au-Pd@Al₂O₃ gegenüber

Au-Ag@Al₂O₃ die bessere katalytische Aktivität besaß.

Durch die erhaltenen Ergebnisse zur Nanopartikel-katalysierten Flüssigphasen-Farbstoffoxidation im Batch-Verfahren sowie im Mikrodurchflussprozess, konnte die Motivation für einen anspruchsvollen Einsatz der immobilisierten Metall-Nanopartikel in der organischen Synthesechemie gestärkt werden. Das Potential der kombinierten Eigenschaften von Gold-Nanopartikeln als Lewis-Säure und Katalysatormaterial bei Oxidationsreaktionen konnte anhand von Pyridin-Derivat-Synthesen im Mikrodurchflussprozess unter Fest-Flüssig-Gas-Phasenbedingungen gegenüber weiteren untersuchten Metall-Nanopartikeln näher geprüft werden.

Katalysierte Zweistufensynthese von Pyridin-Derivaten unter Mikrodurchflussprozessbedingungen

Zur Untersuchung der katalysierten Synthese von Pyridin-Derivaten wurde ein zweistufiges Mikrofestbettkatalysatorsystem entwickelt, welches mit zwei verschiedenen Temperaturzonen arbeitete. Die untersuchte Pyridinsynthesemethode schloss drei Reaktionsschritte ein. Zuerst konnte ein Enamin durch die Kondensationsreaktion eines Methylketons mit Propargylamin gebildet werden. Im zweiten Schritt entstand ein Dihydropyrimidinderivat durch eine perizyklische Reaktion des Enamines. Schließlich konnte das entstandene Dihydropyrimidin zum gewünschten Pyridin oxidiert werden. Bei höheren Reaktionstemperaturen und in Anwesenheit von Katalysatoren neigte das eingesetzte Propargylamin zu Nebenreaktionen. Um eine höhere Ausbeute des Gesamtprozesses zu erreichen und um die Nebenreaktionen zu unterdrücken, konnten für jeden Reaktionsschritt ein geeigneter Katalysator sowie optimale Reaktionsbedingungen gefunden werden. Die Pyridin-Eintopfsynthese konnte in einen katalysierten Zweistufenprozess zerlegt und hinsichtlich einer Optimierung der Prozessparameter analysiert werden. Für die Kondensationsreaktion im ersten Prozessschritt konnte festgestellt werden, dass sich Montmorillonit K10 als aktiver, heterogener Katalysator als besonders geeignet erweist. Für den zweiten Reaktionsschritt konnten verschiedene immobilisierte Nanopartikel auf Aluminiumoxid als Oxidationskatalysatoren in Anwesenheit von Luftsauerstoff eingesetzt und hinsichtlich der katalytischen Aktivität analysiert

werden. Diese experimentellen Grundlagen ermöglichten die Ermittlung der optimalen Prozessbedingungen für die Umwandlung von aliphatischen und aromatischen Methylketonen. Es konnte gezeigt werden, dass die Trennung der Reaktionsschritte und der Einsatz eines kontinuierlich betriebenen, zweistufigen Mikroreaktionssystems zu einer signifikanten Verbesserung der Selektivität und demzufolge zu einer Erhöhung der Prozessleistung führte. Die Reaktionszeiten konnten von 24 Stunden im herkömmlichen Batch-Verfahren auf rund 15 Minuten, ohne Verringerung des Produktumsatzes verkürzt werden. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Bildung der Imin-Enamin-Zwischenstufen am effektivsten an der Kombination aus MM K10 und Molekularsieb 3Å katalysiert werden. Für die untersuchten aliphatischen Ketone konnte gezeigt werden, dass nur ein stöchiometrisches Verhältnis von 1:1 zum Propargylamin zu einem vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur führte. Dagegen erforderten die untersuchten aromatischen Ketone einen 2-fachen stöchiometrischen Überschuss an Propargylamin und eine Reaktionstemperatur von über 125 °C, um einen vollständigen Umsatz zu erhalten. Eine Prozessintensivierung in Form einer verkürzten Reaktionszeit konnte bei allen untersuchten Ketonen erreicht werden. Weiterhin wurde gezeigt, dass Gold-Nanopartikel auf Aluminiumoxid den Zyklisierungs-Aromatisierungs-Schritt mit höchster Effizienz in einer Gesamtreaktionszeit von 15 min bei 125 °C Reaktionstemperatur katalysieren.

Nanopartikel-katalysierte Synthese von Polypyridinliganden im Mikrodurchflussprozess

Nach der gelungenen, effizienten Synthese von einigen α -substituierten Pyridinen unter den Bedingungen des mehrstufigen Mikrodurchflussprozesses wurde dieses Kombinationsprinzip aus heterogener Katalyse und Mikroreaktionstechnik auf die Synthese von schwer zugänglichen Pyridin-Derivaten erweitert. Die Synthese von Pyridinliganden, wie dem 2,2'-Bipyridin, dem Phenanthrolin oder dem Terpyridin, welche wichtige Liganden in der Komplexchemie sind, konnte durch die Verwendung von zwei Festbettkapillarreaktoren optimiert werden. Die besten Ergebnisse konnten bei der Kombination von Montmorillonit K10 als Katalysator für die erste Reaktionsstufe und immobilisierten Gold-Nanopartikeln auf Aluminiumoxid für die

zweite Reaktionsstufe erzielt werden. Die Kondensationsreaktion von Bis- α -Ketonen mit zwei Äquivalenten Propargylamin zu den gewünschten Intermediaten konnte an MM K10 effektiver als an Amberlyst und Kieselgel katalysiert werden. Die katalytische Aktivität von Au@Al₂O₃ und des kommerziell erhältlichen EDTA-Ru(III)Cl₃ konnte bei der Umsetzung von Bis-Enamin-Intermediaten zu den gewünschten Polypyridin-Derivaten verglichen werden. Die gewünschten Polypyridin-Derivate konnten in einem mehrstufigen Reaktionsprozess mit einem Oxidationsschritt bei Reaktionstemperaturen zwischen 120 und 140 °C an den immobilisierten Gold-Nanopartikeln bei einer Verweilzeit von weniger als 10 Minuten hergestellt werden. Zudem konnte bei der Synthese von Dihydrophenanthrolin und Phenanthrolin im Mikrodurchflussprozess demonstriert werden, dass durch gezielte Temperaturänderung die Selektivität zu Gunsten der gewünschten Produkte (Dihydrophenanthrolin) gesteuert werden kann.

Der kombinierte Einsatz der immobilisierten Gold-Nanopartikel und des Clay-Katalysators im Durchflussprozess konnte nicht nur die Entwicklung neuer Synthesewege der gewünschten Polypyridin-Derivate eröffnen, sondern ermöglichte auch die Synthese neuer Polypyridinliganden wie beispielsweise dem Bis-2-Pyridyl-Methan in besserer Reinheit, sehr guter Ausbeute und ohne aufwändige Trennverfahren. Die Produkte konnten durch einfaches Verdampfen des Lösungsmittels sowie aller flüchtigen Verbindungen aus dem Reaktionsgemisch direkt erhalten werden.

Katalysierte Mehrstufensynthese von substituierten Propargylamin-Derivaten

Aufgrund des außerordentlichen Anwendungspotentials der Katalyse unter Mikrodurchflussprozessbedingungen, konnte im Rahmen dieser Dissertation das vorher beschriebene und bestehende, modulare Mikrodurchflussverfahren verbessert und als Plattform zur Untersuchung der A³-Multikomponenten-Reaktion sowie für Synthesen wichtiger Verbindungsklassen und neuer Bausteine eingesetzt werden.

Um die üblichen Reaktionszeiten in Eintopfreaktionsverfahren von mehr als 24 Stunden zu verkürzen, konnte die A³-Reaktion in zwei Reaktionsschritte, die eine unterschiedliche katalytische Aktivierung beanspruchten, zerlegt werden. Für die erste

Stufe der Kondensationsreaktion konnte das Montmorillonit K10 eingesetzt werden. Immobilisierte Au-Nanopartikel auf Aluminiumoxid konnten zur Katalyse des zweiten Schrittes, der Aminoalkylierungsreaktion, verwendet werden. Es konnte des Weiteren gezeigt werden, dass die Eduktführung einen großen Einfluss auf die Reaktivität hatte. Die katalytische Aktivität von immobilisierten Gold-Nanopartikeln konnte hier zum ersten Mal für die Synthese von verschiedenen Propargylamin-Derivaten eingesetzt werden. Somit konnten mehr als 50 Propargylamin-Derivate aus verschiedenen Bausteinen in guter Reinheit und hoher Ausbeute synthetisiert werden. Es konnte weiterhin demonstriert werden, dass der Einsatz von in der Literatur als unreaktiv beschriebenen aliphatischen Aldehyden sowie azyklischen aliphatischen Aminen für die Synthese der gewünschten Propargylamine mit hoher Ausbeute möglich ist. Darüber hinaus konnte gegenüber den meisten in der Literatur bekannten Vorschriften gezeigt werden, dass ein stöchiometrischer Überschuss an Phenylacetylen nicht notwendig war, um eine maximale Produktausbeute zu erreichen.

Durch die Zerlegung in Teilreaktionen, welche im Mikrodurchflusssystem separat optimiert wurden, konnte sowohl eine Verbesserung, als auch eine Intensivierung des Prozesses für die ausgesuchten, komplexen Reaktionen erreicht werden. Auf diese Weise konnten Montmorillonit K10, Molekularsiebe und immobilisierte Gold-Nanopartikel in einzelnen Reaktionsschritten eingesetzt werden, ohne einen negativen Einfluss auf die Reaktivität weiterer Reaktionsschritte zu verursachen. Durch die modulare Eduktführung konnten einige Bildungsblöcke gezielt vor beziehungsweise nach den Festbettkatalysatoren zugegeben werden. Dadurch konnten Nebenreaktionen der nicht umgesetzten Bausteine und der Zwischenstufenprodukte der vorherigen Reaktionen vermieden werden. Darüber hinaus konnte die Reaktionstemperatur der einzelnen Reaktionsschritte im Durchflussprozess angepasst werden, um die Reaktionskinetik und die Selektivität der Reaktionen zu verbessern. Gegenüber den Metallsalzen, welche in der Literatur verwendet wurden, konnte in dieser Arbeit festgestellt, dass immobilisierte Gold-Nanopartikel für die Synthese von Pyridin- bzw. Propargylamin-Derivaten als Katalysatoren geeignet waren. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass sie eine effizientere katalytische Aktivität als kommerzielle Katalysatoren wie EDTA-Ru(III)Cl_3

und eine Aktivitäts-Lebensdauer von mehr 48 Stunden besitzen.

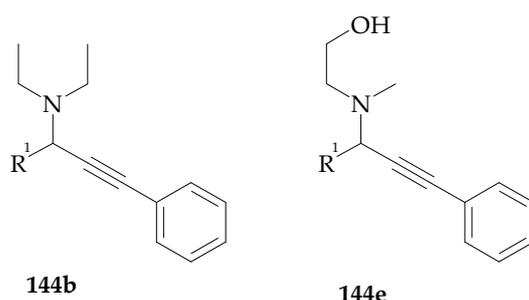
Somit wurde demonstriert, dass die entwickelten und immobilisierten Gold-Nanopartikel eine effiziente katalytische Mehrzweckaktivität in den Synthesen von Propargylamin-, Pyridin- und Polypyridin-Derivaten unter Mikrodurchflussbedingungen besitzen. Im Zuge dieser Untersuchungen wurden Synthesemethoden entwickelt, die teilweise auf klassischen Modellvorstellungen basieren und auch auf andere Reaktionssysteme in der Katalyse von Multikomponenten-Reaktionen übertragen werden können. Die Erkenntnisse sind dabei nicht nur auf Zweiphasenreaktionen limitiert, sondern erstrecken sich auch auf mehrstufige Gas-Flüssig-Fest-Reaktionen der Feinchemikaliensynthese im Labormaßstab. Als Gegenstand künftiger Arbeiten sollten weiterführende Einsatzmöglichkeiten der immobilisierten Gold-Nanopartikel als Katalysatoren mit kombinierten Lewis-Säure- und Oxidationskatalysatoreigenschaften erarbeitet werden. Weiterhin könnten auch die Vorteile des Mikrodurchflussprozesses auf eine gezielte Optimierung einzelner Reaktionsschritte angewendet werden, zum Beispiel das Zudosieren von empfindlichen Edukten an passenden Reaktionsstellen im Prozessablauf bei gleichzeitiger Anpassung weiterer Parameter komplexer Multikomponenten-Reaktionen. Großer Entwicklungsbedarf wird in mehrstufigen Reaktionen gesehen, welche noch immer im klassischen Batch-Verfahren durchgeführt werden. Eine intelligente, katalytische oder thermische Aktivierung könnte zur Verbesserung der Ausbeute, Selektivität und Effizienz dieser chemischen Synthesen führen.

7 Thesen zur Dissertation

Im Folgenden sind die Ergebnisse dieser Arbeit in Thesen zusammengefasst.

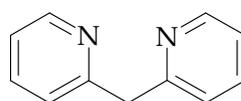
- Immobilisierte Metall-Nanopartikel, welche ohne Kalzinierung, reduktive Aktivierung und Zusatz eines Co-Katalysators erhalten wurden, können die Synthese von diversen Feinchemikalien im Mikrodurchflussprozess katalysieren.
- Durch Zerlegung von Eintopfsynthesen in Teilreaktionen im Mikrodurchflusssystem können die einzelnen Reaktionsschritte unabhängig voneinander optimiert und die Effizienz des Gesamtprozesses für die Synthese von Pyridin-, Polypyridin- und Propargylamin-Derivaten erhöht werden.
- Die auf Aluminiumoxid immobilisierten Gold-Nanopartikel, welche für die Synthese von Pyridin-, Polypyridin- und Propargylamin-Derivaten effektiver als der kommerzielle Ru(III)Cl₃-EDTA-Komplekatalysator sind, können nach einer Einsatzdauer von mehr als 48 Stunden bei der Umsetzung von Aceton zu 2-Picolin im Mikrodurchflussprozess immer noch einen Umsatz von 83 % erzeugen.
- Der kombinierte Einsatz des Mikrodurchflussprozesses und der immobilisierten Metall-Nanopartikel erlauben bei der Synthese von Pyridin-, Polypyridin- sowie Propargylamin-Derivaten eine Prozessintensivierung in Form einer Verkürzung der Reaktionszeit von 24 Stunden auf 30 Minuten durch erhöhten Druck und erhöhte Temperatur.
- Die Untersuchung unterschiedlicher Eduktführungen in Multikomponenten-Reaktionen im Mikrodurchflussprozess führt zu einer Unterdrückung von unerwünschten Nebenreaktionen sowie einer effizienten Reaktionsoptimierung bei der Synthese von diversen Propargylamin-Derivaten.
- Die Synthese von Propargylamin-Derivaten mit höherer Ausbeute im Mikrodurchflussprozess erfordert gegenüber den im Batchprozess durchgeführten Reaktionen keinen stöchiometrischen Überschuss an Phenylacetylen.

- Die Verbindungen **144b** und **144e**, welche im Batch-Verfahren schwer zugänglich sind, können im Mikrodurchflussprozess mit hohen Ausbeuten synthetisiert werden. Die in der Literatur als unreaktiv beschriebenen azyklischen sekundären Amine können im Mikrodurchflussprozess effektiv zu den entsprechenden Propargylamin-Derivaten umgesetzt werden. Deren Strukturen wurden durch Kernresonanzspektroskopie und weitere instrumentelle Analysen bestätigt.

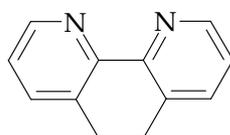
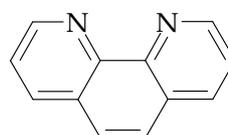


- Bei der Synthese von α -substituierten Pyridinen wird die Kondensationsreaktion in Anwesenheit des sauren Clay-Katalysators Montmorillonit K10 beschleunigt. Dagegen kann die nachfolgende Cyclisierung sowie die Aromatisierungsreaktion nur in Anwesenheit eines Metallkatalysators mit Lewis-Säure- und Oxidationseigenschaften im Mikrodurchflussprozess stattfinden.
- Bei ihrer effizienten Umsetzung zu den entsprechenden α -substituierten Pyridinen im Mikrodurchflussprozess benötigen die untersuchten aromatischen α -Methylketone im Vergleich zu den aliphatischen α -Methylketonen eine stärkere thermische Aktivierung.
- Als optimale Lösungsmittelmischung für die Synthese von α -substituierten Pyridinen im Mikrodurchflussprozess wurde ein Toluol-Ethanol-Volumenverhältnis von 1:3 identifiziert, das zu den besten Reaktionsausbeuten führte.
- Durch die Insertion von Montmorillonit K10 und Molekularsieb (3Å) als einzelnes Katalysatorsystem in der ersten Stufe des Mikrodurchflussprozesses kann das Gleichgewicht bei der Synthese von α -substituierten Pyridinen zu Gunsten der Imin-Enamin-Zwischenstufen eingestellt werden.

- Für die aliphatischen Ketone kann ein stöchiometrisches Verhältnis zu Propargylamin von 1:1 zu einem vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur im Mikrodurchflussprozess führen. Dagegen erfordern die aromatischen Ketone einen 2-fachen stöchiometrischen Überschuss an Propargylamin und eine Reaktionstemperatur von über 125 °C, um einen vollständigen Umsatz zu erreichen.
- Durch eine optimierte Umsetzung von Bis- α -H-Ketonen mit zwei Äquivalenten Propargylamin in einem zweistufigen Durchflussprozess können schwer zugängliche Polypyridinliganden durch neue Synthesewege synthetisiert werden.
- Die Verbindung **139d** kann durch eine optimierte Umsetzung von Acetylaceton mit zwei Äquivalenten Propargylamin in einem mehrstufigen Durchflussprozess in hohen Ausbeuten und hoher Reinheit ohne aufwändige Reinigungsschritte synthetisiert werden. Ihre Struktur konnte durch Kernresonanzspektroskopie und weitere Analysemethoden bestätigt werden.

**139d**

- Im Mikrodurchflussprozess kann die Selektivität bei der Synthese von Dihydrophenanthrolin (**139b-b**) und Phenanthrolin (**139b**) durch gezielte Temperaturänderung gesteuert werden.

**139b-b****139b**

- Der Mikrodurchflussaufbau erlaubt gegenüber dem Batch-Verfahren bei der Farbstoffoxidation, der Synthese von Pyridin-, Polypyridin- und Propargylamin-Derivaten ein schnelleres Screening, einen einfacheren Vergleich von zahlreichen Katalysatoren sowie eine umfassendere Untersuchung des Einflusses von Prozessparametern auf die katalytische Aktivität.

8 Literaturverzeichnis

- [a1] L. Abahmane, J. M. Köhler, G. A. Groß; „Heterogeneous catalyzed pyridine Synthesis using montmorillonite and nanoparticle impregnated alumina in a continuous micro flow system“ *Chem. Eng. Technol.* **2009**, 32, No. 11, 1799–1805.
- [a2] Mizuno, N.; Misono, M. “Heterogeneous Catalysis“ *Chem. Rev.* **1998**, 98, 199.
- [a3] L. Abahmane, J. M. Köhler, G. A. Groß; “Gold-Nanoparticle catalyzed synthesis of propargylamines: The traditional A³-multi-component reaction proceeded as two step flow process“ *Chemistry A European Journal* **2011**, 17, No. 10, 3005-3010
- [a4] L. Abahmane, J. M. Köhler, G. A. Groß; “Synthesis of polypyridine derivatives using alumina supported gold nanoparticles under micro continuous flow conditions“ *Chem. Eng. Technol.* **2011**, 167, No. 2-3, 519-526
- [i] A. Corma, Plenarvortrag, 42. Jahrestreffen Deutscher Katalytiker, Weimar, 11. - 13.03.2009
- [ii] P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 301–312
- [iii] J. Pont, *CHIMICA OGGI-CHEMISTRY TODAY*, 27, 3-3, **2009**
- [iv] P. Barbaro, C. Bianchini, *Catalysis for Sustainable Energy Production*, ISBN: 978-3-527-32095-0
- [v] a) C.J. Li, C.M. Wei, Highly efficient Grignard-type imine additions via C-H activation in water and under solvent-free conditions, *Chem. Commun.*, (**2002**) 268-269.
b) C.M. Wei, Z.G. Li, C.J. Li, The development of A³-coupling (aldehyde-alkyne-amine) and A³-coupling (asymmetric aldehyde-alkyne-amine), *Synlett*, (**2004**) 1472-1483.
c) R. Bloch, Additions of organometallic reagents to C=N bonds: Reactivity and selectivity, *Chem. Rev.*, 98 (**1998**) 1407-1438.
- [vi] I. Ugi, B. Werner, A. Domling, The chemistry of isocyanides, their multicomponent reactions and their libraries, *Molecules*, 8 (**2003**) 53-66.
- [vii] I. Ugi, A. Domling, W. Horl, *Multicomponent Reactions in Organic-Chemistry*, Endeavour, 18 (**1994**) 115-122.
- [viii] a) S. Kim, S. W. Bae, J. S. Lee, J. Park, *Tetrahedron* **2009**, 65, 1461. DOI: 10.1016/j.tet.2008.12.005
b) L. Wen et al., *Appl. Catal. B* **2008**, 79, 402. DOI: 10.1016/j.apcatb.2007.11.003
c) M. Turner et al., *Nature* **2008**, 454, 981. DOI: 10.1038/nature07194
d) H. G. Ahn, B. M. Choi, D. J. Lee, *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2006**, 6, 3599. DOI: 10.1166/jnn.2006.064
e) S. Chretien, S. K. Buratto, H. Metiu, *Curr. Opin. Solid State Mat. Sci.* **2007**, 11, 62. DOI: 10.1016/j.cossms.2008.07.003 f) D. T. Thompson, *Nano Today* **2007**, 2, 40. DOI:10.1016/S1748-0132(07)70116-0
g) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3180. DOI: 10.1021/cr000436x
- [ix] a) A. Kar, N. Mangu, H. M. Kaiser, M. K. Tse, *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 524. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2008.11.016
b) W. L. Xu, J. S. Kong, P. Chen, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, 11, 2767. DOI: 10.1039/b820052a
- [1] a) C. A. Mirkin, *Small* **2005**, 1, 14–16.
b) G. Schmid, V. Maihack, F. Lantermann, S. Peschel, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 589–595
c) A. Doyle, S. K. Shaikhutdinov, S. D. Jackson, H. J. Freund, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5398–5401; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5240–5243.
- [2] a) J. A. Dahl, B. L. S. Maddux, J. E. Hutchinson, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2228–2269.
b) Special Issue on the IUPAC 10th International Symposium on Macromolecule-Metal Complexes: N. Toshima, *Macromol. Symposia* **2003**, 204, 219–226.
c) D. Astruc, F. Lu, J. R. Aranzaes, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 8062–8083; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7852–7872.
- [3] T. N. Rostovshchikova, V. V. Smirnov, V. M. Kozhevnikov, D. A. Yavin, M. A. Zabelin, I. N. Yassievich, S. A. Gurevich, *Appl. Catal. A: Gen.* **2005**, 296, 70–79.
- [4] R. J. White, R. Luque, V. Budarin, J. H. Clark, D. J. Macquarrie, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, DOI: 10.1039/b802654h.
- [5] X. Pan, X. Bao, *Chem. Commun.* **2008**, 6271–6281.
- [6] a) J. Grunes, J. Zhu, G. A. Somorjai, *Chem. Commun.* **2003**, 2257–2258
b) D. J. Cole-Hamilton, *Science* **2003**, 299, 1702.
- [7] a) V. Budarin, J. H. Clark, R. Luque, D. J. Macquarrie, K. Milkowski, R. J. White, WO 2007104798 A2 20070920, **2007**;
b) R. Luque, V. Budarin, J. H. Clark, D. J. Macquarrie, *Appl. Catal. B* **2008**, 82, 157–162.
- [8] a) C. M. Park, M. S. Kwon, J. Park, *Synthesis* **2006**, 3790–3794;
b) K. Okamoto, R. Akiyama, H. Yoshida, T. Yoshida, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2125–2135;
c) Y. C. Yang, T. Y. Luh, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9870–9873;
d) M. Ooe, M. Murata, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1604–1605;
e) A. Desforges, R. Backov, H. Deleuze, O. Mondain-Monval, *Adv. Funct. Mater.* **2005**, 15, 1689–1695.
f) V. Budarin, J. H. Clark, R. Luque, D. J. Macquarrie, R. J. White, *Green Chem.* **2008**, 10, 382–387.
g) Z. Zhang, Z. Wang, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7485–7487.
- [9] a) G. Glaspell, H. M. A. Hassan, A. Elzatahry, V. Abdalsayed, M. S. El-Shall, *Top. Catal.* **2008**, 47, 22–31.
b) A. Barau, V. Budarin, A. Caragheorghopol, R. Luque, D. J. Macquarrie, A. Prella, V. S. Teodorescu, M. Zaharescu, *Catal. Lett.* **2008**, 124, 204–214.
c) A. Sandoval, A. Gomez-Cortes, R. Zanella, G. Diaz, J. M. Saniger, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 278, 200–208.
d) R. B. Bedford, U. G. Singh, R. I. Walton, R. T. Williams, S. A. Davis, *Chem. Mater.* **2005**, 17, 701–707;
e) H. Hofmeister, P. T. Miclea, M. Steen, W. Moerke, H. Dreus, *Top. Catal.* **2007**, 46, 11–21.
- [10] a) S. Senkan, M. Kahn, S. Duan, A. Ly, C. Ledholm, *Catal. Today* **2006**, 117, 291–296.
b) A. Gniewek, J. J. Ziolkowski, A. M. Trzeciak, M. Zawadzki, H. Grabowska, J. Wzryszcz, *J. Catal.* **2008**, 254, 121–130.
c) D. Barkhuizen, I. Mabaso, E. Viljoen, C. Welker, M. Claeys, E. van Steen, J. C. Q. Fletcher, *Pure Appl. Chem.* **2006**, 78, 1759–1769.
- [11] a) N. Perkas, Z. Zhong, J. Grinblat, A. Gedanken, *Catal. Lett.* **2008**, 120, 19–24.
b) M. Haruta, *Chem. Rec.* **2003**, 3, 75–87.

- c) T. Ishida, M. Haruta, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7288–7290; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7154–7156.
d) M. A. Aramendia, J. C. Colmenares, A. Marinas, J. M. Marinas, J. M. Moreno, J. A. Navio, F. J. Urbano, *Catal. Today* **2007**, *128*, 235–244;
e) Y. Tian, T. Tatsuma, *Chem. Commun.* **2004**, 1810–1811.
- [12] a) A. Abad, A. Corma, H. Garcia, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 212–222;
b) A. Abad, C. Almela, A. Corma, H. Garcia, *Chem. Commun.* **2006**, 3178–3180;
c) A. Abad, P. Concepcion, A. Corma, H. Garcia, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4134–4137; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4066–4069;
d) Y. Yang, K. M. Saoud, V. Abdelsayed, G. Glaspell, S. Deevi, M. S. El-Shall, *Catal. Commun.* **2006**, *7*, 281–284.
- [13] a) J. M. Moreno, M. A. Aramendia, A. Marinas, J. M. Marinas, F. J. Urbano, *Appl. Catal. B* **2007**, *76*, 34–41;
b) J. M. Moreno, M. A. Aramendia, A. Marinas, J. M. Marinas, F. J. Urbano, *Appl. Catal. B* **2005**, *59*, 275–283;
c) N. Cioffi, M. Faticanti, N. Ditaranto, S. De Rossi, L. Traversa, A. Monopoli, A. Nacci, L. Torsi, L. Sabbatini, *Curr. Nanosci.* **2007**, *3*, 121–127;
d) M. Faticanti, N. Cioffi, S. De Rossi, N. Ditaranto, P. Porta, L. Sabbatini, T. Blevè-Zacheo, *Appl. Catal. B* **2005**, *60*, 73–82.
- [14] a) L. M. Rossi, F. P. Silva, L. L. R. Vono, P. K. Kiyohara, E. L. Duarte, R. Itri, R. Landers, G. Machado, *Green Chem.* **2007**, *9*, 379–385;
b) M. J. Jacinto, P. K. Kiyohara, S. H. Masunaga, R. F. Jardim, L. M. Rossi, *Appl. Catal. A: Mol.* **2008**, *338*, 52–57.
- [15] J. M. Campelo, A. F. Lee, D. Luna, R. Luque, J. M. Marinas, A. A. Romero, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5988–5995.
- [16] Z. Ma, H. Yin, S. H. Overbury, S. Dai, *Catal. Lett.* **2008**, *126*, 20–30.
- [17] C. J. Murphy, *J. Mater. Chem.* **2008**, *18*, 2173–2176.
- [18] P. T. Anastas, M. M. Kirchoff, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686–694.
- [19] J. M. Campelo, T. D. Conesa, M. J. Gracia, M. J. Jurado, R. Luque, J. M. Marinas, A. A. Romero, *Green Chem.* **2008**, *10*, 853–858.
- [20] a) Y. Zhang, C. Erkey, *J. Supercrit. Fluids* **2006**, *38*, 252–267.
b) Y. Zhang, D. Kang, C. Saquing, M. Aindow, C. Erkey, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, *44*, 4161–4164.
- [21] D. P. Long, J. M. Blackburn, J. J. Watkins, *Adv. Mater.* **2000**, *12*, 913–915.
- [22] X. Chen, H. Y. Zhu, J. C. Zhao, Z. F. Zheng, X. P. Gao, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5433–5436; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5353–5356.
- [23] C. W. Chiang, A. Wang, C. Y. Mou, *Catal. Today* **2006**, *117*, 220–227.
- [24] S. Tsubota, M. Haruta, T. Kobayashi, A. Ueda, Y. Nakahara, G. Poncelet, P. Grange, P. A. Jacobs in, *Preparation of Catalysts V* (Eds.: G. Poncelet, P. Grange, P. A. Jacobs, B. Delmon), Elsevier Science, Amsterdam, **1991**, p. 695.
- [25] D. B. Akolekar, S. K. Bhargava, G. Foran, M. Takahashi, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *238*, 78–87.
- [26] E. Bekyarova, K. Kaneko, *Adv. Mater.* **2000**, *12*, 1625–1628.
- [27] H. Liu, D. Ma, R. A. Blackley, W. Zhou, X. Bao, *Chem. Commun.* **2008**, 2677–2679.
- [28] a) M. Haruta, S. Tsubota, T. Kobayashi, T. Kageyama, M. J. Genet, *J. Catal.* **1993**, *144*, 175–192;
b) S. Tsubota, D. A. H. Cunningham, Y. Bando, M. Haruta in, *Preparation of Catalysts VI* (Eds.: G. Poncelet, P. Grange, P. A. Jacobs), Elsevier Science, Amsterdam **1995**, pp. 227–235.
- [29] a) M. A. Centeno, C. Portales, I. Carrizosa, J. A. Odriozola, *Catal. Lett.* **2005**, *102*, 289–297.
b) M. Date, M. Okumura, S. Tsubota, M. Haruta, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2181–2184; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2129–2132.
- [30] B. L. Cushing, V. L. Kolesnichenko, C. J. O'Connor, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3893–3946.
- [31] D. Astruc, *Nanoparticles and Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [32] a) http://www1.eere.energy.gov/hydrogenandfuelcells/production/natural_gas.html;
b) F. Garin, P. L. Garin, *Nanoparticles and Catalysis* (Ed.: D. Astruc), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, chap. 17.
- [33] a) G. Pajonk, M. B. Taghavi, S. J. Teichner, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 983;
b) D. Klvana, J. Chaouki, D. Kusohorsky, C. Chavarie, G. M. Pajonk, *Appl. Catal.* **1988**, *42*, 121–130.
- [34] a) M. D. Driessen, V. H. Grassian, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1697–1707
b) S. Haq, A. Carew, R. Raval, *J. Catal.* **2004**, *221*, 204–212.
- [35] M. Tada, R. Bal, S. Namba, Y. Iwasawa, *Appl. Catal. A: Mol.* **2006**, *307*, 78–84.
- [36] M. L. Kantam, V. S. Jaya, M. J. Lakshmi, B. R. Reddy, B. M. Choudary, S. K. Bhargava, *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1963–1968.
- [37] M. L. Kantam, V. S. Jaya, B. Sreedhar, M. M. Rao, B. M. Choudary, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *256*, 273–277.
- [38] a) J. A. Rodriguez, P. Liu, J. Hrbek, M. Perez, J. Evans, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *281*, 59–65;
b) J. A. Rodriguez, P. Liu, J. Hrbek, J. Evans, M. Perez, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1351–1354; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1329–1332.
- [39] a) V. Sambhy, M. M. MacBride, B. R. Peterson, A. Sen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9798–9808;
b) E. R. Kenawy, S. D. Worley, R. Broughton, *Biomacromolecules* **2007**, *8*, 1359–1384.
- [40] a) H. Zhao, J. Zhou, H. Luo, C. Zeng, D. Li, Y. Liu, *Catal. Lett.* **2006**, *108*, 49–54;
b) Z. W. Zemichael, A. Palermo, M. S. Tikhov, R. M. Lambert, *Catal. Lett.* **2002**, *80*, 93–98;
c) R. B. Grant, R. M. Lambert, *J. Catal.* **1985**, *92*, 364–375.
- [41] a) R. J. Chimentao, F. Medina, J. E. Sueiras, J. L. G. Fierro, Y. Cesteros, P. Salagre, *J. Mater. Sci.* **2007**, *42*, 3307–3314;
b) R. J. Chimentao, I. Kirm, F. Medina, X. Rodriguez, Y. Cesteros, P. Salagre, J. E. Sueiras, *Chem. Commun.* **2004**, 846–847.
- [42] T. Mitsudome, Y. Mikami, H. Funai, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 144–147; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 138–141.
- [43] Z. J. Jiang, C. Y. Liu, L. W. Sun, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 1730–1735.
- [44] H. J. Zhai, D. W. Sun, H. S. Wang, *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2006**, *6*, 1968–1972.
- [45] M. Bron, D. Teschner, A. Knop-Gericke, B. Steinhauer, A. Scheybal, M. Haevecker, D. Wang, R. Foedisch, D. Hoenicke, A. Wootsch, R. Schloegl, P. Claus, *J. Catal.* **2005**, *234*, 37–47.
- [46] L. Djakovitch, K. Kçhler, J. G. de Vries, *Nanoparticles and Catalysis* (Ed.: D. Astruc), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, Chap. 10.
- [47] J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

- [48] D. D. Das, A. Sayari, *J. Catal.* **2007**, 246, 60–65.
- [49] a) Y. Zhu, S. C. Peng, A. Emi, Z. Su, Monalisa, R. A. Kemp, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1917–1922.
b) P. D. Stevens, G. Li, J. Fan, M. Yen, Y. Gao, *Chem. Commun.* **2005**, 4435–4437;
c) P. D. Stevens, J. Fan, H. M. R. Gardimalla, M. Yen, Y. Gao, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2085–2088.
- [50] A. Corma, H. Garcia, A. Leyva, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, 230, 97–105.
- [51] N. Erathodiyil, S. Ooi, A. M. Seayad, Y. Han, S. S. Lee, J. Y. Ying, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 3118–3125.
- [52] B. J. Gallon, R. W. Kojima, R. B. Kaner, P. L. Diaconescu, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7389–7392; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7251–7254.
- [53] H. Oyamada, R. Akiyama, H. Hagio, T. Naito, S. Kobayashi, *Chem. Commun.* **2006**, 4297–4299.
- [54] B. Yoon, C. M. Wai, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17174–17175.
- [55] a) J. Demel, S. E. Park, J. Cejka, P. Stepnicka, *Catal. Today* **2008**, 132, 63–67;
b) J. Demel, J. Cejka, P. Stepnicka, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 274, 127–132.
- [56] R. Chinchilla, C. Najera, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874–922.
- [57] Y. Gao, C. A. Chen, H. M. Gau, J. A. Bailey, E. Akhadov, D. Williams, H. L. Wang, *Chem. Mater.* **2008**, 20, 2839–2844.
- [58] P. Makowski, R. C. Demir, M. Antonietti, F. Goettmann, M. M. Titirici, *Chem. Commun.* **2008**, 999–1001.
- [59] M. Takasaki, Y. Motoyama, K. Higashi, S. H. Yoon, I. Mochida, H. Nagashima, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1601–1604.
- [60] L. M. Neal, H. E. Hagelin-Weaver, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, 284, 141–148.
- [61] A. Agrawal, K. K. Dey, A. Paul, S. Basu, A. Chattopadhyay, *J. Phys. Chem. C* **2008**, 112, 2797–2801.
- [62] a) A. A. Herzing, A. F. Carley, J. K. Edwards, G. J. Hutchings, C. J. Kiely, *Chem. Mater.* **2008**, 20, 1492–1501;
b) J. K. Edwards, A. Thomas, A. F. Carley, A. A. Herzing, C. J. Kiely, G. J. Hutchings, *Green Chem.* **2008**, 10, 388–394.
c) J. A. Lopez-Sanchez, N. Dimitratos, P. Miedziak, E. Ntainjua, J. K. Edwards, D. Morgan, A. F. Carley, R. Tiruvalam, C. J. Kiely, G. J. Hutchings, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, 10, 1921–1930.
- [63] a) F. Li, Q. Zhang, Y. Wang, *Appl. Catal. A: Mol.* **2008**, 334, 217–226;
b) B. Karimi, A. Biglari, J. H. Clark, V. Budarin, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7348–7351; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7210–7213.
c) K. Mori, T. Hara, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10657–10666;
d) T. Hara, K. Mori, M. Oshiba, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *Green Chem.* **2004**, 6, 507–509.
- [64] a) A. Behr, J. Eilting, K. Irawadi, J. Leschinski, F. Lindner, *Green Chem.* **2008**, 10, 13–30;
b) C. H. Zhou, J. N. Beltramini, Y. X. Fan, G. Q. Lu, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 527–549.
- [65] M. A. Newton, C. Belver-Coldeira, A. Martinez-Arias, M. Fernandez-Garcia, *Nat. Mater.* **2007**, 6, 528–532.
- [66] J. J. Li, X. Y. Xu, Z. Jiang, Z. P. Hao, C. Hu, *Environ. Sci. Technol.* **2005**, 39, 1319–1323.
- [67] P. T. Patil, A. Dimitrov, H. Kirmse, W. Neumann, E. Kemnitz, *Appl. Catal. B* **2008**, 78, 80–91.
- [68] a) W. Liao, Y. C. Chen, J. S. Wang, H. K. Yak, C. M. Wai, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2007**, 46, 5089–5093;
b) C. A. G. Sanchez, C. O. M. Patino, C. Montes de Correa, *Catal. Today* **2008**, 133–135, 520–525;
c) X. Wang, M. Liang, J. Zhang, Y. Wang, *Curr. Org. Chem.* **2007**, 11, 299–314;
d) S. C. Shekhar, J. K. Murthy, P. K. Rao, K. S. R. Rao, *Appl. Catal. A: Mol.* **2004**, 271, 95–101.
- [69] a) A. Anson, E. Lafuente, E. Urriolabeitia, R. Navarro, A. M. Benito, W. K. Maser, M. T. Martinez, *J. Alloys Compd.* **2007**, 436, 294–297
b) A. Borg-schulte, R. J. Westerwaal, J. H. Rector, B. Dam, R. Griessen, J. Schoenes, *Phys. Rev. B: Condens. Matter. Mater. Phys.* **2004**, 70, 155414/1–155414/8;
c) Z. Kiraly, A. Mastalir, F. Berger, I. Dekany, *Langmuir* **1998**, 14, 1281–1282.
- [70] E. Sulman, V. Matveeva, V. Doluda, L. Nicoshevili, L. Bronstein, P. Valetsky, I. Tsvetkova, *Top. Catal.* **2006**, 39, 187–190.
- [71] M. Faraday, *Phil. Trans. Roy. Soc.* **1857**, 147, 145.
- [72] W. Ostwald, *Colloid-Zeitschrift* **1907**, 1, 291.
- [73] a) G.C. Bond, D.T. Thompson, *Catal. Rev. Sci. Eng.* **1999**, 41, 319.
b) G.C. Bond, *Catal. Today* **2002**, 72, 5.
- [74] W.A. Bone, R.V. Wheeler, *Trans. Royal Chem. Soc.* **1906**, 206, 1.
- [75] a) G.C. Bond, *Gold Bull.* **1971**, 5, 11.
b) G.C. Bond, P.A. Sermon, *Gold Bull.* **1973**, 6, 102.
- [76] S. Galvagno, G. Parravano, *J. Catal.* **1978**, 55, 178.
- [77] a) M. Haruta, N. Yamada, T. Kobayashi, S. Lijima, *J. Catal.* **1989**, 115, 301.
b) M. Haruta, S. Tsuboda, T. Kobayashi, H. Kagehama, M.J. Genet, B. Delmon, *J. Catal.* **1993**, 144, 175
- [78] M. C. Daniel, D. Astruc, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 293–346.
- [79] M. Haruta, *CATTECH* **2002**, 6, 102.
- [80] T. Akita, P. Lu, S. Ichikawa, K. Tanaka, M. Haruta, *Surf. Interface Anal.* **2001**; 31: 73–78
- [81] G.R. Bamwenda, S. Tsuboda, T. Nakamura, M. Haruta, *Catal. Lett.* **1997**, 44, 83.
- [82] a) Y. Oenal, S. Schimpf, P. Claus, *J. Catal.* **2004**, 223, 122.
b) A. Mirescu, U. Prübe, *Catal. Commun.* **2006**, 7, 11.
c) A. Mirescu, U. Pruesse, K.-D. Vorlop, *Proc. 13th Internat. Cong. Catal.*, Paris, Luy **2004**, P5-059.
e) S. Biella, L. Prati, M. Rossi, *J. Mol. Catal. A* **2003**, 197, 207.
- [83] T. Mallat, A. Baiker, *Catal. Today* **1994**, 19, 247.
- [84] a) F. Z. Su, Y. M. Liu, L. C. Wang, Y. Cao, H. Y. He, K. N. Fan, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 340–343; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 334–337
b) M. Okumura, T. Akita, M. Haruta, *Catal. Today* **2002**, 74, 265–269
c) C. Mohr, H. Hofmeister, J. Radnik, P. Claus, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1905–1911
d) C. Mohr, H. Hofmeister, P. Claus, *J. Catal.* **2003**, 213, 86–94
e) C. Milone, M. L. Tropeano, G. Gulino, G. Neri, R. Ingoglia, S. Galvagno, *Chem. Commun.* **2002**, 868–869.
- [85] a) E. Taarning, A. T. Madsen, J. M. Marchetti, K. Egeblad, C. H. Christensen, *Green Chem.* **2008**, 10, 408–414
b) S. Biella, M. Rossi, *Chem. Commun.* **2003**, 378–379
c) C. Milone, R. Ingoglia, G. Neri, A. Pistone, S. Galvagno, *Appl. Catal. A: Mol.* **2001**, 211, 251–257
d) F. Porta, L. Prati, M. Rossi, S. Collucia, G. Martra, *Catal. Today* **2000**, 61, 165–172
e) C. Bianchi, F. Porta, L. Prati, M. Rossi, *Top. Catal.* **2000**, 13, 231–236.

- f) G. J. Hutchings, *Catal. Today* **2005**, 100, 55–61
g) G. J. Hutchings, *Chem. Commun.* **2008**, 1148–1164.
- [86] a) F. Shi, Y. Deng, *J. Catal.* **2002**, 211, 548–551
b) S. W. Kim, S. U. Son, S. S. Lee, T. Hyeon, Y. K. Chung, *Chem. Commun.* **2001**, 2212–2213.
- [87] a) A. K. Sinha, S. Seelan, S. Tsubota, M. Haruta, *Top. Catal.* **2004**, 29, 95–102
b) B. S. Uphade, T. Akita, T. Nakamura, M. Haruta, *J. Catal.* **2002**, 209, 331–340.
c) G. Lue, D. Ji, G. Qian, Y. Qi, X. Wang, J. Suo, *Appl. Catal. A: Mol.* **2005**, 280, 175–180
d) K. Zhu, J. Hu, R. Richards, *Catal. Lett.* **2005**, 100, 195–199.
- [88] a) M. Boronat, P. Concepcion, A. Corma, S. Gonzalez, F. Illas, P. Serna, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 16230–16237
b) A. Corma, P. Serna, *Science* **2006**, 313, 332–334
c) A. Corma, P. Concepcion, P. Serna, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7404–7407; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7266–7269.
- [89] N. G. Willis, J. Guzman, *Appl. Catal. A: Mol.* **2008**, 339, 68–75.
- [90] A. Abad, A. Corma, H. Garcia, *Top. Catal.* **2007**, 44, 237–243.
- [91] A. Mpela, D. Hildebrandt, D. Glasser, M. S. Scurrill, G. J. Hutchings, *Gold Bull.* **2007**, 40, 219–224.
- [92] a) V. Idakiev, T. Tabakova, Z. Y. Yuan, B. L. Su, *Appl. Catal. A: Mol.* **2004**, 270, 135–141
b) Q. Fu, S. Kudriavtseva, H. Saltsburg, M. Flytzani-Stephanopoulos, *Chem. Eng. J.* **2003**, 93, 41–53
c) D. Andreeva, I. Ivanov, L. Ilieva, J. W. Sobczak, G. Avdeev, K. Petrov, *Top. Catal.* **2007**, 44, 173–182.
- [93] O. Wörz, K. P. Jäckel, T. Richter, A. Wolf *Chem. Eng. Technol.* **2001**, 24, 138.
- [94] a) T. Richter, A. Wolf, K. P. Jäckel, O. Wörz *Chem. Ing. Tech.* **1999**, 71, 973.
b) O. Wörz, K. P. Jäckel, T. Richter, A. Wolf *Chem. Ing. Tech.* **2000**, 72, 460.
c) O. Wörz, *Microreaction Technology - IMRET5: Proceedings of the 5th International Conference on Microreaction Technology* **2001**, S. 377.
- [95] a) S. Taghavi-Moghadam, A. Kleemann, K. G. Golbig *Org. Proc. Res. Dev.* **2001**, 5, 652.
b) T. Schwalbe, A. Kursawe, J. Sommer *Chem. Eng. Technol.* **2005**, 28, 408.
c) A. M. Thayer *Chem. Eng. News* **2005**, 83, 43.
d) V. Hessel, P. Löb, H. Löwe, in *Studies in Surface Science and Catalysis, Vol. 159* (Eds.: H.-K. Rhee, I.-S. Nam, J. M. Park), Elsevier, **2006**, S. 35.
e) J.-i. Yoshida, A. Nagaki, T. Yamada *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 7450.
- [96] a) P. D. I. Fletcher, S. J. Haswell, E. Pombo-Villar, B. H. Warrington, P. Watts, S. Y. F. Wong and X. Zhang, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 4735–4757.
b) V. Hessel, P. Löb and H. Löwe, *Curr. Org. Chem.*, **2005**, 9, 765–787.
c) P. Watts and S. J. Haswell, *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, 34, 235–246.
d) P. Watts and C. Wiles, *Chem. Commun.*, **2007**, DOI: 10.1039/b609428g.
e) K. Geyer, J. D. C. Codee and P. H. Seeberger, *Chem.–Eur. J.*, **2006**, 12, 8434–8442.
- [97] a) P. D. I. Fletcher, S. J. Haswell, E. Pombo-Villar, B. H. Warrington, P. Watts, S. Y. F. Wong, X. Zhang *Tetrahedron* **2002**, 58, 4735.
b) K. Jähnisch, V. Hessel, H. Löwe, M. Baerns *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 406.
c) C. Wiles, P. Watts *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 1655.
- [98] S. K. Ajmera, M. W. Losey, K. F. Jensen, M. A. Schmidt, *AIChE J.* 47 (2001) 1639.
- [99] a) T. Bayer, J. Jenck, M. Matlosz, *Chemie-Ingenieur-Technik* 76 (2004) 528.
b) S. Hasebe, *Comput. Chem. Eng.* 29 (2004) 57.
c) M. Matlosz, J.-M. Commenge, *Chimia* 56 (2002) 654.
- [100] F. Becker, et al. in: *Proceedings of the International Conference on Microreaction Technology (IMRET 8)*, Atlanta, USA, **2005**.
- [101] P. Watts, S. J. Haswell *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 235.
- [102] C. Wiles, P. Watts, S. J. Haswell, E. Pombo-Villar *Lab Chip* **2001**, 1, 100.
- [103] a) V. Skelton, G. M. Greenway, S. J. Haswell, P. Styring, D. O. Morgan, B. Warrington, S. Y. F. Wong *Analyst* **2001**, 126, 7.
b) V. Skelton, G. M. Greenway, S. J. Haswell, P. Styring, D. O. Morgan, B. H. Warrington, S. Y. F. Wong *Analyst* **2001**, 126, 11.
- [104] a) D. R. J. Acke, R. V. A. Orru, C. V. Stevens *QSAR Comb. Sci.* **2006**, 25, 474.
b) I. R. Baxendale, S. V. Ley, C. D. Smith, L. Tamborini, A.-F. Voica *J. Comb. Chem.* **2008**, 10, 851.
- [105] Andere Beispiele finden sich auf der Seite von Fa. Syrris Ltd, www.syrris.com und auf der Homepage vom IMM,
- [106] a) C. de Bellefon, N. Tanchoux, S. Caravieilles, P. Grenouillet, V. Hessel *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3442.
b) M. Ueno, H. Hisamoto, T. Kitamori, S. Kobayashi *Chem. Commun.* **2003**, 936.
- [107] H. Hisamoto, T. Saito, M. Tokeshi, A. Hibara, T. Kitamori *Chem. Commun.* **2001**, 2662.
- [108] R. Abdallah, C. De Bellefon, T. Ireland, *Chemie-Ingenieur-Technik* 76 (2004) 633.
- [109] a) G. N. Doku, S. J. Haswell, T. McCreedy, G. M. Greenway *Analyst* **2001**, 126, 14.
b) J. Antes, D. Boskovic, H. Krause, S. Loebbecke, N. Lutz, T. Tuercke, W. Schweikert *Chem. Eng. Res. Des.* **2003**, 81, 760.
c) G. Panke, T. Schwalbe, W. Stirner, S. Taghavi-Moghadam, G. Wille *Synthesis* **2003**, 2003, 2827.
d) L. Ducry, D. M. Roberge *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7972.
e) R. Halder, A. Lawal, R. Damavarapu *Catal. Today* **2007**, 125, 74.
f) A. A. Kulkarni, N. T. Nivangune, V. S. Kalyani, R. A. Joshi, R. R. Joshi *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, 12, 995.
- [110] L. Ducry, D. M. Roberge *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7972.
- [111] a) J. C. Schouten, E. V. Rebrov and M. H. J. M. de Croon, *Chimia*, **2002**, 56, 627–635.
b) A. Kirschning, W. Solodenko and K. Mennecke, *Chem.–Eur. J.*, **2006**, 12, 5972–5990.
- [112] G. Kolb, V. Hessel, *Chem. Eng. J.* 98 (2004) 1.
- [113] S. J. Haswell, B. O'Sullivan and P. Styring, *Lab Chip*, **2001**, 1, 164–166.
- [114] N. T. S. Phan, D. H. Brown and P. Styring, *Green Chem.*, **2004**, 6, 526–532.
- [115] N. T. S. Phan, D. H. Brown and P. Styring, *Green Chem.*, **2004**, 6, 526–532.
- [116] P. He, S. J. Haswell and P. D. I. Fletcher, *Lab Chip*, **2004**, 4, 38–41.

- [117] N. T. S. Phan, J. Khan and P. Styring, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 12065–12073.
- [118] G. Shore, S. Morin and M. G. Organ, *Angew. Chem.*, 2006, **118**, 2827–2832; G. Shore, S. Morin and M. G. Organ, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, 45, 2761–2766.
- [119] I. R. Baxendale, C. M. Griffiths-Jones, S. V. Ley and G. K. Tranmer, *Chem.–Eur. J.*, **2006**, 12, 4407–4416.
- [120] J. Kobayashi, Y. Mori, K. Okamoto, R. Akiyama, M. Ueno, T. Kitamori and S. Kobayashi, *Science*, **2004**, 304, 1305–1308.
- [121] a) R. Akiyama and S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 3412–3413.
b) K. Okamoto, R. Akiyama, H. Yoshida, T. Yoshida and S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 2125–2135.
- [122] J. Kobayashi, Y. Mori and S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 347, 1889–1892.
- [123] S. Kobayashi, H. Miyamura, R. Akiyama and T. Ishida, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 9251–9254.
- [124] a) H. Hagio, M. Sugiura and S. Kobayashi, *Synlett*, **2005**, 813–816.
b) Y. Miyazaki, H. Hagio and S. Kobayashi, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 2529–2531.
- [125] M. Takeuchi, R. Akiyama and S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 13096–13097.
- [126] V. Hessel, H. Lowe, F. Schonfeld, *Chem. Eng. Sci.* **60** (2005) 2479.
- [127] G.N. Doku, W. Verboom, D.N. Reinhoudt, A. van den Berg, *Tetrahedron* **61** (2005) 2733.
- [128] a) U. Rodemerck, P. Ignaszewski, M. Lucas, P. Claus, M. Baerns, in: *Proceedings of the Third International Conference on Microreaction Technology IMRET 3*, Frankfurt, **2000**, p. 287.
b) K.F. Jensen, *Chem. Eng. Sci.* **56** (2001) 293.
c) S.K. Ajmera, C. Delattre, M.A. Schmidt, K.F. Jensen, *J. Catal.* **209** (2002) 401
- [129] M. W. Losey, S. Isogai, M.A. Schmidt, K.F. Jensen, in: *Proceedings of the Fourth International Conference on Microreaction Technology (IMRET 4)*, Atlanta, **2000**, p. 416.
- [130] C. Cao, G. Xia, J. Holladay, E. Jones, Y. Wang, *Appl. Catal. A: Gen.* **262** (2004) 19.
- [131] C. S. Cao, Y. Wang, J. D. Holladay, E.O. Jones, D.R. Palo, *AIChE J.* **51** (2005) 982.
- [132] J. D. Holladay, E. O. Jones, R. A. Dagle, G.G. Xia, C. Cao, Y. Wang, *J. Power Sources* **131** (2004) 69.
- [133] C. Basheer, F. Shahitha, J. Hussain, H.K. Lee, S. Valiyaveetil, *Tetrahedron Lett.* **45** (2004) 7297.
- [134] C. Basheer, H.K. Lee, S. Valiyaveetil, S. Swaminathan, *Chem. Commun.* **11** (2005) 409.
- [135] a) J. C. Jansen, G.M.V. Rosmalen, *J. Crystals Growth* **128** (1993) 1150.
b) B. J. Schoeman, A. Erdem-Senatalar, J. Hedlund, *J. Stere. Zeolites* **19** (1997) 21.
- [136] Y. S. S. Wan, A. Gavriilidis, J.L.H. Chau, K.L. Yeung, *J. Catal.* **223** (2004) 241.
- [136] G. Centi, S. Perathoner, *Catal. Today* **79** (2003) 3.
- [137] N. Yoswathananont, K. Nitta, Y. Nishiuchi, M. Sato, in: *Proceedings of the International Conference on Microreaction Technology (IMRET 8)*, Atlanta, USA, **2005**.
- [138] M. K. Akbar, D.A. Plummer, S.M. Ghiaasiaan, *Int. J. Multiphase Flow* **29** (2003) 855.
- [139] K. K. Yeong, A. Gavriilidis, R. Zapf, V. Hessel, *Catal. Today* **81** (2003) 641
- [140] J. W. Lee, K.K. Yeong, A. Gavriilidis, R. Zapf, V. Hessel, in: *Proceedings of the International Conference on Microreaction Technology (IMRET 8)*, Atlanta, USA, **2005**.
- [141] K. K. Yeong, A. Gavriilidis, R. Zapf, V. Hessel, *Chem. Eng. Sci.* **59** (2004) 3491.
- [142] R. Abdallah, V. Meille, C. De Bellefon, J. Shaw, D. Wenn, *Chem. Commun.* **10** (2004) 372.
- [143] a) Losey, M. W.; Schmidt, M. A.; Jensen, K. F. Microfabricated multiphase packed-bed reactors: Characterization of mass transfer and reactions. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2001**, *40* (12), 2555–2562.
b) Losey, M. W.; Jackman, R. J.; Firebaugh, S. L.; Schmidt, M. A.; Jensen, K. F. Design and fabrication of microfluidic devices for multiphase mixing and reaction. *J. Microelectromech. S.* **2002**, *11* (6), 709–717.
- [144] Losey, M. W.; Schmidt, M. A.; Jensen, K. F. A micro packed bed for chemical synthesis. In *International conference on Microreaction technology (IMRET 3)*; Springer-verlag: Frankfurt, Germany, **2000**; pp 277–286.
- [145] Yeong, K. K.; Gavriilidis, A.; Zapf, R.; Hessel, V. Catalyst preparation and deactivation issues for nitrobenzene hydrogenation in a microstructured falling film reactor. *Catal. Today* **2003**, *81* (4), 641–651.
- [146] a) Födisch, R.; Hönicke, D.; Xu, Y.; Platzer, B. Liquid phase hydrogenation of *p*-nitrotoluene in microchannel reactors. In *International Conference on Microreaction Technology (IMRET 5)*, Strasbourg, France; Springer-Verlag: Berlin **2001**; pp 470–478.
b) Reschetilowski, W.; Hönicke, D. Heterogeneously catalyzed liquidphase hydrogenation of nitro-aromatics using microchannel reactors. *DGMK Tagungsber.* **1999**, (9903), 231–238.
- [147] Wehle, D.; Dejmek, M.; Rosenthal, J.; Ernst, H.; Kampmann, D.; Trautschold, S.; Pechatschek, R. *Chlorinated organic compounds production*. WO200210094-A; DE10036603-A1; WO200210094-A1.
- [148] Fletcher PDI, Haswell SJ, Pombo-Villar E, Warrington BH, Watts P, Wong SYF, Zhang XL, "Micro reactors: principles and applications in organic synthesis" *TETRAHEDRON*, **2002**, 58,24, 4735-4757
- [149] a) Wang, Y.; Dong, X.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3090-3098.
b) Moody, C. J.; Hughes, R. A.; Thompson, S. P.; Alcaraz, L. *Chem. Commun.* **2002**, 1760-1761.
c) Bach, T.; Heuser, S. *Synlett* **2002**, 2089-2091.
- [150] a) Puglisi, A.; Benaglia, M.; Roncan, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1552-1558.
b) Heller, M.; Schubert, U. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 947-961.
c) Skaff, H.; Emrick, T. *Chem. Commun.* **2003**, 52-53.
e) Tanaka, R.; Yano, T.; Nishioka, T.; Nakajo, K.; Breedlove, B. K.; Kimura, K.; Kinoshita, I.; Isobe, K. *Chem. Commun.* **2002**, 1686-1687.
f) Kelly, T. R.; Lebedev, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2197-2205.
g) Vedernikov, A. N.; Huffmann, J. C.; Caulton, K. G. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 6867-6874. Malkov, A. V.; Bella, M.; Stara, G. I.; Kocovsky, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3045-3048.
- [151] a) Sutherland, A.; Gallagher, T.; Sharples, C. G. V.; Wonnacott, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2475-2478.
b) Cosford, N. D. P.; Tehrani, L.; Roppe, J.; Schweiger, E.; Smith, N. D.; Anderson, J.; Bristow, L.; Brodtkin, J.; Jiang, X.; McDonald, I.; Rao, S.; Washburn, M.; Varney, M. A. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 204-206.
c) Enyedy, I. J.; Sakamury, S.; Zaman, W. A.; Johnson, K. M.; Wang, S. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 513-517.
d) Burgey, C. S.; Robinson, K. A.; Lyle, T. A.; Sanderson, P. E. J.; Lewis, S. D.; Lucas, B. J.; Krueger, J. A.; Singh, R.; Miller-Stein, C.; White, R. B.; Wong, B.; Lyle, E. A.; Williams, P. D.; Coburn, C. A.; Dorsey, B. D.; Barrow, J. C.; Stranieri, M. T.; Holahan, M. A.; Sitko, G. R.; Cook, J. J.; McMasters, D. R.; McDonough, C. M.; Sanders, W. M.; Wallace, A. A.;

- Clayton, F. C.; Bohn, D.; Leonard, Y. M.; Detwiler, T. J.; Lynch, J. J.; Yan, Y. M.; Chen, Z. G.; Kuo, L.; Gardell, S. J.; Shafer, J. A.; Vacca, J. P. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 461-463.
- e) Narendar, P.; Parthiban, J.; Anbalagan, N.; Gunasekaran, V.; Leonard, J. T. *Biol. Pharm. Bull.* **2003**, *26*, 182-187.
- f) Ravlee, I.; Sivakumar, R.; Muruganatham, N.; Anbalagan, N.; Gunasekaran, V.; Leonard, J. T. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 162-170.
- g) Faul, M. M.; Ratz, A. M.; Sullivan, K. A.; Trankle, W. G.; Winnerroski, L. L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5772-5782.
- Bouras, A.; Boggetto, N.; Benatalah, Z.; de Rosny, E.; Sicsic, S.; Reboud-Ravaux, M. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 957-962.
- h) Phillips, G.; Davey, D. D.; Eagen, K. A.; Koovakkat, S. K.; Liang, A.; Ng, H. P.; Pinkerton, M.; Trinh, L.; Whiltow, M.; Beatty, A. M.; Morrissey, M. M. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1749-1756.
- [152] a) Plunkett, A. O. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 581-590.
b) Daly, J. W.; Pinder, A. R. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 491-504.
c) Spande, T. F. In *The Alkaloids*; Brossi, A., Ed.; Academic Press: New York, **1987**; Vol. 31.
- [153] Ciufolini, M. A. In *Advances in Heterocyclic Natural Product Synthesis*; Pearson, W. H., Ed.; JAI Press Inc.: London, 1996; Vol. 3, pp 1-55.
- [154] a) Sutherland, A.; Gallagher, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3352-3355.
b) Bashford, K. E.; Burton, M. B.; Cameron, S.; Cooper, A. L.; Hogg, R. D.; Kane, P. D.; MacManus, D. A.; Matrunola, C. A.; Moody, C. J.; Robertson, A. A. B.; Warne, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1627-1629.
- [155] a) Schmidt, G.; Stoltefuss, J.; Lögers, M.; Brandes, A.; Schmeck, C.; Bremm, K.-D.; Bischoff, H.; Schmidt, D. *Ger. Offen.* **1999**, *42*, DE 19741399.
b) Stoltefuss, J.; Lögers, M.; Schmidt, G.; Brandes, A.; Schmeck, C.; Bremm, K.-D.; Bischoff, H.; Schmidt, D. *PCT Int. Appl.* **1999**, *107*, WO 9914215.
c) Smith, H. W. *Eur. Pat. Appl.* **1985**, *35*, EP 161867.
- [156] M. M. McCormick, H. A. Duong, G. Zuo, J. Louie, *J. AM. CHEM. SOC.* **2005**, *127*, 5030-5031
- [157] a) Jones, G. Pyridines and their benzoderivatives: synthesis. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A., Rees, C.W., Scriven, E. F., Eds.; Pergamon: Oxford, England, **1996**; Vol. 5, p 167.
b) Movassaghi, M.; Hill, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4592-4593.
- [158] a) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, Eds, Pergamon Press: Oxford, **1996**; Vol. 5;
b) J. A. Varela and C. Saa, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 3787-3802;
c) A. R. Katritzky, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2125-2126;
d) G. D. Henry, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 6043-6061;
e) F. Mongin and G. Queguiner, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 4059-4090;
f) M. C. Bagley, C. Glover and E. A. Merritt, *Synlett*, **2007**, 2459-2482.
- [159] a) Bönnemann H, Brijoux W (**1990**) *Adv Heterocycl Chem* 48:177
b) Nakamura I, Yamamoto Y (**2004**) *Chem Rev* 104:2127
c) Zeni G, Larock RC (**2004**) *Chem Rev* 104:2285
- [160] Kameshwari U, Swamy CS, Pillai CN (**1994**) *Stud Surf Sci Catal* 84:1959
- [161] Chinchilla, R.; Na'jera, C.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2667.
- [162] M. Movassaghi, M. D. Hill, O. K. Ahmad, *J. AM. CHEM. SOC.* **2007**, *129*, 10096-10097
- [163] Movassaghi, M.; Hill, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14254
- [164] a) Charette, A. B.; Grenon, M. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1694.
b) Baraznenok, I. L.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3077.
- [165] Myers, A. G.; Tom, N. J.; Fraley, M. E.; Cohen, S. B.; Madar, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6072.
- [166] X. Xin, Y. Wang, S. Kumar, X. Liu, Y. Lin, D. Dong, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 3078-3082
- [167] a) Zeni, G.; Larock, R. L. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644-4680.
b) Trost, B. M.; Gutierrez, A. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1473-1476.
c) Yamamoto, Y.; Kinpara, K.; Ogawa, R.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5618-5631.
d) Tanaka, R.; Yuza, A.; Watai, Y.; Suzuki, D.; Takayama, Y.; Sato, F.; Urabe, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7774-7780.
e) Takahashi, T.; Tsai, F.-Y.; Li, Y.; Wang, H.; Kondo, Y.; Yamanaka, M.; Nakajima, K.; Kitora M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5059-5067.
f) Boger, D. L. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 781-793.
g) Fletcher, M. D.; Hurst, T. E.; Miles, T. J.; Moody, C. J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5454-5463.
h) Saito, A.; Hironaga, M.; Oda, S.; Harzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6852-6855.
- [168] a) Suzuki, D.; Tanaka, R.; Urabe, H.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3518.
b) Takai, K.; Yamada, M.; Utimoto, K. *Chem. Lett.* **1995**, 851.
c) Hill, J. E.; Balaich, G.; Fanwich, P. E.; Rothwell, I. P. *Organometallics* **1993**, *12*, 2911.
d) Smith, D. P.; Strickler, J. R.; Gray, S. D.; Bruck, M. A.; Holmes, R. S.; Wigley, D. E. *Organometallics*, **1992**, *11*, 1275.
e) Bianchini, C.; Meli, A.; Peruzzini, M.; Vacca, A.; Vizza, F. *Organometallics* **1991**, *10*, 645.
f) Takahashi, T.; Tsai, F.-Y.; Kitora, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4994.
- [169] Bönnemann, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 248.
- [170] a) Diversi, P.; Ermini, L.; Ingrosso, G.; Lucherini, A. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *447*, 291.
b) Knoch, F.; Kremer, F.; Schmidt, U.; Zenneck, U.; Floch, P. L.; Mathey, F. *Organometallics* **1996**, *15*, 2713.
- [171] a) Tanaka, K.; Mori, H.; Yamamoto, M.; Katsumura, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3099-3110.
b) Lee, C.-H.; Jiang, M.; Cowart, M.; Gfesser, G.; Perner, R.; Kim, K. H.; Gu, Y. G.; Williams, M.; Jarvis, M. F.; Kowaluk, E. A.; Stewart, A. O.; Bhagwat, S. S. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2133-2138.
c) Molina, P.; Pastor, A.; Vilaplana, M. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8094-8098.
d) Bonini, C.; D'Auria, M.; Funicello, M.; Romaniello, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3507-3512.
e) Panunzio, M.; Bongini, A.; Tamanini, E.; Campana, E.; Martelli, G.; Vicennati, P.; Zanardi, I. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9577-9582.
- [172] S. Liu, L. S. Liebeskind *J. AM. CHEM. SOC.* **2008**, *130*, 6918-6919
- [173] a) Parthasarathy, K.; Jegannathan, M.; Cheng, C.-H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 325-328.
b) Lim, S.-G.; Lee, J. H.; Moon, C. W.; Hong, J.-B.; Jun, C.-H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2759-2761.

- c) Lim, Y.-G.; Lee, K.-H.; Koo, B. T.; Kang, J.-B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7609-7612.
d) Kakiuchi, F.; Uetsuhara, T.; Tanaka, Y.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Mol. Cat. A* **2002**, *183-183*, 511-514.
e) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3645-3651
- [174] a) Oku N, Matsunaga S, Fusetani N (**2003**) *J Am Chem Soc*, 125:2044
b) Song ZS, Zhao M, Desmond R, Devine P, Tschaen DM, Tillyer R, Frey L, Heid R, Xu F, Foster B, Li J, Reamer R, Volante R, Grabowski EJ, Dolling UH, Reider PJ (**1999**) *J Org Chem*, 64:9658
c) Li A-H, Moro S, Forsyth N, Melman N, Ji X-D, Jacobsen KA (**1999**) *J Med Chem*, 42:706
e) Vacher B, Bonnaud B, Funes F, Jubault N, Koek W, Assie M-B, Cosi C, Kleven M (**1999**) *J Med Chem*, 42:1648
- [175] a) Golunski SE, Jackson D (**1986**) *Appl Catal* 23:1
b) Liepinya IM, Sile MK, Avots AA, Lazdinsh IYa (**1984**) *React Kinet Catal Lett* 26:123
- [176] N. Narender, K. Suresh Kumar Reddy, K. V. V. Krishna Mohan, S. J. Kulkarni, *Catal Lett* (**2009**) *130*, 367-372
- [177] S Banerjee, G. Sereda, *Tetrahedron Letters* **50** (**2009**) 6959-6962
- [178] G. Abbiati, A. Arcadi, G. Bianchi, S. Di Giuseppe, F. Marinelli, E. Rossi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6959-6966
- [179] a) Iwasawa, N.; Miura, T.; Kiyota, K.; Kusama, H.; Lee, K.; Lee, P. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4463-4466
b) Rossi, E.; Arcadi, A.; Abbiati, G.; Attanasi, O. A.; De Crescentini, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1400-1402.
- [180] a) Pastine, S. J.; Youn, S. W.; Sames, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1055-1058.
c) Berg-Nielsen, K.; Skatebøl, L. *Acta Chem. Scand. B: Org. Chem. Biochem.* **1978**, *32*, 553-556.
- [181] a) J.-P. Sauvage, J.-P. Collin, J.-C. Chambron, S. Guillerez, C. Coudret, V. Balzani, F. Barigelletti, L. De Cola, L. Flamigni, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 993
b) A. Juris, V. Balzani, P. Belser, F. Barigelletti, S. Campagna, A. v. Zelewsky, *Coord. Chem. Rev.* **1988**, *84*, 85
c) J.-P. Collin, S. Guillerez, J.-P. Sauvage, F. Barigelletti, L. Flamigni, L. De Cola, V. Balzani, *Coord. Chem. Rev.* **1991**, *111*, 291
d) T. W. Bell, J. Liu, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 931
e) C.-Y. Huang, L. A. Cabell, V. Lynch, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1900
f) D. L. Beckles, J. Maioriello, V. J. Santora, T. W. Bell, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 363
g) T. W. Bell, Z. Hou, S. C. Zimmerman, P. A. Thiessen, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2321
h) T. W. Bell, Z. Hou, Y. Luo, M. G. B. Drew, E. Chapoteau, B. P. Czech, A. Kumar, *Science* **1995**, *269*, 671
i) T. W. Bell, *Science* **1996**, *271*, 1077
j) R. P. Thummel, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6851
k) R. P. Thummel, Pyridine and its Derivatives, Part V, G. R. Newkome aus "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", A. Weissberger, E. C. Taylor, John Wiley and Sons, New York **1984**, Bd. 14, 267
- [182] a) J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1347
b) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry-Concepts and Perspectives*, VCH **1995**
c) P. Baxter, J.-M. Lehn, A. DeCian, J. Fischer, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 92
- [183] G. R. Newkome, V. K. Gupta, J. D. Sauer, *Macrocyclic Pyridines*, John Wiley and Sons, New York, **1984**.
- [184] a) G. Ulrich, R. Ziessel, I. Manet, M. Guardigli, N. Sabbatini, F. Fraternali, G. Wipff, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1815-1822.
b) M. Barboiu, J. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 520-5206.
c) J. M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2097-2102.
d) F. Voegtle, M. Plevoets, M. Nieger, G. C. Azzellini, A. Credi, L. De Cola, V. De Marchis, M. Venturi, V. Balzani, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6290-6298.
e) A. P. H. J. Schenning, C. Elissen-Roma'n, J.-W. Weener, M. W. P. L. Baars, S. J. van der Gaast, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8199-8208.
f) A. R. A. Palmans, J. A. J. M. Vekemans, H. Kooijman, A. L. Spek, E. W. Meijer, *Chem. Commun.* **1997**, 2247-2248.
g) V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5524-5532.
h) R. Ziessel, *Synthesis* **1999**, *11*, 1839-1865.
i) F. Vögtle, M. Plevoets, M. Nieger, G. C. Azzellini, A. Credi, L. De Cola, V. De Marchis, M. Venturi, V. Balzani, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6290-6298.
j) M. Marcaccio, F. Paolucci, C. Paradisi, M. Carano, S. Roffia, C. Fontanesi, L. J. Yellowlees, S. Serroni, S. Campagna, V. Balzani, *J. Electroanal. Chem.* **2002**, *532*, 99-112.
k) G. van Koten, D. M. Grove, *Polym. Mater. Sci. Eng.* **1995**, *73*, 228-229.
l) P. Bhyrappa, J. K. Young, J. S. Moore, K. S. Suslick, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5708-5711.
- [185] a) H. Hofmeier, U.S. Schubert, *Recent developments in the supramolecular chemistry of terpyridine-metal complexes*, Chemical Society Reviews, **33** (**2004**) 373-399.
b) C. Kaes, A. Katz, M.W. Hosseini, Bipyridine: The most widely used ligand. A review of molecules comprising at least two 2,2'-bipyridine units, *Chemical Reviews*, **100** (**2000**) 3553-3590.
c) P.G. Sammes, G. Yahioglu, 1,10-PHENANTHROLINE - A VERSATILE LIGAND, Chemical Society Reviews, **23** (**1994**) 327-334.
d) W. Sliwa, 1,10-PHENANTHROLINE AND ITS COMPLEXES, *Heterocycles*, **12** (**1979**) 1207-1237.
- [186] F. Blau, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 1077-1078.
- [187] a) F. Trecourt, B. Gervais, O. Mongin, C. Le Gal, F. Mongin, G. Queguiner, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2892-2897.
b) F. Mongin, F. Trecourt, B. Gervais, O. Mongin, G. Queguiner, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3272-3276.
c) M. Stadler, F. Bauch, T. Henkel, A. Muhlbauer, H. Muller, F. Spaltmann, K. Weber, *Arch. Pharm.* **2001**, *334*, 143-147.
- [188] a) F. Kröhnke, *Synthesis* **1976**, 1-24.
b) G. R. Newkome, *The Reviews of Pyridine Chemistry, 1968, 1982*, John Wiley & Sons, New York, **1984**.
c) L. A. Summer, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1984**, *35*, 281-374.
- [189] G. Chelucci, R. P. Thummel, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3129-3170.
- [190] P. E. Fanta, *Synthesis* **1974**, 9-21.
- [191] a) J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-523, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504-519.
b) A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5478-5486.
- [192] E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821-1823.
- [193] a) U. S. Schubert, C. Eschbaumer, G. Hochwimmer, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8643-8644.
b) U. S. Schubert, C. Eschbaumer, M. Heller, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3373-3376.

- c) S. A. Savage, A. P. Smith, C. L. Fraser, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 10048-10051.
d) J. C. Loren, J. S. Siegel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 754-757, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 776-779.
e) A. Lützen, M. Hapke, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2292-2297.
e) F. Mongin, F. Trecourt, O. Mongin, G. Queguiner, *Tetrahedron* **2002**, 58, 309-314.
[194] G. R. Newkome, D. C. Hager, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 5567-5568.
[195] a) T. Kawai, N. Furukawa, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2549-2552.
b) S. Oae, T. Takeda, S. Wakabayashi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4445-4448.
[196] E. C. Constable, M. J. Hannon, P. Harverson, M. Neuburger, D. R. Smith, V. F. Wanner, L. A. Whall, M. Zehnder, *Polyhedron* **2000**, 19, 23-34.
[197] G. R. Newkome, A. K. Patri, E. Holder, U. S. Schubert, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 235 – 254
[198] H. Bonneman, R. Brinkmann, *Synthesis* **1975**, 600-602.
[199] T. Tamao, S. Kodama, I. Nakajima, M. Kumada, A. Minato, M. Sykora, *Tetrahedron* **1982**, 38, 3347-3352.
[200] a) G. T. Morgan, F. H. Burstall, *J. Chem. Soc.* **1932**, 20.
b) F. H. Burstall, *J. Chem. Soc.*, **1938** 1662.
[201] a) G. R. Newkome, F. Cardullo, E. C. Constable, C. N. Moorefield, A. M. W. Cargill Thompson, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1993**, 925.
b) E. C. Constable, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1997**, 1073.
c) U. S. Schubert, C. E. Spindler, C. Eschbaumer, D. Nuyken, *Polym. Prepr.* **1999**, 40, 416.
[202] a) S. Kelch, M. Rebhahn, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 1123.
b) E. C. Constable, P. Haverson, *Polyhedron* **1999**, 18, 1891.
[203] a) G. R. Newkome, E. He, *J. Mater. Chem.* **1997**, 7, 1237.
b) E. C. Constable, D. Phillips, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1997**, 827.
c) G. R. Newkome, E. He, C. N. Moorefield, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1689.
d) G. R. Newkome, E. He, L. A. Godinez, G. R. Baker, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9993.
[204] G. S. Hanan, C. R. Arana, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1292.
[205] a) E. C. Constable in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, J. L. Atwood, J. E., D. Davies, D. D. MacNicol, F. Vögtle, eds. Pergamon, Oxford, **1996**, 9, chap. 6, 213.
b) E. C. Constable, C. E. Housecroft, D. Fenske, T. Kulke, *Chem. Commun.* **1998**, 2659.
c) M. Albrecht, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3457.
[206] a) J.-C. Chambron, J.-P. Sauvage, K. Mislow, A. De Cian, J. Fischer, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4085.
b) F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1643.
c) C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Chem. Rev.* **1987**, 87, 795.
d) D. B. Amabilino, F. M. Raymo, J. F. Stoddart in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, J. L. Atwood, J. E., D. Davies, D. D. MacNicol, F. Vögtle, eds. Pergamon, Oxford, **1996**, 9, chap. 3, 85.
[207] a) N. Belfrek, C. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 5169.
b) C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *New. J. Chem.* **1992**, 16, 277.
[263] a) V. Balzani, A. Juris, M. Venturi, S. Campagna, S. Serroni, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 759.
b) J.-P. Collin, P. Gaviña, V. Heitz, J.-P. Sauvage, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 1.
c) F. Barigeletti, L. Flamigni, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 1.
[208] a) M. Navaro, W. F. De Giovanni, J. M. Romero, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1998**, 135, 249.
b) Z. Travnicek, R. Pastorek, Z. Sindelar, J. Marek, *J. Coord. Chem.* **98**, 44, 193.
c) T. Wada, K. Tsuge, K. Tanaka, *Chem. Lett.* **2000**, 38, 910.
d) E. L. Lebeau, T. J. Meyer, *Inorg. Chem.* **1999**, 38, 2174.
[209] C. Hollins, *Synthesis of Nitrogen Ring Compounds*, Van Nostrand, London, **1924**, p. 227.
[210] A. E. Tschitschibabin, *J. Prakt. Chem.* **1924**, 107, 122.
[211] a) F. H. Case, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 640.
b) E. C. Constable, M. D. Ward, *S. Corr. Inorg. Chim. Acta* **1988**, 141, 141.
c) K. Potts, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1990**, 99, 741.
[212] D. L. Jameson, L. E. Guise, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1999.
[213] a) G. R. Newkome, D. C. Hager, G. E. Kiefer, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 850.
b) V. Hedge, Y. Jahng, R. P. Thummel, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4023.
[214] J. C. Adrian, Jr, L. Hassib, N. De Kimpe, M. Keppens, *Tetrahedron* **1998**, 54, 2365.
[215] V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, *Org. Reactions* **1997**, 50, 1.
[216] G. R. Pabst, J. Sauer, *Tetrahedron* **1999**, 55, 5067.
[217] a) D. F. Harvey, D. M. Sigano, *J. Org. Chem.* **61** (1996) 2268;
b) A. Fürstner, H. Szillat, F. Stelzer, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 6785;
c) Y. Yamamoto, H. Hayashi, T. Saigoku, H. Nishiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 10804;
d) E. S. Lee, H.-S. Yeom, J.-H. Hwang, S. Shin, *Eur. J. Org. Chem.* (2007) 3503;
e) B. Yan, Y. Liu, *Org. Lett.* **9** (2007) 4323;
f) O. Russo, S. Messaoudi, A. Hamze, N. Olivi, J.-F. Peyrat, J.-D. Brion, S. Sicsic, I. Berque-Bestel, M. Alami, *Tetrahedron* **63** (2007) 10671.
[218] H. Yi, W. Maruyama, Y. Akao, T. Takahashi, K. Iwasa, M. B. H. Youdim, M. Naoi, *J Neural Transm.* **2005**
[219] a) K.Y. Lee, C.G. Lee, J.E. Na, J.N. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **46** (2005) 69-74.
b) C. M. Wei, Z.G. Li, C.J. Li, *Org. Lett.*, **5** (2003) 4473-4475.
c) J. P. Weyrauch, A.S.K. Hashmi, A. Schuster, T. Hengst, S. Schetter, A. Littmann, M. Rudolph, M. Hamzic, J. Visus, F. Rominger, W. Frey, J.W. Bats, *Chem.-Eur. J.*, **16** (2010) 956-963.
[220] D. Enders, U. Reinhold, *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 8, No. 12, pp. 1895-1946, **1997**
[221] T. Murai, Y. Mutoh, Y. Ohta, M. Murakami, *J. AM. CHEM. SOC.* **2004**, 126, 5968-5969
[222] T. Mitamura, A. Ogawa, *organic letters*, **2009**, Vol. 11, No. 10, 2045-2048
[223] R. Bloch, *Chemical Reviews*, **1998**, Vol. 98, No. 4
[224] C. Koradin, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, No. 14
[225] L. W. Bieber, M. F. da Silva, *Tetrahedron Letters* **45** (2004) 8281-8283
[226] V. K. Lo, K. K. Kung, M. Wong, C. Che, *Journal of Organometallic Chemistry* **694** (2009) 583-591

- [227] P. R. Likhari, S. Roy, M. Roy, M. S. Subhas, M. L. Kantam, R. L. De, *Synlett* **2007**, No. 14, 2301–2303
- [228] L. L. Chng, J. Yang, Y. Wei, J. Y. Yinga, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2887 – 2896
- [229] a) M. Kidwai, V. Bansal, N.K. Mishra, A. Kumar, S. Mazumdar, *Synlett*, (2007) 1581-1584.
b) M. Kidwai, V. Bansal, A. Kumar, S. Mozumdar, *Green Chem.*, 9 (2007) 742-745.
- [230] Y. Q. Zhou, T.T. He, Z.Y. Wang, *Arkivoc*, (2008) 80-90.
- [231] a) *Chemical Reaction in Organic and Inorganic Constrained Systems*, Setton, E., Ed., Reidel: Dordrecht, **1986**.
b) *Preparative chemistry Using Supported Reagents*, Laszlo, P., Ed.; Academic: San Diego, CA., **1987**.
c) Balogh, M.; Laszlo, P.; *Organic Chemistry Using Clays*; Springer: Berlin, **1993**
d) *Catalysis of Organic Reactions by Supported Inorganic Reagents*, Clark, J. H. Ed.; VCH: New York, **1994**.
e) Nikalze, M. D.; Phukan, P.; Sudalai, A. *Org. Prep. Proced. Int.* **2000**, 32, 1.
f) Izumi, Y.; Urabe, K.; Onaka, M. *Zeolithe, Clay and Heteropoly Acids in Organic Reactions*; VCH, New York, **1992**.
- [232] a) Pinnavia, T. J. *Science* **1983**, 220, 4595.
b) Laszlo, P.; *Science* **1987**, 235, 1473.
- [233] a) *Chemistry of Clays and Clay Minerals*, Newman, A. C. D., Ed.; Mineralogical Society Monograph No. 6, Longman Scientific and Technical: London, **1987**.
b) Grim, R. E.; *Applied Clay Mineralogy*; McGraw-Hill: London, **1962**.
c) Theng, B. K. G.; *The Chemistry of Clay-organic Reactions*; Wiley: New York, **1974**.
d) Brindley, G. W. Brow, G.; *Crystal Structure of Clay Minerals and their X-ray Identification*; Mineralogical Society Monograph No. 5, Longman Scientific and Technical: London, **1980**.
- [234] R. S. Varma, *Tetrahedron* **58** (2002) 1235-1255
- [235] M. P. Hart, D. R. Brown, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, 212, 315-321.
- [236] D. R. Brown, C. N. Rhodes, *Catalysis Lett.* **1997**, 45, 35-40. 170
- [237] a) K. Jasmund, G. Lagaly, *Tonminerale und Tone, Struktur, Eigenschaften, Anwendung und Einsatz in Industrie und Umwelt*, Steinkopff Verlag Darmstadt, **1993**.
b) K. Vogt, H. M. Koster, *Clay Miner.* **1978**, 13, 25-43.
c) S. Kaufhold, *Dissertation, Untersuchungen zur Eignung von natürlich alterierten sowie mit Oxalsäure aktivierten Bentoniten als Bleicherde für Pflanzenöle*, RWTH Aachen **2001**.
- [238] S. K. Lilov, *Cryst. Res. Technol.*, Vol. 21, No. 10, 1299-1302, **1986**
- [239] Corma, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 559-614.
- [240] Mirodatos, C.; Barthomeuf, D. *J. Catal.* **1985**, 93, 246.
- [241] Zicovich-Wilson, C. M.; Corma, A.; Viruela, P. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 10863-10870.
- [242] L. B. Puppe, W., Zeolithe - Strukturen, Synthesen, Anwendungen, *Naturwissenschaften* 71, 192-198 (**1984**).
- [243] L. Puppe, Zeolithe - Eigenschaften und technische Anwendungen, *Chemie in unsere Zeit* 20, 117-127 (**1986**).
- [244] Fieser and Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1, Wiley, New York, **1967**, p. 703
- [245] Breck, D.W. *J. Chem. Ed.*, 41, 678 (**1964**)
- [246] A. Corma, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2373-2419
- [247] J. M. Köhler, L. Abahmane, J. Wagner, J. Albert, G. Mayer, *Chemical Engineering Science*, 63, 5048 – 5055. **2008**
- [248] Kirner, T., Albert, J., Günther, M., Mayer, G., Reinhäckel, K., Köhler, J. M., *Chemical Engineering Journal* 101, 65. **2004**.
- [249] a) J. Collard-Motte, Z. Janousek, in *Top. Curr. Chem.* **1986**, 130, 90.
b) C. A. Zifcsak et al., *Tetrahedron* **2001**, 57, 7575.
- [250] Y. S. Gal, B. Jung, W. C. Lee, S. K. Choi, *J. Polym. Sci. Pol. Chem.* **1992**, 30, 2657.
- [251] M. Hellal, J. J. Bourguignon, F. J. J. Bihel, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 62.

