

Funktionalisiertes poröses SiO<sub>2</sub> zur heterogenen Organokatalyse  
im kontinuierlichen Fluss

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. -

eingereicht am Fachbereich

Biologie und Chemie (FB08)

der Justus-Liebig-Universität Gießen

von

Julia Sophie Schulze

April 2022



Erstgutachter:

Prof. Dr. Bernd M. Smarsly

Zweitgutachter:

Prof. Dr. Peter R. Schreiner

Eingereicht:

April 2022



Die vorliegende Arbeit wurde am Physikalisch-Chemischen Institut der Justus-Liebig-Universität Gießen im Zeitraum von Februar 2018 bis April 2022 unter Betreuung von Prof. Dr. Bernd M. Smarsly angefertigt.

Ich erkläre:

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Ich stimme einer evtl. Überprüfung meiner Dissertation durch eine Antiplagiat-Software zu. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.



*The art of structure is where to put the holes.*

Robert Le Ricolais, französischer Ingenieur (1894 – 1977)





# 1 KURZFASSUNG

---

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Immobilisierung von Organokatalysatoren auf porösen SiO<sub>2</sub>-Materialien, die eine für die Anwendung in der kontinuierlichen Flusskatalyse optimierte Morphologie besitzen. Die funktionalisierten Materialien werden charakterisiert und in Katalysen im kontinuierlichen Fluss eingesetzt.

Im ersten Teil der Arbeit wurde ein Derivat des Organokatalysators 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) auf porösen SiO<sub>2</sub>-Monolithen und -Partikeln immobilisiert. Für beide poröse Materialien wurden drei verschiedene Beladungen realisiert. Mittels Sekundärionenmassenspektrometrie konnte in den Monolithen eine homogene Verteilung des Katalysators nachgewiesen werden.

Die große Oberfläche der mesoporösen Materialien erzeugte eine große Kontaktfläche zwischen Reaktanten und Katalysator, was bei der Veresterung von 1-Phenylethanol mit Essigsäureanhydrid hohe Umsätze bis hin zum Vollumsatz in kurzen Kontaktzeiten ermöglichte. Während die partikulären Festbettreaktoren eine einfache Charakterisierung des Bulkmaterials ermöglichten, waren monolithische Reaktoren in Bezug auf Umsatz und Druckaufbau überlegen. Die guten Transporteigenschaften der Monolithe ermöglichten die Untersuchung kinetischer Parameter und die Bestimmung der Aktivierungsenergie der katalysierten Reaktion.

Bei der Untersuchung unterschiedlicher Porengrößen zeigte sich, dass Mesoporen mit einer Größe von 6 nm zu klein sind, um eine effiziente Katalyse zu ermöglichen. Das Material mit den größten Poren (30 nm) führte aufgrund der geringsten Diffusionslimitierung in den Porenraum besonders bei dem Edukt  $\alpha$ -Tocopherol zu den höchsten Umsätzen. Bei Reaktionen im kontinuierlichen Fluss wurde dieser Effekt durch den aktiven Fluss durch die Partikel und der dadurch verbesserten Infiltration der Poren abgeschwächt.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde der Organokatalysator Boc-L-( $\pi$ -Me)His-<sup>A</sup>Gly-L-Cha-L-Phe auf den beiden porösen Materialien immobilisiert und die katalytische Aktivität nach der Immobilisierung untersucht. Mit den funktionalisierten Materialien konnte erfolgreich *trans*-1,2-Cyclohexandiol verestert werden. Durch verschiedene Modifikationen der SiO<sub>2</sub>-Oberfläche und des Linkers wurde versucht, die Enantioselektivität des immobilisierten Katalysators zu verbessern.

## 2 ABSTRACT

---

The present work deals with immobilization of organocatalysts on porous SiO<sub>2</sub> materials with morphology optimized for application in continuous flow catalysis, characterization of the functionalized materials and their application in continuous flow catalysis.

In the first part of the work, a derivative of the organocatalyst 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) was immobilized on porous SiO<sub>2</sub> monoliths and particles. Three different loadings were realized for both types of materials. Using secondary ion mass spectrometry, a homogeneous distribution of the catalyst was detected in the monoliths.

The large surface area of the mesoporous materials generated a large contact area between reactants and catalyst, which led to high conversions in short contact times for the esterification of 1-phenylethanol with acetic acid anhydride. While the particulate fixed-bed reactors allowed easy characterization of the bulk material, monolithic reactors were superior in terms of conversion and pressure buildup. The good transport properties of monoliths allowed the study of kinetic parameters and the determination of the activation energy of the catalyzed reaction.

It was shown that pores with a size of six nanometers are too small to allow efficient catalysis. In particular, for the large reactand  $\alpha$ -tocopherol, the material with the largest pores (thirty nanometers) gave the best results due to the lowest diffusion limitation into the pore space. For reactions in continuous flow, this effect was mitigated by the active flow through the particles and the resulting improved infiltration of the pores.

In the second part of the work, the organocatalyst Boc-L-( $\pi$ -Me)His-<sup>A</sup>Gly-L-Cha-L-Phe was immobilized on the two porous materials and the catalytic activity after immobilization was investigated. *trans*-1,2-Cyclohexandiol was used successfully as a reactand. Various modifications of the SiO<sub>2</sub> surface and the linker were investigated to improve the enantioselectivity of the immobilized catalyst.

### 3 INHALTSVERZEICHNIS

---

1	Kurzfassung .....	I
2	Abstract .....	II
3	Inhaltsverzeichnis .....	III
4	Abkürzungsverzeichnis.....	V
5	Einleitung.....	1
6	Grundlagen und Forschungsstand.....	5
6.1	Trägermaterialien für Organokatalysatoren .....	5
6.1.1	Poröses SiO <sub>2</sub> als Trägermaterial .....	6
6.2	Katalyse im Fluss .....	13
6.3	4-(Dimethylamino)pyridin .....	17
6.3.1	DMAP in der heterogenen Katalyse .....	19
6.4	Kinetische Racematspaltung .....	23
6.4.1	Kinetische Racematspaltung in der heterogenen Katalyse .....	26
6.5	ToF-SIMS .....	28
7	Ergebnisse .....	29
7.1	Immobilisierung von DMAP und Anwendung der Materialien in der heterogenen Katalyse .....	29
7.1.1	Materialsysteme .....	29
7.1.2	Physisorptionsanalyse der Materialien .....	31
7.1.3	Immobilisierung.....	34
7.1.4	Katalyse .....	39
7.1.5	Bestimmung der Aktivierungsenergie .....	45
7.1.6	Einfluss der Mesoporengröße des Trägermaterials auf die Katalyse .....	51
7.1.7	Charakterisierung der Monolithe mit ToF-SIMS .....	57
7.2	Immobilisierung von Boc-L-( $\pi$ -Me)His- <sup>A</sup> Gly-L-Cha-L-Phe und Anwendung der Materialien in der heterogenen Katalyse .....	64
7.2.1	Motivation und Zielsetzung .....	64

7.2.2	Funktionalisierung von SiO <sub>2</sub> -Materialien mit $\pi$ -Methylhistidin .....	65
7.2.3	Funktionalisierung von SiO <sub>2</sub> -Materialien mit Boc-L-( $\pi$ -Me)His- <sup>A</sup> Gly-L- Cha-L-Phe .....	73
8	Zusammenfassung .....	87
9	Experimentalteil .....	91
9.1	Geräte und Charakterisierungsmethoden.....	91
9.2	Verwendete Chemikalien .....	92
9.3	Allgemeine Arbeitsvorschriften .....	93
9.3.1	Synthese und Ummantelung der Monolithe.....	93
9.3.2	Katalysetests mit Monolithen und gepackten Säulen.....	94
9.4	Synthesvorschriften .....	94
9.4.1	Funktionalisierungsreagenzien.....	94
9.4.2	Funktionalisierung von SiO <sub>2</sub> -Partikeln .....	95
9.4.3	Funktionalisierung von SiO <sub>2</sub> -Monolithen .....	100
9.5	Katalysetests .....	102
9.5.1	Katalysetests mit DMAP-funktionalisierten Materialien.....	102
9.5.2	Katalysetests mit Boc-L-( $\pi$ -Me)His- <sup>A</sup> Gly-L-Cha-L-Phe-funktionalisierten Materialien .....	103
10	Literatur.....	105
11	Anhang .....	113
11.1	Zu Kapitel 7.1 .....	113
11.2	Zu Kapitel 7.2 .....	117
11.3	Konferenzbeiträge .....	120
11.4	Publikationsliste.....	120
12	Danksagung.....	121

## 4 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

APTMS	(3-Aminopropyl)trimethoxysilan
Äq.	Äquivalente
Az-PTMS	(3-Azidopropyl)trimethoxysilan
BET	Brunauer-Emmett-Teller(-Methode)
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BJH	Barrett-Joyner-Halenda(-Methode)
CuAAC	Kupfer(I)-katalysierte Azid/Alkin-Cycloaddition
Cl-PTMS	(3-Chloropropyl)trimethoxysilan
DCM	Dichlormethan
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DRIFTS	<i>diffuse reflectance infrared fourier transform spectroscopy</i> (diffuse Reflexions-Fouriertransformationsinfrarotspektroskopie)
$E_a$	Aktivierungsenergie
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ee	<i>enantiomeric excess</i> (Enantiomerenüberschuss)
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
GC	Gaschromatographie
HMDS	Hexamethyldisilazan
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol

HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i> (Hochleistungsflüssigchromatografie)
IR	Infrarot
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
KR	Kinetische Racematspaltung
MCM-41	<i>Mobil Composition of Matter No. 41</i> (ein mesoporöses Material)
MS	Massenspektrometer/Massenspektrometrie
MeCN	Acetonitril
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
NLDFT	Nicht-lokale Dichtefunktionaltheorie
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> (Kernspinresonanz)
PEEK	Polyetheretherketon
PEG	Polyethylenglycol
PMH	$\pi$ -Methylhistidin
REM	Rasterelektronenmikroskop
RT	Raumtemperatur
SBA-15	<i>Santa Barbara Amorphous-15</i> (ein mesoporöses Material)
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TEA	Triethylamin
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethyl-piperidinyloxyl
TMOS	Tetramethylorthosilicat
TOF	<i>turnover frequency</i> (Wechselzahl)
ToF-SIMS	<i>time of flight</i> -Sekundärionen-Massenspektrometrie
TP	Boc-L-( $\pi$ -Me)His- <sup>A</sup> Gly-L-Cha-L-Phe
XPS	<i>X-ray photoelectron spectroscopy</i> (Röntgenphotoelektronenspektroskopie)

## 5 EINLEITUNG

---

Teile des folgenden Kapitels wurden unter der Creative Commons Lizenz CC BY 4.0 publiziert in „DMAP Immobilized on Porous Silica Particles and Monoliths for the Esterification of Phenylethanol in Continuous Flow, Julia S. Schulze, Raoul D. Brand, Joachim G. C. Hering, Luise M. Riegger, Peter R. Schreiner, Bernd M. Smarsly, *ChemCatChem* **2022**, e202101845“ / Text angepasst aus dem Englischen, erweitert um zusätzliche Aspekte der vorliegenden Arbeit.

Katalysatoren sind von großer Bedeutung für die heutige Welt. Sie beschleunigen Reaktionen durch Absenkung der Aktivierungsenergie, ohne dabei verbraucht zu werden und ermöglichen so effiziente Reaktionsführungen.<sup>[1]</sup> Bei über 80 % aller hergestellten Produkte sind im Laufe der Fertigung Katalysatoren beteiligt.<sup>[2]</sup> Neben anorganischen Metallkatalysatoren und Enzymen, den Katalysatoren biochemischer Prozesse, existieren Organokatalysatoren – kleine, metallfreie Moleküle. Der Begriff *Organokatalysator* wurde 2000 von David MacMillan eingeführt, der 2021 zusammen mit Benjamin List den Nobelpreis für Chemie für die Entwicklung der asymmetrischen Organokatalyse erhielt.<sup>[3]</sup>

Die Anbindung (*Immobilisierung*) von Organokatalysatoren auf festen Trägermaterialien sorgt für eine Trennung zwischen Katalysator und Reaktionslösung (sogenannte heterogene Katalyse). Diese Art der Katalyse kann einige der Probleme beseitigen, die bei der Verwendung von Organokatalysatoren auftreten können: Neben ungiftigen Molekülen wie Prolin gibt es auch zahlreiche toxische Vertreter, wie beispielsweise 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) – bei diesen Katalysatoren ist eine besonders sorgfältige Abtrennung von der Produktlösung notwendig und durch die Immobilisierung an einer festen Phase wird dieser Aufreinigungsschritt stark vereinfacht. Insbesondere bei teuren und komplexen Organokatalysatoren ist die Immobilisierung auch unter Kostenaspekten wünschenswert, da sie so einfacher wiederverwendet werden können.

Neben Polymeren wird häufig poröses Siliziumdioxid (SiO<sub>2</sub>, engl. *silica*) aufgrund seiner großen inneren Oberfläche, der thermischen und mechanischen Stabilität, niedrigen Kosten und chemischer Inertheit gegenüber den üblichen organischen Reaktionsbedingungen als Trägermaterial verwendet. Außerdem können eine Vielzahl chemischer Gruppen durch die Einführung stabiler Si-C-Bindungen immobilisiert werden. Der größte Vorteil von porösem SiO<sub>2</sub> ist jedoch die Flexibilität der Materialeigenschaften: Porengröße und -form, Oberfläche und Morphologie können durch unterschiedliche Synthesestrategien auf verschiedene Anwendungen zugeschnitten

werden. So werden von ungeordnetem Kieselgel bis hin zu hochgeordnetem SBA-15 und von Nanopartikeln bis Monolithen verschiedenste Materialien als Träger für Organokatalysatoren verwendet.<sup>[4-8]</sup>

Der Einsatz immobilisierter Organokatalysatoren im kontinuierlichen Fluss bringt zusätzliche Vorteile: das große Verhältnis von Oberfläche (und damit Katalysator) zum Reaktionsvolumen im Inneren des Reaktors führt zu einer drastischen Verkürzung der Reaktionszeit, Reaktionen sind durch Parallel- oder Reihenschaltung von Reaktoren einfach skalierbar und durch Hintereinanderschaltung verschiedener Reaktoren können mehrstufige Synthesen ohne Isolierung der Zwischenprodukte durchgeführt werden.<sup>[9-11]</sup>

Doch die kontinuierliche Reaktionsführung bringt nicht nur Vorteile, sondern auch besondere Anforderungen an das Trägermaterial. Bei der diskontinuierlichen Reaktion im Kolben spielt die Morphologie abseits von der Größe der Oberfläche und der Zugänglichkeit der Poren keine entscheidende Rolle, doch das ändert sich im kontinuierlichen Fluss: Die Poren des Materials müssen sehr leicht zugänglich sein, um kleine Verweilzeitverteilungen zu realisieren und die Reaktionslösung muss schnell und gleichmäßig durch den Reaktor hindurchfließen können, ohne große Gegendrucke zu erzeugen.

Materialien, die diese Anforderungen erfüllen, finden sich in Anwendungen für die Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC). Die hierfür als Trennsäulen verwendeten SiO<sub>2</sub>-Materialien sind für Durchflussanwendungen optimiert und können so modifiziert werden, dass sie als Trägermaterialien für Organokatalysatoren dienen.

In dieser Arbeit werden zwei verschiedene Materialien als mögliche Träger für Organokatalysatoren untersucht. Dabei handelt es sich zum einen um handelsübliche mesoporöse SiO<sub>2</sub>-Partikel, die für die HPLC optimiert wurden. Aufgrund ihrer einheitlichen Form und Größe können die Partikel dicht und homogen gepackt werden, was für gute Flusseigenschaften im Reaktor wichtig ist. Zum anderen werden meso-makroporöse Monolithe verwendet, die nach einem modifizierten NAKANISHI-Prozess synthetisiert werden.<sup>[12-14]</sup> Diese Synthese kann mit guter Reproduzier- und Steuerbarkeit durchgeführt werden, daher wurden diese Materialien für die HPLC-Trennung kommerzialisiert.<sup>[15-20]</sup>

Mit ihrer bimodalen Porosität, die durch Makroporosität gute Flusseigenschaften und durch Mesoporosität große Oberfläche vereint, sind diese Monolithe vielversprechende Trägermaterialien für heterogene Organokatalyse im kontinuierlichen Fluss, denn sie kombinieren eine hohe hydraulische Permeabilität mit einem geringen Stofftransportwiderstand. Darüber hinaus können die Größe der Makro- und Mesoporen



sowie die makroskopische Form des Materials (Stäbchen, Kapillaren, Scheiben) leicht an die individuellen Anforderungen angepasst werden.<sup>[17,21,22]</sup>

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, eine Brücke zwischen Organokatalyse und für Flussanwendungen optimierten HPLC-Materialien als Trägermaterial zu schlagen. Die Eigenschaften der Reaktormaterialien werden dabei von Sol-Gel-Synthese über Funktionalisierung bis hin zum Einsatz in Katalysen gesteuert und analysiert. Dies beinhaltet die Immobilisierung der Organokatalysatoren, die umfassende Charakterisierung der Materialsysteme, die Optimierung der Reaktionsparameter für die Katalyse im kontinuierlichen Fluss, die Untersuchung kinetischer Parameter und den Einfluss des Materials und der Porosität auf die Katalyse.

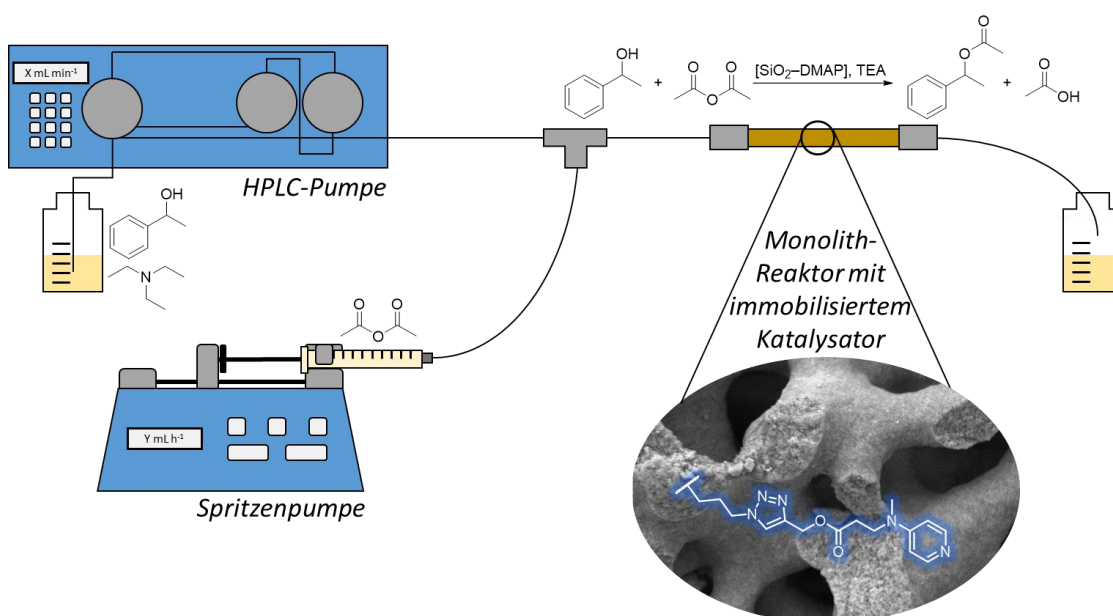


Abbildung 5.1: Schematische Darstellung einer heterogenen Katalyse im kontinuierlichen Fluss mit einem DMAP-funktionalisierten Monolith als Reaktor.

Zunächst wird auf die Synthesestrategie zur Immobilisierung des Organokatalysators DMAP auf porösen SiO<sub>2</sub>-Partikeln und –monolithen und die Funktionalisierung im kontinuierlichen Fluss eingegangen. Die funktionalisierten Materialien werden durch Physisorption, Elementaranalyse und Infrarotspektroskopie charakterisiert; Untersuchungen mittels Sekundärionenmassenspektrometrie zeigen zudem die radiale Verteilung des Katalysators im monolithischen Material.

Pro Material werden drei verschiedene Katalysatorbeladungen realisiert, um die optimale Beladung zu bestimmen. Die Materialien werden anschließend anhand der Veresterung von 1-Phenylethanol verglichen. Zur besseren Gegenüberstellung der beiden unterschiedlichen Materialien wird die einfache Einstellbarkeit der Porosität der

Monolithe ausgenutzt. Die Mesoporengröße der Monolithe ist an die der handelsüblichen SiO<sub>2</sub>-Partikel angepasst, sodass die Auswirkungen der zusätzlichen Makroporosität deutlich zutage treten. Um zu untersuchen, ob die synthetisierten Materialien mit konventioneller Batch-Katalyse konkurrieren können, werden vergleichend heterogene Batchexperimente betrachtet. Anhand der Veresterung von  $\alpha$ -Tocopherol werden die Diffusionslimitierungen unterschiedlicher Porengrößen untersucht.

Aufgrund der schnellen Gleichgewichtseinstellung, der definierten Verweilzeit und der Abwesenheit von Transportlimitierungen in den monolithischen Reaktoren ist es auch möglich, mikrokinetische Parameter zu untersuchen und die Aktivierungsenergie der Reaktion zu bestimmen.