9 Anhang

9.1 Abkürzungsverzeichnis

Lateinische Buchstaben

AFM	Rasterkraftmikroskop
abk.	Abkürzung
Ag-NP	Silber-Nanopartikel
Au-NP	Gold-Nanopartikel
Bpy	Bipyridin
c	Konzentration
Cu-NP	Kupfer-Nanopartikel
DASI	von engl. Dissolve, Absorb, Sample Injection
DEPT	von engl. Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DC	Dünnschichtchromatographie
DCS	Differentielle Zentrifugale Sedimentation
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
eq	äquivalent
FC	Flashchromatographie
FT-IR	Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie
FT-Raman	Fourier-Transform-Raman
GC	Gaschromatographie
HMS	hexagonales mesoporöses Silika
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie
HW	Halbhöhenbreite (von engl. Half Width)
Kat.	Katalysator
KPS	Kaliumperoxodisulfat
M	Molmasse
m	Masse
max.	maximal
MCM-48	Mobil Composition of Matter 48
Me	Methyl

MKR	Multikomponenten-Reaktionen
MM K10	Montmorillonit K10
MNP	Metall-Nanopartikel
MRT	Mikroreaktionstechnik
MS	Massenspektrometrie
M41S	Mesoporous Silica 41
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernresonanz)
NP	Nanopartikel
org.	organische
P	Druck
PBCR	von engl. packed-bed capillary reactor
Pd-NP	Palladium-Nanopartikel
PES	Photoelektronenspektroskopie
Ph	Phenyl
PP	Polypropylen
ppm	parts per million
PTFE	Polytetrafluorethylen
r	Reaktionsrate [$\text{mol/s} \cdot \text{g}_{\text{Cat}}$]
REM	Rasterelektronenmikroskop
RT	Raumtemperatur
tr	Retentionszeit
RZA	Raumzeitausbeute [$\text{kg h}^{-1} \text{m}^{-3}$]
SBA-15	Santa Barbara amorphous 15
SiO ₂ -NP	Siliziumdioxid-Nanopartikel
t	Zeit
T	Temperatur
TEM	Transmissionselektronenmikroskop
TON	turnover number (Wechselzahl)
Tpy	Terpyridin
U	Umdrehung
wt%	Gewichtsprozent
z	Ladung

Griechische Buchstaben

δ	chemische Verschiebung
Δ	Temperaturdifferenz
λ	Wellenlänge
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
τ	mittlere Verweilzeit
\varnothing_{NP}	Partikel-Durchmesser

9.2 Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung des Goldpartikelwachstums mit zunehmender Kalzinierungstemperatur (von Raumtemperatur bis 873 K) nach Akita <i>et al.</i> ^[80]	18
Abbildung 2: Beispiele für bekannte Oligopyridine: 2,2'-Bipyridin (Bpy) (58) und 2,2':6',2''-Terpyridin (Tpy) (59)	41
Abbildung 3: Beispiele zweier typischer 2,2':6',2''-Terpyridin-Synthesestrategien	45
Abbildung 4: Beispiele für bekannte Pharmaka mit Propargylamingerüst ^[218]	48
Abbildung 5: Reaktionsprofil der $[\text{Au}(\text{C} \wedge \text{N})\text{Cl}_2]$ -katalysierten A^3 -Reaktion von Benzaldehyd, Piperidin und Phenylacetylen ^[226]	52
Abbildung 6: Schemata des experimentellen Aufbaus zur Herstellung von Nanopartikeln: (a) statischer 2+1-Chip-Mikromischer (drei Spritzenpumpen), (b) verwendeter Chip-Mikromischer, (c) statischer 2+1-Chip-Mischer mit zusätzlicher Verweilerschleife und T-Stück (vier Spritzenpumpen), (d) Aufbau mit drei PTFE-T-Stücken und zwei Verweilerschleifen für Versuche im mikrosegmentierten Fluss (vier Spritzenpumpen)	65
Abbildung 7: Prinzipskizze zur Herstellung wässriger kolloidaler Nanopartikel-Lösungen nach dem Batch-Verfahren in Zentrifugenröhrchen	67
Abbildung 8: Katalysatorfestbett im Mini-Glaskapillarreaktor	79
Abbildung 9: Schema und Foto des Mikrodurchflusssystems zur Untersuchung der katalysierten Farbstoffoxidation	79
Abbildung 10: Temperaturüberwachung des Kapillarheizers im Mikrodurchflusssystem während des Versuchsverlaufs bei der katalysierten Farbstoffoxidation	79
Abbildung 11: Beispiel eines aufgenommenen UV-Vis-Spektrums des Reaktionsproduktes der katalysierten Farbstoffoxidation im Mikrodurchflusssystem	81
Abbildung 12: Versuchsaufbau des zweistufigen Festbettmikrodurchflusssystems für die Synthese von Pyridin-Derivaten	83

- Abbildung 13:** Temperatur- und Drucküberwachung des Mikrodurchflusssystems ($T_{\text{Festbettkapillarheizer } 1} = 25 \text{ }^\circ\text{C}$, $T_{\text{Festbettkapillarheizer } 2} = 80 \text{ }^\circ\text{C}$ und $P = 10 \text{ bar}$) während des Versuchsverlaufs bei der katalysierten Synthese von Pyridin-Derivaten 85
- Abbildung 14:** Beispiel eines aufgenommenen GC-Chromatogramms der katalysierten mehrstufigen Synthese von α -substituierten Pyridin-Derivaten im Mikrodurchflusssystem 87
- Abbildung 15:** Verwendete Kalibriergerade des eingesetzten Propargylamins zur Bestimmung der Reaktionsumsätze bei der Synthese von Pyridin-Derivaten 88
- Abbildung 16:** Experimenteller Aufbau des verwendeten Mikrodurchflusssystems für die Synthese von Pyridinliganden. [feedstock 1: Bis- α -H-Keton-Lösung; feedstock 2: Propargylamin-Lösung; M: Mikromischer; PBCR1 und PBCR2: Festbettkapillarreaktoren (packed bed capillary reactors) (ID: 1 mm, Länge 50 cm); P: Drucksensor; T1, T2: Temperatursensoren; S1, S2: Spritzenpumpe] 89
- Abbildung 17:** Optimierte GC-MS-Methode zur Analyse der Reaktionsprodukte aus der mehrstufigen Polypyridinliganden-Synthese im Mikrodurchflussprozess 91
- Abbildung 18:** Der Mikrodurchflussprozess mit unterschiedlichen Reaktionsregimen **A)** - **C)**. P1, P2: Spritzpumpen; P/(1): Drucksensor; T/(1), T/(2): Temperatursensoren; PBCR1 (MM K10@MS) und PBCR2 (Au-NP@Al₂O₃): Festbettkapillarreaktoren; BPR: Rückdruckregler 93
- Abbildung 19:** Beispiel eines aufgenommenen HPLC-Chromatogramms von Propargylamin-Derivaten aus der katalysierten mehrstufigen Synthese im Mikrodurchflusssystem 94
- Abbildung 20:** Kalibriergerade des eingesetzten Benzaldehyds zur Synthese von Propargylamin-Derivaten 95
- Abbildung 21:** Zeitreihe der UV-Vis-Spektren der katalytischen Oxidationsreaktion von Rhodamin B mit KPS in Anwesenheit von Ag-Nanopartikeln 98

- Abbildung 22:** Bewertung der katalytischen Aktivität von Gold-Silber-Core/Shell-Nanopartikeln, hergestellt durch Silberabscheidung auf Au-Keimen im Mikrodurchflussprozess (Zweistufen-Prozess), an Oxidationsreaktionen von Rhodamin B mit KPS im Batch 99
- Abbildung 23:** Test der katalytischen Aktivität von Nanopartikeln: Core/Shell-Nanopartikel, hergestellt durch die Silberabscheidung in zwei Schritten auf Au-Keimen im Mikrodurchflussprozess (dreistufiger Prozess) 100
- Abbildung 24:** Unterschiedliche katalytische Aktivität von Gold-Silber-Silber-Core/Shell-Nanopartikeln, hergestellt durch Silber-Abscheidung auf Au/Ag-Keimen im Mikrodurchflussprozess mit unterschiedlichen Flussraten 101
- Abbildung 25:** Vergleich der katalytischen Aktivität der Au-Ag- und Au-Pd-Core/Shell-Nanopartikel im Batchprozess 102
- Abbildung 26:** Untersuchung der katalytischen Wirksamkeit von zahlreichen Trägermaterialien durch Oxidation von Rhodamin B im Mikrodurchflussprozess 103
- Abbildung 27:** Vergleich der katalytischen Aktivität von immobilisierten Metall-Nanopartikeln bei der Oxidation von Rhodamin B im Mikrodurchflussprozess 104
- Abbildung 28:** Vergleich der katalytischen Aktivität von immobilisierten Metall-Nanopartikeln bei der Rhodamin-B-Oxidation im Mikrodurchflussprozess: **a)** Gold-Silber- und **b)** Gold-Palladium-Partikel 105
- Abbildung 29:** Einfluss der Änderung der Flussrate bei der Untersuchung der katalytischen Aktivität der immobilisierten bimetallic Metall-Partikel: **a)** Gold-Silber- und **b)** Gold-Palladium-Partikel 106
- Abbildung 30:** Einfluss der Temperaturänderung auf die katalytische Aktivität von immobilisierten Gold-Nanopartikeln bei der wässrigen Oxidationsreaktion von Rhodamin B im Mikrodurchflussprozess 107
- Abbildung 31:** Untersuchung der ersten Reaktionsstufe im Mikrodurchflussreaktor für die Synthese der Imin-Enamin-Reaktionsintermediate **132** und **133** 108
- Abbildung 32:** Umsatz des Acetons zu den Imin-Enamin-Zwischenstufen **132** und **133** in verschiedenen Toluol-Ethanol-Mischungen bei 25 °C und einer Verweilzeit von 20 min 109

- Abbildung 33:** Synthese der Imin-Enamin-Zwischenstufen **132** und **133** bei verschiedenen Verweilzeiten und verschiedenen Reaktionstemperaturen (250 $\mu\text{l}/\text{min}$ = 1,8 min, 20 $\mu\text{l}/\text{min}$ = 19,8 min) 110
- Abbildung 34:** Umsatz der aliphatischen Ketone zu den Zwischenstufen **132** und **133** bei verschiedenen Reaktionstemperaturen und verschiedenen Keton-äquivalenten (Flussrate: 20 $\mu\text{l}/\text{min}$; Verweilzeit: 20 min) 111
- Abbildung 35:** Umsatz des Acetophenons in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur 112
- Abbildung 36:** Links: Partikelgrößenverteilung von Au- und Ag-Nanopartikeln (erhalten mittels der DCS). Rechts: UV-Vis-Spektrum der Au-Nanopartikel in Lösung (Partikel-Durchmesser = 1,4 nm) 113
- Abbildung 37:** REM-Aufnahme von immobilisierten Au-Nanopartikeln auf Aluminiumoxid 114
- Abbildung 38:** Synthese von substituierten α -Pyridinen **135** an Katalysatoren bei 125 °C und 5 bar 115
- Abbildung 39:** Effizienz der imprägnierten Katalysatoren in zeitlicher Abhängigkeit bei der Umsetzung von Aceton zu 2-Picolin (**135c**) 116
- Abbildung 40:** Beispielchromatogramm (GC-MS) der Zwischenprodukte und des Zielproduktes 2,2'-Bipyridyl (**139a**) 120
- Abbildung 41:** ^1H -NMR-Spektrum (δ = ppm, 300 MHz, CDCl_3) des Reaktionsproduktes Bis-2-Pyridyl-Methan (**139d**) 123
- Abbildung 42:** Der Einfluss der Temperatur (T_2) des zweiten Festbettkapillarreaktors (PBCR2) auf die Selektivität bei der Synthese von 5,6-Dihydro-1,10-phenanthrolin (**139b-b**) und 1,10-Phenanthrolin (**139b**) (Schema 41) 126
- Abbildung 43:** a) (links) Umsatz des Acetophenons (**140a**) im PBCR1 bei Raumtemperatur und Flussraten von 50 bis 500 $\mu\text{l}/\text{min}$; b) (rechts) Produktbildung im PBCR2 bei 80 °C und Gesamtflussraten von 100 bis 1000 $\mu\text{l}/\text{min}$ bei zwei verschiedenen Goldbeladungen des eingesetzten Katalysators 129
- Abbildung 44:** Ausbeute der Propargylamin-Derivate (**144aa**) bei verschiedenen Reaktionstemperaturen (Gesamtflussrate = 50 $\mu\text{l}/\text{min}$) 129

9.3 Analytische Daten

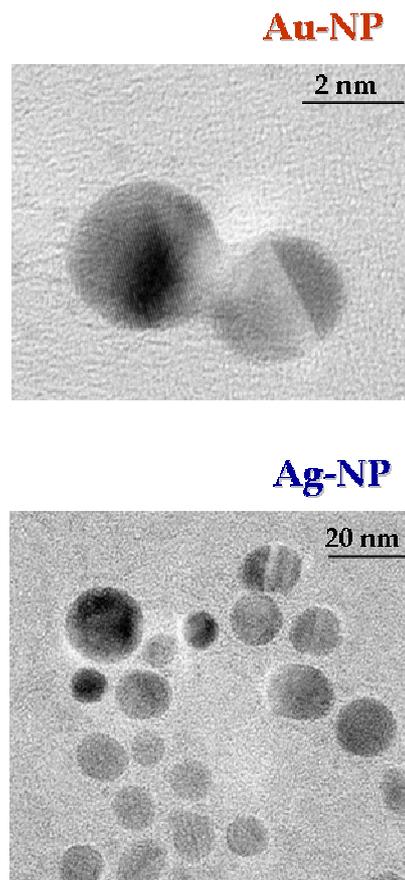


Abbildung S1: TEM-Aufnahme der eingesetzten Gold- und Silber-Nanopartikel

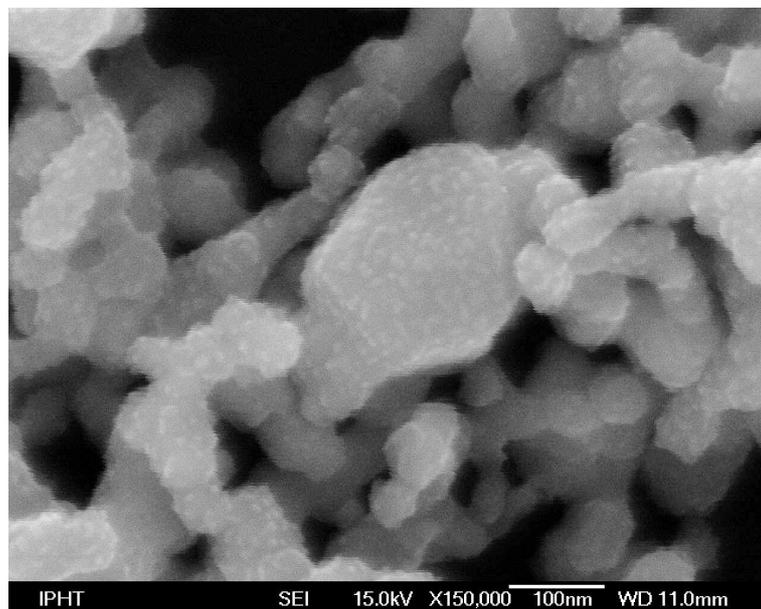


Abbildung S2: REM-Aufnahme der immobilisierten Gold-Nanopartikel auf Aluminiumoxid ($\text{Au@Al}_2\text{O}_3$)

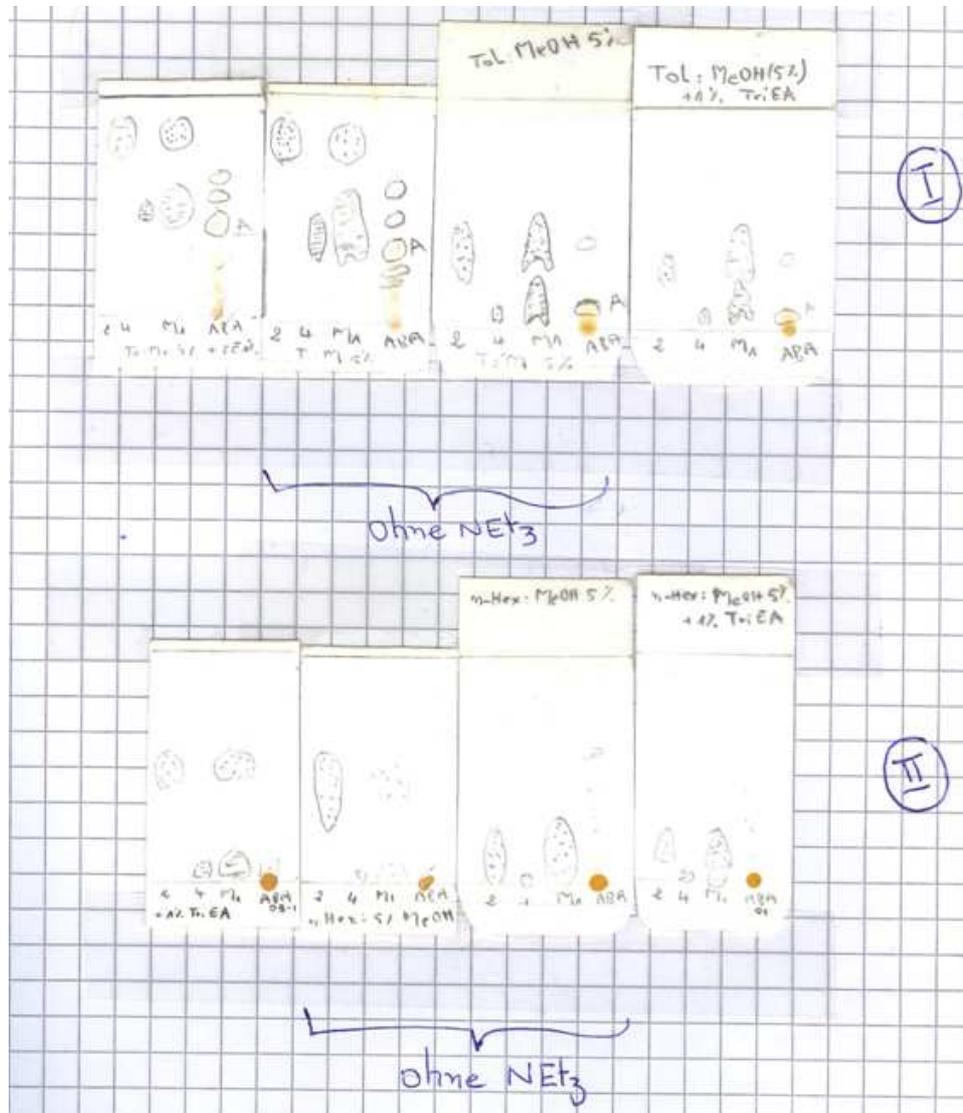


Abbildung S3: DC-Chromatogramme von einigen Dihydro-bipyridylen sowie Bipyridylen als Zwischen- und Endprodukte mit verschiedener Laufmittelzusammensetzung unter Verwendung unterschiedlicher stationärer Phasen: kleine DC-Platten (links) mit Al_2O_3 -Festphase, große DC-Platten (rechts) mit SiO_2 -Festphase; Als Fließmittelsysteme wurden hier folgende Mischungen verwendet: I (oben): Toluol (95 Vol.-%)/MeOH (5 Vol.-%), II (unten): n-Hexan (95 Vol.-%)/MeOH (5 Vol.-%).

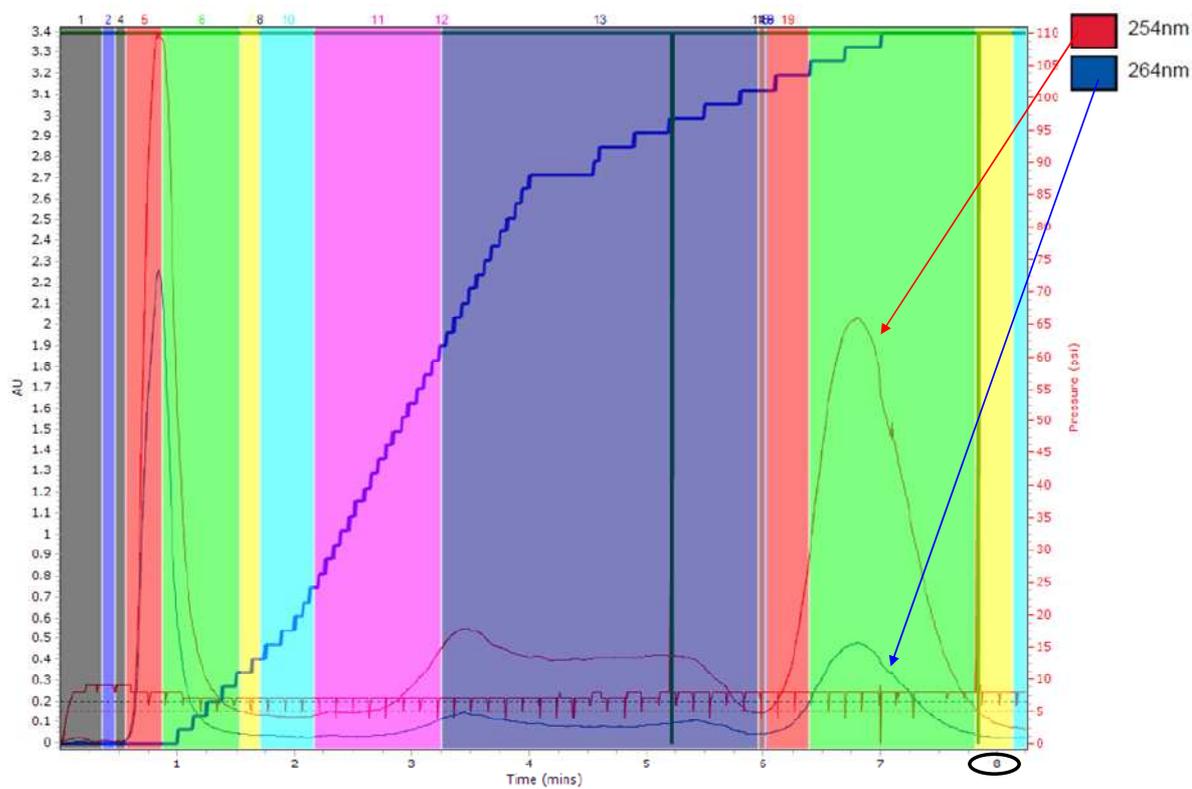
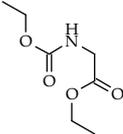
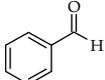
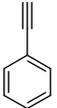
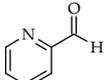
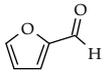
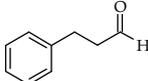
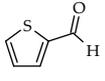
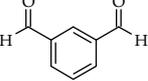


Abbildung S4: Beispiel eines Flashchromatogramms mit verschiedenen Farben zur Identifizierung der einzelnen gesammelten Fraktionen; Die Polarität des Laufmittels wurde diskontinuierlich erhöht, die Detektion erfolgte bei zwei verschiedenen Wellenlängen ($\lambda_1 = 254 \text{ nm}$ und $\lambda_2 = 264 \text{ nm}$). Meist wurden die Reaktionsprodukte in weniger als 8 min Elutionszeit getrennt.

Analytische Daten der isolierten Propargylamin-Derivate

Tabelle S1: Bildungsblöcke-Kombination sowie die Nummerierung der isolierten Produkte aus der mehrstufigen A³-Reaktion im Mikrodurchflussprozess (*Flussregime C*) siehe [Abbildung 18](#))

	 141a	 141b	 141c	 141d	 141e	 141f	 141g	
 140a	144aa	144ab	144ac	144ad	144ae	144af	144ag	 143a
 140b	144ba	144bb	144bc	144bd	144be	144bf	144bg	
 140c	144ca	144cb	144cc	144cd	144ce	144cf	144cg	
 140d	144da	144db	144dc	144dd	144de	144df	144dg	
 140e	144ea	144eb	144ec	144ed	144ee	144ef	144eg	
 140f	144fa	144fb	144fc	144fd	144fe	144ff	144fg	
 140g	144ga	144gb	144gc	144gd	144ge	144gf	144gg	

Kernspinresonanzspektroskopie

Die Signalmultiplizitäten wurden durch folgende Symbole gekennzeichnet:

s (Singulett),	d (Dublett),
t (Triplet),	q (Quartett),
quint (Quintett),	m (Multiplet),
dd (Dublett von Dubletts),	dt (Dublett von Triplets),
td (Triplet von Dubletts),	tt (Triplet von Triplets),
qd (Quartett von Dubletts),	qt (Quartett von Triplets),
ddd (Dublett von Dubletts von Dubletts),	ddt (Dublett von Dubletts von Triplets).

Hinter den δ -Werten sind in Klammern in der Reihenfolge die Multiplizitäten, die Kopplungskonstanten (in [Hz]) sowie die Anzahl der zum Signal gehörenden Protonen (Integration) angegeben.

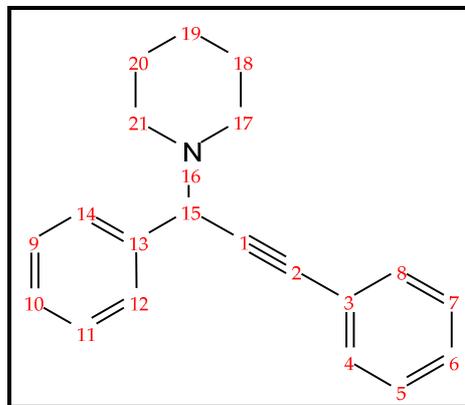
Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie

Die Messwerte sind in reziproken Wellenlängen [cm^{-1}] angegeben, wobei es sich bei den aufgeführten Banden um Valenz- und Deformationsschwingungen handelt. Die Bandenintensitäten sind durch folgende Abkürzungen charakterisiert: s = stark, m = mittel, w = schwach und br. = breit.

Fourier-Transform-Raman-Spektroskopie

Die Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ der charakteristischen Banden tragen die Einheit [cm^{-1}]. Die Intensitäten wurden mit folgenden Abkürzungen gekennzeichnet: vs = sehr stark, s = stark, m = mittel, w = schwach.

1-(1,3-Diphenyl-prop-2-ynyl)-piperidine (144aa)



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 1.40-1.51 (m, 2H, CH_2), 1.53-1.67 (m, 4H, CH_2), 2.57 (t, J = 5.2 Hz, 4H, CH_2), 4.80 (s, 1H, CH), 7.28-7.41 (m, 6H, ArH), 7.49-7.56 (m, 2H, ArH), 7.64 ppm (d, J = 7.2 Hz, 2H, ArH).

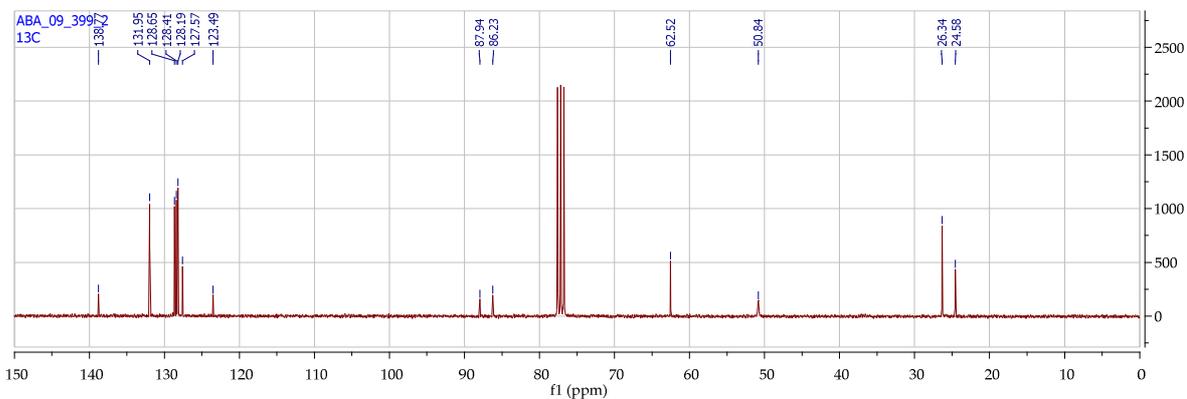
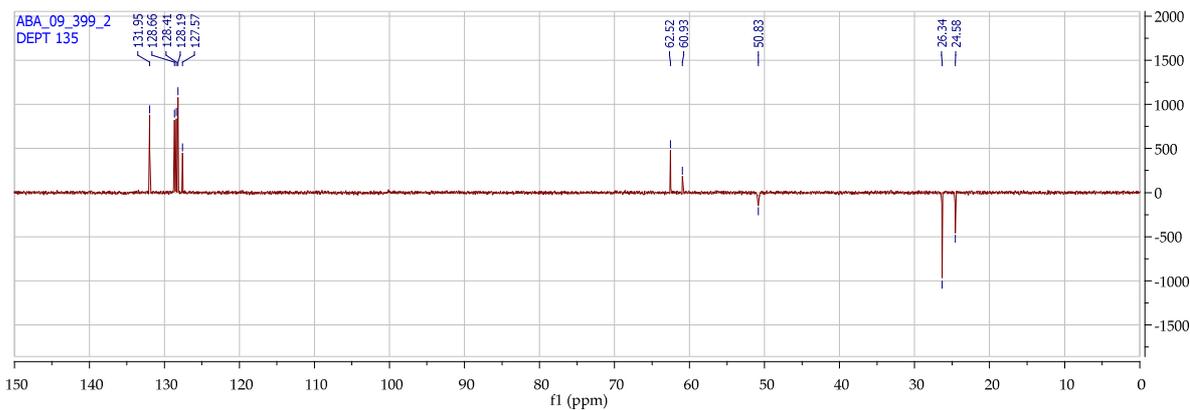
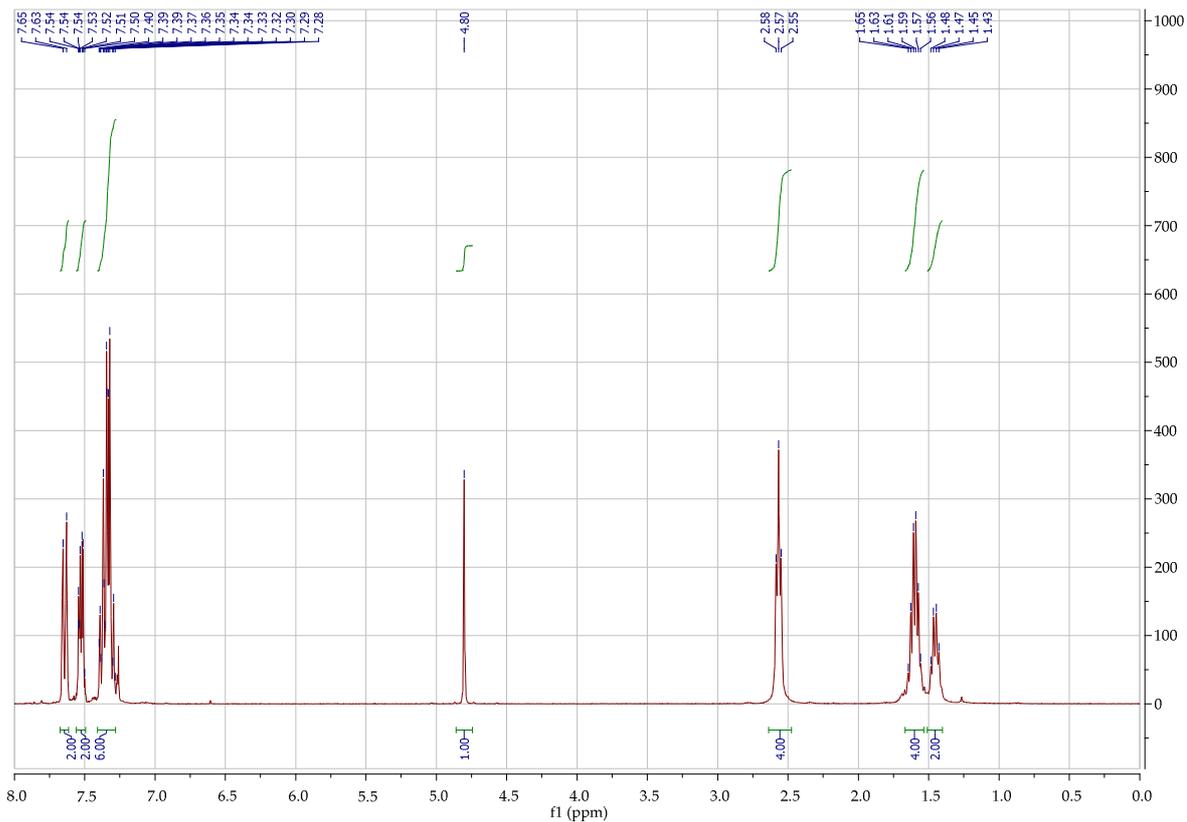
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ = 24.5 (CH_2), 26.3 (CH_2), 50.8 (CH_2), 62.5 (CH), 86.2 (alkyne C), 87.9 (alkyne C), 123.4 (Ar C), 127.5 (Ar CH), 128.1 (Ar CH), 128.4 (Ar CH), 128.6 (Ar CH), 131.9 (Ar CH), 138.7 ppm (Ar C).

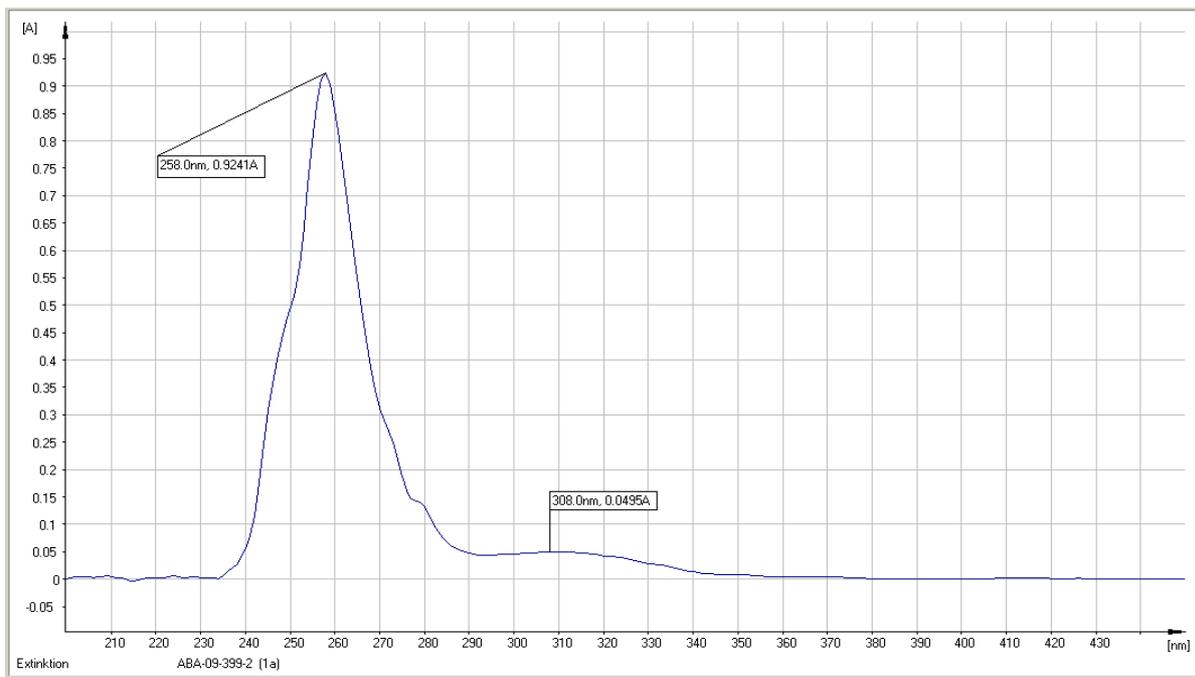
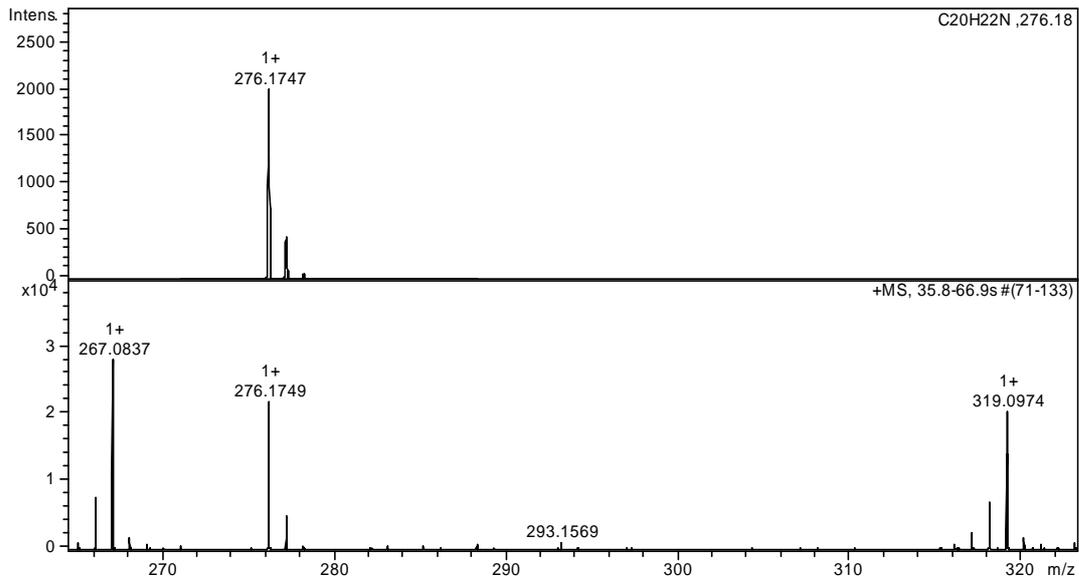
IR (FT-IR) $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3060 (w), 3029 (w), 2931 (m), 2851 (w), 2805 (w), 2748 (w), 2359 (w), 2341 (w), 1946 (w), 1666 (w), 1599 (w), 1576 (w), 1490 (m), 1467 (w), 1449 (m), 1384 (w), 1368 (w), 1320 (w), 1271 (m), 1202 (w), 1176 (w), 1153 (m), 1114 (m), 1093 (m), 1068 (m), 1029 (m), 990 (m), 968 (m), 929 (w), 912 (w), 858 (w), 806 (w), 788 (m), 754 (s), 727 (s), 717 (s), 689 (s), 663 (m).

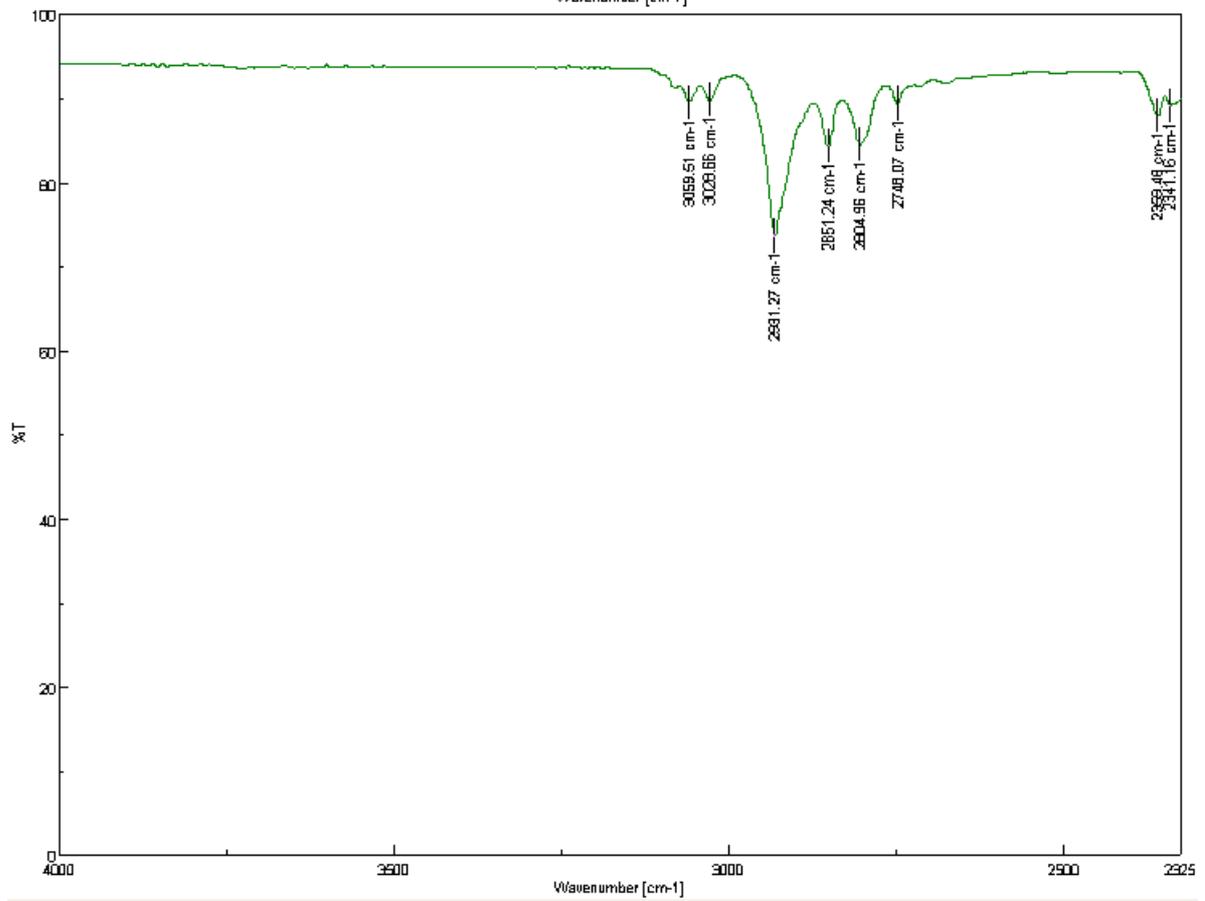
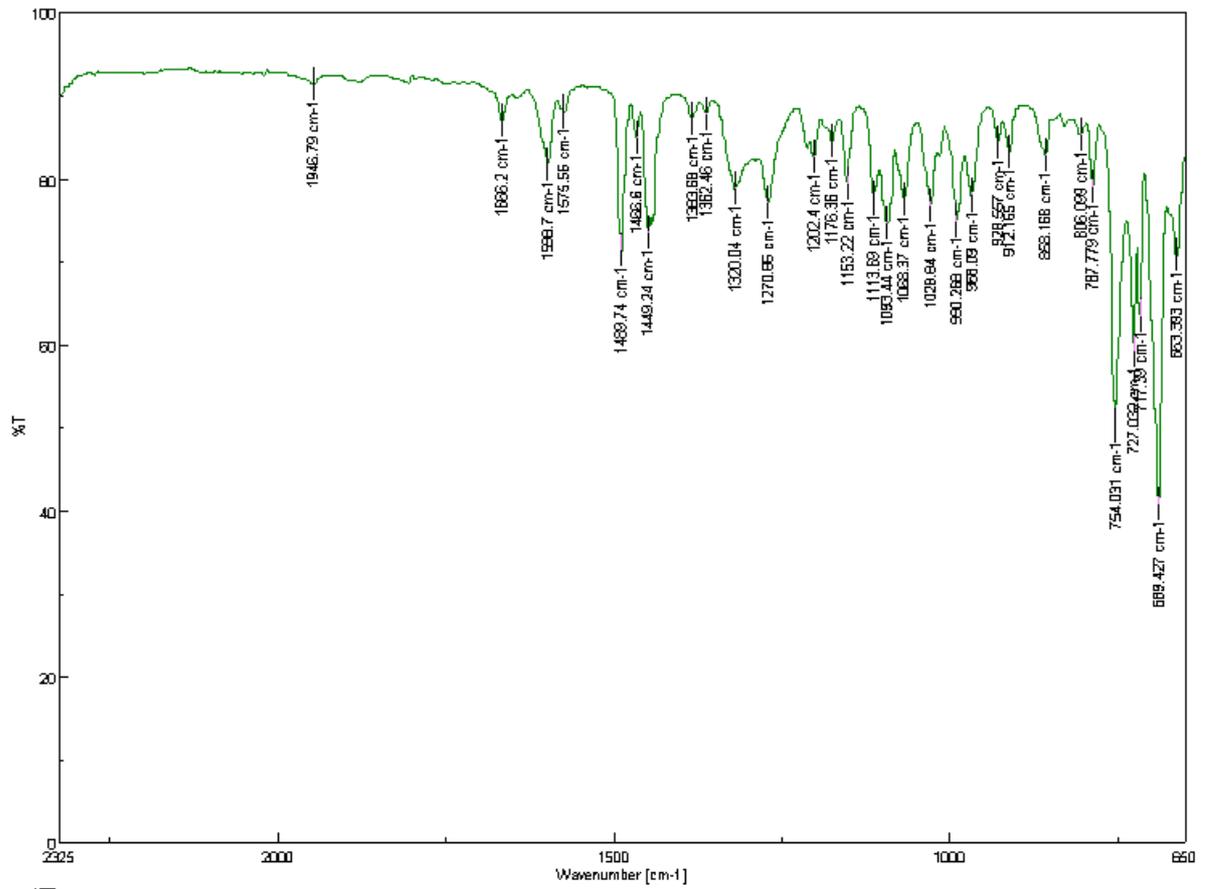
Raman (FT-Raman) $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 2221 (s), 1597 (s), 1489 (w), 1442 (w), 1246 (m), 1176 (w), 1156 (w), 1091 (w), 1031 (w), 1002 (s), 969 (m), 859 (w), 788 (w), 638 (w), 621 (w), 530 (w), 221 (w), 96 (s).

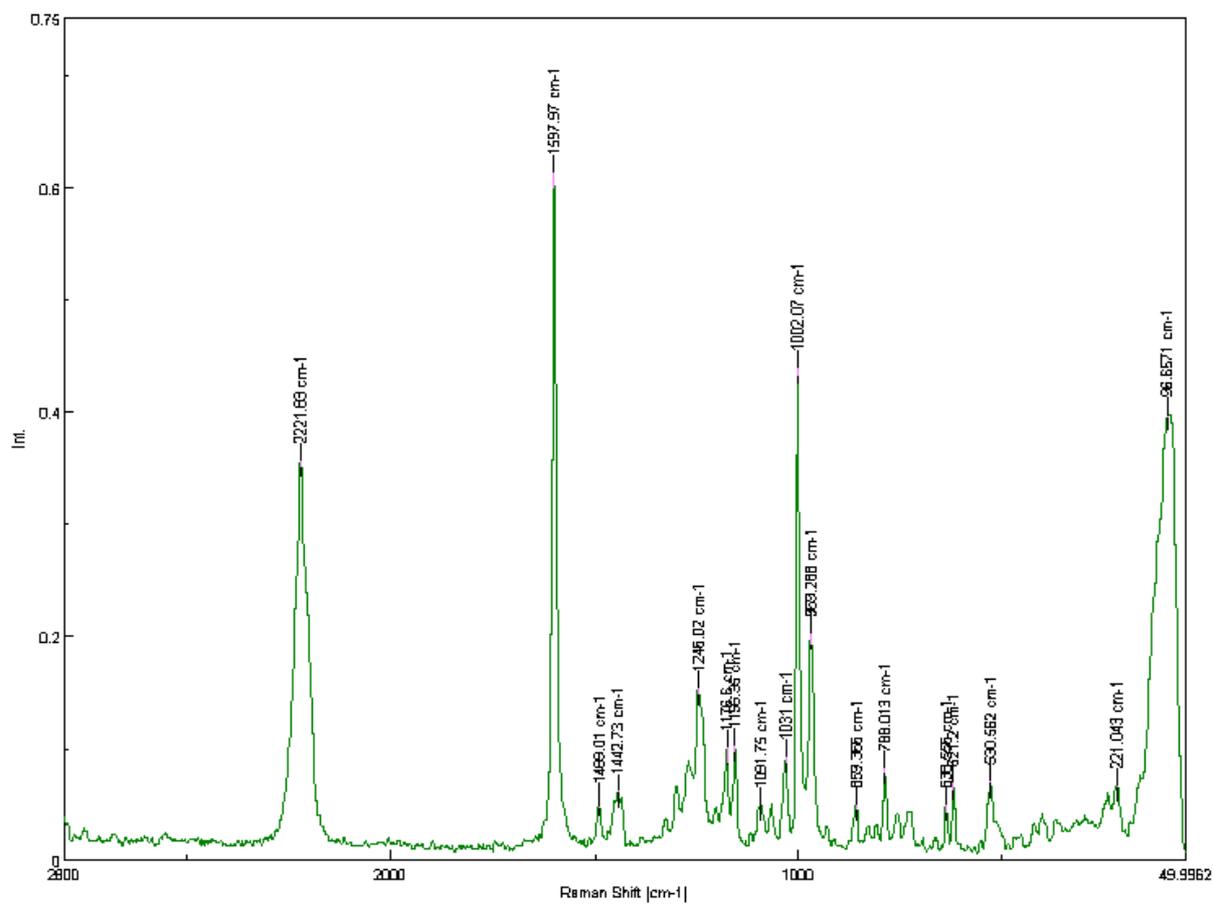
UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} : 258 nm, 308 nm.

HRMS (EI, Li-formate calibrant) calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}$ $[\text{MH}]^+$: 276.1747 found $[\text{MH}]^+$ 276.1749.

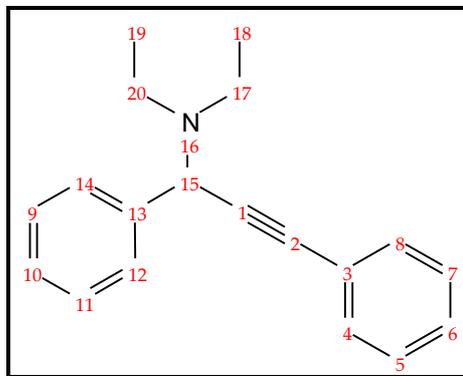








(1,3-Diphenyl-prop-2-ynyl)-diethyl-amine
(144ab)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1.01 (t, J = 7.14 Hz, 6H, CH₃), 2.42-2.63 (m, 4H, CH₂), 4.98 (s, 1H, CH), 7.18-7.32 (m, 6H, ArH), 7.39-7.48 (m, 2H, ArH), 7.56-7.66 ppm (m, 2H, ArH).

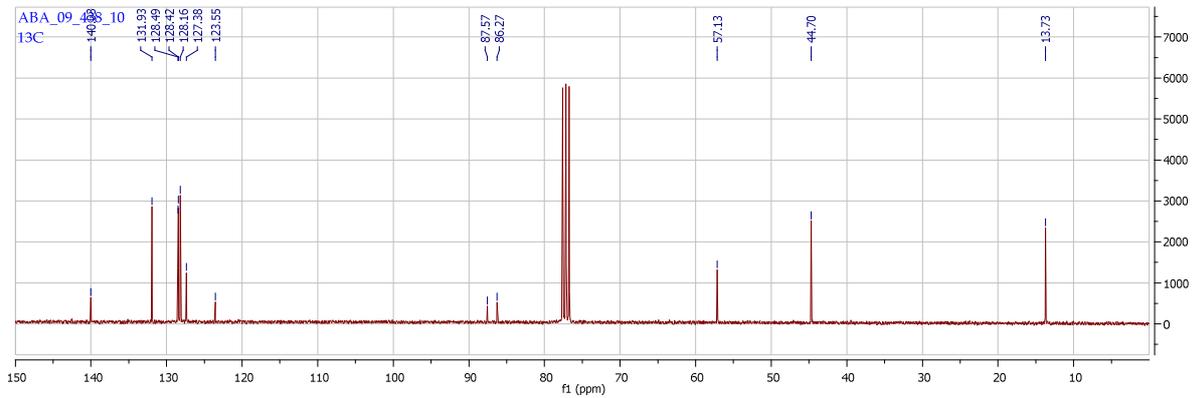
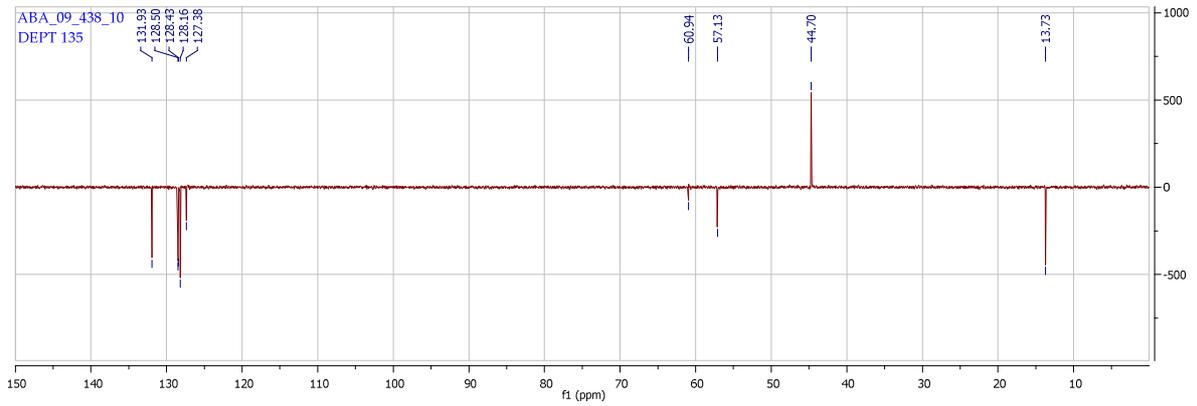
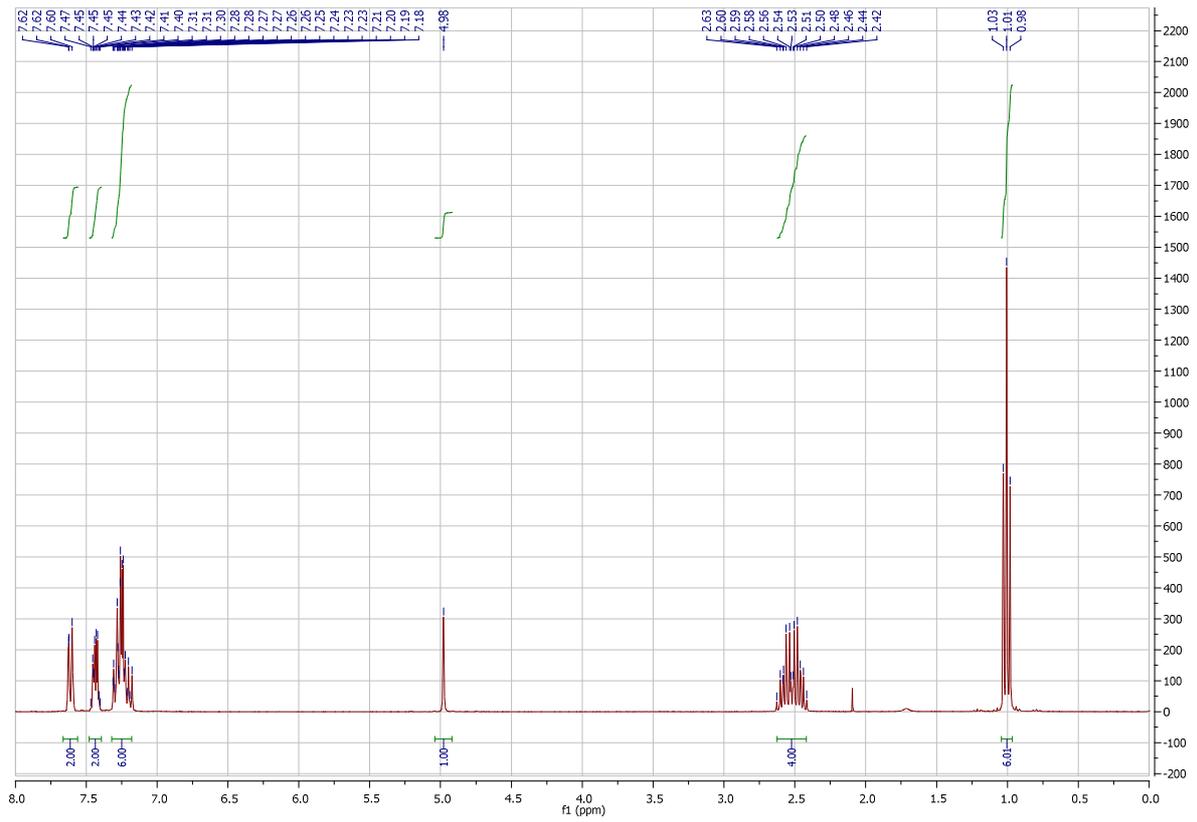
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 13.7 (CH₃), 50.3 (CH₃), 57.1 (CH), 86.2 (alkyne C), 87.5 (alkyne C), 123.5 (Ar C), 127.3 (Ar CH), 128.1 (Ar CH), 128.4 (Ar CH), 128.4 (Ar CH), 131.9 (Ar CH), 140.0 ppm (Ar C).

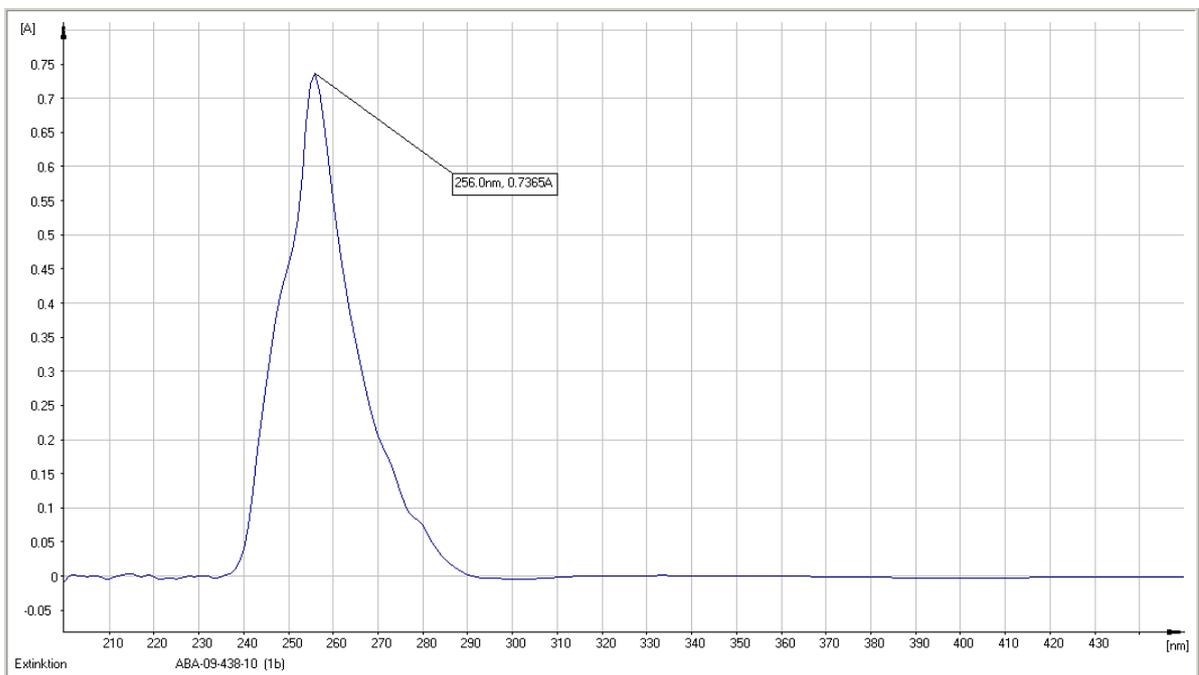
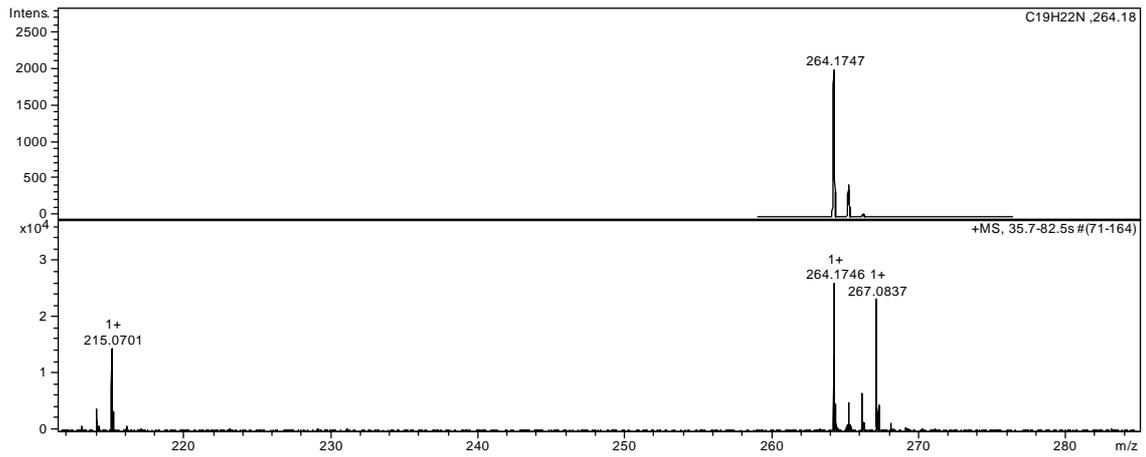
IR (FT-IR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3060 (w), 3031 (w), 2968 (m), 2932 (w), 2871 (w), 2819 (w), 2361 (w), 1949 (w), 1599 (w), 1572 (w), 1489 (s), 1468 (w), 1448 (m), 1382 (m), 1322 (w), 1292 (w), 1271 (w), 1195 (w), 1161 (w), 1117 (w), 1069 (m), 1049 (m), 1028 (m), 1003 (w), 986 (w), 966 (w), 937 (w), 913 (w), 843 (w), 807 (w), 778 (w), 754 (s), 725 (s), 718 (s), 690 (s).

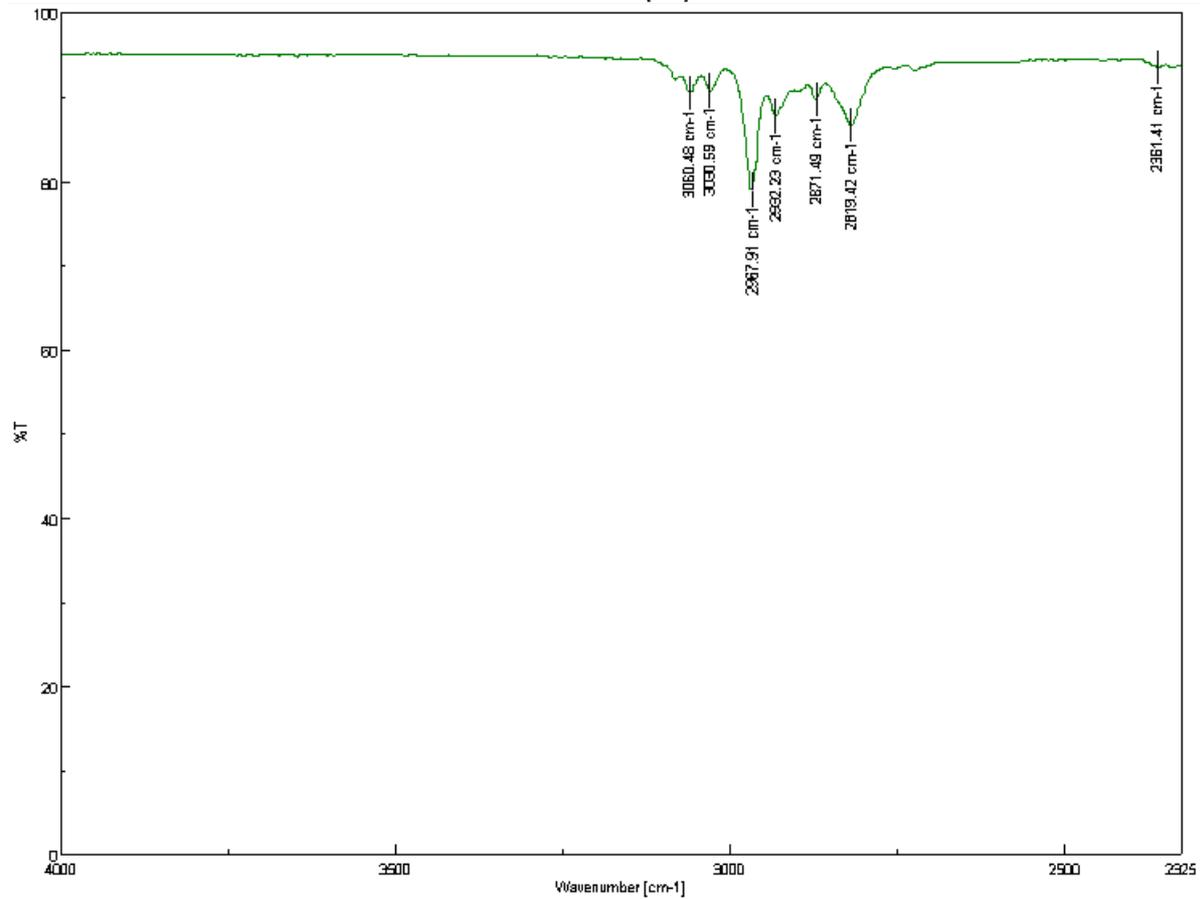
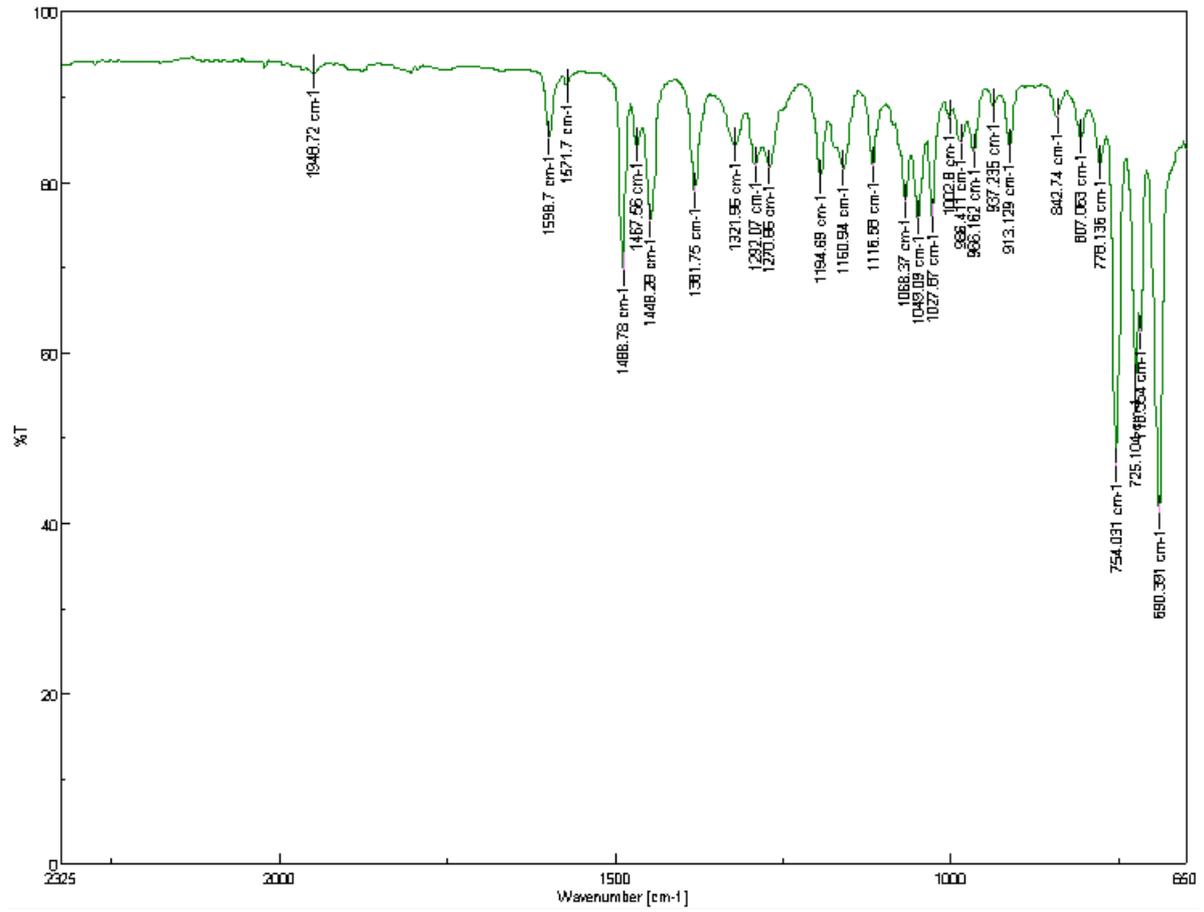
Raman (FT-Raman) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2220 (s), 1597 (s), 1489 (w), 1451 (w), 1246 (m), 1176 (w), 1156 (w), 1031 (w), 1002 (s), 967 (m), 724 (w), 619 (w), 528 (w), 93 (s).

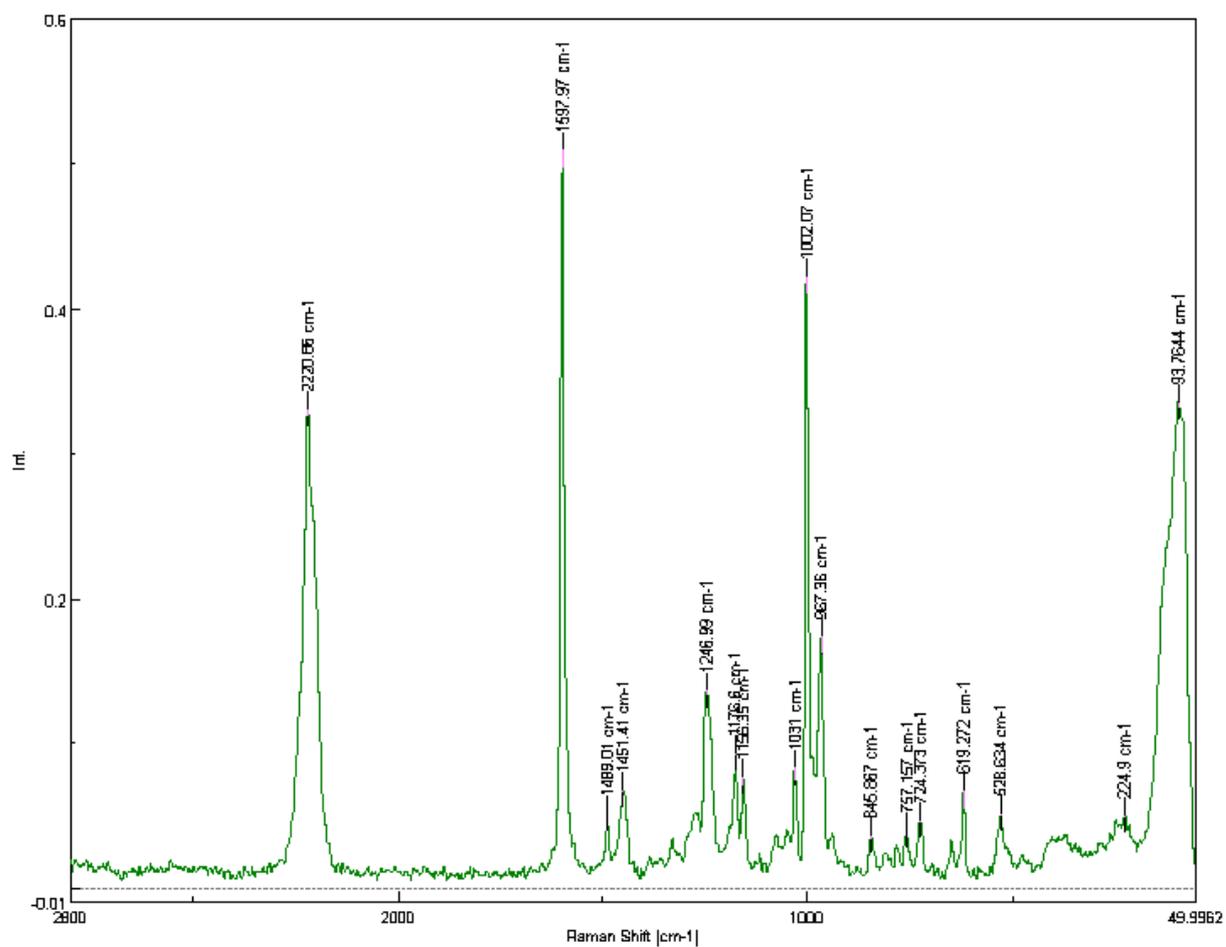
UV-Vis (CHCl₃) λ_{max} : 256 nm.

HRMS (EI, Li-formate calibrant) calcd. for C₁₉H₂₂N [MH]⁺: 264.1747 found [MH]⁺ 264.1746.

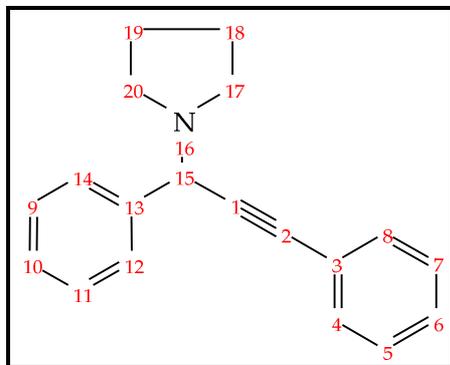








1-(1,3-Diphenyl-prop-2-ynyl)-pyrrolidine (144ac)



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 1.75-1.86 (m, 4H, CH_2), 2.65-2.76 (m, 4H, CH_2), 4.92 (s, 1H, CH), 7.28-7.40 (m, 6H, ArH), 7.46-7.53 (m, 2H, ArH), 7.58-7.65 ppm (m, 2H, ArH).

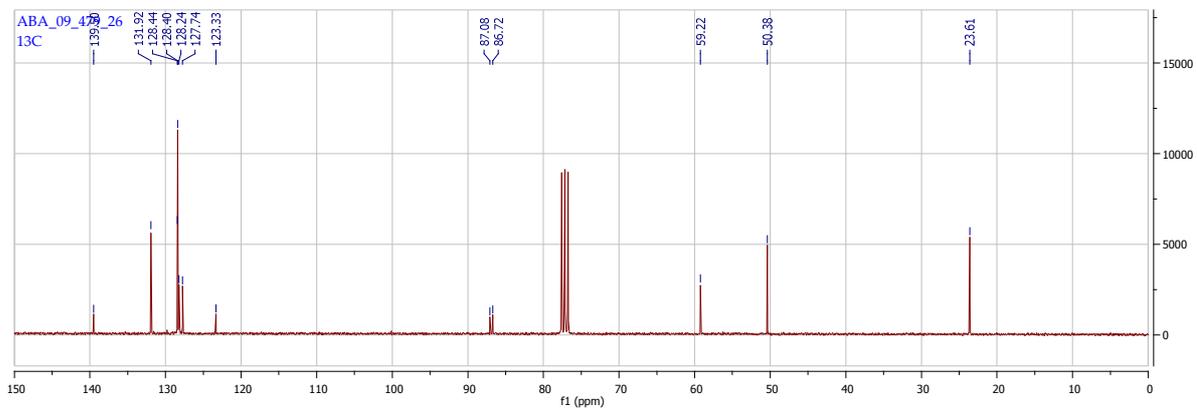
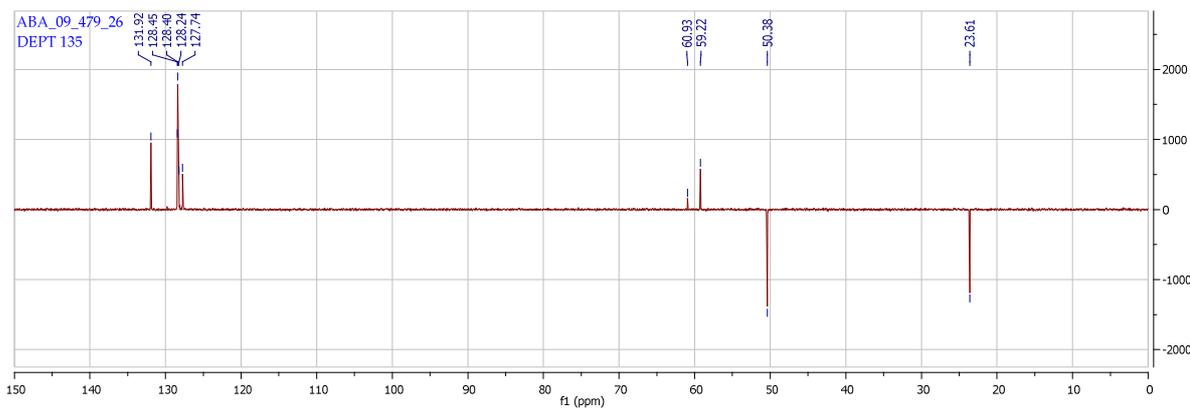
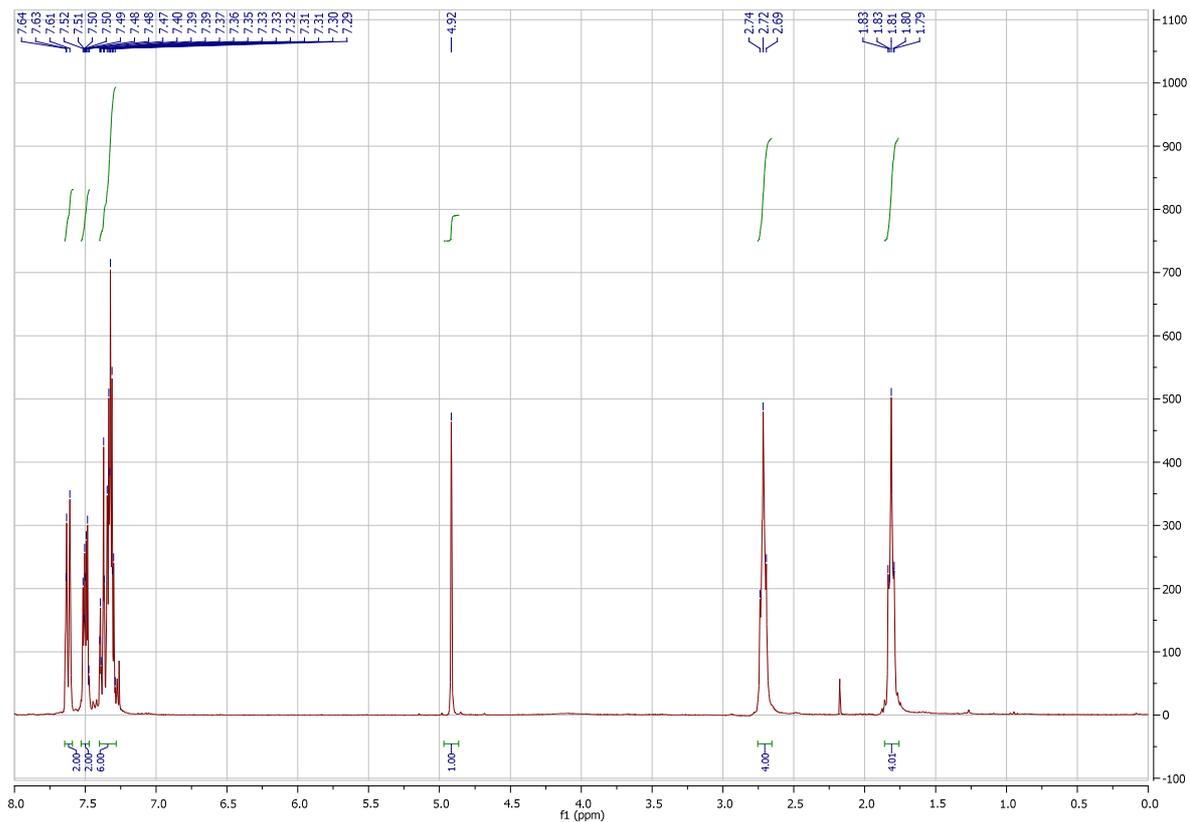
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ = 23.6 (CH_2), 50.3 (CH_2), 59.2 (CH), 86.7 (alkyne C), 87.0 (alkyne C), 123.3 (Ar C), 127.7 (Ar CH), 128.2 (Ar CH), 128.4 (Ar CH), 128.4 (Ar CH), 131.9 (Ar CH), 139.5 ppm (Ar C).

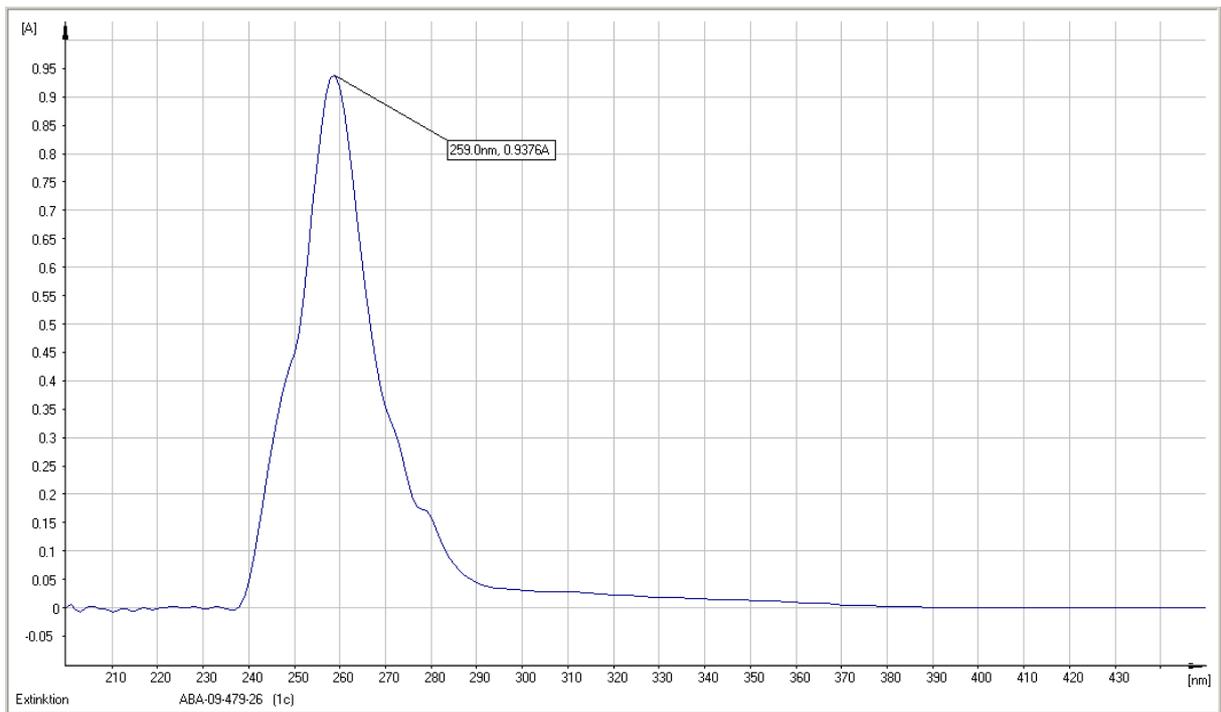
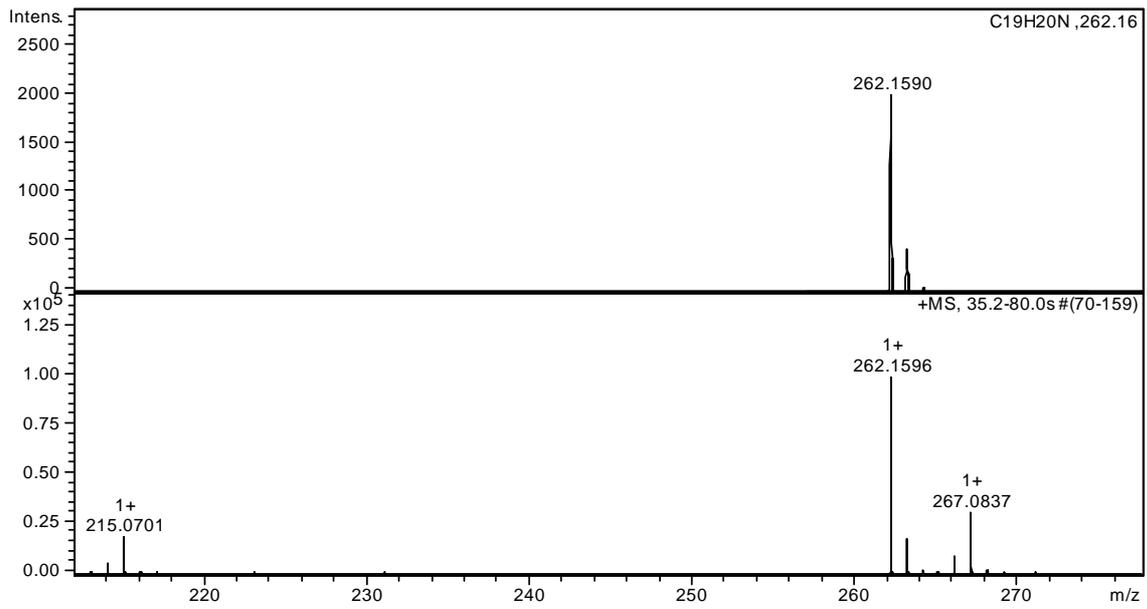
IR (FT-IR) $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3059 (w), 3029 (w), 2964 (w), 2873 (w), 2806 (w), 2361 (w), 2166 (w), 2022 (w), 1950 (w), 1877 (w), 1804 (w), 1598 (w), 1572 (w), 1489 (s), 1449 (m), 1344 (w), 1321 (w), 1303 (w), 1269 (m), 1195 (w), 1120 (m), 1070 (w), 1028 (m), 1003 (w), 972 (w), 914 (w), 870 (w), 833 (w), 773 (w), 754 (s), 727 (s), 716 (m), 689 (s).

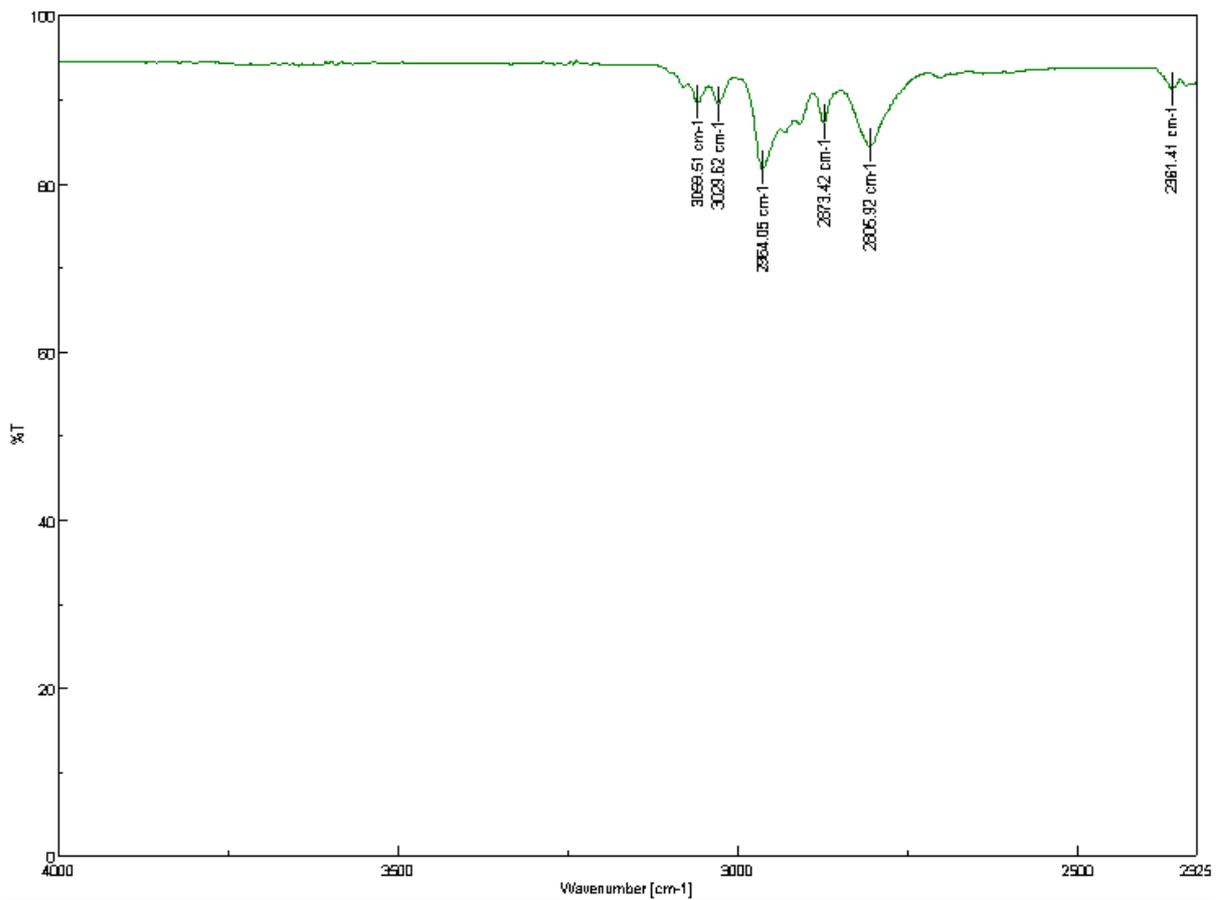
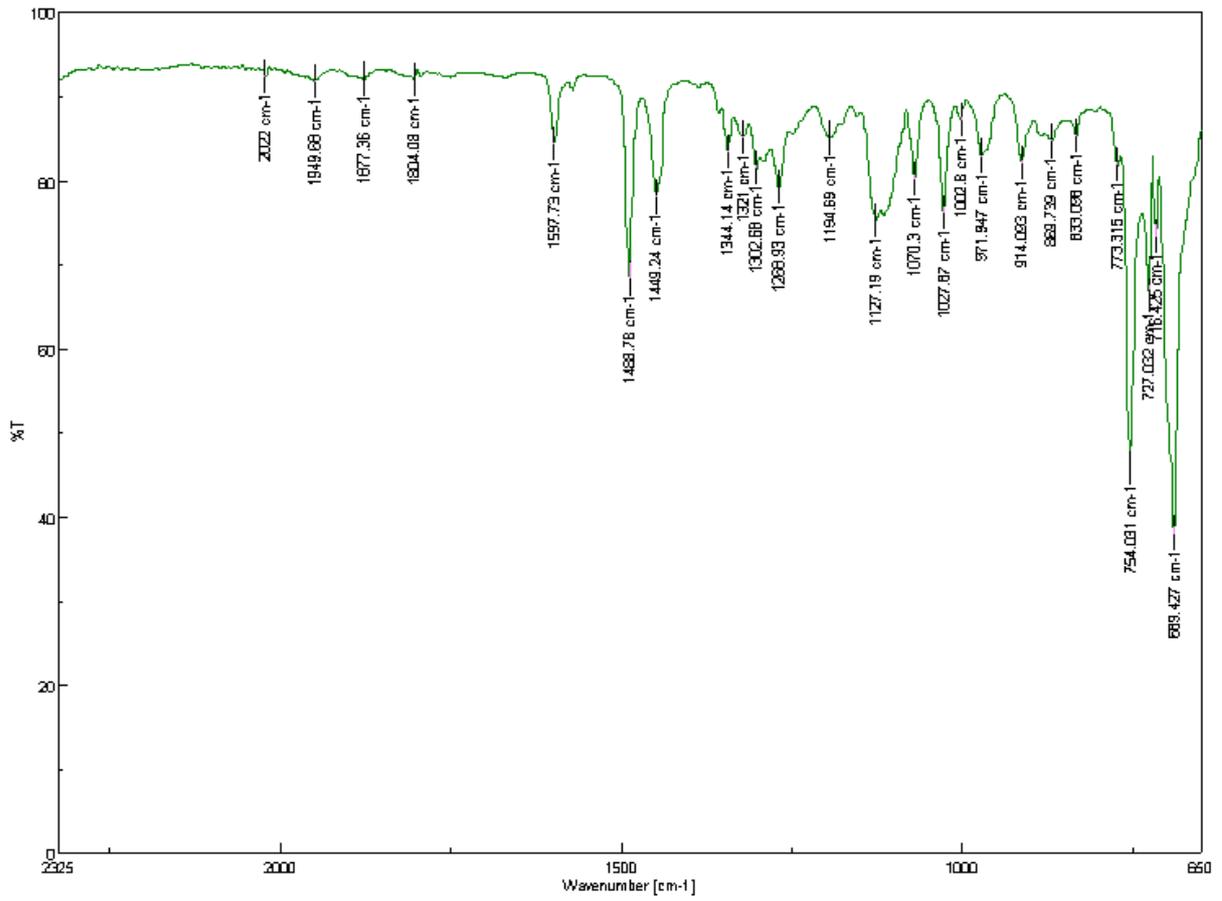
Raman (FT-Raman) $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 2221 (s), 1598 (s), 1244 (w), 1157 (w), 1031 (w), 1002 (s), 621 (w), 529 (w), 92 (s).

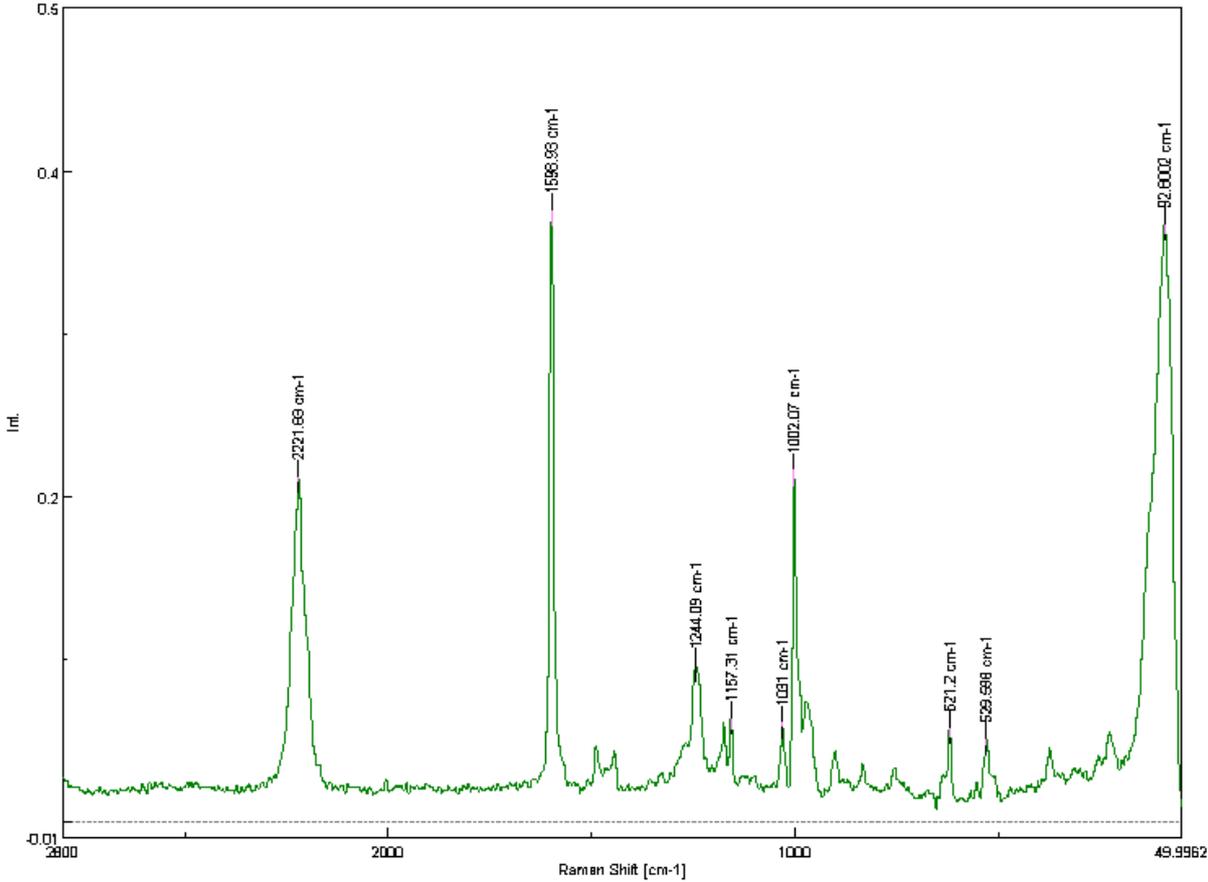
UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} : 259 nm.

HRMS (EI, Li-formate calibrant) calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}$ $[\text{MH}]^+$: 262.1590 found $[\text{MH}]^+$ 262.1596.

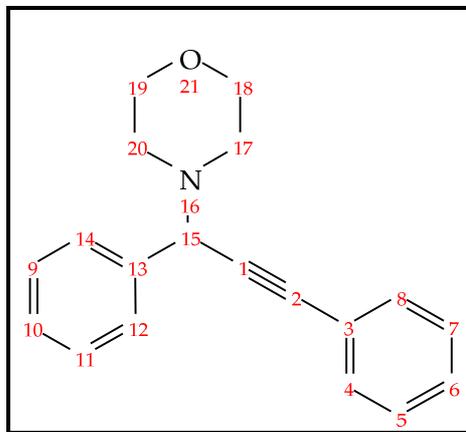








4-(1,3-Diphenyl-prop-2-ynyl)-morpholine (144ad)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 2.55-2.73 (m, 4H, CH₂), 1.24-1.40 (m, 6H, CH₂), 3.66-3.82 (m, 4H, CH₂), 4.80 (s, 1H, CH), 7.27-7.43 (m, 6H, ArH), 7.46-7.58 (m, 2H, ArH), 7.46-7.58 (m, 2H, ArH), 7.59-7.71 ppm (m, 2H, ArH).

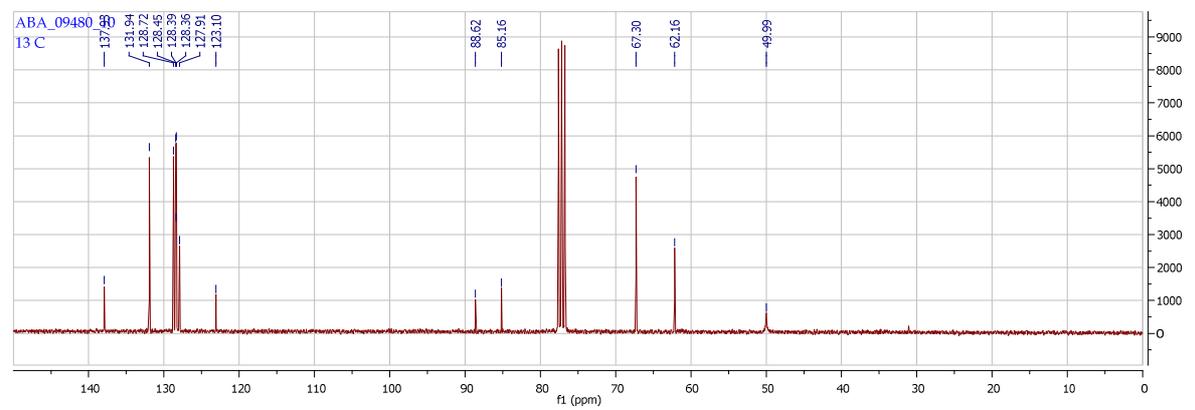
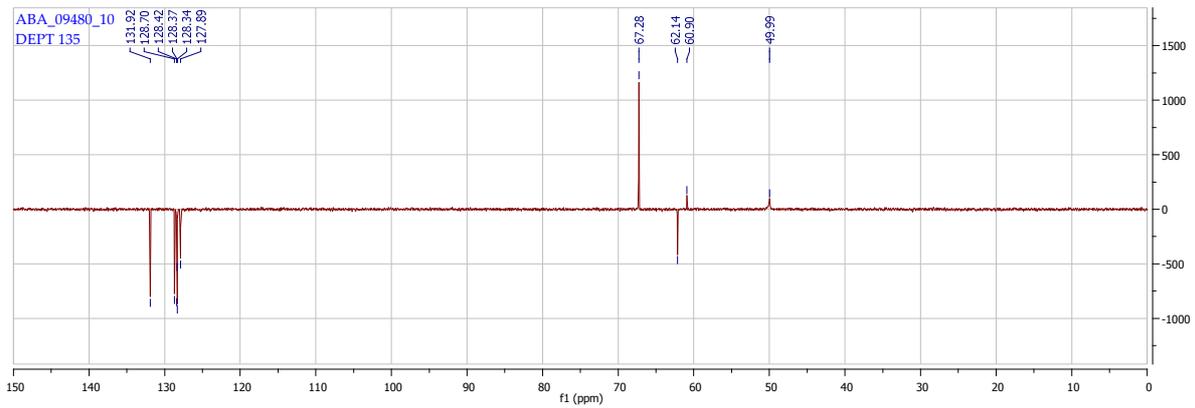
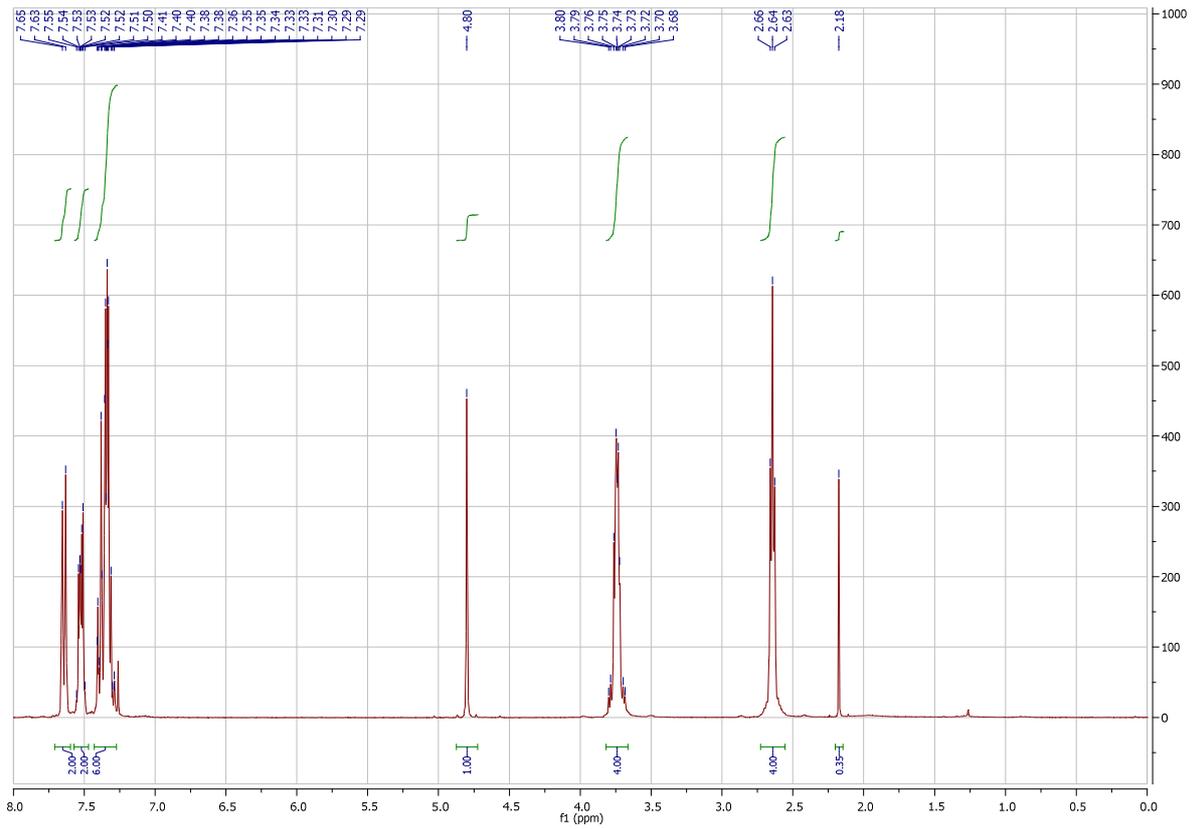
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 49.9 (CH₂), 62.1 (CH), 67.3 (CH₂), 85.1 (alkyne C), 88.6 (alkyne C), 123.1 (Ar C), 127.9 (Ar CH), 128.3 (Ar CH), 128.3 (Ar CH), 128.4 (Ar CH), 128.7 (Ar CH), 131.9 (Ar CH), 137.9 ppm (Ar C).

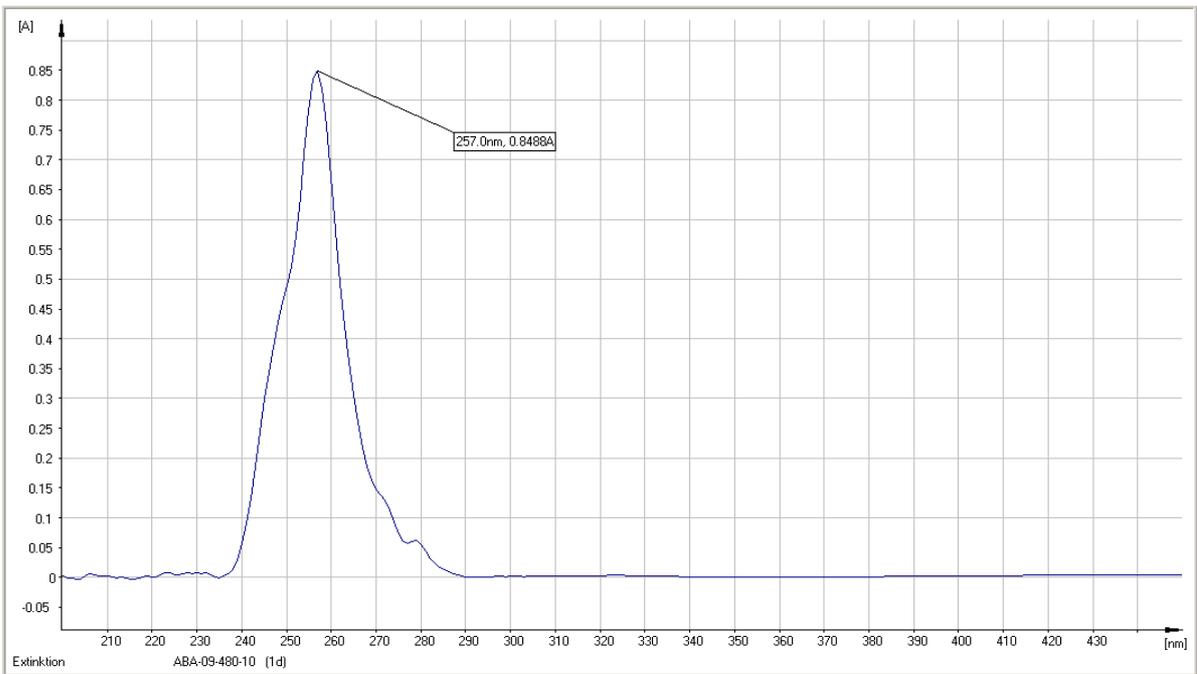
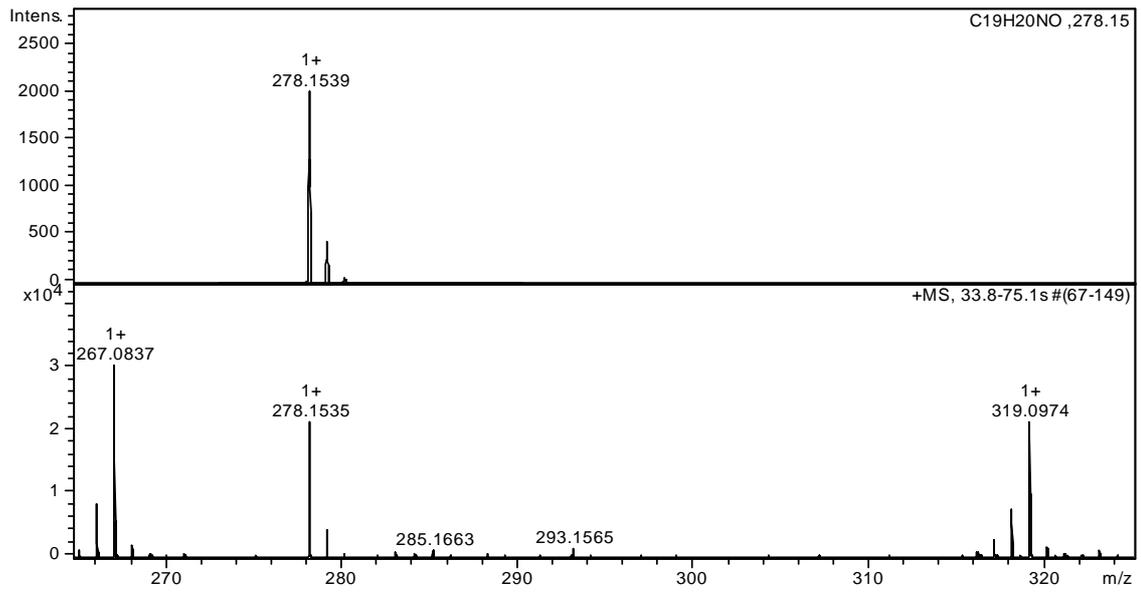
IR (FT-IR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3059 (w), 3029 (w), 2956 (w), 2891 (w), 2852 (w), 2820 (w), 2160 (w), 1949 (w), 1714 (w), 1597 (w), 1571 (w), 1489 (m), 1450 (m), 1391 (w), 1338 (w), 1321 (m), 1285 (m), 1245 (w), 1206 (w), 1176 (w), 1157 (w), 1114 (s), 1071 (m), 1027 (m), 1001 (s), 969 (m), 936 (w), 915 (m), 864 (s), 833 (w), 798 (w), 755 (s), 726 (s), 716 (m), 690 (s).

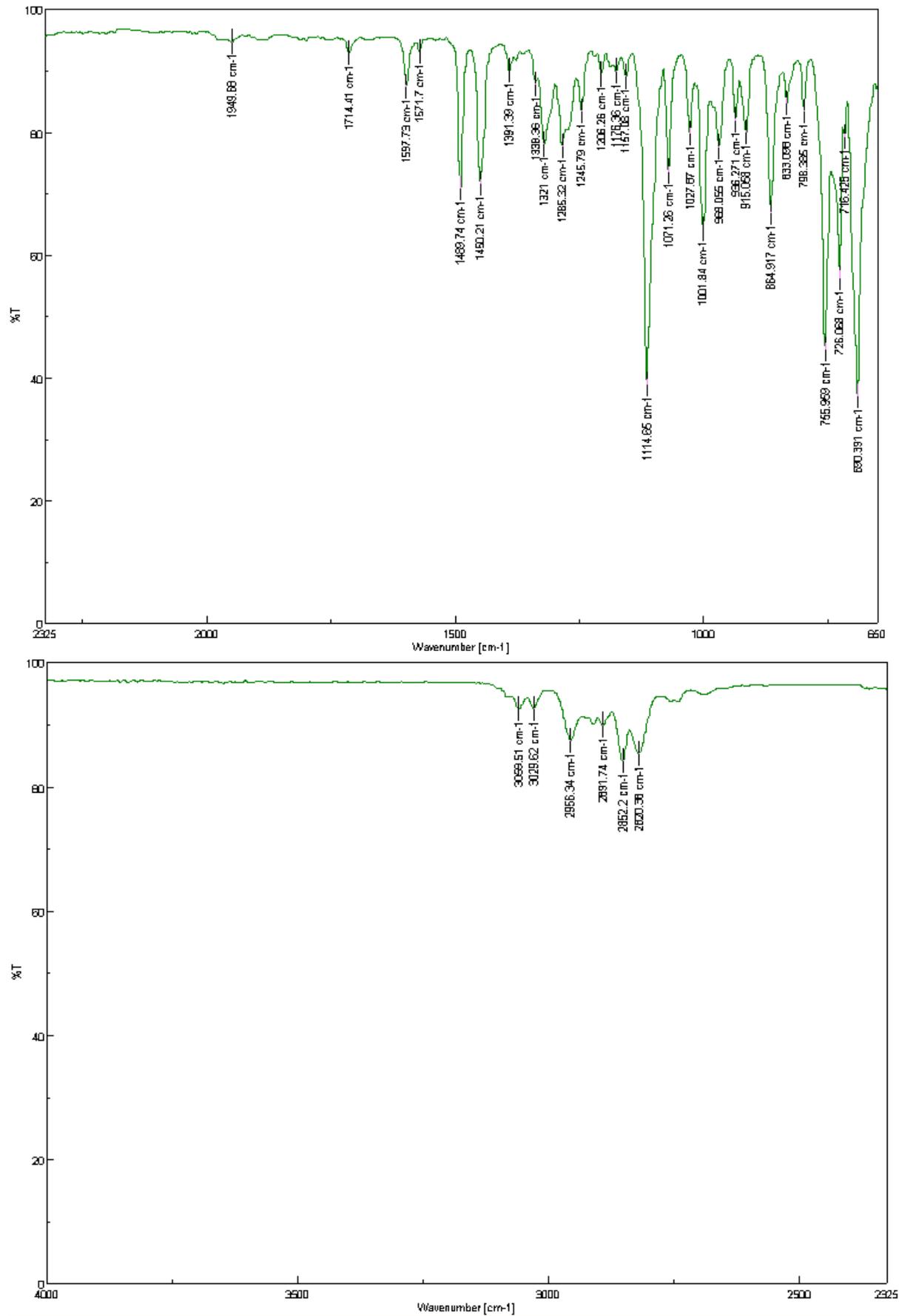
Raman (FT-Raman) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2222 (s), 1597 (s), 1239 (w), 1157 (w), 1031 (w), 1002 (s), 970 (m), 92 (s).

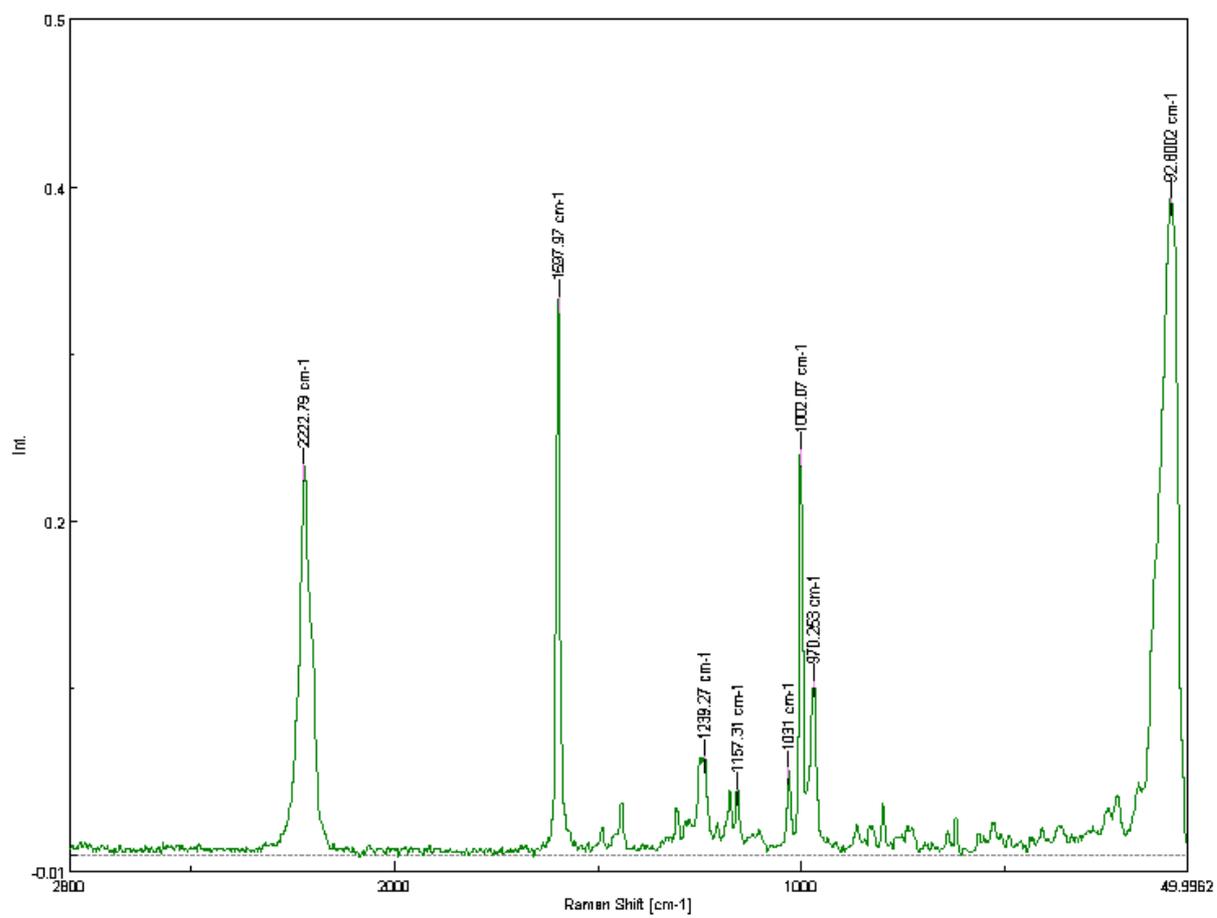
UV-Vis (CHCl₃) λ_{max} : 257 nm.

HRMS (EI, Li-formate calibrant) calcd. for C₁₉H₂₀NO [MH]⁺: 278.1539 found [MH]⁺ 278.1535.

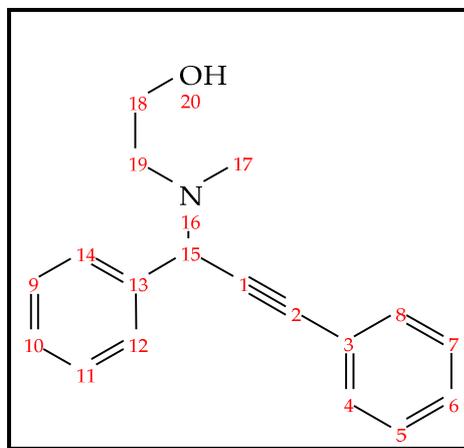








2-[(1,3-Diphenyl-prop-2-ynyl)-methyl-amino]-ethanol (144ae)



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 2.23 (s, 3H, CH_3), 2.31-2.91 (m, 3H, OH, CH_2), 3.45-3.67 (m, 2H, CH_2), 4.89 (s, 1H, CH), 7.22-7.35 (m, 6H, ArH), 7.41-7.50 (m, 2H, ArH), 7.55 ppm (m, J = 7.5 Hz, 2H, ArH).

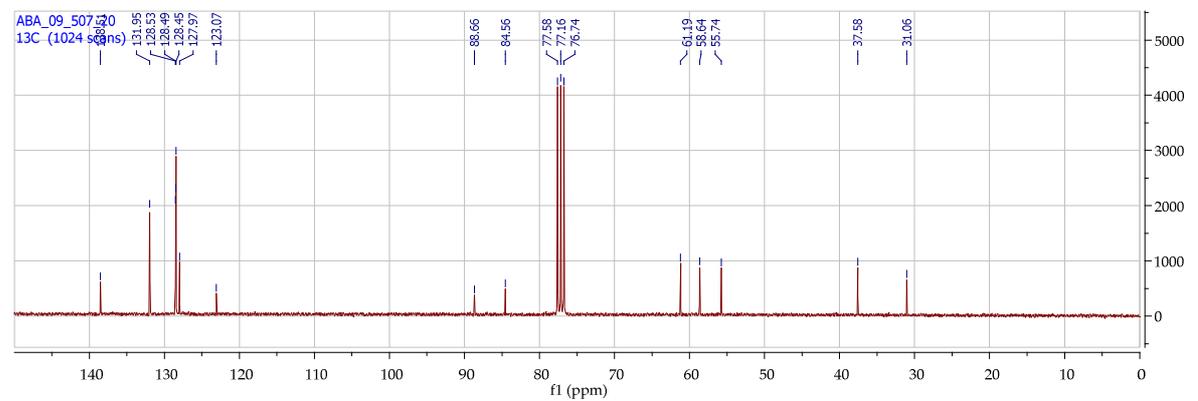
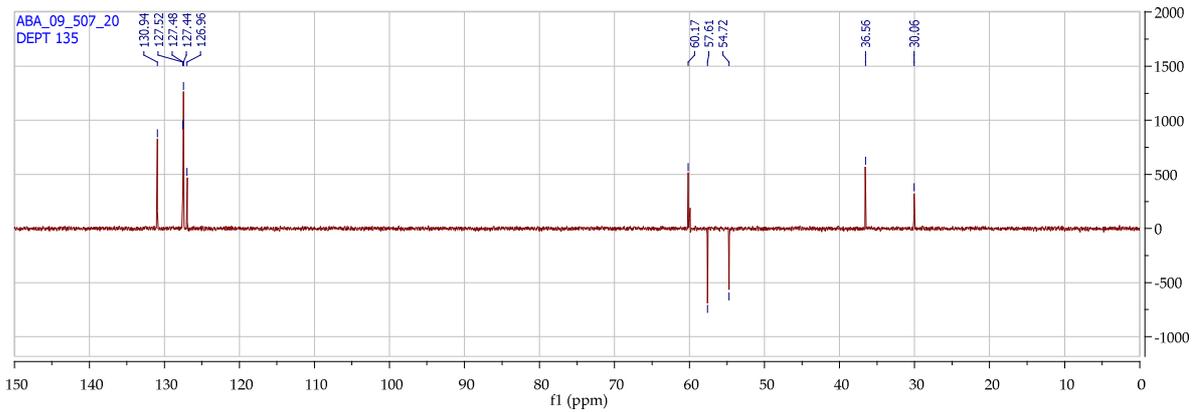
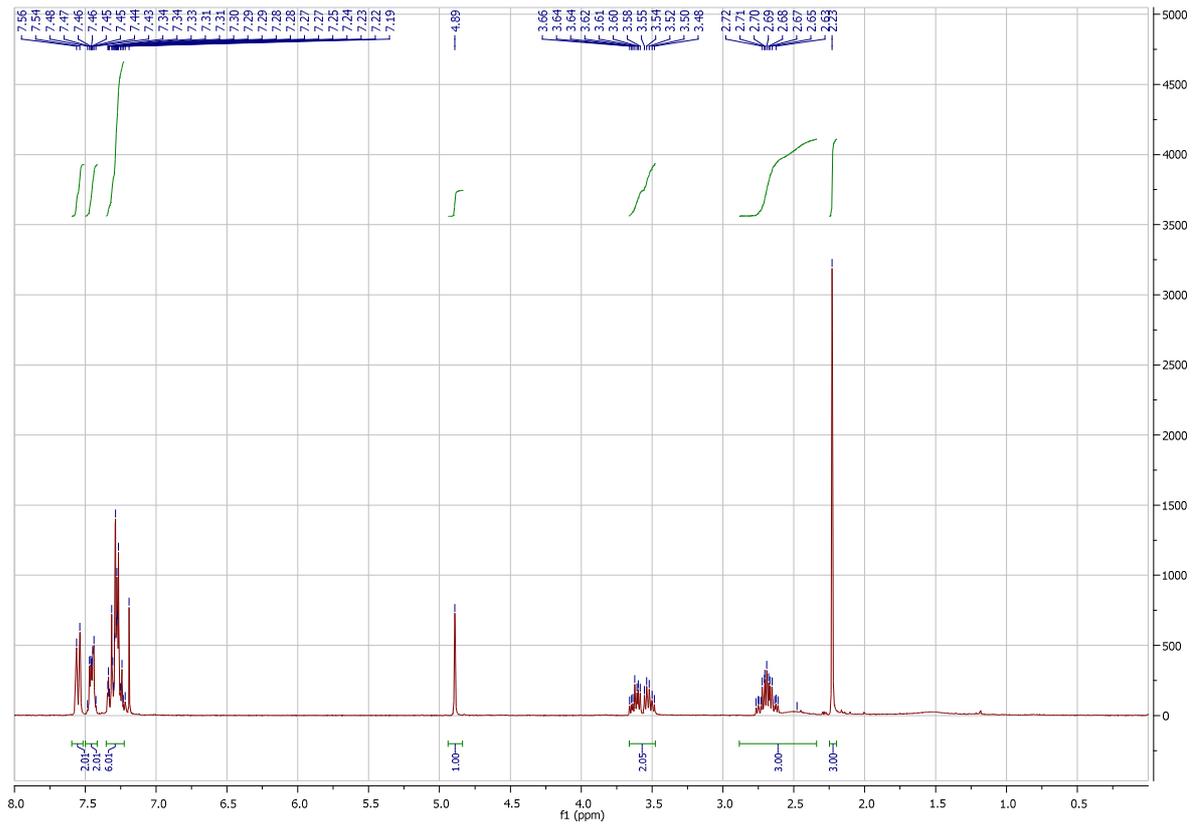
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ = 36.6 (CH_3), 54.7 (CH_2), 57.6 (CH_2), 61.1 (CH), 84.5 (alkyne C), 88.6 (alkyne C), 123.0 (Ar C), 127.9 (Ar CH), 128.4 (Ar CH), 128.4 (Ar CH), 128.5 (Ar CH), 131.9 (Ar CH), 138.5 ppm (Ar C).

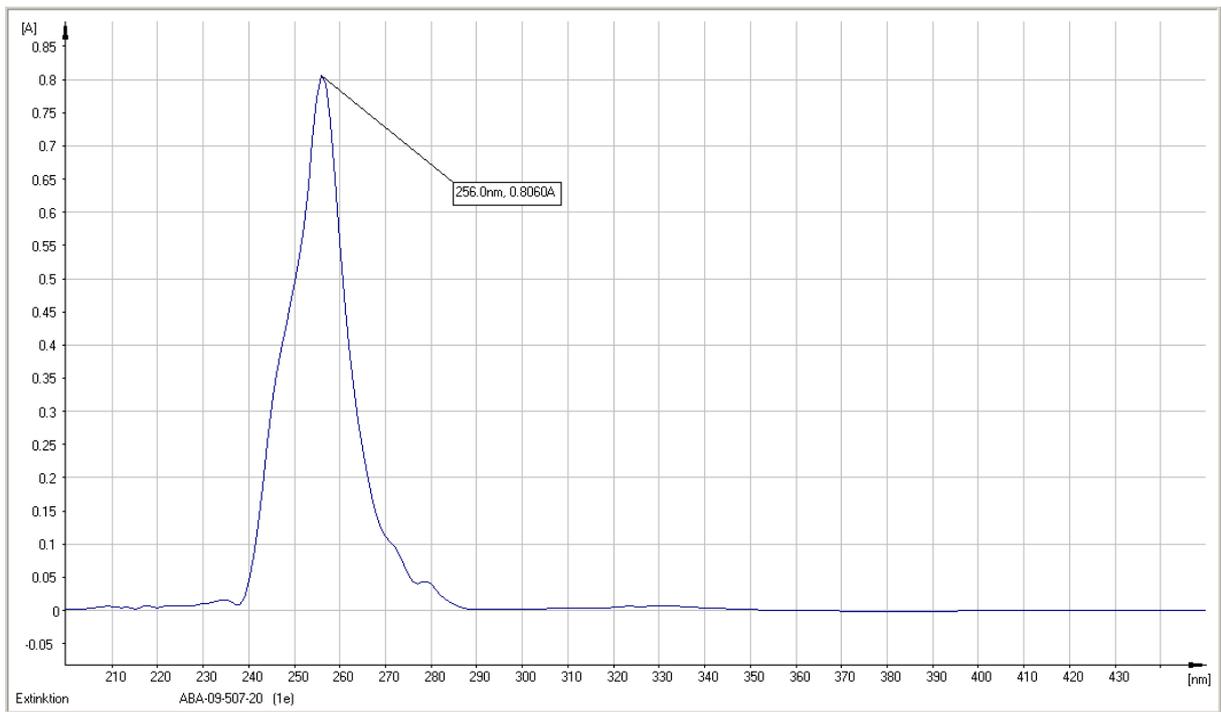
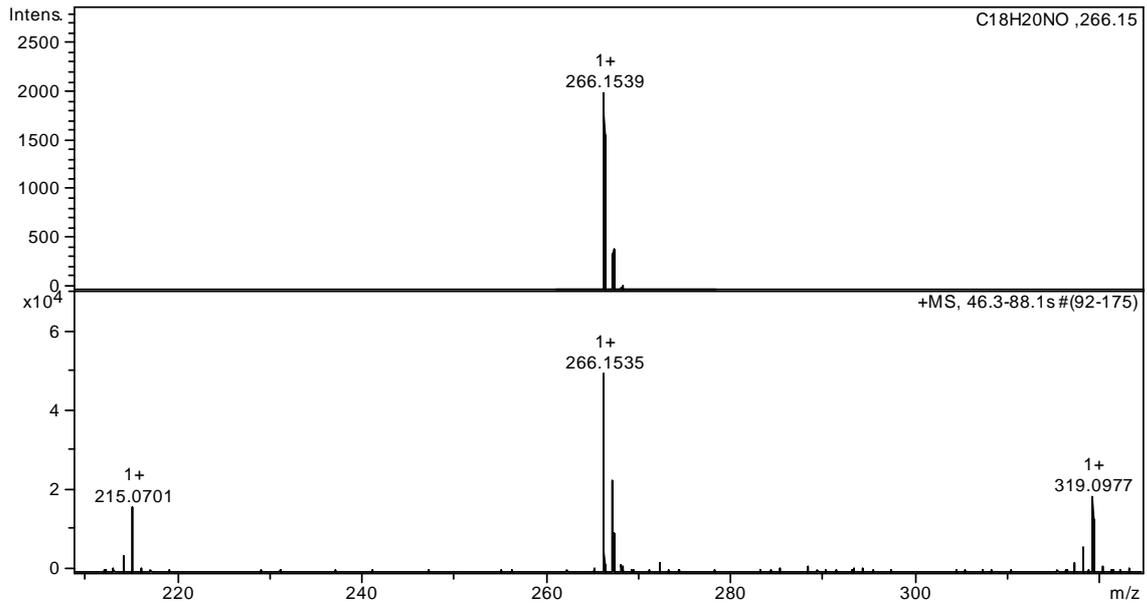
IR (FT-IR) $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3734 (w), 3649 (w), 3394 (w), 3059 (w), 3029 (w), 2947 (w), 2848 (w), 2794 (w), 2360 (w), 1950 (w), 1717 (w), 1597 (w), 1571 (w), 1488 (m), 1449 (m), 1403 (w), 1364 (w), 1325 (w), 1273 (m), 1190 (w), 1125 (w), 1084 (w), 1068 (m), 1026 (s), 970 (m), 938 (w), 916 (w), 876 (w), 837 (w), 809 (w), 788 (w), 754 (s), 727 (s), 716 (m), 690 (s).

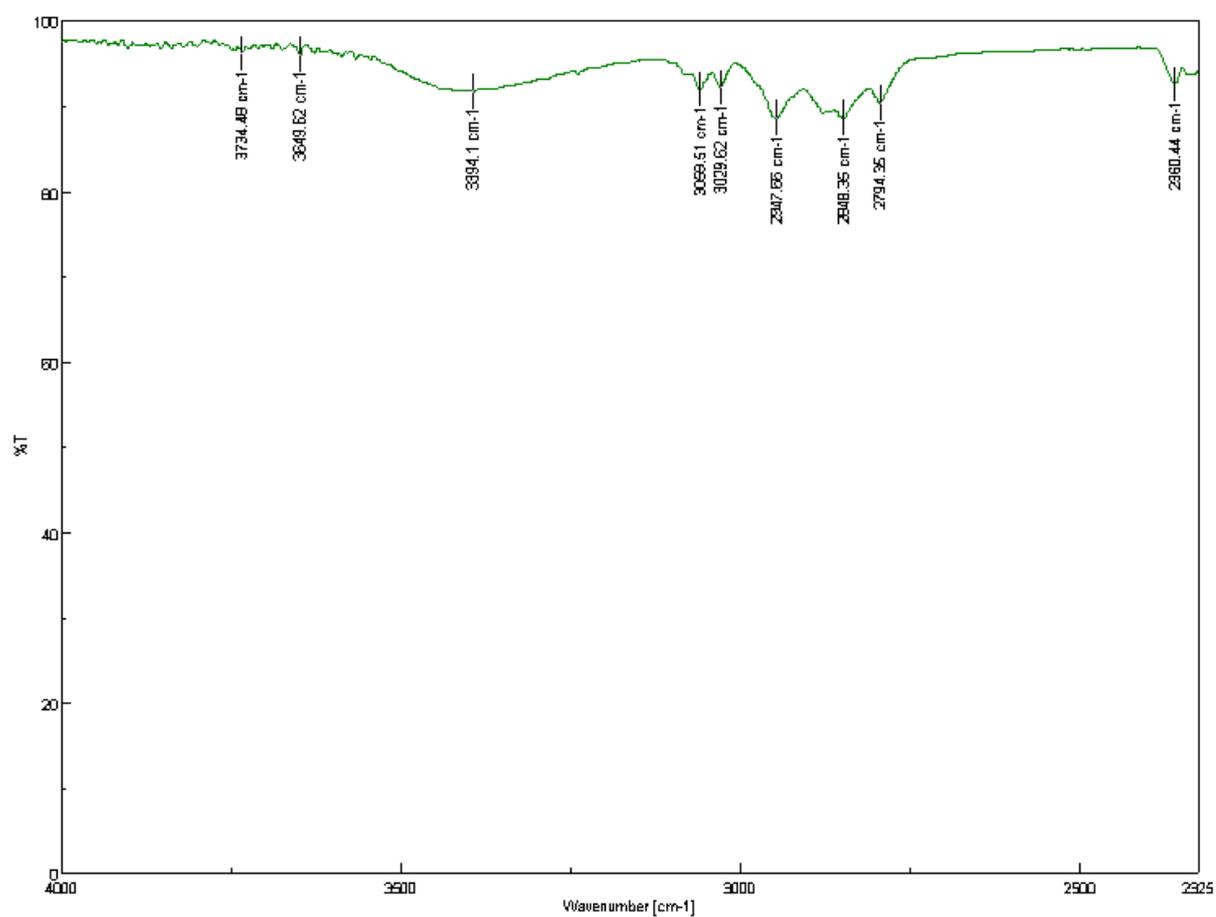
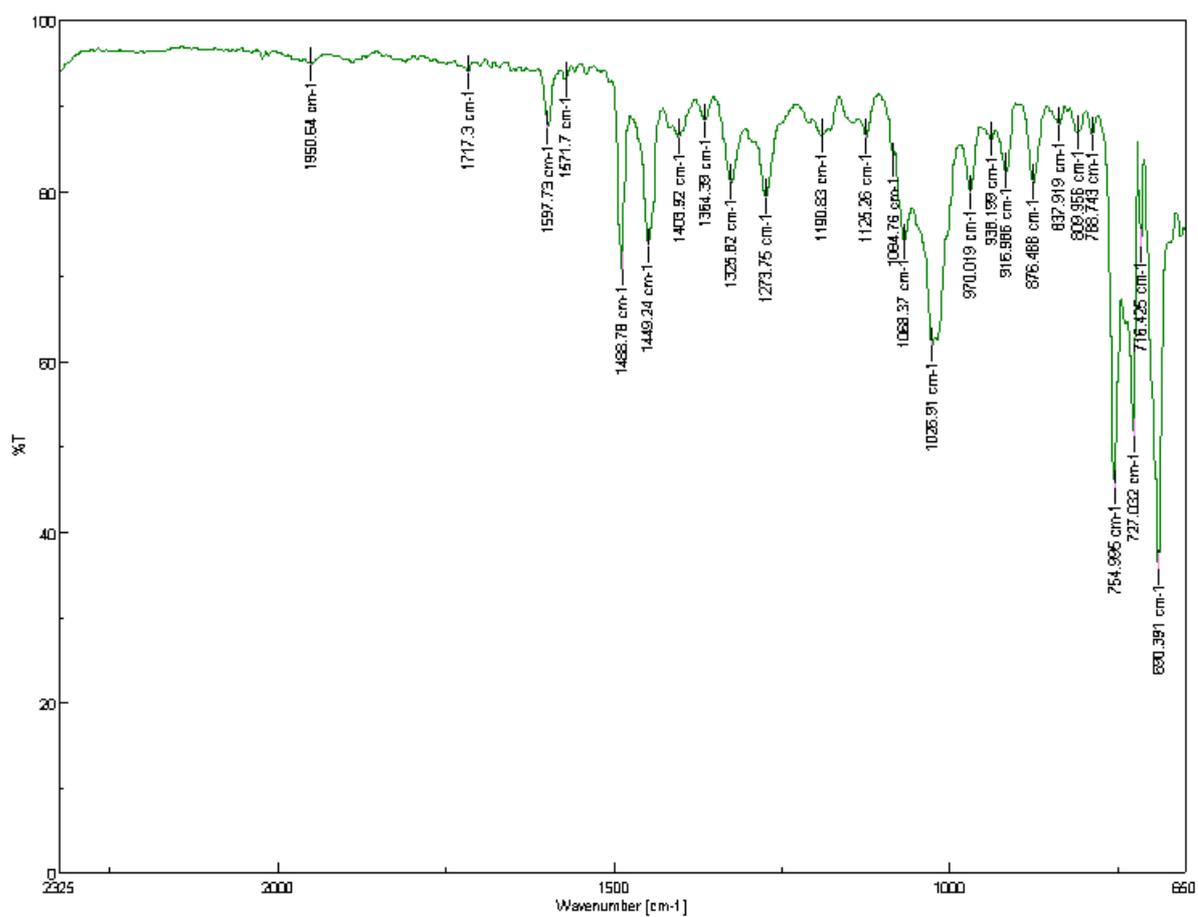
Raman (FT-Raman) $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 2220 (s), 1597 (s), 1489 (w), 1444 (w), 1246 (m), 1177 (m), 1157 (w), 1031 (m), 1002 (s), 973 (s), 760 (w), 620 (m), 529 (w), 379 (w), 241 (w), 95 (s).

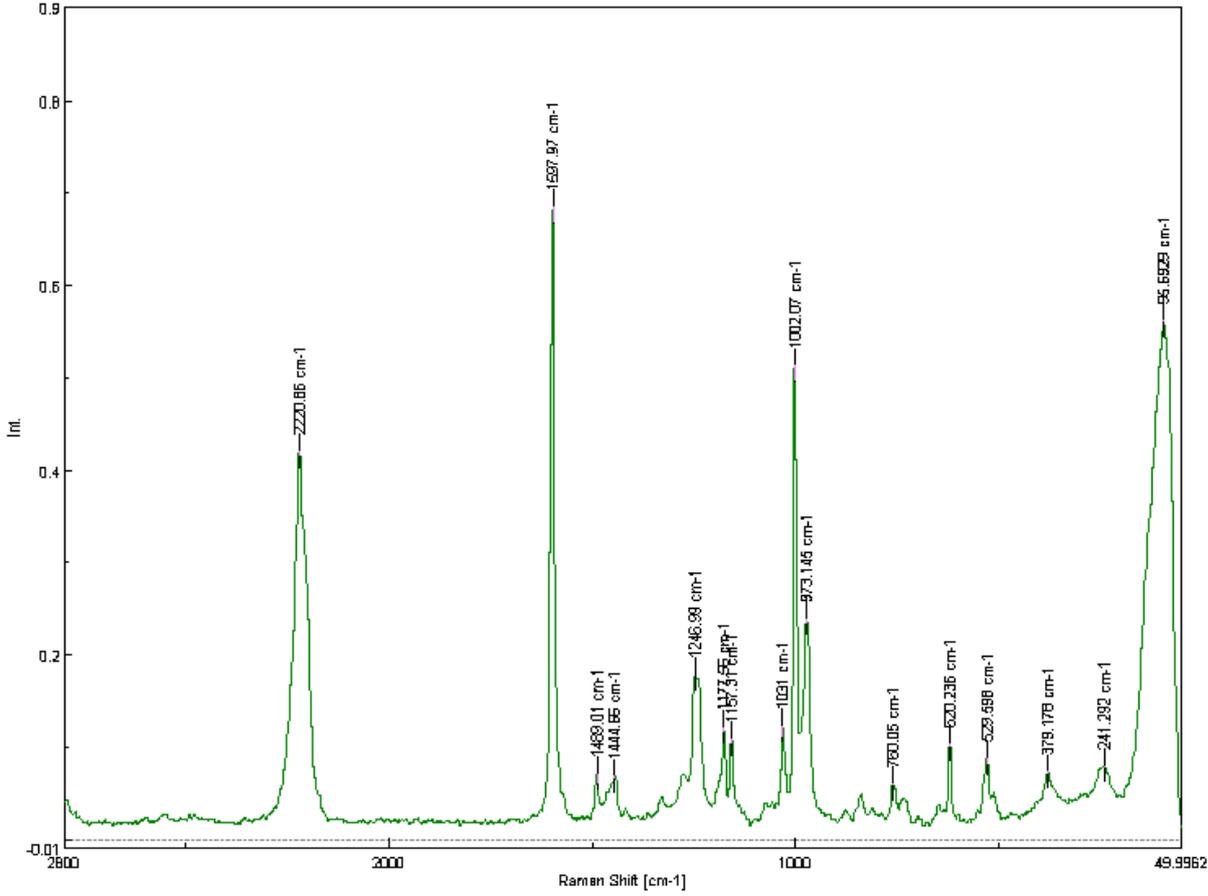
UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} : 256 nm.

HRMS (EI, Li-formate calibrant) calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}$ $[\text{MH}]^+$: 266.1539 found $[\text{MH}]^+$ 266.1535.

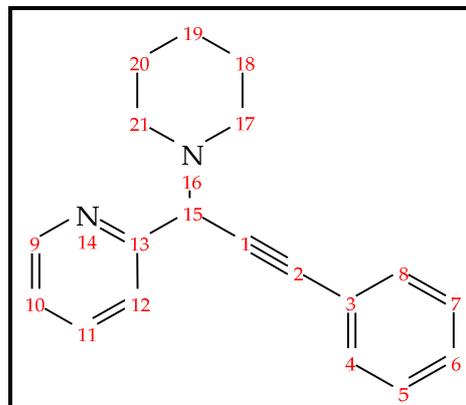








2-(3-Phenyl-1-piperidin-1-yl-prop-2-ynyl)-pyridine (144ba)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1.46-1.54 (m, 2H, CH₂), 1.66-1.75 (m, 4H, CH₂), 2.88-3.00 (m, 4H, CH₂), 6.25-6.34 (m, 1H, Pyridine-H), 6.38-6.49 (m, 1H, Pyridine-H), 6.60 (s, 1H, CH), 7.18-7.25 (m, 1H, Pyridine-H), 7.32-7.40 (m, 3H, ArH), 7.44-7.51 (m, 2H, ArH), 8.11 ppm (d, J = 7.22 Hz, 1H, Pyridine-H).

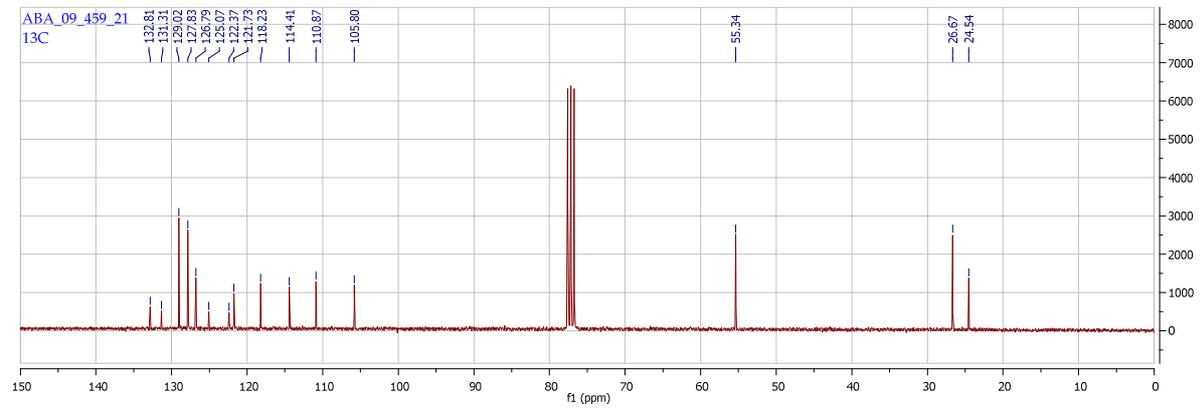
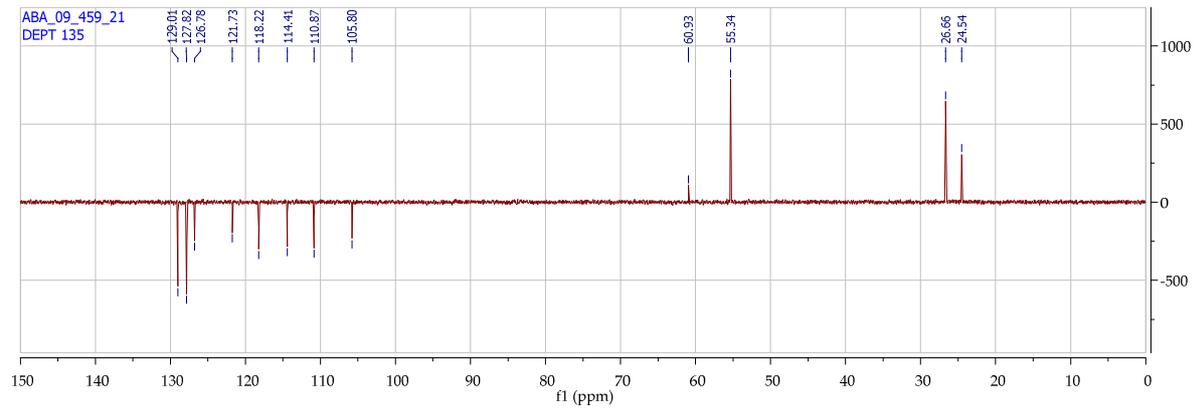
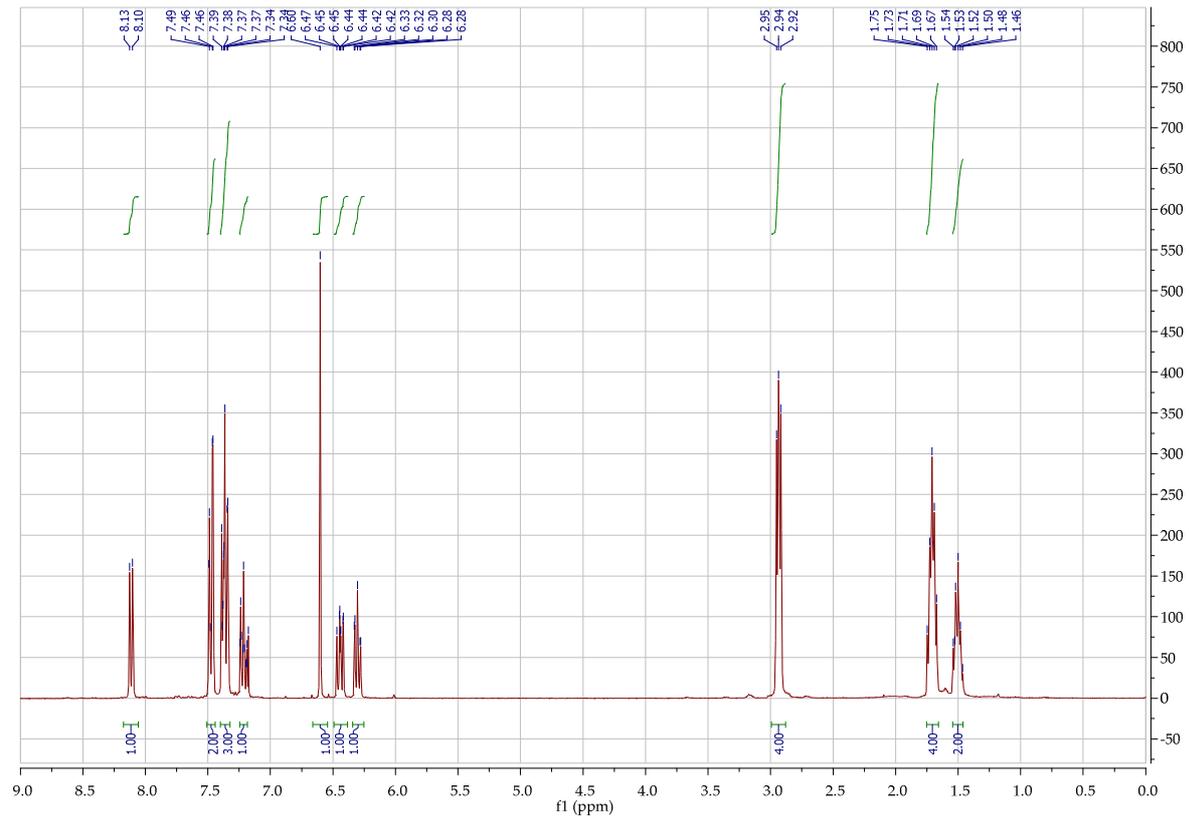
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 24.5 (CH₂), = 26.6 (CH₂), 55.3 (CH₂), 60.4 (CH), 105.8 (Pyridine CH), 110.8 (Pyridine CH), 114.4 (Ar C), 118.2 (Ar CH), 121.9 (Ar CH), 122.3 (alkyne C), 125.0 (alkyne C), 126.7 (Pyridine CH), 127.8 (Pyridine CH), 129.0 (Ar CH), 131.3 (Ar C), 132.8 ppm (Pyridine C).

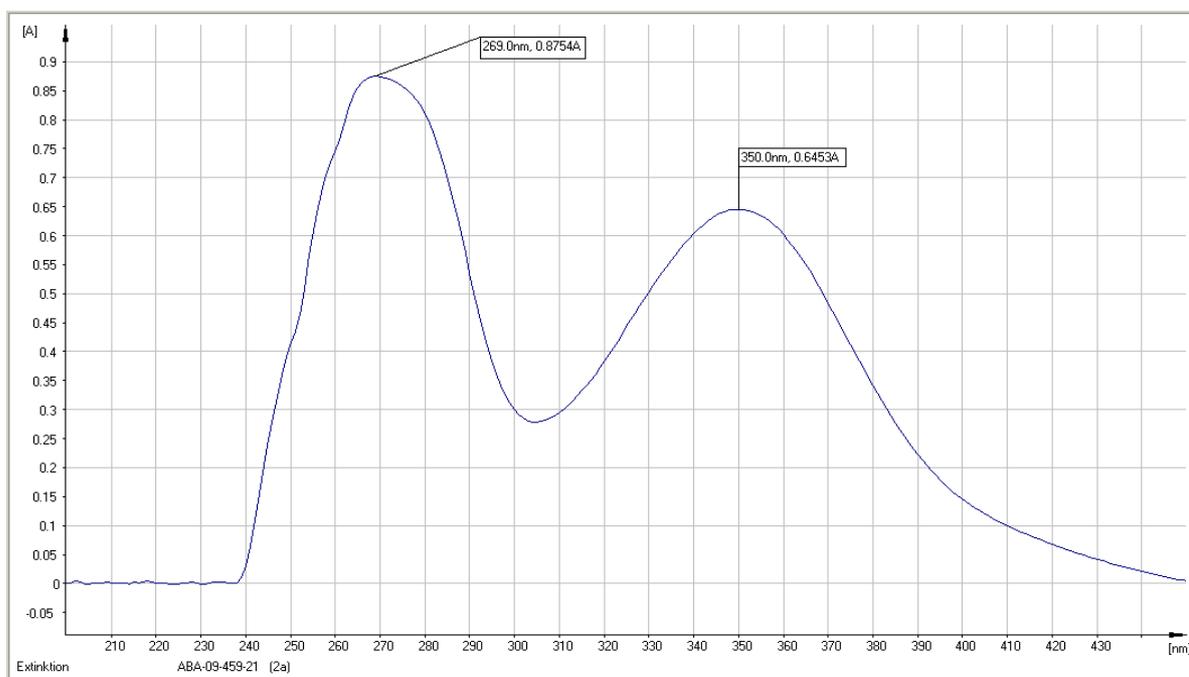
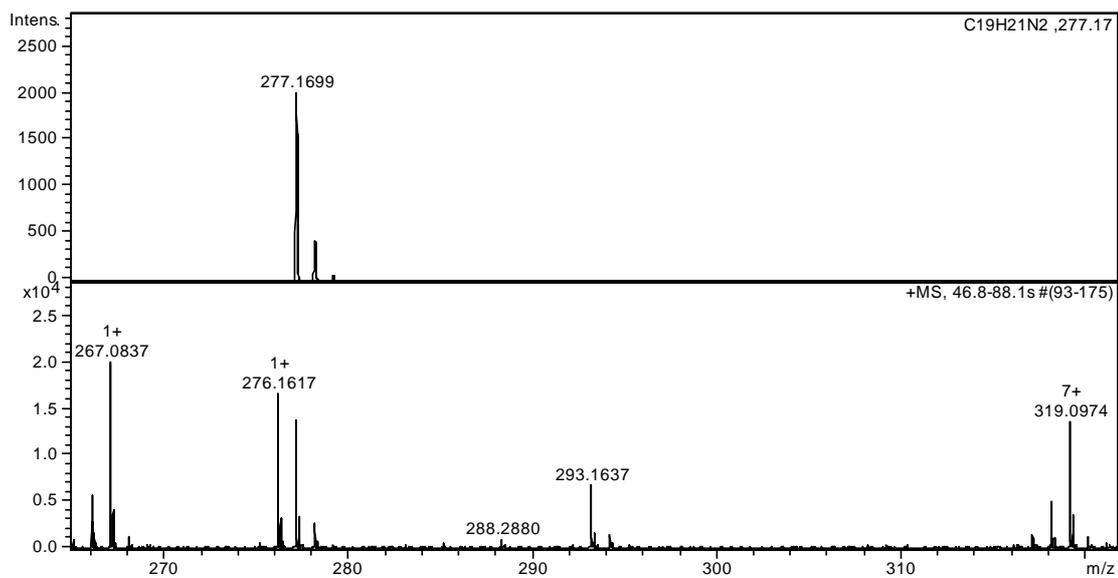
IR (FT-IR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3062 (w), 2930 (s), 2850 (w), 2786 (w), 2735 (w), 2161 (w), 1888 (w), 1752 (w), 1627 (w), 1597 (m), 1551 (m), 1509 (s), 1467 (m), 1450 (m), 1426 (s), 1375 (m), 1345 (s), 1301 (s), 1268 (m), 1251 (m), 1226 (m), 1195 (m), 1163 (w), 1146 (m), 1125 (m), 1111 (m), 1084 (m), 1071 (m), 1059 (m), 1035 (m), 1013 (s), 1000 (m), 938 (m), 909 (w), 890 (m), 859 (w), 814 (m), 770 (s), 754 (s), 733 (s), 718 (s), 697 (s), 668 (s).

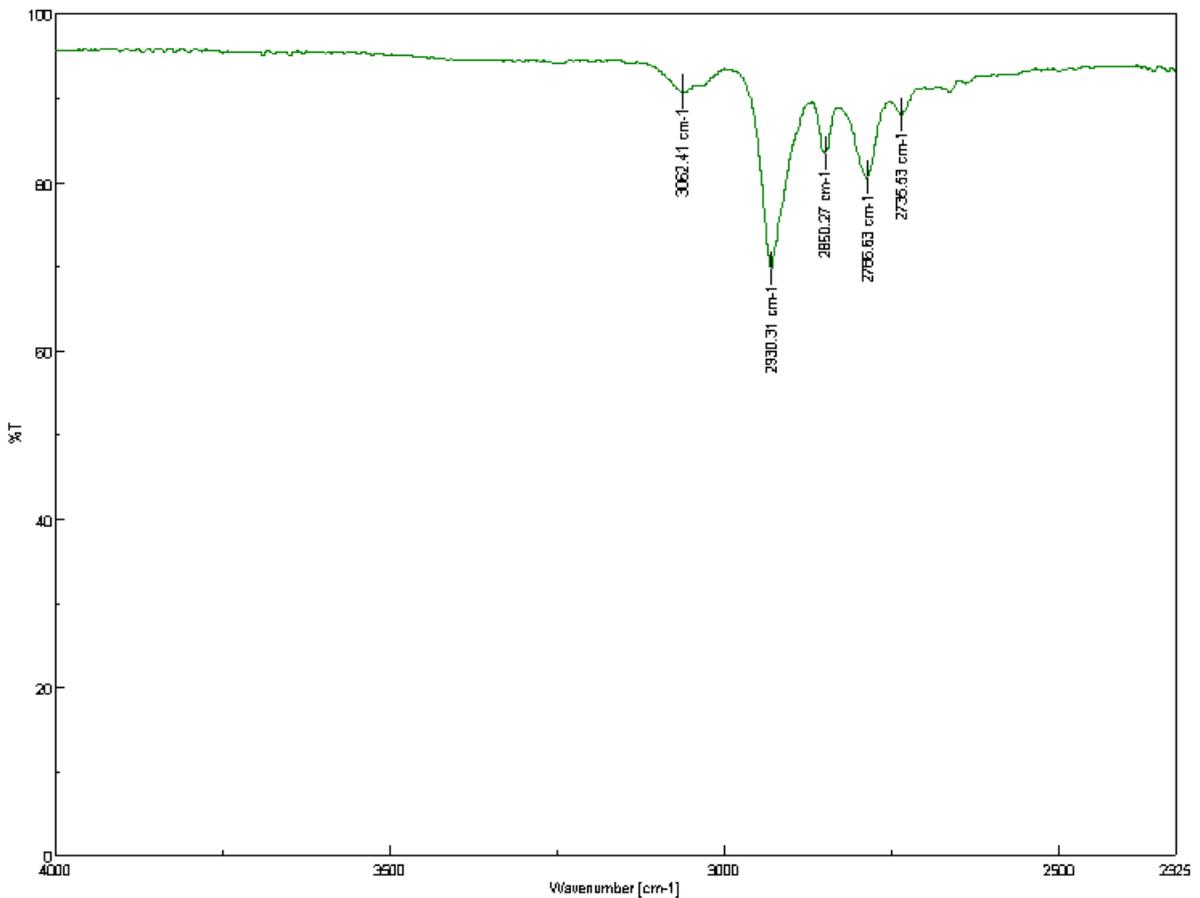
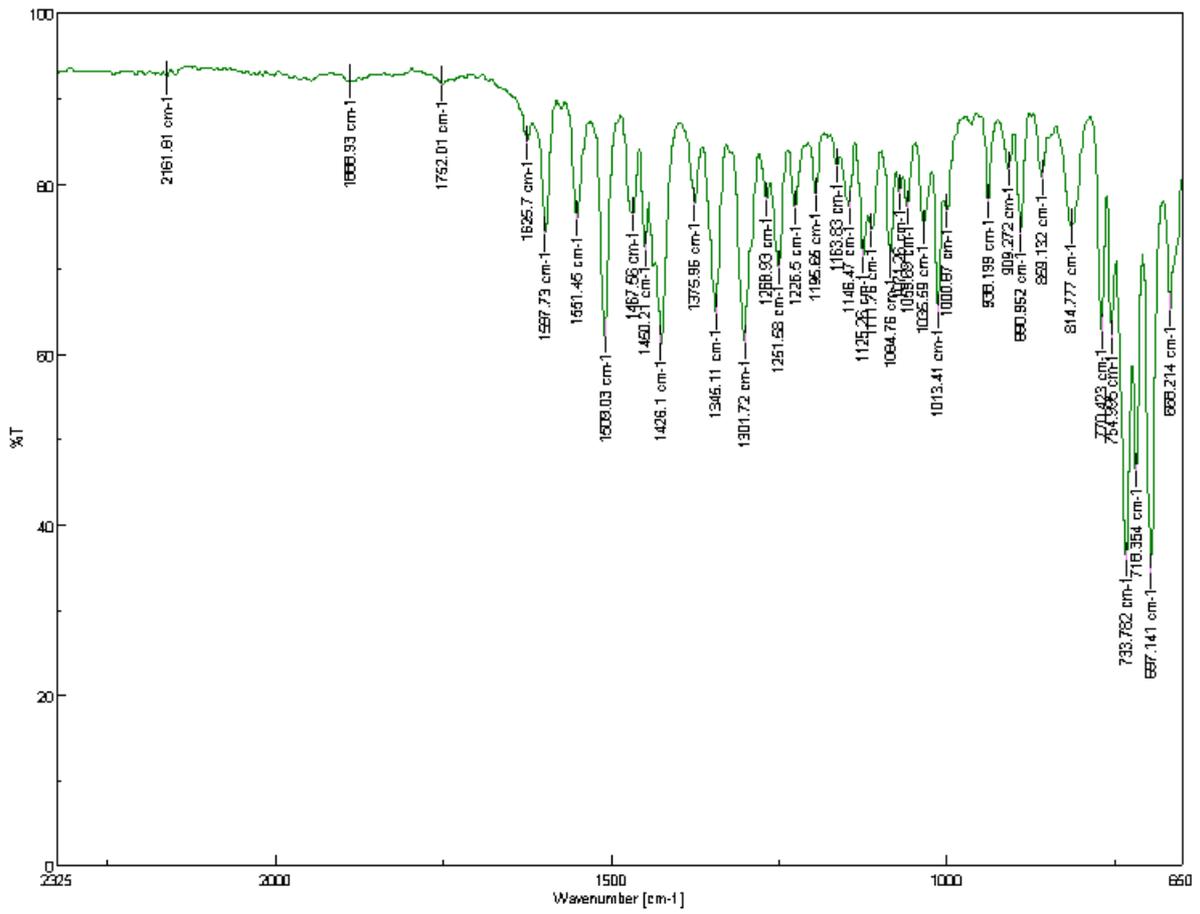
Raman (FT-Raman) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2229 (w), 1597 (s), 1500 (w), 1443 (w), 1381 (w), 1299 (w), 1249 (w), 1176 (w), 1157 (w), 1073 (w), 1036 (w), 1000 (m), 974 (w), 776 (w), 753 (w), 622 (w), 80 (m).

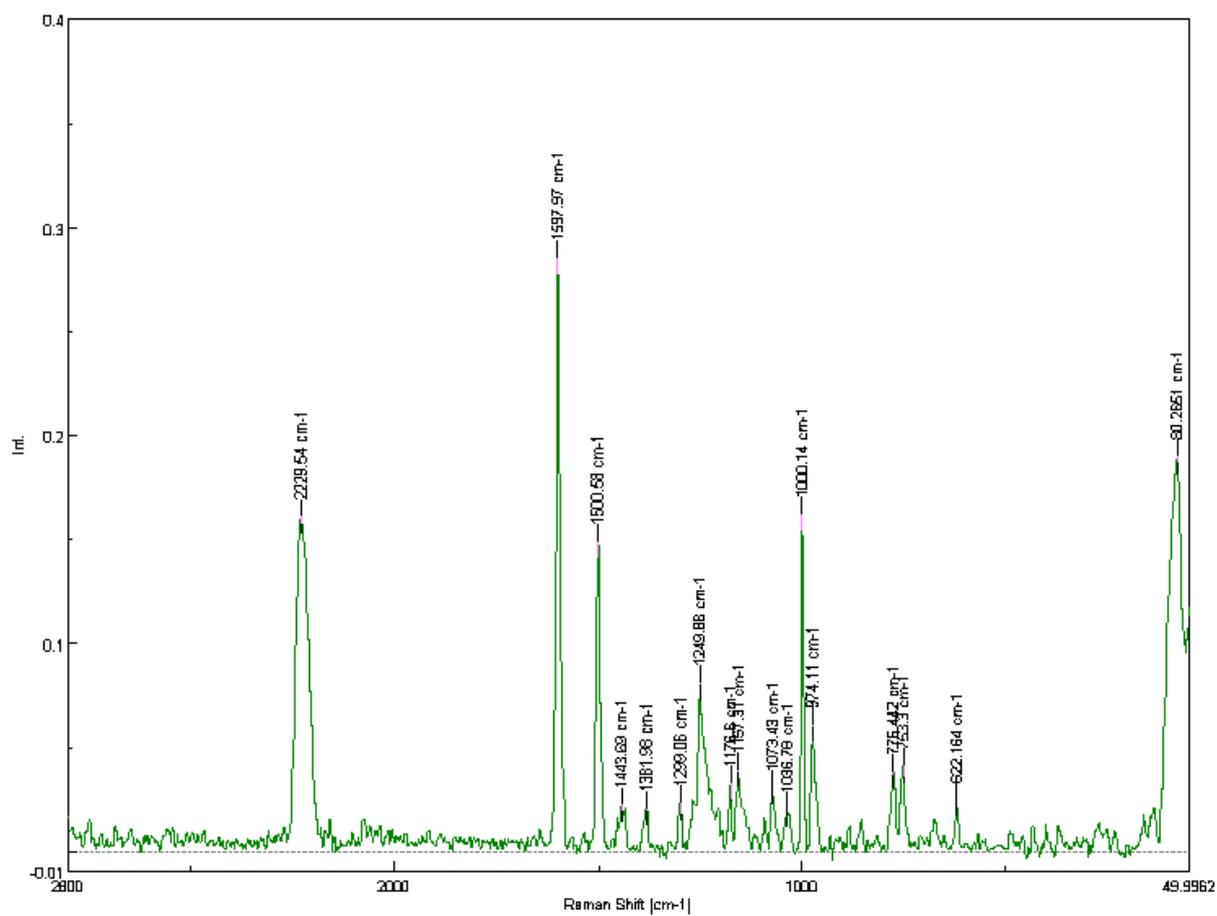
UV-Vis (CHCl₃) λ_{max} : 269 nm, 350 nm.

HRMS (EI, Li-formate calibrant) calcd. for C₁₉H₂₁N₂ [MH]⁺: 277.1699 found [MH]⁺ 276.1617.

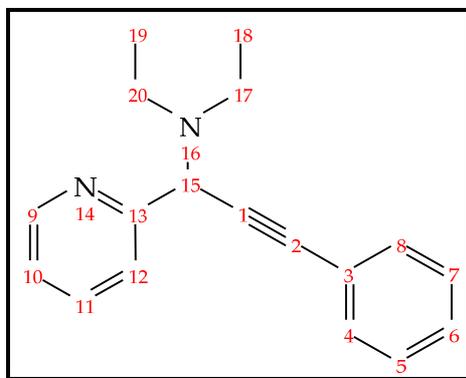








Diethyl-(3-phenyl-1-pyridin-2-yl-prop-2-ynyl)-amine (144bb)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1.03 (t, J = 7.10 Hz, 6H, CH₃), 3.07 (dd, J = 6.7 Hz, J = 13.6 Hz, 4H, CH₂), 6.33-6.45 (m, 1H, Pyridine-H), 6.46-6.65 (m, 1H, Pyridine-H), 6.74 (s, 1H, CH), 7.30 (t, J = 7.3 Hz, 1H, Pyridine-H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 3H, ArH), 7.57 (d, J = 7.4 Hz, 2H, ArH), 8.20 ppm (d, J = 7.0 Hz, 1H, Pyridine-H).

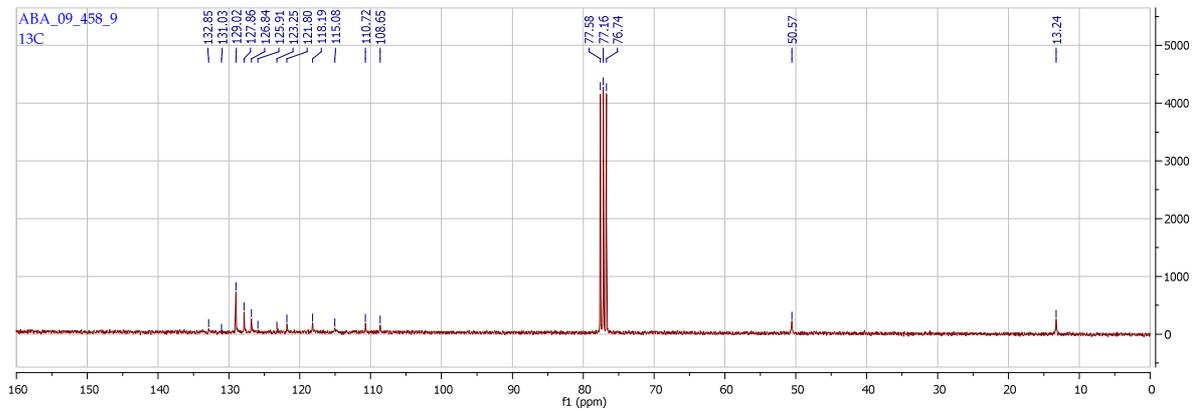
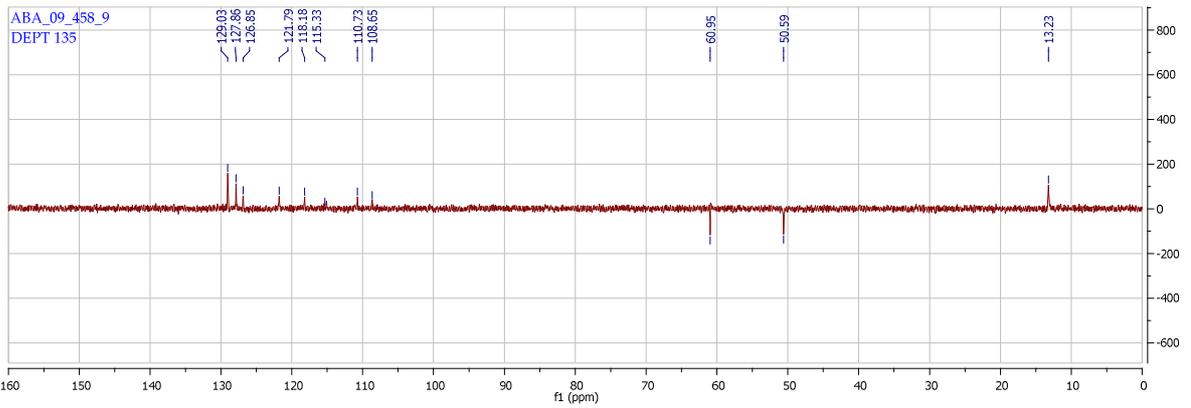
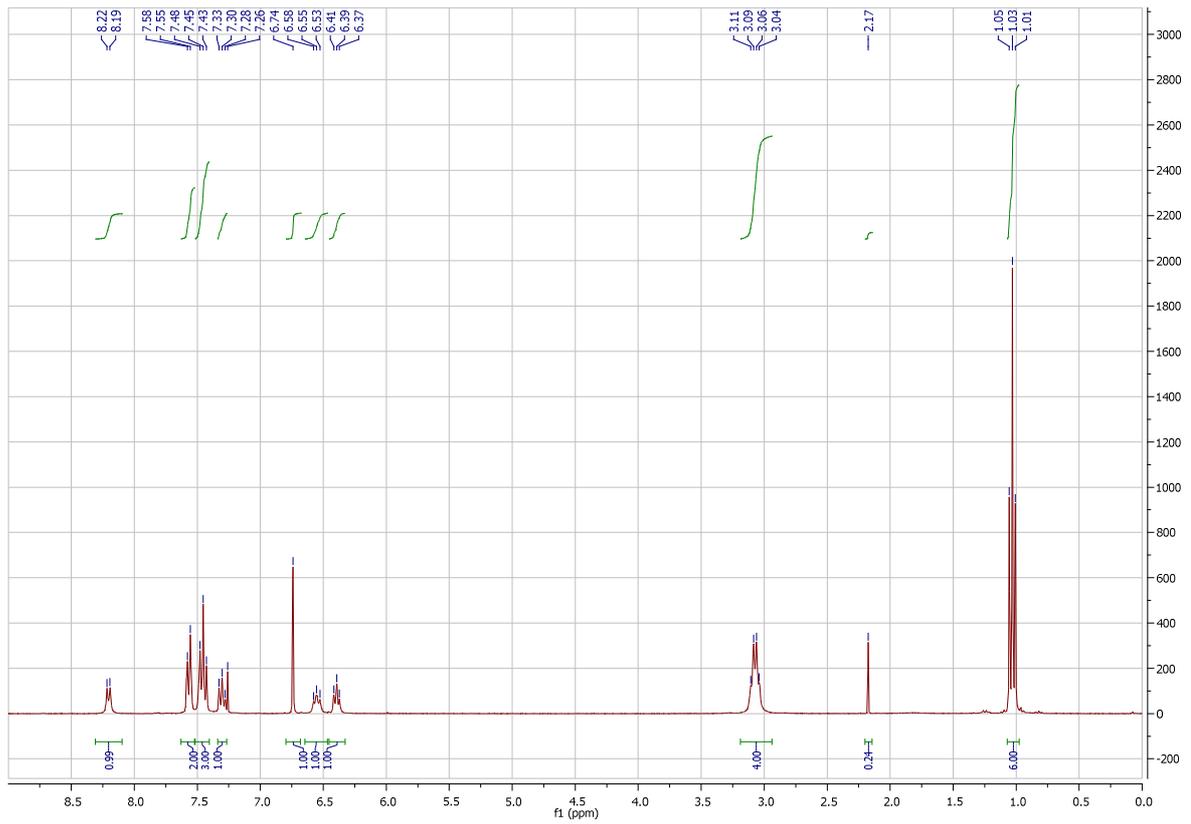
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 13.2 (CH₃), 55.3 (CH₂), 60.9 (CH), 108.6 (Pyridine CH), 110.7 (Pyridine CH), 115.0 (Ar CH), 118.1 (Ar CH), 121.9 (Ar CH), 123.1 (alkyne C), 125.9 (alkyne C), 126.8 (Pyridine CH), 127.8 (Pyridine CH), 129.0 (Ar CH), 130.9 (Ar C), 132.8 ppm (Pyridine C).

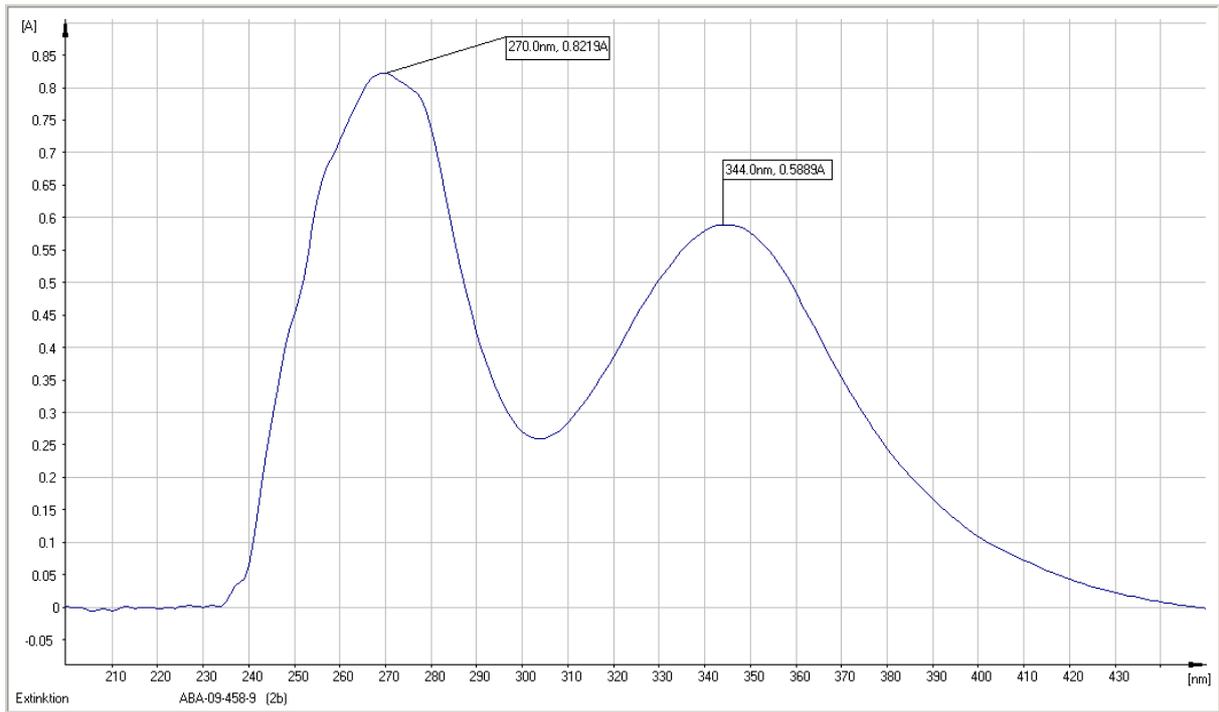
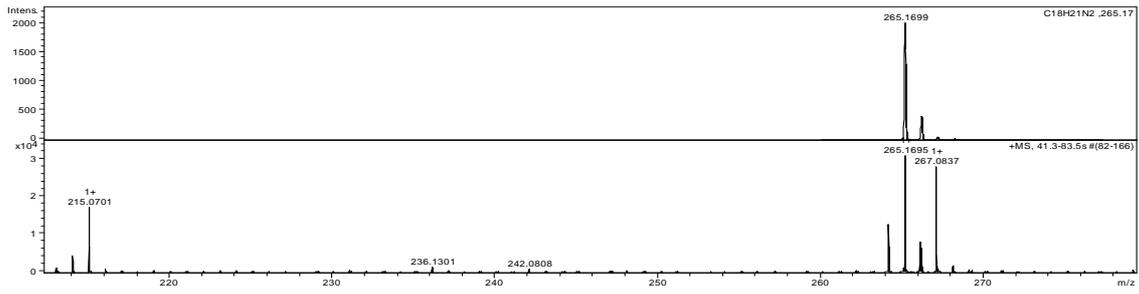
IR (FT-IR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3064 (w), 2966 (m), 2929 (w), 2867 (w), 2817 (w), 2362 (w), 2164 (w), 1950 (w), 1890 (w), 1757 (w), 1626 (w), 1600 (m), 1550 (w), 1510 (s), 1473 (m), 1441 (m), 1424 (m), 1375 (m), 1341 (s), 1300 (s), 1250 (m), 1209 (w), 1170 (m), 1127 (m), 1085 (m), 1071 (s), 1029 (w), 997 (m), 971 (w), 937 (w), 909 (w), 863 (w), 818 (m), 770 (s), 754 (s), 741 (s), 727 (s), 717 (s), 697 (s), 670 (m).

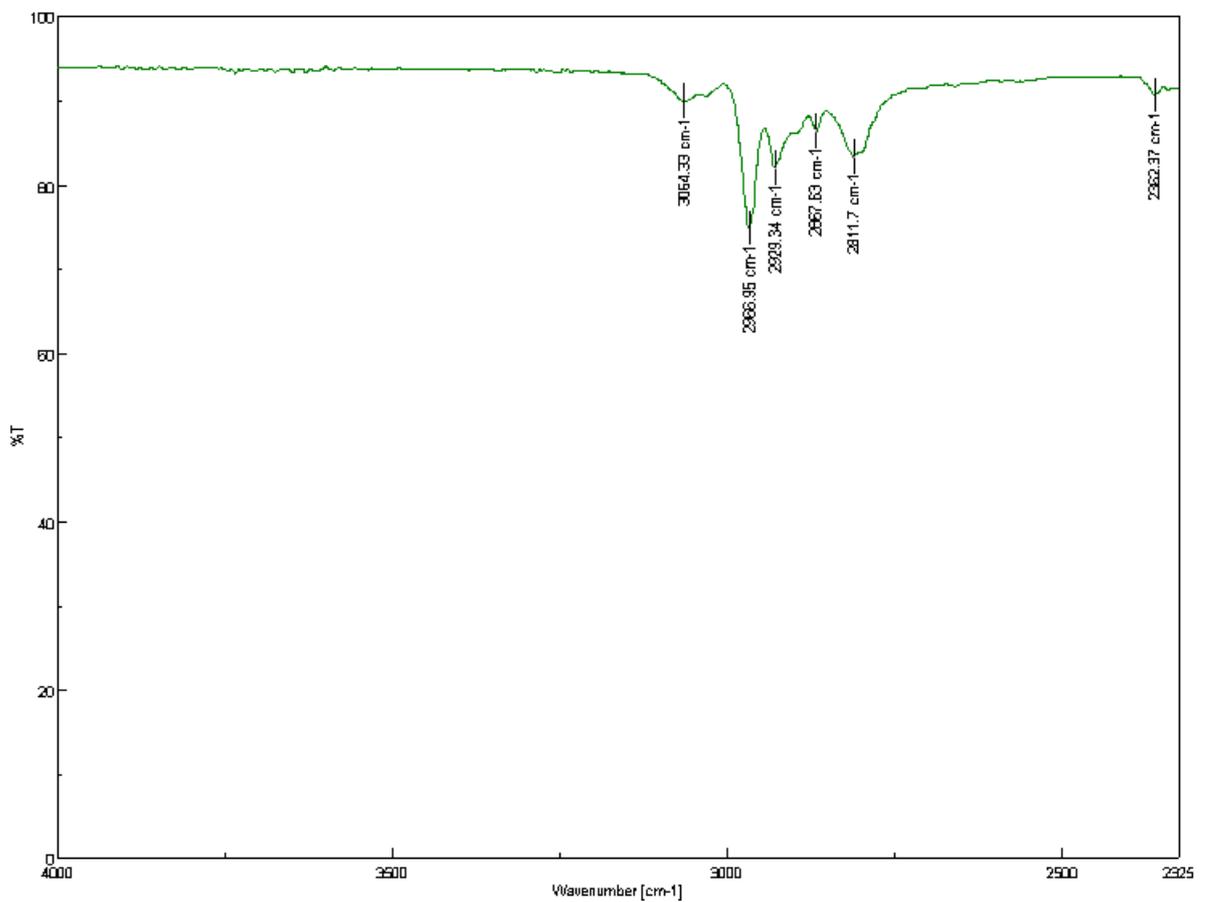
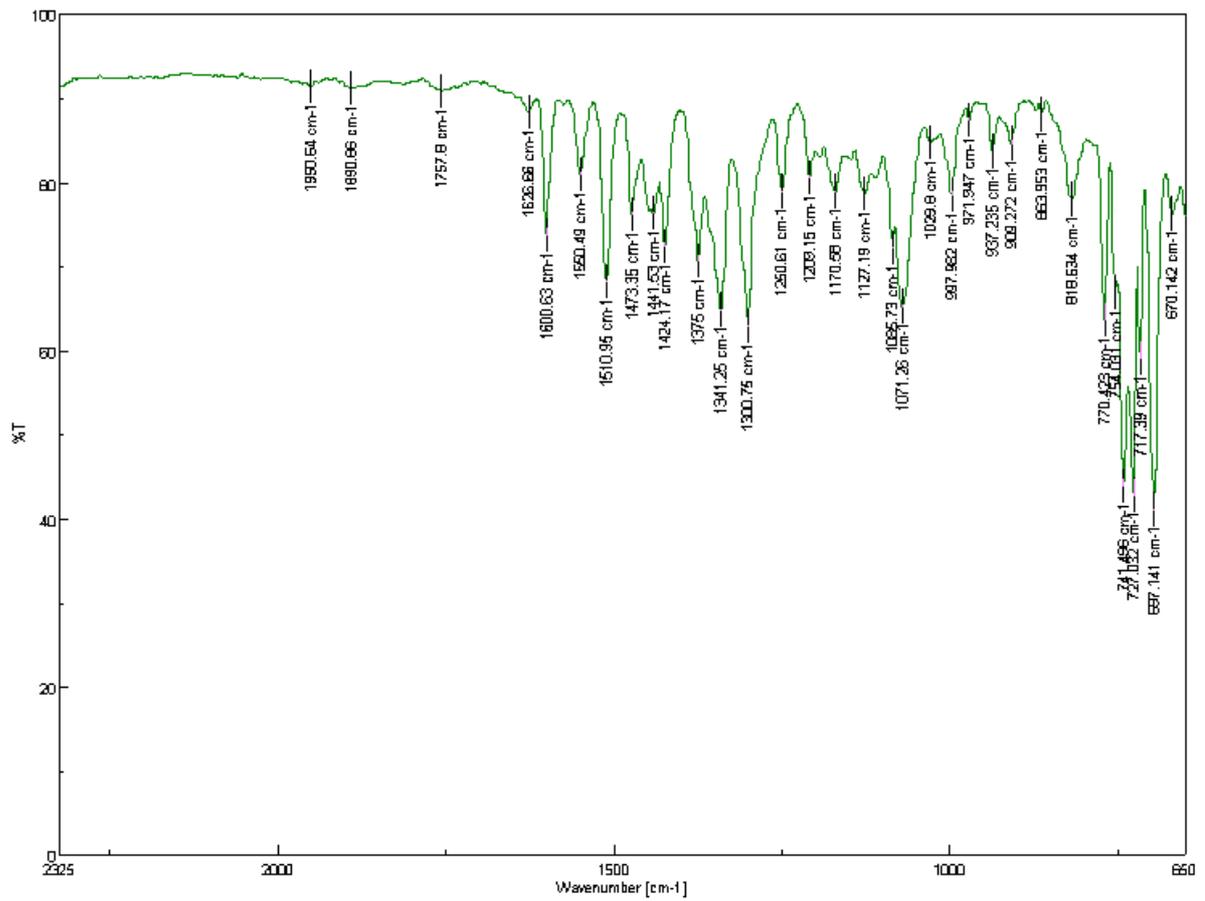
Raman (FT-Raman) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2220 (m), 1634 (w), 1597 (s), 1501 (m), 1470 (m), 1386 (w), 1250 (w), 1176 (w), 1156 (w), 1075 (w), 1000 (m), 973 (w), 884 (w), 752 (w), 619 (w), 530 (w), 330 (w), 211 (w), 140 (w), 114 (w), 72 (s).