Im letzten Teil der Arbeit werden die erarbeiteten Konzepte auf das katalytisch aktive Tetrapeptid Boc-L-( $\pi$ -Me)His-<sup>A</sup>Gly-L-Cha-L-Phe übertragen, das für kinetische Racematspaltungen vincinaler Diolen entwickelt wurde. Das Tetrapeptid stellt eine minimalistische Version eines Enzyms dar, reduziert auf wenige Aminosäuren, die das aktive Zentrum bilden. Mit diesem System wird der Einfluss der Immobilisierung auf die Enantioselektivität eines komplexen Katalysators untersucht.

## 6 GRUNDLAGEN UND FORSCHUNGSSTAND

---

### 6.1 Trägermaterialien für Organokatalysatoren

Die *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) definiert einen Katalysator als eine Substanz, die eine Reaktion beschleunigt, ohne das thermodynamische Gleichgewicht der Reaktion zu verändern. Dabei wird der Katalysator nicht verbraucht, er ist sowohl Edukt als auch Produkt der Reaktion.<sup>[1]</sup>

Besteht der Katalysator aus einem metallfreien Molekül, bezeichnet man ihn als Organokatalysator.<sup>[23]</sup> Der Begriff wurde Anfang der 2000er von David MacMillan geprägt und 2021 erhielten er und Benjamin List den Nobelpreis für Chemie für die Entwicklung der asymmetrischen Organokatalyse, doch schon viel früher wurden organische Moleküle als Katalysatoren verwendet.<sup>[3]</sup> Beispielsweise verwendete PRACEJUS 1960 Chinolin-Alkaloide zur stereoselektiven Addition von Alkoholen an Ketenen<sup>[24]</sup> und die 1971 entwickelte Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion, die L-Prolin als Katalysator verwendet, wurde zum Ausgangspunkt zahlreicher Prolin-katalysierter Reaktionen (Abbildung 6.1).<sup>[25–27]</sup> Von der „chemischen“ Organokatalyse abzugrenzen sind biochemische Katalysatoren wie Enzyme; durch die Entwicklung enantioselektiver Oligopeptidkatalysatoren schwimmt diese Grenze jedoch zusehends.<sup>[23]</sup>

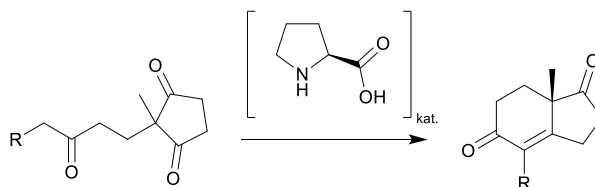


Abbildung 6.1: Die Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion ist eine Prolin-katalysierte Aldolreaktion mit einem hohen Enantiomerenüberschuss.

Organokatalysatoren liegen meistens zusammen mit dem restlichen Reaktionsgemisch in einer homogenen Lösung vor. Nach der Reaktion muss das Produkt deshalb nicht nur von verbliebenen Edukten befreit, sondern auch der Katalysator abgetrennt werden. Durch die Anbindung des Katalysators an ein festes Trägermaterial fällt dieser Schritt weg, denn der Katalysator liegt dann als Feststoff vor und kann nach der Reaktion auf einfache Weise von dem flüssigen Reaktionsgemisch getrennt werden. Vor allem bei komplexen Organokatalysatoren mit teurer und aufwändiger Synthese ist die Wiedergewinnung und -verwendung des Katalysators sowohl ökologisch als auch ökonomisch sinnvoll. Des Weiteren ist vor allem bei pharmazeutischen Produkten, Lebensmitteln, oder anderen

Produkten, die in Kontakt mit dem menschlichen Körper kommen, eine zuverlässige Entfernung aller Katalysatorbestandteile wichtig. Die Anbindung von Organokatalysatoren auf einem Trägermaterial kann eine vollständige Abtrennung des Katalysators gewährleisten, gesetzt den Fall, das Katalysatormotiv ist fest angebonden und wird nicht mit der Zeit ausgewaschen (sogenanntes *leaching*). Neben der Beständigkeit gegenüber dem Auswaschen des Katalysators gibt es noch weitere Anforderungen, die ein Material erfüllen muss, um als Trägersubstanz in Betracht zu kommen. Zunächst muss die Oberfläche des Materials funktionelle Gruppen besitzen, an denen das jeweilige Katalysatormotiv angebracht werden kann. Bei Oxiden wie Silica ( $\text{SiO}_2$ ) oder Magnetit ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) sind das Hydroxygruppen, bei kohlenstoffbasierten Materialien wie Graphit kann das  $\text{sp}^2$ -konjugierte Kohlenstoffgerüst modifiziert werden. Materialien mit großen Oberflächen, wie sie vor allem vollporöse Materialien bieten, besitzen viele potentielle Anbindungsstellen, doch auch die Konnektivität und Zugänglichkeit der Porosität ist wichtig – kann eine Region des Materials nicht oder nur schlecht durch Funktionalisierungsreagenzien und Edukte erreicht werden, leistet sie keinen Beitrag zum Reaktionsumsatz.

Die chemische Inertheit gegenüber der zu katalysierenden Reaktion ist ebenfalls ein wichtiger Faktor bei der Wahl des Trägermaterials. Verschiedene Polymere quellen in Lösungsmitteln unterschiedlich stark auf, was die Materialeigenschaften verändert, während  $\text{SiO}_2$  gegenüber Reaktionen in stark basischem Milieu labil ist.

Auch der Organokatalysator selbst muss einige Anforderungen erfüllen: Da die Aktivität durch die Immobilisierung meist abnimmt, weil die Oberfläche eine sterische Hinderung für Eduktmoleküle darstellt, sollte der betreffende Organokatalysator in der homogenen Reaktion eine hohe Aktivität aufweisen. Auch die Stereoselektivität eines Katalysators kann durch die Anbindung an und der daraus resultierenden Nähe zu einer Oberfläche gestört werden.<sup>[28,29]</sup> Des Weiteren sollte die Aktivität auch über längere Nutzungszeit stabil bleiben, sodass sich eine Wiedergewinnung lohnt.<sup>[30]</sup>

### **6.1.1 Poröses $\text{SiO}_2$ als Trägermaterial**

Poröses  $\text{SiO}_2$  gehört zu den am häufigsten genutzten Trägermaterialien, denn es hat verschiedene Eigenschaften, die es zu einem guten Trägermaterial für viele Organokatalysatoren macht: Es ist thermisch und mechanisch stabil, inert gegenüber organischen Lösungsmitteln und den meisten Reaktionsbedingungen (mit Ausnahme extremer pH-Werte) und die Porosität führt zu einer großen Oberfläche, die funktionalisiert werden kann. Zusätzlich können verschiedene Materialparameter wie die

Porengröße und -form, Oberfläche und Morphologie an die jeweiligen Anforderungen und Anwendungen flexibel angepasst werden.

Bei der Porengröße wird zwischen Mikro-, Meso- und Makroporen unterschieden. Mikroporöse Materialien, zum Beispiel Alumosilicate wie Zeolithe, mit einem Porendurchmesser unter zwei Nanometern können große spezifische Oberflächen von mehr als  $1000 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$  erreichen. Mesoporöse Materialien besitzen Porengrößen zwischen zwei und fünfzig Nanometern und sind damit auch für sterisch anspruchsvollere Organokatalysatoren und Edukte geeignet. Man kann sie weiter unterteilen in geordnete und ungeordnete Porensysteme. Geordnete Porensysteme wie SBA-15 und MCM-41 entstehen zum Beispiel durch Templatierung,<sup>[31,32]</sup> ungeordnete beispielsweise durch Ätzwvorgänge in amorphe  $\text{SiO}_2$ -Gerüste, die später besprochen werden.

Makroporöse Materialien, wie die in dieser Arbeit verwendeten Monolithe, besitzen Poren mit einem Durchmesser über fünfzig Nanometern. In Katalyseanwendungen treten sie meist in Form von hierarchischen Porensystemen auf, bei denen kleinere Mikro- oder Mesoporen die große Oberfläche für die Funktionalisierung mit Katalysator bilden, während das Reaktionsgemisch durch die Makroporen effizient zu den aktiven Zentren vordringen kann.<sup>[33,34]</sup>

#### **6.1.1.1 Synthese makro-mesoporöser $\text{SiO}_2$ -Materialien**

Die in dieser Arbeit verwendeten  $\text{SiO}_2$ -Monolithe basieren auf einer Synthese, die 1991 von NAKANISHI ET AL. entwickelt und in den folgenden Jahren weiter verfeinert wurde.<sup>[12,13,22,35,36]</sup> Dabei handelt es sich um eine Sol-Gel-Synthese, bei der sich durch Phasentrennung ein makroporöser Monolith bildet. Dieser wird anschließend einer Hydrothermalbehandlung unterzogen, durch die Mesoporen im makroporösen Gerüst erzeugt werden (Abbildung 6.2).

Die verwendeten Arbeitsvorschriften basieren auf von HARA ET AL. und MEINUSCH ET AL. (weiter)entwickelten Syntheseparametern.<sup>[14,37,38]</sup> Die Ausgangslösung besteht aus einem  $\text{SiO}_2$ -Präkursor, Essigsäure als Katalysator, einem Polymer für die spätere Phasentrennung und Harnstoff für die Bildung der Mesoporen.

Nach Beginn der Reaktion wird zunächst der  $\text{SiO}_2$ -Präkursor, in diesem Fall Tetramethoxysilan, hydrolysiert (Abbildung 6.3). Für diese Art von Synthese ist nur der basenkatalysierte Mechanismus von Bedeutung, da der isoelektrische Punkt von  $\text{SiO}_2$  sehr niedrig liegt (ca. pH 2,5).<sup>[39]</sup>

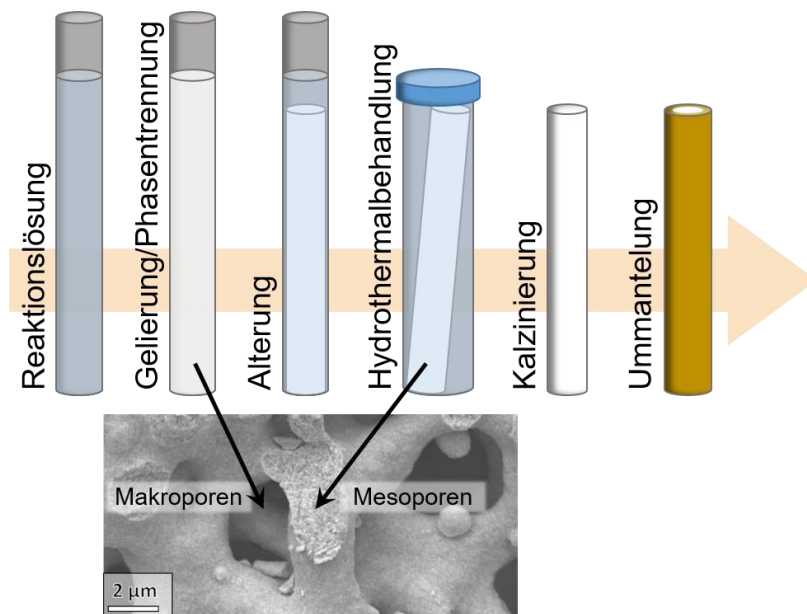


Abbildung 6.2: Syntheschritte zur Herstellung makro-mesoporöser SiO<sub>2</sub>-Monolithe. Die REM-Aufnahme zeigt einen mit dieser Syntheseroute hergestellten Monolith und die Porosität, die jeweils in den mit Pfeilen markierten Schritten erzeugt wird.

Daraufhin kommt es zur Kondensation der hydrolysierten Silane und die Gelierung beginnt mit der zunehmenden Vernetzung der Präkursormoleküle. Es bilden sich zunächst kolloidale Teilchen (Sol), die durch weitere Kondensation ein Netzwerk ausbilden (Gel). Nach einer bestimmten Zeit kommt es zur spinodalen Entmischung, einer gleichmäßig im gesamten System auftretenden Phasentrennung zwischen Lösungsmittel und silicareicher Phase, da sich durch das Wachstum der Oligomere und die Anlagerung des Polymers deren Löslichkeit verringert. Durch die fortschreitende Gelierung wird die Phasentrennung gestoppt und es bildet sich eine makroporöse Phase aus SiO<sub>2</sub>, in welcher die Hydrolyse und Kondensation weiterhin ablaufen. Die Steuerung der beiden Prozesse „Entmischung“ und „Gelierung“ durch die Wahl des Polymers, des Alkoxysilans, des pH-Werts der Lösung und der Temperatur beeinflusst die Porenstruktur im späteren Festkörper, der sich während der Alterung durch die zunehmende Vernetzung der Si-O-Bindungen bildet.

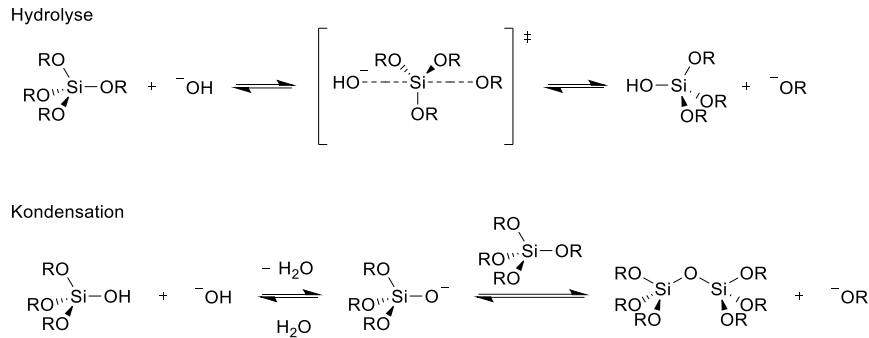


Abbildung 6.3: Hydrolyse und Kondensation des SiO<sub>2</sub>-Präkursors. Der Kondensationsschritt läuft mit unterschiedlich weit hydrolysierten Alkoxysilanen ab.

Während der anschließenden hydrothermalen Behandlung wird die Reaktionslösung auf Temperaturen über (oder knapp unter) den Siedepunkt bei Normaldruck erhitzt, um den zugesetzten Harnstoff zu Ammoniak zu zersetzen. Die Lösung wird dadurch basischer, was die Ablösung von SiO<sub>2</sub>-Spezies an der Oberfläche des Monoliths fördert.<sup>[38,40]</sup> Durch kontinuierliches Ablösen und Wiederanlagern entstehen Mesoporen, wobei deren Größe durch Variation von Temperatur und Dauer der Behandlung gesteuert werden kann.<sup>[38]</sup>

Durch einen Lösungsmittelaustausch wird die Reaktionslösung so weit wie möglich entfernt. Anschließend wird der Monolith kalziniert, um alle organischen Bestandteile zu verbrennen.

Um die Monolithe als Reaktoren in kontinuierlichen Flusssynthesen einsetzen zu können (siehe Abschnitt 6.2), müssen sie in einer Form ummantelt werden, die einen Anschluss an ein Pumpensystem ermöglicht. Dazu kann der Monolith beispielsweise in eine Stahlummantelung eingeklebt oder mit erhitztem Glas ummantelt werden.<sup>[41,42]</sup> Eine flexiblere Ummantelungsmethode wurde von CHAMIEH ET AL. entwickelt: Der Monolith wird dabei zunächst in einen Polyetheretherketonschlauch (PEEK-Schlauch) und einen Schrumpfschlauch aus Polytetrafluorethylen (PTFE) geschoben. Mit Hilfe des Schrumpfschlauchs wird dann unter Erhitzen das PEEK an den Monolith gepresst, sodass eine dichte Ummantelung entsteht (Abbildung 6.3).<sup>[43,44]</sup>

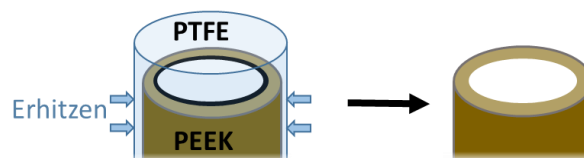


Abbildung 6.4: Ein Schrumpfschlauch aus PTFE zieht sich beim Erhitzen zusammen und presst das weich gewordene PEEK von außen an den Monolith.

### **6.1.1.2 Funktionalisierung von porösen SiO<sub>2</sub>-Materialien**

Um funktionelle Gruppen auf porösem SiO<sub>2</sub> zu immobilisieren, existieren zwei unterschiedliche Techniken: Die Co-Kondensation und die postsynthetische Funktionalisierung. Bei der Co-Kondensation werden SiO<sub>2</sub>-Präkursoren verwendet, bei denen eine Alkoxygruppe durch ein organisches Motiv ersetzt wurde. Dieses ist meistens über eine Si-C-Bindung an das zentrale Siliziumatom angebunden, in der Form (RO)<sub>3</sub>Si-R' oder (RO)<sub>3</sub>Si-R'-Si(OR)<sub>3</sub>. Meist werden diese Organosilicapräkursoren in einem definierten Verhältnis mit einem SiO<sub>2</sub>-Präkursor gemischt, um ein Hybridmaterial zu erhalten. Die organischen Gruppen R' werden dadurch sehr homogen im Material verteilt. Das kann als Vorteil gesehen werden, weil ein homogenes Material erhalten wird. Allerdings ist für katalytische Zwecke problematisch, dass sich ein großer Anteil der funktionellen Gruppen innerhalb des SiO<sub>2</sub>-Netzwerks und nicht an der erreichbaren Oberfläche befindet. Das erschwert die Bestimmung der katalytisch aktiven Beladung des Materials. Des Weiteren ist der maximale Anteil von Organosilicapräkursoren begrenzt, da diese bei höherer Konzentration die Materialeigenschaften verändern und durch ihre unterschiedlichen Polaritäten und sterischen Ansprüche den Aufbau eines gut vernetzten SiO<sub>2</sub>-Netzwerks stören. Auch die Verwendung von Templatmethoden zur Darstellung von porösem SiO<sub>2</sub> ist problematisch, sofern die Templatmoleküle nicht durch Waschgänge entfernt werden können, denn bei der Kalzinierung würden auch die organischen Gruppen im Material verbrannt.

Im Gegensatz zu der Co-Kondensation, bei der die Funktionalisierung schon während der Synthese des Materials stattfindet, wird bei der postsynthetischen Funktionalisierung zunächst das Trägermaterial hergestellt und anschließend modifiziert. Dadurch kann das Ausgangsmaterial auf beliebige Weise synthetisiert werden; die Strukturierung des Trägermaterials ist von der Funktionalisierung entkoppelt und bleibt unabhängig vom immobilisierten Motiv erhalten. Die Funktionalisierung findet ausschließlich in den durch Porosität zugänglichen Bereichen statt, wodurch die effektive Katalysatorbeladung präziser bestimmt werden kann als bei der Co-Kondensation. Die Herausforderung besteht hier in der Auswahl einer Funktionalisierungsmethode, die eine stabile und homogene Anbindung des Katalysators an die Oberfläche gewährleistet, ohne das Katalysatormotiv durch die Immobilisierung zu beschädigen. Auch muss darauf geachtet werden, die Materialeigenschaften durch die Funktionalisierung nicht ungewollt zu verändern, beispielsweise durch mechanische Belastungen oder Veränderung der Porosität durch eine zu hohe Oberflächenbeladung. Zwar ist eine hohe Katalysatorbeladung prinzipiell wünschenswert, aber bei einem zu stark belegten



Trägermaterial kann es zur Deaktivierung des Katalysators kommen, wenn die sterische Hinderung für die Eduktmoleküle zunimmt oder Poren nicht mehr zugänglich sind.<sup>[45,46]</sup>

Für die postsynthetische Funktionalisierung werden die Hydroxygruppen der SiO<sub>2</sub>-Oberfläche verwendet, deren Konzentration meist mit Werten um 8 μmol m<sup>-2</sup> angegeben wird.<sup>[47]</sup> Direkte Kondensationsreaktionen zwischen der SiO<sub>2</sub>-Oberfläche und organischen Molekülen erzeugen hydrolyseempfindliche Si-O-R-Bindungen, weshalb für Oberflächenmodifikationen von SiO<sub>2</sub> meist ein Organoalkoxysilan der Form (RO)<sub>3</sub>Si-R' verwendet wird (Abbildung 6.5). Dieses wird typischerweise in einem trockenen Lösungsmittel gelöst und bei erhöhter Temperatur durch Rühren oder Hindurchpumpen mit dem SiO<sub>2</sub>-Material in Kontakt gebracht. Durch die Einführung einer Si-R-Bindung können eine Vielzahl von funktionellen Gruppen in das Material eingebracht werden. In einigen Fällen fungiert das immobilisierte Organosilan direkt als Katalysator, in anderen dient es als Anbindungspunkt für weitere Funktionalisierungen.

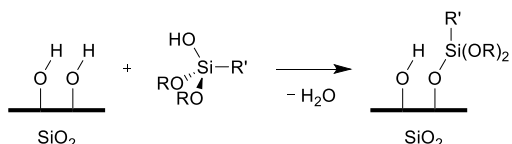


Abbildung 6.5: Oberflächenfunktionalisierung von SiO<sub>2</sub> mit einem Alkoxysilan.<sup>[48,49]</sup>

Bei der Funktionalisierung mit Organoalkoxysilanen spielt die Anwesenheit von Wasser eine große Rolle, da es die Hydrolyse des Silans beschleunigt. Das führt zu einer effizienteren Anbindung an die Oberfläche, allerdings auch zu einer verstärkten Homokondensation zwischen den Alkoxysilanen, was wiederum die Reaktivität gegenüber der Oberfläche verringert.<sup>[50,51]</sup> Es gilt also, den Wassergehalt der Reaktionslösung und auch die Menge an adsorbiertem Wasser auf der Oberfläche zu kontrollieren, um reproduzierbare Funktionalisierungsgrade zu erhalten.

Die einfachsten heterogenen Organokatalysatoren tragen saure oder basische Gruppen wie Sulfon- und Carbonsäuren oder Aminogruppen. Sie können meist direkt als Organosilan immobilisiert werden.<sup>[52,53]</sup>

Eine vielseitige Methode, um komplexe organische Reste auf einer SiO<sub>2</sub>-Oberfläche zu immobilisieren, ist die Verwendung eines Organoalkoxysilans mit einer Azidgruppe.<sup>[54,55]</sup> Diese kann in einer kupferkatalysierten Cycloaddition mit einem alkinfunktionalisierten Molekül umgesetzt werden, um das Molekül an die Oberfläche zu binden (Abbildung 6.6 und Abbildung 6.7). Diese sogenannte CuAAC-Reaktion (Cu<sup>I</sup>-katalysierte Azid/Alkin-Cycloaddition) ist in nicht katalysierter Form als Huisgen-Reaktion bekannt, ohne Einsatz eines Cu<sup>I</sup>-Salzes läuft sie allerdings nur unter hohen

Temperaturen ab und führt zu zwei Konstitutionsisomeren, während die 2002 unabhängig von MEDAL und FOKIN bzw. SHARPLESS entwickelte CuAAC-Reaktion bei Raumtemperatur oder knapp darüber durchgeführt wird und nur das 1,4-disubstituierte Produkte ergibt.<sup>[56,57]</sup>

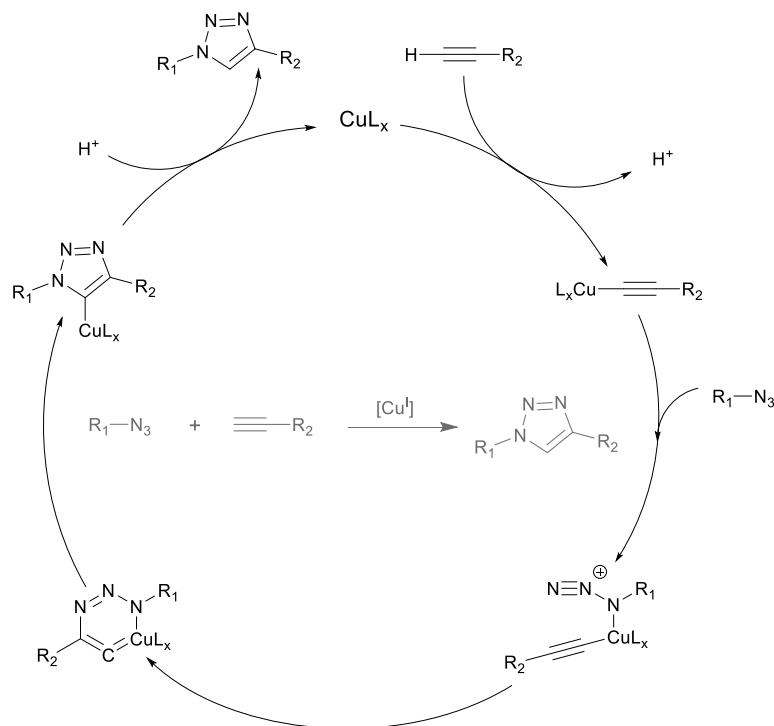


Abbildung 6.6: Von HEIN UND FOKIN vorgeschlagener Katalysezyklus der CuAAC-Reaktion.<sup>[58]</sup>

Diese und ähnliche Reaktionen werden auch als „Klick-Chemie“ bezeichnet und zeichnen sich durch milde Reaktionsbedingungen, hohe Selektivitäten und Ausbeuten, eine gute Atomeffizienz und die Vermeidung von Nebenprodukten aus.<sup>[59]</sup> Von großer Bedeutung für die Immobilisierung auf Trägermaterialien ist vor allem die Vermeidung von Nebenprodukten, denn Produkt und Nebenprodukte werden gleichermaßen auf der Oberfläche fixiert und können nachträglich nicht mehr getrennt werden. Analytisch ist diese Immobilisierungsmethode ebenfalls vorteilhaft, weil sich die erfolgreiche Immobilisierung des azidhaltigen Silans durch die prominente Azidbande im IR-Bereich leicht nachverfolgen lässt. Wird das Azid im nächsten Schritt mit einem Alkin umgesetzt, kann die Reaktion wiederum durch das Verschwinden der Azidbande verfolgt werden (Abbildung 6.7, Schritt 2).<sup>[51]</sup>

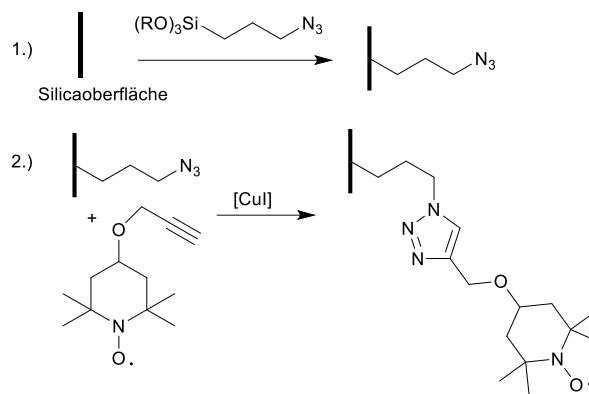


Abbildung 6.7: Funktionalisierung von  $\text{SiO}_2$  mit dem Organokatalysator 2,2,6,6-Tetramethyl-piperidinyloxy (TEMPO) durch Azid/Alkin-Klickreaktion.<sup>[51]</sup>

## 6.2 Katalyse im Fluss

Bei einer Reaktion im kontinuierlichen Fluss werden die Reaktanten durch einen Reaktor geleitet und dabei zu Produkt(en) umgesetzt. Es gibt verschiedene Arten solcher Flussreaktoren, die in vier Kategorien eingeteilt werden können (Abbildung 6.8).<sup>[60]</sup>

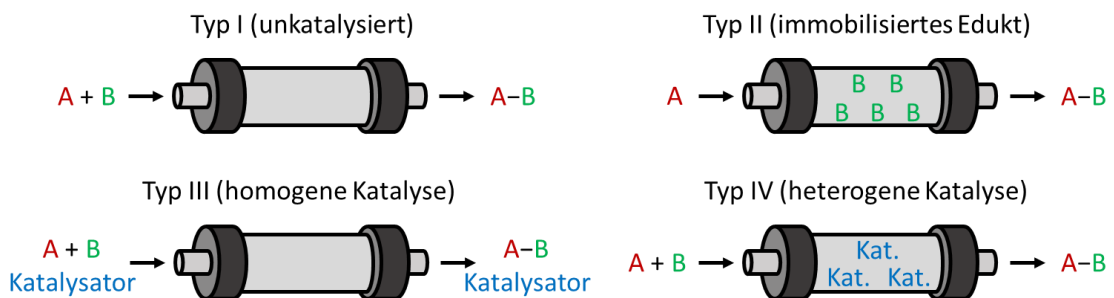


Abbildung 6.8: Vier Typen von Flussreaktoren nach KOBAYASHI ET AL.<sup>[60]</sup>

Der Reaktor kann lediglich zur Steuerung von Reaktionsparametern verwendet werden, während alle Reaktanten und gegebenenfalls ein Katalysator homogen in der Mischung vorliegen. Im Reaktor kann eines der Edukte immobilisiert sein und während der Reaktion freigesetzt werden, oder aber das Produkt wird im Reaktor immobilisiert und in der Aufarbeitung herausgelöst (sogenanntes *catch and release*<sup>[61]</sup>). Die für die Verwendung immobilisierter Organokatalysatoren relevante Variante ist ein Reaktor, in dem sich der Katalysator befindet (Typ IV in Abbildung 6.8). Die Edukte werden durch den Reaktor geleitet und reagieren dort mit Hilfe des Katalysators zu Produkt(en), während der Katalysator im Reaktor verbleibt. Dieser Aufbau ermöglicht die Abtrennung des Katalysators vom Reaktionsgemisch, die Wiedergewinnung des Katalysators und dessen Wiederverwendung ohne zusätzliche Arbeitsschritte.

Dieser Reaktortyp hat noch weitere Vorteile. <sup>[9,10]</sup> Die kontinuierliche Prozessführung wird nicht durch Entnahme der Produkte unterbrochen und Zwischenprodukte müssen nicht isoliert, sondern können in einem mehrschrittigen Aufbau schnell zum nächsten Reaktionsschritt im nächsten nachgeschalteten Reaktor geleitet werden, was vor allem bei empfindlichen Zwischenprodukten von Vorteil ist. Durch Änderung der Reaktorlänge oder Parallelschaltung mehrerer Reaktoren kann die Reaktion skaliert werden und dadurch, dass sich immer nur ein kleiner Teil des Gesamtvolumens im Reaktor befindet, ist es einfacher, die Temperaturentwicklung zu kontrollieren. Gleichzeitig ist das Verhältnis von immobilisiertem Katalysator zu Edukt im Reaktor sehr hoch, da die Kontaktfläche zwischen flüssiger und fester Phase im Reaktor sehr groß ist. Dadurch kann in kurzen Verweilzeiten ein Umsatz erzielt werden, der deutlich höher ist als in vergleichbar langen Batch-Reaktionen. Durch Änderung der Verweilzeit lässt sich auch die Dauer der Reaktion sehr präzise steuern.

Ein Reaktor mit immobilisiertem Katalysator lässt sich auf verschiedene Arten realisieren. Besonders bei Kapillarreaktoren liegt der Katalysator oft als Wandbeschichtung vor. Für größere Reaktoren werden entweder Festbettreaktoren verwendet, die aus dicht gepacktem (porösem oder unporösem) Material bestehen, auf dem der Katalysator immobilisiert wird, oder monolithische Reaktoren, deren poröse Oberfläche mit Katalysator funktionalisiert wurde (Abbildung 6.9).<sup>[62]</sup>

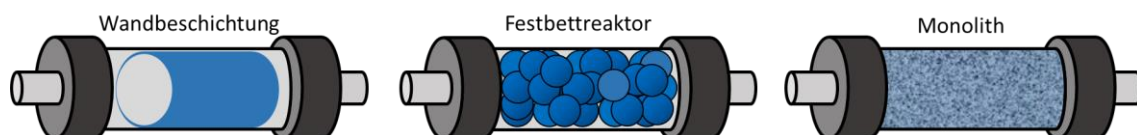


Abbildung 6.9: Schematische Darstellung eines Reaktors mit Wandbeschichtung, eines Festbettreaktors und eines monolithischen Reaktors.<sup>[62]</sup>

Unabhängig von der Art des Reaktors ist es wichtig, dass bei der gewählten Reaktion alle Edukte, Produkte und eventuell gebildete Nebenprodukte zu jeder Zeit der Reaktion in Lösung bleiben. Fällt beispielsweise das Produkt wegen seiner geringeren Löslichkeit im Reaktionsmedium aus, wird es den Reaktor verstopfen und damit den Fluss blockieren.

Flussreaktoren mit immobilisierten Organokatalysatoren können mit weiteren Reaktortypen kombiniert werden, um eine mehrschrittige Synthese zu ermöglichen. Ein großes Anwendungsgebiet ist die Synthese von pharmazeutischen Produkten, beispielsweise die Synthese von (*S*)-Rolipram von KOBAYASHI ET AL., bei der SiO<sub>2</sub>-Festbettreaktoren mit Amino- und Carboxygruppen eingesetzt werden.<sup>[60,63,64]</sup>

In Batch-Synthesen mit heterogenen Organokatalysatoren spielt die Morphologie des Materials keine große Rolle, solange die poröse Oberfläche groß genug ist, um eine

ausreichende Menge an Organokatalysator zu immobilisieren und die Poren des Materials von den Edukten erreicht werden können. Im kontinuierlichen Fluss ist die Zugänglichkeit der Mesoporen essenziell, denn nur für Eduktmoleküle zugängliche Poren führen zu kleinen Verweilzeitverteilungen. Eine scharf definierte Verweilzeit ist wichtig für eine präzise Steuerung der Reaktionszeit. Eine weitere Herausforderung, an der viele Materialien scheitern, ist der Aufbau von Rückdruck im Reaktor. Rückdruck bezeichnet dabei den Druck, der sich im System vor dem Reaktor aufbaut, wenn die Reaktionslösung mit einer bestimmten Flussrate durch den Reaktor geleitet wird. Er muss von der Pumpe überwunden werden, um die Flussrate aufrecht zu erhalten. Bei Reaktoren mit Polymeren tritt das Problem auf, dass Polymere in Lösungsmitteln häufig aufquellen und dadurch den Reaktor verstopfen, was den Rückdruck erhöht und zu einer stark begrenzten Laufzeit führt.<sup>[65]</sup> Bei Festbettreaktoren führen irregulär geformte Partikel mit unterschiedlichen Größen zu sehr hohen Rückdrücken, die die maximal mögliche Flussrate stark limitieren. Geordnete Porensysteme wie SBA-15 haben wiederum Vorzugsrichtungen, da die Porosität nicht von allen Seiten gleichermaßen erreicht werden kann.

Materialien, die gute Flusseigenschaften aufweisen, können aus der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) entlehnt werden. Die dort häufig verwendeten SiO<sub>2</sub>-Partikel zeichnen sich durch gleichmäßige Form und Größe aus, was dichte Packungen ermöglicht und damit sehr scharfe Verweilzeitverteilungen und niedrige Rückdrücke bei hohen Flussraten bedingt. SiO<sub>2</sub>-Monolithe und -partikel, die für HPLC-Anwendungen entwickelt wurden, erfüllen die Anforderungen an Trägermaterialien für Katalyse im kontinuierlichen Fluss. Beispielsweise sind die in Abschnitt 6.1.1.1 besprochenen meso-makroporösen Monolithe für HPLC-Anwendungen kommerzialisiert und eignen sich damit als potentiell Trägermaterial.<sup>[15-20]</sup>

Diese Materialien können, wie in Abschnitt 6.1.1.2 beschrieben, mit Organoalkoxysilanen funktionalisiert werden, um sie als Katalysatormaterial einzusetzen. Dabei ist es wichtig, dass die Funktionalisierung auf das Material abgestimmt ist. Bei der Verwendung von SiO<sub>2</sub>-Partikeln als Trägermaterialien in Festbettreaktoren gilt zu beachten, dass diese während der Funktionalisierung nicht beschädigt werden, beispielsweise durch zu starkes Rühren. In der gepackten Säule entsteht ansonsten keine dichte Packung, was zu hohe und schwankende Rückdrücken bewirkt.

Monolithische Reaktoren können hingegen nicht in einem Batch-Verfahren funktionalisiert werden, sondern die Funktionalisierung muss, wie auch später die katalysierten Reaktionen, im Fluss erfolgen. Durch den effizienten Stofftransport, der in

für die HPLC entwickelten Monolithen vorliegt, besitzen sie eine gute Oberflächenerreichbarkeit, allerdings müssen zusätzliche Parameter wie die Flussrate der Reagenzien beachtet werden. Außerdem kann es zu einem Funktionalisierungsgradienten kommen, wenn beispielsweise der vordere Teil des Monoliths stärker funktionalisiert wird als der hintere. Das führt zu einer inhomogenen Verteilung des Katalysators, was Aussagen über die Performance des Reaktors und die optimale Katalysatorbeladung erschwert. Die Charakterisierung und somit auch die Bestimmung der Beladung des Materials erfolgt allerdings erst nach Ende der Lebenszeit des Reaktors, oder Monolithe müssen nur mit dem Ziel der Charakterisierung funktionalisiert werden, während bei Partikeln eine Probe aus der funktionalisierten Masse entnommen werden kann, bevor diese in den Reaktor gefüllt wird.

EL KADIB ET AL. publizierten 2009 den ersten Einsatz eines auf Flusseigenschaften optimierten Trägermaterials in der heterogenen Katalyse.<sup>[66]</sup> Die verwendeten SiO<sub>2</sub>-Monolithe wurden im kontinuierlichen Fluss mit Amino – oder Sulfonsäuregruppen funktionalisiert und anschließend als heterogene Katalysatoren für eine Knoevenagelreaktion bzw. eine Umesterung eingesetzt. Dabei erreichte der monolithische Katalysator höhere Produktivitäten als vergleichbare Batch- oder Festbettreaktoren (Abbildung 6.10).

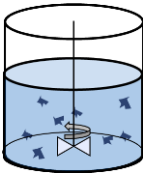

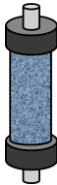
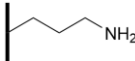
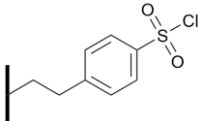
Reaktion	Reaktortyp			Katalysator
	Batch	Festbett	Monolith	
				
	Produktivität / mol min <sup>-1</sup> g <sup>-1</sup>			
Knoevenagel	24	108	178	
Umesterung	2,5	28	82	

Abbildung 6.10: Produktivität von amino- bzw. sulfonsäurefunktionalisiertem SiO<sub>2</sub> im Batchreaktor (gemörsert), Festbettreaktor (gemörsert) und monolithischem Reaktor nach EL KADIB ET AL.<sup>[66]</sup>

HAAS ET AL. zeigten an einem ähnlichen makro-mesoporösen Monolith mit Aminofunktion, dass der Stofftransport im Material ohne Transportlimitierung und sehr effizient abläuft. Sie untersuchten kinetische Parameter der Knoevenagelreaktion im

kontinuierlichen Fluss und schlussfolgerten, dass deren Aktivierungsenergie mit der Aktivierungsenergie der homogenen Reaktion vergleichbar ist.<sup>[34,41]</sup> Dass die Porosität des Trägermaterials selbst großen Einfluss auf die Reaktion hat, zeigten auch TURKE ET AL. Sie untersuchten ebenfalls die Katalyse der Knoevenagel-Reaktion mit einem aminofunktionalisierten Monolith und stellten fest, dass die Mesoporengröße des Monoliths einen Einfluss auf Umsatz und Produktivität der Reaktion hat.<sup>[44]</sup>

### 6.3 4-(Dimethylamino)pyridin

4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) ist ein nukleophiler Organokatalysator, der eine Vielzahl von Gruppentransferreaktionen katalysiert. Sein Einsatzgebiet reicht von Veresterungen, Silylierungen und Umesterungen bis hin zu Namensreaktionen wie der Baylis-Hillman-Reaktion, der Dakin-West-Reaktion und der Steglich-Veresterung.<sup>[67-73]</sup> Dabei können mit DMAP auch sterisch gehinderte Edukte wie tertiäre Alkohole umgesetzt werden.

Der Mechanismus der Alkoholveresterung nach SPIVEY und ARSENIYADIS ist in Abbildung 6.11 dargestellt.<sup>[74,75]</sup> Dabei entsteht zunächst mit dem Acyldonor, in diesem Beispiel Essigsäureanhydrid, reversibel ein Ionenpaar aus Acylpyridinium-Kation und Acetat-Anion. Anschließend kommt es zur irreversiblen Addition des Alkohols an das Acylpyridinium-Kation und dem Protonentransfer zu einer Hilfsbase. Als Hilfsbase wird oft Triethylamin verwendet, da es basischer als DMAP ist und somit verhindert, dass DMAP protoniert vorliegt und nicht für den Katalysezyklus zur Verfügung steht. Im letzten Schritt findet die Eliminierung des Esters statt und der Katalysator wird regeneriert.