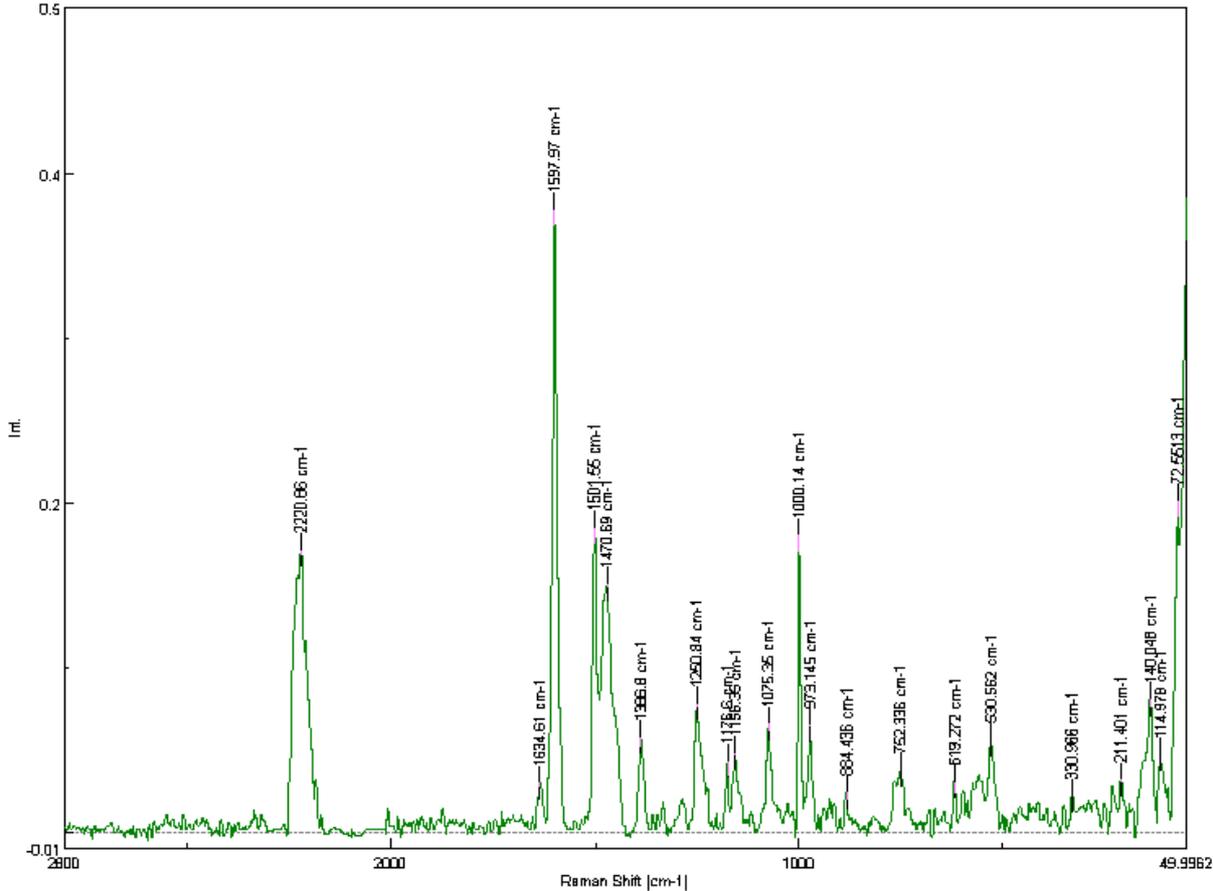
UV-Vis (CHCl₃) λ_{\max} : 270 nm, 344 nm.

HRMS (EI, Li-formate calibrant) calcd. for C₁₈H₂₁N₂ [MH]⁺: 265.1699 found [MH]⁺ 265.1695.



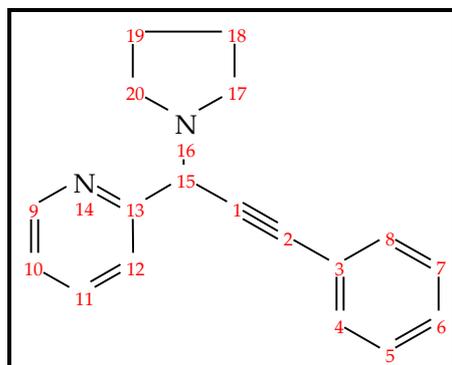






2-(3-Phenyl-1-pyrrolidin-1-yl-prop-2-ynyl)-pyridine

(144bc)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1.17-1.31 (m, 2H, CH₂), 1.75-2.00 (m, 4H, CH₂), 3.51-3.76 (m, 2H, CH₂), 5.87 (s, 1H, CH), 7.28-7.40 (m, 6H, Pyridine-H, ArH), 7.74-7.87(m, 2H, ArH), 8.68-8.72 ppm (m, 1H, Pyridine-H).

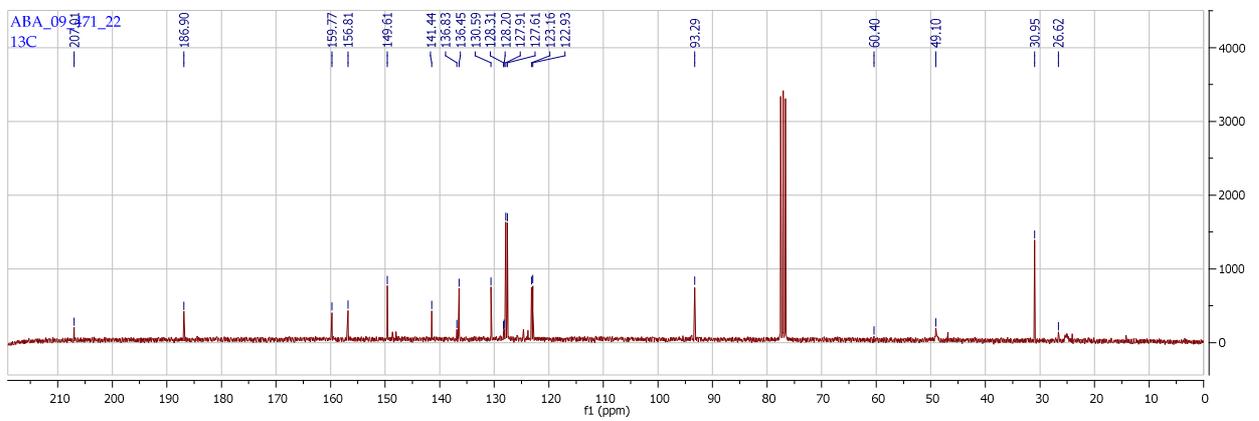
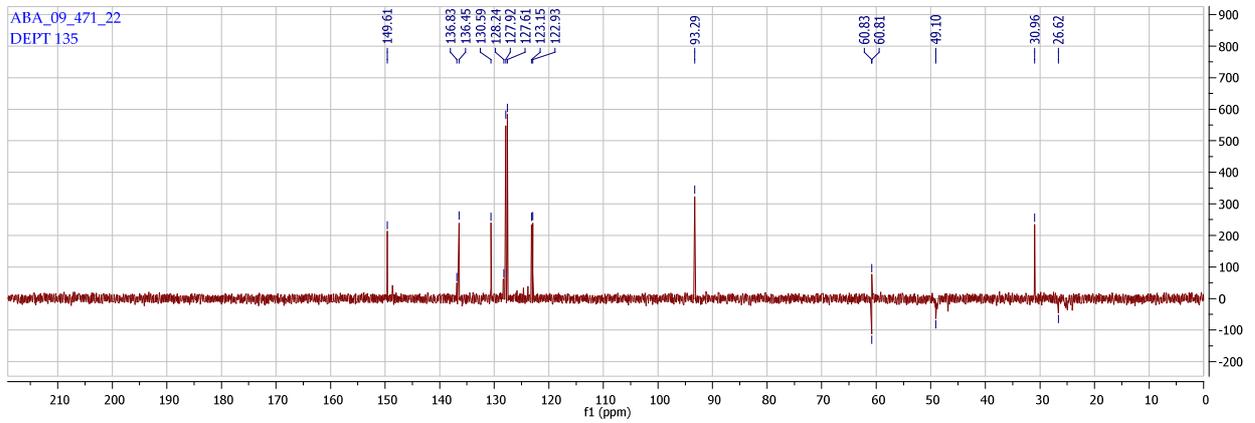
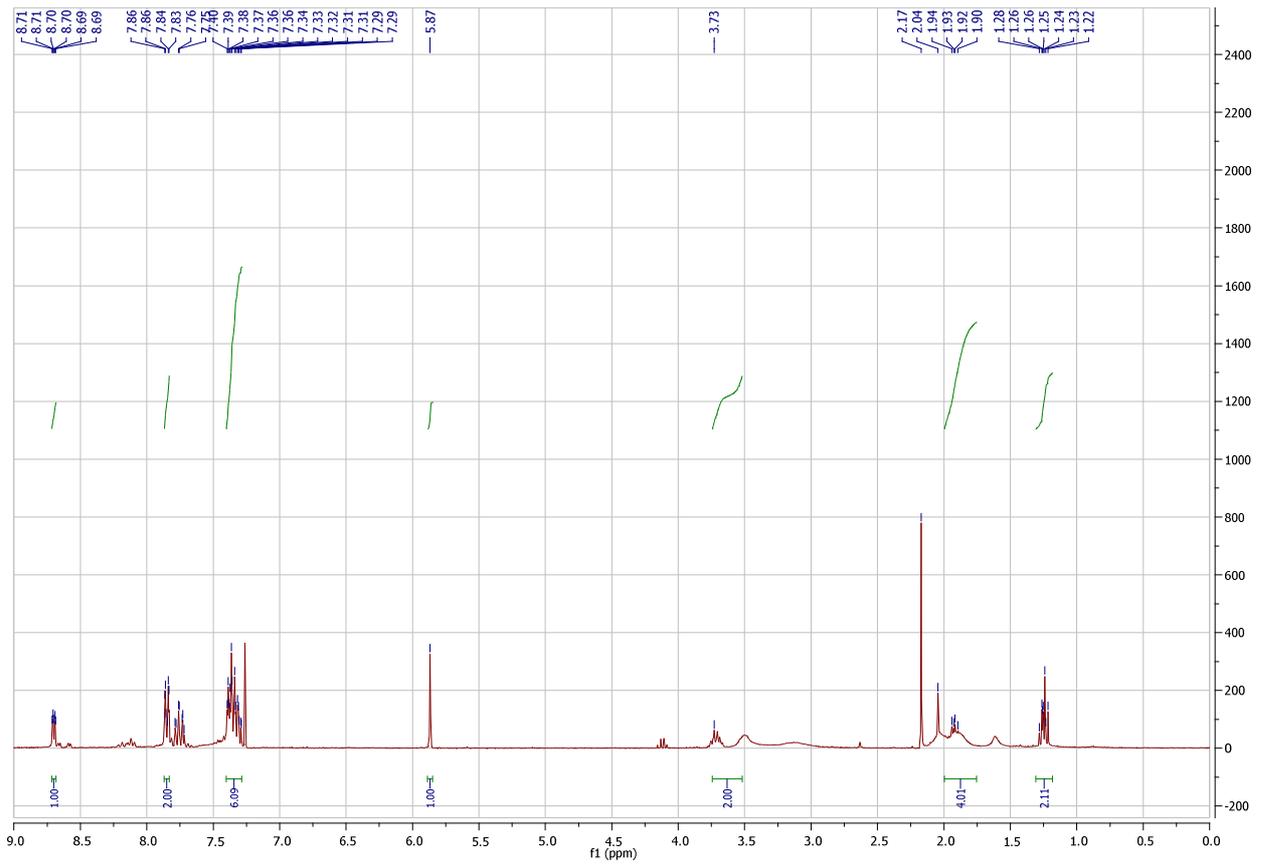
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 24.5 (CH₂), = 26.6 (CH₂), 49.1 (CH₂), 93.2 (CH), 121.9 (Ar CH), 122.3 (alkyne C), 125.0 (alkyne C), 127.6 (Pyridine CH), 127.9 (Pyridine CH), 130.5 (Ar CH), 136.4 (Ar CH), 136.8 (Ar CH), 141.4 (alkyne C), 149.6 (Ar CH), 156.8 (Ar C), 159.7 ppm (Pyridine C).

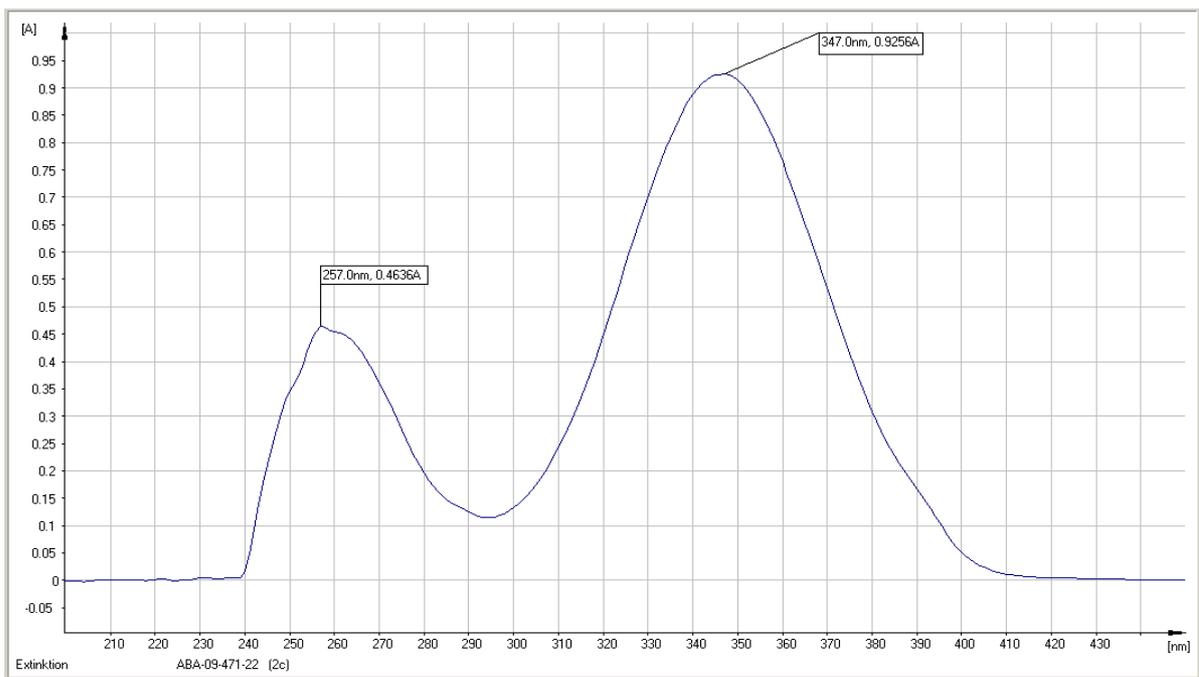
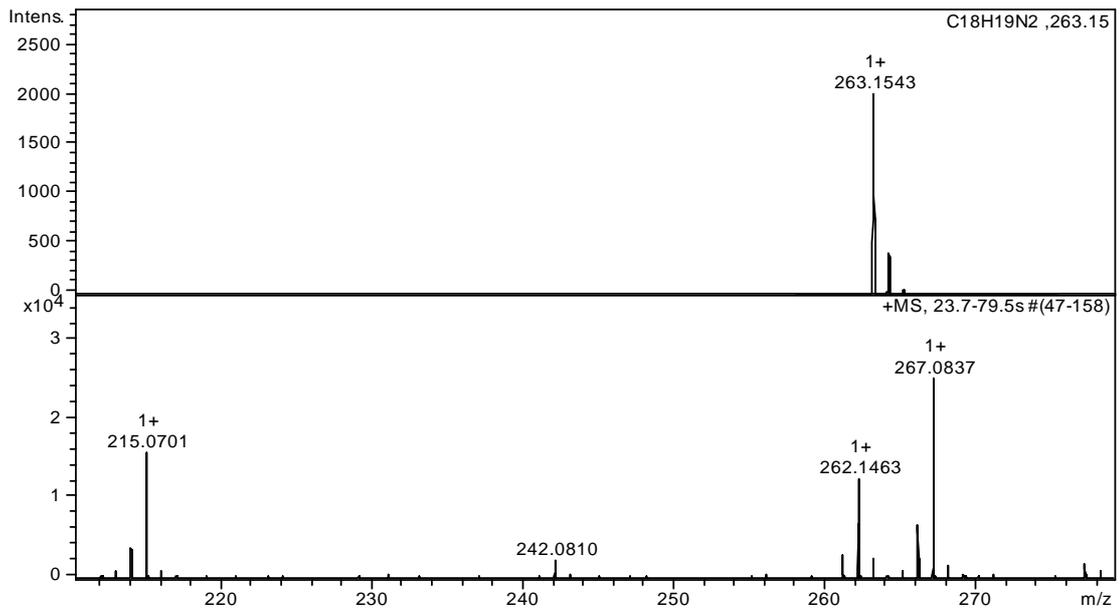
IR (FT-IR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3053 (w), 2968 (w), 2871 (w), 2266 (w), 2159 (w), 1968 (w), 1910 (w), 1801 (w), 1732 (w), 1710 (w), 1625 (s), 1590 (m), 1574 (m), 1565 (m), 1547 (s), 1516 (s), 1473 (s), 1454 (s), 1442 (s), 1417 (s), 1391 (s), 1331 (s), 1297 (m), 1211 (s), 1178 (s), 1111 (w), 1088 (m), 1078 (m), 1054 (s), 1024 (m), 993 (m), 958 (w), 935 (s), 872 (w), 862 (w), 849 (w), 791 (s), 760 (s), 750 (s), 721 (s), 711 (s), 696 (s), 679 (s).

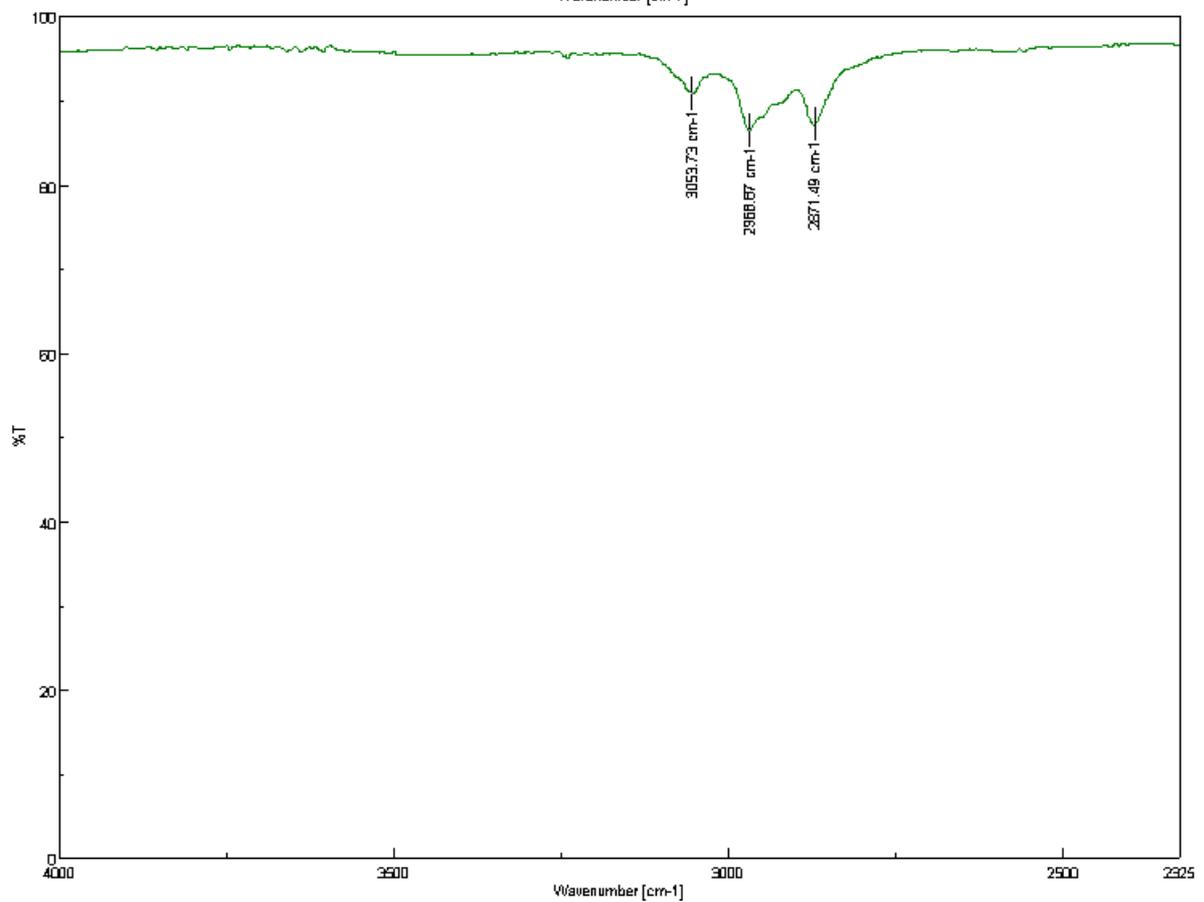
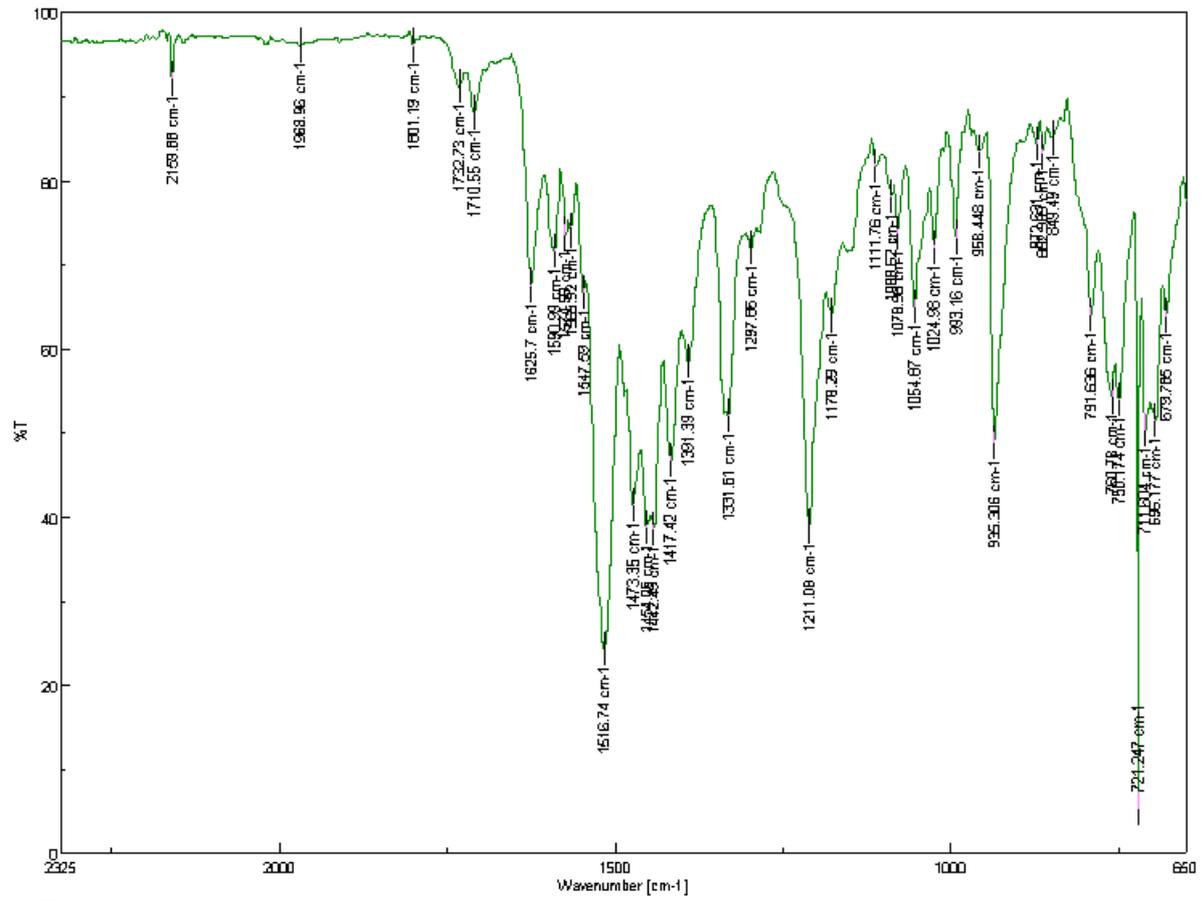
Raman (FT-Raman) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2331 (w), 2305 (w), 2221 (s), 2208 (m), 2185 (w), 2008 (w), 1597 (s), 1501 (m), 1445 (w), 1386 (w), 1250 (w), 1176 (w), 1157 (w), 1072 (w), 1000 (m), 976 (w), 901 (w), 756 (w), 622 (w), 587 (w), 532 (w), 374 (w), 208 (w), 114 (m), 79 (s), 65 (s).

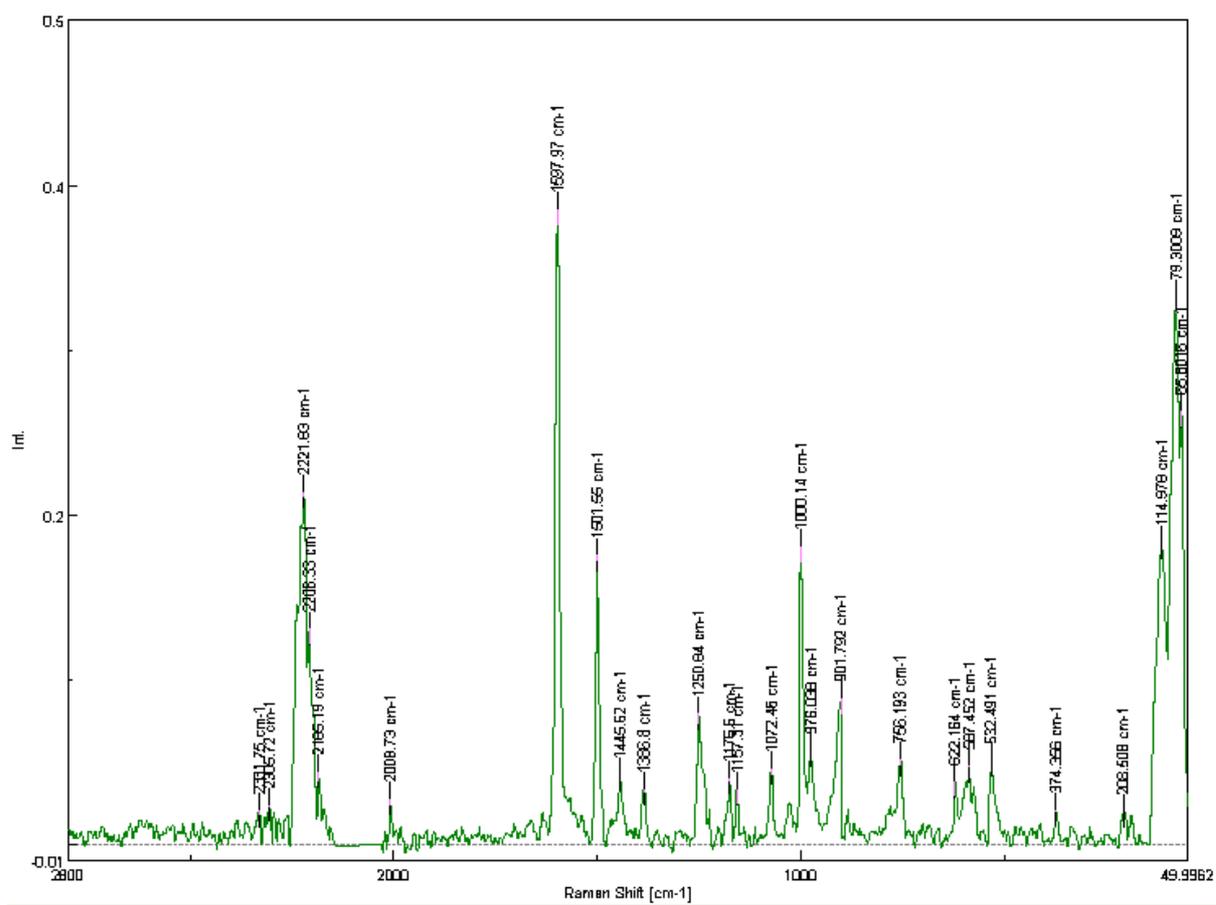
UV-Vis (CHCl₃) λ_{max} : 257 nm, 347 nm.

HRMS (EI, Li-formate calibrant) calcd. for C₁₈H₂₉N₂ [MH]⁺: 263.1543 found [MH]⁺ 262.1463.

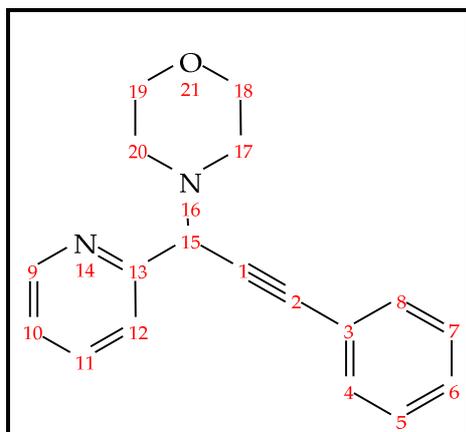








4-(3-Phenyl-1-pyridin-2-yl-prop-2-ynyl)-morpholine (144bd)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 3.06 (s, 4H, CH₂), 3.89-3.95 (m, 4H, CH₂), 6.42 (t, J = 6.4, 1H, Pyridine-H), 6.57 (t, J = 6.4, 1H, Pyridine-H), 6.71 (s, 1H, CH), 7.32 (t, J = 7.1 Hz, 1H, Pyridine-H), 7.45 (dd, J = 4.5 Hz, J = 12.5 Hz, 3H, ArH), 7.56 (d, J = 7.4 Hz, 2H, ArH), 8.20 ppm (d, J = 7.0 Hz, 1H, Pyridine-H).

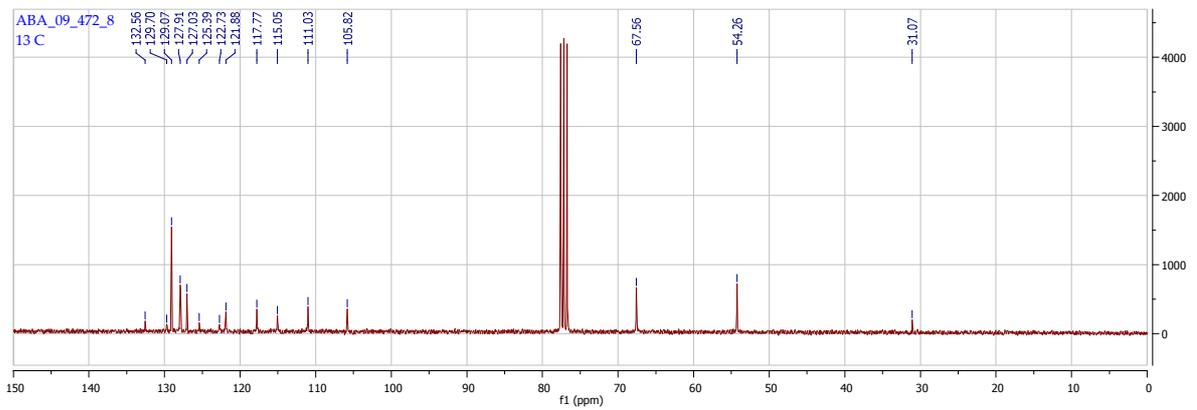
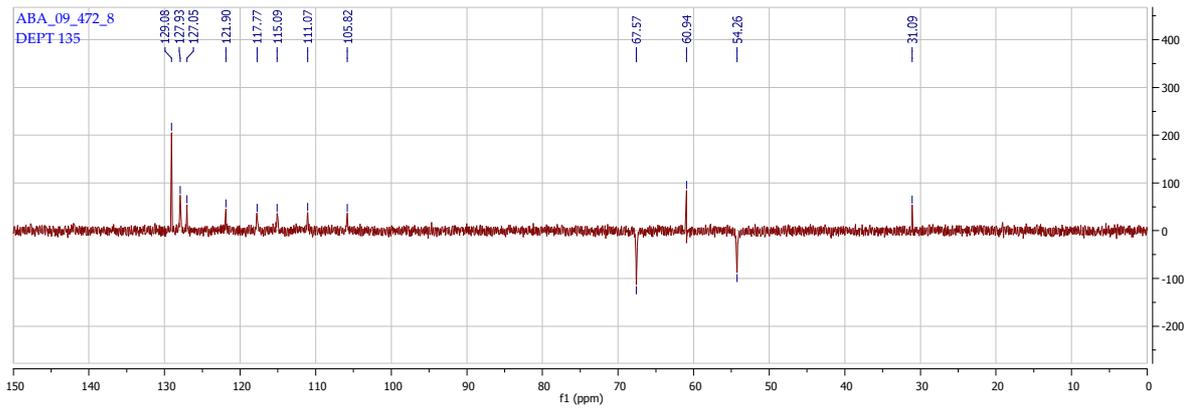
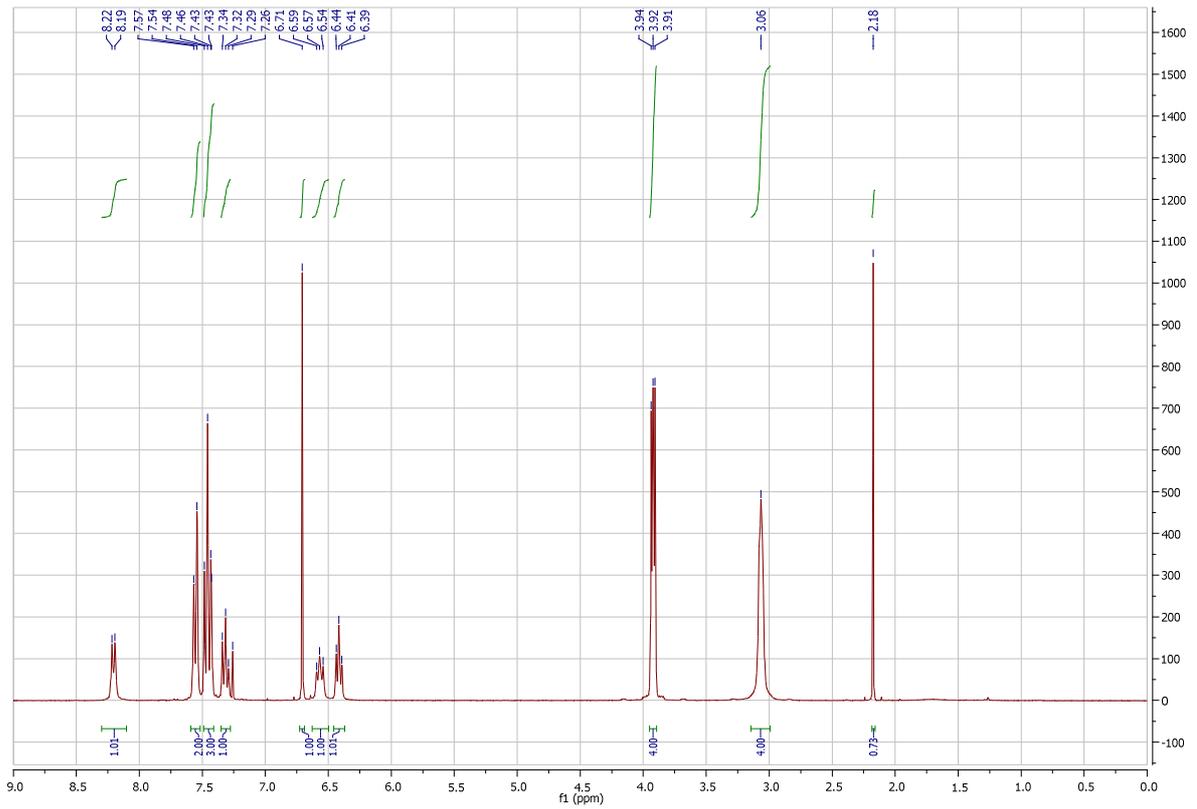
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 54.2 (CH₂), 60.4 (CH), 67.5 (CH₂), 105.8 (Pyridine CH), 111.0 (Pyridine CH), 115.0 (Ar C), 117.7 (Ar CH), 121.9 (Ar CH), 122.7 (alkyne C), 125.3 (alkyne C), 127.0 (Pyridine CH), 127.9 (Pyridine CH), 129.0 (Ar CH), 129.7 (Ar C), 132.5 ppm (Pyridine C).

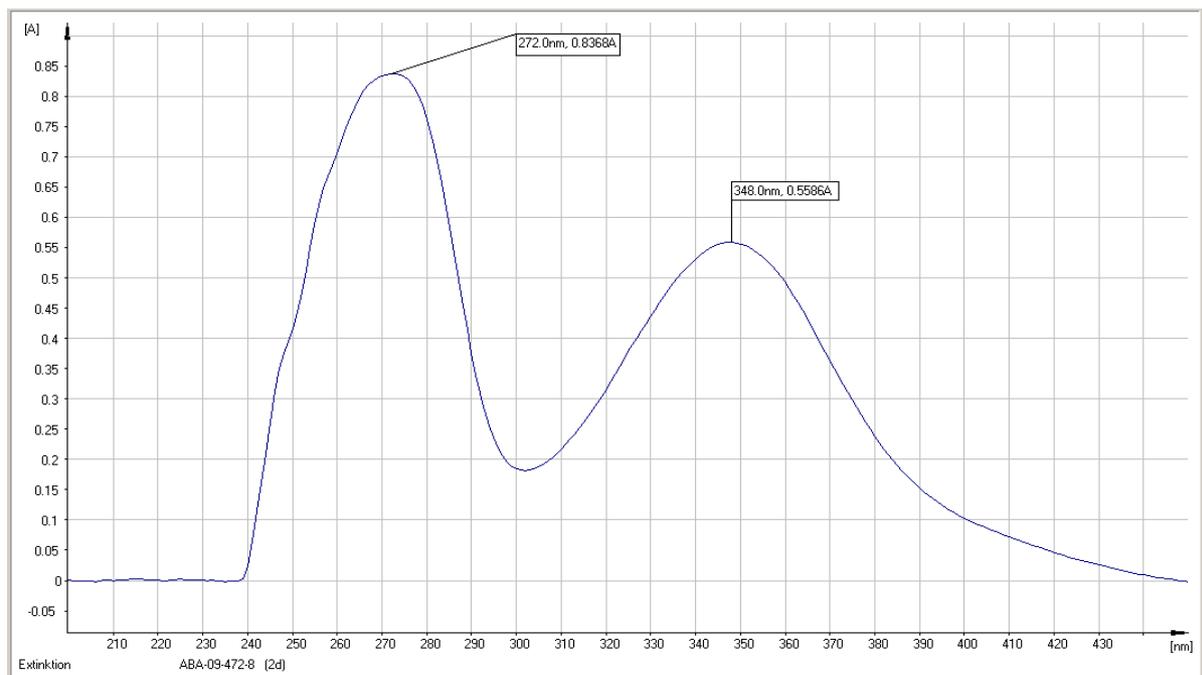
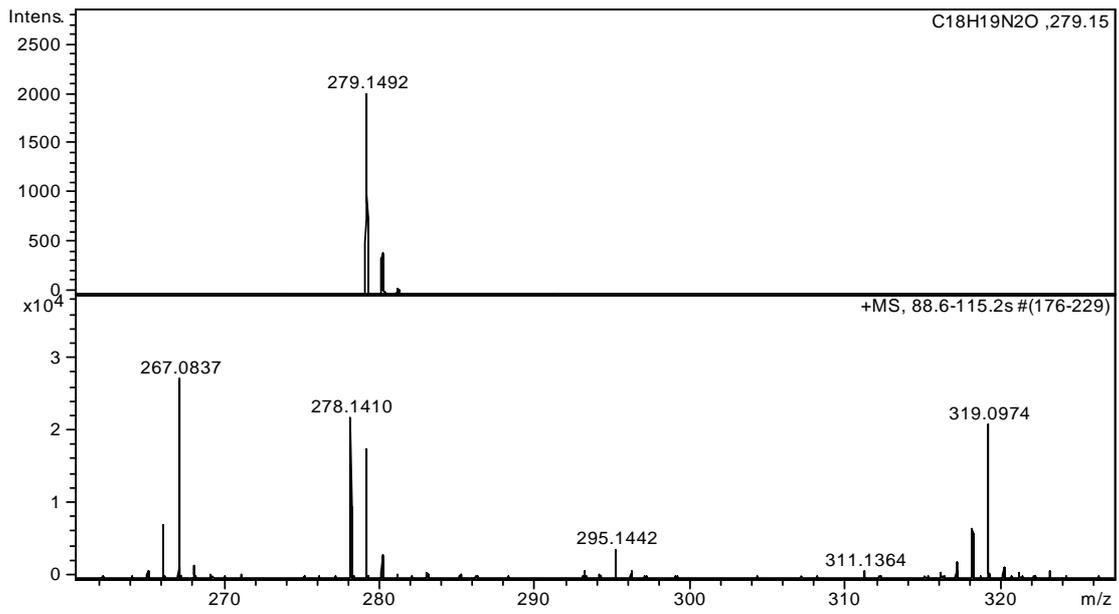
IR (FT-IR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3061 (w), 2954 (w), 2887 (w), 2850 (w), 2810 (w), 2753 (w), 2680 (w), 2309 (w), 2159 (w), 2022 (w), 1953 (w), 1712 (w), 1660 (w), 1625 (w), 1598 (m), 1551 (m), 1509 (s), 1472 (m), 1449 (m), 1426 (s), 1369 (w), 1347 (s), 1301 (s), 1279 (m), 1259 (s), 1218 (w), 1202 (w), 1171 (w), 1112 (s), 1088 (m), 1069 (m), 1033 (s), 1022 (m), 1001 (w), 970 (w), 940 (m), 916 (m), 896 (s), 862 (w), 842 (m), 815 (m), 771 (s), 758 (s), 735 (s), 720 (s), 698 (s), 677 (s), 659 (m).

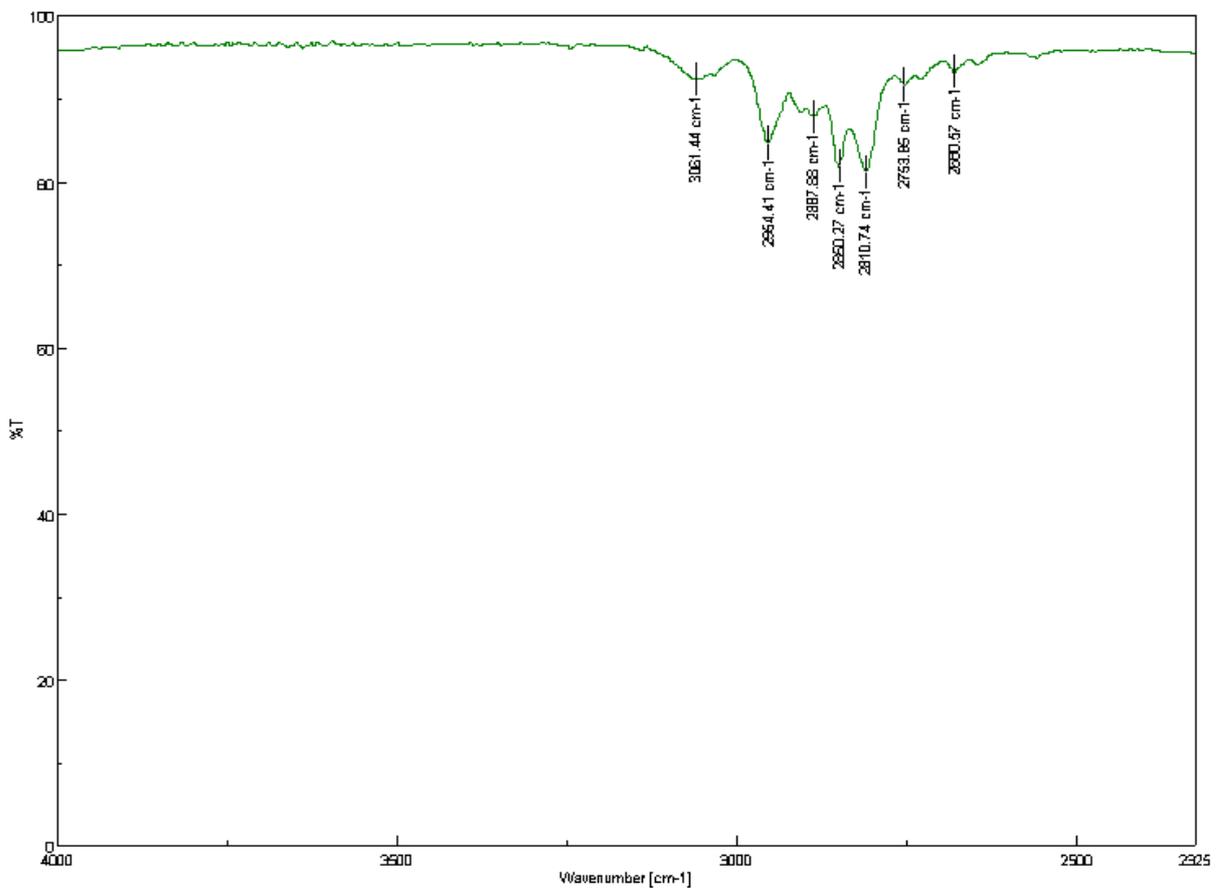
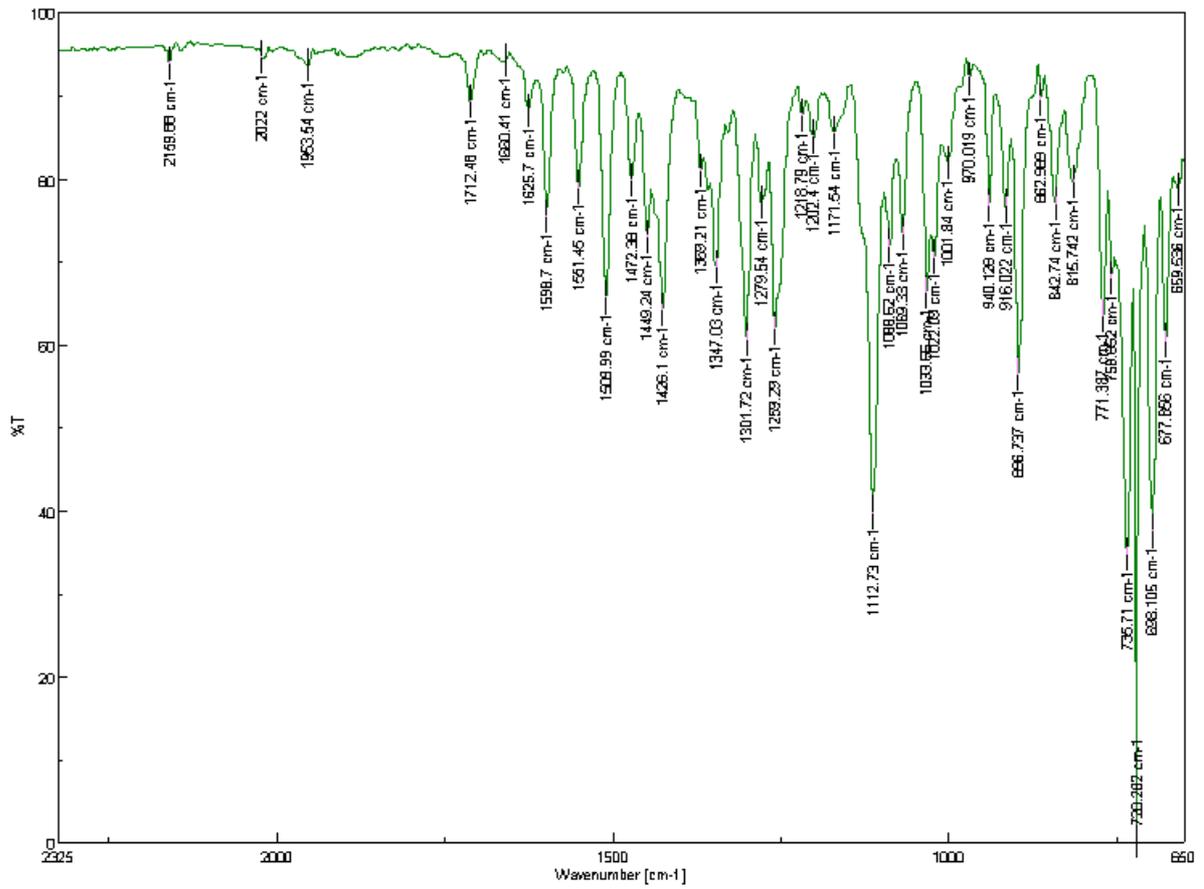
Raman (FT-Raman) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 1626 (m), 1599 (s), 1552 (m), 1512 (s), 1474 (s), 1438 (m), 1386 (m), 1348 (w), 1302 (s), 1252 (w), 1198 (w), 1131 (w), 1000 (s), 941 (m), 843 (w), 771 (w), 581 (w), 406 (m), 343 (w), 258 (w), 213 (m), 96 (s).

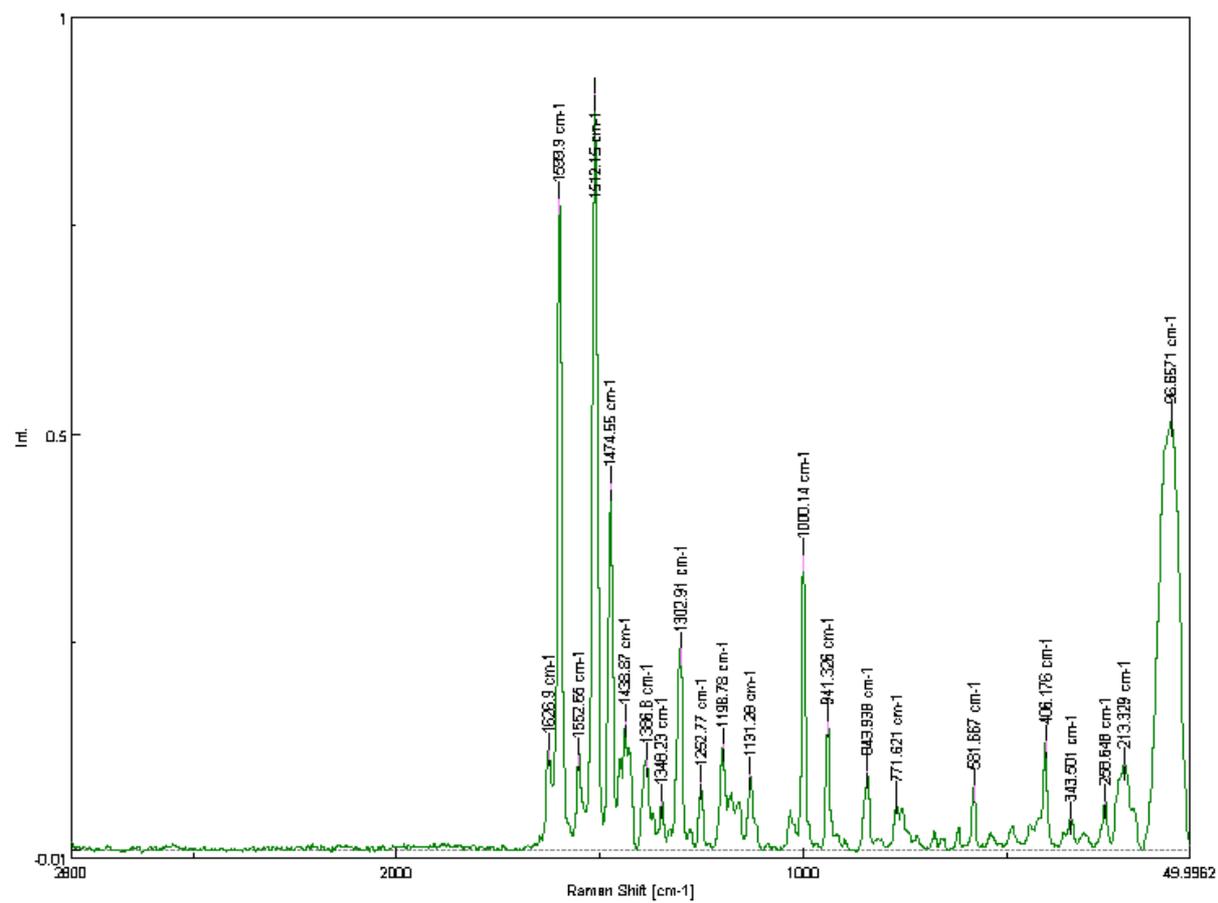
UV-Vis (CHCl₃) λ_{max} : 272 nm, 348 nm.

HRMS (EI, Li-formate calibrant) calcd. for C₁₈H₁₉N₂O [MH]⁺: 279.1492 found [MH]⁺ 278.1410.

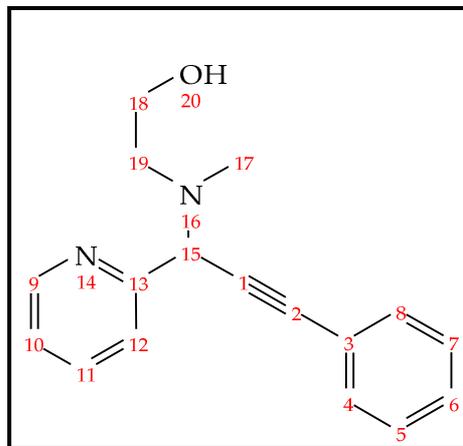








2-[Methyl-(3-phenyl-1-pyridin-2-yl-prop-2-ynyl)-amino]-ethanol (144be)



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 2.84 (s, 3H, CH_3), 3.12-3.19 (m, 3H, OH, CH_2), 3.66-3.71 (m, 2H, CH_2), 6.37 (t, J = 6.5, 1H, Pyridine-H), 6.57 (m, 1H, Pyridine-H), 6.74 (s, 1H, CH), 7.41-7.49 (m, 4H, ArH, Pyridine-H), 7.70-7.86 (m, 2H, ArH), 8.19 ppm (d, J = 7.0 Hz, 1H, Pyridine-H).

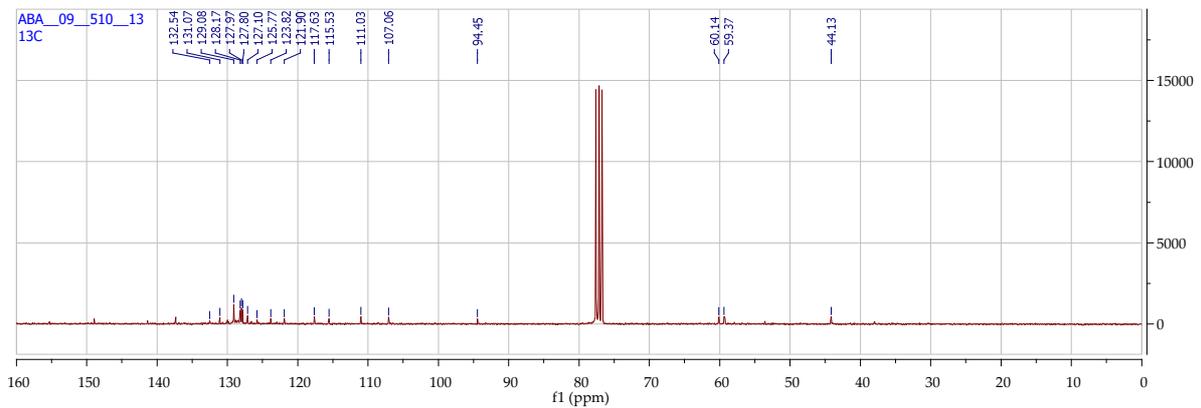
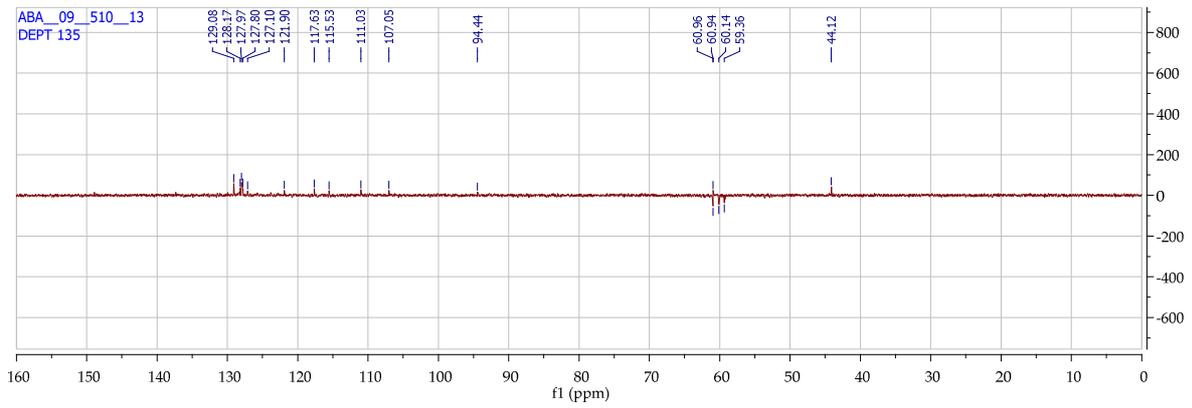
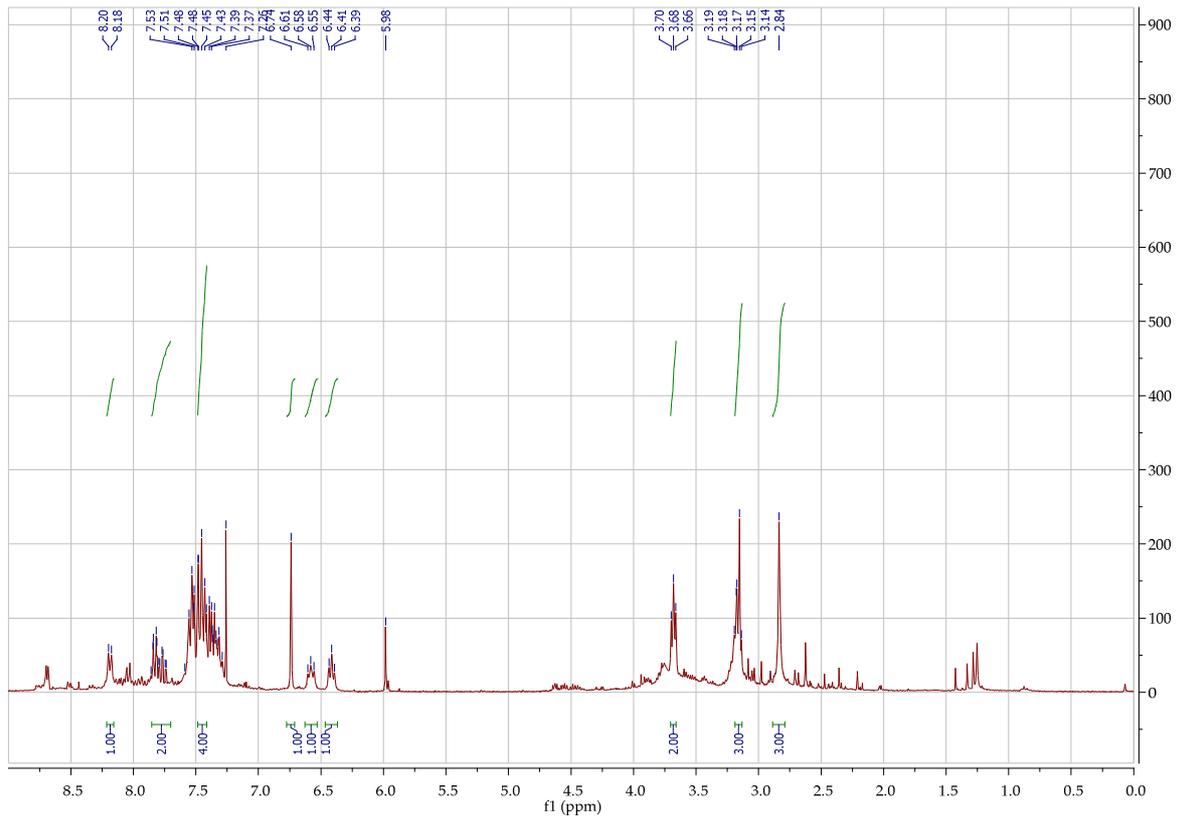
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ = 44.1 (CH_3), 59.3 (CH_2), 60.1 (CH_2), 60.9 (CH), 107.0 (Pyridine CH), 111.0 (Pyridine CH), 115.0 (Ar CH), 117.6 (Ar CH), 121.9 (Ar CH), 123.8 (alkyne C), 125.7 (alkyne C), 127.1 (Pyridine CH), 127.8 (Pyridine CH), 128.7 (Ar CH), 129.0 (Ar CH), 131.0 (Ar C), 132.5 ppm (Pyridine C).

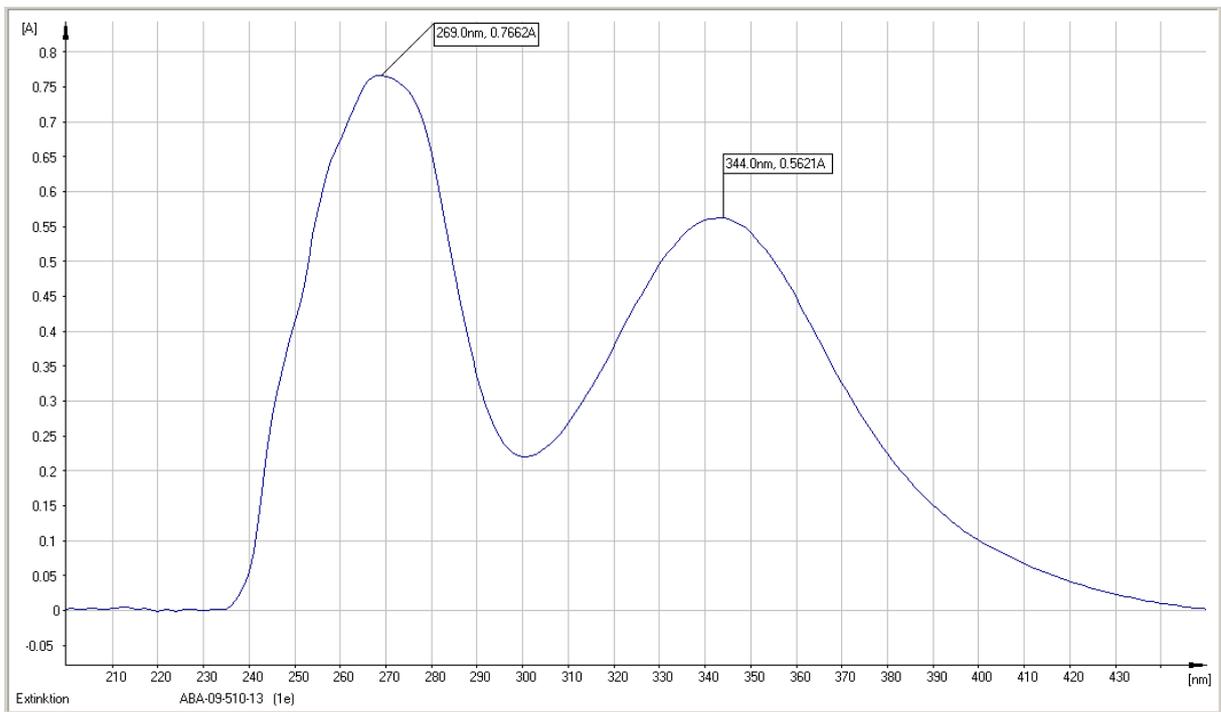
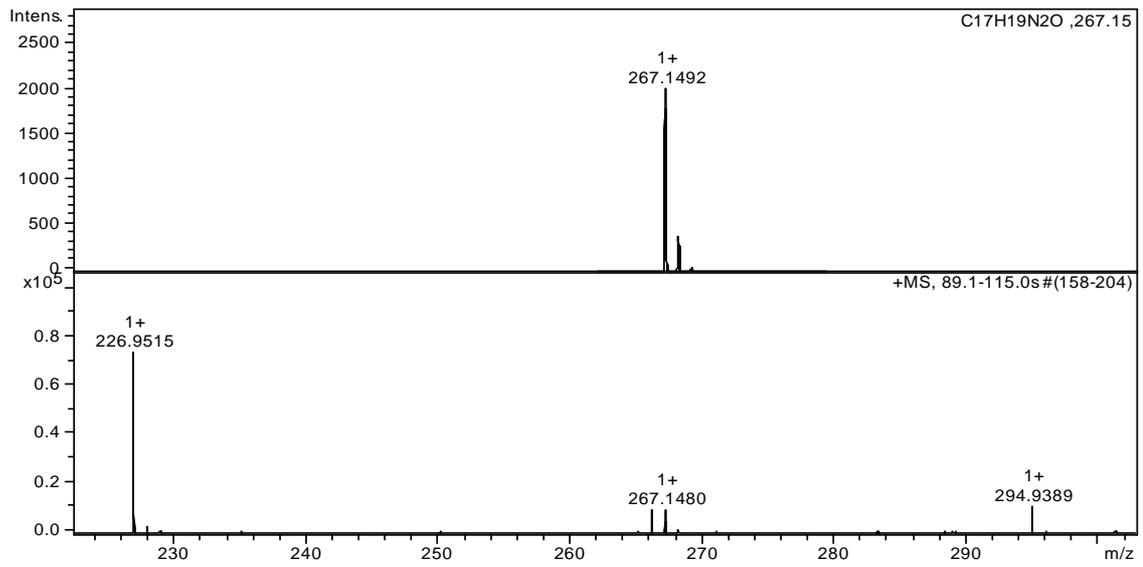
IR (FT-IR) $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3359 (w), 3061 (w), 2942 (w), 2880 (w), 2784 (w), 2309 (w), 2168 (w), 2159 (w), 2022 (w), 1953 (w), 1893 (w), 1801 (w), 1722 (w), 1660 (w), 1624 (w), 1598 (m), 1551 (m), 1510 (s), 1471 (s), 1448 (s), 1407 (s), 1348 (s), 1301 (s), 1247 (m), 1209 (m), 1178 (m), 1156 (m), 1126 (m), 1111 (w), 1078 (s), 1044 (s), 1001 (m), 970 (m), 938 (m), 909 (w), 873 (w), 862 (m), 851 (w), 815 (m), 770 (s), 735 (s), 721 (s), 713 (s), 697 (s), 664 (s).

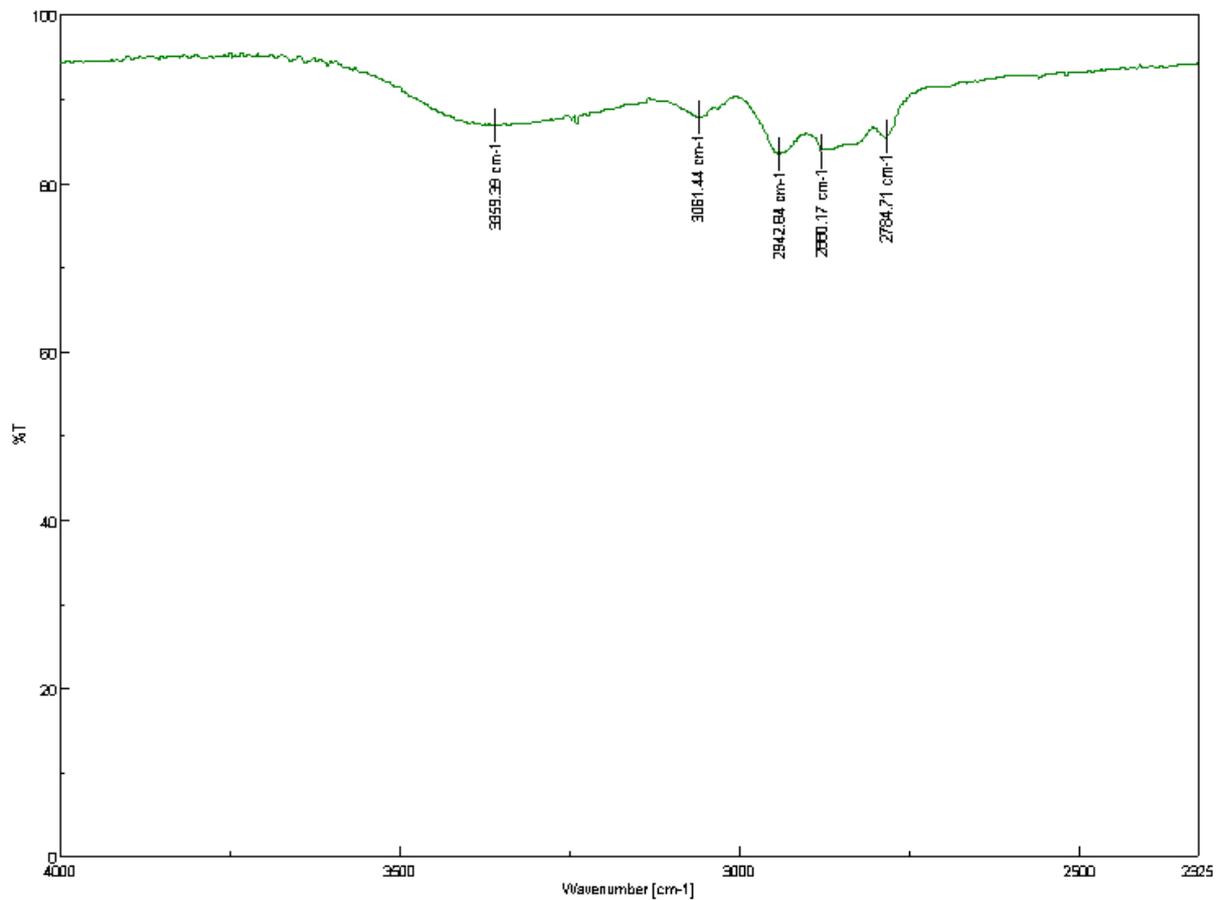
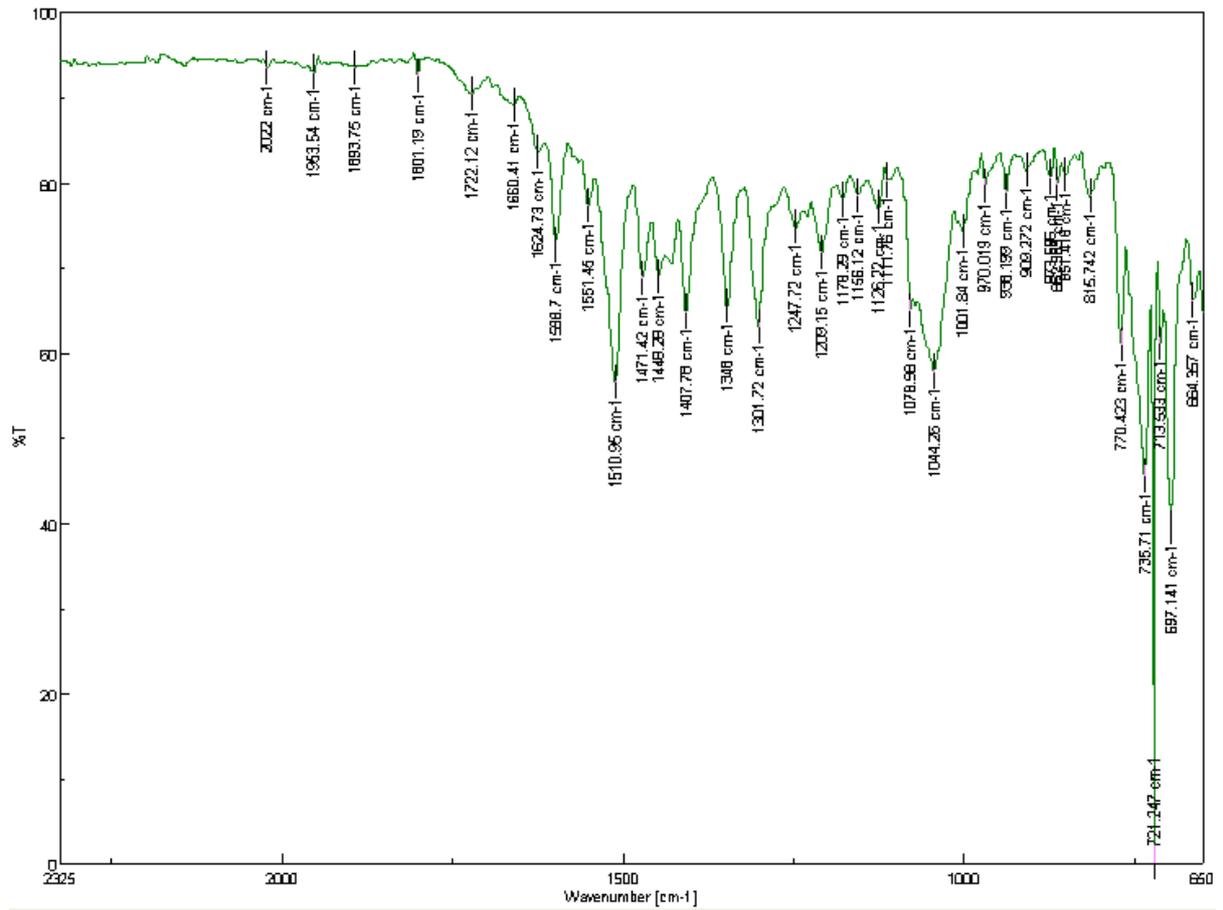
Raman (FT-Raman) $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 2219 (s), 1705 (w), 1637 (s), 1597 (s), 1525 (w), 1503 (s), 1476 (s), 1387 (m), 1321 (w), 1244 (m), 1178 (w), 1158 (w), 1111 (w), 1071 (w), 1018 (w), 999 (s), 978 (m), 884 (w), 849 (w), 753 (w), 686 (w), 621 (w), 577 (w), 410 (w), 351 (w), 286 (w), 98 (s).

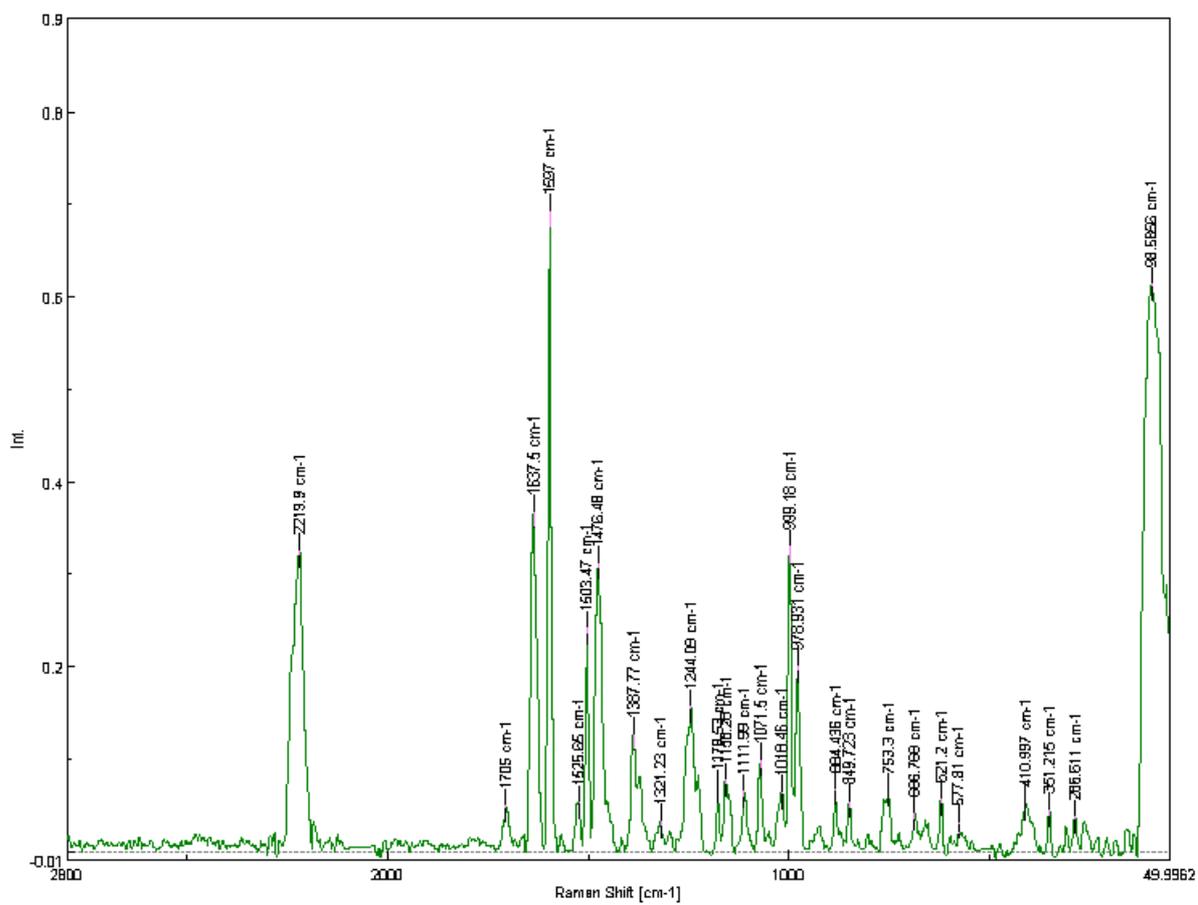
UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} : 269 nm, 344 nm.

HRMS (EI, Li-formate calibrant) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{MH}]^+$: 267.1492 found $[\text{MH}]^+$ 267.1480.

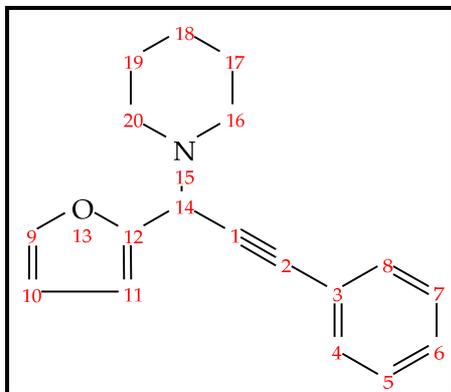








1-(1-Furan-2-yl-3-phenyl-prop-2-ynyl)-piperidine
(144ca)



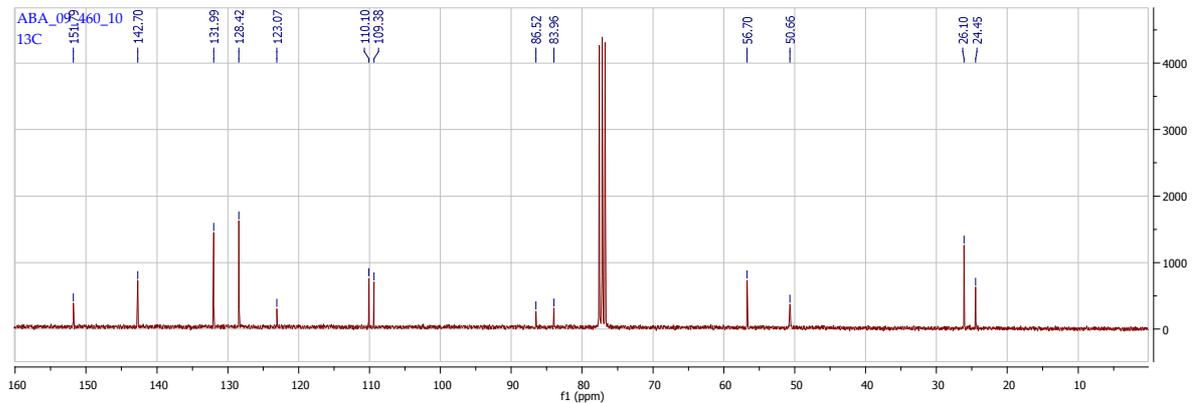
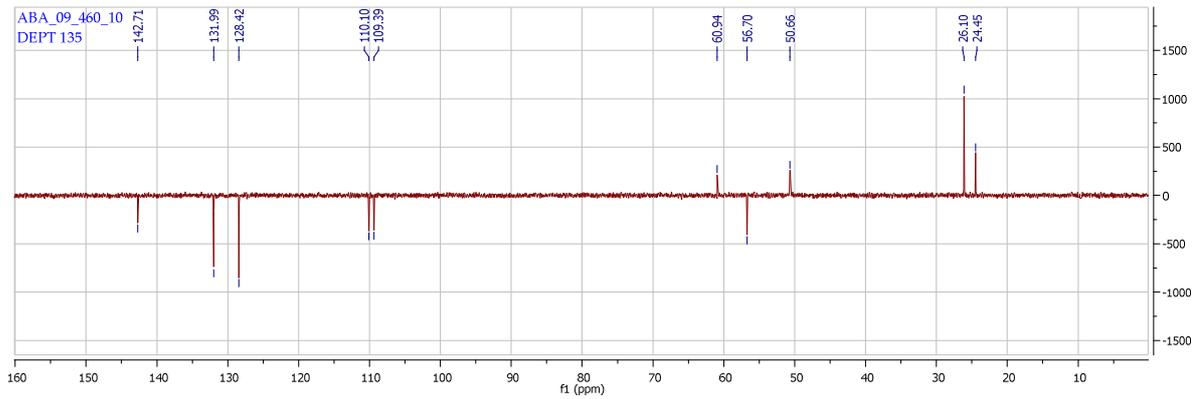
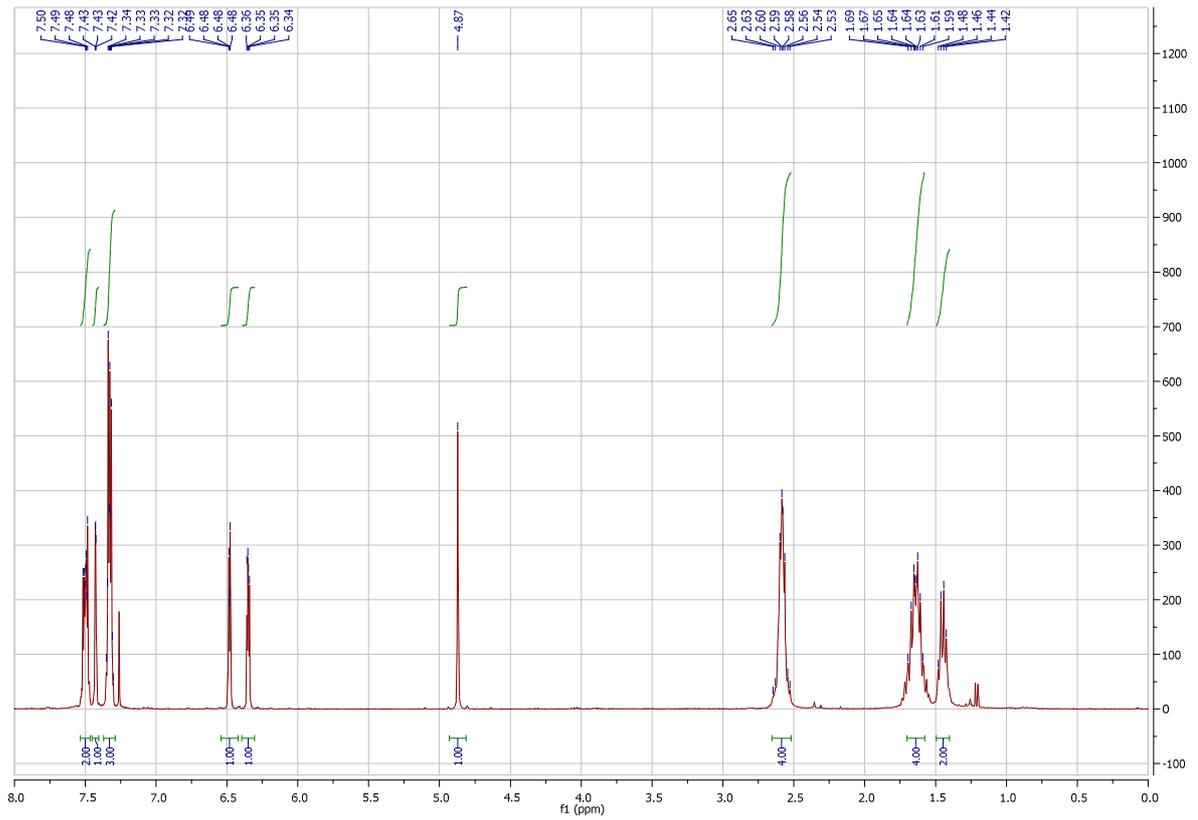
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1.45 (dd, J = 5.7 Hz, J = 11.5 Hz, 2H, CH₂), 1.57-1.70 (m, 4H, CH₂), 2.51-2.66 (m, 4H, CH₂), 5.01 (s, 1H, CH), 6.35 (dd, J = 1.8 Hz, J = 3.1 Hz, 1H, CH), 6.48 (dd, J = 0.8 Hz, J = 2.4 Hz, 1H, CH), 7.29-7.37 (m, 3H, ArH), 7.42 (dd, J = 3.8 Hz, J = 4.0 Hz, 1H, CH), 7.46-7.53 ppm (m, 2H, ArH).

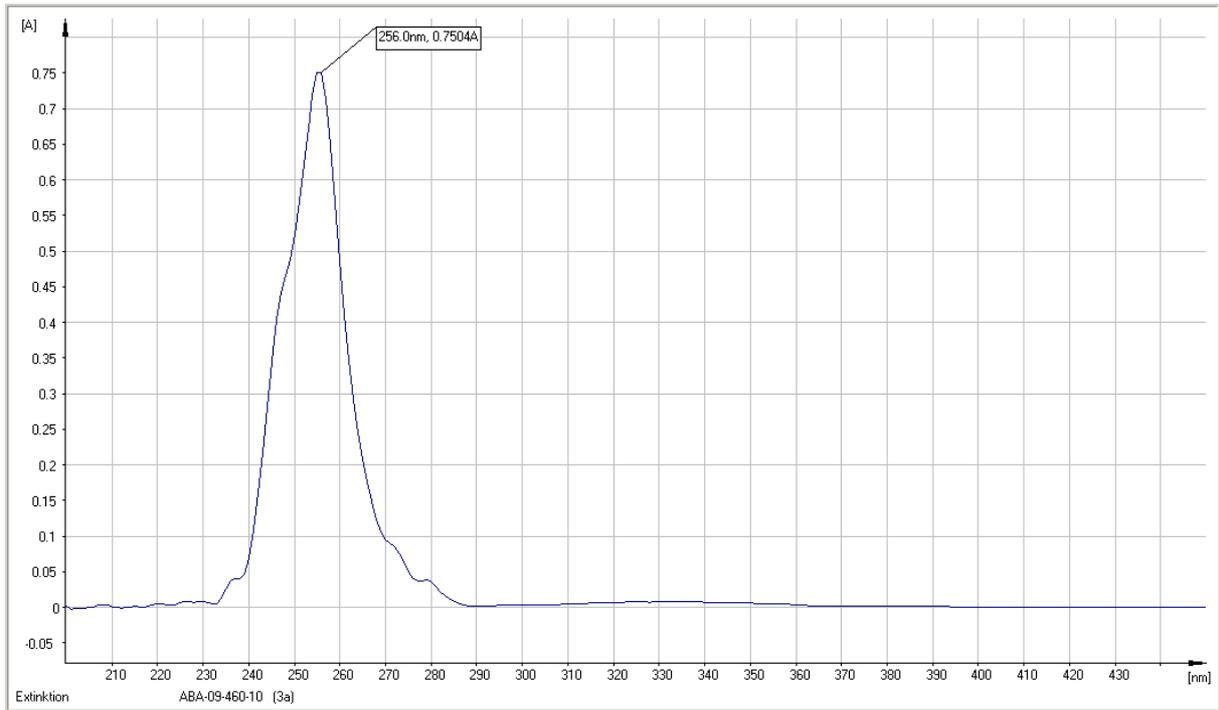
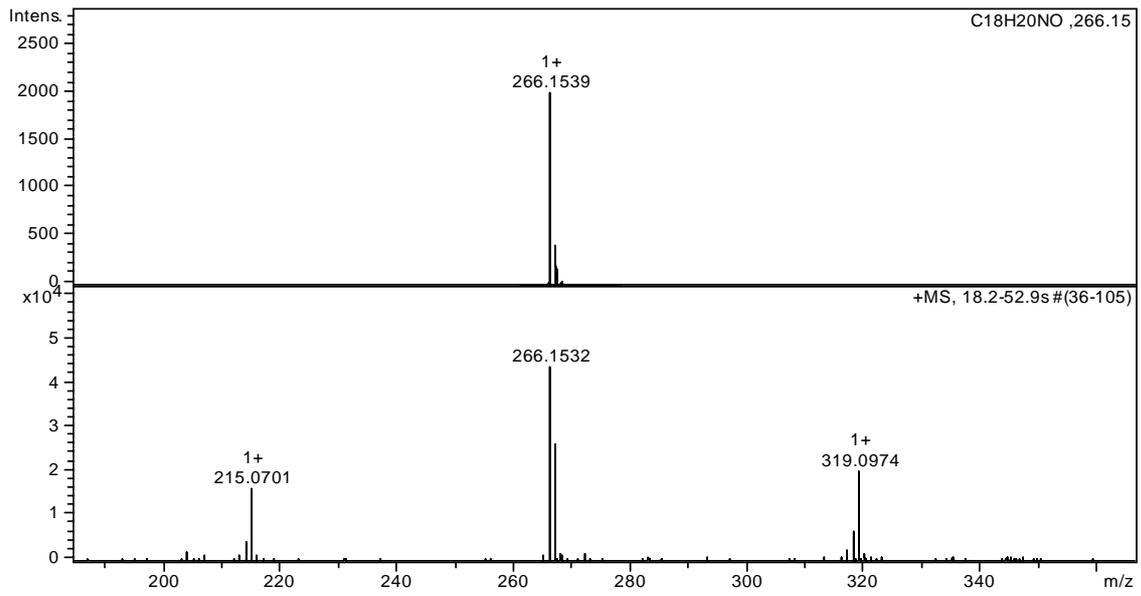
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 24.4 (CH₂), 26.1 (CH₂), 52.0 (CH₂), 56.7 (CH), 83.9 (alkyne C), 86.5 (alkyne C), 109.3 (CH), 110.1 (CH), 123.0 (Ar C), 128.4 (Ar CH), 131.9 (Ar CH), 142.7 (Ar CH), 151.7 (-O-C=C).