Um das Gleichgewicht im ersten Schritt zum Acylpyridiniumsalz zu verschieben, eignen sich stark nukleofuge Anionen. So liegt bei der Verwendung von Acetylchlorid dieses nahezu ausschließlich als Acylpyridiniumsalz vor. Das führt allerdings auch dazu, dass die Veresterung von 1-Ethynylcyclohexanol mit Acetylchlorid dreimal langsamer abläuft als mit Essigsäureanhydrid, da die ionische Verbindung langsamer weiterreagiert.<sup>[75,76]</sup> Auch die Stärke der Nukleophilie des Pyridinderivats beeinflusst das Gleichgewicht der Salzbildung und die Reaktionsgeschwindigkeit. DMAP ist nukleophiler als sein Stammsystem Pyridin, da die zusätzliche Aminogruppe mit ihrem freien Elektronenpaar zusätzliche Resonanzstabilisierung des Acylpyridiniumsalzes ermöglicht. Durch die Fixierung der Aminogruppe in einem Ringsystem kann die Aktivität des Katalysators noch weiter gesteigert werden.<sup>[77]</sup>

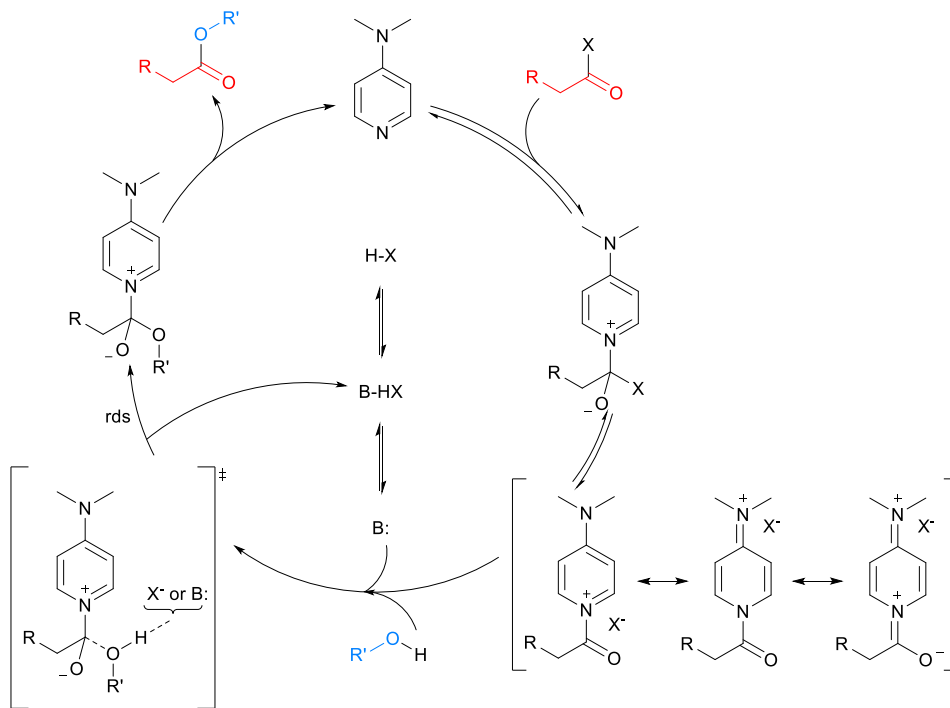


Abbildung 6.11: Katalysezyklus der Alkoholveresterung (vereinfacht dargestellt nach SPIVEY und ARSENIYADIS 2004<sup>[75]</sup>).

Industrielle Anwendungen von DMAP findet man vor allem in der Synthese von Feinchemikalien, zum Beispiel bei Aroma- oder Duftstoffen oder Pharmazeutika. Vor allem bei Arzneimitteln, die oft auf großen Biomolekülen und deren Derivaten basieren, ist die Eignung von DMAP für sterisch gehinderte Edukte von großem Wert. So wird DMAP beispielsweise zur Katalyse von Veresterungen in der Synthese von Arzneimitteln wie cholesterinsenkenden Statinen, Taxanen für die Chemotherapie oder in der Totalsynthese von (-)-Reserpin und (S)-(+)-Citreofofan eingesetzt.<sup>[78-81]</sup>

Auch für enantioselektive Gruppentransferreaktionen gibt es zahlreiche DMAP-Derivate (Abbildung 6.12).<sup>[82-86]</sup> Das 2005 von CONNON ET AL. entwickelte DMAP-Derivat wurde 2009 erfolgreich auf Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikeln immobilisiert und für enantioselektive Veresterungen verwendet.<sup>[87]</sup>



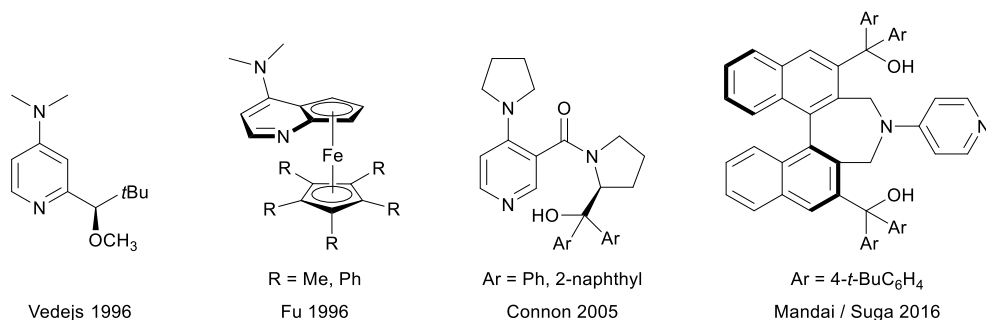


Abbildung 6.12: Chirale DMAP-Varianten für enantioselektive Katalyse.<sup>[83-86,88]</sup>

### 6.3.1 DMAP in der heterogenen Katalyse

Da DMAP toxisch ist, muss es nach der Reaktion sorgfältig von den Produkten abgetrennt werden. Dafür bietet sich aus den am Kapitelanfang besprochenen Gründen eine Immobilisierung auf einem Trägermaterial an.

Der Großteil der in der Literatur berichteten Immobilisierungen von DMAP verwenden Polymere als Trägermaterial, so auch die erste Veröffentlichung eines immobilisierten DMAP-Derivats: HIERL ET AL. verwendeten Polyethylenamin, auf dem sie mittels einer Amidbindung ein DMAP-Derivat immobilisierten.<sup>[89]</sup> Die Anbindung über Amidbindungen auf aminogruppentragenden Polymeren war die erste entwickelte Strategie zur Anbindung von DMAP-Derivaten, wie auch bei GUENDOZ ET AL., die mit ihren Materialien unter anderem erfolgreich den tertiären Alkohol 1-Methylcyclohexanol veresterten (Abbildung 6.13).<sup>[90,91]</sup>

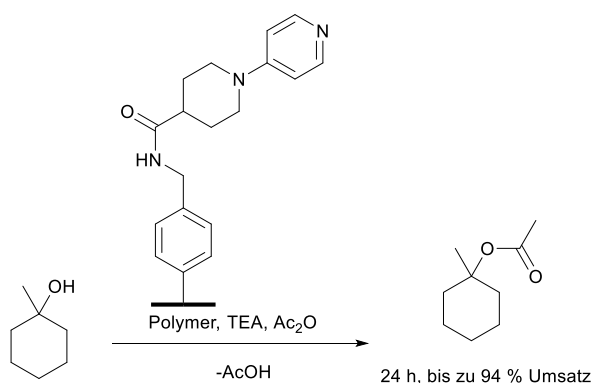


Abbildung 6.13: Veresterung von 1-Methylcyclohexanol mittels funktionalisierten Polymeren (Polyacrylamide bzw. quervernetzte Polystyrole mit Aminogruppen).<sup>[91]</sup>

Neben der Funktionalisierung von Polymeren mit Aminogruppen wird auch die Copolymerisation von DMAP-Derivaten und verschiedenen Monomeren, beispielsweise Styrol, zur Darstellung polymergebundener DMAP-Katalysatoren verwendet.<sup>[92-96]</sup> Aber

auch eine kupferkatalysierte Alkin-Azid-Kupplung aus dem Bereich der Klick-Chemie kann verwendet werden.<sup>[97]</sup>

Neben Polymeren und vereinzelt Veröffentlichungen zu Graphenoxiden<sup>[98]</sup> oder Foldameren<sup>[99]</sup> ist auch poröses SiO<sub>2</sub> als Trägermaterial in der Literatur bekannt. Hierfür finden sich in der Literatur zwei Ansätze.

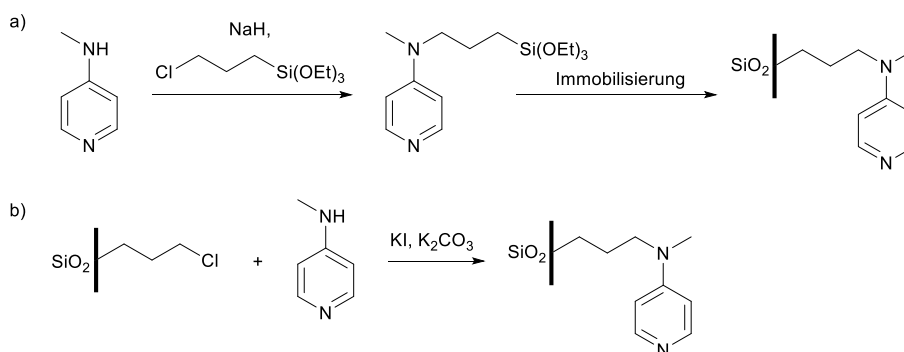
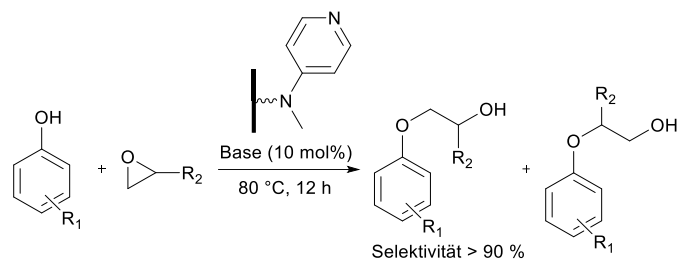


Abbildung 6.14: Funktionalisierung von SiO<sub>2</sub> mittels vorher synthetisiertem Reagenz a) oder über Modifikation einer vorher immobilisierten Gruppe b).<sup>[71,100]</sup>

Entweder wird aus 4-Methylaminopyridin und einem Halogenalkylalkoxysilan ein Funktionalisierungsreagenz hergestellt, das anschließend auf der Oberfläche immobilisiert (oder mit Alkoxysilanen cokondensiert) wird,<sup>[71,101–103]</sup> oder es wird zunächst ein Halogenalkanalkoxysilan auf der SiO<sub>2</sub>-Oberfläche angebracht, um dann in einem zweiten Schritt per N-Alkylierung 4-Methylaminopyridin zu immobilisieren (Abbildung 6.14).<sup>[100,104,105]</sup> Während die zweite Methode zunächst nachteilig erscheint, weil sie zwei Immobilisierungsschritte benötigt, bietet sie den Vorteil, keine hydrolyseempfindlichen Alkoxysilane aufreinigen zu müssen.

Die genannten Beispiele verwenden unterschiedliche Morphologien von SiO<sub>2</sub>: neben ungeordnetem Silicagel<sup>[100]</sup> finden sich geordnete Strukturen wie MCM-41 oder SBA-15,<sup>[103,105]</sup> und auch Nanopartikel mit magnetischem Kern und Silicahülle.<sup>[101,103]</sup> BRUNELLI ET AL. verglichen 2012 die Leistung von auf Polymer, SBA-15 und Nanopartikeln immobilisiertem DMAP mit einer homogenen Reaktion (Abbildung 6.15).<sup>[103]</sup>



Trägermaterial	Zyklus	Zeit / h	Umsatz / %
Polystyrol	1	96	88
	2	96	78
	3	96	80
magnetische Nanopartikel mit Silicahülle	1	144	83
	2	144	55
	3	144	41
SBA-15	1	144	79
	2	144	58
	3	144	48
HMDS-gecapptes SBA-15	1	24	80
	2	24	80
	3	24	78

Abbildung 6.15: Vergleich der Wiederverwendbarkeit verschiedener Trägermaterialien in der DMAP-katalysierten Epoxid-Ringöffnung von BRUNELLI ET AL.<sup>[103]</sup> Die deutlich kürzere Reaktionszeit bei dem Hexamethyldisilazan(HMDS)-gecapptes Material ist lediglich auf eine andere Konzentration der Edukte zurückzuführen.

In der regioselektiven Epoxid-Ringöffnung zeigten alle drei Materialien mit der homogenen Reaktion vergleichbare Selektivitäten, aber unterschiedliche Reaktivitäten. Der aktivste Katalysator war auf Polymer gebundenes DMAP, sowohl magnetische Nanopartikel als auch SBA-15 benötigten 48 h länger für einen Umsatz von etwa 80 %. Während das polymergebundene DMAP auch in darauffolgenden Zyklen nur geringe Umsatzveränderungen zeigte, brach der Umsatz bei den beiden SiO<sub>2</sub>-basierten Materialien ein. Nach Untersuchungen des Kohlenstoffgehalts der beiden Materialien schlossen BRUNELLI ET AL., dass sich an der polaren Oberfläche Reaktionsprodukt anlagerte, was die Ausbeute schmälerte und gleichzeitig die Annäherung von Edukt an die Katalysatormotive behinderte. Durch Absättigung der polaren Oberfläche mit Hexamethyldisilazan (HMDS) konnte die Performance des SBA-15- basierten Materials stark gesteigert werden, sodass die Stabilität des Katalysators mit dem polymergebundenen Katalysator gleichzog.

CHEN ET AL. (2019) und ZHANG ET AL. (2020) verwendeten auf MCM-41 basierende DMAP-Katalysatoren für die Veresterung von  $\alpha$ -Tocopherol zum entsprechenden Acetat

bzw. Succinat (Abbildung 6.16).<sup>[104,105]</sup>  $\alpha$ -Tocopherol ist eine Komponente von Vitamin E, unter dem mehrere Tocopherole und Tocotrienole zusammengefasst sind. Es hat eine antioxidative Wirkung und wirkt im Körper als Radikalfänger, da es ein mesomeriestabilisiertes Radikal bilden kann, welches unter Bildung eines Glutathiondisulfids aus Glutathion weiter verstoffwechselt wird.<sup>[106,107]</sup>

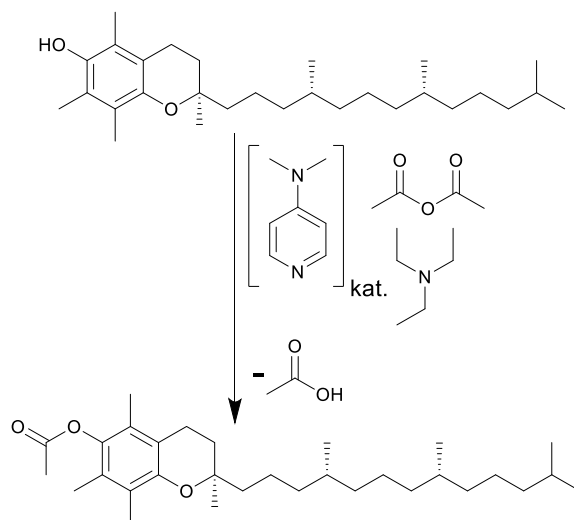


Abbildung 6.16: Veresterung von  $\alpha$ -Tocopherol zu  $\alpha$ -Tocopherolacetat.

$\alpha$ -Tocopherol wird als Antioxidationsmittel in Lebensmitteln und Kosmetika eingesetzt. Durch Veresterung zu Tocopherolacetat oder Tocopherolsuccinat kann die chemische Stabilität gegenüber Licht und Luft gesteigert werden, was diese Reaktion relevant für industrielle Anwendungen macht.<sup>[104,105,108]</sup>

Auch für Synthesen im kontinuierlichen Fluss wurde immobilisiertes DMAP schon eingesetzt. BOGDAN ET AL. immobilisierten 2007 ein DMAP-Derivat mittels einer Klick-Reaktion auf einem azidfunktionalisierten Polymer, das anschließend in einen schlauchförmigen Reaktor gefüllt wurde.<sup>[109]</sup> Sie erreichten bei einer Flussrate von  $0,5 \text{ mL min}^{-1}$  den Vollumsatz von 1-Phenylethanol zum korrespondierenden Acetat, was einer Produktivität von  $1,6 \text{ g h}^{-1}$  entspricht.

OKUNO ET AL. zeigten mit einem Mikroreaktor aus (mittels Copolymerisation hergestelltem) DMAP-funktionalisiertem Polymer die große Substratbreite ihres Materials.<sup>[110,111]</sup> Sie setzten Essigsäure- und Bocanhydrid zur Veresterung verschiedener Edukte wie tertiäre Alkohole mit verschiedenen Seitengruppen, aber auch von Naturstoffen wie Zuckerverbindungen, Menthol und Zimtalkohol ein.

Die einzige Veröffentlichung, die sich mit auf  $\text{SiO}_2$  immobilisiertem DMAP im kontinuierlichen Fluss befasst, stammt aus 2018. VERDIER ET AL. stellten fest, dass ein

Reaktor, der mit polymergebundenem DMAP gefüllt war, bei der untersuchten Morita-Baylis-Hillman-Reaktion eine schlechte Performance zeigte, da das Trägermaterial aufquoll, was die Flussrate limitierte und den Reaktor verstopfte. Durch den Wechsel des Trägermaterials auf SiO<sub>2</sub> konnte die Flussrate und Stabilität bei gleichzeitig niedrigerem Rückdruck gesteigert werden.<sup>[65]</sup> Es wurden jedoch keine für Flussanwendung optimierten SiO<sub>2</sub>-Partikel verwendet, sondern irregulär geformte mesoporöse Partikel mit einer Größe zwischen 40 und 63 µm.

## 6.4 Kinetische Racematspaltung

Die kinetische Racematspaltung (KR) ist die älteste Methode zur Herstellung chiraler Substanzen mit großer Enantiomerenreinheit.<sup>[112]</sup> Nach der Entdeckung der kinetischen Racematspaltung durch Louis Pasteur (durch Verstoffwechslung von racemischer Weinsäure durch *Penicillium glaucum*)<sup>[113]</sup> entwickelten MARCKWALD UND MCKENZIE 1899 die erste nichtenzymatische KR.<sup>[112,114]</sup> Sie veresterten enantiomerenreines (-)-Menthol mit racemischer Mandelsäure und erhielten aus der Reaktionslösung einen Überschuss an *S*-Mandelsäure zurück, da diese eine niedrigere Reaktionsgeschwindigkeit als *R*-Mandelsäure zeigte (Abbildung 6.17).

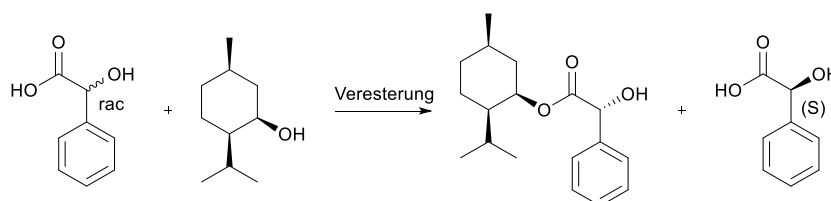


Abbildung 6.17: Bei der Veresterung von racemischer Mandelsäure mit (-)-Menthol zeigt das (*R*)-Enantiomer der Mandelsäure eine höhere Reaktivität.<sup>[112,114]</sup>

Die IUPAC definiert die kinetische Racematspaltung folgendermaßen:

*“The achievement of partial or complete resolution by virtue of unequal rates of reaction of the enantiomers in a racemate with a chiral agent (reagent, catalyst, solvent, etc.).”*<sup>[115]</sup>

*(Die teilweise oder komplette Trennung der Enantiomere in einem Racemat aufgrund ungleicher Reaktionsgeschwindigkeiten mit einem chiralen Hilfsmittel (Reagenz, Katalysator, Lösungsmittel, etc.))*<sup>[115]</sup>

Die ungleichen Reaktionsgeschwindigkeiten kommen durch die unterschiedlichen freien Enthalpien der Übergangszustände der Enantiomere zustande. Das im Übergangszustand energetisch günstigere Enantiomer besitzt eine niedrigere Aktivierungsenergie und wird deshalb kinetisch bevorzugt (Abbildung 6.18).<sup>[112]</sup>

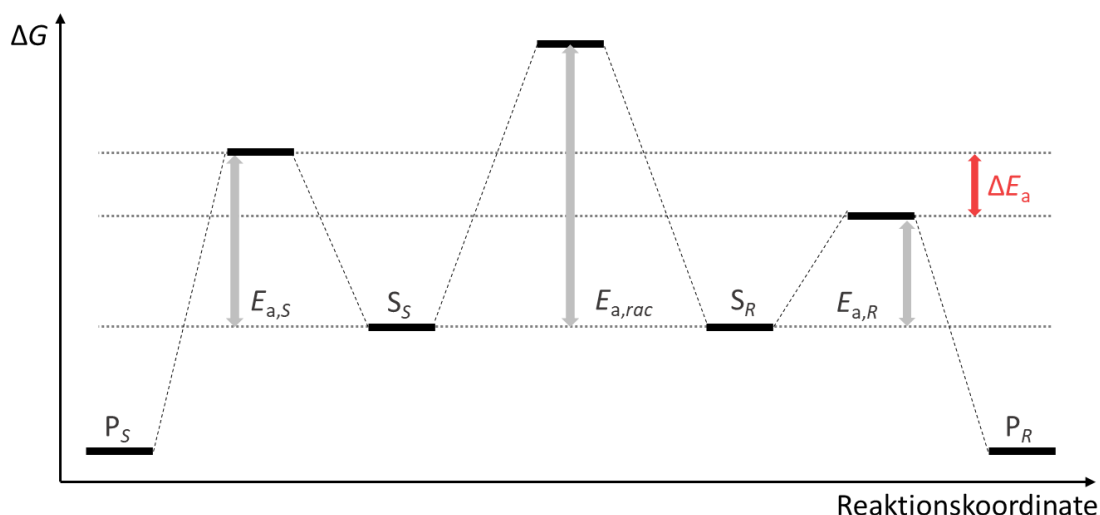


Abbildung 6.18: Die Übergangszustände der Substratenantiomere  $S_S$  und  $S_R$  besitzen unterschiedliche Aktivierungsenergien  $E_{a,S}$  und  $E_{a,R}$ . Das Produkt  $P_R$  mit der niedrigeren Aktivierungsenergie ist kinetisch bevorzugt.<sup>[112]</sup>

Die kinetische Racematspaltung ist vor allem für Edukte und Reaktionen relevant, für die keine enantioselektive Syntheseroute existiert oder beide Enantiomere erwünscht sind. Edukt und Produkt müssen dabei einfach voneinander trennbar sein.<sup>[112]</sup>