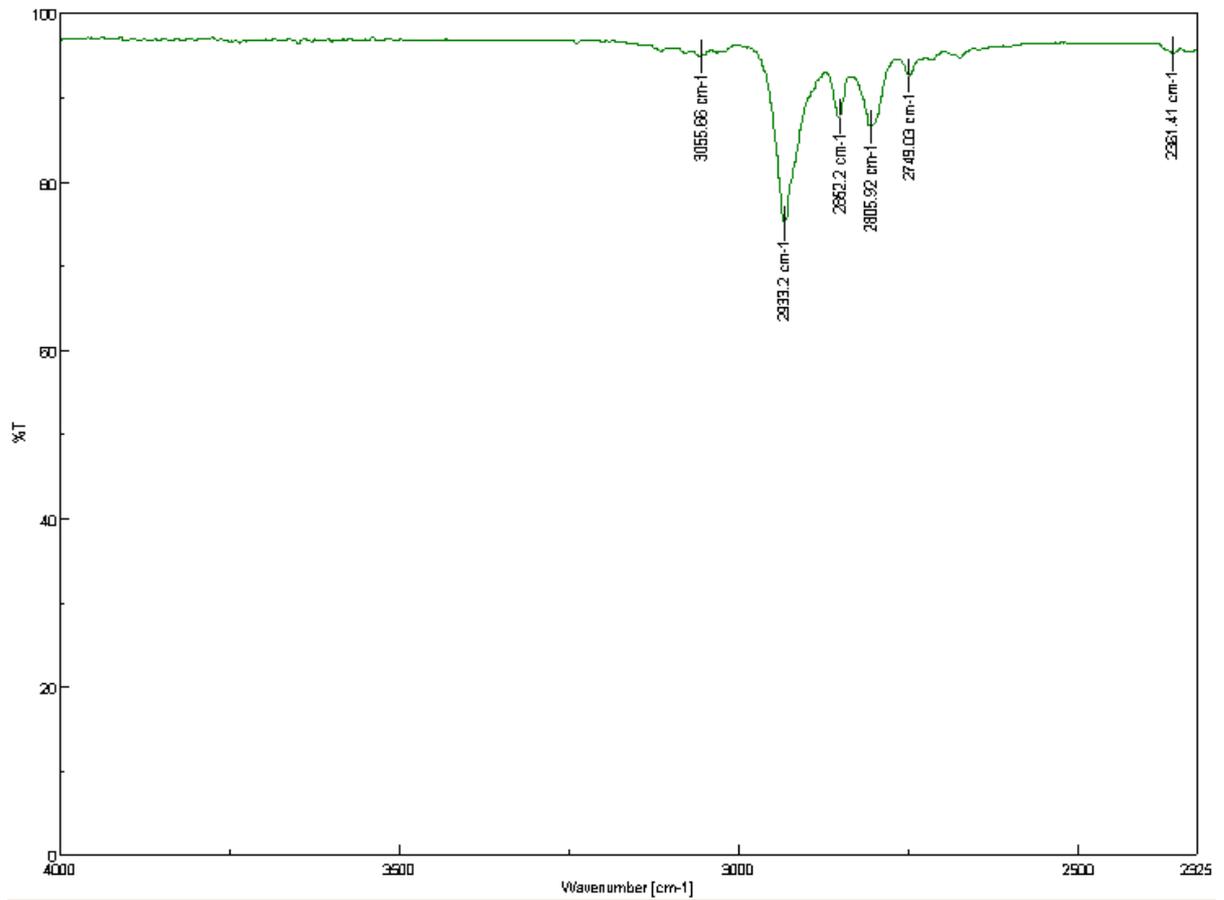
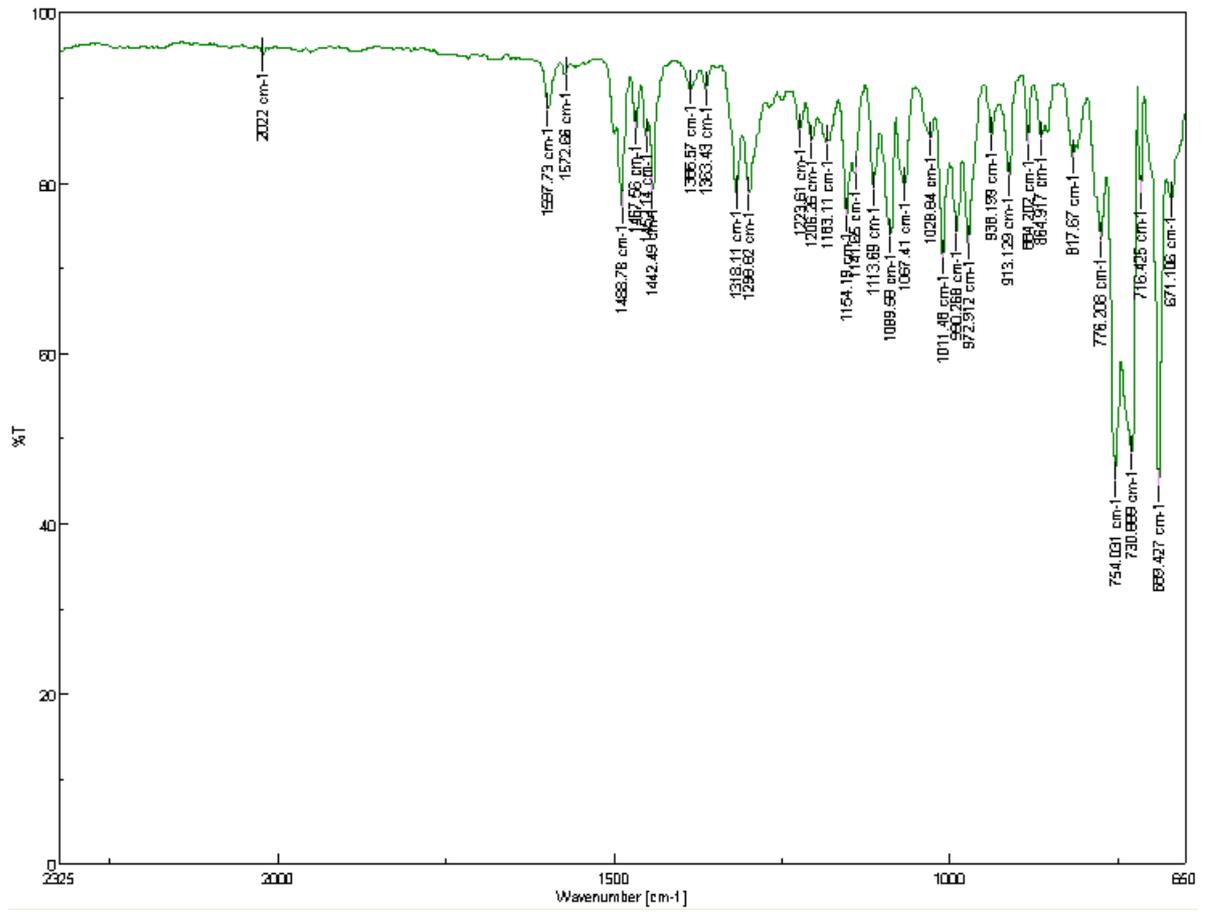
IR (FT-IR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3055 (w), 2933 (m), 2852 (w), 2805 (w), 2749 (w), 2361 (w), 2022 (w), 1597 (w), 1572 (w), 1488 (m), 1467 (w), 1452 (w), 1442 (m), 1386 (w), 1363 (w), 1318 (m), 1298 (m), 1223 (w), 1206 (w), 1183 (w), 1154 (m), 1141 (w), 1113 (m), 1089 (m), 1067 (m), 1028 (w), 1011 (m), 990 (m), 972 (m), 938 (w), 913 (w), 884 (w), 864 (w), 817 (w), 776 (m), 754 (s), 730 (s), 716 (s), 689 (s), 671 (m).

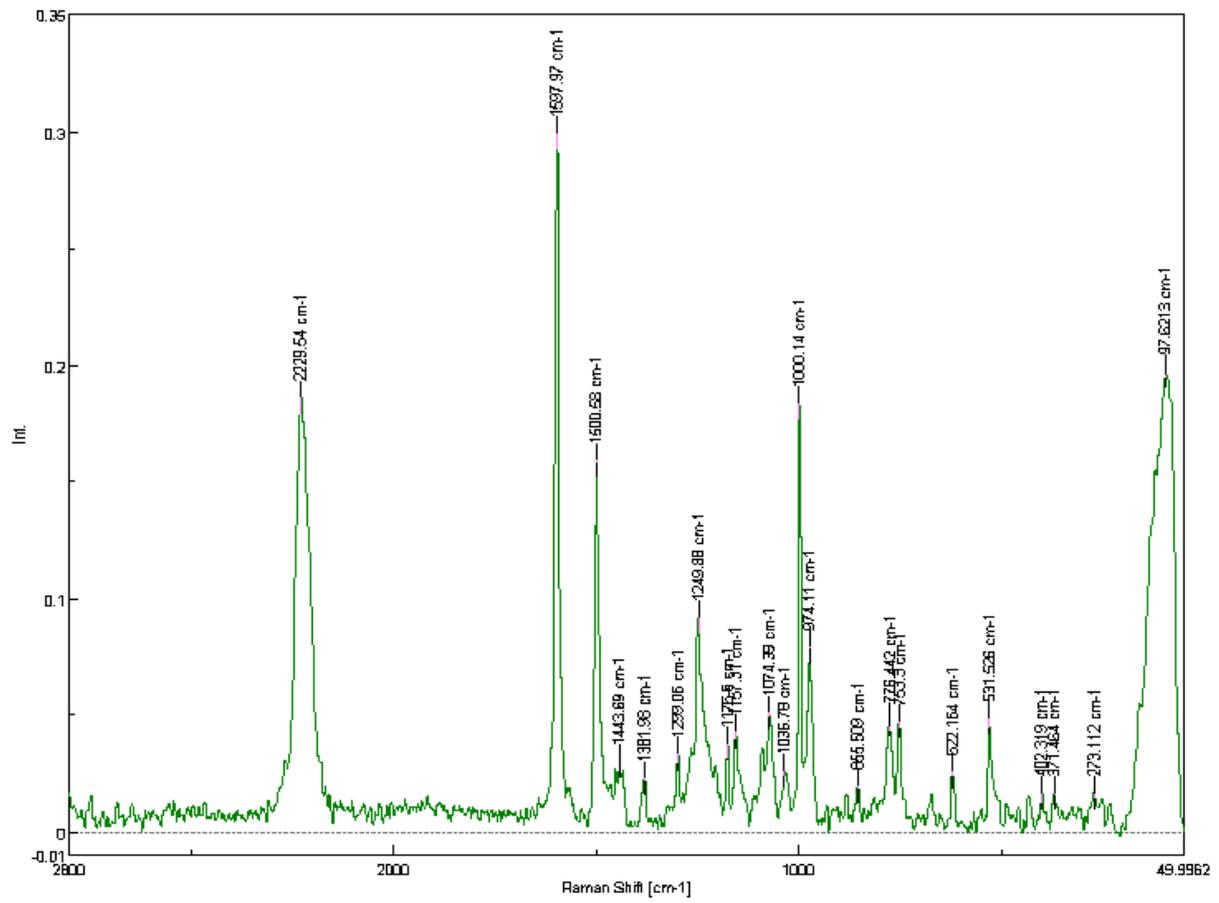
Raman (FT-Raman) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2229 (s), 1597 (s), 1500 (s), 1249 (w), 1157 (w), 1074 (w), 1000 (s), 974 (w), 776 (w), 753 (w), 531 (w), 97 (s).

UV-Vis (CHCl₃) λ_{max} : 256 nm; HRMS (EI, Li-formate calibrant) calcd. for C₁₈H₂₀NO [MH]⁺: 266.1539 found [MH]⁺ 266.1532.

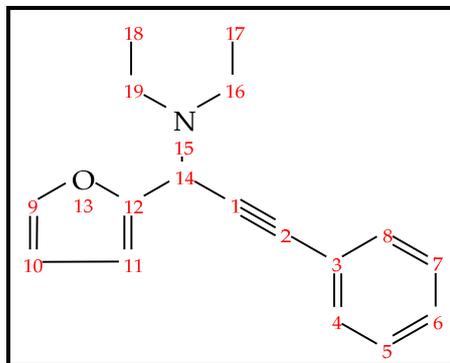








Diethyl-(1-furan-2-yl-3-phenyl-prop-2-ynyl)-amine
(144cb)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1.03 (dd, J = 5.0 Hz, J = 9.3 Hz, 6H, CH₃), 2.49-2.67 (m, 4H, CH₂), 5.01 (s, 1H, CH), 6.28 (dd, J = 1.8 Hz, J = 3.1 Hz, 1H, CH), 6.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H, CH), 7.23-7.28 (m, 3H, ArH), 7.35 (s, 1H, OCH), 7.38-7.44 ppm (m, 2H, ArH).

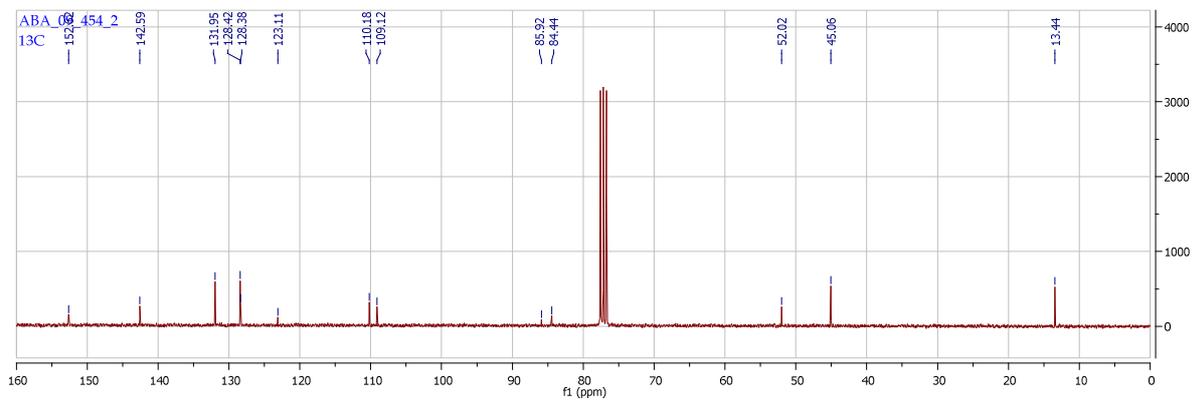
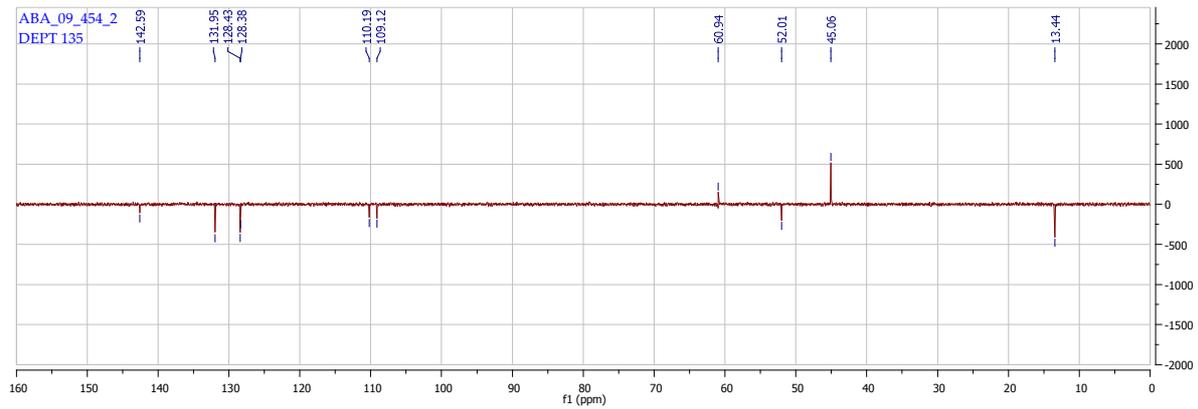
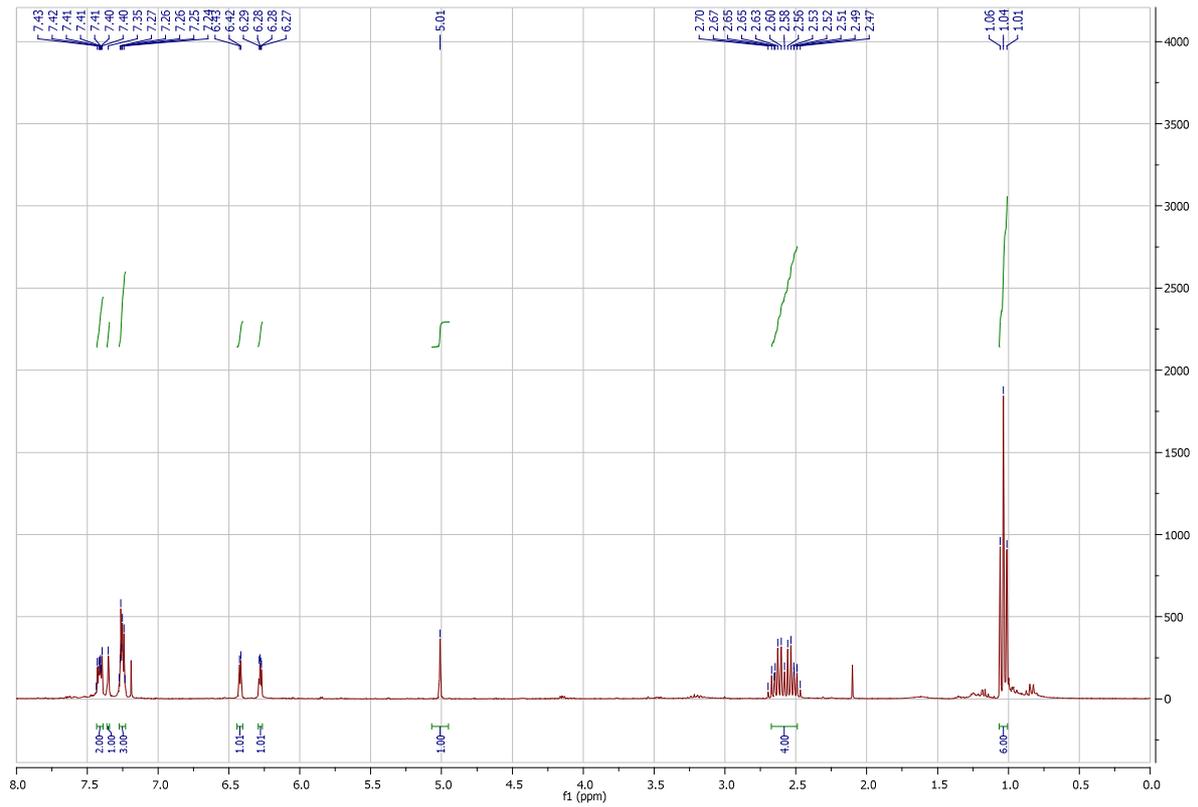
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 13.4 (CH₃), 45.0 (CH₂), 52.0 (CH), 84.4 (alkyne C), 85.9 (alkyne C), 109.1 (CH), 110.1 (CH), 123.1 (Ar C), 128.3 (Ar CH), 128.4 (Ar CH), 131.9 (Ar CH), 142.5 (Ar CH), 152.6 (-O-C=C).

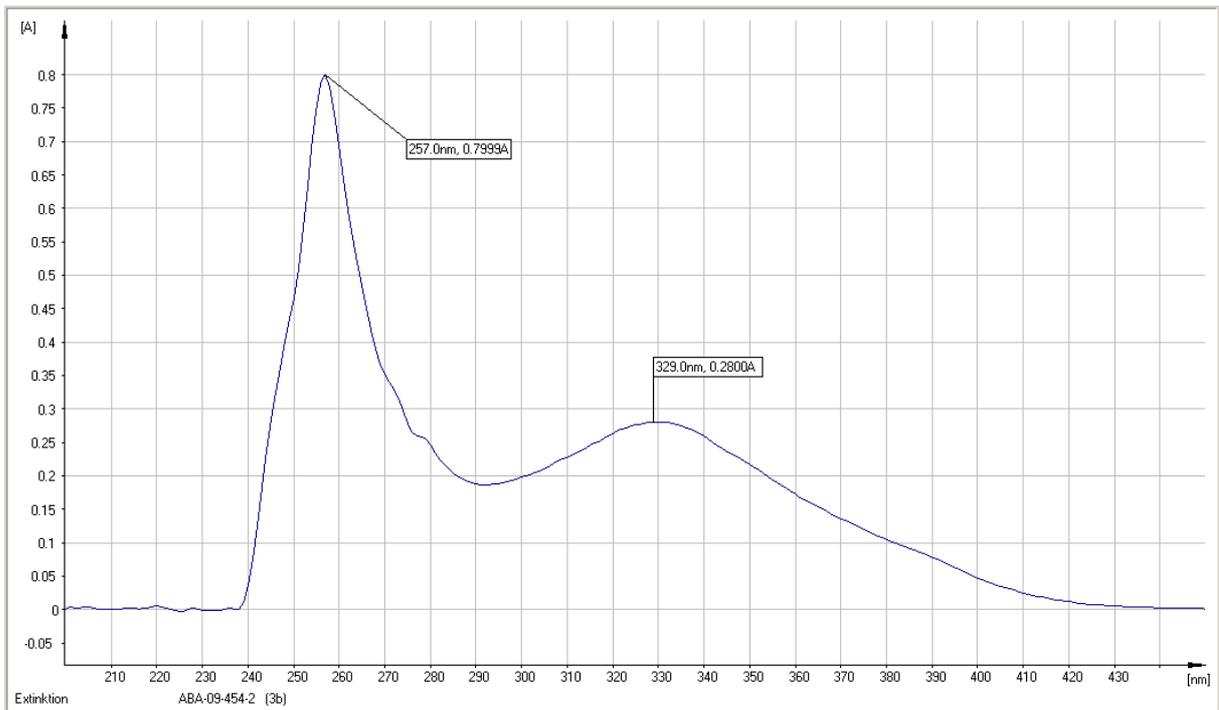
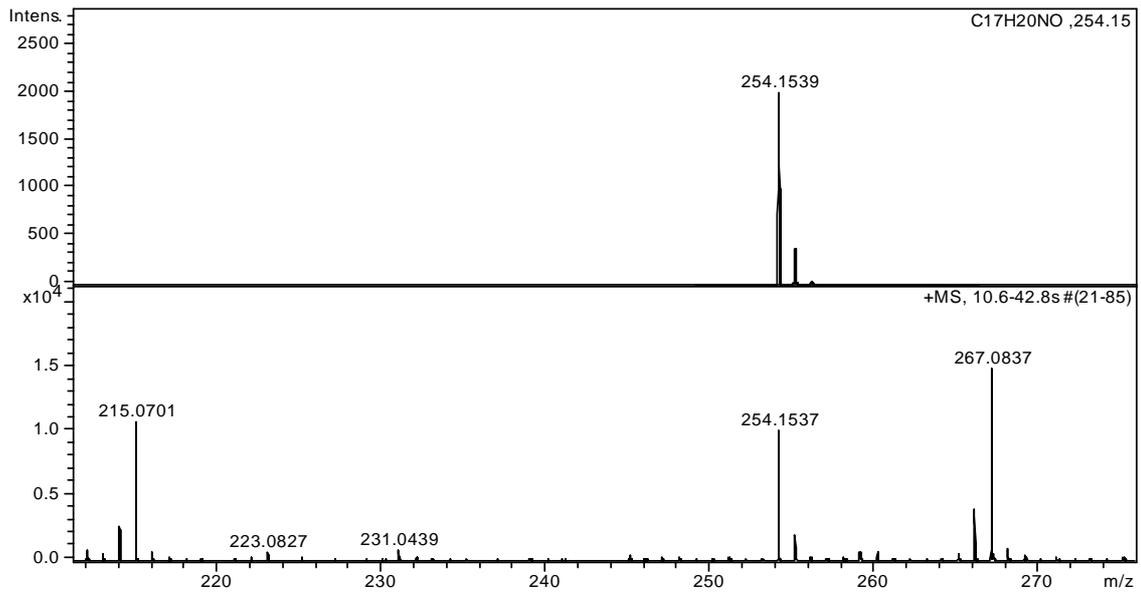
IR (FT-IR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2968 (w), 2932 (w), 2872 (w), 2820 (w), 2273 (w), 2168 (w), 2159 (w), 2021 (w), 1953 (w), 1801 (w), 1702 (w), 1598 (w), 1488 (w), 1467 (w), 1443 (w), 1381 (w), 1334 (w), 1289 (m), 1221 (w), 1189 (m), 1161 (w), 1143 (w), 1113 (w), 1079 (m), 1070 (m), 1048 (m), 1027 (w), 1011 (w), 970 (m), 940 (w), 916 (w), 884 (w), 862 (w), 806 (w), 791 (w), 753 (s), 734 (s), 722 (s), 713 (w), 690 (s), 666 (w).

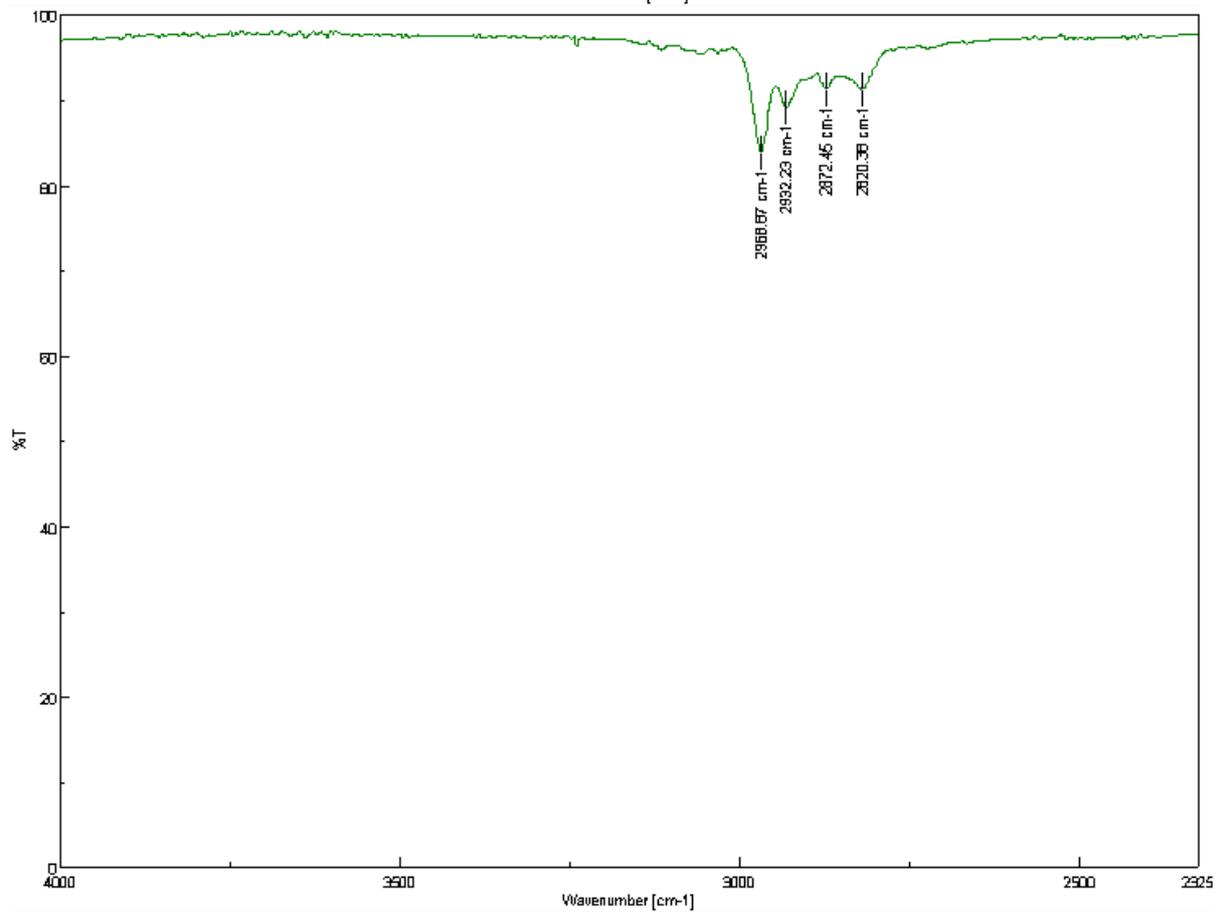
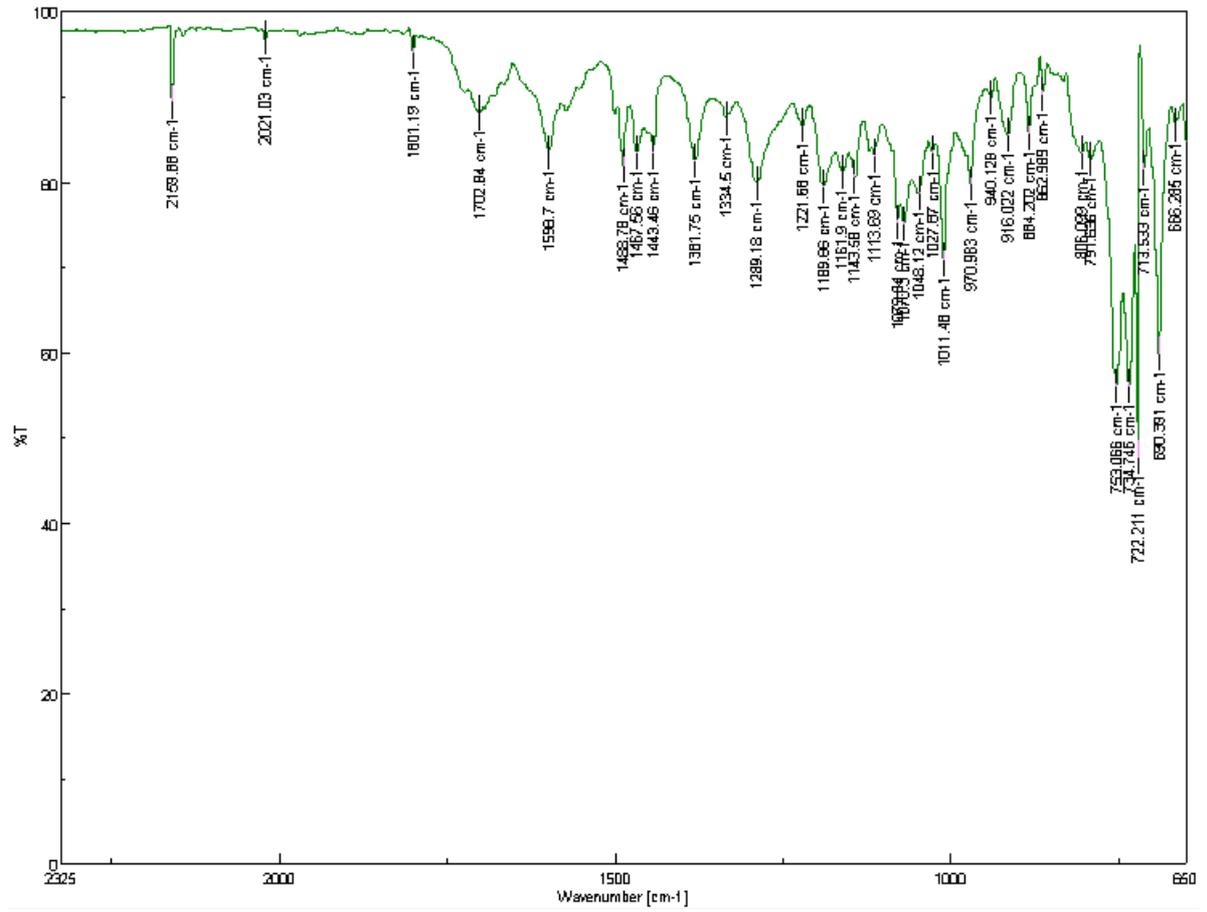
Raman (FT-Raman) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2220 (s), 2145 (w), 2059 (w), 1598 (s), 1501 (s), 1470 (s), 1386 (w), 1250 (w), 1075 (w), 1000 (s), 973 (w), 530 (w), 140 (m).

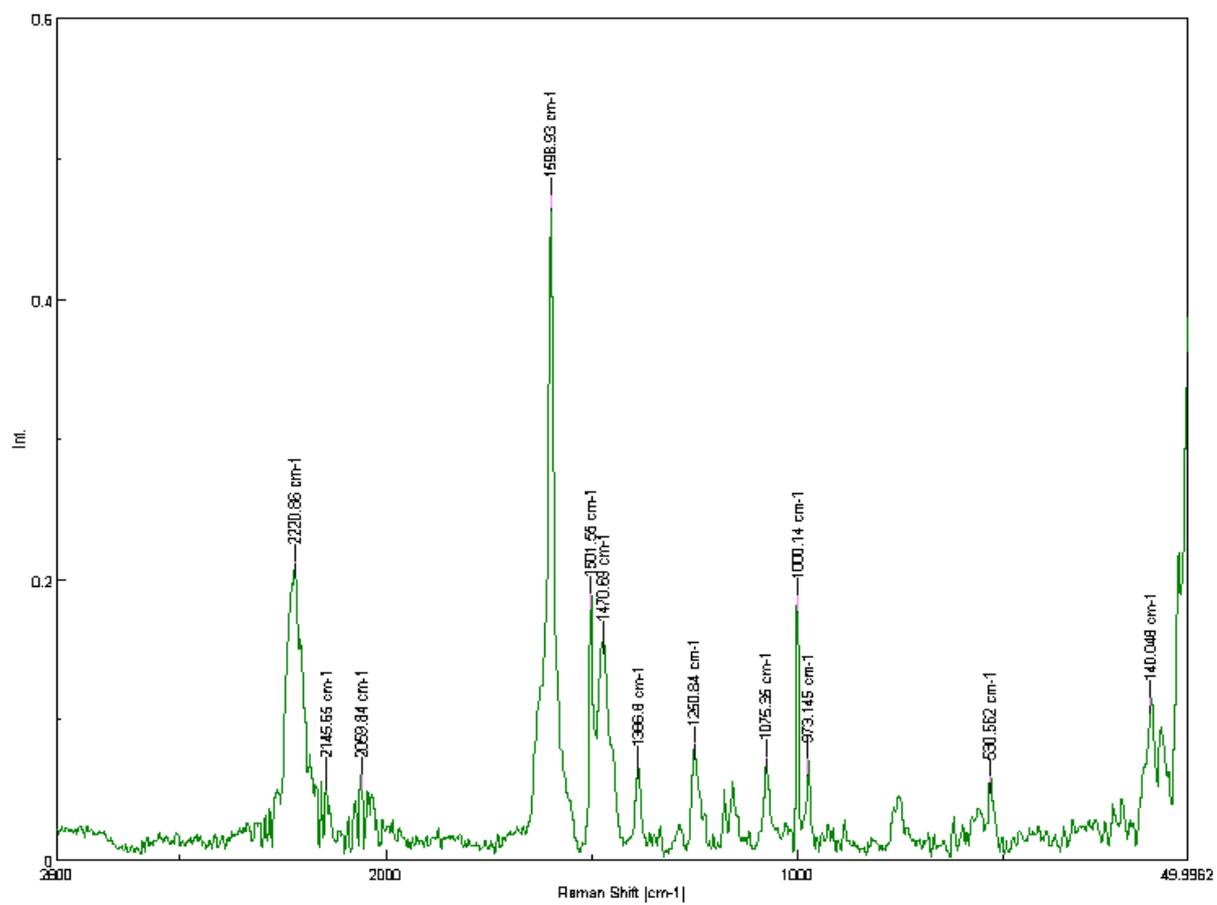
UV-Vis (CHCl₃) λ_{max} : 257 nm, 329 nm.

HRMS (EI, Li-formate calibrant) calcd. for C₁₇H₂₀NO [MH]⁺: 254.1539 found [MH]⁺ 254.1537.

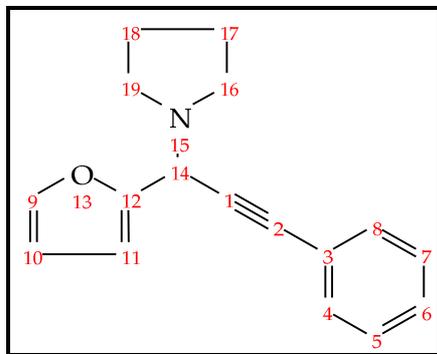








1-(1-Furan-2-yl-3-phenyl-prop-2-ynyl)-pyrrolidine
(144cc)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1.79-1.86 (m, 4H, CH₂), 2.66-2.81 (m, 4H, CH₂), 5.05 (s, 1H, CH), 6.35 (dd, J = 1.8 Hz, J = 3.1 Hz, 1H, CH), 6.46 (d, J = 3.2 Hz, 1H, CH), 7.29-7.35 (m, 3H, ArH), 7.39-7.43 (m, 1H, OCH), 7.45-7.52 ppm (m, 2H, ArH).

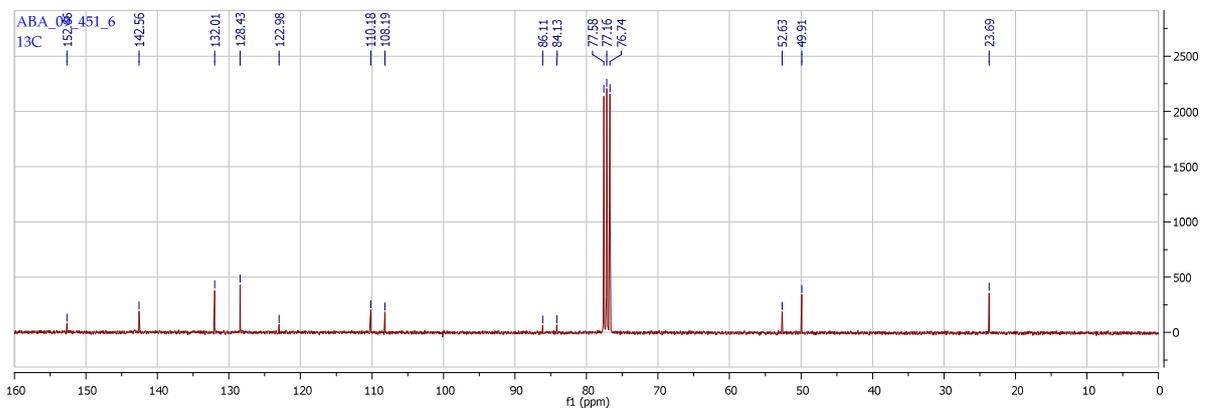
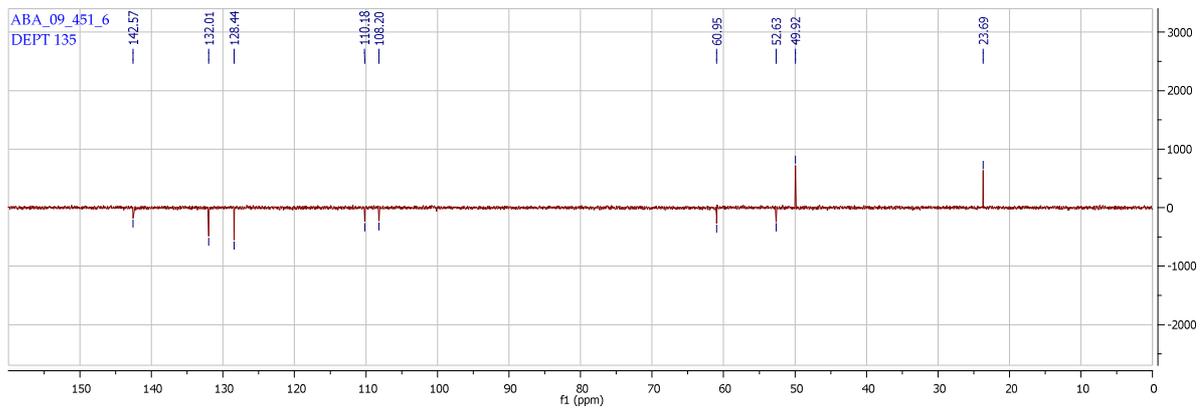
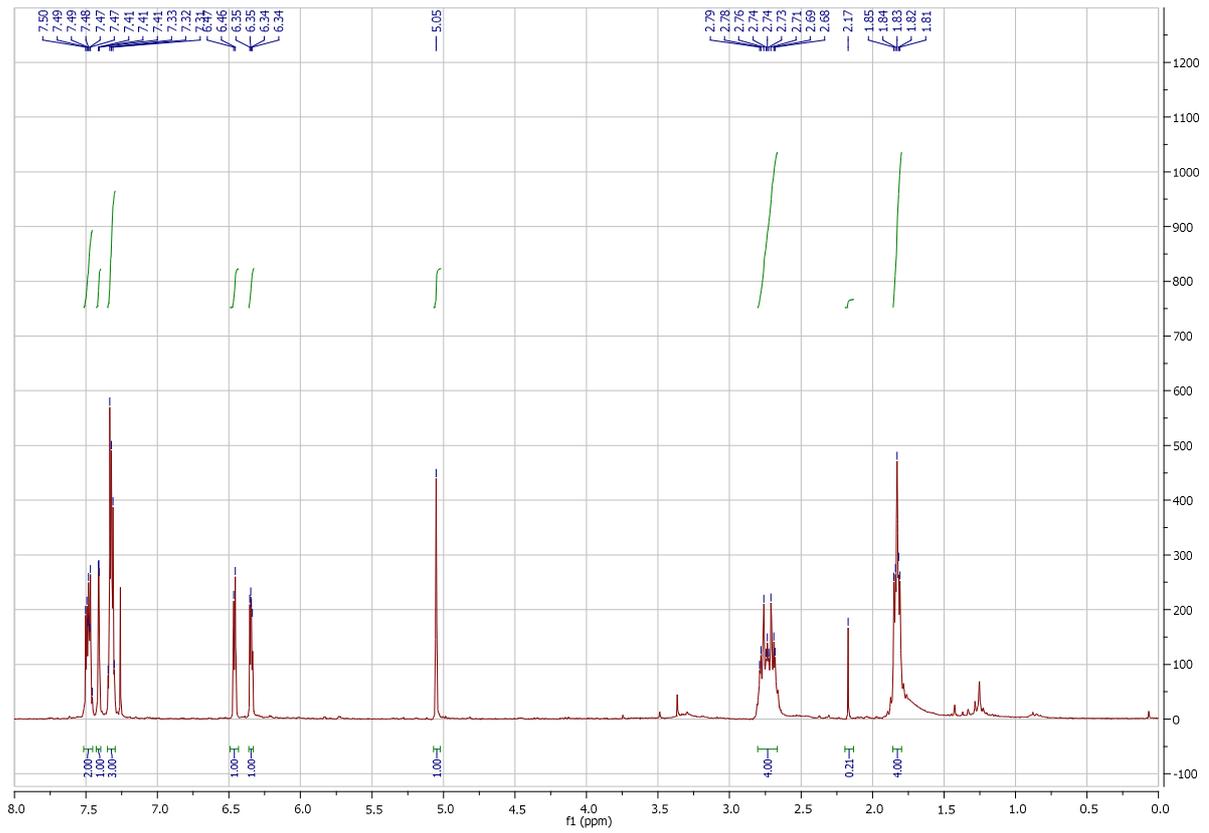
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 23.6 (CH₂), 49.9 (CH₂), 52.6 (CH), 84.1 (alkyne C), 86.1 (alkyne C), 108.1 (CH), 110.1 (CH), 122.9 (Ar C), 128.4 (Ar CH), 132.0 (Ar CH), 142.5 (Ar C), 152.6 (-O-C=C).

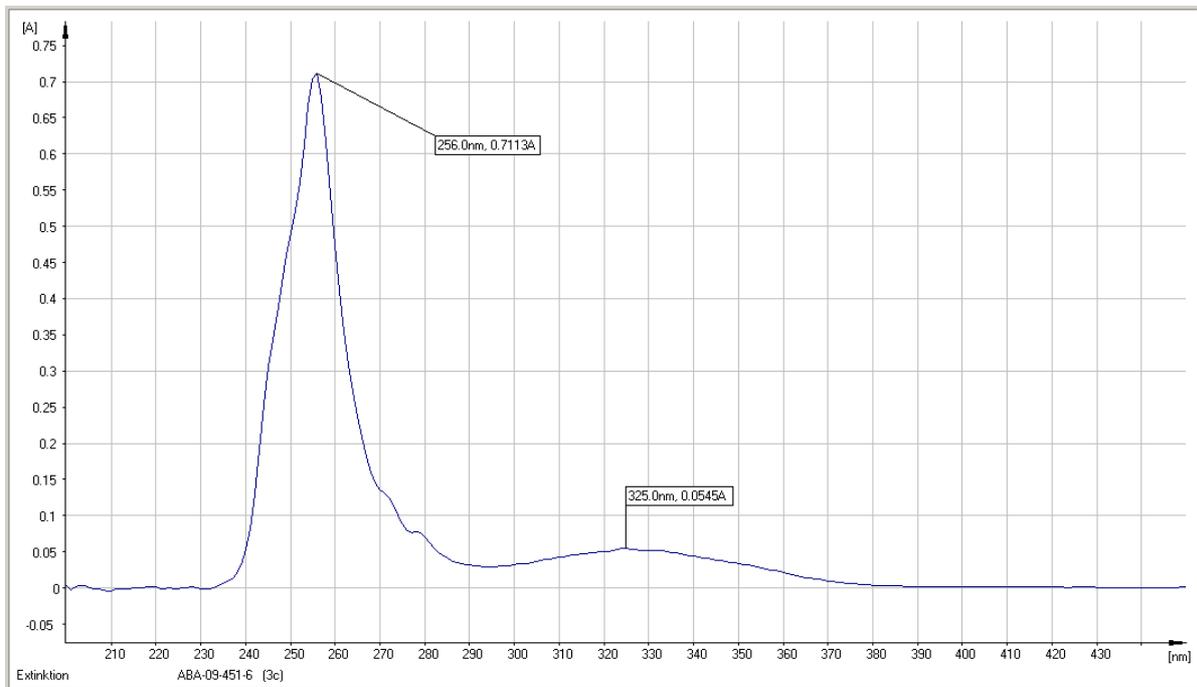
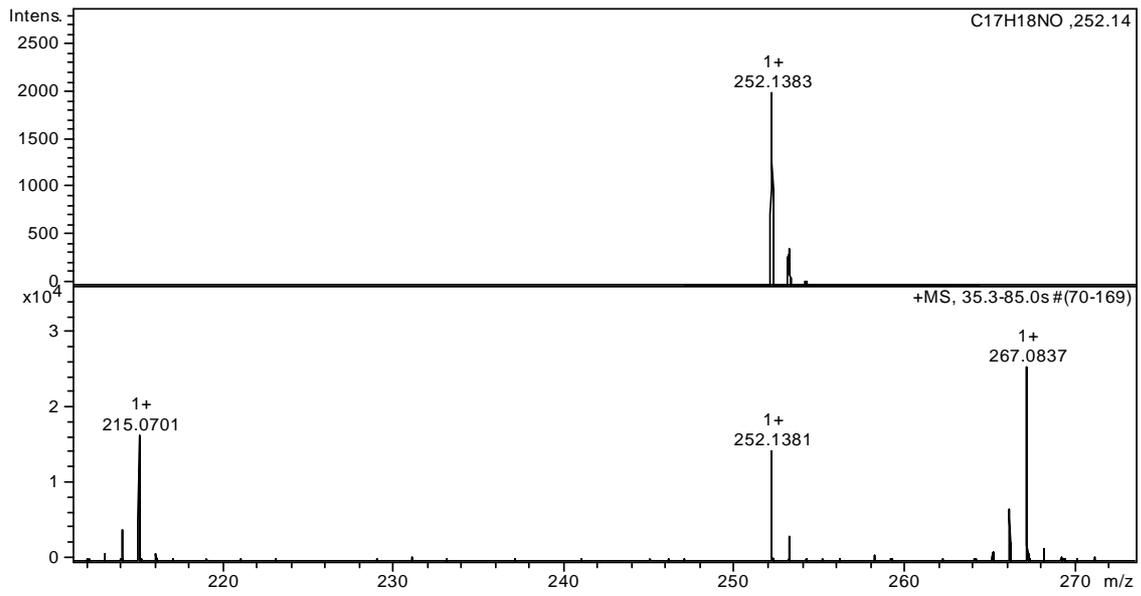
IR (FT-IR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3054 (w), 2964 (w), 2874 (w), 2809 (w), 2309 (w), 2159 (w), 1953 (w), 1801 (w), 1700 (w), 1597 (w), 1571 (w), 1501 (w), 1488 (m), 1458 (w), 1442 (w), 1385 (w), 1346 (w), 1292 (w), 1228 (w), 1180 (w), 1142 (m), 1126 (m), 1111 (m), 1071 (m), 1027 (w), 1011 (m), 970 (w), 919 (w), 884 (w), 863 (w), 814 (w), 753 (s), 734 (s), 721 (s), 713 (w), 690 (s), 667 (w).

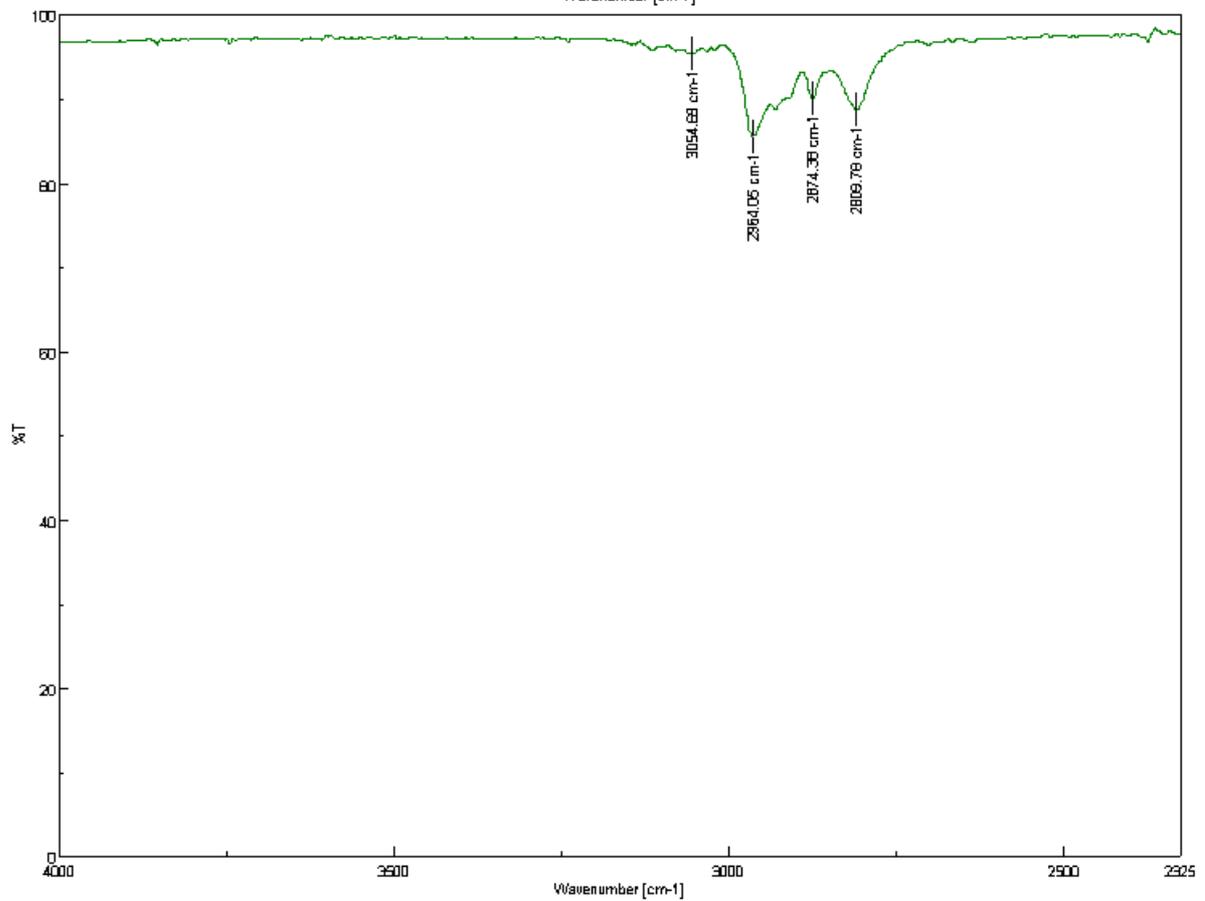
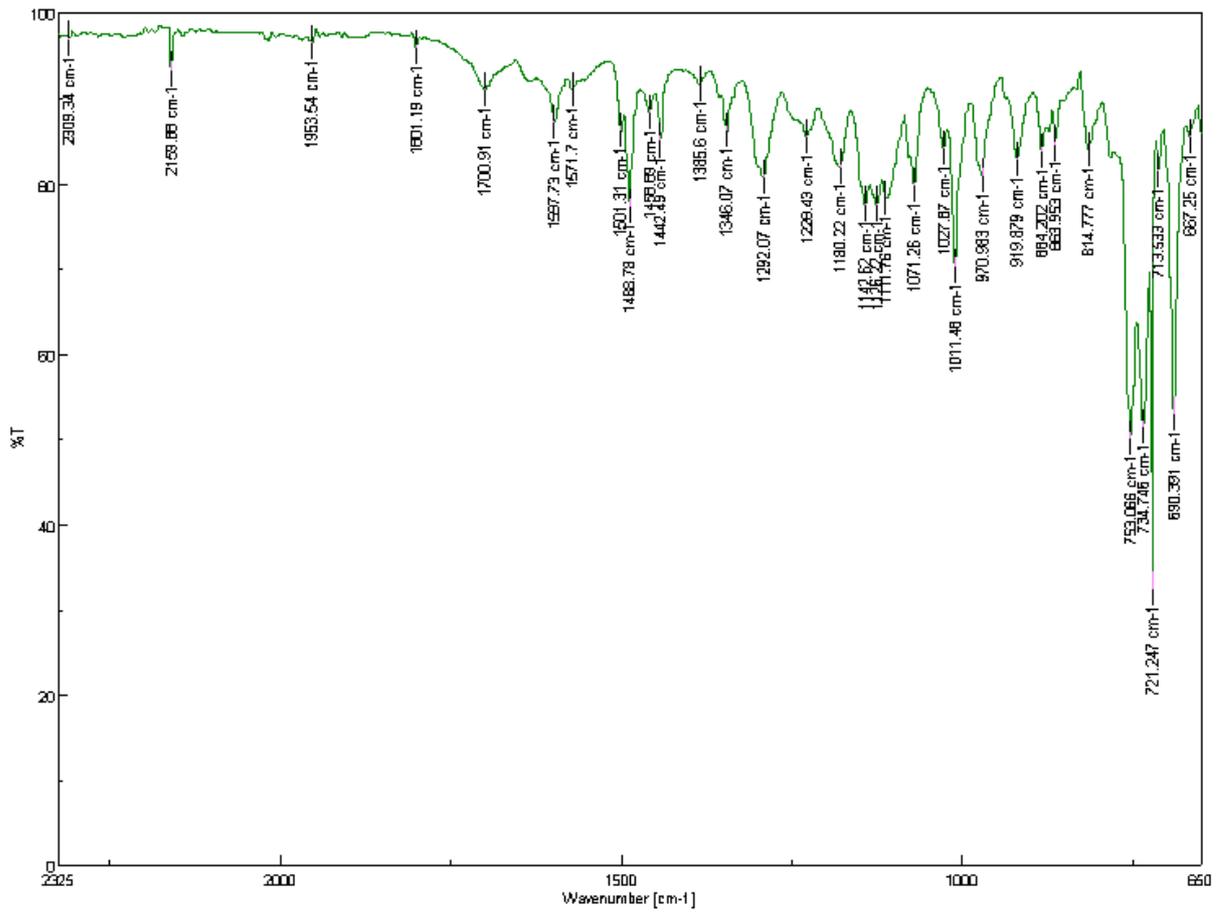
Raman (FT-Raman) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2221 (s), 2060 (w), 1597 (s), 1501 (s), 1250 (w), 1000 (s), 901 (w), 756 (w), 532 (w), 114 (m), 80 (s).

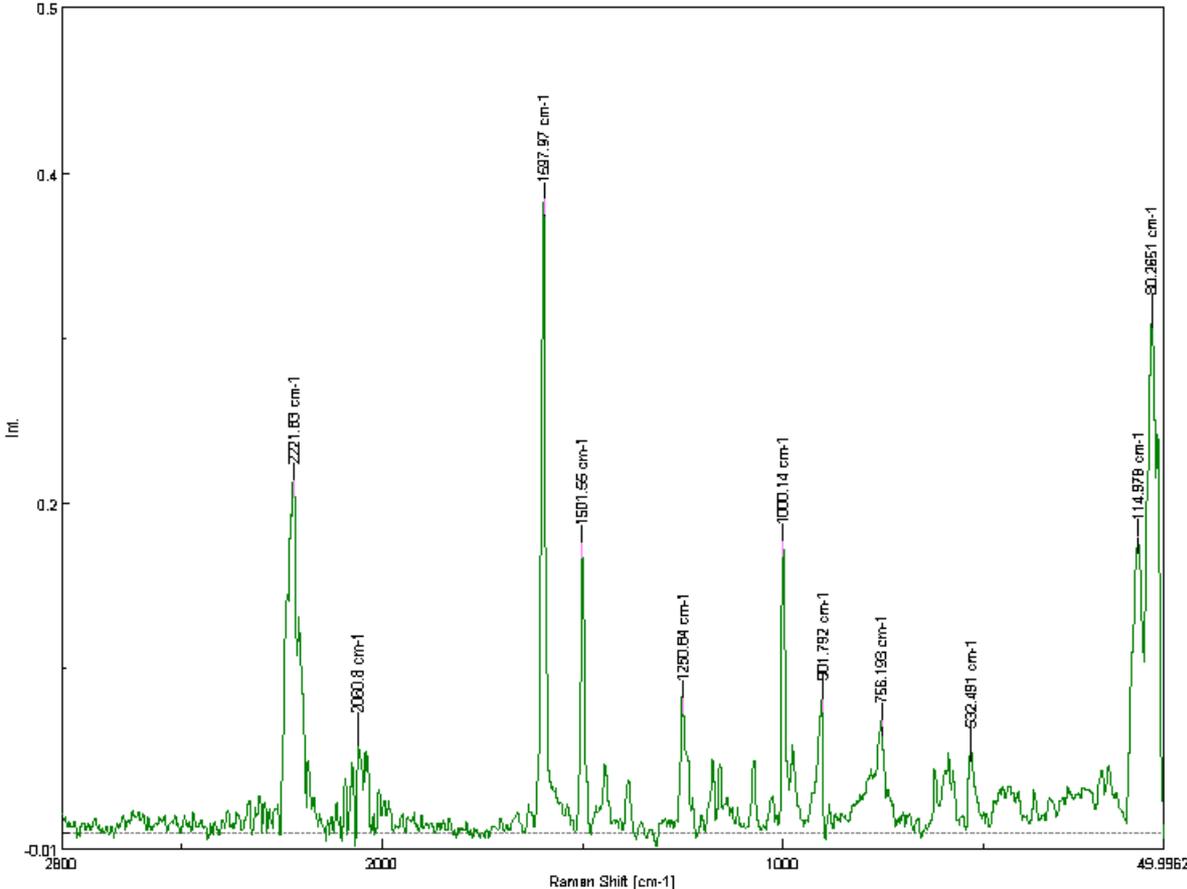
UV-Vis (CHCl₃) λ_{max} : 256 nm, 325 nm.

HRMS (EI, Li-formate calibrant) calcd. for C₁₇H₁₈NO [MH]⁺: 252.1383 found [MH]⁺ 254.1381.

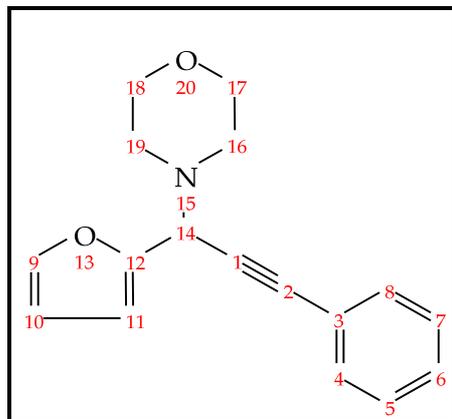








4-(1-Furan-2-yl-3-phenyl-prop-2-ynyl)-morpholine
(144cd)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 2.61-2.73 (m, 4H, CH₂), 3.72-3.84 (m, 4H, CH₂), 3.66-3.82 (m, 4H, CH₂), 4.88 (s, 1H, CH), 6.36 (dd, J = 1.8 Hz, J = 3.2 Hz, 1H, CH), 6.51 (d, J = 3.2 Hz, 1H, CH), 7.30-7.38 (m, 3H, ArH), 7.44 (dd, J = 0.7 Hz, J = 1.7 Hz, 1H, OCH), 7.46-7.53 ppm (m, 2H, ArH).

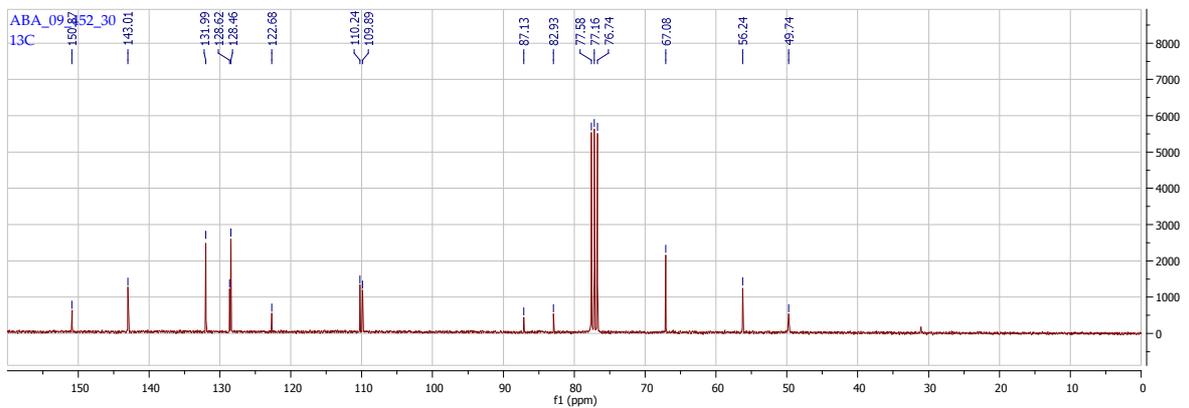
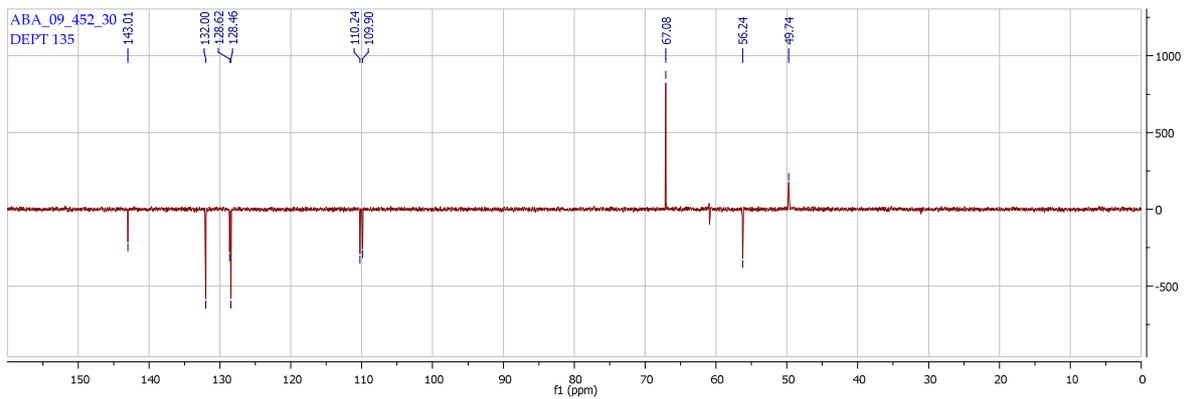
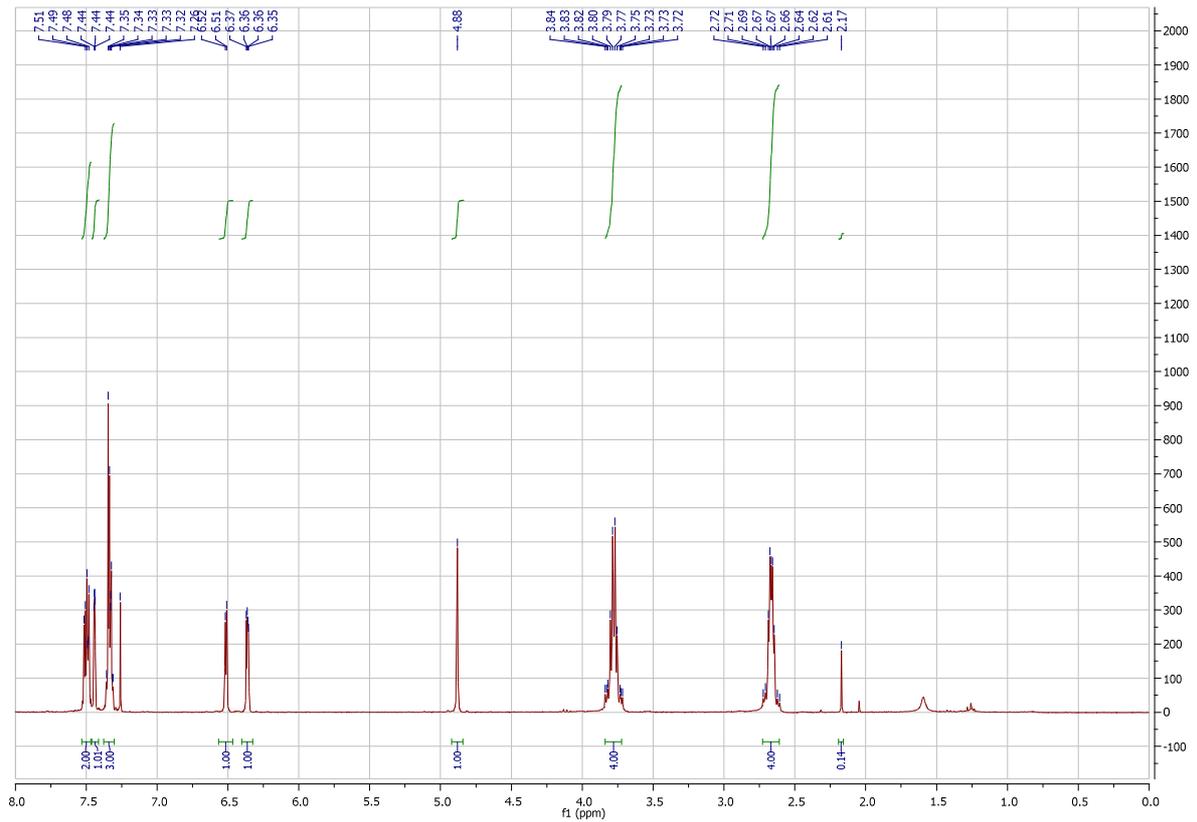
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 49.9 (CH₂), 56.2 (CH), 67.0 (CH₂), 82.9 (alkyne C), 87.1 (alkyne C), 109.8 (CH), 110.2 (CH), 122.6 (Ar C), 128.4 (Ar CH), 128.6 (Ar CH), 131.9 (Ar CH), 143.0 (Ar C), 150.8 (-O-C=C).

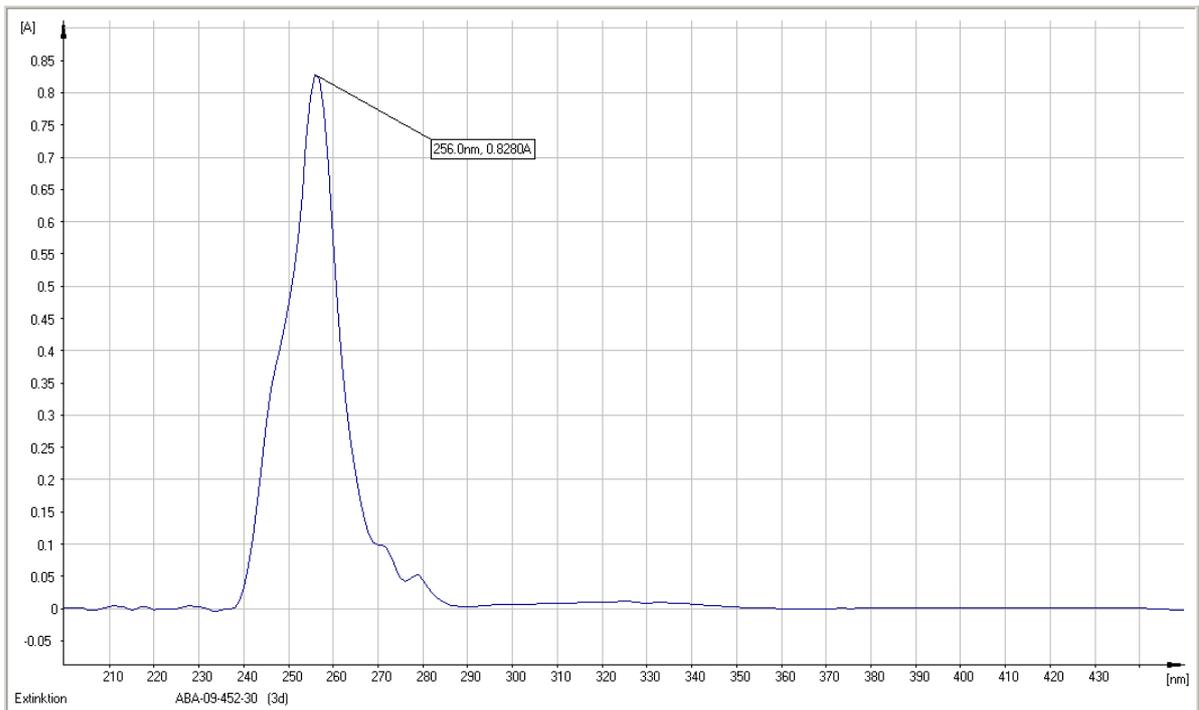
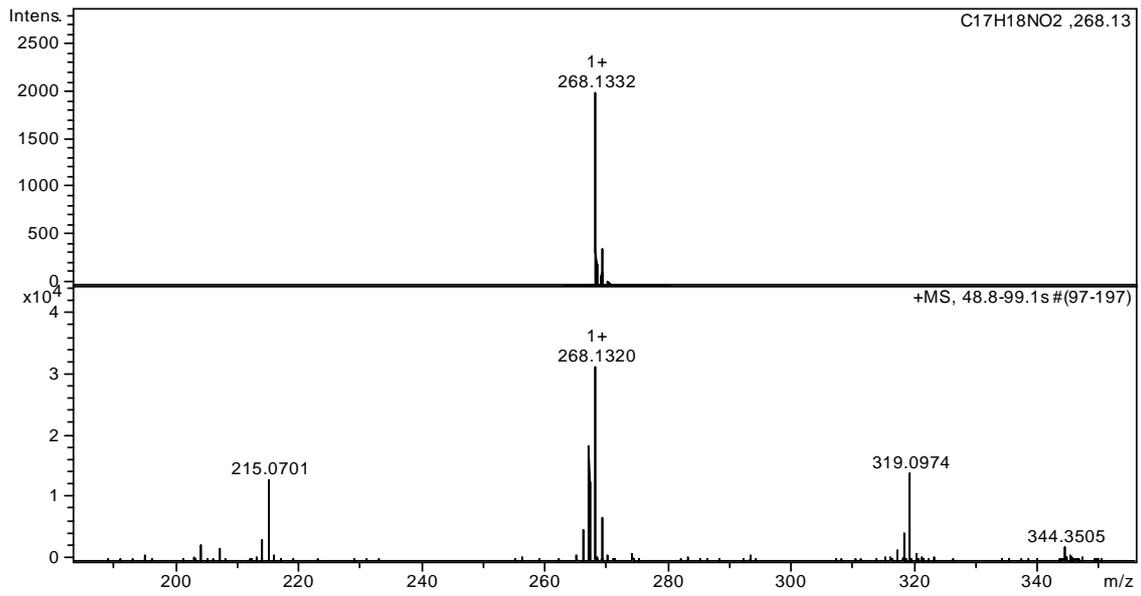
IR (FT-IR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3105 (w), 2976 (w), 2957 (w), 2938 (w), 2897 (w), 2850 (w), 2823 (w), 2742 (w), 2687 (w), 2212 (w), 2160 (w), 2017 (w), 1952 (w), 1887 (w), 1711 (w), 1596 (w), 1572 (w), 1502 (w), 1486 (w), 1449 (w), 1441 (w), 1389 (w), 1339 (w), 1322 (m), 1307 (w), 1285 (w), 1248 (w), 1228 (w), 1205 (w), 1188 (m), 1149 (w), 1109 (s), 1071 (m), 1015 (m), 998 (s), 976 (s), 946 (w), 922 (s), 883 (w), 859 (s), 824 (w), 786 (s), 771 (s), 754 (s), 721 (s), 688 (s).

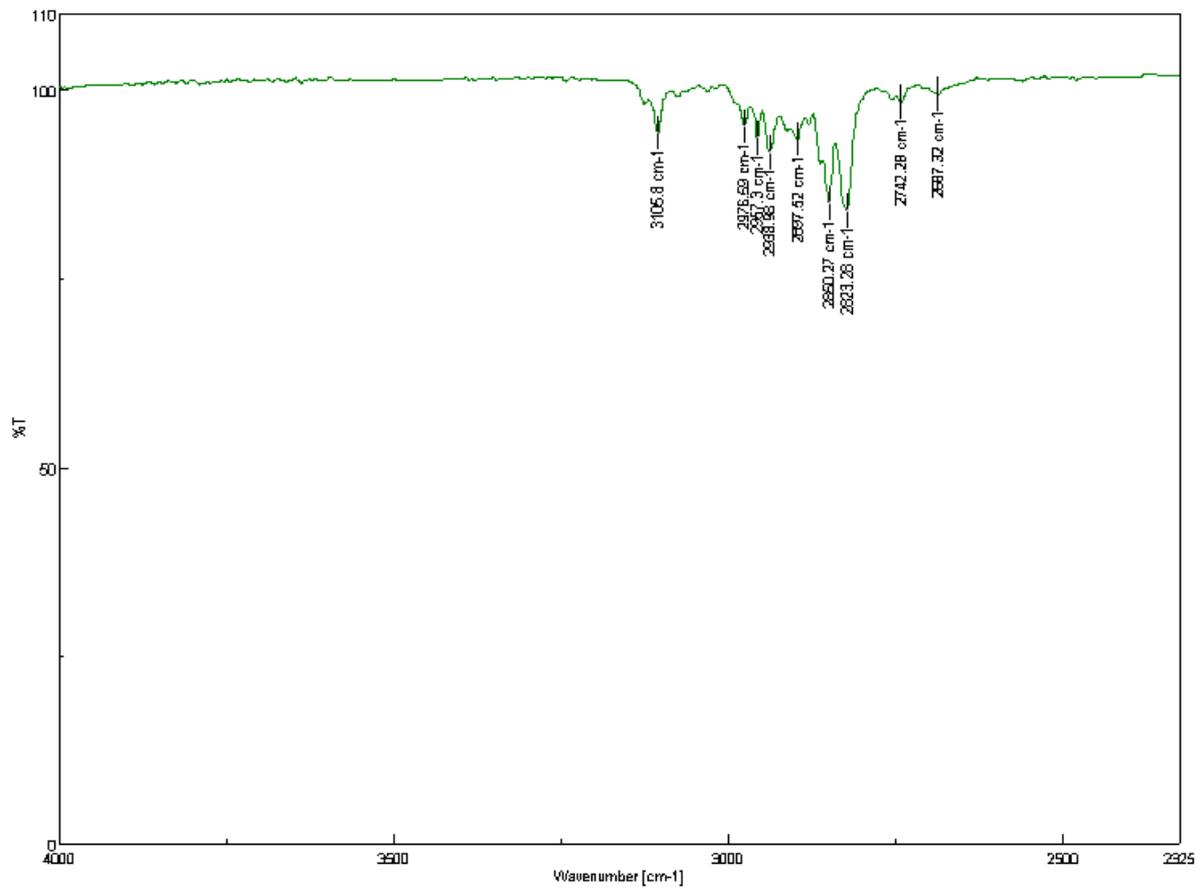
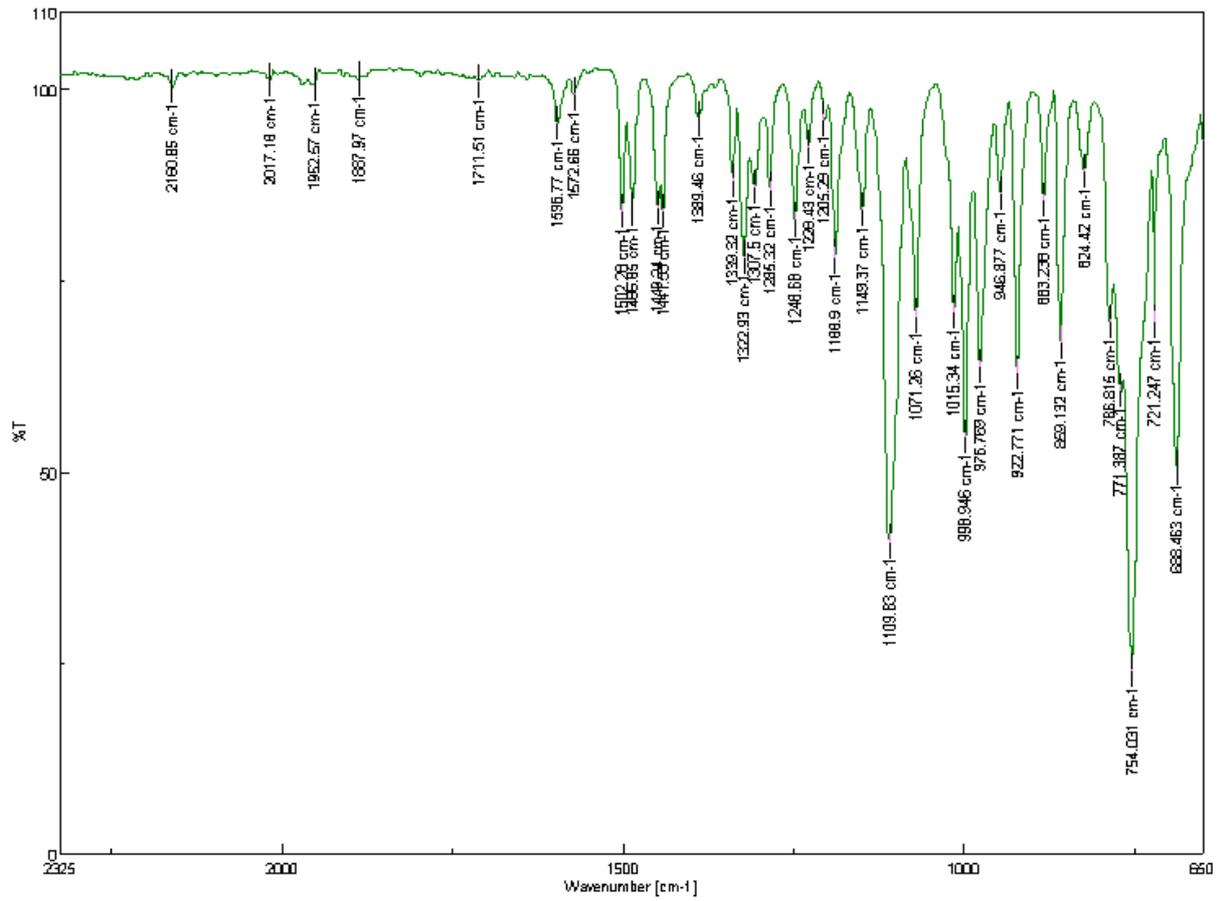
Raman (FT-Raman) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2217 (s), 1597 (s), 1501 (s), 1447 (w), 1387 (w), 1302 (w), 1250 (m), 1228 (w), 1205 (w), 1174 (w), 1155 (m), 1103 (w), 1081 (w), 1032 (w), 999 (s), 980 (s), 884 (w), 858 (w), 789 (w), 757 (w), 689 (w), 623 (w), 566 (w), 532 (w), 438 (w), 365 (w), 317 (w), 255 (w), 173 (w), 98 (s).

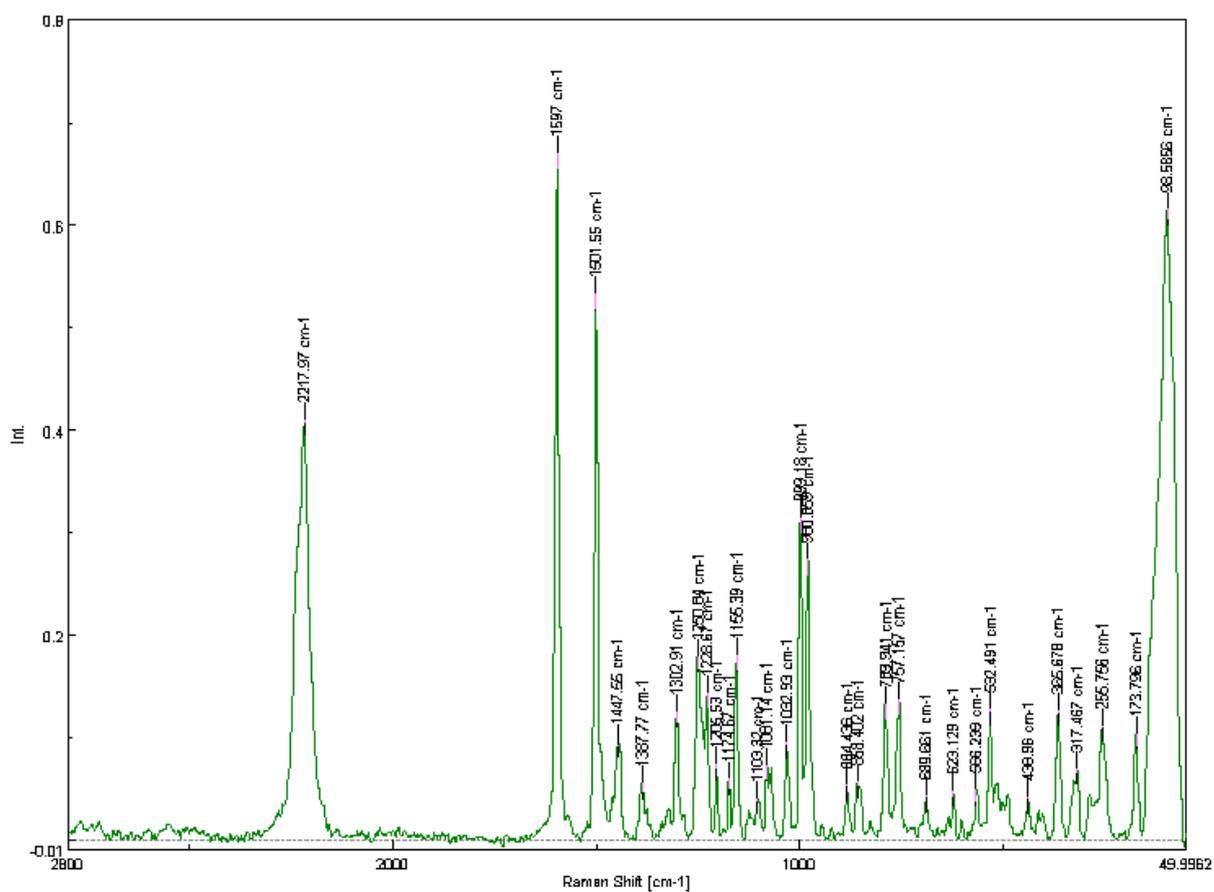
UV-Vis (CHCl₃) λ_{max} : 256 nm.

HRMS (EI, Li-formate calibrant) calcd. for C₁₇H₁₈NO₂ [MH]⁺: 268.1332 found [MH]⁺ 254.1320.

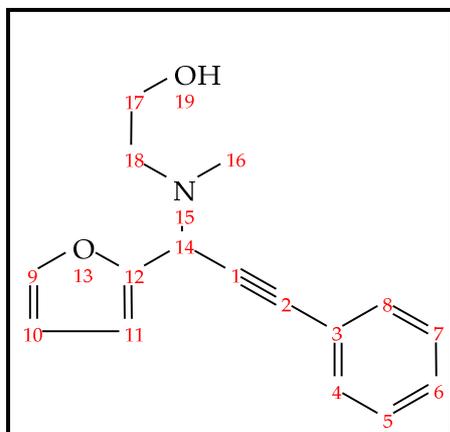








2-[(1-Furan-2-yl-3-phenyl-prop-2-ynyl)-methyl-amino]-ethanol (144ce)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1.14-1.19 (m, 1H, OH), 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.61-2.68 (m, 2H, CH₂), 3.44-3.61 (m, 2H, CH₂), 4.89 (s, 1H, CH), 6.29 (dd, J = 1.8 Hz, J = 3.1 Hz, 1H, CH), 7.24-7.30 (m, 3H, ArH), 7.35 (d, J = 1.0 Hz, 1H, CH), 7.39-7.45 ppm (m, 2H, ArH).

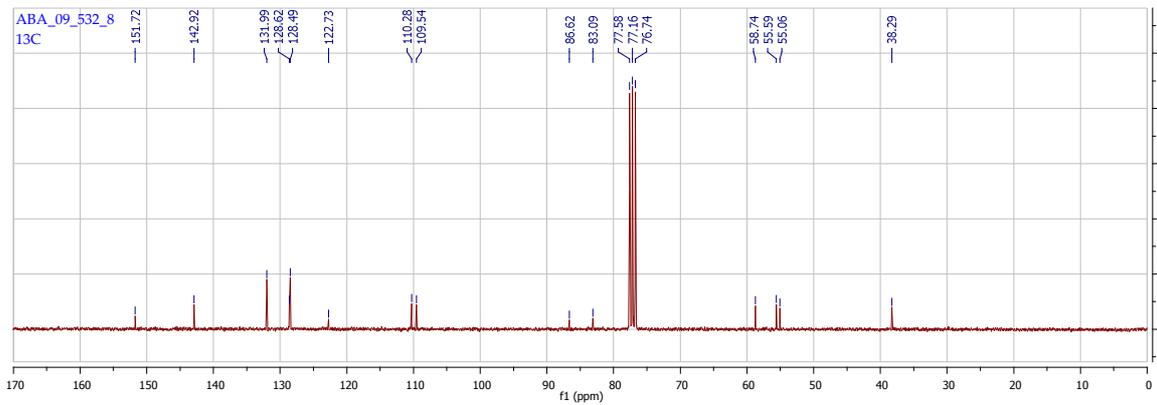
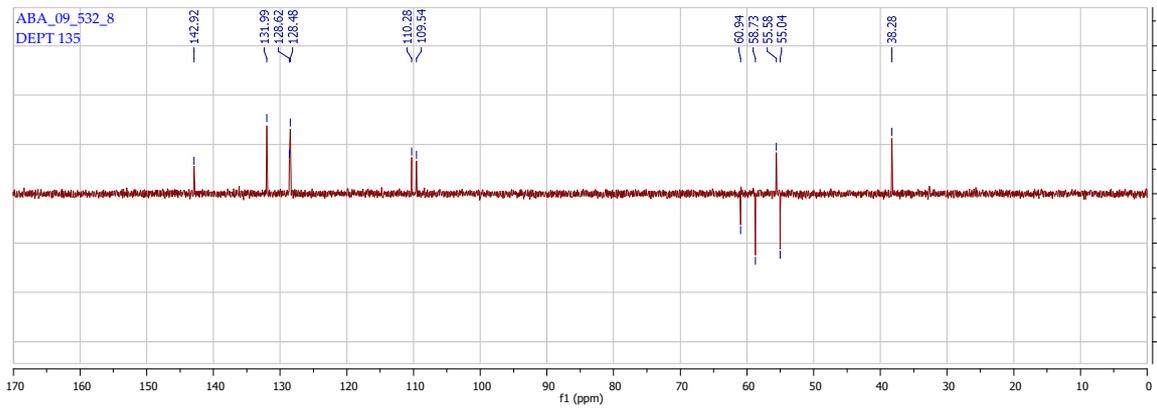
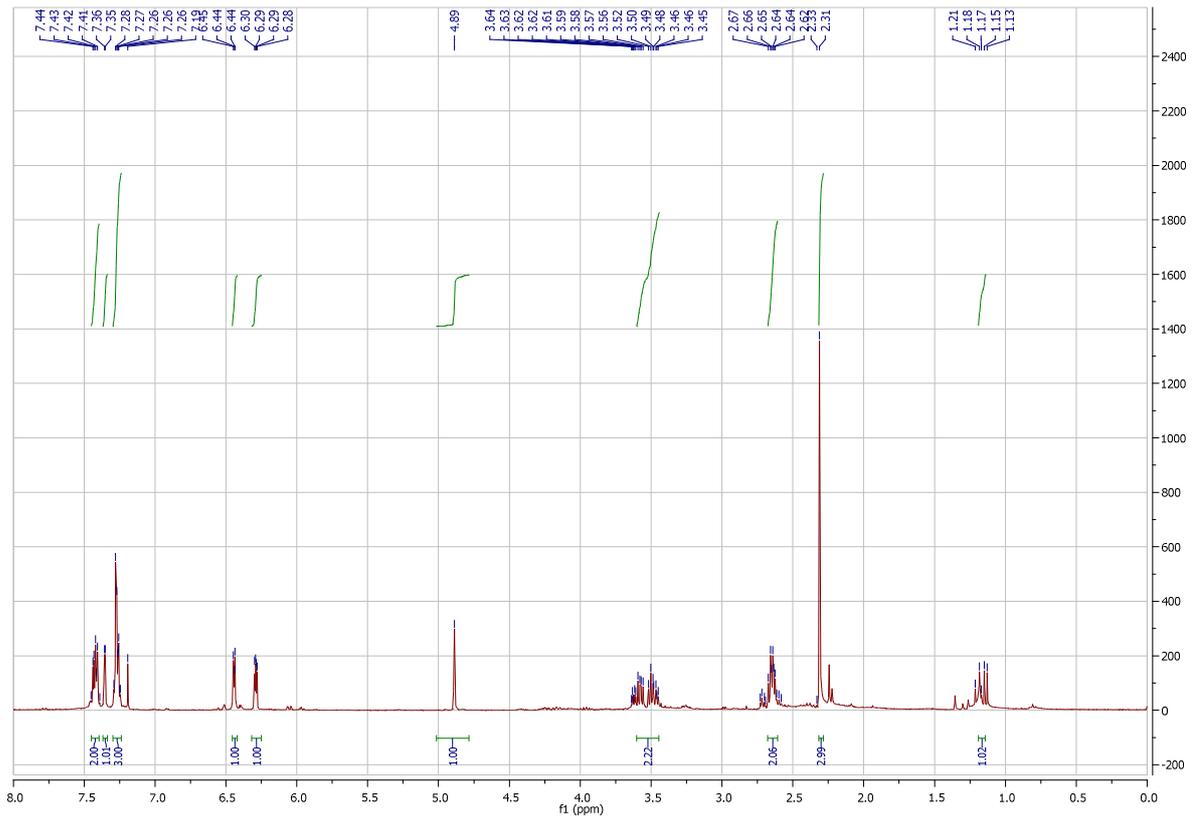
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 38.2 (CH₃), 55.0 (CH₂), 55.5 (CH), 58.7 (CH₂), 83.0 (alkyne C), 86.6 (alkyne C), 109.5 (CH), 110.2 (CH), 122.7 (Ar C), 128.4 (Ar CH), 128.6 (Ar CH), 131.9 (Ar CH), 142.9 (Ar CH), 151.7 ppm (C=C-O).

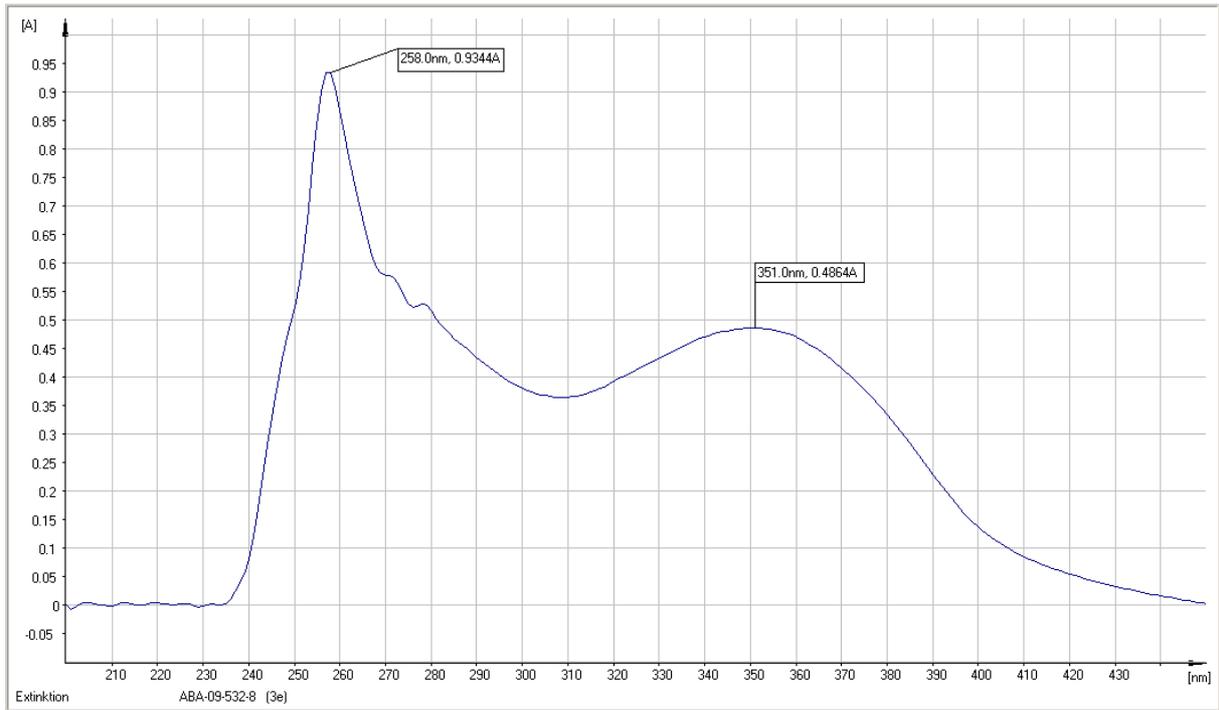
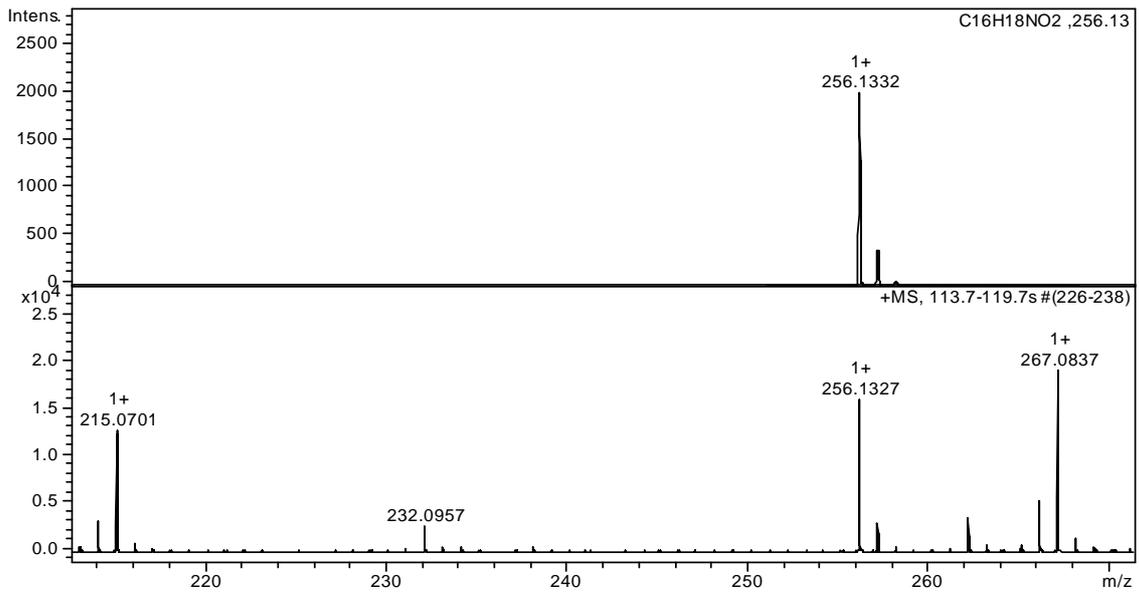
IR (FT-IR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3324 (w), 3139 (w), 3121 (w), 2940 (w), 2857 (w), 2799 (w), 2159 (w), 2022 (w), 1968 (w), 1896 (w), 1701 (m), 1598 (w), 1571 (w), 1503 (w), 1487 (m), 1443 (w), 1400 (w), 1360 (w), 1307 (w), 1274 (w), 1227 (w), 1191 (m), 1149 (m), 1128 (w), 1070 (m), 1035 (s), 1009 (s), 997 (s), 977 (s), 938 (w), 922 (w), 883 (w), 871 (w), 862 (w), 849 (m), 824 (w), 806 (w), 795 (w), 757 (s), 721 (s), 693 (s).

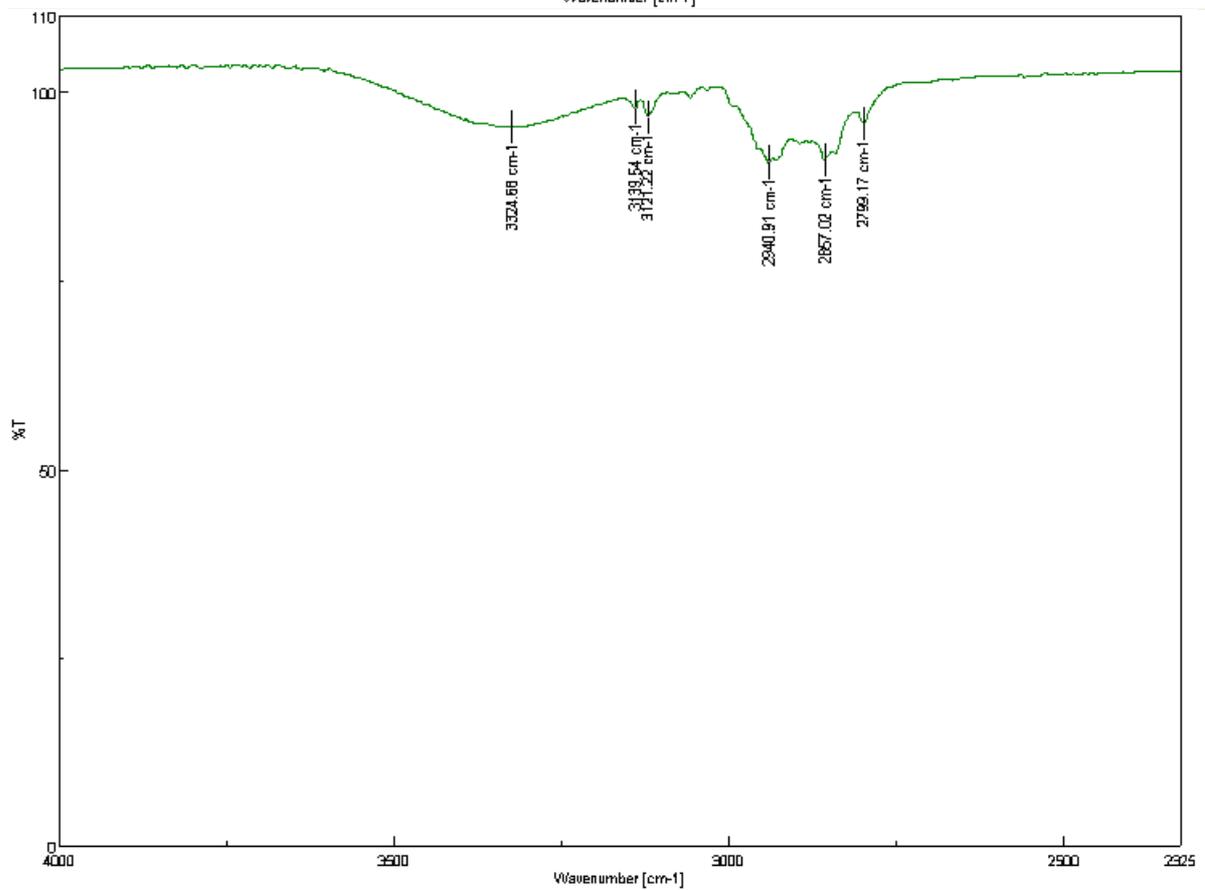
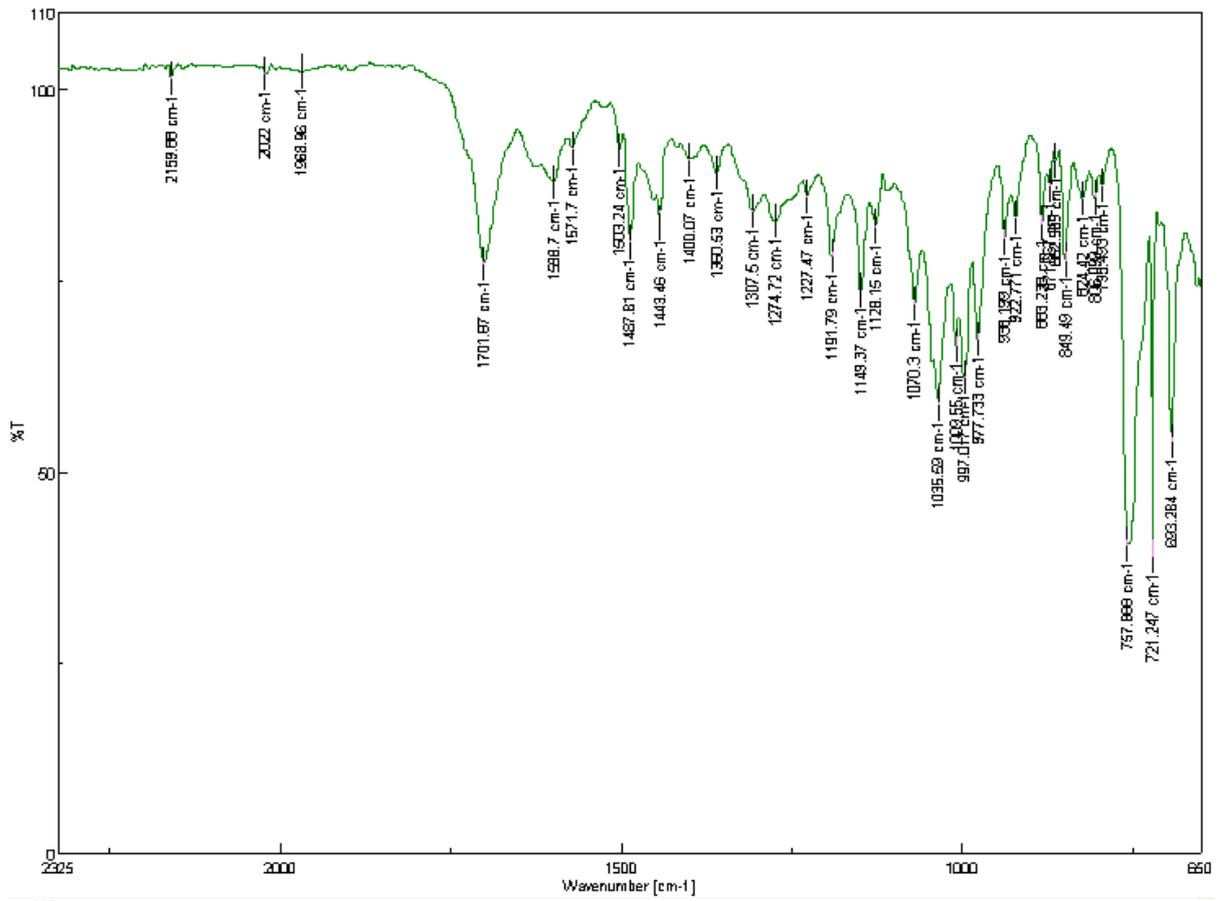
Raman (FT-Raman) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2219 (s), 1705 (w), 1637 (s), 1597 (s), 1503 (s), 1476 (s), 1387 (w), 1244 (m), 1178 (w), 1158 (w), 1111 (w), 1071 (w), 999 (s), 978 (m), 884 (w), 753 (w), 621 (w), 541 (w), 410 (w), 285 (w), 99 (s).

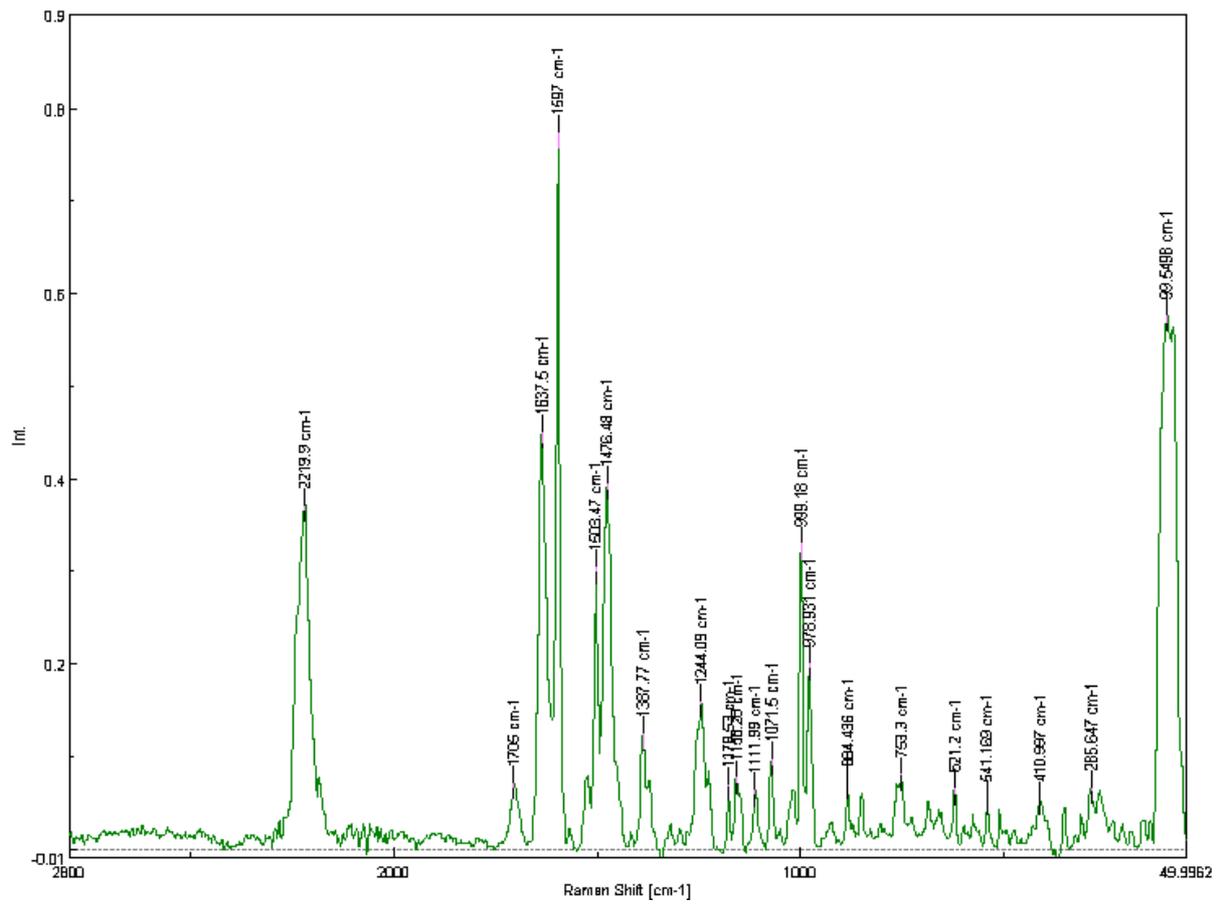
UV-Vis (CHCl₃) λ_{max} : 258 nm, 351 nm.

HRMS (EI, Li-formate calibrant) calcd. for C₁₆H₁₈NO₂ [MH]⁺: 256.1332 found [MH]⁺ 256.1327.

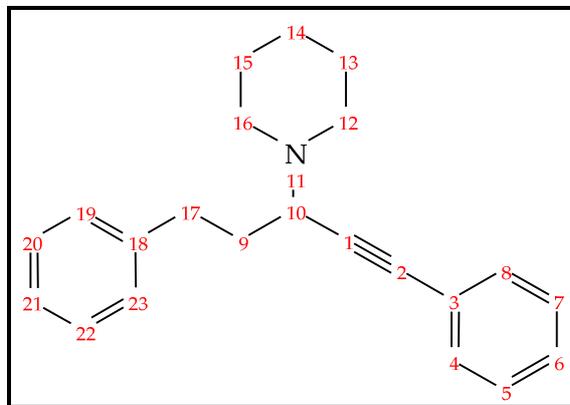








1-(1-Phenethyl-3-phenyl-prop-2-ynyl)-piperidine
(144da)



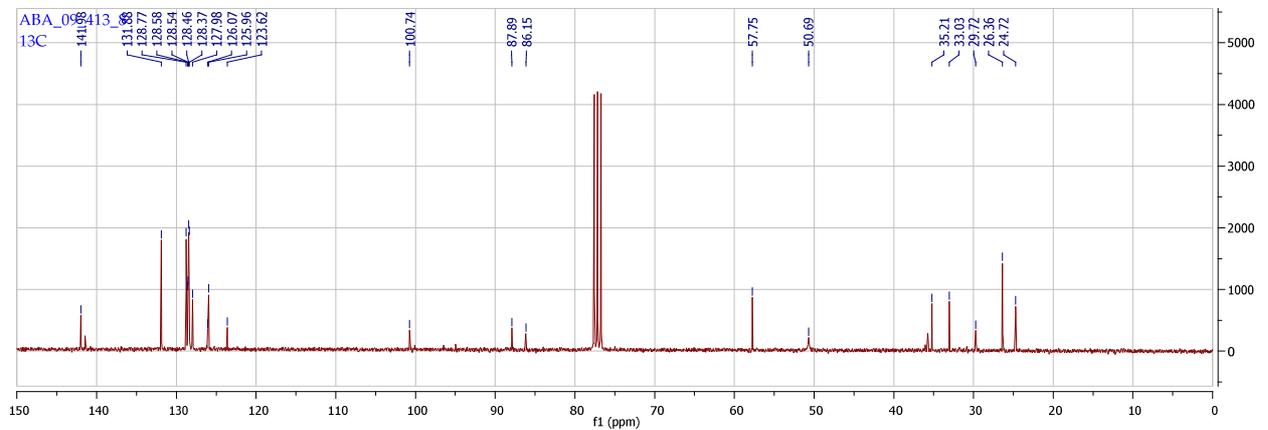
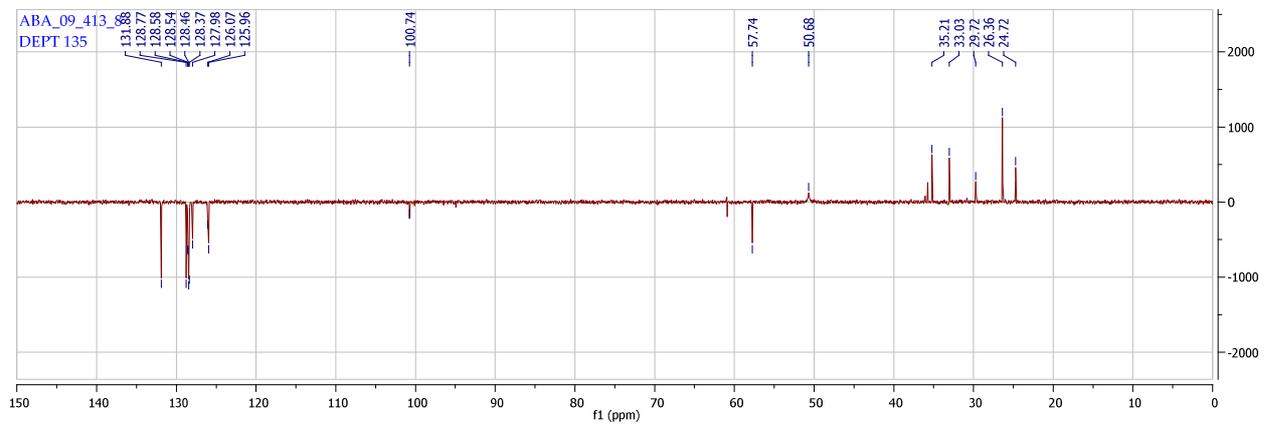
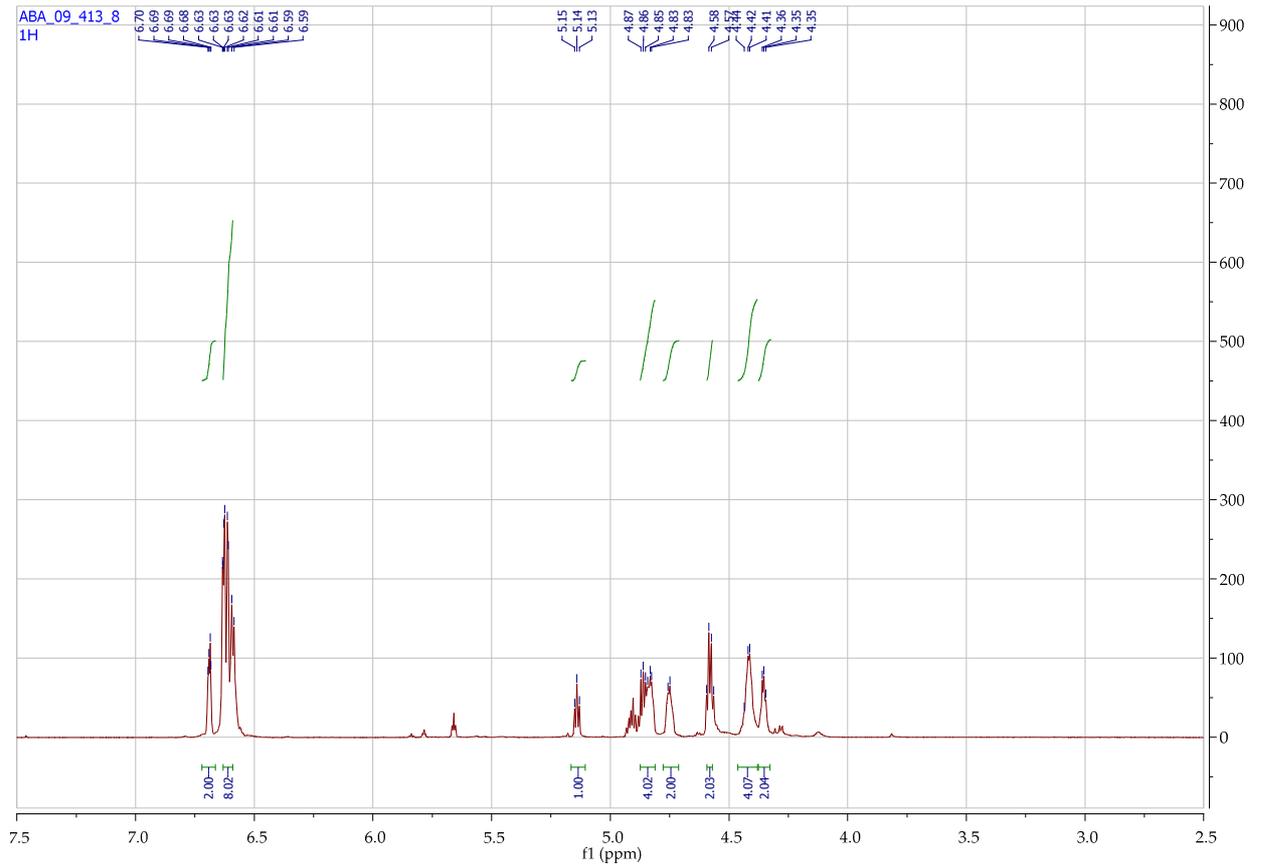
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 4.32-4.38 (m, 2H, CH₂), 4.37-4.46 (m, 4H, CH₂), 4.56-4.60 (m, 2H, CH₂), 4.71-4.78 (m, 2H, CH₂), 4.81-4.88 (m, 4H, CH₂), 3.72 (t, J = 2.95 Hz, 1H, CH), 6.59-6.64 (m, 8H, ArH), 6.66-6.73 ppm (m, 2H, ArH).

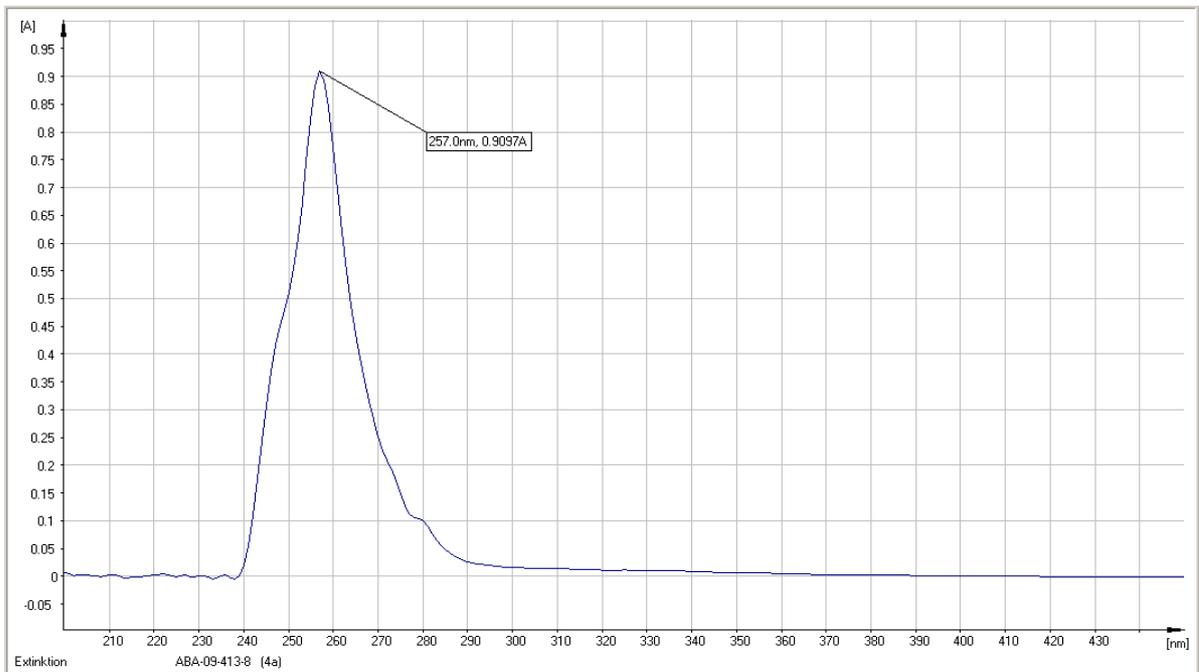
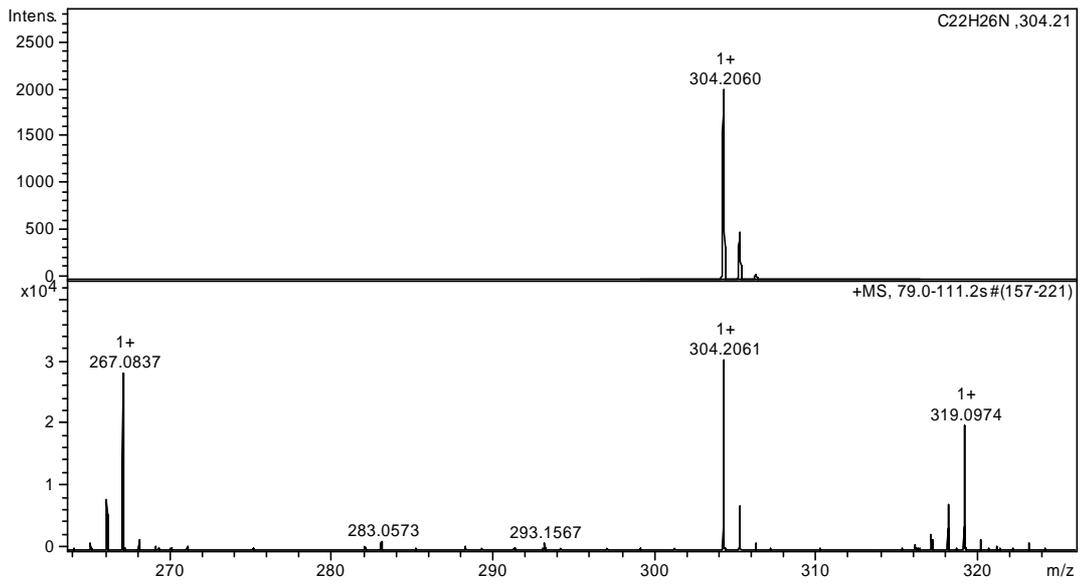
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 24.7 (CH₂), 26.3 (CH₂), 29.7 (CH₂), 33.0 (CH₂), 35.2 (CH₂), 50.4 (CH₂), 57.7 (CH), 86.1 (alkyne C), 87.8 (alkyne C), 123.6 (Ar C), 125.9 (Ar CH), 126.0 (Ar CH), 127.9 (Ar CH), 128.3 (Ar CH), 128.4 (Ar CH), 128.5 (Ar CH), 128.5 (Ar CH), 128.7 (Ar CH), 131.8 (Ar CH), 141.9 (Ar C).

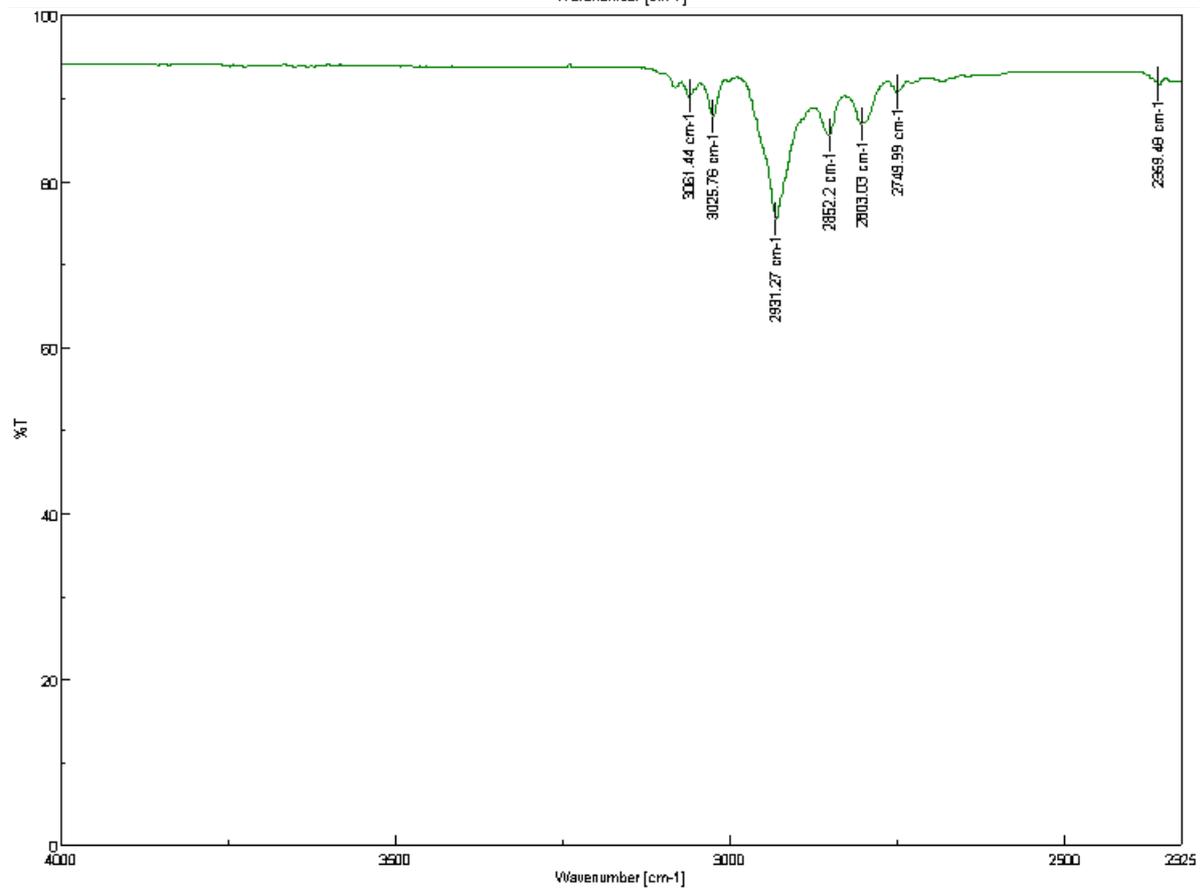
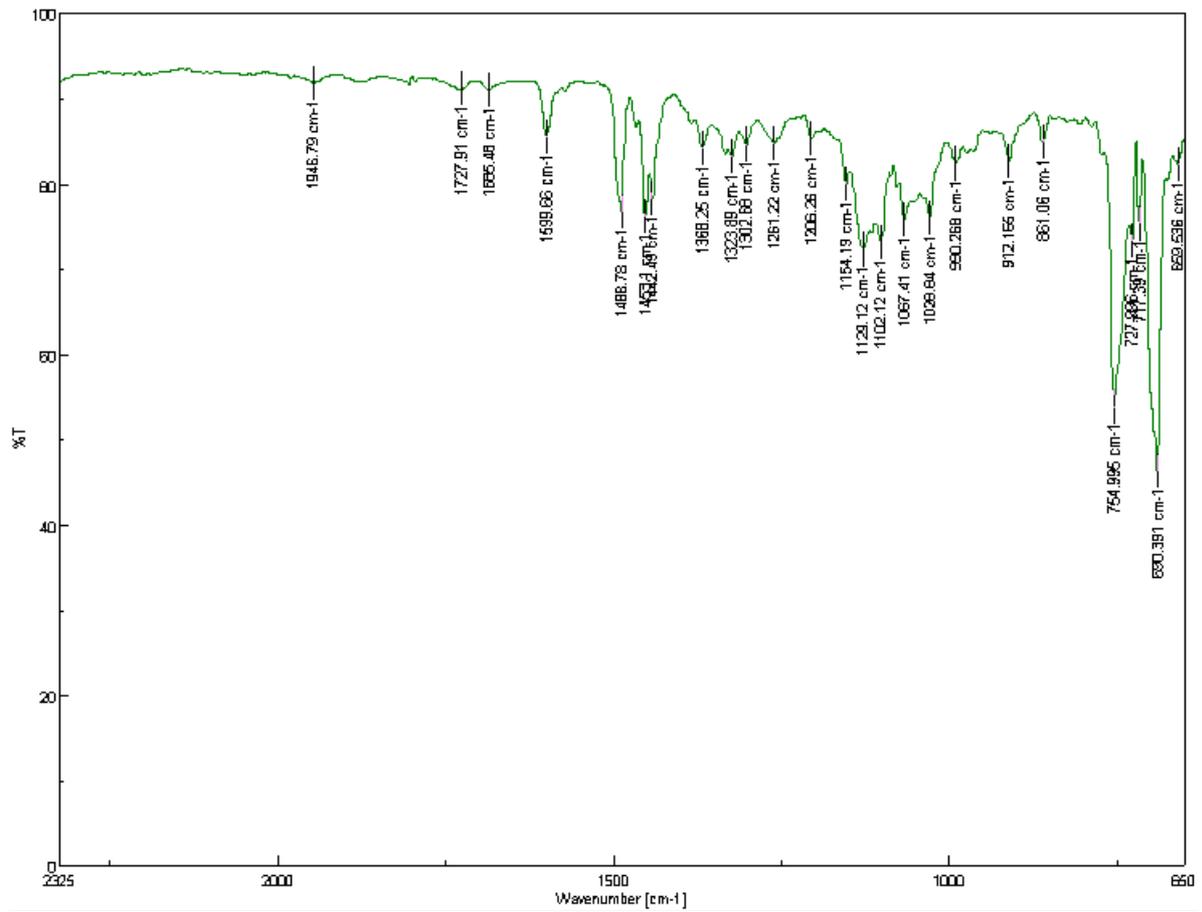
IR (FT-IR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3061 (w), 3025 (w), 2931 (m), 2852 (w), 2803 (w), 2749 (w), 2166 (w), 2156 (w), 1946 (w), 1727 (w), 1686 (w), 1599 (w), 1488 (m), 1453 (m), 1442 (m), 1368 (w), 1323 (w), 1302 (w), 1261 (w), 1206 (w), 1154 (m), 1129 (m), 1102 (m), 1067 (m), 1028 (m), 990 (w), 912 (w), 861 (w), 754 (s), 727 (m), 717 (m), 690 (s), 659 (m).

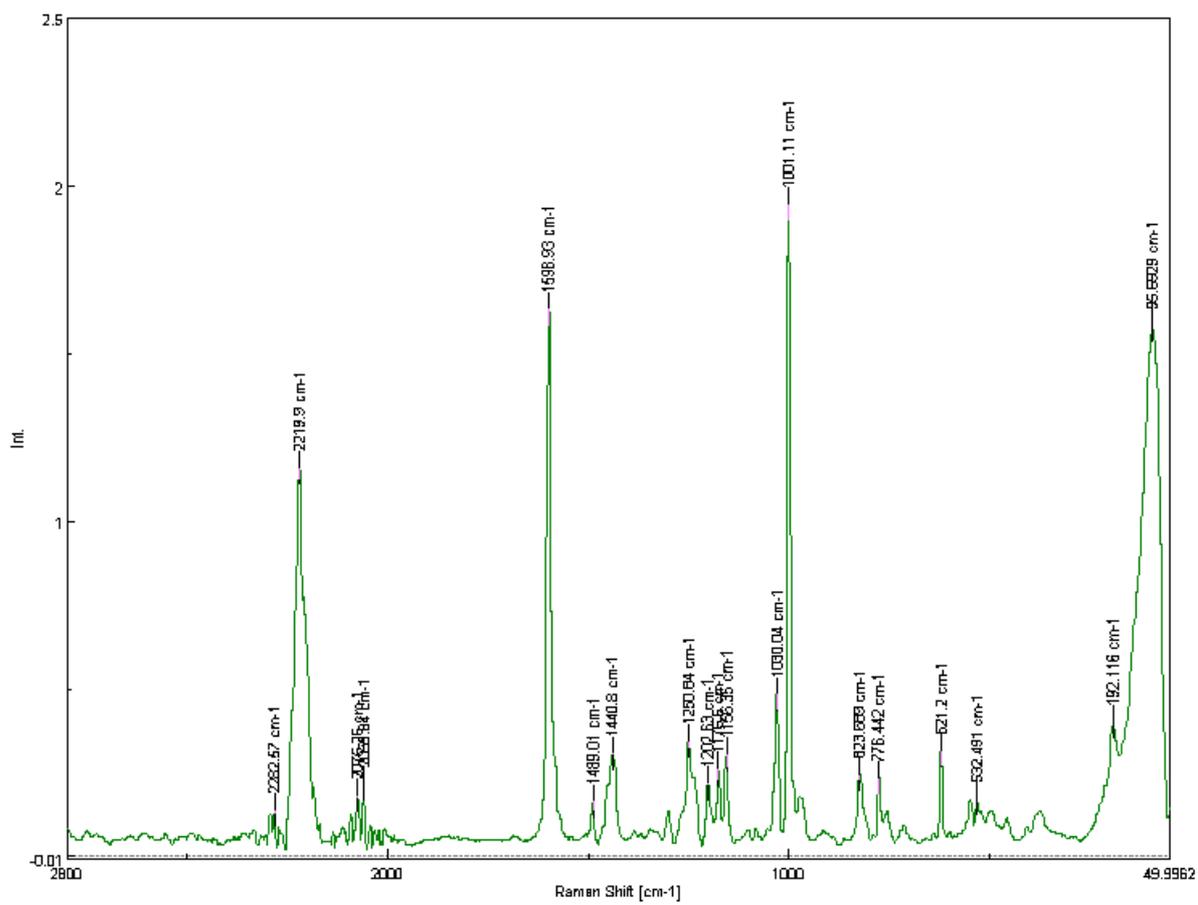
Raman (FT-Raman) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2219 (s), 2075 (m), 2059 (m), 1598 (m), 1489 (m), 1440 (s), 1300 (w), 1250 (s), 1202 (s), 1176 (s), 1156 (s), 1030 (s), 1001 (s), 823 (s), 776 (s), 621 (s), 532 (w), 192 (s), 95 (s); UV-Vis (CHCl₃) λ_{max} : 257 nm.

HRMS (EI, Li-formate calibrant) calcd. for C₂₂H₂₆N [MH]⁺: 304.2060 found [MH]⁺ 304.2061.

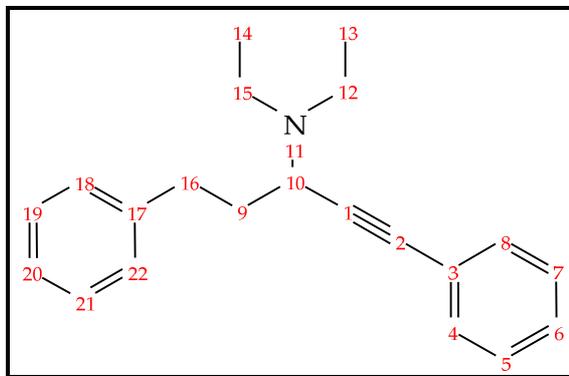








Diethyl-(1-phenethyl-3-phenyl-prop-2-ynyl)-amine
(144db)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 0.90-1.26 (m, 6H, CH₃), 1.90-2.02 (m, 2H, CH₂), 2.31-2.54 (m, 2H, CH₂), 2.56-2.85 (m, 4H, CH₂), 3.62 (m, 2H, CH₂), 2.48 (dq, J = 7.00 Hz, J = 13.90 Hz, 2H, CH₂), 2.56-2.86 (m, 4H, CH₂), 3.62 (dd, J = 7.18 Hz, J = 14.03 Hz, 1H, CH), 7.11-7.39 (m, 10H, ArH).

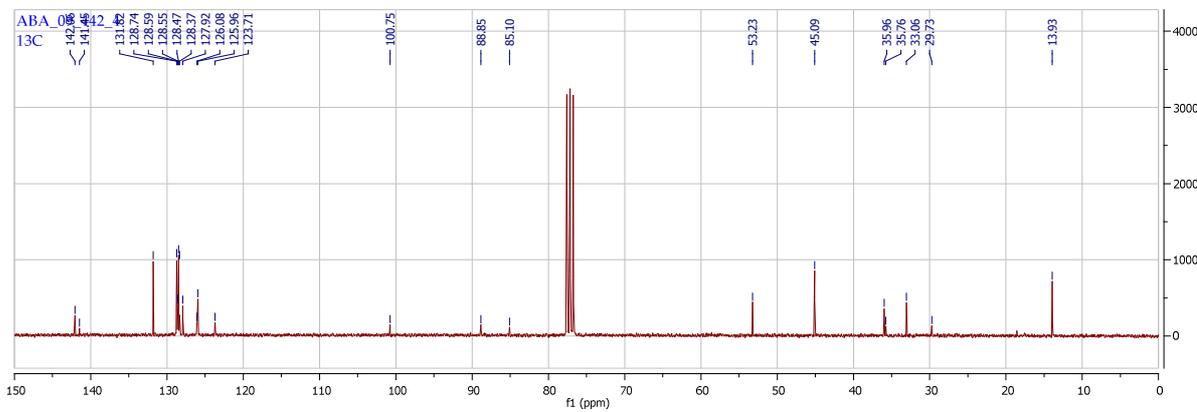
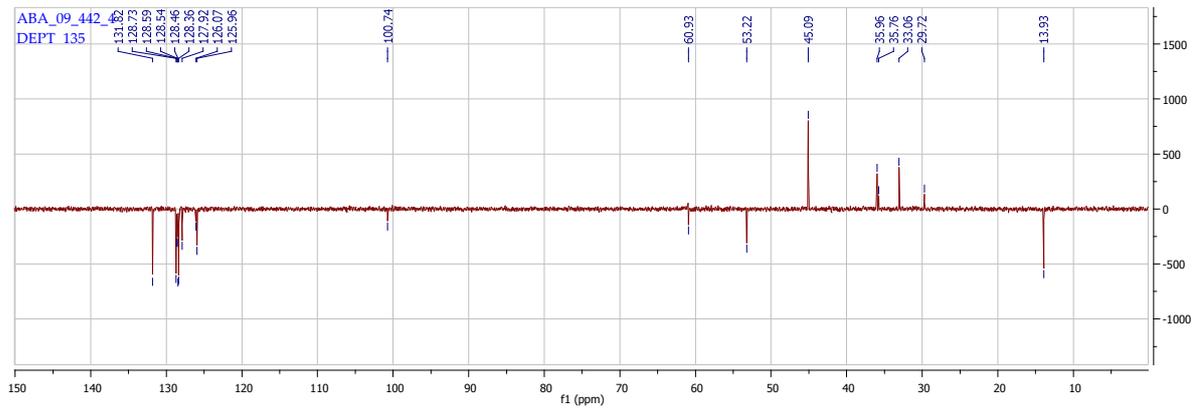
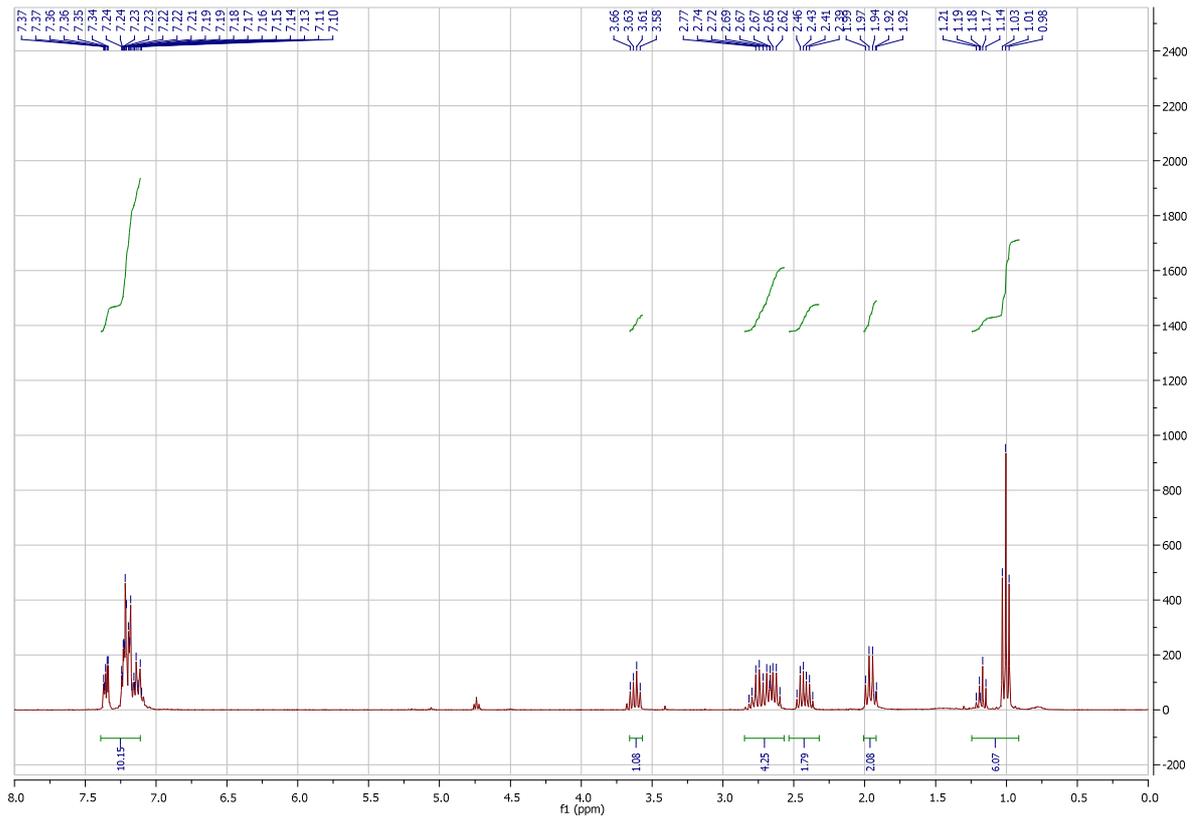
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 13.9 (CH₃), 29.7 (CH₂), 30.0 (CH₂), 35.9 (CH₂), 45.0 (CH₂), 53.2 (CH), 60.9 (alkyne C), 88.8 (alkyne C), 123.7 (Ar C), 125.9 (Ar CH), 126.0 (Ar CH), 127.9 (Ar CH), 128.3 (Ar CH), 128.4 (Ar CH), 128.5 (Ar CH), 128.6 (Ar CH), 128.7 (Ar CH), 131.8 (Ar CH), 142.0 ppm (Ar C).

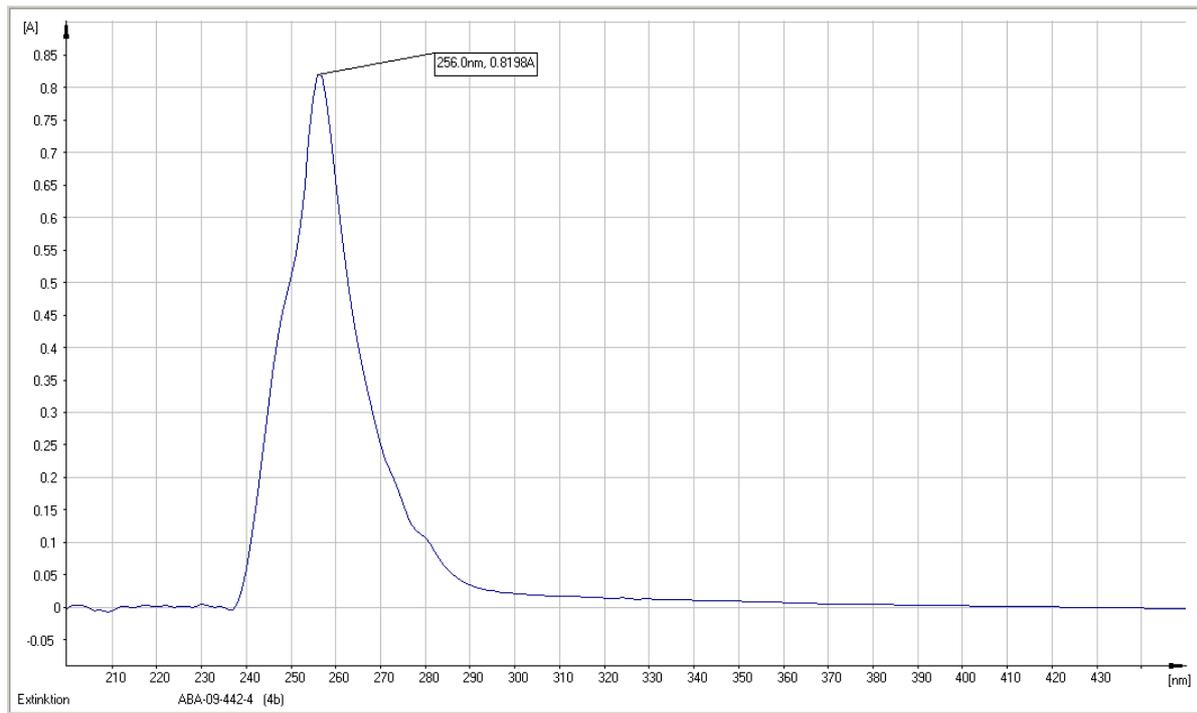
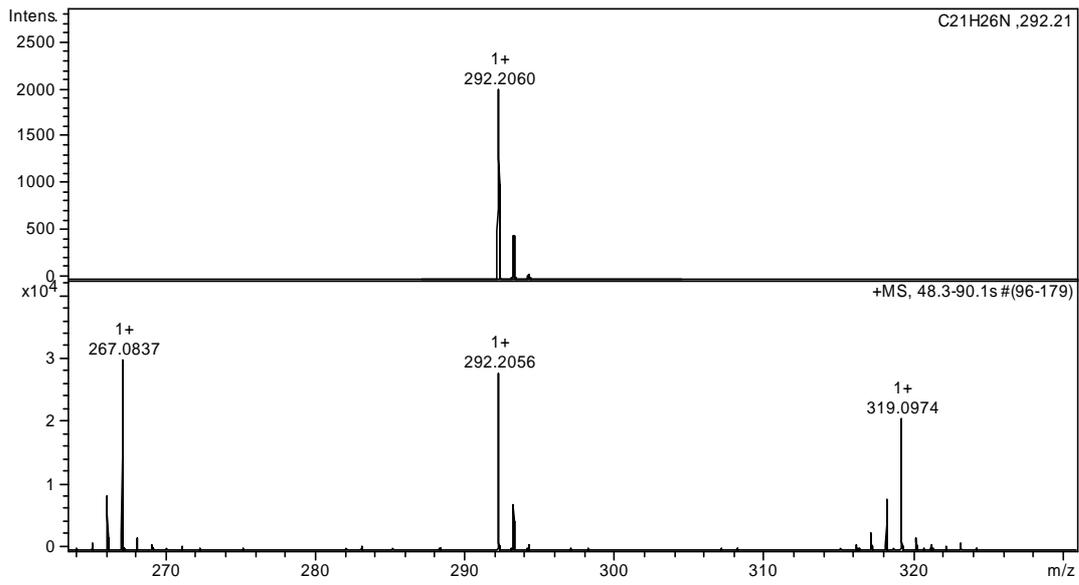
IR (FT-IR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3061 (w), 3025 (w), 2965 (w), 2930 (w), 2868 (w), 2165 (w), 2022 (w), 1949 (w), 1804 (w), 1598 (w), 1489 (m), 1468 (w), 1454 (m), 1379 (w), 1310 (w), 1252 (w), 1195 (w), 1129 (m), 1085 (w), 1067 (m), 1047 (m), 1029 (m), 971 (w), 911 (w), 835 (w), 754 (s), 727 (m), 717 (m), 690 (s).

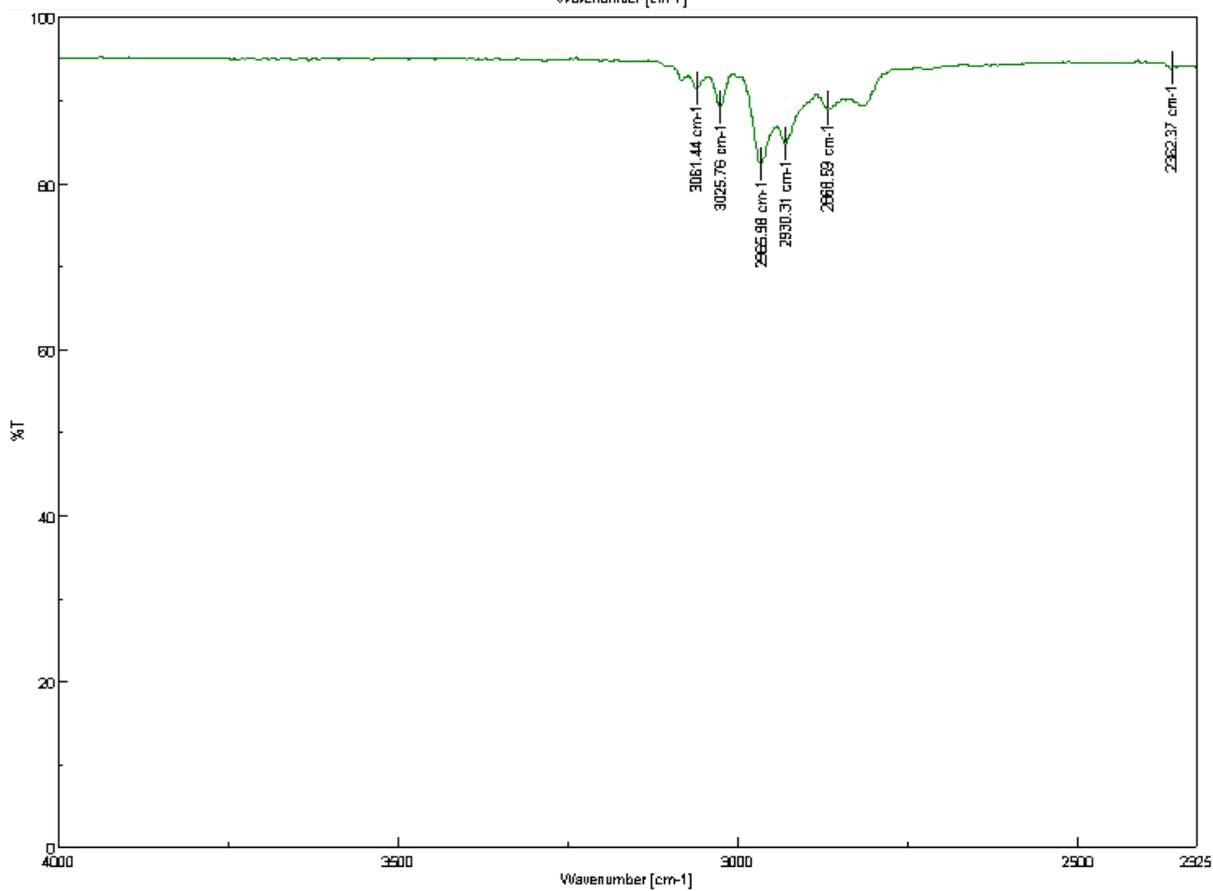
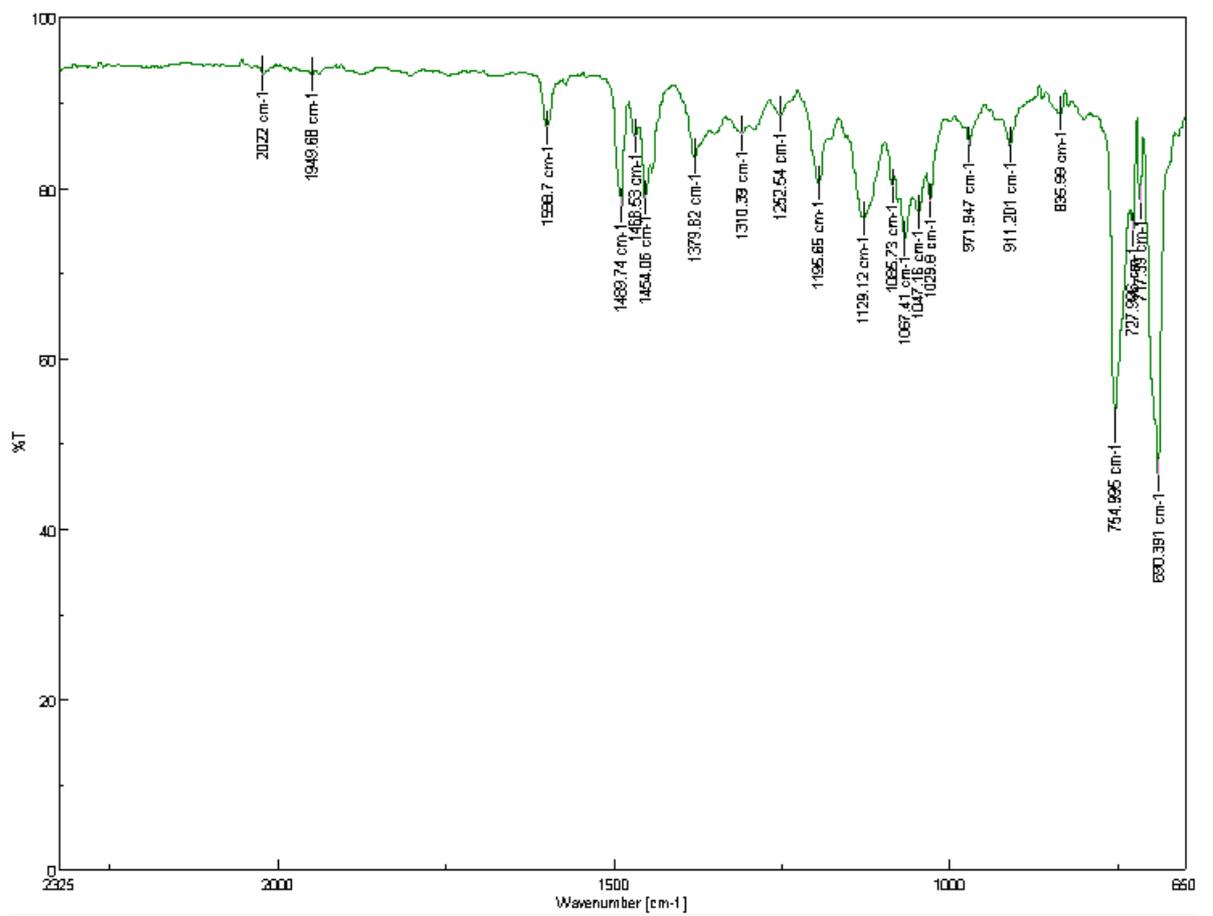
Raman (FT-Raman) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2220 (s), 1597 (s), 1450 (w), 1251 (w), 1201 (w), 1176 (w), 1156 (w), 1030 (w), 1001 (s), 771 (w), 621 (w), 92 (s).

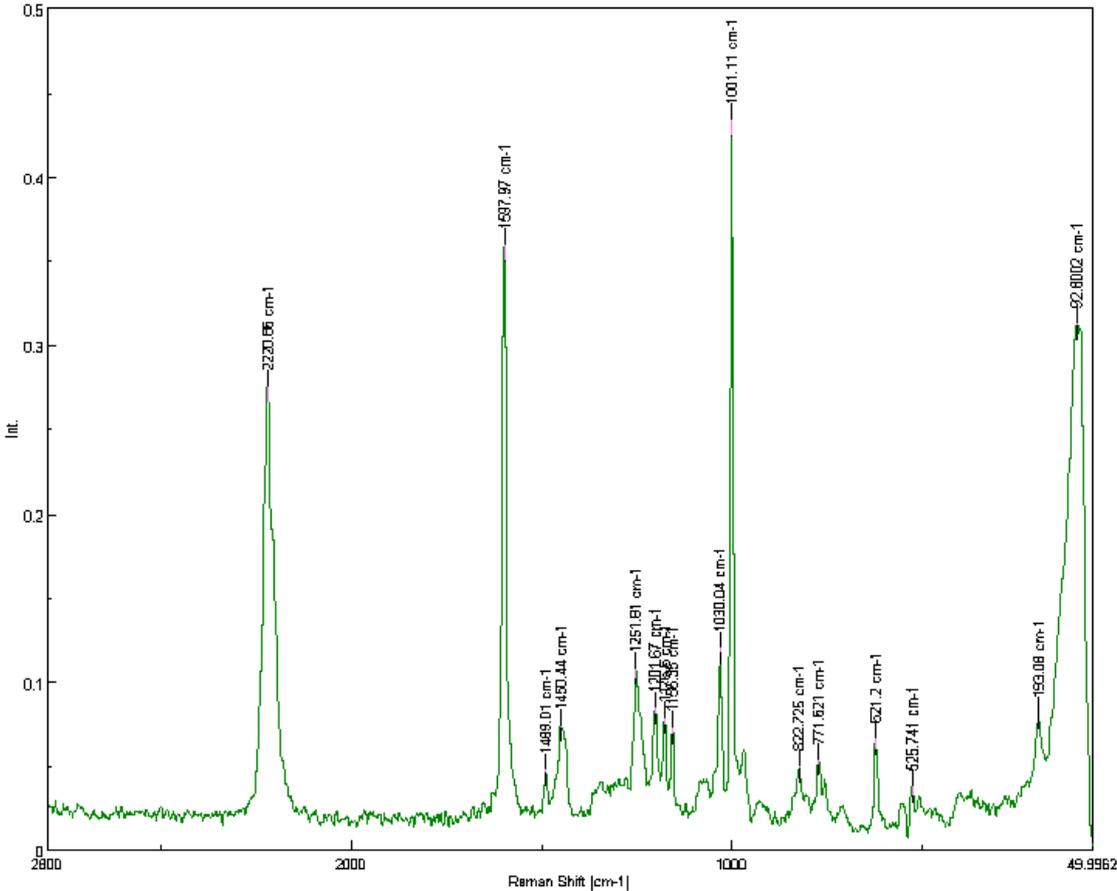
UV-Vis (CHCl₃) λ_{max} : 256 nm.

HRMS (EI, Li-formate calibrant) calcd. for C₂₁H₂₆N [MH]⁺: 292.2060 found [MH]⁺ 292.2056.

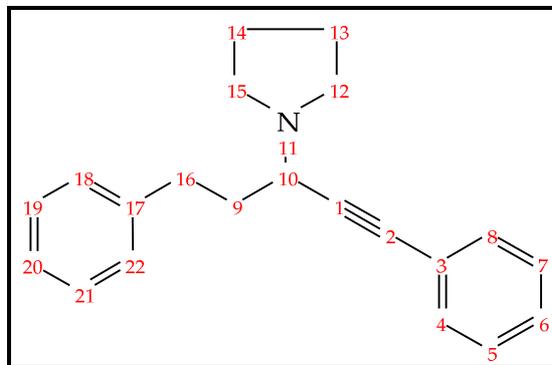








1-(1-Phenethyl-3-phenyl-prop-2-ynyl)-pyrrolidine (144dc)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1.84 (t, J = 6.48 Hz, 4H, CH₂), 2.04-2.19 (m, 2H, CH₂), 2.69-3.02 (m, 6H, CH₂), 3.72 (dd, J = 6.2 Hz, J = 8.7 Hz, 1H, CH), 7.20-7.39 (m, 8H, ArH), 7.44-7.57 ppm (m, 2H, ArH).

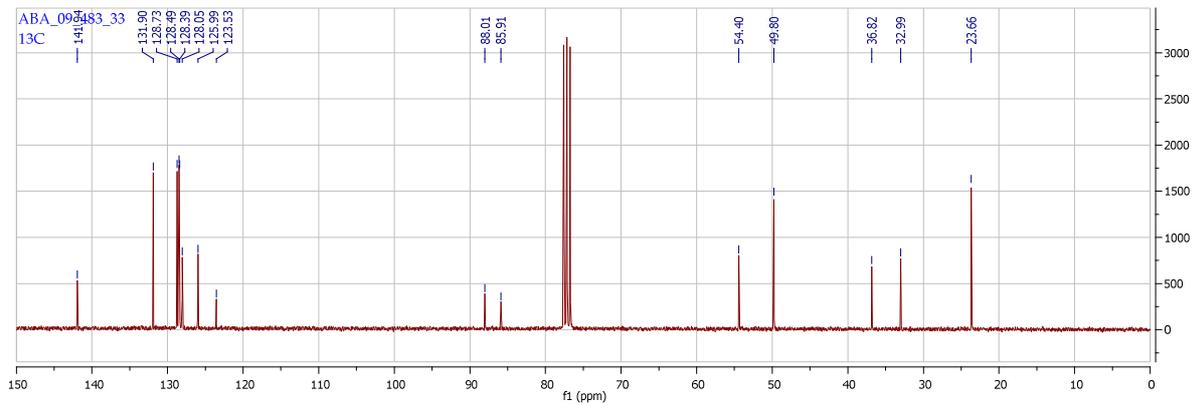
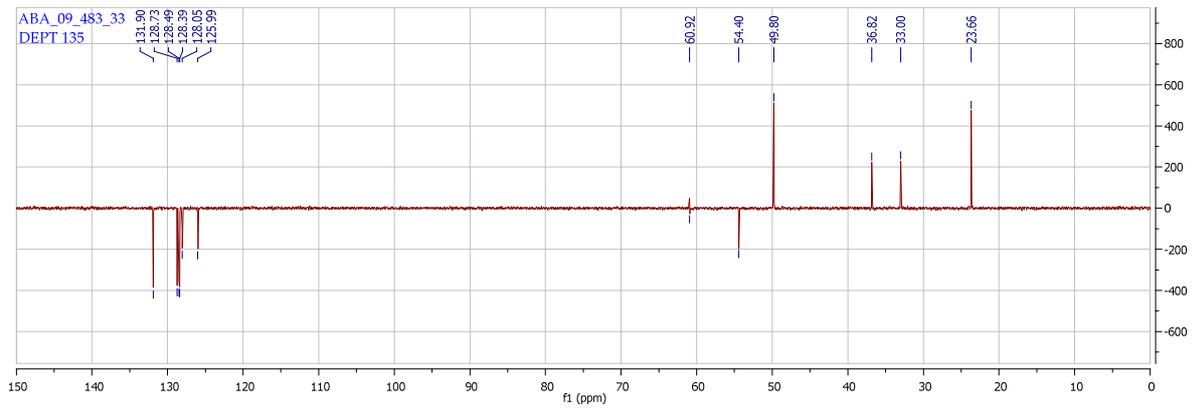
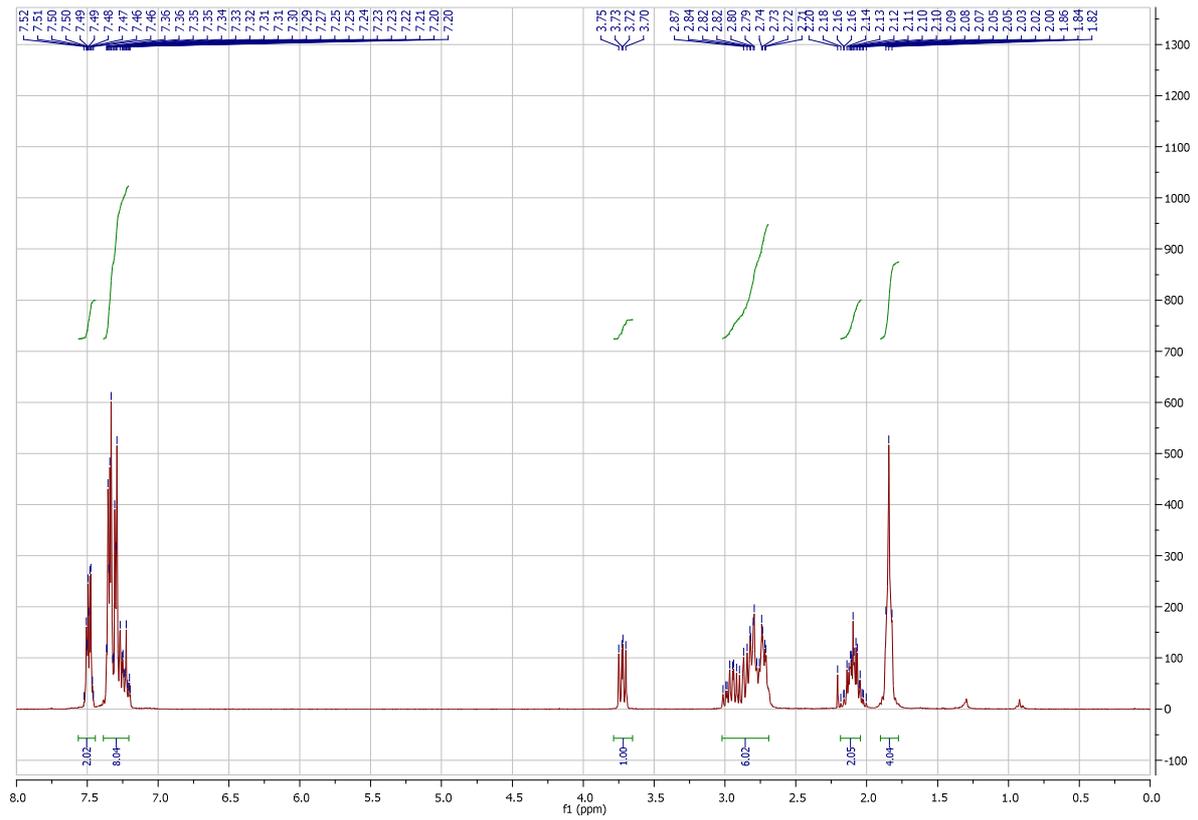
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 23.6 (CH₂), 33.0 (CH₂), 36.8 (CH₂), 49.8 (CH₂), 54.4 (CH), 85.9 (alkyne C), 88.0 (alkyne C), 123.5 (Ar C), 125.9 (Ar CH), 128.0 (Ar CH), 128.3 (Ar CH), 128.4 (Ar CH), 128.7 (Ar CH), 131.9 (Ar CH), 141.9 (Ar C).

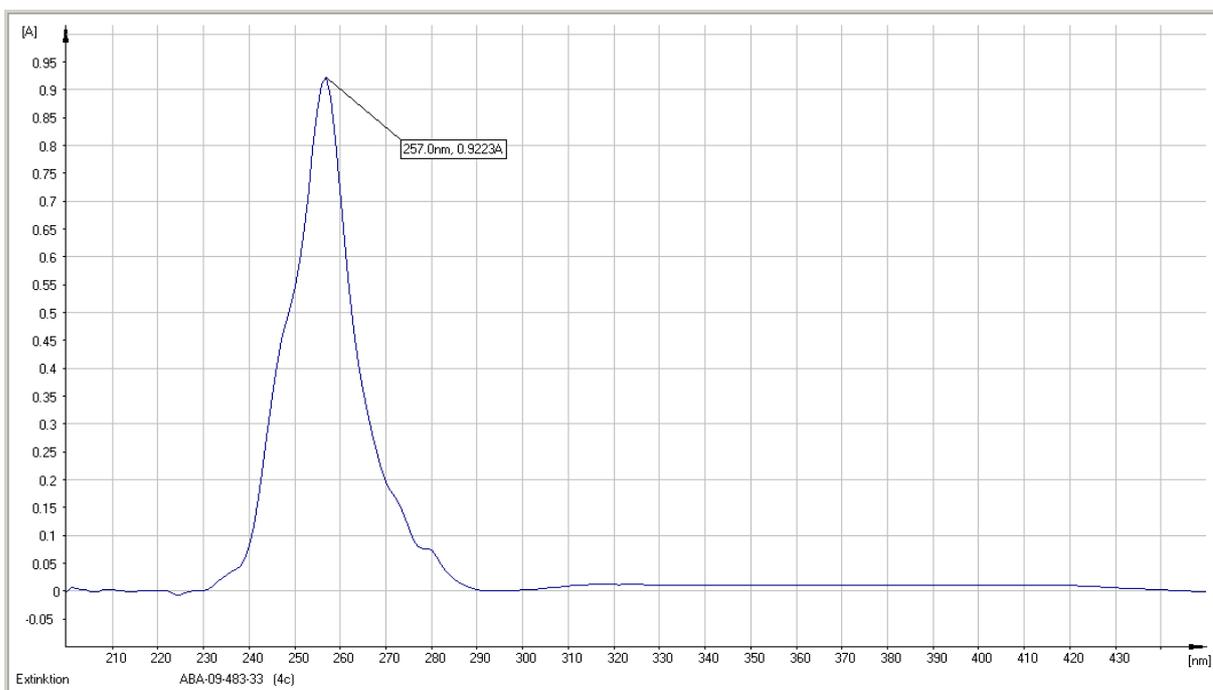
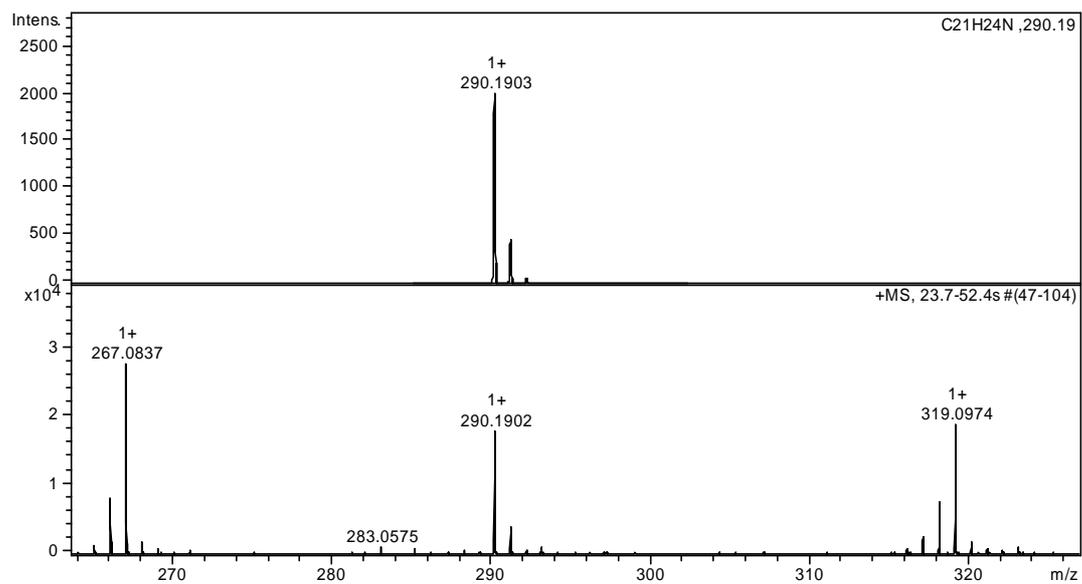
IR (FT-IR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3060 (w), 3024 (w), 2953 (w), 2873 (w), 2805 (w), 1944 (w), 1598 (w), 1488 (m), 1454 (w), 1442 (w), 1361 (w), 1348 (w), 1315 (w), 1249 (w), 1203 (w), 1121 (m), 1069 (w), 1028 (w), 977 (w), 911 (w), 872 (w), 753 (s), 718 (s), 690 (s), 666 (w).

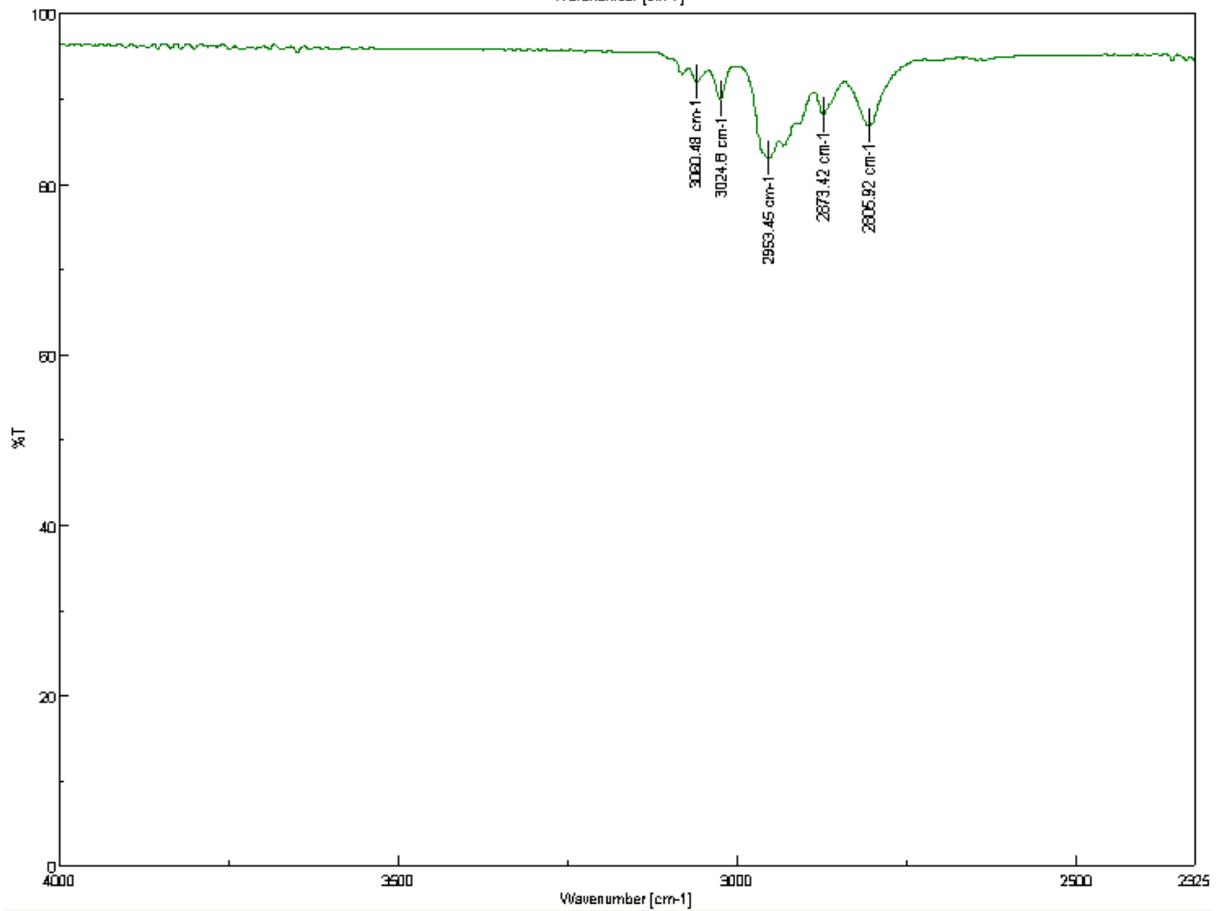
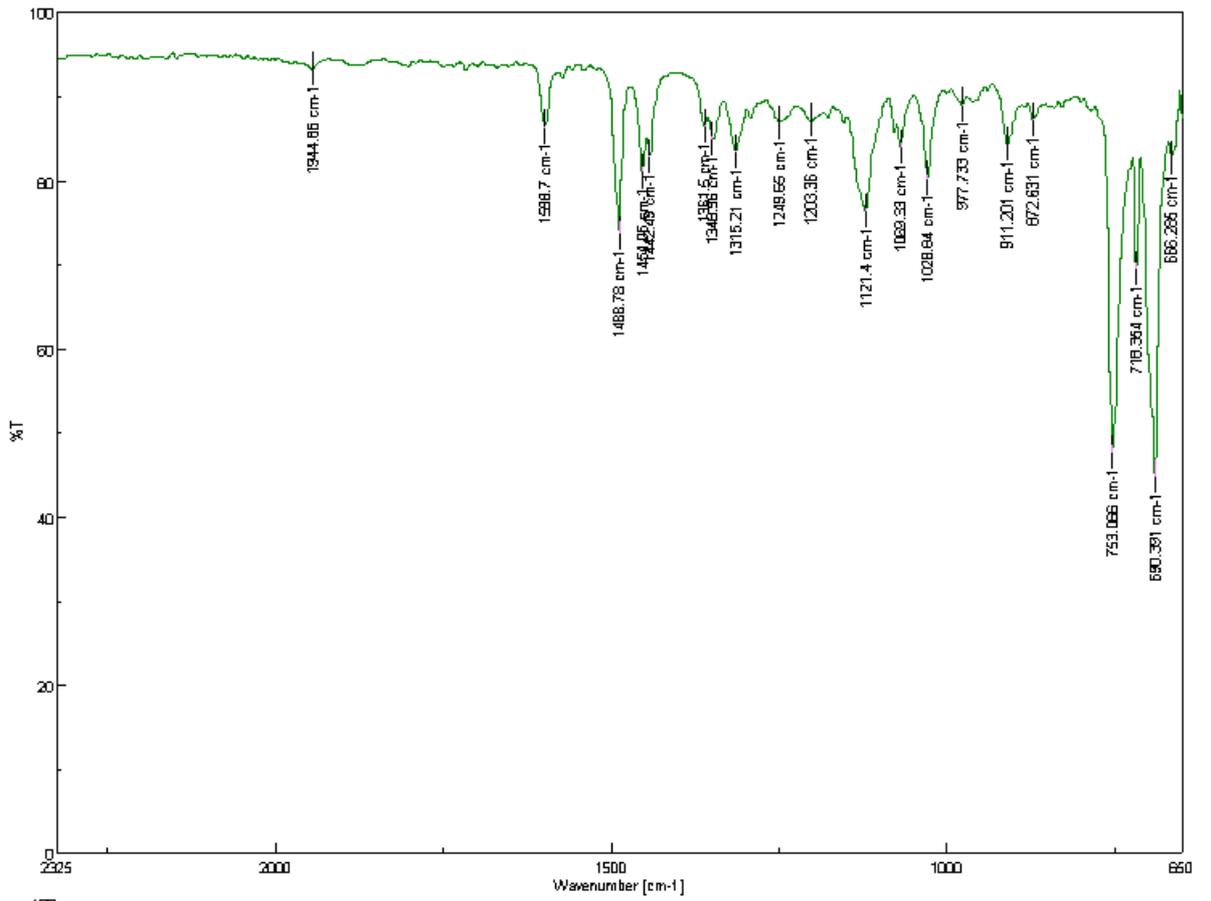
Raman (FT-Raman) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2220 (s), 1598 (s), 1249 (w), 1030 (w), 1001 (s), 89 (s).