Verschiedene Katalysatoren werden in der kinetischen Racematspaltung eingesetzt, so zum Beispiel Chinolin-Alkaloide, Aminosäuren, Thioharnstoffe, N-Heterocyclische Carbene und chirale Brønstedtsäuren.<sup>[116–118]</sup>

Auch natürlich vorkommende Enzyme können für die kinetische Racematspaltung eingesetzt werden, allerdings beschränkt die Verwendung von Enzymen die möglichen Reaktionsbedingungen und meist kann nur ein Produktenantiomer erhalten werden. Für viele Reaktionen existiert kein enzymatischer Katalysator, da natürliche Enzyme stark spezialisiert sind. Daher gibt es seit den 1970ern verschiedene Ansätze, durch geschickte Kombination weniger Aminosäuren Oligopeptidkatalysatoren „maßzuschneidern“, die ebenso wie große Enzyme eine hohe Spezifität aufweisen und aktive Zentren ausbilden können.<sup>[119]</sup>

MILLER ET AL. entwarfen 1998 ein auf  $\pi$ -Methylhistidin basierendes kurzkettiges Peptid für die selektive Veresterung von *trans*-2-N-acetamidocyclohexanol (Abbildung 6.19).<sup>[120,121]</sup> Dabei stellten sie fest, dass Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Edukt und Katalysator im Übergangszustand eine wichtige Rolle für die Unterscheidung der Enantiomere spielen und verfeinerten in den folgenden Jahren das Peptidgerüst um das aktive Methylhistidinzentrum herum, um anspruchsvollere Edukte wie Saccharide selektiv umzusetzen.<sup>[122,123]</sup>

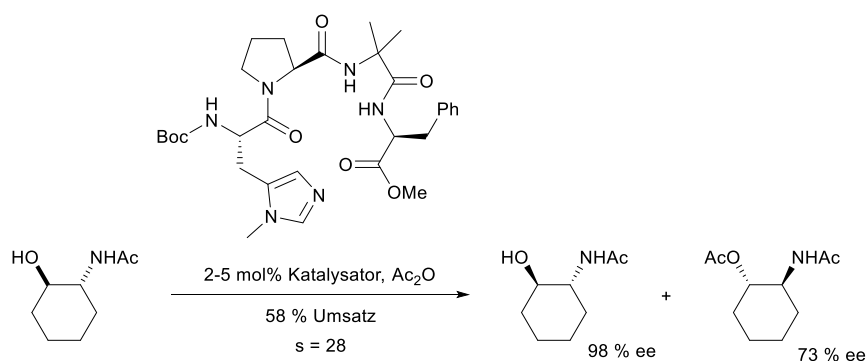


Abbildung 6.19: Kinetische Racematspaltung von *trans*-2-N-acetamidocyclohexanol durch das von MILLER ET AL. entwickelte Peptid.<sup>[120,121]</sup>

2008 publizierten SCHREINER ET AL. ein ebenfalls auf  $\pi$ -Methylhistidin basierendes Tetrapeptid (Boc-L-( $\pi$ -Me)His<sup>A</sup>Gly-L-Cha-L-Phe-OMe), mit dem Veresterungen von *trans*-Cycloalkandiolen mit hoher Stereoselektivität ablaufen (Abbildung 6.20).<sup>[124]</sup> Selektive Veresterungen spielen eine wichtige Rolle in der Synthese und Funktionalisierung von Sacchariden, die enzymatisch katalysierte Reaktion mittels *Pseudomonas*-Lipasen ist jedoch in diesem Fall ungeeignet, da sie sehr langsam und mit schlechter Selektivität abläuft.<sup>[125]</sup> Auch bei diesem Katalysator spielt das Peptidrückgrad eine wichtige Rolle für die stereoselektive Ausbildung des aktiven Zentrums; es bildet eine aktive Tasche, in der nur eines der Enantiomere konstruktive Wechselwirkungen erfährt.<sup>[126,127]</sup> Durch den Einsatz von zwei nicht-natürlichen Aminosäuren mit einer Adamantyl- bzw. einer Cyclohexylgruppe konnte hierbei die beste Selektivität erreicht werden.

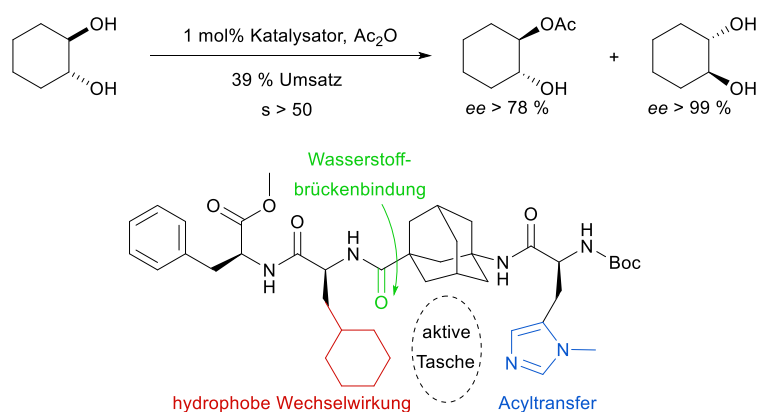


Abbildung 6.20: Von SCHREINER ET AL. entwickeltes Tetrapeptid zur selektiven Veresterung von *trans*-Cycloalkandiolen. Durch den Aufbau des Peptidrückgrats ergibt sich eine enantioselective Umgebung um das aktive Zentrum.<sup>[124]</sup>

Der Peptidkatalysator wurde mit verschiedenen Alkoholen in Reaktionen wie Steglich-Veresterungen oder der Dakin-West-Reaktion eingesetzt.<sup>[128–130]</sup> Durch Modifikation des Peptidgerüsts mit 2,2,6,6-Tetramethyl-piperidinyloxyl (TEMPO) entwickelten

SCHREINER ET AL. einen Multikatalysator, mit dem auch *meso*-Dirole stereoselektiv umgesetzt werden können.<sup>[131–133]</sup> Dabei wird durch den Katalysator zunächst selektiv eine Hydroxygruppe verestert. Da *meso*-Verbindungen im Gegensatz zu *trans*-Verbindungen zu schneller Racemisierung neigen, wird die verbliebene Hydroxygruppe *in situ* durch die TEMPO-Funktionalität oxidiert und die Racemisierung verhindert. Durch Modifikation des Peptidkatalysators mit Asparaginsäure konnten SCHREINER ET AL. 2012 *trans*-Dirole in hohem Enantiomerenüberschuss direkt aus Alkenen darstellen.<sup>[134]</sup>

Durch Austausch der cyclohexyl-tragenden Aminosäure mit Valin entstand schließlich ein Katalysator, der verschiedene Monosaccharide selektiv verestert (Abbildung 6.21). Dabei verhält sich die beobachtete Selektivität umgekehrt zu der Veresterung mittels Methylimidazol.<sup>[135]</sup>

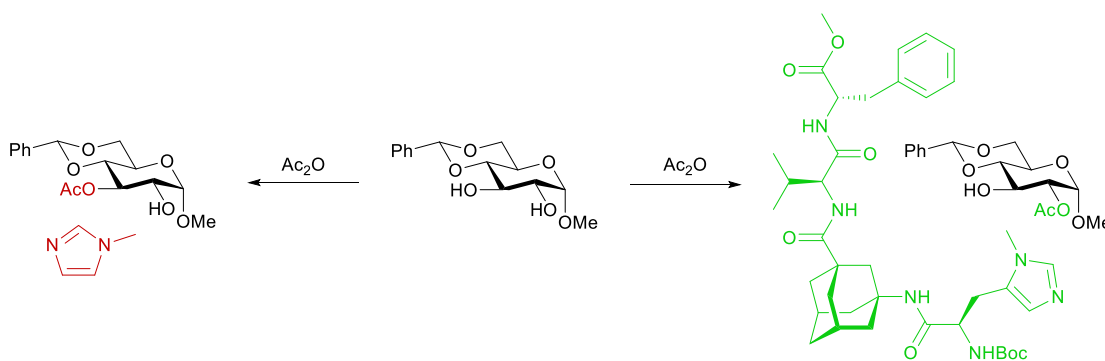


Abbildung 6.21: Selektive Veresterung eines Saccharids durch den von SCHREINER ET AL. entwickelten Peptidkatalysator.<sup>[135]</sup> Die Selektivität verhält sich umgekehrt zu dem Katalysatormotiv ohne Peptidgerüst.

#### 6.4.1 Kinetische Racematspaltung in der heterogenen Katalyse

Wird das Konzept der kinetischen Racematspaltung auf die heterogene Katalyse im kontinuierlichen Fluss übertragen, ergeben sich zunächst die in Abschnitt 6.2 beschriebenen Vorteile und Anforderungen. Besonders ist jedoch die Möglichkeit hervorzuheben, die Reaktionszeit über die Flussrate sehr präzise zu steuern. Bei kinetischen Racematspaltungen (die dynamische KR ausgenommen) beträgt die maximale Ausbeute 50 %, da dann im Idealfall eines der Enantiomere vollständig und das andere gar nicht umgesetzt wurde. Die Reaktionsdauer, bzw. die Kontaktzeit im Flussreaktor, muss dabei sorgfältig gewählt werden, um einen möglichst hohen Enantiomerenüberschuss bei gleichzeitig möglichst hohem Umsatz zu erreichen. Mit einem Flussreaktor kann dieser „sweet spot“ durch Variation der Flussrate schnell ausgemacht und an verschiedene Edukte angepasst werden.



In der kontinuierlichen Prozessführung ist vor allem die enzymatische KR für die Herstellung biochemischer Substanzen für pharmazeutische Anwendungen relevant.<sup>[136]</sup> Eine Anwendung von makroporösem SiO<sub>2</sub> als Trägermaterial findet sich bei DEBECKER ET AL., die mit immobilisierten ω-Transaminasen enantioselektive Transaminierungen durchführten.<sup>[137]</sup> Das mittels Aminofunktionalisierung der Oberfläche und Glutaraldehyd immobilisierte Enzym generierte zwar nur Umsätze im einstelligen Prozentbereich, war aber stabil genug, um nach vier Tagen Lagerung 80 % der Aktivität zu behalten.

Neben Enzymen werden verschiedene Organokatalysatoren erfolgreich für kinetische Racematspaltungen im kontinuierlichen Fluss eingesetzt, beispielsweise auf Polystyrol immobilisierte Thioharnstoffe, die zur selektiven Veresterung von Alkoholen eingesetzt werden.<sup>[138,139]</sup>

Auch kleinere Oligopeptide wurden schon erfolgreich immobilisiert und für kontinuierliche Flusskatalysen eingesetzt, wie in Abbildung 6.22 am Beispiel eines prolinbasierten Peptids von ARAKAWA ET AL. gezeigt.<sup>[29,140]</sup> Der Katalysator zeigte bei quantitativem Umsatz eine hohe Stabilität - es konnten über 450 mmol Produkt synthetisiert werden, ohne dass die Aktivität des Katalysators irreversibel sank. Die Autoren untersuchten unter anderem den Einfluss der Länge des Linkermotivs und stellten fest, dass ein längerer Linker zwischen Polymer und Peptidkatalysator zu keiner Veränderung der Aktivität führte, der Enantiomerenüberschuss dabei jedoch von 91 % auf 95 % stieg.

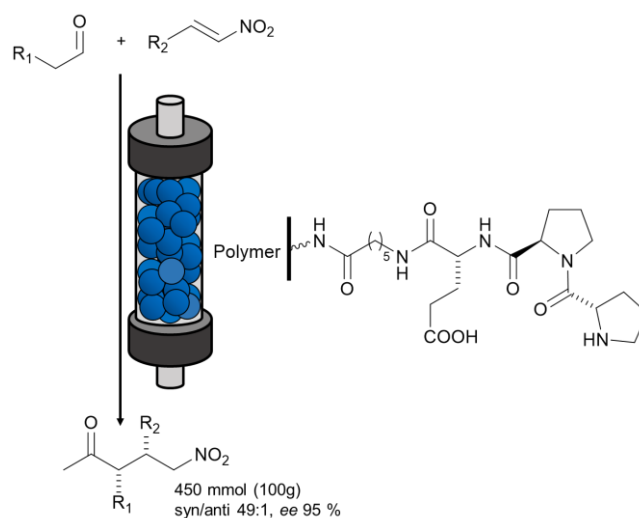


Abbildung 6.22: Stereo- und enantioselektive Synthese von Nitroaldehyden mit einem peptidfunktionalisierten Reaktor.<sup>[29]</sup>

## 6.5 ToF-SIMS

Die Sekundärionenmassenspektrometrie (SIMS) ist eine oberflächensensitive Methode, bei der eine Probe im Ultrahochvakuum mit energiereichen Ionen beschossen wird. Durch die Zusammenstöße dieser Primärionen mit der Probenoberfläche werden Sekundärteilchen aus der Probe freigesetzt. Dabei entstehen neben Neutralteilchen zu einem geringen Teil auch geladene Fragmente, die durch ein elektrisches Feld extrahiert und anschließend mit einem Massenspektrometer detektiert werden können. Durch die limitierte Eindringtiefe der Primärionen ergibt sich eine Analysetiefe von ein bis drei Atomlagen, es wird also nur die Oberfläche der Probe erfasst. Neben atomaren Primärionen (z.B.  $\text{Ga}^+$ ,  $\text{Bi}^+$ ) werden auch Clusterionen wie  $\text{Bi}_n^+$ ,  $\text{C}_{60}^+$  oder Argoncluster verwendet.<sup>[141]</sup>

An die Probenkammer können verschiedene Arten von Massenspektrometern gekoppelt sein. Neben Flugzeitmassenspektrometern (*time-of-flight mass spectrometer*, ToF-MS) werden auch Quadropol-, Sektorfeld- und Orbitrap-MS eingesetzt. Ein ToF-MS besitzt im Vergleich zu Orbitrap-MS zwar eine niedrigere Massenauflösung, aber dafür einen sehr großen Massenbereich und detektiert alle Ionen parallel, ohne dass durch den Massenbereich gescannt werden muss.

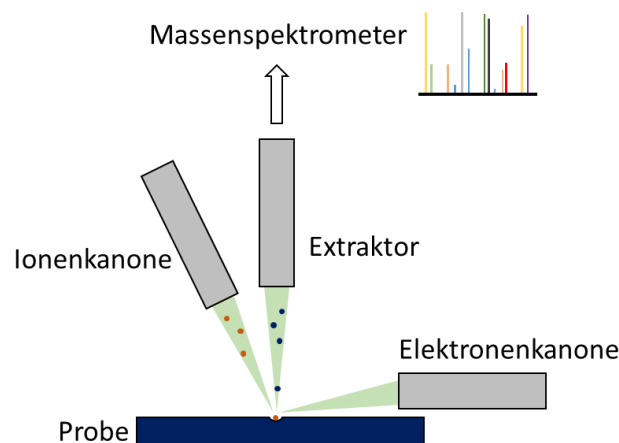


Abbildung 6.23: Schematische Darstellung eines Sekundärionenmassenspektrometers mit Ladungskompensation mittels Elektronenkanone.

Mit der Methode können sowohl leitende als auch nichtleitende Proben untersucht werden. Bei nichtleitenden Proben wie  $\text{SiO}_2$  wird die Probe durch den positiv geladenen Ionenstrahl und die Emission von Sekundärelektronen aufgeladen, was die kinetische Energie und die Flugbahn der emittierten Ionen verändert und damit Messsignal und Massenauflösung verschlechtert. Um die Aufladung zu kompensieren, kann die Probe mit Elektronen geflutet werden und bei bildgebenden Messungen können die Messpunkte anstatt in festen Rastern zufällig verteilt abgefahren werden.<sup>[141]</sup>

## 7 ERGEBNISSE

---

### 7.1 Immobilisierung von DMAP und Anwendung der Materialien in der heterogenen Katalyse

Teile des folgenden Kapitels (7.1.1, 7.1.3-7.1.5) wurden unter der Creative Commons Lizenz CC BY 4.0 publiziert in „DMAP Immobilized on Porous Silica Particles and Monoliths for the Esterification of Phenylethanol in Continuous Flow, Julia S. Schulze, Raoul D. Brand, Joachim G. C. Hering, Luise M. Riegger, Peter R. Schreiner, Bernd M. Smarsly, *ChemCatChem* **2022**, e202101845“ / Abbildungen und Text übersetzt aus dem Englischen, erweitert um zusätzliche Erklärungen/Abbildungen.

#### 7.1.1 Materialsysteme

Wie im vorausgegangenen Kapitel erläutert, sind die Eigenschaften des Trägermaterials von großer Bedeutung für die Anwendung immobilisierter Organokatalysatoren im kontinuierlichen Fluss. Für die Immobilisierung eines DMAP-Derivats wurden daher zwei spezielle SiO<sub>2</sub>-Materialien (Partikel und Monolithe) verwendet. Bei den Partikeln handelt es sich um sphärische, vollporöse Partikel mit einer Größe von 5–7 µm und Mesoporen von durchschnittlich 10 nm, die unter dem Namen „LiChrospher Si 100 5 µm“ von der Firma Merck bezogen wurden (Abbildung 7.1, rechts). Die Partikel wurden für HPLC-Anwendungen entwickelt und lassen sich aufgrund ihrer gleichmäßigen Form und Größe homogen und dicht packen. Das führt, zusammen mit dem Porositätsanteil der Mesoporen  $\epsilon_{\text{meso}}$  von 72 % zu einer Gesamtporosität (Mesoporen plus interpartikulärer Raum)  $\epsilon_{\text{total}}$  der gepackten Säule von ca. 80 %. Wie gut ein poröses Material von Flüssigkeit durchdrungen wird, kann nicht nur über die Porosität selbst, sondern auch über die hydraulische Permeabilität  $K$  abgeschätzt werden. Diese kann nach

$$K = \frac{Q \cdot \eta \cdot l}{A \cdot \Delta p} \quad \text{Formel 7.1}$$

$Q$	Flussrate
$\eta$	Dynamische Viskosität
$l$	Durchströmte Länge
$A$	Durchströmte Querschnittsfläche
$\Delta p$	Druckdifferenz

berechnet werden und beträgt für die gepackten Säulen etwa  $6 \cdot 10^{-15} \text{ m}^2$ , was im typischen Bereich für Materialien mit HPLC-Anwendungen liegt.<sup>[142]</sup>

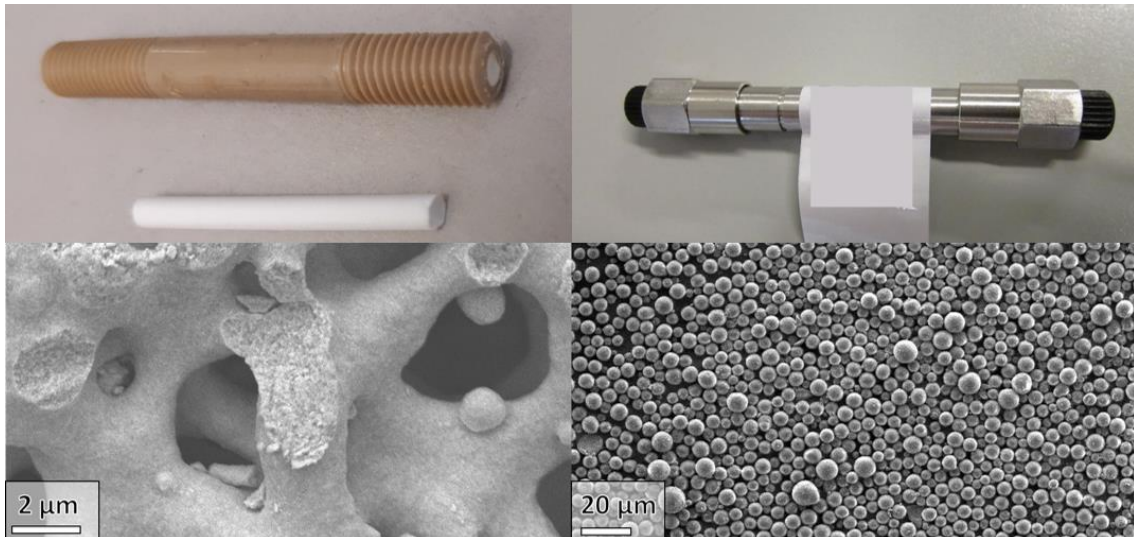


Abbildung 7.1: Photographie (oben) und REM-Aufnahmen (unten) von SiO<sub>2</sub>-Monolithen (links) und SiO<sub>2</sub>-Partikeln (rechts). Die Abmessungen des Reaktors betragen Ø 3,1 mm x 5 cm für Monolithe und Ø 4 mm x 5 cm für gepackte Säulen.