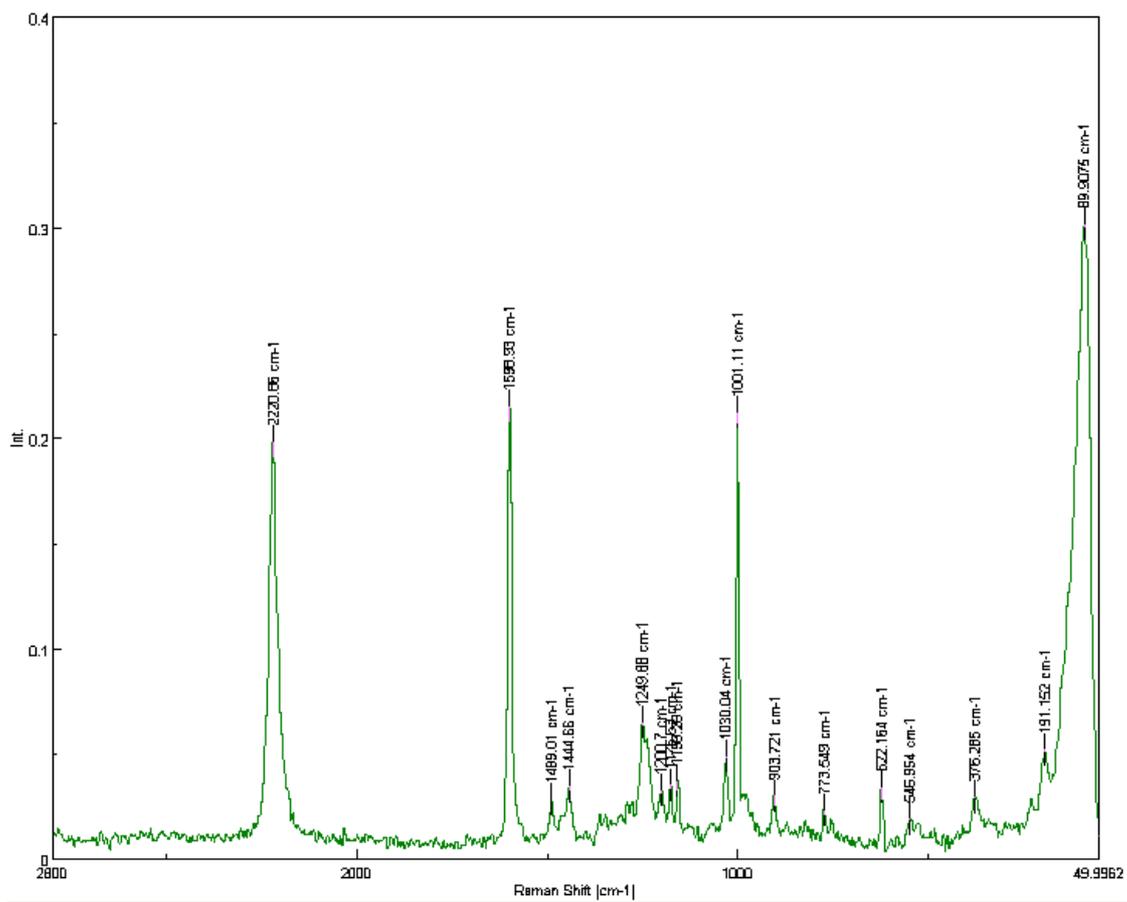
UV-Vis (CHCl₃) λ_{max} : 257 nm.

HRMS (EI, Li-formate calibrant) calcd. for C₂₁H₂₄N [MH]⁺: 290.1903 found [MH]⁺ 290.1902.

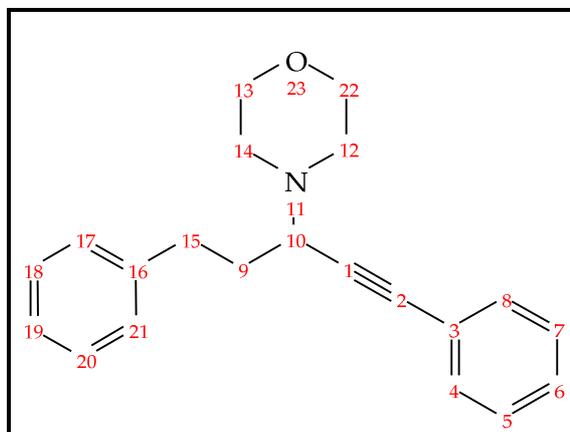








4-(1-Phenethyl-3-phenyl-prop-2-ynyl)-morpholine (144dd)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1.90-2.12 (m, 2H, CH₂), 2.40-2.56 (m, 2H, CH₂), 2.59-2.92 (m, 4H, CH₂), 3.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H, CH), 3.57-3.80 (m, 4H, CH₂), 7.09-7.27 (m, 8H, ArH), 7.31-7.45 ppm (m, 2H, ArH).

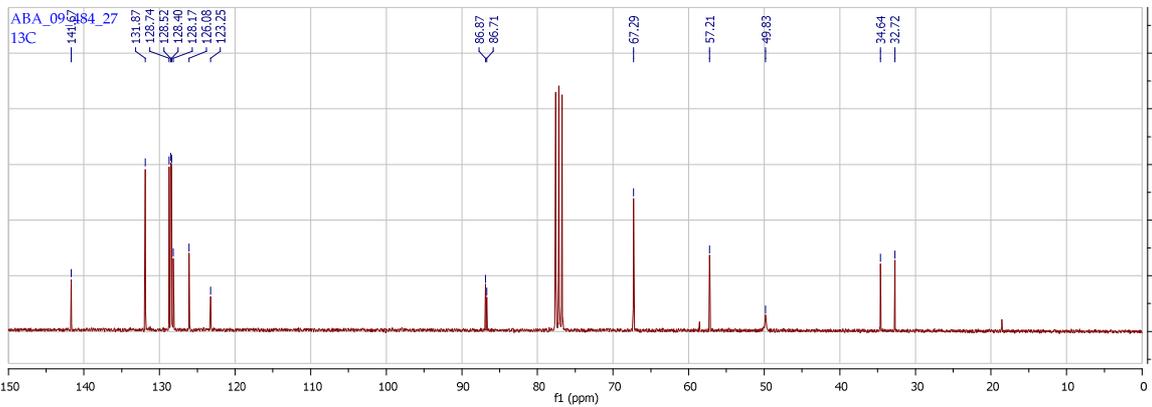
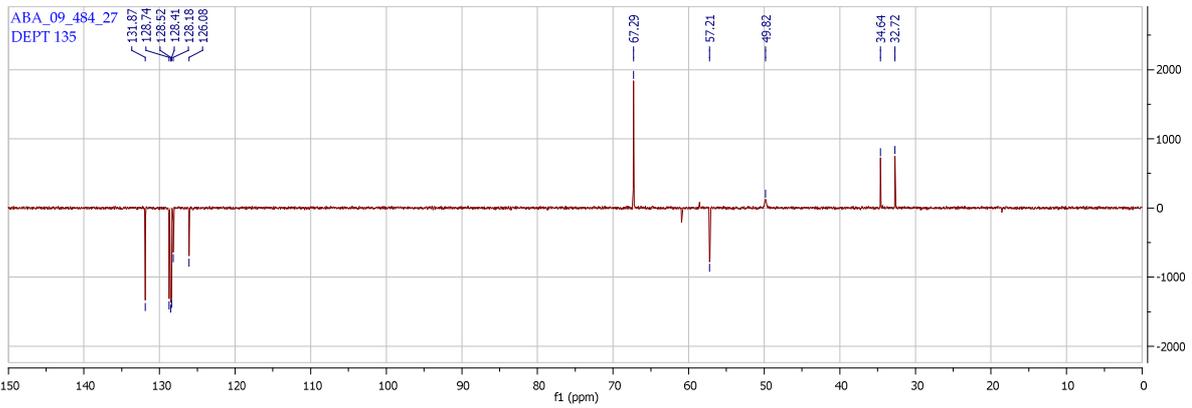
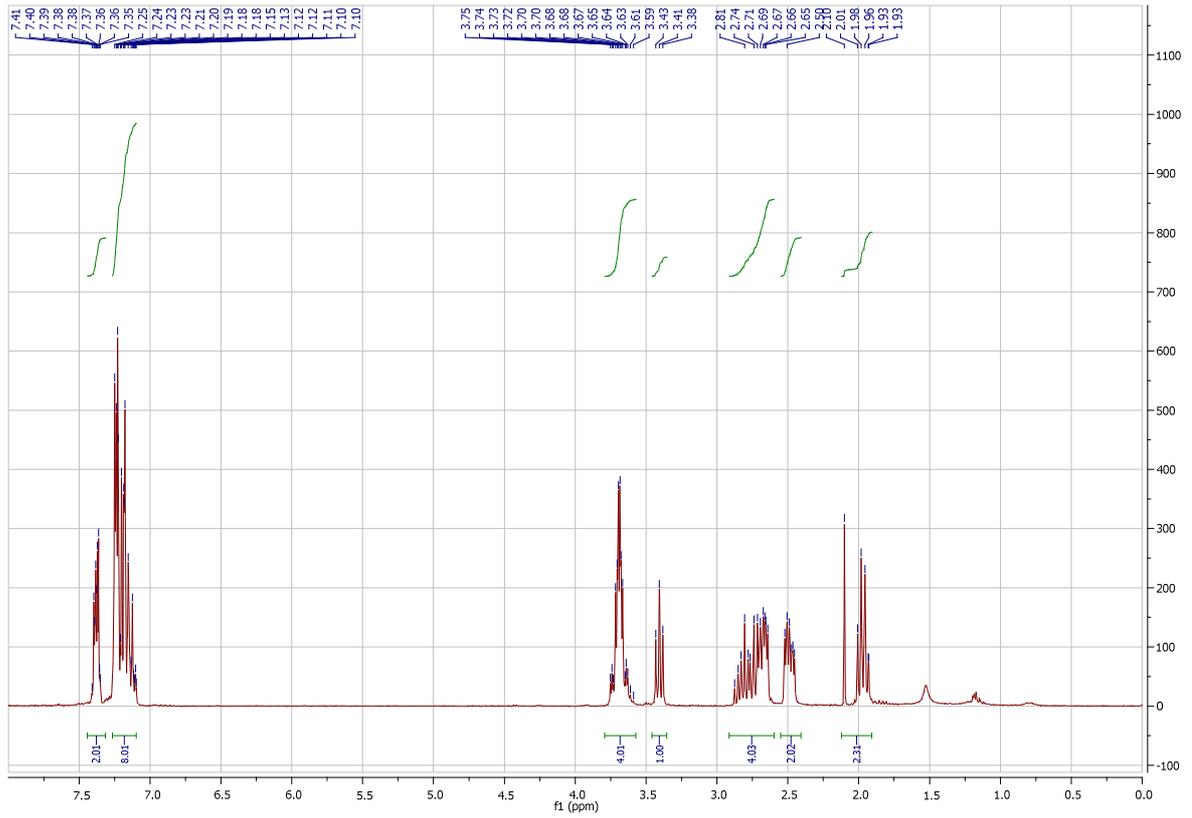
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 32.7 (CH₂), 34.6 (CH₂), 49.8 (CH₂), 57.2 (CH), 67.2 (CH₂), 86.7 (alkyne C), 86.8 (alkyne C), 123.2 (Ar C), 126.0 (Ar CH), 128.1 (Ar CH), 128.4 ppm (Ar CH), 128.5 (Ar CH), 128.7 (Ar CH), 131.8 (Ar CH), 141.6 (Ar C).

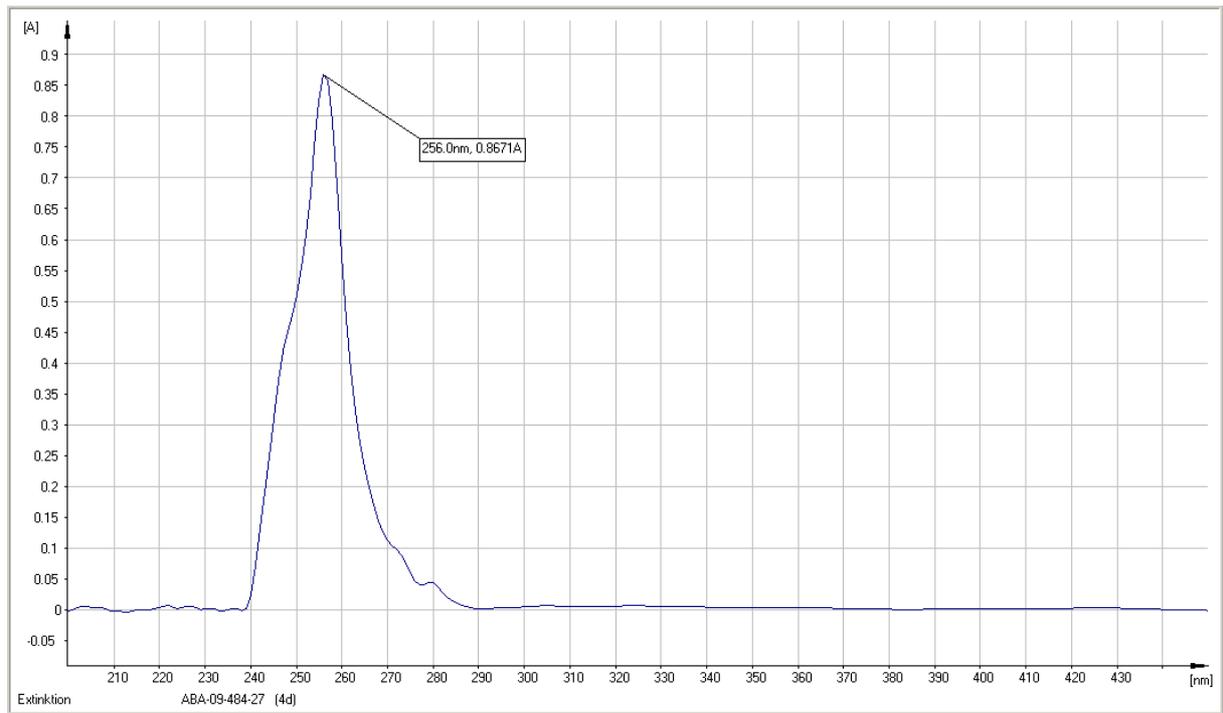
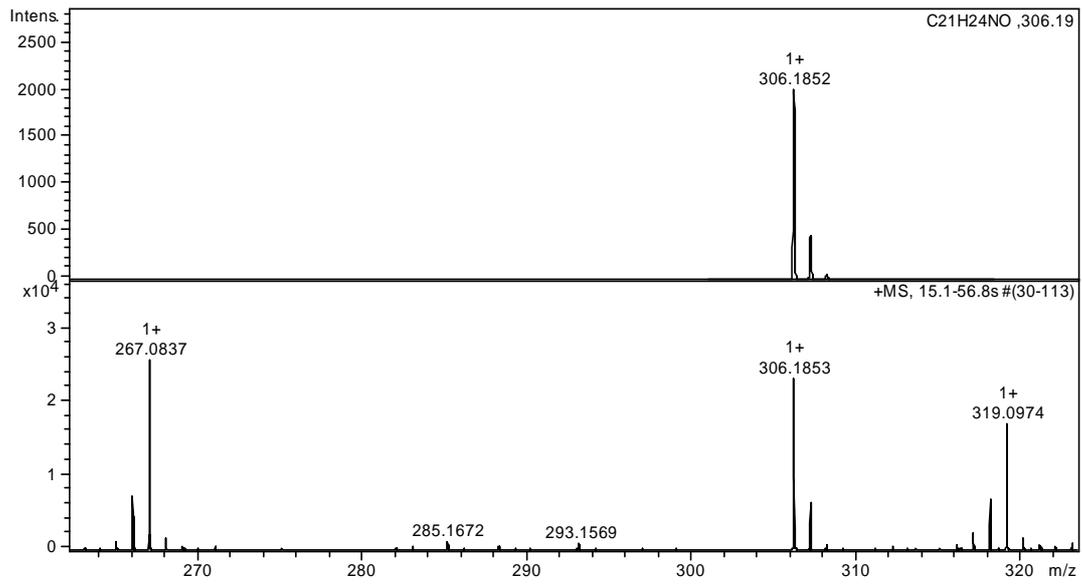
IR (FT-IR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3059 (w), 3025 (w), 2952 (w), 2852 (w), 2818 (w), 2360 (w), 2021 (w), 1948 (w), 1598 (w), 1488 (m), 1453 (m), 1379 (w), 1346 (w), 1326 (w), 1287 (w), 1256 (w), 1206 (w), 1115 (s), 1070 (m), 1027 (m), 1004 (m), 971 (w), 947 (w), 916 (w), 863 (m), 835 (w), 781 (w), 754 (s), 727 (m), 690 (s), 660 (w).

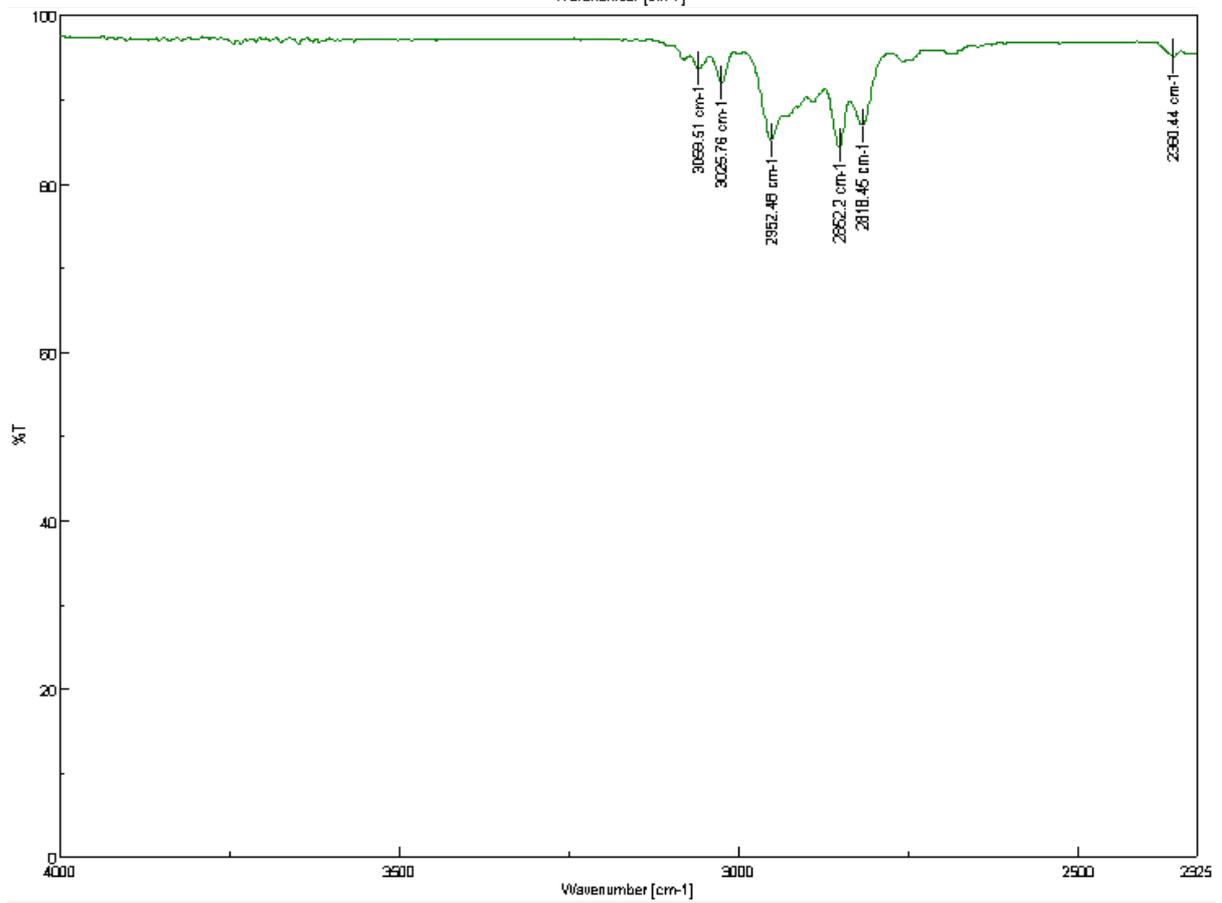
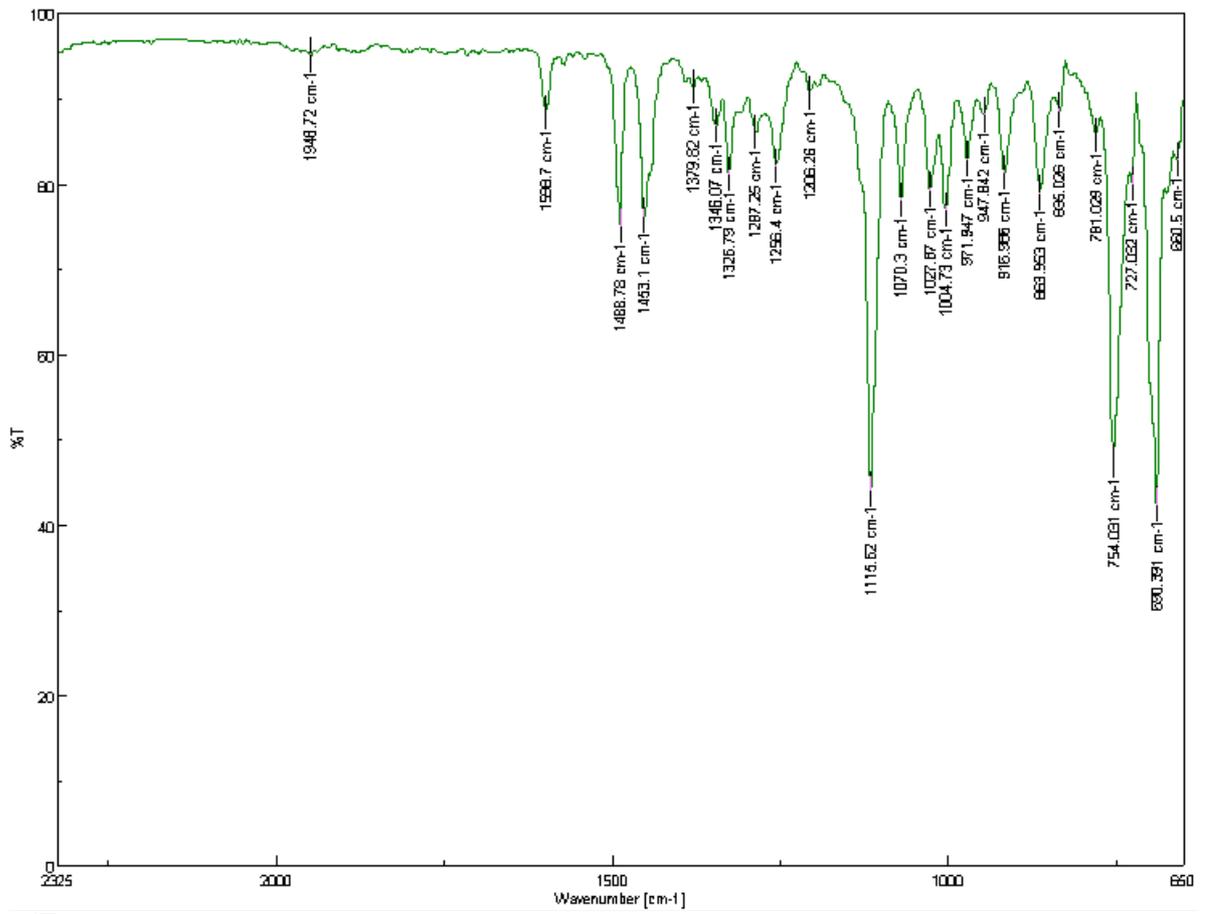
Raman (FT-Raman) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2221 (s), 1598 (s), 1443 (w), 1249 (w), 1031 (w), 1001 (s), 93 (s).

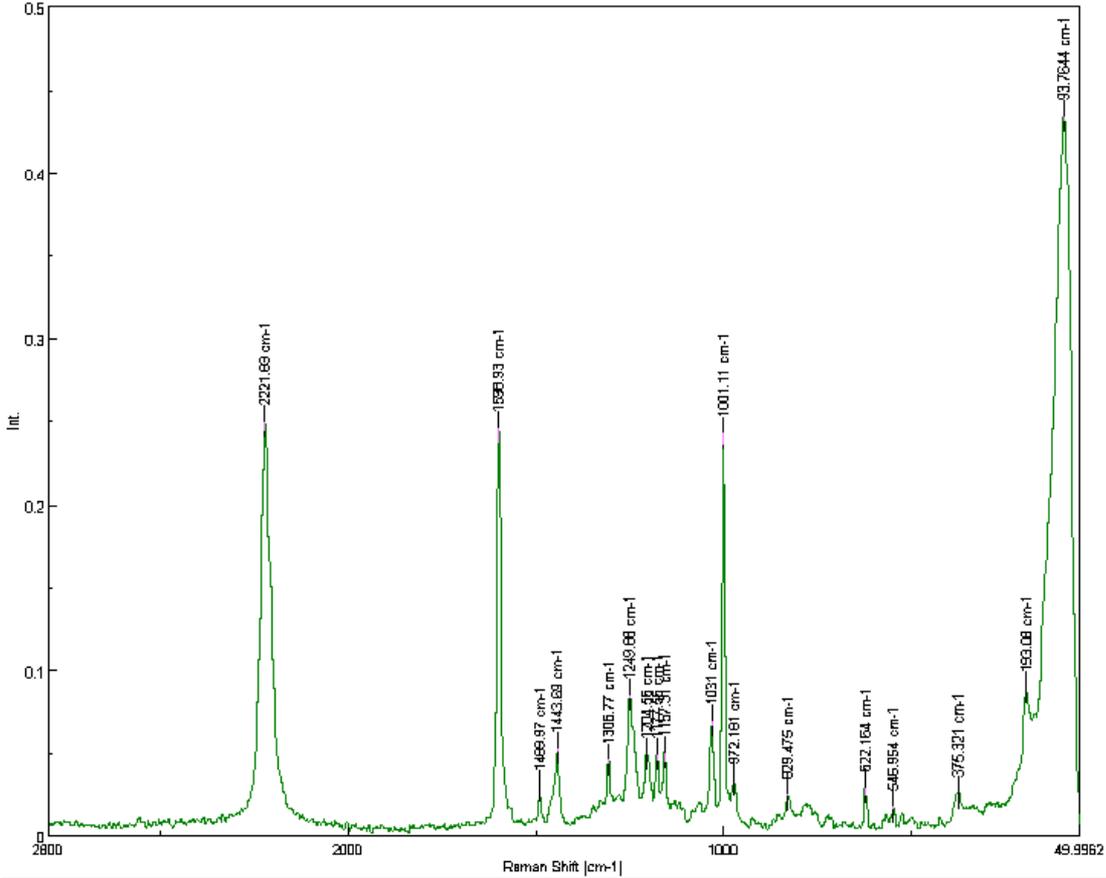
UV-Vis (CHCl₃) λ_{\max} : 256 nm.

HRMS (EI, Li-formate calibrant) calcd. for C₂₁H₂₄NO [MH]⁺: 306.1852 found [MH]⁺ 306.1853.

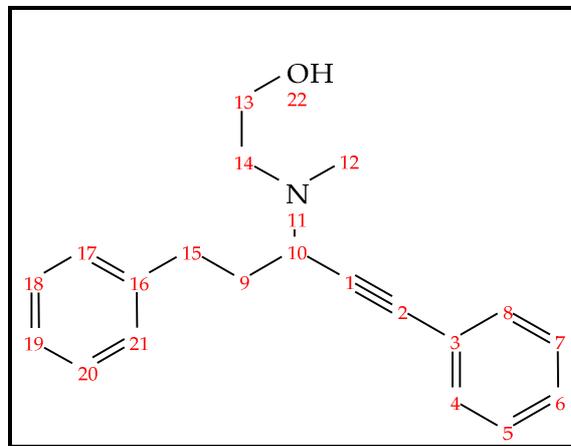








2-[Methyl-(1-phenethyl-3-phenyl-prop-2-ynyl)-amino]-ethanol (144de)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1.89 (m, 2H, CH₂), 2.26 (s, 3H, CH₃), 2.44-2.84 (m, 5H, OH, CH₂, CH₂), 3.44-3.61 (m, 3H, CH, CH₂), 7.09-7.27 (m, 8H, ArH), 7.30-7.41 ppm (m, 2H, ArH).

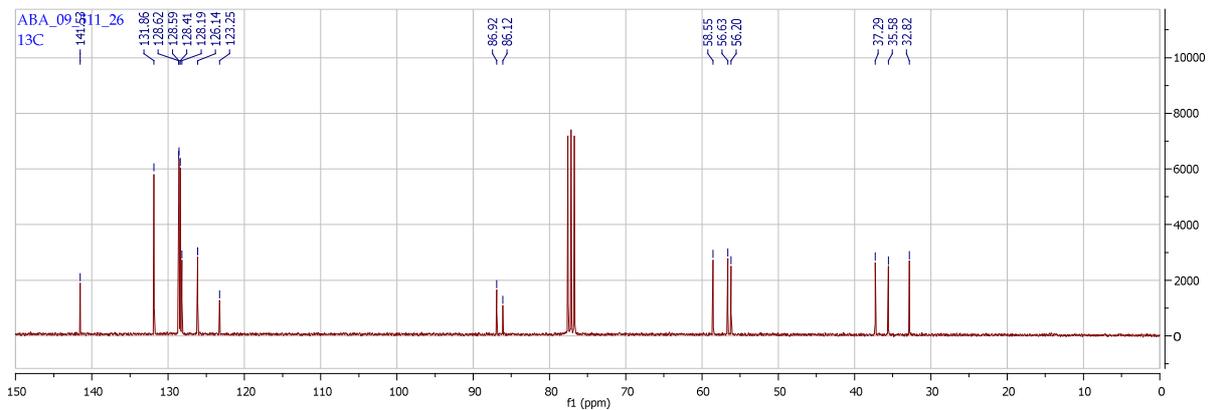
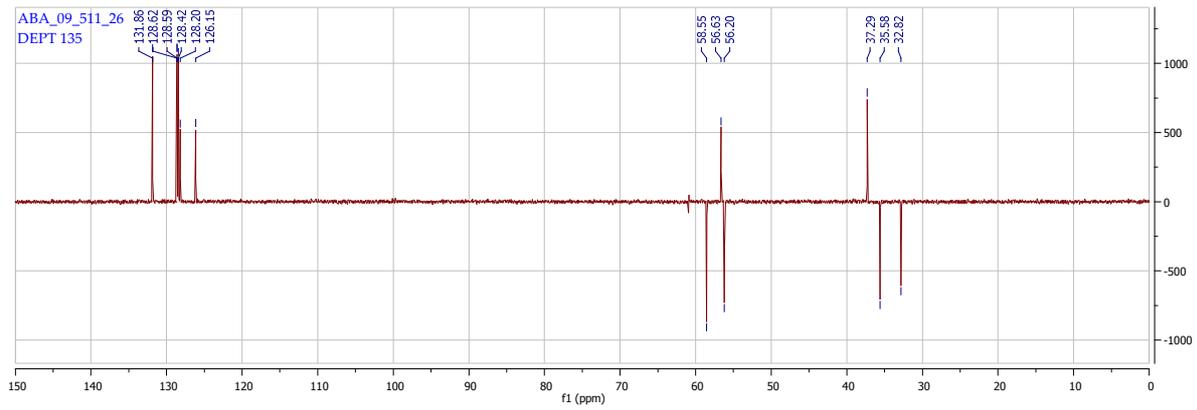
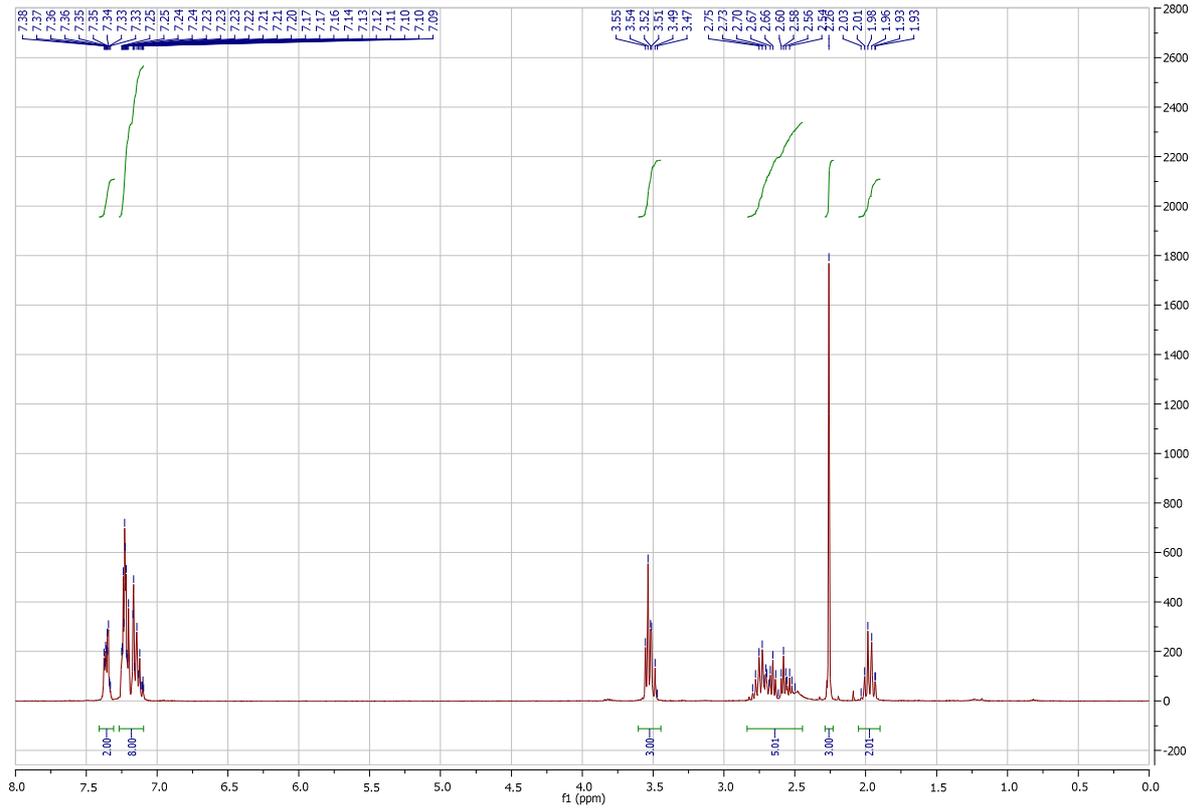
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 32.8 (CH₂), 35.8 (CH₂), 37.2 (CH₃), 56.2 (CH₂), 56.6 (CH), 58.5 (CH₂), 86.1 (alkyne C), 86.9 (alkyne C), 123.2 (Ar C), 126.1 (Ar CH), 128.1 (Ar CH), 128.1 (Ar CH), 128.4 (Ar CH), 128.5 (Ar CH), 128.6 (Ar CH), 131.8 (Ar CH), 141.5 ppm (Ar C).

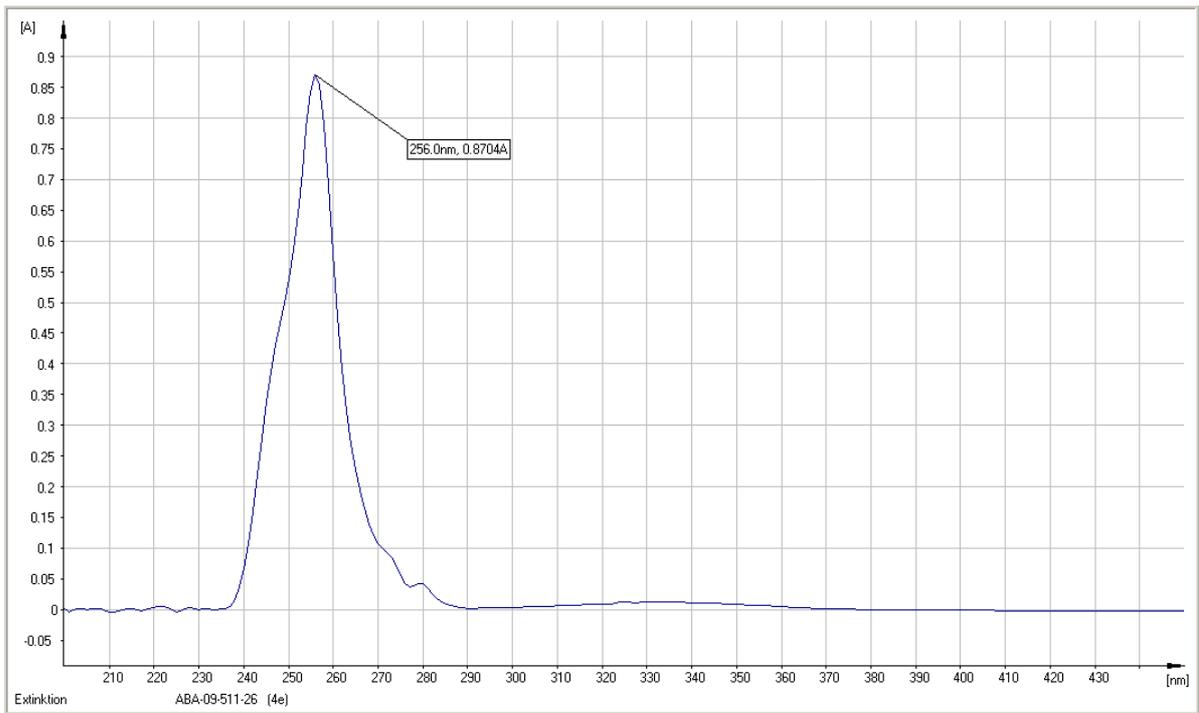
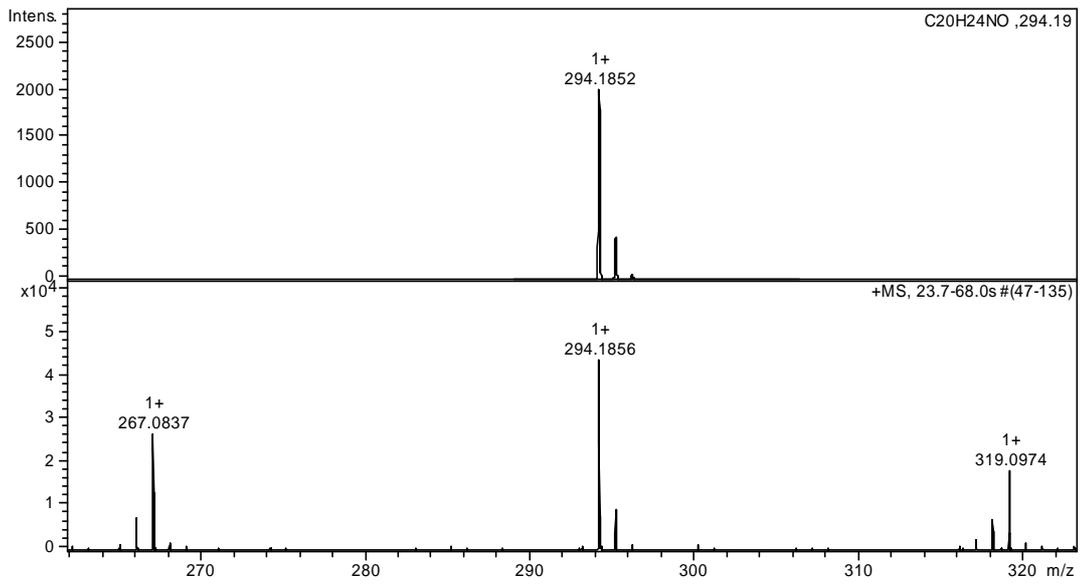
IR (FT-IR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3387 (w), 3060 (w), 3024 (w), 2948 (w), 2857 (w), 2795 (w), 2158 (w), 2022 (w), 1952 (w), 1801 (w), 1598 (w), 1488 (m), 1454 (m), 1442 (w), 1402 (w), 1322 (w), 1252 (w), 1210 (w), 1123 (w), 1067 (m), 1029 (s), 969 (w), 912 (w), 874 (w), 862 (w), 833 (w), 754 (s), 721 (s), 691 (s).

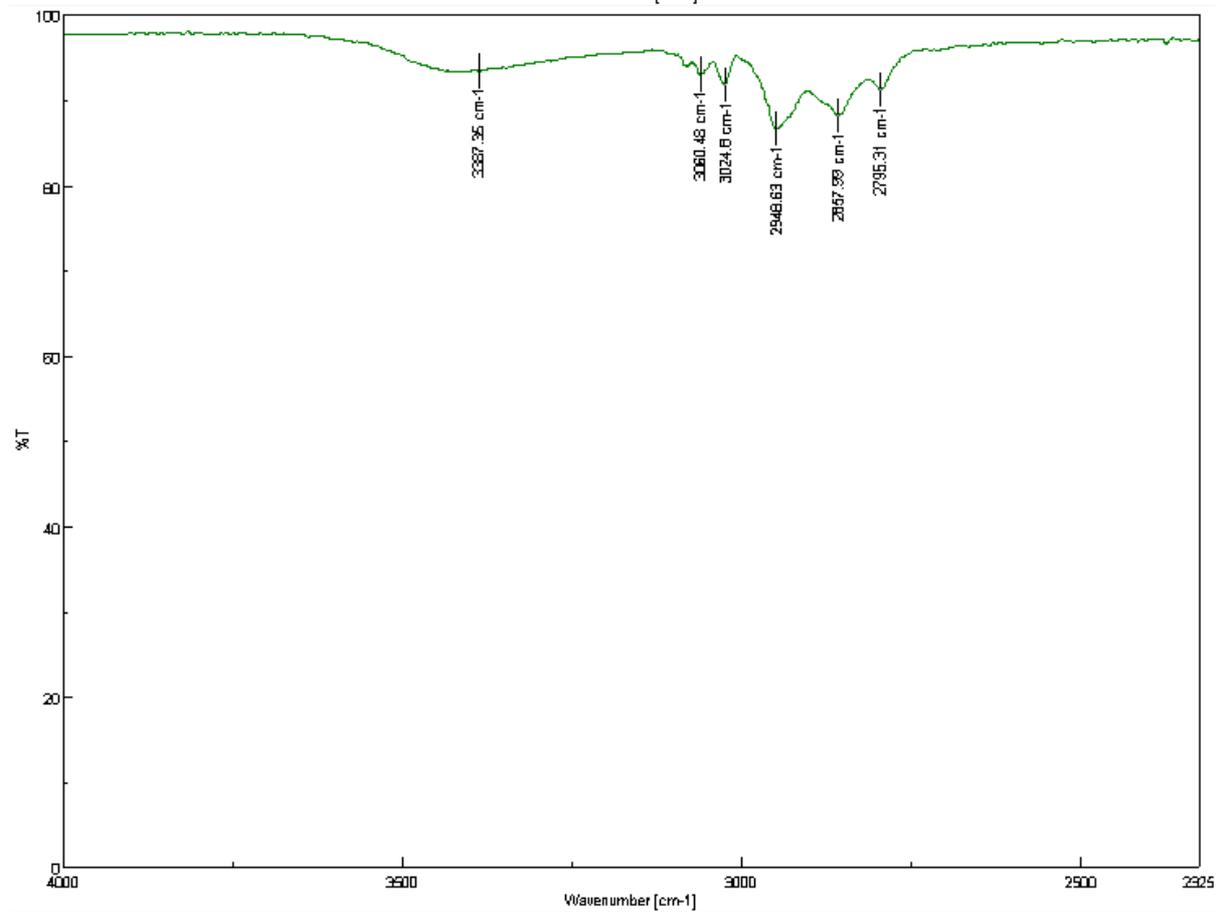
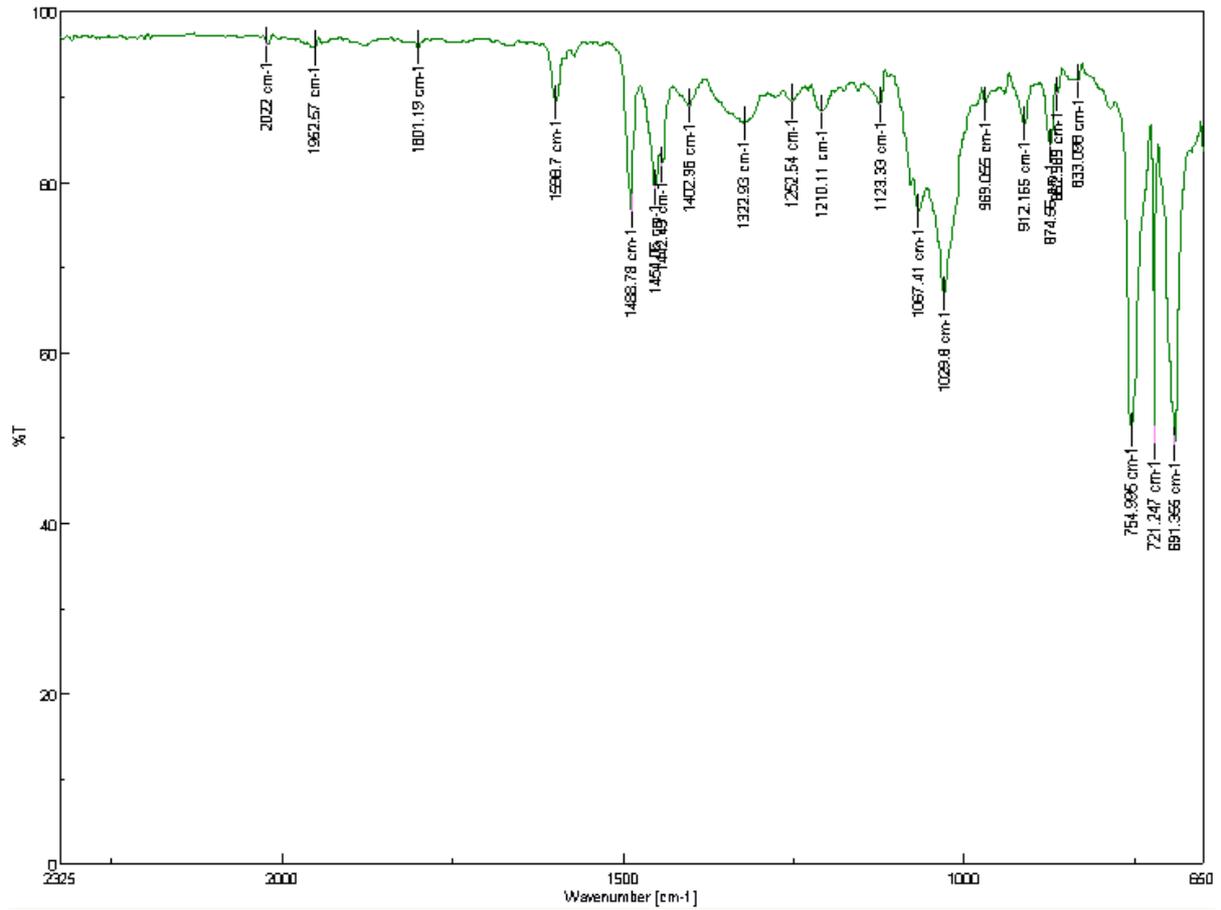
Raman (FT-Raman) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2221 (s), 1597 (s), 1489 (w), 1441 (w), 1250 (s), 1202 (w), 1176 (w), 1157 (w), 1030 (m), 1000 (s), 826 (w), 621 (w), 549 (w), 525 (w), 378 (w), 93 (s).

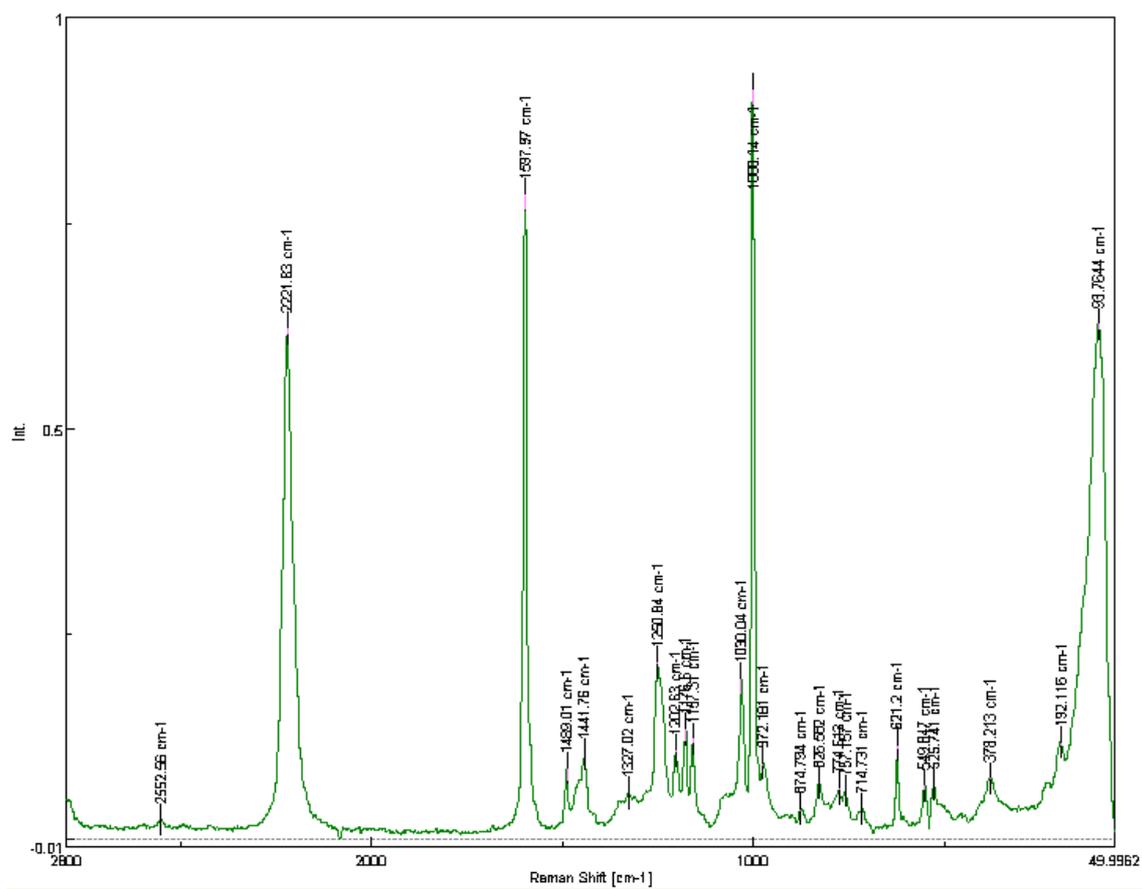
UV-Vis (CHCl₃) λ_{max} : 256 nm.

HRMS (EI, Li-formate calibrant) calcd. for C₂₀H₂₄NO [MH]⁺: 294.1852 found [MH]⁺ 294.1856.

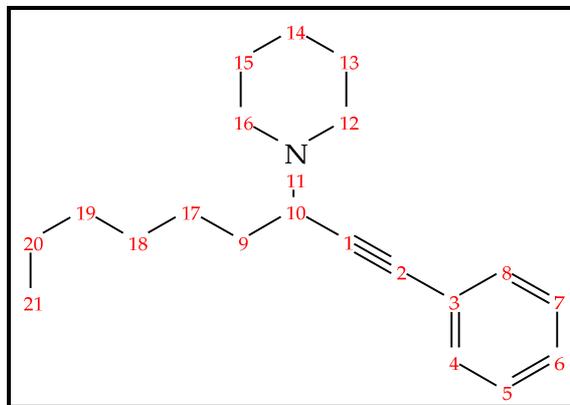








1-(1-Phenylethynyl-heptyl)-piperidine
(144ea)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ=0.91 (t, J= 6.63 Hz, 3H, CH₃), 1.36-1.39 (m, 6H, CH₂), 1.49 (m, 3H, CH₂), 1.75 (m, 7H, CH₂), 2.52 (d, J= 6.30 Hz, 2H, CH₂), 2.72 (m, J= 2H, CH₂), 3.5 (t, J= 5.78 Hz, 1H, CH), 7.32 (m, 3H, ArH), 7.42 (m, 2H, ArH).

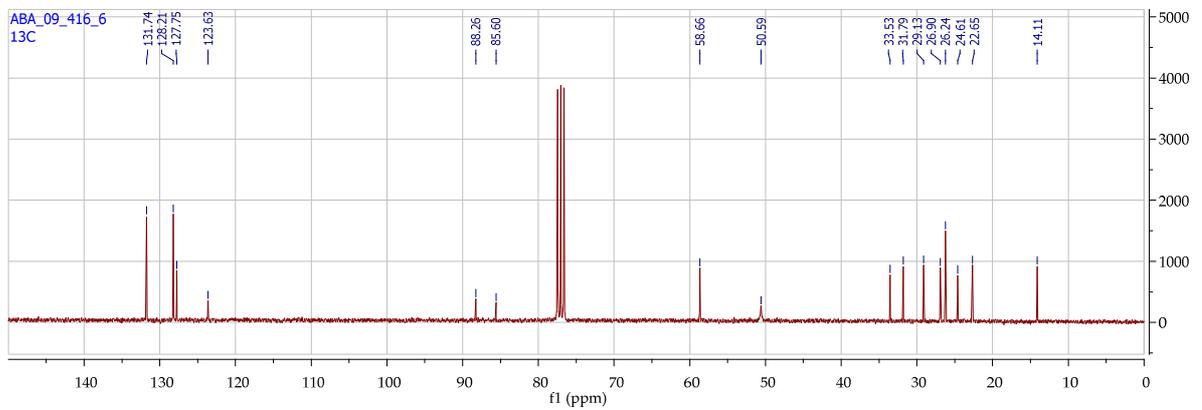
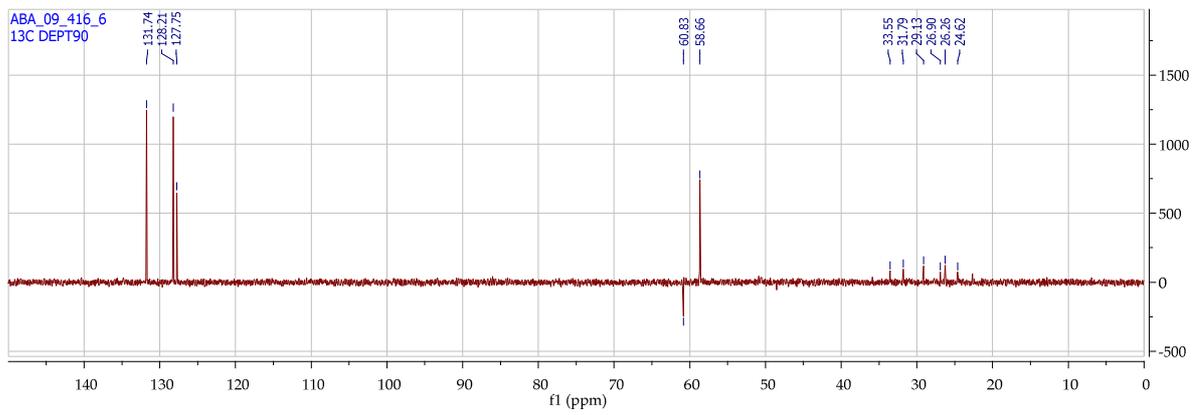
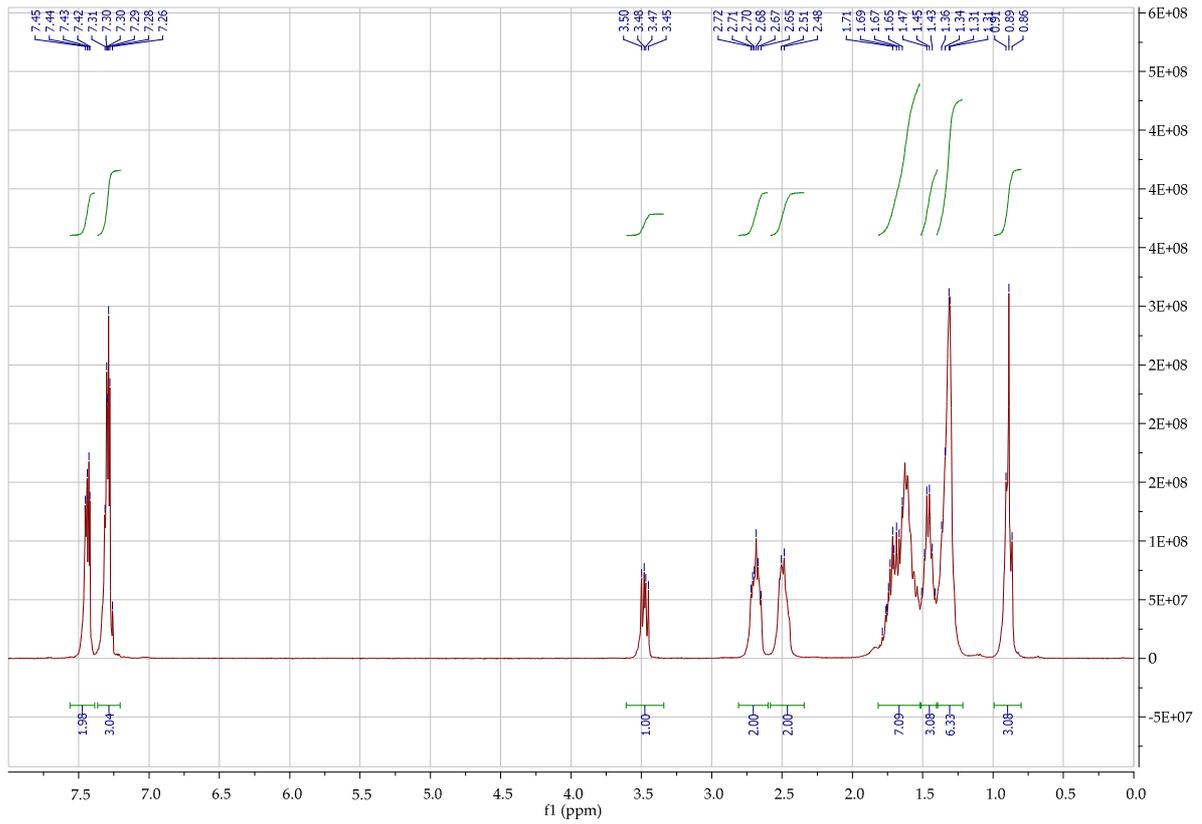
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ(ppm) = 14.2, 22.6, 24.5, 26.0 (CH), 26.7, 29.2, 31.7, 33.5, 50.0 (alkyne C), 58.6 (alkyne C), 85.6, 88.4, 123.5, 127.8, 128.2, 131.9.

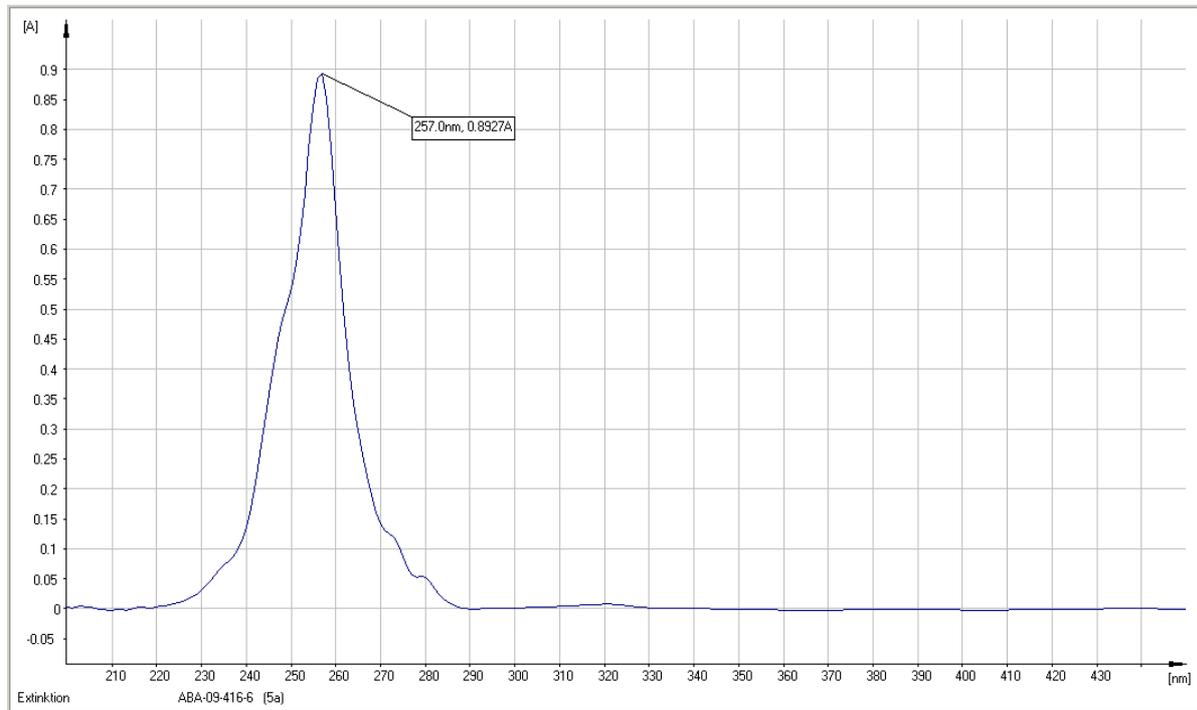
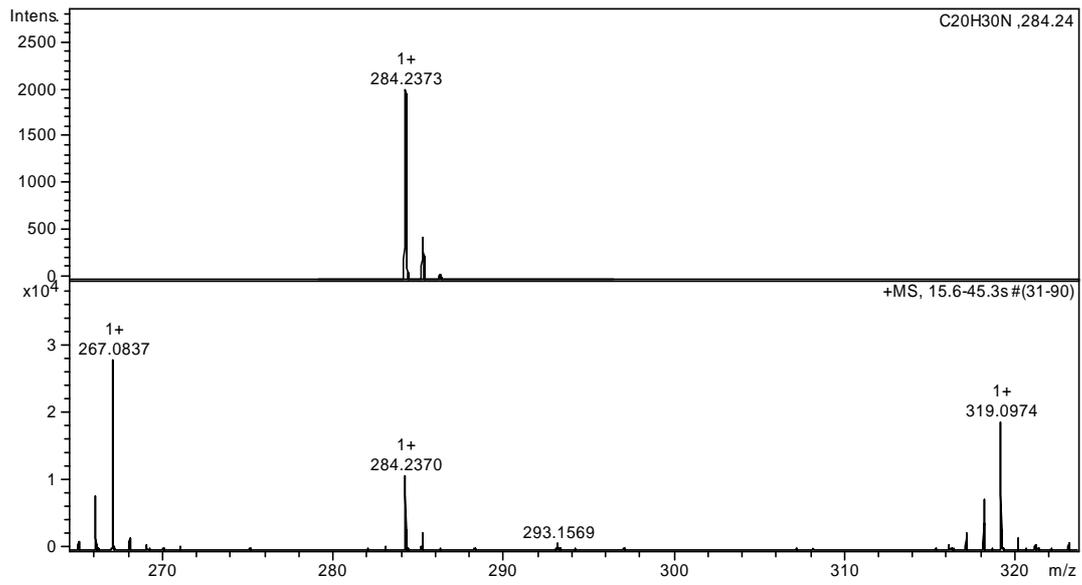
IR (FT-IR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2929 (s), 2854 (w), 2803 (w), 2749 (w), 1597 (w), 1572 (w), 1488 (w), 1466 (w), 1453 (w), 1442 (w), 1368 (w), 1324 (w), 1302 (w), 1269 (w), 1204 (w), 1156 (w), 1120 (w), 1095 (w), 1068 (w), 1027 (w), 989 (w), 911 (w), 862 (w), 777 (w), 754 (s), 727 (w), 717 (w), 689 (s), 659 (w).

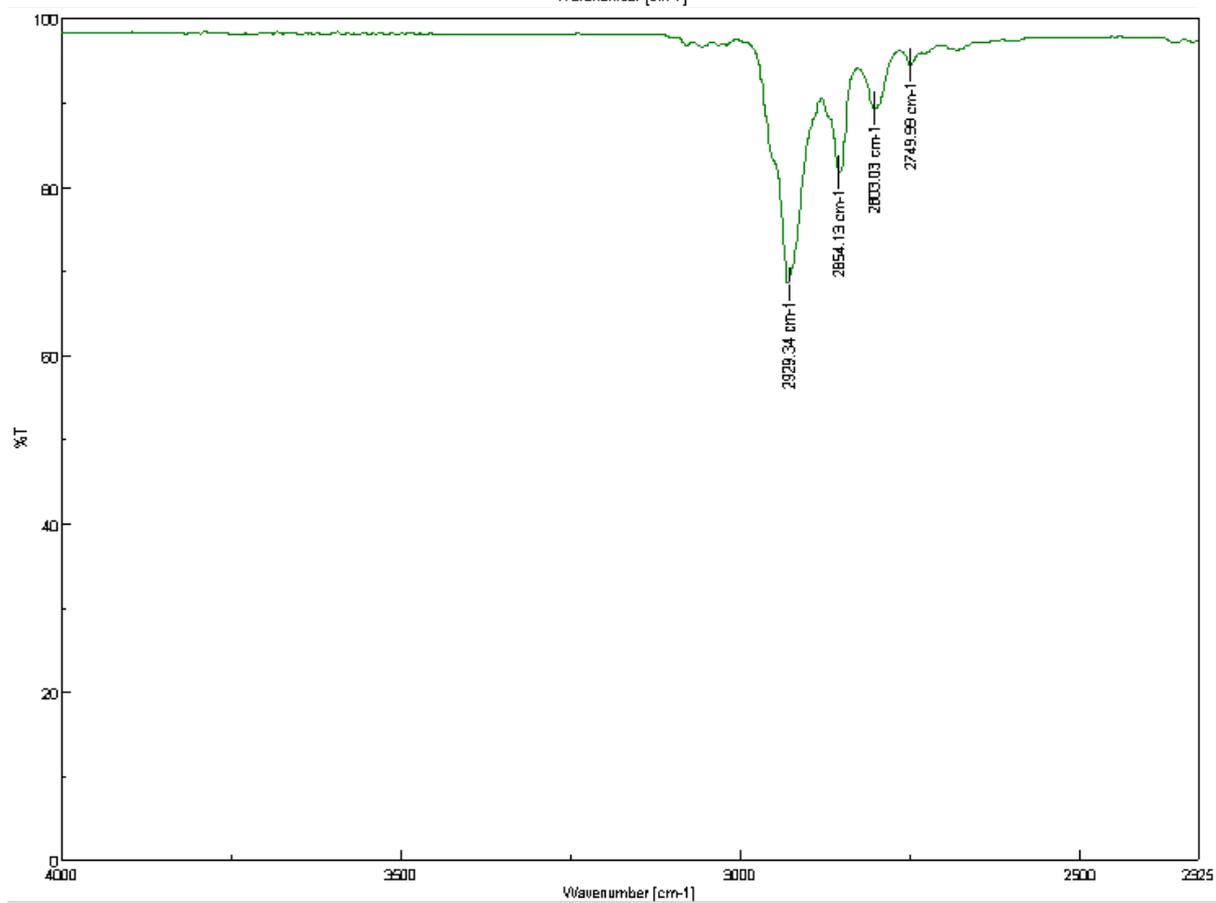
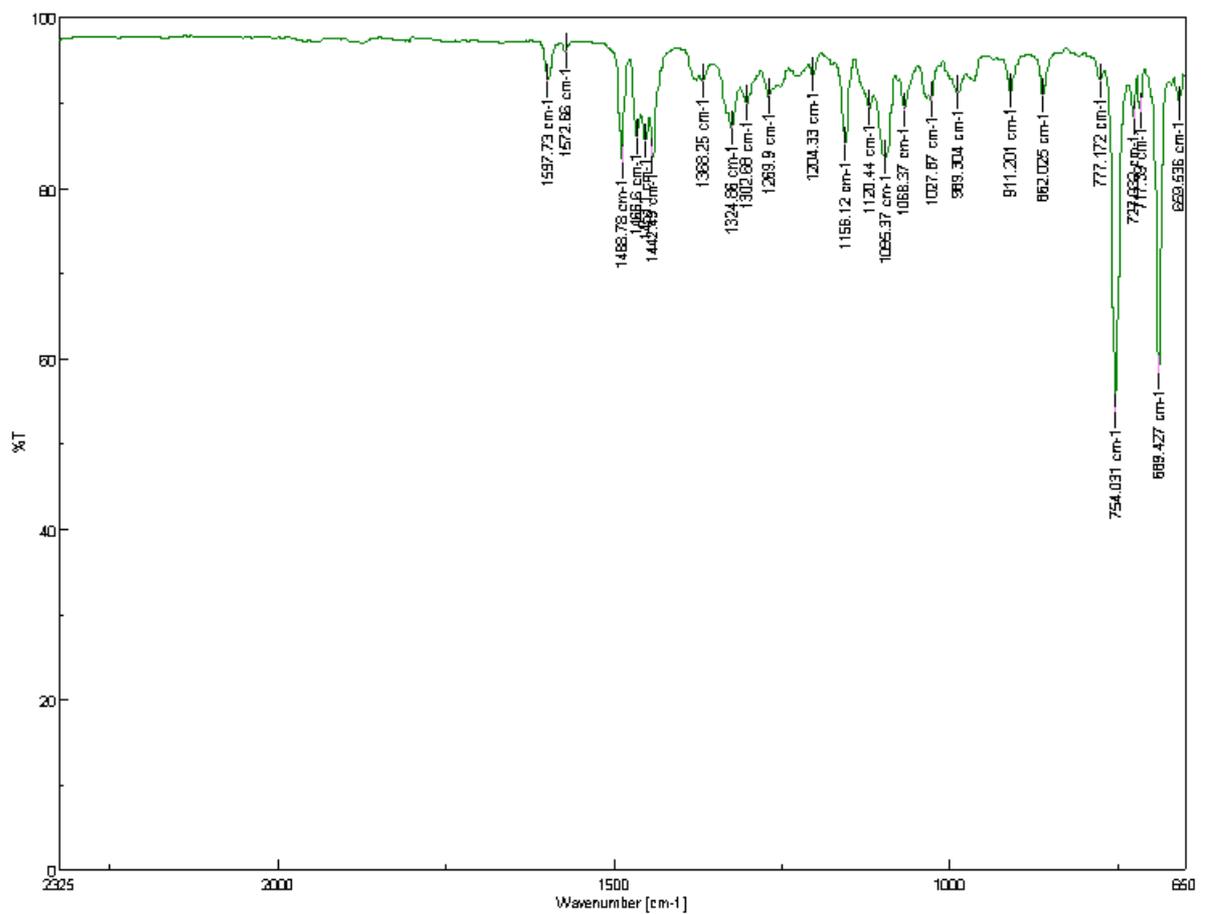
Raman (FT-Raman) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2220 (s), 1598 (s), 1489 (w), 1442 (w), 1301 (w), 1248 (m), 1175 (w), 1156 (w), 1028 (w), 999 (s), 778 (w), 623 (w), 531 (w), 81 (s).

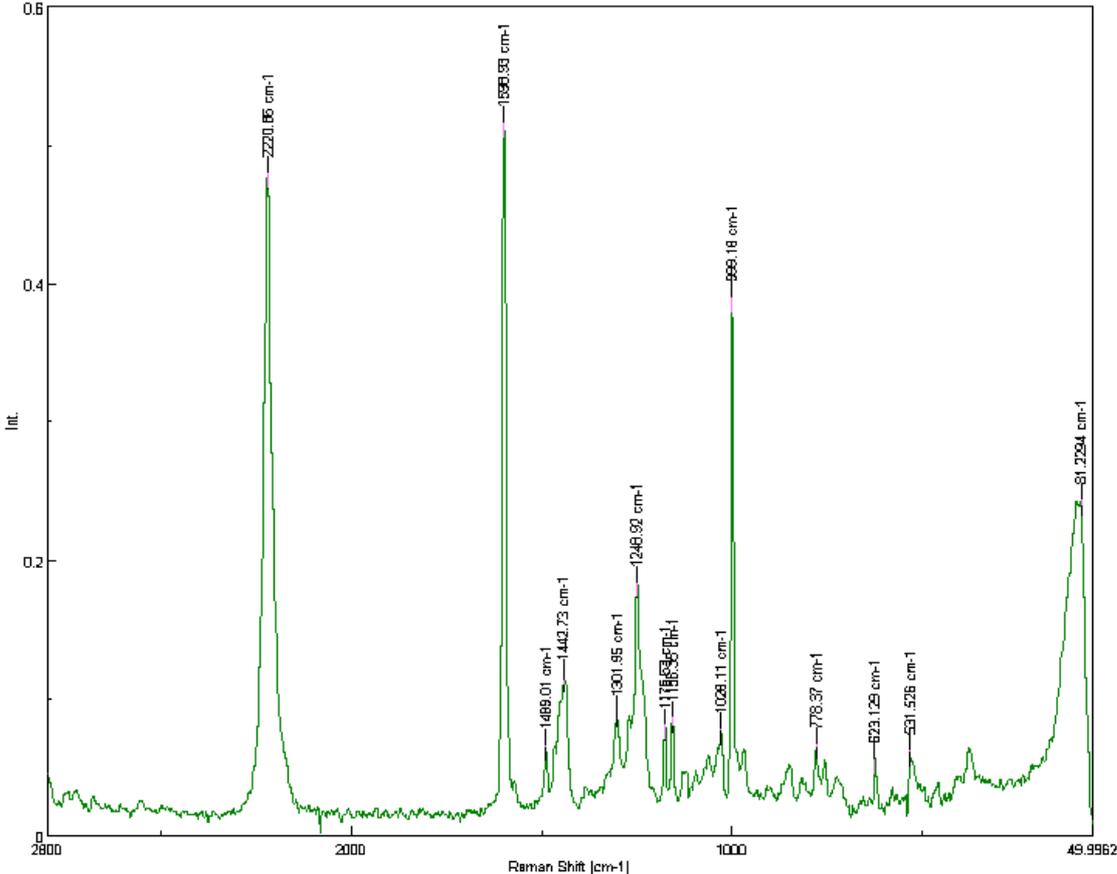
UV-Vis (CHCl₃) λ_{max} = 257 nm.

HRMS calcd for C₂₀H₃₀N [MH]⁺: 284.2373 found [MH]⁺ 284.2370.

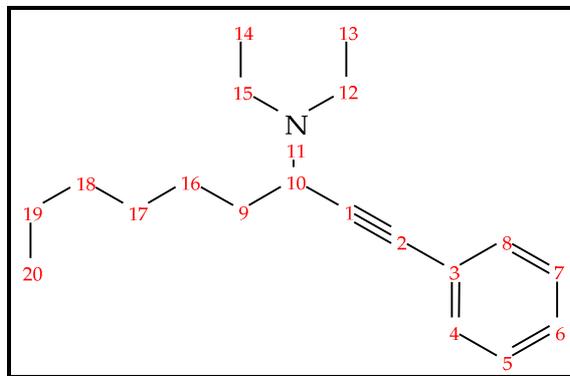








Diethyl-(1-phenylethynyl-heptyl)-amine
(144eb)



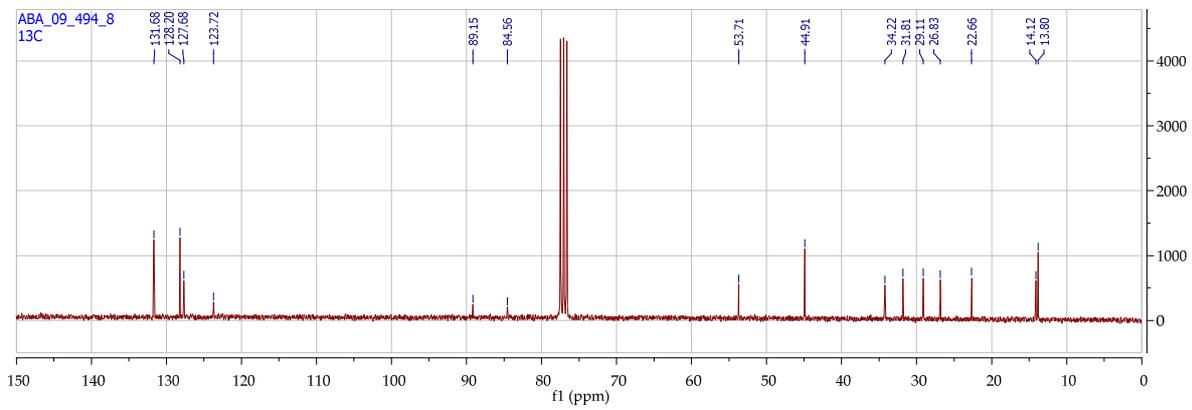
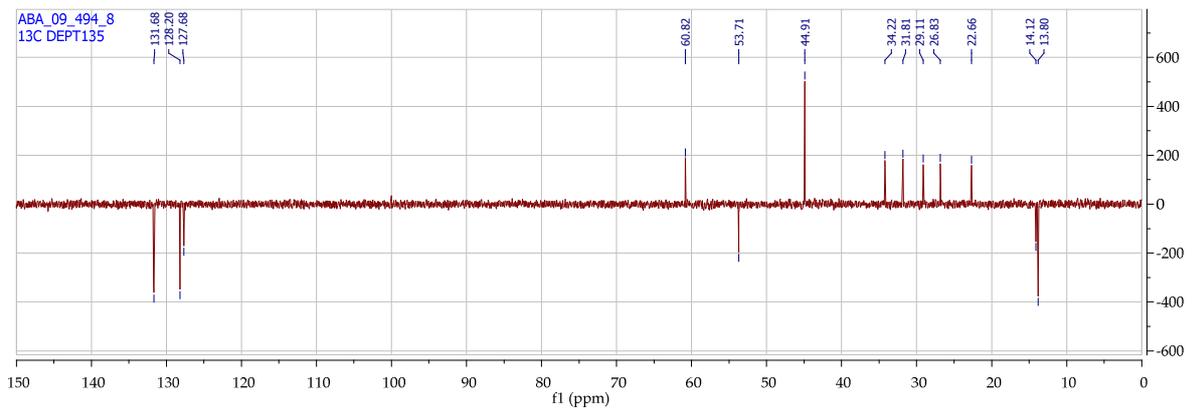
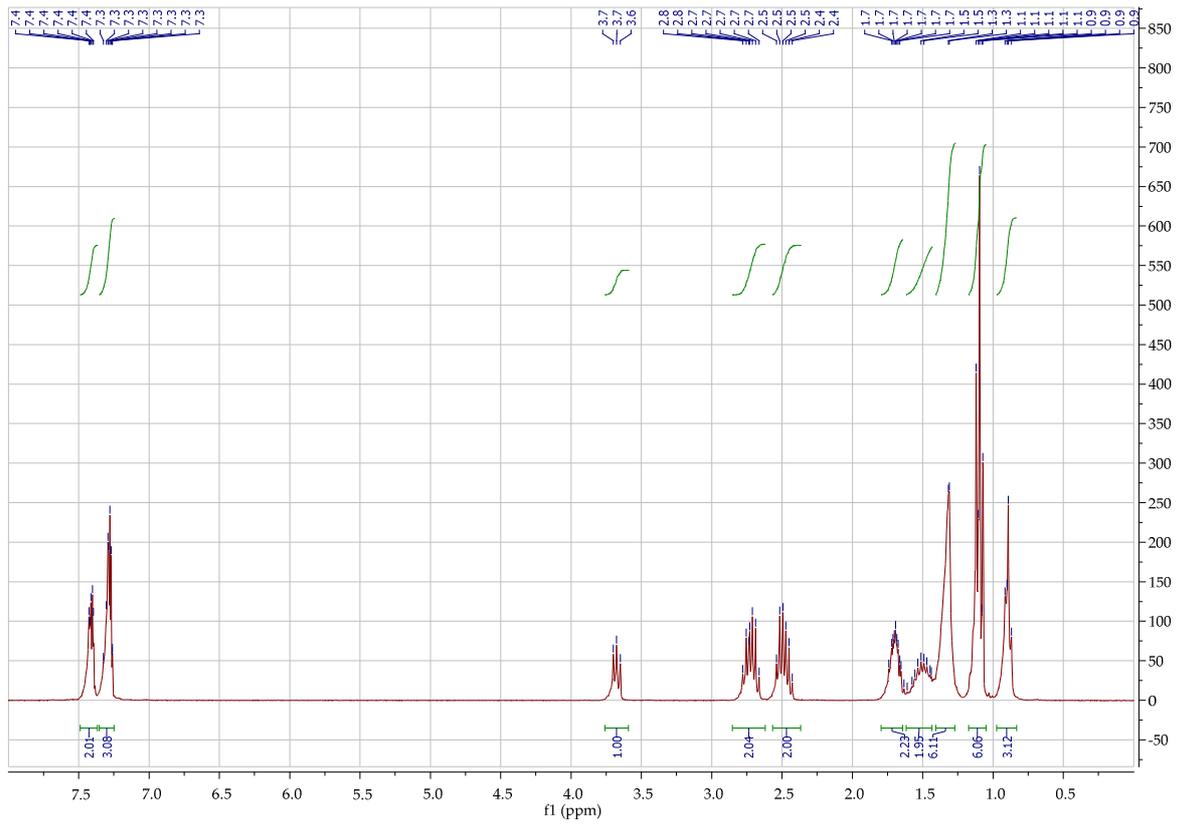
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 0.89 (dd, J = 5.33 Hz, J = 7.94 Hz, 3H, CH_3), 1.04-1.18 (m, 6H, CH_2), 1.31 (d, J = 1.31 Hz, 6H, CH_2), 1.42-1.62 (m, 2H, CH_2), 1.64-1.79 (m, 2H, CH_2), 2.48 (dq, J = 7.00 Hz, J = 13.90 Hz, 2H, CH_2), 2.72 (tt, J = 7.30 Hz, J = 14.61 Hz, 2H, CH_2), 3.59-3.75 (m, 1H, CH), 7.25-7.35 (m, 3H, ArH), 7.36-7.50 ppm (m, 2H, ArH).

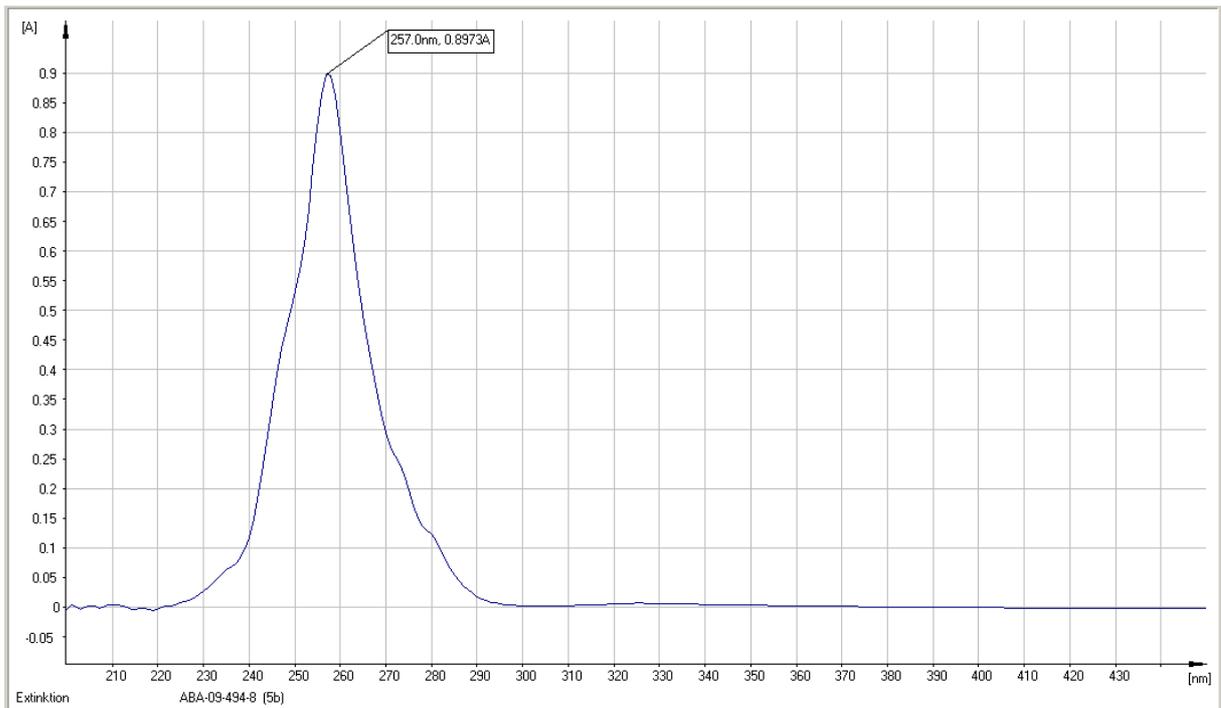
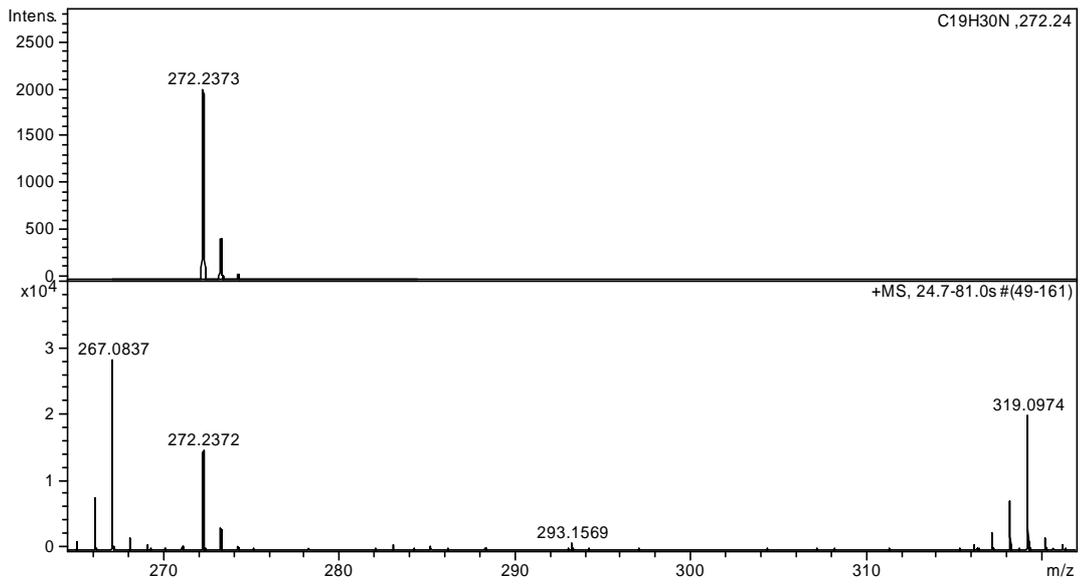
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ = 13.8 (CH_3), 14.2 (CH_3), 22.6 (CH_2), 26.8 (CH_2), 29.1 (CH_2), 31.8 (CH_2), 34.2 (CH_2), 44.9 (CH_2), 53.7 (CH_2), 84.5 (alkyne C), 89.1 (alkyne C), 123.7 (Ar C), 127.6 (Ar CH), 128.2 (Ar CH), 131.6 (Ar CH); IR (FT-IR) $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 2963 (m), 2928 (m), 2857 (w), 2358 (w), 2166 (w), 2021 (w), 1805 (w), 1597 (w), 1488 (m), 1467 (w), 1443 (w), 1379 (w), 1290 (w), 1251 (w), 1196 (w), 1168 (w), 1103 (w), 1068 (m), 1028 (w), 970 (w), 911 (w), 802 (w), 754 (s), 727 (w), 717 (w), 689 (s).

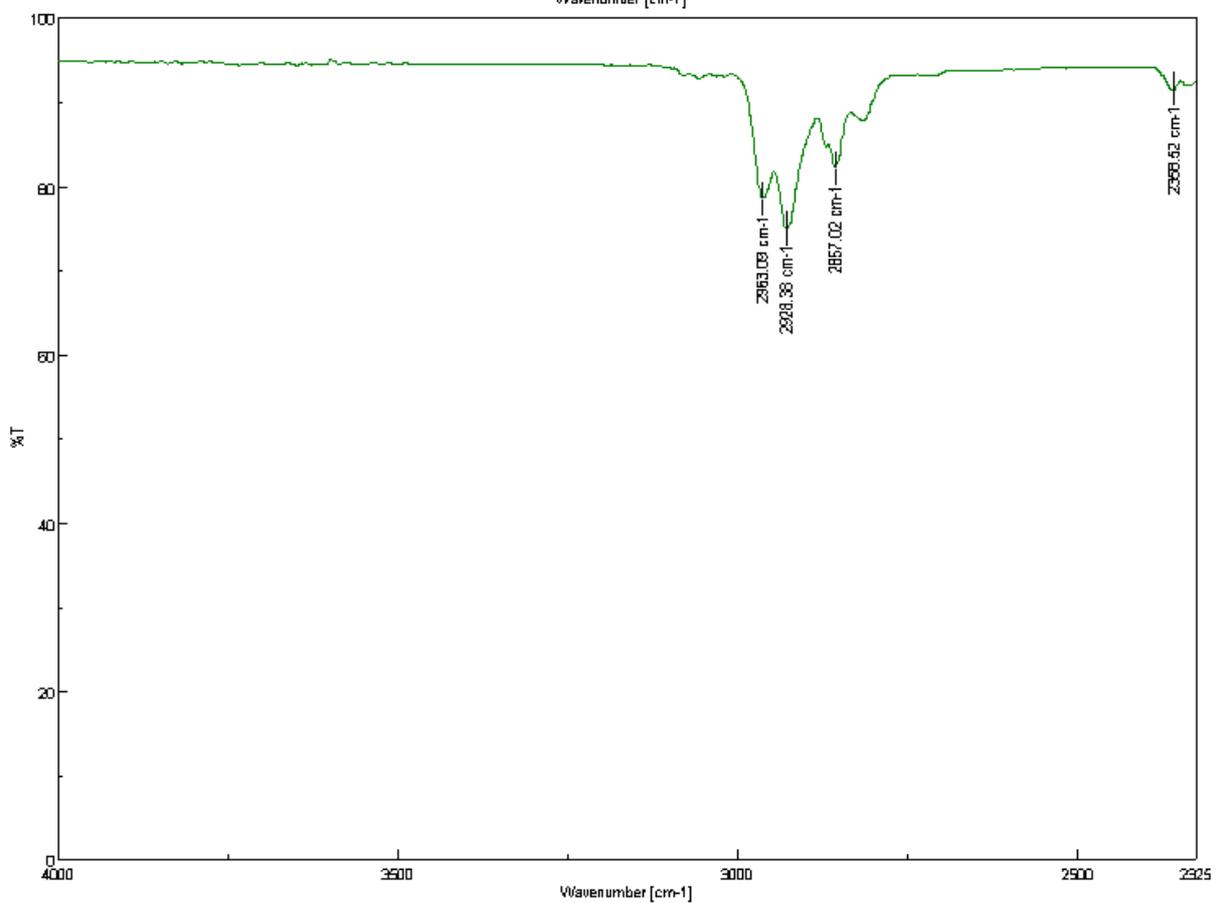
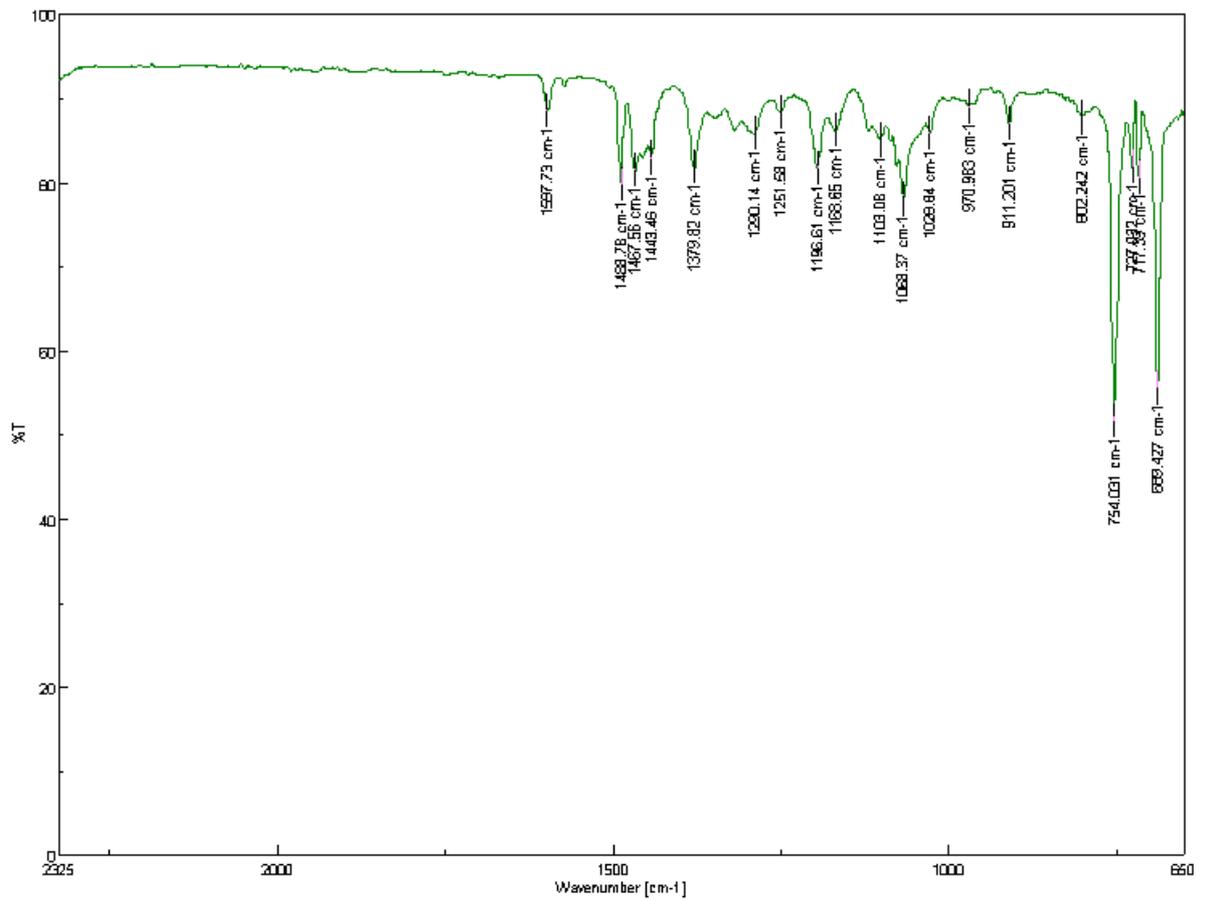
Raman (FT-Raman) $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 2220 (s), 1598 (s), 1449 (w), 1250 (m), 1000 (s), 81 (s);

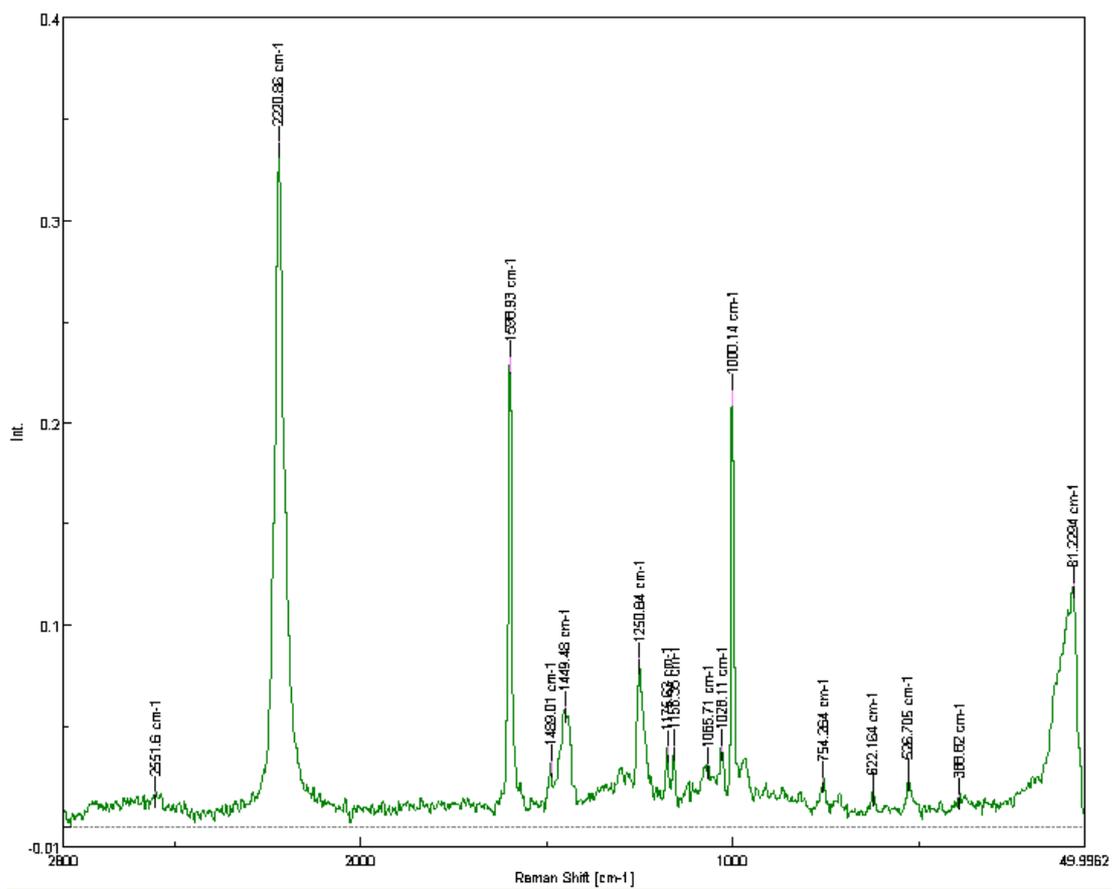
UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} : 257 nm.

HRMS (EI, Li-formate calibrant) calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}$ $[\text{MH}]^+$: 272,2373 found $[\text{MH}]^+$ 272.2372.

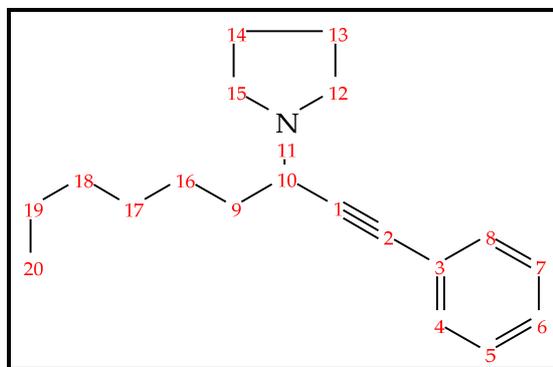








1-(1-Phenylethynyl-heptyl)-pyrrolidine (144ec)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.26-1.40 (m, 6H, CH₂), 1.42- 1.64 (m, 2H, CH₂), 1.66-1.84 (m, 6H, CH₂), 2.63-2.85 (m, 2H, CH₂), 3.67 (dd, J = 6.5 Hz, J = 8.2 Hz, 1H, CH), 7.23-7.35 (m, 3H, ArH), 7.37-7.49 ppm (m, 2H, ArH).

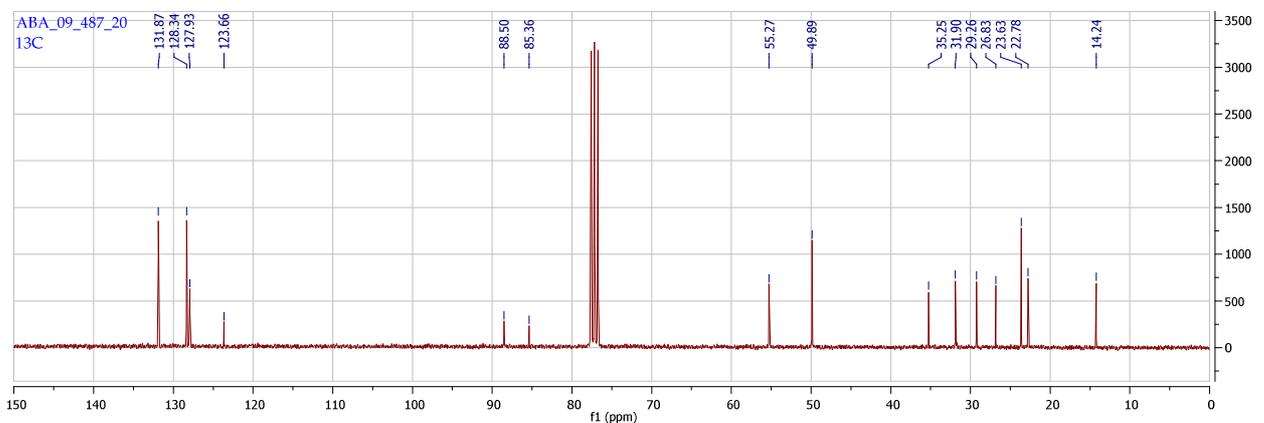
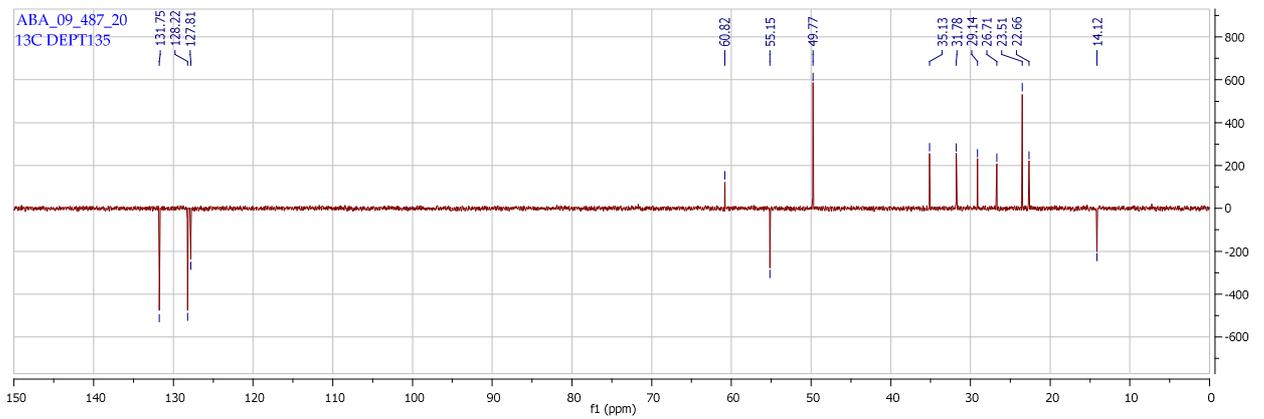
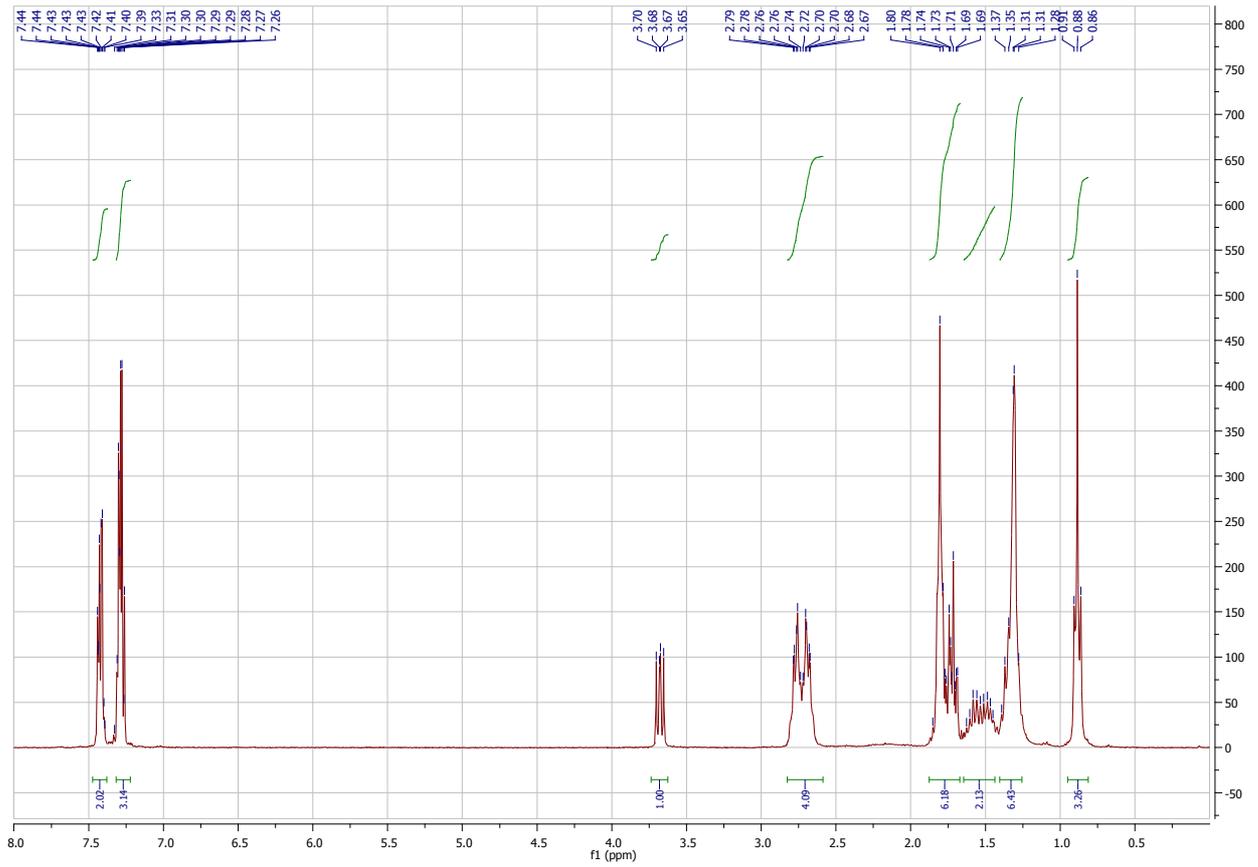
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 14.2 (CH₃), 22.7 (CH₂), 23.6 (CH₂), 26.8 (CH₂), 29.2 (CH₂), 31.9 (CH₂), 35.2 (CH₂), 49.8 (CH₂), 55.2 (CH₂), 85.3 (alkyne C), 88.5 (alkyne C), 123.6 (Ar C), 127.9 (Ar CH), 128.3 (Ar CH), 131.8 (Ar CH).

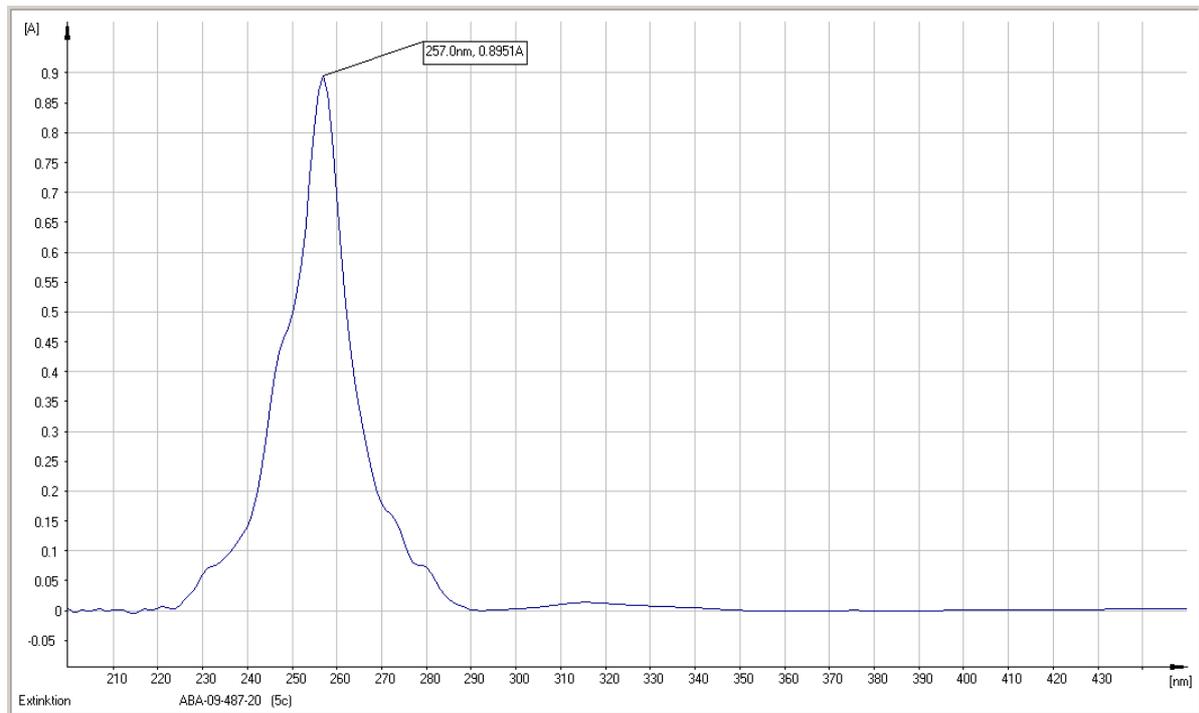
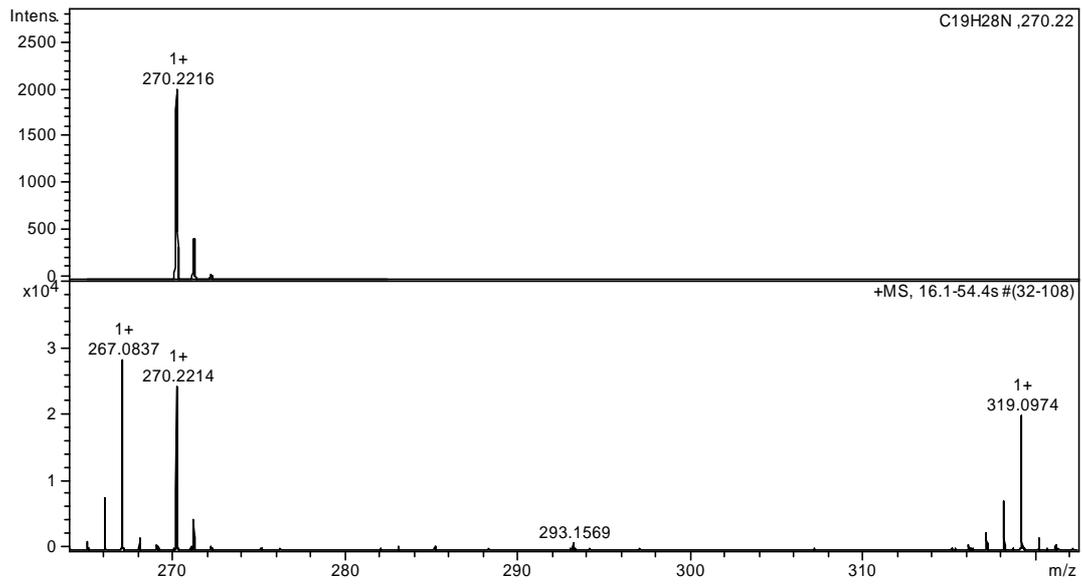
IR (FT-IR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2954 (m), 2926 (m), 2857 (w), 2806 (w), 1597 (w), 1573 (w), 1488 (w), 1457 (w), 1443 (w), 1361 (w), 1348 (w), 1318 (w), 1292 (w), 1249 (w), 1134 (w), 1107 (w), 1069 (w), 1027 (w), 938 (w), 911 (w), 872 (w), 754 (s), 720 (w), 689 (s), 664 (w).

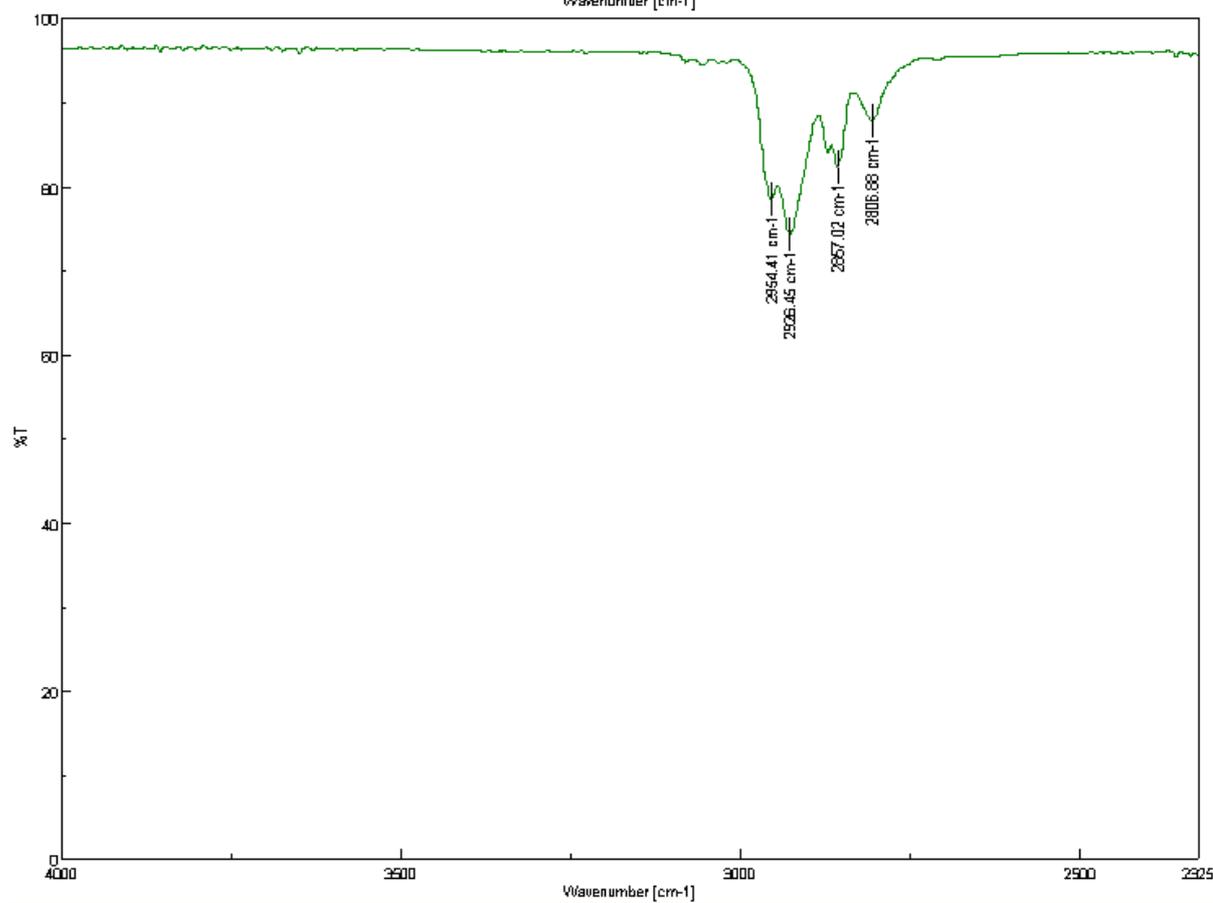
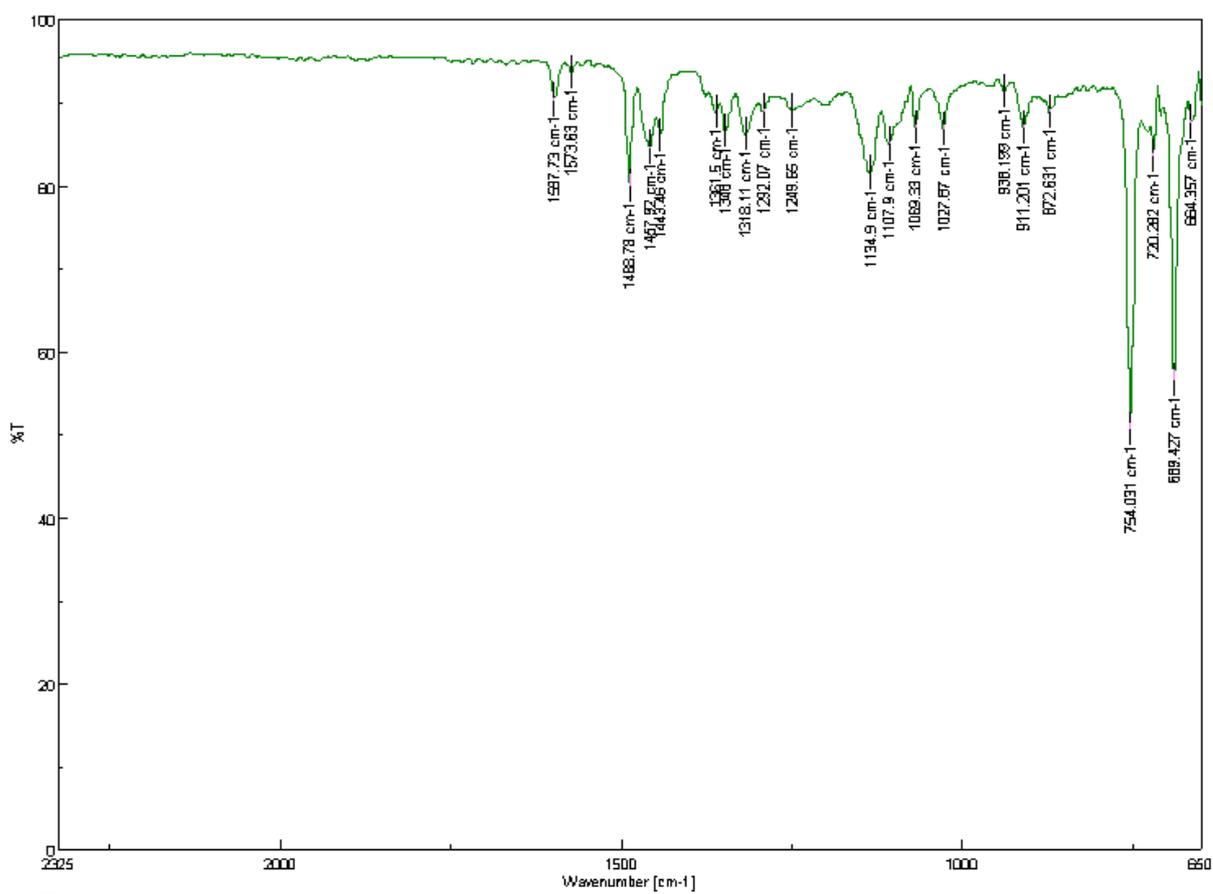
Raman (FT-Raman $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2220 (s), 1598 (s), 1444 (w), 1250 (m), 1157 (w), 1000 (s), 904 (w), 623 (w), 80 (s).

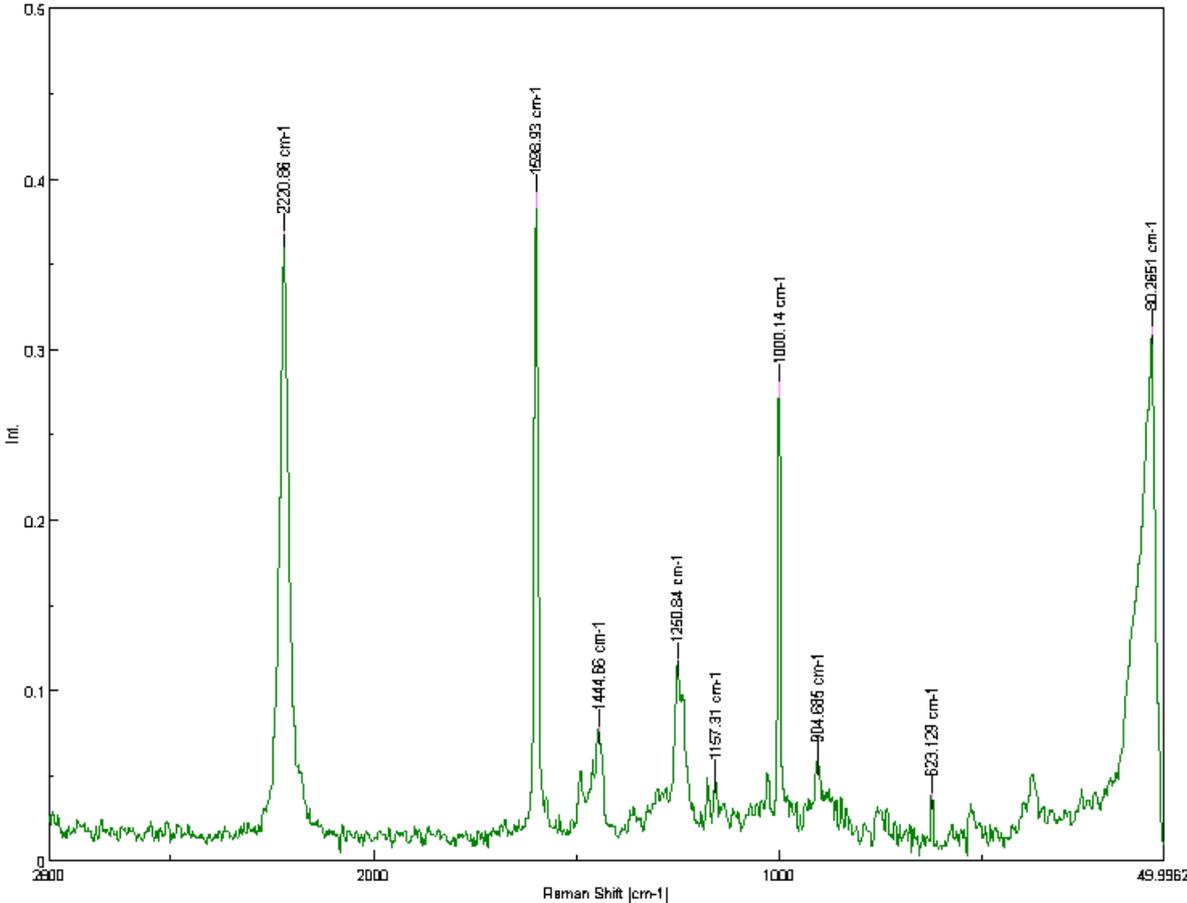
UV-Vis (CHCl₃) λ_{\max} : 257 nm.

HRMS (EI, Li-formate calibrant) calcd. for C₁₉H₂₈N [MH]⁺: 270.2216 found [MH]⁺ 270.2214.

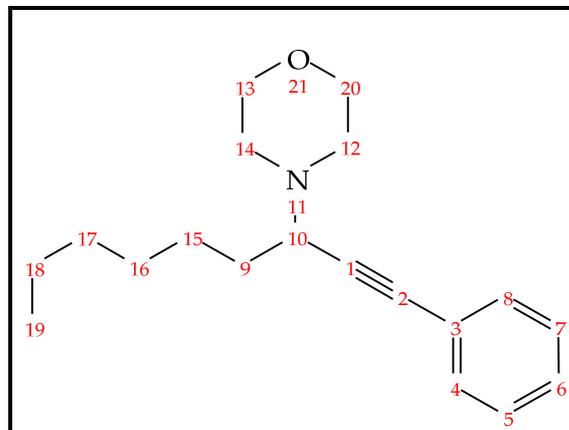








4-(1-Phenylethynyl-heptyl)-morpholine (144ed)



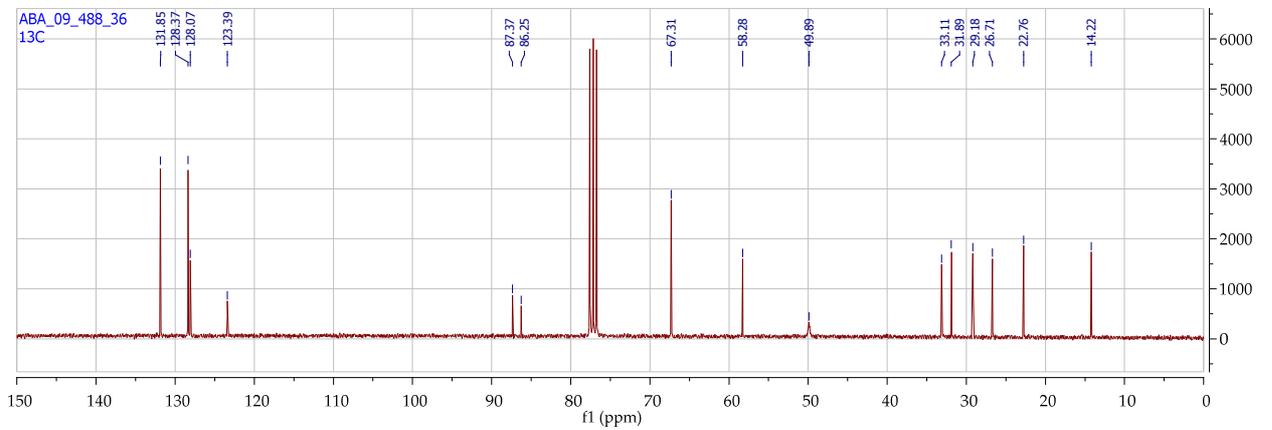
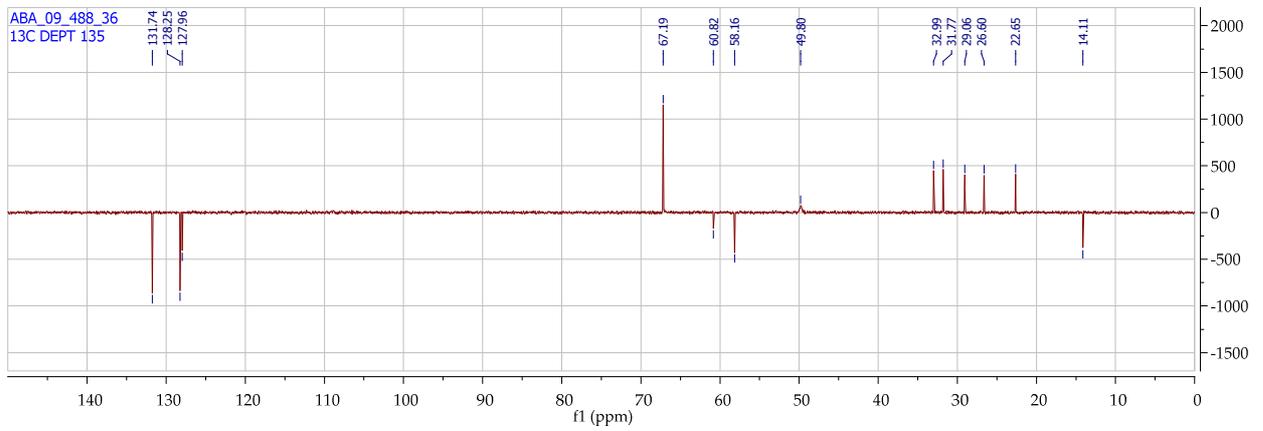
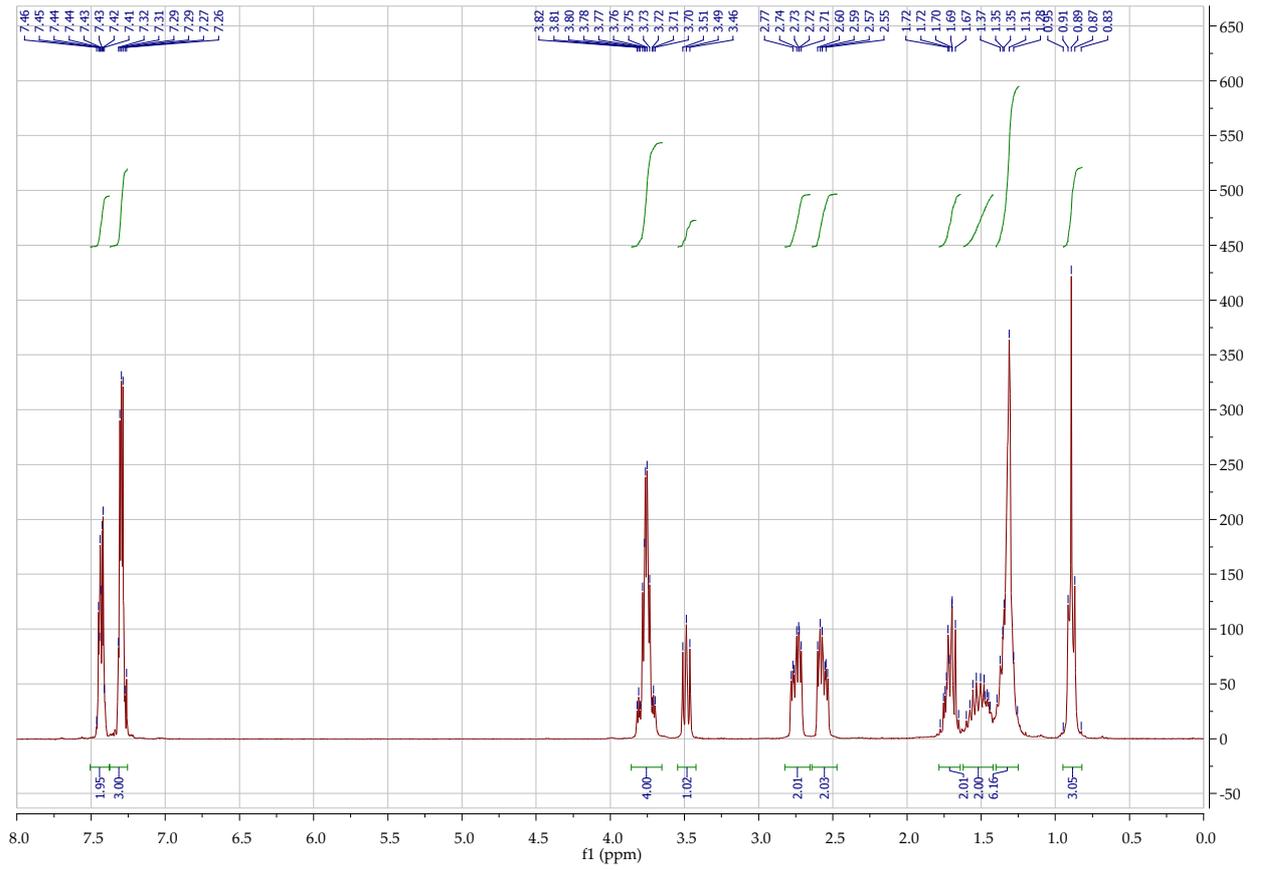
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.24-1.40 (m, 6H, CH₂), 1.42-1.62 (m, 2H, CH₂), 1.64-1.78 (m, 2H, CH₂), 2.47-2.64 (m, 2H, CH₂), 2.65-2.82 (m, 2H, CH₂), 3.42-3.55 (m, 1H, CH), 3.65-3.86 (m, 4H, CH₂), 7.25-7.37 (m, 3H, ArH), 7.37-7.51 ppm (m, 2H, ArH).

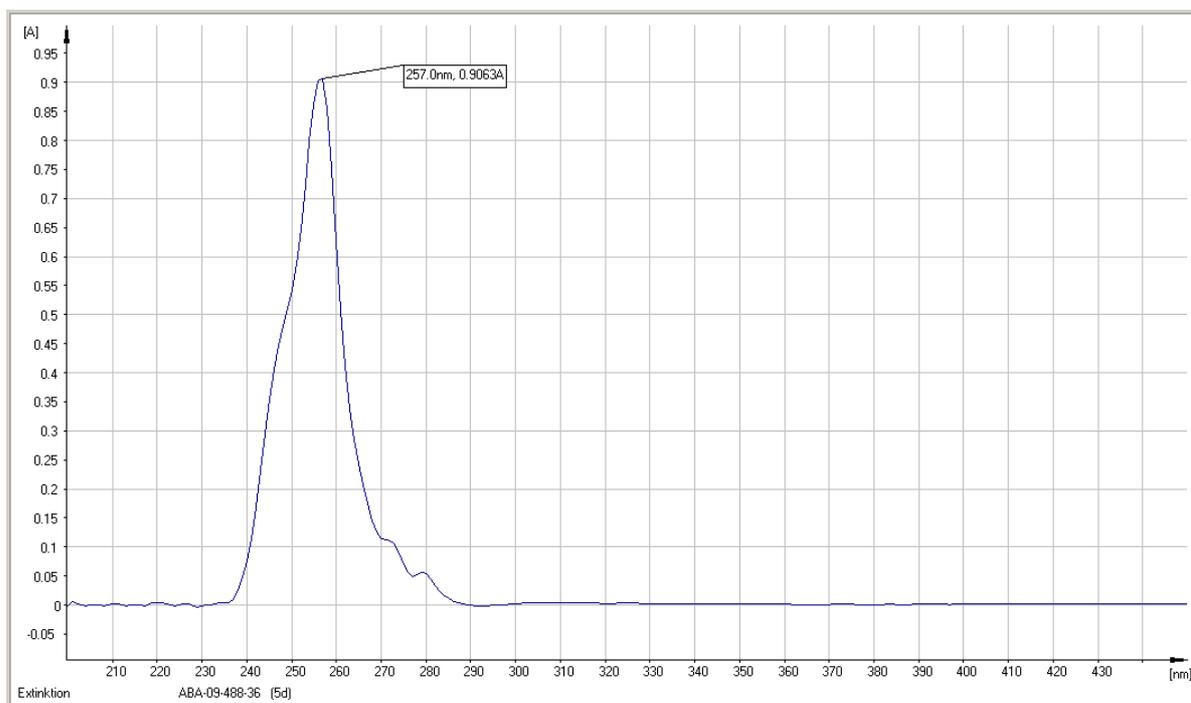
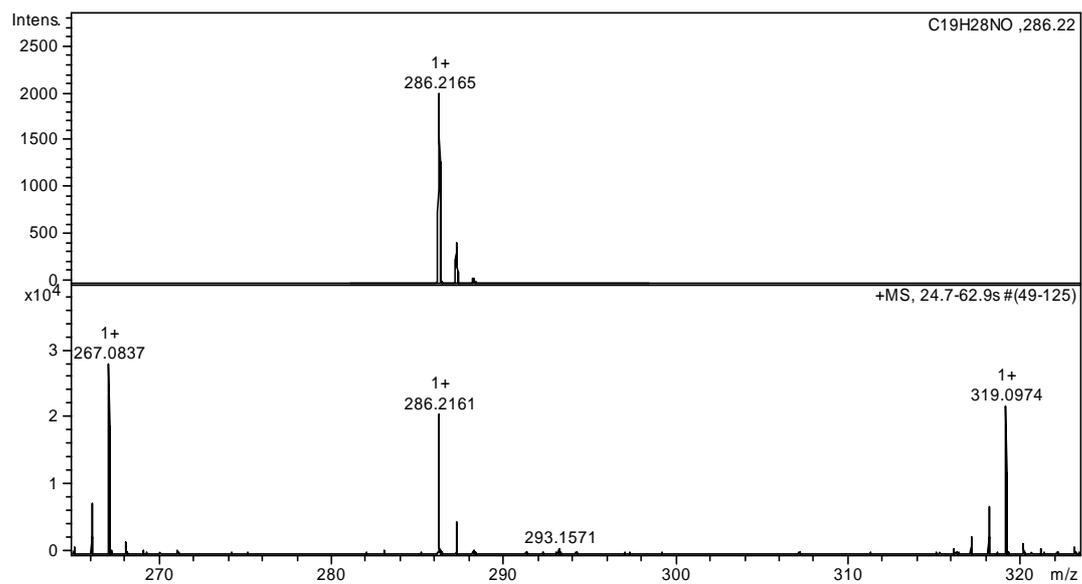
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 14.2 (CH₃), 22.7 (CH₂), 26.7 (CH₂), 29.1 (CH₂), 31.8 (CH₂), 33.1 (CH₂), 49.9 (CH₂), 58.2 (CH), 67.3 (CH₂), 86.2 (alkyne C), 87.3 (alkyne C), 123.3 (Ar C), 128.0 (Ar CH), 128.3 (Ar CH), 131.8 ppm (Ar CH).

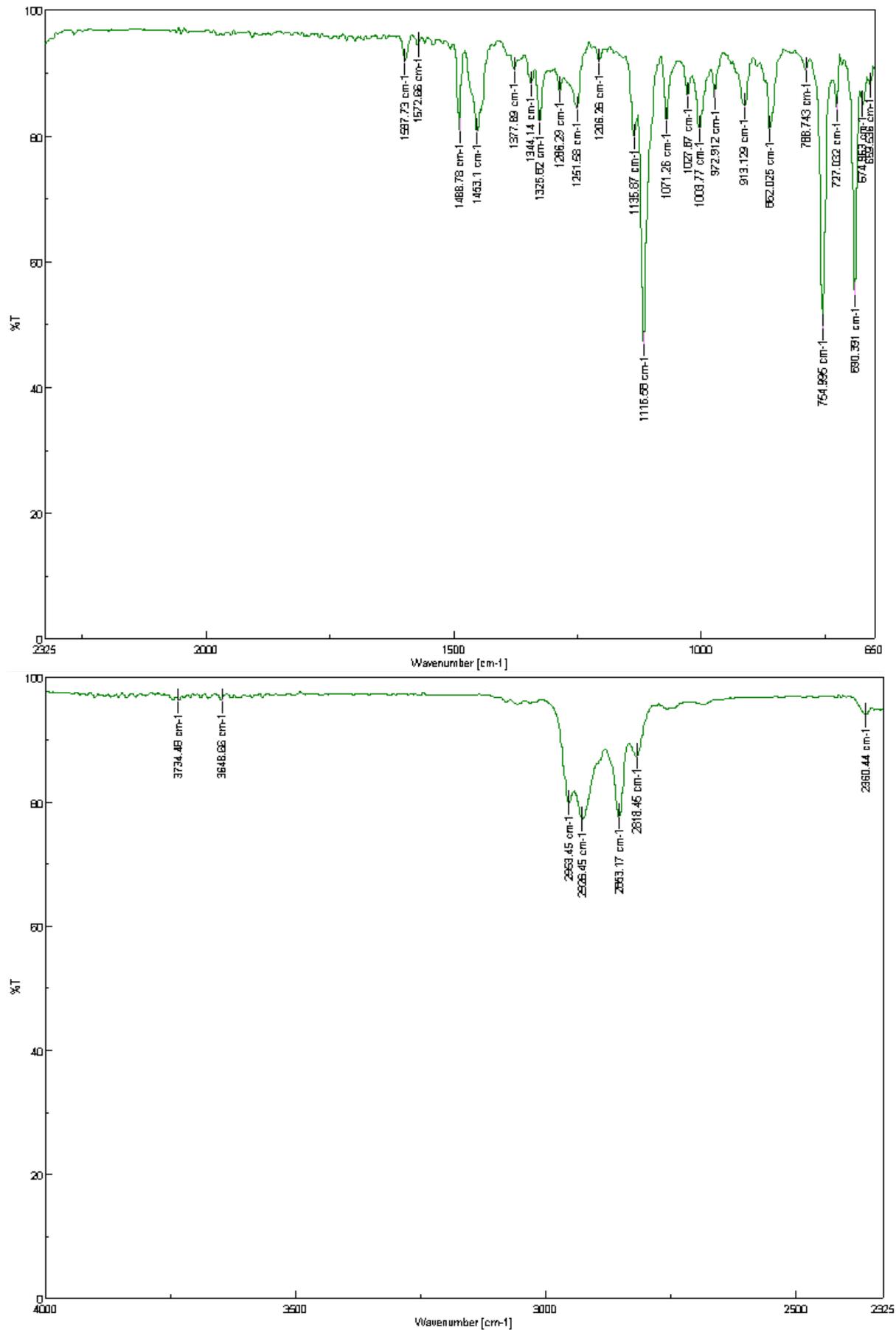
IR (FT-IR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3734 (w), 3648 (w), 2953 (m), 2926 (m), 2853 (m), 2818 (w), 2360 (w), 2049 (w), 1597 (w), 1572 (w), 1488 (w), 1453 (w), 1377 (w), 1344 (w), 1325 (w), 1286 (w), 1251 (w), 1206 (w), 1135 (m), 1116 (s), 1071 (w), 1027 (w), 1003 (w), 972 (w), 913 (w), 862 (w), 788 (w), 754 (s), 727 (w), 690 (s), 674 (w), 659 (w).

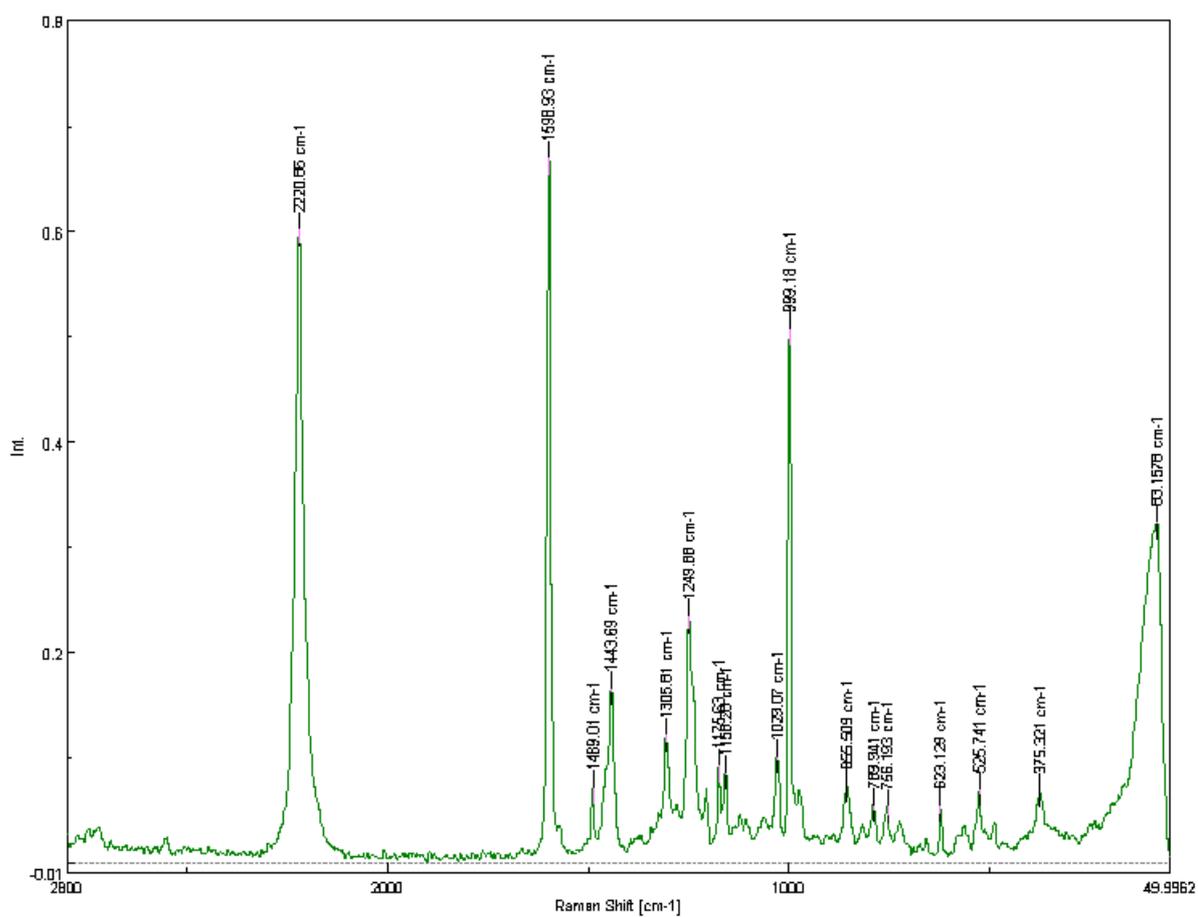
Raman (FT-Raman) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2220 (s), 1598 (s), 1489 (w), 1443 (w), 1305 (w), 1249 (m), 1175 (w), 1158 (w), 1029 (w), 999 (s), 855 (w), 789 (w), 756 (w), 623 (w), 525 (w), 375 (w), 83 (s); UV-Vis (CHCl₃) λ_{max} : 257 nm.

HRMS (EI, Li-formate calibrant) calcd. for C₁₉H₂₈NO [MH]⁺: 286.2165 found [MH]⁺ 286.2161.

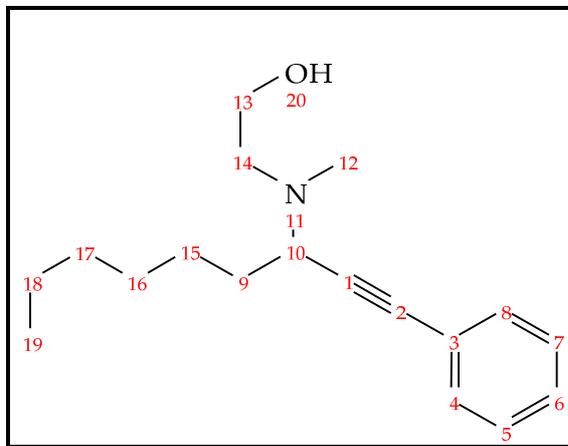








2-[Methyl-(1-phenylethynyl-heptyl)-amino]-ethanol (144ee)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 0.90 (dd, J = 4.5 Hz, J = 8.9 Hz, 3H, CH₃), 1.25-1.37 (m, 6H, CH₂), 1.40-1.55 (m, 2H, CH₂), 1.71 (qd, J = 4.4 Hz, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.50-2.88 (m, 3H, CH, CH₂), 3.56 (d, 1H, OH), 3.59-3.69 (m, 2H, CH₂), 7.25-7.34 (m, 3H, ArH), 7.37-7.47 ppm (m, 2H, ArH).

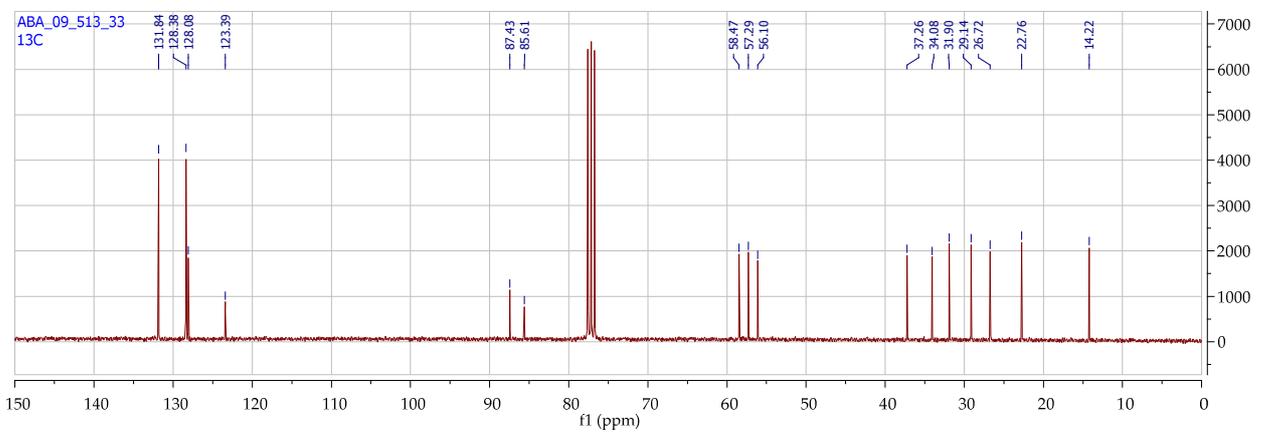
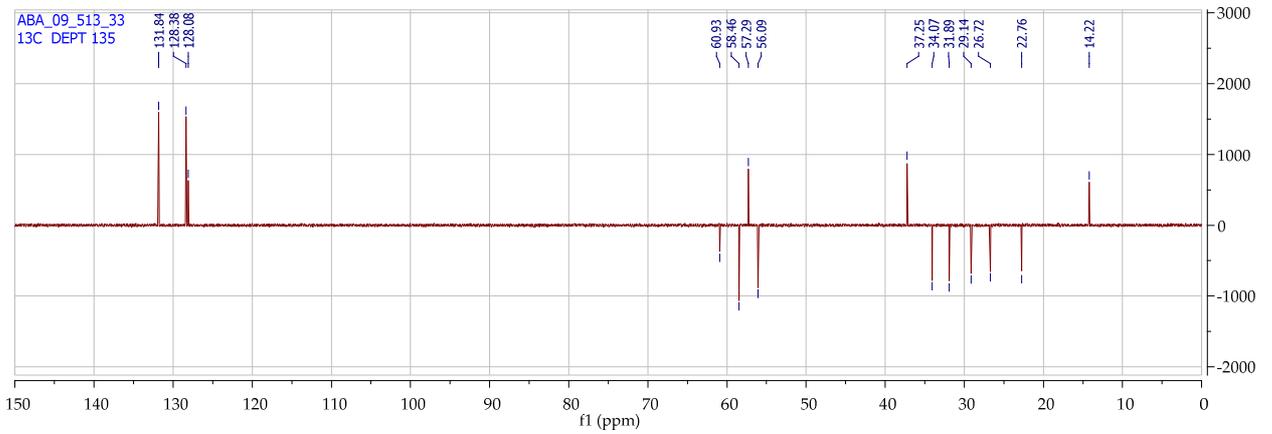
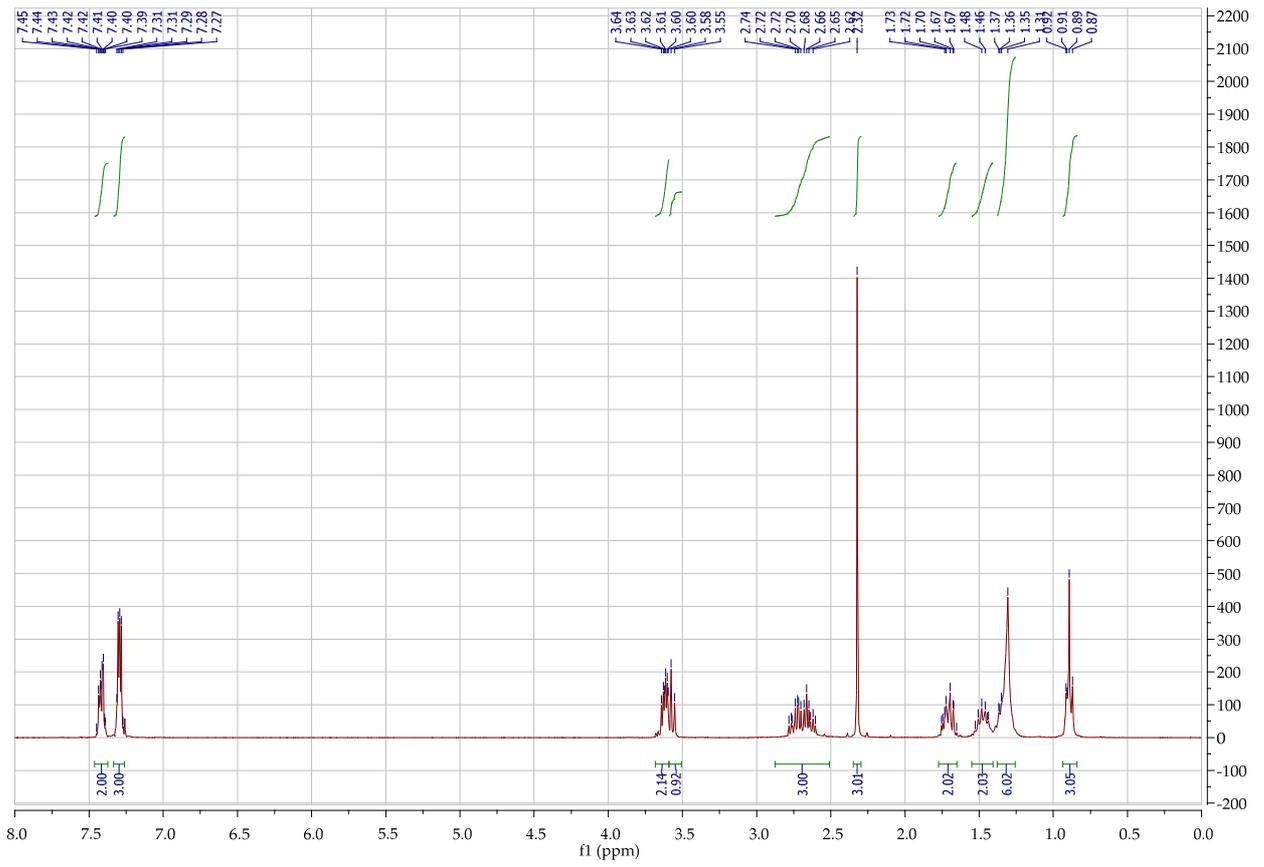
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 14.2 (CH₃), 22.7 (CH₂), 26.7 (CH₂), 29.1 (CH₂), 31.9 (CH₂), 34.8 (CH₂), 37.2 (CH₃), 56.1 (CH₂), 57.2 (CH), 58.4 (CH₂), 85.6 (alkyne C), 87.4 (alkyne C), 123.3 (Ar C), 128.0 (Ar CH), 128.3 (Ar CH), 131.8 ppm (Ar CH).

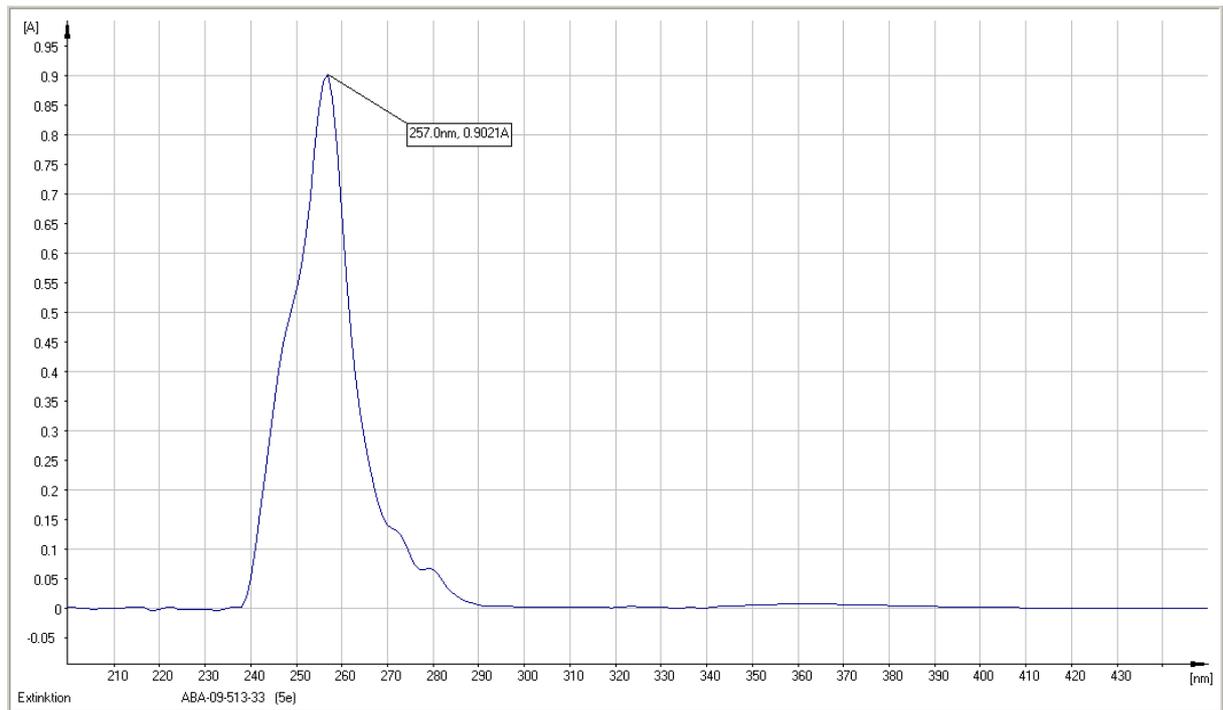
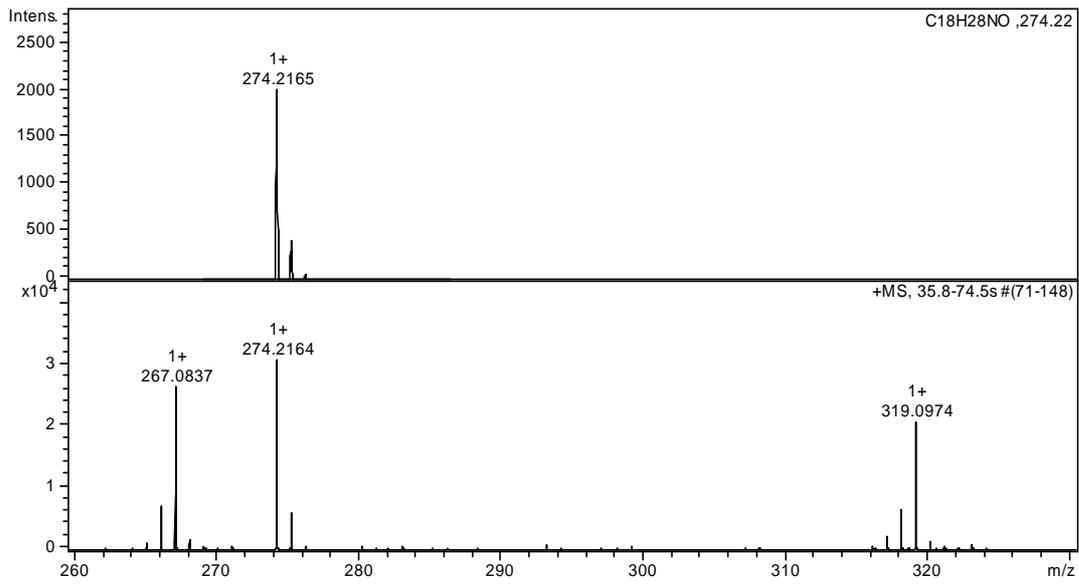
IR (FT-IR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3427 (w), 3055 (w), 2926 (m), 2856 (w), 1597 (w), 1488 (w), 1457 (w), 1442 (w), 1403 (w), 1324 (w), 1251 (w), 1210 (w), 1155 (w), 1119 (w), 1067 (m), 1029 (m), 941 (w), 912 (w), 874 (w), 754 (s), 733 (w), 721 (s), 690 (s).

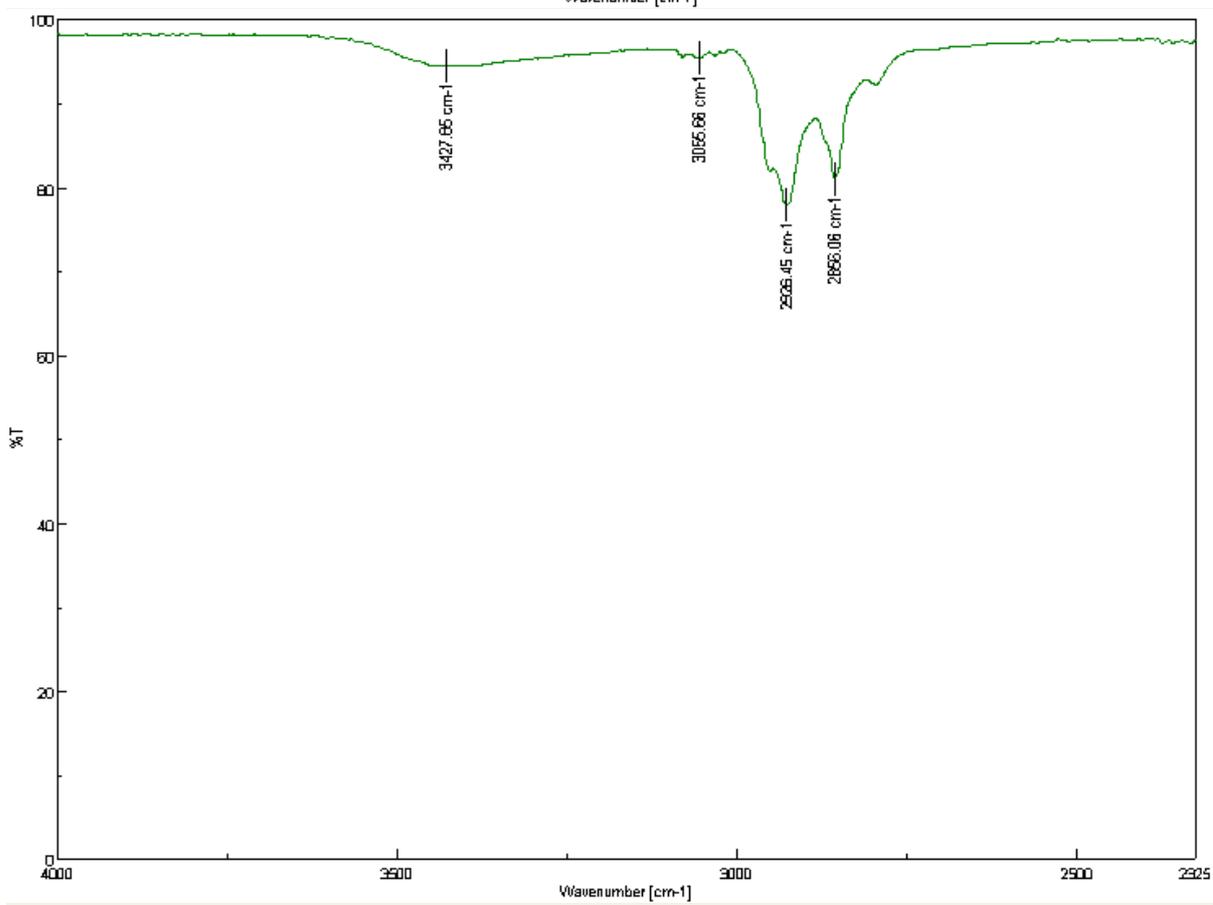
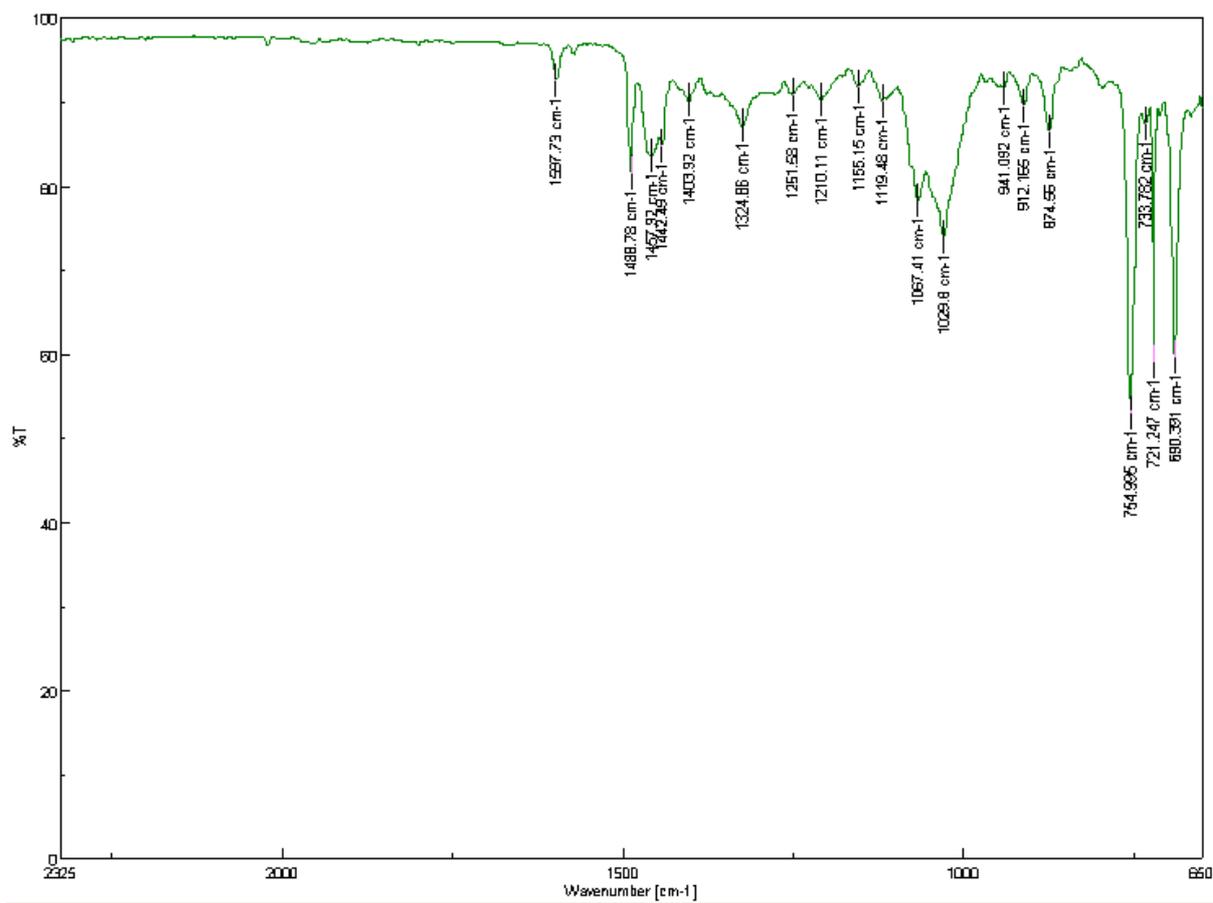
Raman (FT-Raman) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2220 (s), 1597 (w), 1442 (w), 1249 (w), 1176 (w), 1157 (w), 1028 (w), 999 (m), 84 (s).

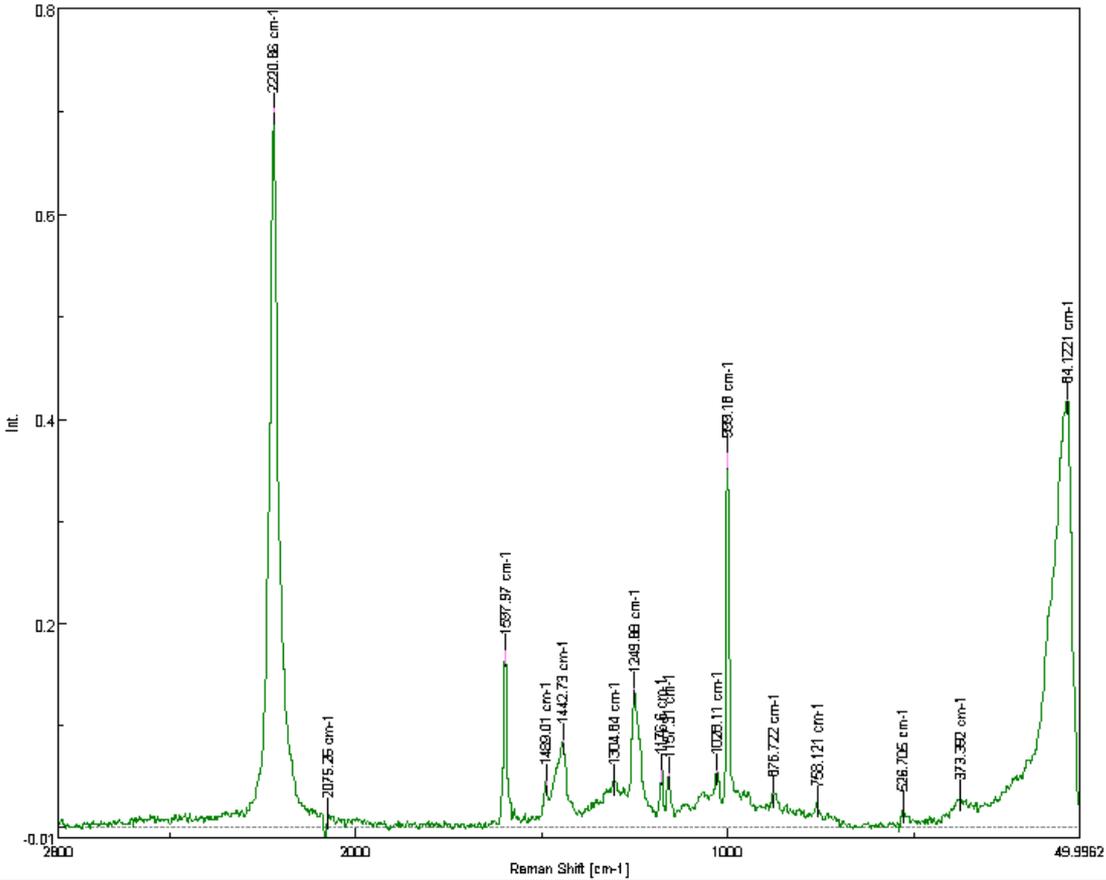
UV-Vis (CHCl₃) λ_{max} : 257 nm.

HRMS (EI, Li-formate calibrant) calcd. for C₁₈H₂₈NO [MH]⁺: 274.2165 found [MH]⁺ 274.2164.









9.4 Verwendte Geräte und Chemikalien

Tabelle S2: Auflistung aller verwendeten Geräte und Hilfsmittel

Geräte, Software	Anmerkung
Analysenwaage	(ABJ) KERN KERN & Sohn GmbH (Deutschland)
Chip-Mikromischer	Statmix aus Silizium/Glas IPHT Jena "Split-and-Recombine"-Mikromischer IPHT Jena
Durchflusskontroller	EL-FLOW® Wagner Mess- und Regeltechnik GmbH
Energiedispersive Röntgenmikroanalyse (EDX) Flash Chromatographie	EDX-System eXL 10 (Oxford Instruments) IntelliFlash 971-FP Varian GmbH (Deutschland)
FT-IR-Spektroskopie	FT/IR-6300 Jasco Labor- und Datentechnik GmbH (Deutschland)
FT-Raman-Spektroskopie	RFT 6000 Jasco Labor- und Datentechnik GmbH (Deutschland)
GC-MS	GC HP 5890 Serie II MSD HP 5972 Headspace Sampler HP 7694 Hewlett Packard; Agilent Technologies GmbH (Deutschland)
Glasspritzen	Innovative Labor Systeme GmbH (ILS) (Deutschland)
HeizThermoMixer	TK 23 HLC-Biotech GmbH (Deutschland)
Homogenisator	SONOPULS HD 70 Bandelin Electronic GmbH (Deutschland)
HPLC-Rückdruckregler	SIS E1010 Scientific Instrument Services Inc. (USA)
LC-MS	HPLC: LC-2000Plus Jasco Labor- und Datentechnik GmbH (Deutschland) MS: micrOTOF II Bruker Daltonik GmbH (Deutschland)
Magnetrührer	Heidolph MR 3002 Heidolph GmbH (Deutschland)
Maldi-TOF	microflex LT Bruker Daltonik GmbH (Deutschland)
Mikroskop	Zeiss Axioplan 2 Imaging Carl Zeiss AG (Deutschland)
Mikropipettenröhrchen	BLAUBRAND® intraEND-Mikropipettenröhrchen VWR GmbH (Deutschland)
Messsoftware	(Auf LabVIEW-Basis) Hausversion
NMR	Bruker Spectrospin 300 MHz Bruker Spectrospin GmbH (Deutschland)

Geräte	Anmerkung
Raman	Portable Raman Spectrometers (Ramspec-1) AMK Instruments (USA)
Reinstwassersysteme	EASypure II Werner-GmbH (Deutschland)
REM	Feld-Emissions-Rasterelektronen Mikroskop <i>JSM 6700F</i> (IPHT Jena) JEOL USA, Inc. (USA) Rasterelektronen Mikroskop <i>JSM 6380</i> (MRT TU Ilmenau) JEOL USA, Inc. (USA)
Rotationsverdampfer	Heidolph Laborota 4000 efficient Heidolph GmbH (Deutschland)
Spritzenpumpe	Spritzenpumpe KDS KD Scientific Inc. (USA) ceDOSYS-Dosierpumpe Cetoni GmbH (Deutschland)
Sputter (Coater)	Balzers SCD 004 Leica Microsystems GmbH (Deutschland)
TEM	Philips Tecnai-S 20 Philips (Holland)
Ultraschallbad	Ultraschallreiniger Bandelin Sonorex Super RK 100 Schalltec GmbH (Deutschland)
UV-Lampe	($\lambda_1 = 254 \text{ nm}$, $\lambda_2 = 366 \text{ nm}$) Benda Konrad Laborgeräte Ultravioletstrahler (Deutschland)
UV-Vis Spektrometer	Specord 200 Analytik Jena AG (Deutschland)
Vakuumtrockenrohr	Thermo Scientific CHEM-DRY Thermo Scientific (USA)
Vakuumtrockenschrank	Vacuotherm 6000 Heraeus Kendro Laboratory Products-Service GmbH (Deutschland)
Vakuumpumpe	N86KT.18 KNF Neuberger LABORORT GmbH (Deutschland)
Vortex-Mixer	Genie 2 Scientific Industries (USA)
Zentrifuge	Hettich EBA 21 Hettich AG (Schweiz)
Zentrifugenröhrchen	Einweg-THOMAPLAST [®] -PP-Mikro-Zentrifugenröhrchen Reichert Chemietechnik GmbH & Co.
Zentrifugen-Sedimentationssystem	DC 20000 der Firma CPS Instruments Inc. (USA)
Zoom-Mikroskop	NOVEX trinokulares RZT-SF 65.560 EUROMEX microscopen BV (Holland)

Tabelle S3: Auflistung aller verwendeten Chemikalien

Chemikalienbezeichnung	Summenformel	CAS-Nummer	Anbieter	Reinheit
Acetaldehyd	C ₂ H ₄ O	75-7-0	Merck	
Aceton	C ₃ H ₆ O	67-64-1	Roth/Merck	
Acetonitril	C ₂ H ₃ N	75-05-8	Roth	
Acetophenon	C ₈ H ₈ O	98-86-2	Merck	
Acetylaceton	C ₅ H ₈ O ₂	123-54-6	Merck	
4-Acetylpyridine	C ₇ H ₇ NO	1122-54-9	Merck	
Aluminiumoxid neutral	90 Al ₂ O ₃	1344-28-1	Roth	
Aluminiumoxid basisch	90 Al ₂ O ₃	1344-28-1	Roth	
Amberlyst		39389-20-3	Sigma	
Benzaldehyd	C ₇ H ₆ O	100-52-7	Merck	
Chloroform	CHCl ₃	67-66-3	Merck	
Chloroform (deutertiert)	CDCl ₃	865-49-6		
Cyclohexanon	C ₆ H ₁₀ O	108-94-1	Roth	
2,6-Diacetylpyridine	C ₉ H ₉ NO ₂	1129-30-2	Alfa Aesar	
Diethylamin	C ₄ H ₁₁ N	109-89-7		
Ethanol (wasserfrei)	C ₂ H ₆ O	64-17-5	ProLabo	
Ethanol	C ₂ H ₆ O	64-17-5	Roth	
Furfural	C ₅ H ₄ O ₂	98-01-1	Merck	
2,3-Hexandione	C ₆ H ₁₀ O ₂	223-350-8	Alfa Aesar	94 %
2,5-Hexandione	C ₆ H ₁₀ O ₂	110-13-4	Merck	97 %
3,4-Hexandione	C ₆ H ₁₀ O ₂	4437-51-8	Alfa Aesar	95 %
2-Hexanon	C ₆ H ₁₂ O	591-78-6	Across	98 %
3-Hexanon	C ₆ H ₁₂ O	589-38-8	Across	98 %
4-Hydroxybenzaldehyd	C ₇ H ₆ O ₂	123-08-0	Merck	
4-Hydroxycumarin	C ₉ H ₉ O ₃	1076-38-6	Merck	
Isophthaldialdehyd	C ₈ H ₆ O ₂	626-19-7	Fisher	99 %
Methanol	CH ₄ O	67-56-1	Roth	
3-Methyl-2-butanon	C ₅ H ₁₀ O	563-80-4	Acros	98 %
1-Methyl-4-piperidone	C ₆ H ₁₁ NO	1145-73-4	Merck	98 %
Morpholin	C ₄ H ₉ NO	110-91-8	Merck	
Molekularsieb (3Å)	Na ₁₂ (AlO ₂) ₁₂ (SiO ₂) ₁₂ *27 H ₂ O	1318-02-1	Merck	
Molekularsieb (4Å)	Na ₁₂ (AlO ₂) ₁₂ (SiO ₂) ₁₂ *27 H ₂ O	1318-02-1	Merck	
Molekularsieb (5Å)	Na ₁₂ (AlO ₂) ₁₂ (SiO ₂) ₁₂ *27 H ₂ O	1318-02-1	Merck	
Montmorillonite (K10)	A ₁₂ H ₂ O ₁₂ Si ₄	67479-91-8	Aldrich	

Chemikalienbezeichnung	Summenformel	CAS-Nummer	Anbieter	Reinheit
Natriumacetat (wasserfrei)	$C_2H_3NaO_2$	127-09-3	Merck	
Natriumhydrogencarbonat	$NaHCO_3$	144-55-8	Roth	
Natronlauge	$NaOH_{(aq)}$	1310-73-2	Roth	
Palladium(II) nitrate dihydrate	$Pd(NO_3)_2 \cdot 2H_2O$	10102-05-3	Roth	
2-Picoline (α)	C_6H_7N	109-06-8	Alfa Aesar	98 %
Piperazin	$C_4H_{10}N_2$	110-85-0	Merck	
Piperidin	$C_5H_{11}N$	110-89-4	Merck	
Phenylacetylen	C_8H_6	536-74-3	Merck	
3-Phenylpropionaldehyd	$C_9H_{10}O$	104-53-0	Merck	
2-Phenylpyridine	$C_{11}H_9N$	1008-89-5	Alfa Aesar	98 %
Propargylamine	C_3H_5N	2450-71-7	Fluka	98 % (GC)
Propylamine	C_3H_9N	107-10-8	Roth	99 %
Pyridine	C_5H_5N	110-86-1	Merck	
Pyridine-2-Carbaldehyde	C_6H_5NO	26445-06-7	Merck	
Pyrrolidine	C_4H_9N	123-75-1	Merck	
Resorcin	$C_6H_6O_2$	108-46-3	Merck	
Rhodamine B	$C_{28}H_{31}N_2O_3Cl$	989-38-8	Merck	
Salzsäure	$HCl_{(aq)}$	7647-01-0	Merck	
Silbernitrat	$AgNO_3$	7761-88-8	Merck	
Silica gel	SiO_2	99439-28-8	Roth	
Silica gel 60 (0,06-0,2 mm)	SiO_2	99439-28-8	Roth	
Tetrachlorogold(III)-säure-Trihydrat	$AuHCl_4 \cdot 3 H_2O$	16961-25-4	Roth	
Tetrahydrofuran	C_4H_8O	109-99-9	Fisher	99,5 %
1,2,4,5-Tetramethylbenzol	$C_{10}H_{14}$	95-93-2	Lancaster Synthesis	
2,2':6',2''-Terpyridine	$C_{15}H_{11}N_3$	1148-79-4	Alfa Aesar	97 %
Thioharnstoff	CH_4N_2S	62-56-6	Merck	
Thiophen-2-carbaldehyd	C_5H_4OS	98-03-3	Merck	
Toluol	C_7H_8	108-88-3	Aldrich	99,5 %
Triethylamin	$C_6H_{15}N$	121-44-8	Merck	
Trifluoressigsäure	$C_2HF_3O_2$	76-05-1	Merck	99 %
Tropinone	$C_8H_{13}NO$	532-24-1		
2-Undodecanon	$C_{11}H_{22}O$	112-12-9	Acros	99 %
Undecanal	$C_{11}H_{22}O$	112-44-7	Sigma	95 %
Wasser	H_2O	7732-18-5	Hausanlage	< 0,2 $\mu S/cm$
Wasser (deutert)	D_2O	7789-20-0	Deutero	

9.5 Danksagung

Ich möchte diese Gelegenheit nutzen, mich nicht nur bei den Menschen zu bedanken, die direkt zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen haben, sondern auch bei den vielen anderen, durch die der Lebensabschnitt in Ilmenau für mich zu etwas Besonderem wurde.

An erster Stelle gilt mein ganz besonderer Dank meinem Doktorvater **Prof. Dr. J. Michael Köhler** für die Bereitstellung des interessanten Themas und die Betreuung meiner Doktorarbeit.

Allen aktuellen, sowie ehemaligen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Fachgebiets Physikalische Chemie/Mikroreaktionstechnik danke ich für ein kooperatives und freundschaftliches Arbeitsklima. Hier geht besonders mein Dank an die Herren Dr. Alexander Groß sowie Dr. Mike Günther für die zahlreichen fachlichen Diskussionen und Anregungen.

Ferner danke ich den Kollegen des Fachbereichs Chemie, unter der kommissarischen Leitung von apl. Prof. Dr. Uwe Ritter, für die gewährte Unterstützung.

Außerdem möchte ich den Herren apl. Prof. Dr. Uwe Ritter und Dr. Stefan Löbbecke für die bereitwillige Übernahme der Koreferate danken.

Funding

Für die Überwindung der „finanziellen Engpässe“ sei an dieser Stelle der Stiftung für Technologie, Innovation und Forschung Thüringen (STIFT) gedankt.

9.6 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel und Quellen angefertigt habe. Außerdem habe ich nicht versucht, an einer anderen Hochschule eine Dissertation mit oder ohne Erfolg einzureichen oder mich der Doktorprüfung zu unterziehen.

Ilmenau, den 20.06.2011

(Dipl.-Ing. Lahbib Abahmane)