Als zweites Trägermaterial wurden Monolithe verwendet, die nach einem modifizierten Nakanishi-Prozess synthetisiert wurden (Abbildung 7.1, links).<sup>[12–14,22,35,37,38]</sup> Sie besitzen eine bimodale Porenstruktur mit im Durchschnitt 13 nm großen Mesoporen und 2,5 µm großen Makroporen. Das hierarchische Porensystem und die hohe Porosität von 86 % führen zu im Vergleich zu den gepackten Säulen niedrigen Rückdrücken und damit zu einer sehr hohen hydraulischen Permeabilität von  $1 \cdot 10^{-13} \text{ m}^2$ , wodurch das Material exzellente Flusseigenschaften aufweist und gleichzeitig eine große Oberfläche zur Anbindung des Katalysators bietet. Bevor die Monolithe als Trägermaterial verwendet werden konnten, wurden sie zunächst ummantelt, um sie mit gängigen Gewinden verbinden zu können (Abbildung 7.2, siehe auch Kapitel 6.1.1.1).<sup>[43,44]</sup>

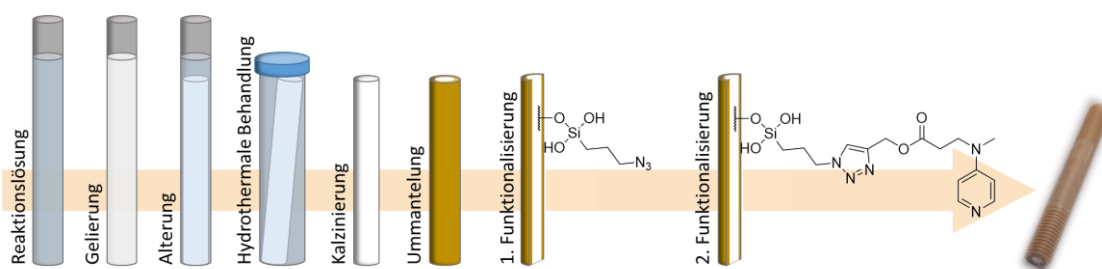


Abbildung 7.2: Synthese und Funktionalisierung der Monolithe zur Herstellung eines DMAP-funktionalisierten Reaktors.

Obwohl von beiden Materialien niedrige und konstante Rückdrücke zu erwarten sind, ergeben sich durch die jeweilige Poren- und Materialstruktur Unterschiede, die potenziell Einfluss auf die Anwendung als Flussreaktor nehmen: Das mesoporöse Innere der Partikel ist nur durch die außen gelegenen Mesoporen zugänglich, während sich im

Monolith die Mesoporen in den Wänden und Stegen zwischen den Makroporen befinden. Dadurch ist zu erwarten, dass die Mesoporen der Monolithe besser von der Reaktionslösung erreicht werden. Die Partikel können hingegen einfacher analysiert werden, weil vor dem Packen der Säule ein Teil des Materials entnommen werden kann.

Tabelle 7.1: Eckdaten der Porosität der verwendeten SiO<sub>2</sub>-Materialien (Daten der Mesoporosität nach BJH).

	Mesoporosität			Makroporosität		
	$d_{\text{meso}} /$ nm	$V_{\text{meso}} /$ mL g <sup>-1</sup>	$\epsilon_{\text{meso}}$	$d_{\text{macro}} /$ µm	$V_{\text{macro}} /$ mL g <sup>-1</sup>	$\epsilon_{\text{macro}}$
Monolithe	13	0,9	0,66	2,5	2,3	0,63
Partikel	11	1,2	0,72	-	-	-

### 7.1.2 Physisorptionsanalyse der Materialien

Mittels Physisorption können Aussagen über die Porengrößenverteilung der beiden Materialien getroffen werden (Tabelle 7.1). Dazu gibt es verschiedene Ansätze, die Messpunkte der Isotherme zu interpretieren. Die Methode nach BARRET, JOYNER und HALENDA (BJH-Methode) zur Bestimmung des Porendurchmessers basiert auf einer Modifikation der Kelvin-Gleichung<sup>[143,144]</sup>:

$$r_p = \frac{2\gamma V_m}{RT \ln \frac{p}{p_0}} + t_c \quad \text{Formel 7.2}$$

- $r_p$  Porenradius
- $\gamma$  Oberflächenspannung der Flüssigkeit
- $V_m$  molares Volumen der Flüssigkeit
- $R$  universelle Gaskonstante
- $T$  Temperatur
- $t_c$  Dicke der Adsorbat-Multilage vor der Porenkondensation

Der Anwendungsbereich dieser Methode ist begrenzt, da kleine Poren nicht mehr akkurat durch die Verwendung einer Standardisotherme ( $t_c$ ) dargestellt werden können. So konnte gezeigt werden, dass Porengrößen unter 10 nm von diesem Modell um bis zu 30 % unterschätzt werden.<sup>[145]</sup> Im gezeigten Beispiel (Abbildung 7.3) ergibt die Auswertung nach BJH eine durchschnittliche Porengröße von 10 nm, während die NLDFT-Methode einen um ca. 20 % höheren Wert (12,5 nm) ergibt.

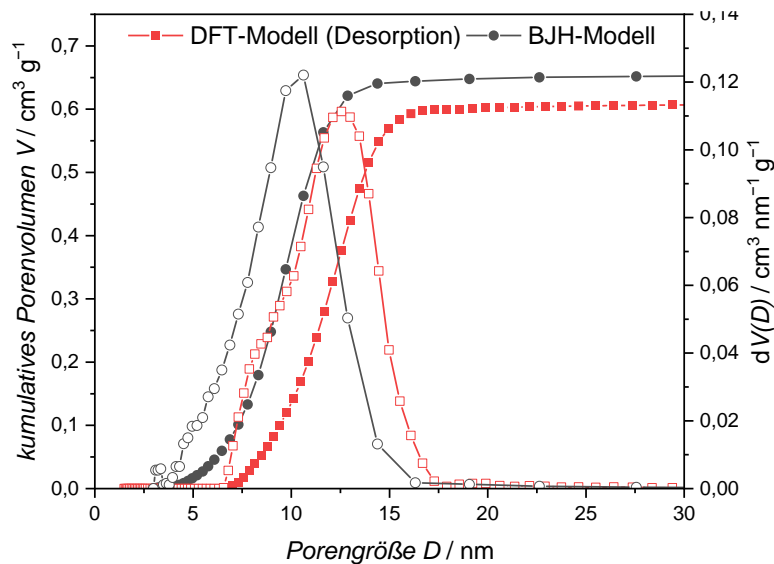


Abbildung 7.3: Porengrößenverteilungen und kumulatives Porenvolumen von mit  $0,6 \text{ mmol g}^{-1}$  DMAP funktionalisierten Partikeln nach NLDFT- und BJH-Modell.

Die nichtlokale Dichtefunktionaltheorie (NLDFT) basiert auf statistischen Berechnungen auf molekularem Level.<sup>[144,146]</sup> Es existieren Modelle für verschiedene Materialien und Porengeometrien, unter anderem auch für die in dieser Arbeit verwendeten  $\text{SiO}_2$ -Materialien. Auf den ersten Blick scheinen die NLDFT-Methoden damit der BJH-Methode überlegen zu sein, da sie durch die genaue Modellierung von Oberfläche und adsorbiertem Gas verlässliche Ergebnisse auch bei kleineren Poren liefert. Doch das gilt nur für Materialien, deren Geometrie und Oberflächenbeschaffenheit durch das verwendete Modell präzise beschrieben wird, denn nur dann liefert die NLDFT-Methode einen guten Fit an die experimentellen Daten. Bei Materialien, die zum Beispiel in signifikantem Maße mit organischen Molekülen modifiziert sind, kann die Oberfläche nicht mehr wie eine reine  $\text{SiO}_2$ -Oberfläche behandelt werden, wodurch sie durch das zugrundeliegende Modell nicht mehr korrekt abgebildet wird. Am Beispiel von DMAP-funktionalisierten Partikeln zeigt sich daher (Abbildung 7.4): Im Bereich der Hysterese bei Relativdrücken über 0,75 kann die Methode noch eine hinreichend gute Anpassung an die Messpunkte erreichen, bei kleineren Relativdrücken weicht der Fit teils erheblich von den experimentellen Daten ab. Das bedeutet, dass mit dieser Methode, wie auch mit der BJH-Methode, keine belastbaren Aussagen über Poren getroffen werden können, die kleiner als ca. 8 nm sind.

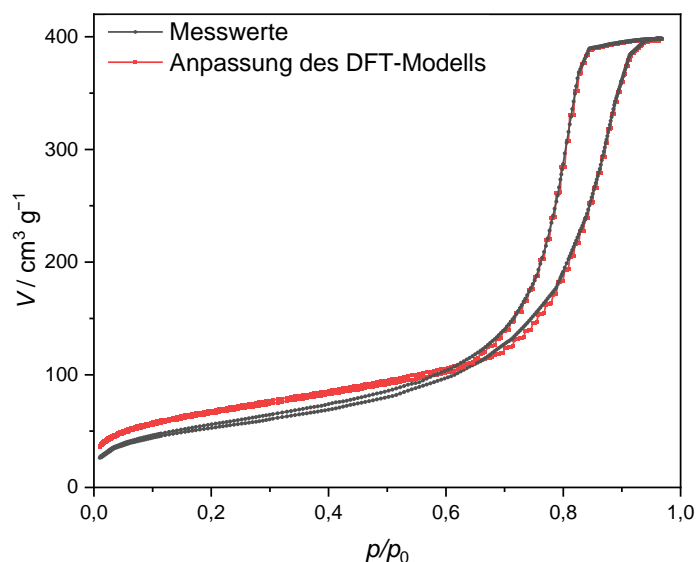


Abbildung 7.4:  $N_2$ -Physisorption von mit  $0,6 \text{ mmol g}^{-1}$  DMAP funktionalisierten Partikeln. Die originalen Messdaten sind in schwarz gezeigt, der NLDFT-Fit in rot.

Sowohl der NLDFT- als auch BJH-Ansatz können die Porengrößenverteilung der funktionalisierten  $\text{SiO}_2$ -Materialien also nicht zufriedenstellend abbilden. Im Folgenden wird, wenn nicht anders erwähnt, die BJH-Methode zur Auswertung und Deutung der Ergebnisse verwendet, da kein Modell für die NLDFT-Methode existiert, das für verschiedene Funktionalisierungen die Oberfläche des Trägermaterials hinreichend beschreibt und die Änderung der Oberflächenpolarität durch die Funktionalisierung einbezieht. Es muss allerdings beachtet werden, dass die tatsächlichen Porengrößen gegebenenfalls bei höheren Werten liegen als die Auswertung nach der BJH-Methode vermuten lässt.

Des Weiteren wurden alle Physisorptionsdaten (soweit nicht anders angegeben) auf die Masse des  $\text{SiO}_2$  normiert, um den Effekt der Funktionalisierungen auf das Porensystem besser darstellen zu können. Eine Abnahme des Porenvolumens steht deshalb immer für eine Veränderung durch die Belegung der Mesoporen mit Organik und wird nicht durch den veränderten Anteil an  $\text{SiO}_2$  im Material verzerrt.

$$V_{\text{normiert}} = \frac{V_{\text{Messung}}}{1 - (X_{\text{funkt.}} \cdot M_{\text{funkt.}})} \quad \text{Formel 7.3}$$

$X_{\text{funkt.}}$  Beladung des Materials in  $\text{mol g}^{-1}$

$M_{\text{funkt.}}$  Molare Masse des immobilisierten Moleküls in  $\text{g mol}^{-1}$

### 7.1.3 Immobilisierung

Für die Funktionalisierung der Materialien mit einem DMAP-Derivat wurde zunächst ein Azidlinker auf der Oberfläche immobilisiert (Abbildung 7.5, 1a), 1b)). Die SiO<sub>2</sub>-Partikel wurden in einem Schlenkkolben funktionalisiert, während bei den Monolithen die Reaktionslösung mehrere Male durch den Monolith zirkuliert wurde.

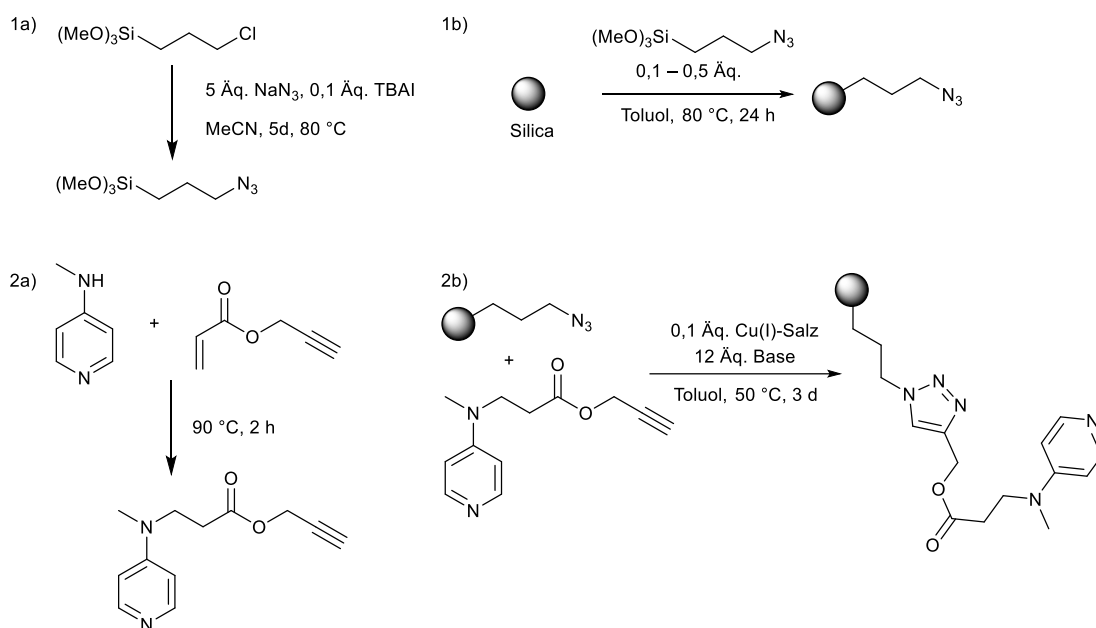


Abbildung 7.5: Herstellung des Katalysatormotivs über Immobilisierung eines Azidlinkers 1a,b) und anschließender CuAAC-Reaktion mit einem DMAP-Derivat 2a,b).

Als Lösungsmittel wurde Toluol gewählt, da sich der Linker 3-(Azidopropyl)-trimethoxysilan (Az-PTMS) gut darin löste und so eine gleichmäßige Funktionalisierung möglich war. Zur Reaktionslösung musste Wasser oder Triethylamin hinzugegeben werden, um die Hydrolyse des Linkers zu einem Silanol und die anschließende Kondensationsreaktion mit der Oberfläche zu unterstützen (siehe auch Kapitel 6.1.1.2). Ohne diesen Zusatz kann nur ein sehr geringer Funktionalisierungsgrad erreicht werden.<sup>[50,51]</sup> Triethylamin (TEA) hat dabei gegenüber Wasser den Vorteil, dass es mit Toluol mischbar ist und sich gleichmäßig in der Reaktionslösung verteilt. Bei der Funktionalisierung im kontinuierlichen Fluss der Monolithe muss daher zwangsläufig Triethylamin verwendet werden. Bei der Funktionalisierung der Partikel im Kolben kann Wasser verwendet werden, dass dann größtenteils nicht in Lösung, sondern an der Oberfläche adsorbiert vorliegt. Mit der Verwendung von Wasser wird vermieden, dass Reste von Triethylamin nach der Funktionalisierung auf der Oberfläche zurückbleiben (siehe auch Kapitel 7.1.7), allerdings besteht ein höheres Risiko für eine ungleichmäßige



Funktionalisierung. Die Menge an zugegebenem Wasser oder Triethylamin hat – neben der Menge an Az-PTMS – einen deutlichen Einfluss auf die resultierende Beladung (Tabelle 7.2). Mehr Wasser bzw. Triethylamin begünstigt zwar die Kondensation mit der Oberfläche, allerdings findet auch verstärkt die Homokondensation zwischen zwei Linkermolekülen statt, was zu einer ungleichmäßigen Belegung der Oberfläche führen kann.<sup>[48,49,147]</sup> Um eine möglichst präzise Kontrolle über den Wassergehalt des Materials zu haben, wurden die Partikel unter Vakuum ausgeheizt und die Monolithe mit Lösungsmittel vorgespült.

Tabelle 7.2: Resultierende Beladung von Partikeln (jeweils 100 mg) durch verschiedene Mengen Az-PTMS und TEA oder Wasser. Die Beladungen wurden aus dem prozentualen Stickstoffanteil aus der Elementaranalyse berechnet.

Az-PTMS / μL	Menge TEA/H <sub>2</sub> O	% N	Beladung / mmol g <sup>-1</sup>	Beladung / μmol m <sup>2</sup>
36	–	0,5	0,1	0,3
36	20 μL H <sub>2</sub> O	3,9	0,9	2,3
16	20 μL H <sub>2</sub> O	2,6	0,6	1,5
8	20 μL H <sub>2</sub> O	1,2	0,3	0,7
14	132 μL TEA	2,9	0,7	2,1

Zur Analyse der funktionalisierten Materialien wurde aus den Partikeln eine Teilmenge entnommen; die Monolithe mussten für die Analyse zersägt werden, um an den Silicakern im Inneren zu gelangen. Meist wurden drei Teilstücke analysiert (vorne, mitte, hinten).

Die Daten der Stickstoff-Physisorptionsanalyse zeigen, dass beide Materialien eine Isotherme des Typs IVa mit einer ausgeprägten Hysterese zeigen, die typisch für mesoporöse Materialien mit Porengrößen über 4 nm ist (Abbildung 7.6).<sup>[144]</sup> Aus dem Vergleich der Porengrößenverteilung wird ersichtlich, dass das monolithische Material nicht nur im Durchschnitt etwa 2 nm größere Poren aufweist, auch die Verteilung um den Modalwert ist breiter. Da die Mesoporen im Monolith durch einen Ätzvorgang entstehen, ist diese Größenvarianz nicht vermeidbar.

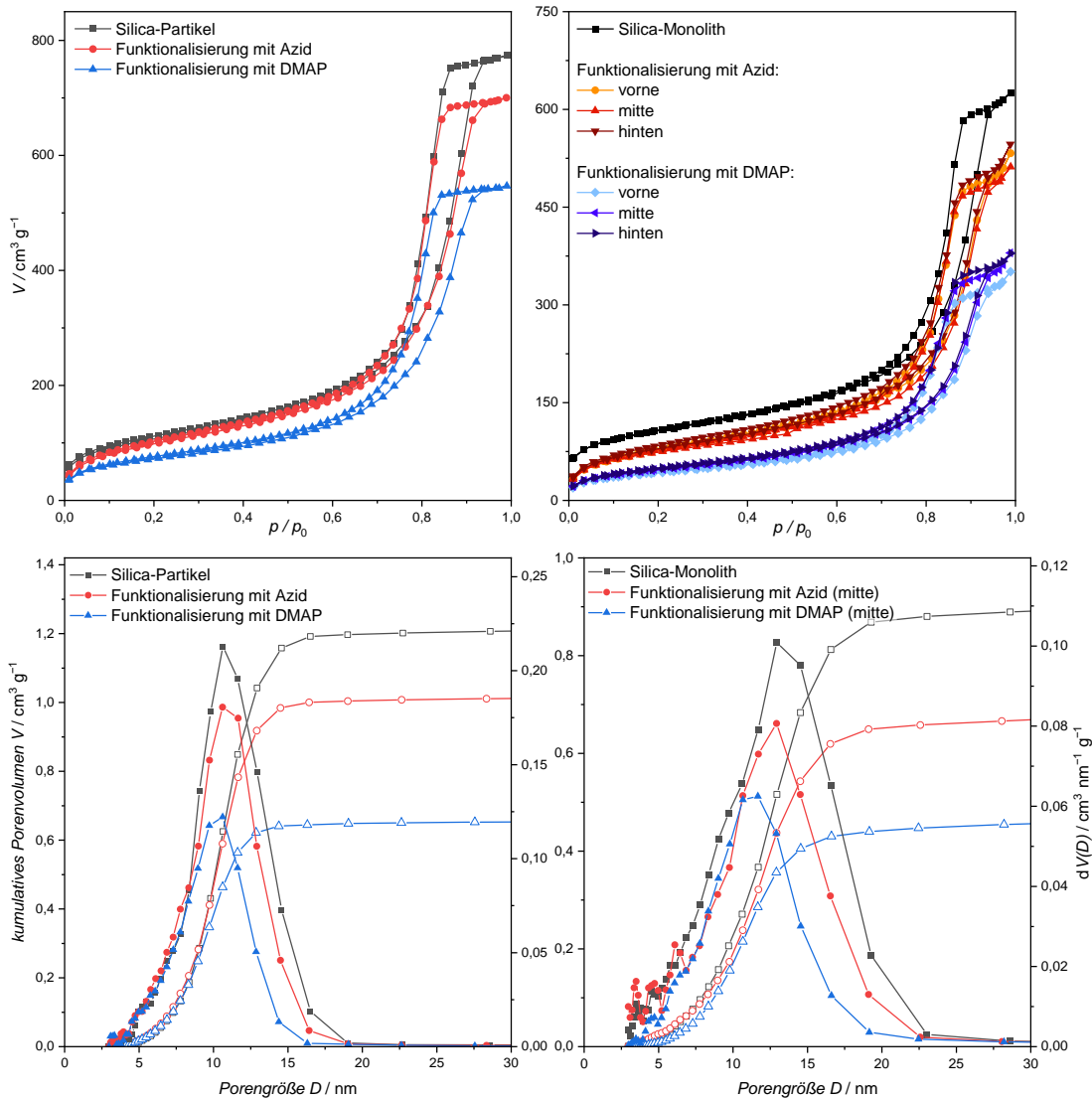


Abbildung 7.6:  $N_2$ -Physorptionsisothermen (oben) und daraus abgeleitete Porengrößenverteilungen (unten) der Partikel (links) und Monolithe (rechts) nach unterschiedlichen Funktionalisierungsschritten. Es ist jeweils das Material mit der höchsten Beladung dargestellt.

Durch die Funktionalisierung mit dem Azidlinker sinkt das Mesoporenvolumen beider Materialien deutlich, da der Linker innerhalb der Poren Raum einnimmt. Der Modalwert der Porengröße nimmt durch die Funktionalisierung ab und die Porengrößenverteilung wird zu kleineren Werten verschoben. Es ist eine bevorzugte Funktionalisierung größerer Poren ( $>10 \text{ nm}$ ) zu erkennen, was vermutlich an der leichteren Zugänglichkeit größerer Poren für das diffusionskontrollierte Eindringen der Funktionalisierungsreagenzien liegt. Bei den Monolithen kann von einer homogenen Verteilung des Azids über die gesamte Länge ausgegangen werden, da keine signifikanten Unterschiede im Porenvolumen der Vorder-, Mittel- und Endstücke zu erkennen ist.

Die Immobilisierung des Azidlinkers kann neben Physisorptionsmessungen auch über Elementaranalyse oder diffuse Reflexions-Fouriertransformationsinfrarotspektroskopie (DRIFTS) analysiert werden. Bei der Auswertung der Elementaranalyse ist für die Berechnung der Beladung der Stickstoffwert dem Kohlenstoffwert vorzuziehen. Vor allem bei den Monolithen kann es zu einer starken Verfälschung des gemessenen Kohlenstoffwerts kommen, wenn durch das Zersägen der Probe kleine Bruchstücke der Polyetheretherketon(PEEK)-Ummantelung in das Material gelangen (siehe auch Kapitel 7.1.7). Die resultierende Beladung wurde mithilfe folgender Formel bestimmt:

$$X_{Azid} = \frac{\%N}{N(N) \cdot M(N)} \quad \text{Formel 7.4}$$

$X_{Azid}$  Beladung mit Azid ( $\text{mmol g}^{-1}$ )

$\%N$  Stickstoffgehalt der Probe

$N(N)$  Anzahl der Stickstoffatome im immobilisierten Molekül (= 3)

$M(N)$  Molare Masse von Stickstoff

Im Infrarotspektrum (hier mittel DRIFTS gemessen) gilt das größte Interesse der prominenten Azidbande bei  $2150 \text{ cm}^{-1}$  (Abbildung 7.7). Ihre Intensität ermöglicht eine grobe Abschätzung der Beladung. Wird statt der oberflächensensitiven DRIFT-Spektroskopie ein KBr-Pressling vermessen, kann mit einigen Messpunkten eine Kalibrierreihe angelegt werden, die die Intensität der Azidbande mit der aus der Elementaranalyse berechneten Beladung korreliert.<sup>[51]</sup>

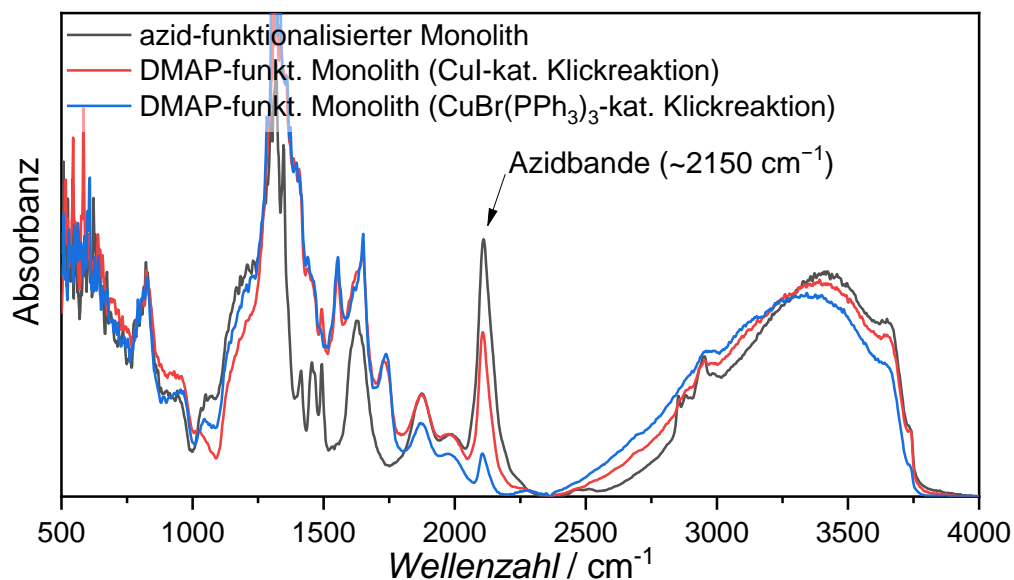


Abbildung 7.7: DRIFT-Spektren eines Monoliths mit Azidfunktionalität ( $0,5 \text{ mmol g}^{-1}$ ) vor und nach Klick-Reaktion (CuI- oder CuBr(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-katalysiert) zum DMAP-funktionalisierten Monolith. Über die Intensität der Azidbande lässt sich die Menge der Azidgruppen im Material abschätzen.

Über eine kupferkatalysierte Klick-Reaktion wurde das zuvor aus N-Methylaminopyridin synthetisierte DMAP-Derivat mittels des Azidlinkers an die Materialien angebunden (Abbildung 7.5, 2a, 2b). Als Kupfer(I)-Verbindungen wurden Kupferiodid (CuI) und Bromo-tris-(triphenylphosphin)-kupfer ([CuBr(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]) verwendet. Bei der Funktionalisierung der Partikel erzielte Kupferiodid einen besseren Reaktionsumsatz, bei der Funktionalisierung der Monolithe im kontinuierlichen Fluss hingegen wurde mit [CuBr(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] ein besserer Umsatz erzielt. Möglicherweise ist CuI in dieser Reaktion reaktiver als [CuBr(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], jedoch ist letzteres besser löslich, was für die Funktionalisierung der Monolithe im kontinuierlichen Fluss unerlässlich ist.

Tabelle 7.3: Veränderung von Porengröße und -volumen, BET-Oberfläche und Beladung der Materialien im Verlauf der zweischrittigen Funktionalisierung am Beispiel der höchsten hergestellten Beladung.

	SiO <sub>2</sub> -Monolith			SiO <sub>2</sub> -Partikel		
	unfunkt.	Azid	DMAP	unfunkt.	Azid	DMAP
<b><i>d</i><sub>meso</sub> / nm</b>	13	12	11	11	11	10
<b><i>V</i><sub>meso</sub> / mL g<sup>-1</sup></b>	0.9	0.7	0.5	1.2	1.0	0.7
<b><i>S</i><sub>BET</sub> / m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup></b>	340	240	140	380	330	190
<b>Beladung / mmol g<sup>-1</sup></b>	-	0,9	0,7	-	0,9	0,8

Der Erfolg des zweiten Funktionalisierungsschritts kann über die Abnahme der Azidbande im IR-Spektrum verfolgt werden. DRIFT-Messungen zeigen das Auftauchen der Azidbande nach dem ersten Schritt und ihr Verschwinden nach der Klick-Reaktion mit dem DMAP-Derivat (Abbildung 7.7). Bei der Berechnung der Beladung über die Elementanteile aus der Elementaranalyse ist die Zunahme der Masse durch den ersten Funktionalisierungsschritt zu beachten. Außerdem tragen auch nicht abreagierte Azidgruppen zu Stickstoff- und Kohlenstoffanteil bei, daher müssen die gemessenen Werte um die vorher vorhandene Azidbeladung korrigiert werden, um die tatsächliche Beladung zu ermitteln:

$$\%N_{\text{kor}} = \frac{\%N_{\text{DMAP}} \cdot (100 - (\%N_{\text{Azid}} + \%C_{\text{Azid}} + \%H_{\text{Azid}}))}{100 - (\%N_{\text{DMAP}} + \%C_{\text{DMAP}} + \%H_{\text{DMAP}})} \quad \text{Formel 7.5}$$

$$X_{\text{DMAP}} = \frac{\%N_{\text{kor}} - \%N_{\text{Azid}}}{N_{\text{add}}(\text{N}) \cdot M(\text{N})} \quad \text{Formel 7.6}$$

$\%N_{\text{kor}}$  korrigierter Stickstoffgehalt der DMAP-funktionalisierten Probe

$\%N_{\text{Azid}}$  Stickstoffgehalt der Probe im ersten Funktionalisierungsschritt

$\%N_{\text{DMAP}}$	Stickstoffgehalt der DMAP-funktionalisierten Probe
$X_{\text{DMAP}}$	Beladung der Probe mit DMAP
$N_{\text{add}}(N)$	Anzahl zusätzlicher Stickstoffatome nach dem zweiten Funktionalisierungsschritt (= 2)

Das Porenvolumen nimmt durch den zweiten Funktionalisierungsschritt nochmals ab, was ebenfalls für eine erfolgreiche Funktionalisierung spricht. Da das Azid bevorzugt in größeren Poren immobilisiert wird und eine Funktionalisierung mit DMAP nur dort erfolgen kann, wo sich zuvor schon Azid befand, werden (wie auch im ersten Schritt) vor allem die größeren Poren funktionalisiert.

Kupferrückstände aus der Klick-Reaktion könnten potenziell nach der Funktionalisierung in den Materialien zurückbleiben. Da dies eine Verunreinigung wäre, die im schlimmsten Fall mit der später katalysierten Reaktion interferieren könnte, wurde eine funktionalisierte Probe nach dem Waschen der Partikel bzw. Spülen der Monolithe mit XPS untersucht. Dabei wurden jedoch keine Kupferrückstände detektiert.

Es wurden funktionalisierte Monolithe und Partikel mit je drei verschiedenen Beladungen hergestellt (Tabelle 7.3). Die Partikel wurden von MZ Analysetechnik GmbH in HPLC-Säulen mit den Maßen 50x4 mm gepackt.

#### 7.1.4 Katalyse

Als Modellreaktion wurde die Veresterung von 1-Phenylethanol mit Essigsäureanhydrid gewählt. Obwohl ohne direkten Anwendungsbezug, wird diese Veresterung in der Literatur häufig zur Charakterisierung immobilisierter DMAP-Spezies genutzt, da es sich um ein wenig anspruchsvolles und billiges Edukt handelt.<sup>[95,101,109–111]</sup>

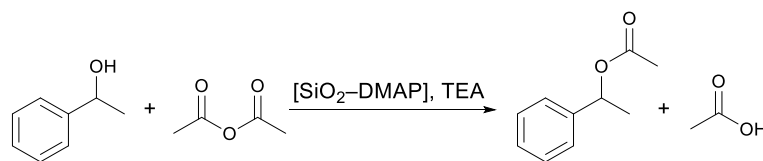


Abbildung 7.8: Veresterung von 1-Phenylethanol zu 1-Phenylethylacetat.

Zunächst wurden in einer homogenen Reaktion mit nicht immobilisiertem DMAP einige Lösungsmittel getestet, um die optimalen Bedingungen für die Reaktion zu finden. Unter den drei Lösungsmitteln, mit denen in kurzer Zeit ein vollständiger Umsatz erzielt wurde, wurde Toluol unter praktischen Gesichtspunkten ausgewählt. Dichlormethan hat einen Siedepunkt von unter 40 °C, daher können Aliquote durch Verdampfen schnell verfälscht werden. DMSO hingegen wäre durch seinen hohen Siedepunkt bei der Aufarbeitung nur

schwer zu entfernen. Daher fiel die Wahl auf Toluol, in dem der vollständige Umsatz von 1-Phenylethanol in weniger als zwei Stunden gemessen wurde.

Tabelle 7.4: Homogene Veresterung von 1-Phenylethanol mit Essigsäureanhydrid in verschiedenen Lösungsmitteln (1 % DMAP).

Lösungsmittel	Zeit	Umsatz
Dichlormethan	2 h	Vollumsatz
DMSO	45 min	Vollumsatz
Acetonitril	3 d	63 %
Toluol	1 h 45 min	Vollumsatz
THF	5 h	85 %
Ethylacetat	4 h	Vollumsatz
Hexan	-	- (Anhydrid unlöslich)

In heterogenen, diskontinuierlichen Experimenten im Kolben mit Partikeln ließ sich kein klarer Trend ausmachen (Abbildung 7.9). Alle drei Beladungen erreichten schon nach dreißig Minuten über 60 % Umsatz, danach flachte die Umsatzsteigerung zunehmend ab. Der Ansatz mit gemörsertem Monolithmaterial zeigte ein ähnliches Verhalten, der Umsatz blieb jedoch stets leicht hinter dem der Partikel zurück.

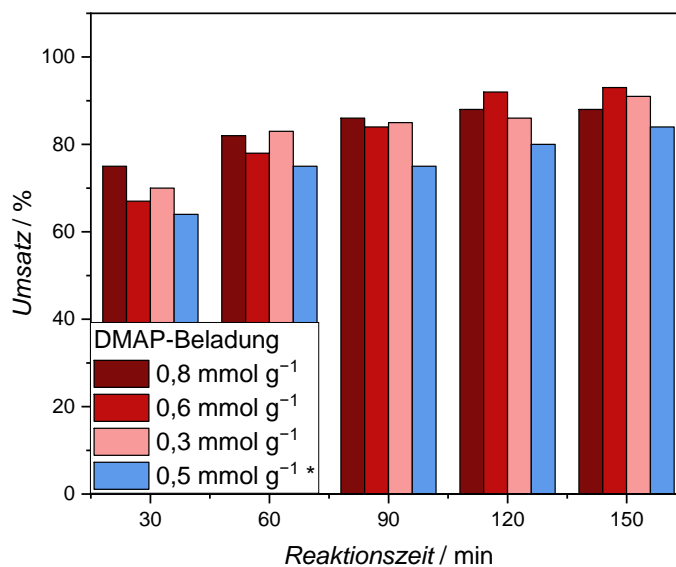


Abbildung 7.9: Vergleich heterogener Batch-Experimente mit verschiedenen Materialien. Drei unterschiedlich beladene Partikel und ein zerstoßener Monolith (\*) sind abgebildet. (0,3 M Edukt in Toluol mit 1,5 Äq. Essigsäureanhydrid und 1,5 Äq. Triethylamin).

Die wahrscheinlichste Erklärung dafür ist, dass die zerstoßenen Monolithstücke im Durchschnitt größer als die sphärischen Partikel (5 µm) sind. Da die Lösung nicht aktiv durch das Material gepumpt wird, erhöht sich damit der Diffusionsweg für die

Eduktmoleküle zu den im Inneren angebotenen Katalysatormolekülen, die dadurch nicht effizient genutzt werden können. Damit liegt die tatsächlich nutzbare Katalysatorbeladung in diesem Versuchsaufbau vermutlich signifikant niedriger als über die Elementaranalyse angegeben und der Anteil nicht genutzten Katalysators im Inneren der Monolithfragmente ist höher als in den Partikeln.

Für Experimente im kontinuierlichen Fluss wurden die Säulen bzw. Monolithe über Gewindeverbindungen an eine HPLC-Pumpe angeschlossen und die Reaktionslösung mit verschiedenen Flussraten hindurchgepumpt. Bei längeren Experimenten wurden die Bestandteile der Eduktlösung getrennt vorgelegt, indem über ein T-Stück eine zusätzliche Spritzenpumpe angeschlossen wurde.

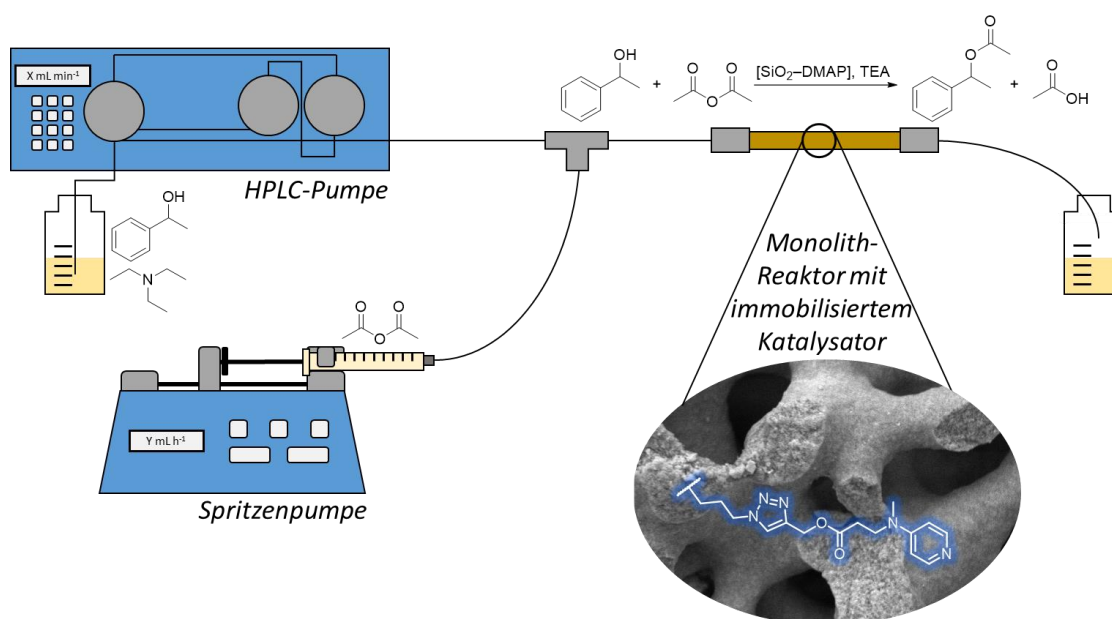


Abbildung 7.10: Reaktoraufbau für die Veresterung von 1-Phenylethanol im kontinuierlichen Fluss, nicht maßstabsgetreu (0,3 M Edukt in Toluol mit 1,5 Äq. Essigsäureanhydrid und 1,5 Äq. Triethylamin).

Bei Experimenten im kontinuierlichen Fluss erreichten sowohl gepackte Säulen als auch monolithische Reaktoren den vollständigen Umsatz von 0,3 M 1-Phenylethanol zu Phenylethylacetat (Abbildung 7.11). Da bei steigender Flussrate die Kontaktzeit der Reaktionslösung mit dem Katalysatormaterial sinkt (die Reaktionszeit nimmt also ab), sank damit auch der Umsatz mit dem jeweiligen System.

Bei den gepackten Säulen zeigten höher beladene Materialien eine bessere Performance. Der Effekt ist erst bei Flussraten ab  $0,2 \text{ mL min}^{-1}$  deutlich zu erkennen, da bei langsameren Flussraten ein vollständiger Umsatz auch mit niedrig beladenen Säulen erreicht wurde.

Bei den monolithischen Reaktoren ist dieser Trend von niedriger zu hoher Beladung nicht vorhanden; die am höchsten ( $0,7 \text{ mmol g}^{-1}$ ) beladenen Monolithe erreichen geringere Umsätze als die Monolithe mit einer mittleren ( $0,5 \text{ mmol g}^{-1}$ ) Beladung, was zunächst paradox erscheint. Da es jedoch nicht möglich war, Monolithe mit einer höheren Beladung als  $0,7 \text{ mmol g}^{-1}$  herzustellen, ist die Oberfläche bei dieser Beladung möglicherweise schon vollständig mit Katalysator bedeckt. Katalysatormoleküle könnten wegen der dichten Oberflächenbelegung teilweise nicht mehr von Eduktmolekülen erreicht werden und die aktive Beladung damit geringer sein als die formale Menge des Katalysators im Reaktor. Da die Partikel im unfunktionalisierten Zustand eine um etwa 10 % höhere BET-Oberfläche aufweisen als Monolithe, ist die maximale Beladung der Partikel mit der höchsten Beladung von  $0,8 \text{ mmol g}^{-1}$  möglicherweise noch nicht erreicht und alle immobilisierten Katalysatormoleküle stehen auch tatsächlich für die Reaktion zur Verfügung.

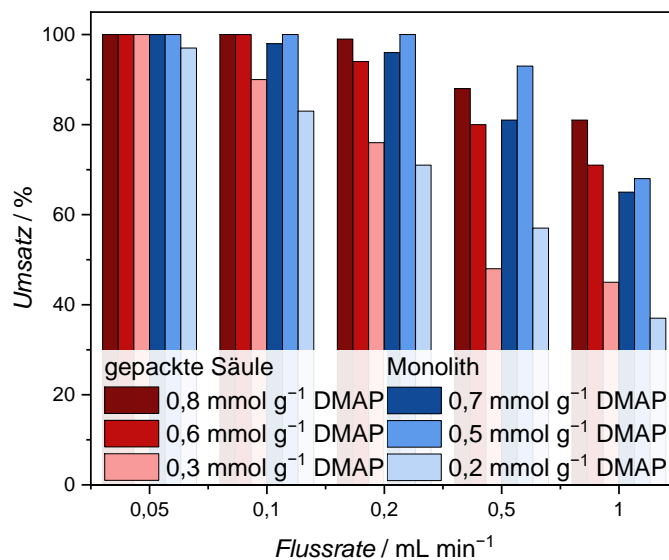


Abbildung 7.11: Umsatz von 1-Phenylethanol zu Phenylethylacetat mit gepackten Säulen (300 mg) und Monolithen (100 mg); jeweils drei unterschiedliche Beladungen mit DMAP (0,3 M 1-Phenylethanol in Toluol mit je 1,5 Äq. Essigsäureanhydrid und Triethylamin).

Sowohl Monolithe als auch Säulen zeigten in dem Flussratentest insgesamt ein ähnliches Verhalten mit nur geringen Unterschieden im Umsatz. Die Auswertung der Daten über die Wechselzahl (engl. *turnover frequency*, TOF) zeigt ein anderes Bild. In die TOF fließen nicht nur Zeit und Umsatz ein, sondern auch die Menge an Katalysator im System. Für einen aussagekräftigen Vergleich von gepackten Säulen und Monolithen muss die Materialmenge einbezogen werden, da sie sich deutlich unterscheidet: ein Monolith besteht aus etwa 100 mg Material, während eine gepackte Säule mit 300 mg Partikeln befüllt wird. Zudem unterscheiden sich Partikel und Monolithe in den Beladungen.



$$TOF = \frac{c_{Produkt} \cdot F}{n_{Katalysator}}$$

Formel 7.7

TOF turnover frequency (Wechselzahl)

$F$  Flussrate

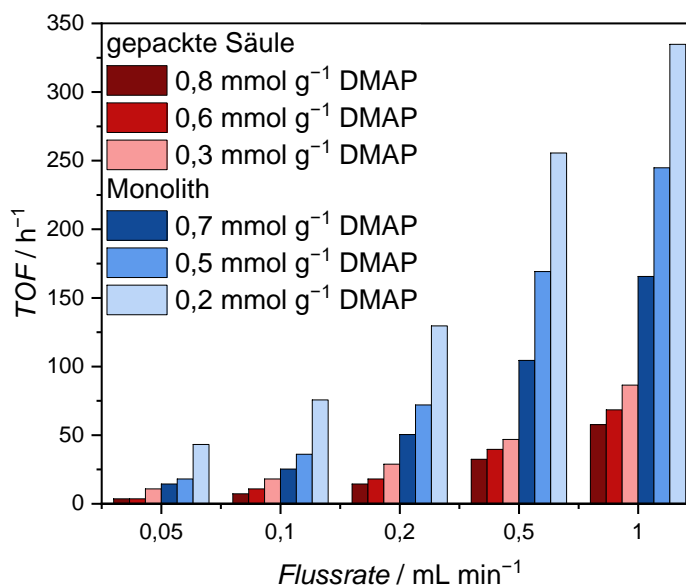


Abbildung 7.12: Vergleich der bei unterschiedlichen Flussraten erreichten TOF von Monolithen und gepackte Säulen mit je drei verschiedenen Beladungen.

Für alle Materialien steigt die TOF mit der Flussrate, da die Absolutmenge an angebotenem Edukt steigt, was die Abnahme des relativen Umsatzes durch die kürzere Kontaktzeit mehr als kompensiert. Durch das Einbeziehen der absoluten Katalysatormenge wird ein deutlicher Unterschied zwischen gepackten Säulen und Monolithen erkennbar: Die monolithischen Reaktoren zeigen, unabhängig von ihrer Beladung, eine deutlich größere TOF als die Säulen. Dabei erreichen sie für Flussraten ab 0,5 mL min<sup>-1</sup> eine höhere TOF als das diskontinuierliche Referenzexperiment im Kolben mit gemörstetem Material (siehe Tabelle 7.5) und sind mit TOF-Werten industriell interessanter Katalysatoranwendungen (typischerweise 10<sup>-2</sup> bis 10<sup>2</sup> s<sup>-1</sup>) vergleichbar.<sup>[148]</sup> Beispielsweise erreichte in Studien ein kommerziell erhältliches SiO<sub>2</sub>-gebundenes DMAP-Derivat in einer Morita-Baylis-Hilman-Reaktion eine TOF von 29 h<sup>-1</sup> und ein anderer Organokatalysator auf porösem SiO<sub>2</sub>, ein 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl-Derivat (TEMPO), bei einer Oxidation eine TOF von 97 h<sup>-1</sup>.<sup>[65,149]</sup>

Tabelle 7.5: Vergleich von TOF und Reaktionszeiten für drei Reaktortypen (diskontinuierlich im Kolben, kontinuierlich mit Säule oder Monolith) mit einem mit  $0,5 \text{ mmol g}^{-1}$  DMAP beladenen Material.

	Kolben	Partikelsäule	Monolith
TOF / $\text{h}^{-1}$	133	68	245
$t_{\text{Reaktion}} / \text{min}$	30	0,3	0,3

Der Grund für die bessere Performance des monolithischen Trägermaterials liegt vermutlich in der unterschiedlichen Porosität der Materialien. Aus den Physisorptionsdaten geht hervor, dass beide Materialien homogen funktionalisiert wurden. Ob immobilisierte Katalysatormoleküle tatsächlich zur Reaktion beitragen, entscheidet sich aber über ihre Erreichbarkeit für Eduktmoleküle. Da die Skelettdicke im Monolith dünner als der Durchmesser der Partikel ist, kann das innere Porennetzwerk der Monolithe einfacher durch Eduktmoleküle erreicht werden. Damit ist der Anteil an aktiver Katalysatorbeladung höher, was zu höheren TOF-Werten führt.

Ein weiterer signifikanter Unterschied besteht im Rückdruck, also dem Druck, der benötigt wird, um die Reaktionslösung mit der gewünschten Geschwindigkeit durch den Reaktor zu pumpen. Auch hier sind die monolithischen Reaktoren durch das hierarchische Porensystem mit den Makroporen im Vorteil und zeigen deutlich niedrigere Rückdrücke. Niedrige Rückdrücke sind erstrebenswert, weil damit längere Reaktoren oder die Kombination von mehreren Reaktoren hintereinander möglich werden, was bei gleichbleibender Flussrate umsatzsteigernd ist. Vor allem bei höheren Flussraten ab  $0,5 \text{ mL min}^{-1}$  stieg der Rückdruck bei den gepackten Säulen steiler an als bei den Monolithen.

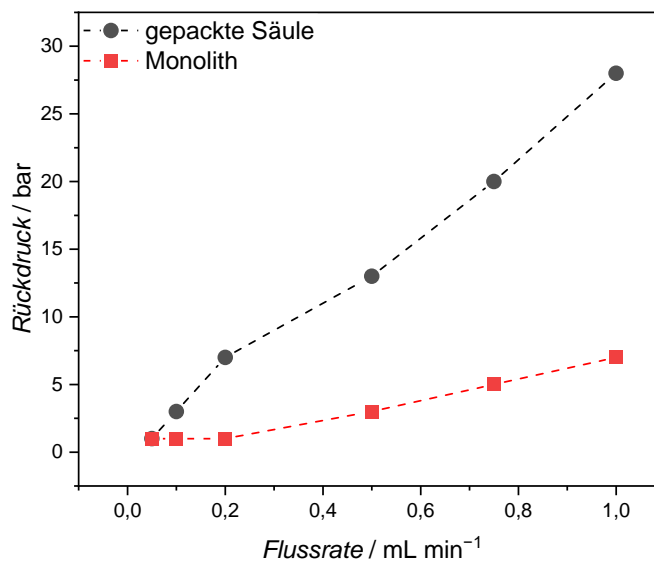


Abbildung 7.13: Vergleich des Rückdrucks von gepackten Säulen und Monolithen bei verschiedenen Flussraten.

Durch den Betrieb altern die Reaktoren langsam und zeigen geringere Umsätze, was für eine geringere aktive Katalysatormenge im Material spricht. Ein Herauslösen des kompletten Katalysators, sogenanntes *leaching*, ist unwahrscheinlich, da die Klick-Reaktion eine sehr stabile Bindung erzeugt. Wahrscheinlicher ist entweder eine Spaltung des Esters zwischen Katalysatormotiv und Triazolring oder ein Bindungsbruch innerhalb des Katalysatormotivs. Während fortlaufender Experimente über mehrere Wochen von insgesamt 12 Stunden Dauer mit einem monolithischen Reaktor mit einer Beladung von  $0,5 \text{ mmol g}^{-1}$  kam es bei einer Flussrate von durchschnittlich  $1 \text{ mL min}^{-1}$  zu einer Verringerung des Umsatzes von 38 %. Das entspricht einer Abnahme von 3,16 % pro Stunde. Da der Reaktor im Normalfall mit deutlich niedrigeren Flussraten betrieben wurde, liegt die typische Lebenszeit deutlich höher – in einem kontinuierlichen Experiment von 20 h Dauer wurde bei einer Flussrate von  $0,2 \text{ mL min}^{-1}$  kein Umsatzverlust detektiert. Jedoch muss ab dem Durchpumpen von etwa  $0,1 \text{ mol Edukt}$  die Performance der Säule regelmäßig durch ein Referenzexperiment überprüft werden, um weiterhin aussagekräftige Daten zu erhalten.

### 7.1.5 Bestimmung der Aktivierungsenergie

Die Untersuchung kinetischer Parameter ist unumgänglich, um Reaktionen im Inneren eines Reaktors besser verstehen und steuern zu können. HAAS ET AL. zeigten, dass Monolithe mit bimodaler Porenstruktur (wie sie in dieser Arbeit verwendet werden) keine Transportlimitierung aufweisen und sich wegen der schnellen Einstellung auf Flussraten und der scharf definierten Verweilzeit für die Untersuchung der Mikrokinetik im kontinuierlichen Fluss eignen. Sie verwendeten aminofunktionalisierte Monolithe (mit vergleichbaren Eigenschaften wie in dieser Arbeit) für kinetische Untersuchungen der Knoevenagel-Kondensation und stellten fest, dass die Aktivierungsenergie in diesen Reaktoren der homogenen Reaktionen ähnelt.<sup>[34,41,150]</sup> Untersuchungen dieser Art wurden mit DMAP-funktionalisierten Materialien noch nicht durchgeführt, daher wurde im Folgenden versucht, die Aktivierungsenergie der Reaktion über eine Serie von Experimenten mit Konzentrations-, Flussraten- und Temperaturreihen zu bestimmen. Für alle Experimente wurde ein mit  $0,5 \text{ mmol g}^{-1}$  DMAP beladener Monolith verwendet.

Um kinetische Parameter wie die Aktivierungsenergie zu bestimmen, muss zunächst die Reaktionsordnung ermittelt werden. Der Reaktionsmechanismus und die Reaktionsordnung von DMAP-katalysierten Reaktionen sind für homogene Reaktionen gut untersucht (siehe auch Kapitel 6.3).<sup>[74,75]</sup> Für die Reaktion mit immobilisiertem DMAP muss trotzdem die Reaktionsordnung überprüft werden, da es durch die Fixierung

des Katalysators und die andere Reaktionsumgebung zu Änderungen im Reaktionsablauf kommen kann. Um die Reaktionsordnung zu bestimmen, wurde die Methode der Anfangsgeschwindigkeiten genutzt. Dabei wird die Reaktionsgeschwindigkeit zu Beginn der Reaktion gemessen, wenn eventuelle Rück- oder Weiterreaktionen noch keinen signifikanten Einfluss haben. Die Reaktionsführung im kontinuierlichen Fluss bietet die Möglichkeit, durch die Steuerung der Flussrate die Kontaktzeit mit dem Katalysator und somit die Reaktionszeit sehr präzise zu steuern. Anders als in einem Batch-Reaktor ist es problemlos möglich, auch ohne eine automatisierte Probennahme Reaktionszeiten von unter drei Sekunden zu untersuchen. Die Reaktionszeit ergibt sich dabei aus der Flussrate und dem Leervolumen des Reaktors. In diesem Fall entspricht das Leervolumen der Porosität des Monolithen.

$$t_{\text{Reaktion}} = \frac{V_{\text{leer}}}{F} = \frac{(V_{\text{makro}} + V_{\text{meso}}) \cdot m_{\text{Reaktor}}}{F} \quad \text{Formel 7.8}$$

$t_{\text{Reaktion}}$	Reaktionszeit
$V_{\text{leer}}$	Leervolumen des Reaktors
$V_{\text{makro}}$	Makroporenvolumen
$V_{\text{meso}}$	Mesoporenvolumen
$m_{\text{Reaktor}}$	Menge des Katalysatormaterials
$F$	Flussrate

Zur Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeit wurde die Reaktion in einem Zeitraum von 2,4 bis 40 s beobachtet, für die Auswertung wurden aber lediglich Reaktionszeiten unter 11 s verwendet, um die Anfangsgeschwindigkeit der Reaktion zu ermitteln. Nach jeder Flussratenänderung musste zunächst abgewartet werden, bis sich die Reaktion auf den neuen stationären Zustand eingestellt hat. Für die beiden Edukte 1-Phenylethanol und Essigsäureanhydrid wurden Konzentrationsreihen getestet, um die Reaktionsordnung in Bezug auf dieses Edukt zu ermitteln (Abbildung 7.14, Abbildung 7.15).

Für beide Edukte führt eine Erhöhung der Konzentration zu einer Veränderung der Reaktionsgeschwindigkeit. Um dies zu quantifizieren, wird die Anfangsgeschwindigkeit  $v$  in Bezug zu den Konzentrationen und Reaktionsordnungen gesetzt.

$$v = \frac{dc(\text{PEA})}{dt} = k \cdot c_t(\text{PE})^a \cdot c_t(\text{Ac}_2\text{O})^b \quad \text{Formel 7.9}$$

$v$	Reaktionsgeschwindigkeit
$k$	Geschwindigkeitskonstante
$c_t(\text{PE})$	Konzentration von Phenylethanol

$c_t(\text{Ac}_2\text{O})$       Konzentration von Essigsäureanhydrid  
 $a, b$               Reaktionsordnungen in Bezug auf PE und  $\text{Ac}_2\text{O}$

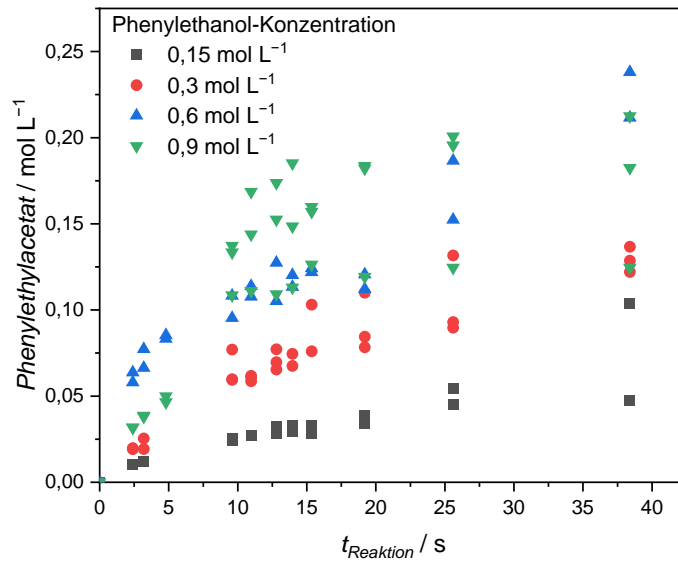


Abbildung 7.14: Konzentrationsexperimente mit verschiedenen Mengen an 1-Phenylethanol.

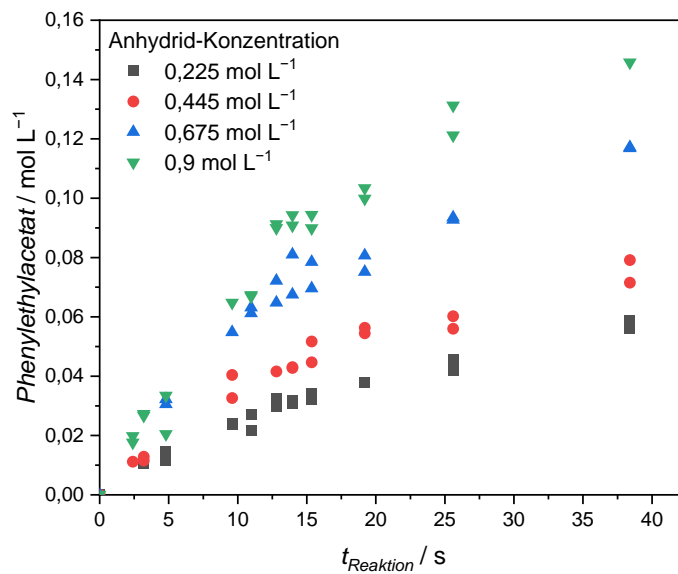


Abbildung 7.15: Konzentrationsexperimente mit verschiedenen Mengen an Essigsäureanhydrid.

Durch die konstante Konzentration des jeweils anderen Edukts und Logarithmieren ergibt sich folgender Zusammenhang:

$$\ln v = \ln k' \cdot a \cdot \ln c_t(\text{PE}) \quad \text{Formel 7.10}$$

Die Reaktionsordnung kann somit aus der Steigung einer an die Messpunkte angelegten Gerade bestimmt werden.

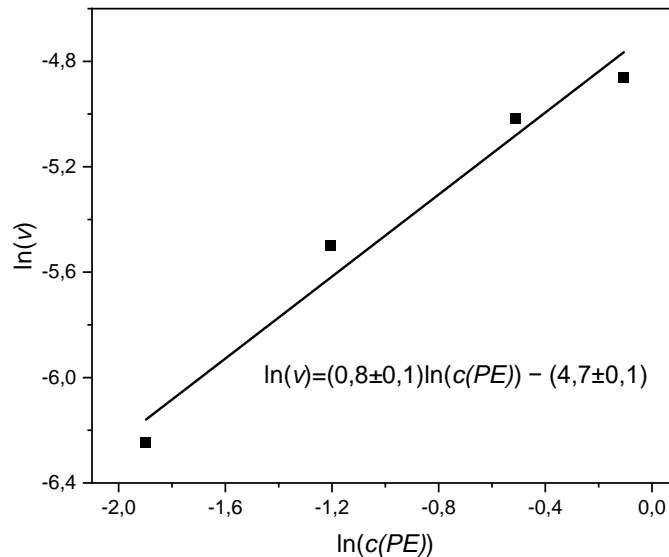


Abbildung 7.16: Korrelation zwischen Anfangsgeschwindigkeit der Reaktion und Konzentration von 1-Phenylethanol.

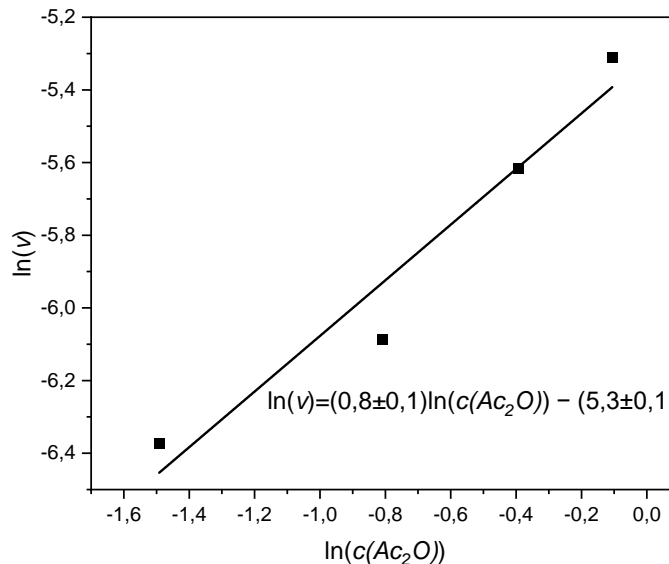


Abbildung 7.17: Korrelation zwischen Anfangsgeschwindigkeit der Reaktion und Konzentration von Essigsäureanhydrid.

Die Abweichung der Steigung von einer geradzahligem Reaktionsordnung ist vermutlich auf Messungenauigkeiten zurückzuführen. Eine Messung *in-line*, also ein direkt an den Reaktor angeschlossener Analysator, könnte die Qualität der Daten gegebenenfalls verbessern.

Für beide Edukte ergibt sich, wie auch in der homogenen Reaktion, eine Reaktionsordnung von eins. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion folgt somit einer Kinetik zweiter Ordnung. Zu beachten ist, dass die Konzentration des Katalysators DMAP außer Acht gelassen wurde. Da im Reaktor lokal eine sehr hohe DMAP-Konzentration vorliegt, wurde diese als im großen Überschuss betrachtet.

Ausgehend von dieser Information kann nun mit der Arrhenius-Gleichung über den Einfluss der Temperatur auf den Wert der Geschwindigkeitskonstante die Aktivierungsenergie des geschwindigkeitsbestimmenden Schritts ermittelt werden.

$$k = A \cdot e^{-\frac{E_a}{R \cdot T}} \quad \text{Formel 7.11}$$

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{R} \cdot \frac{1}{T} \quad \text{Formel 7.12}$$

- $A$  Präexponentieller Faktor
- $E_a$  Aktivierungsenergie
- $R$  allgemeine Gaskonstante
- $T$  Temperatur

Durch Auftragung der logarithmierten Geschwindigkeitskonstante gegen die reziproke Temperatur kann aus der Steigung der angelegten Gerade die Aktivierungsenergie abgeleitet werden. Nicht alle Reaktionen folgen hier einem linearen Zusammenhang, vor allem bei komplexen Reaktionsmechanismen, wie sie beispielsweise Enzymreaktionen oder Kettenreaktionen aufweisen. Da die Werte in dieser Messreihe trotz ihrer Streuung einem linearen Zusammenhang folgen, ist davon auszugehen, dass sich der Arrhenius-Zusammenhang für diesen Fall anwenden lässt.

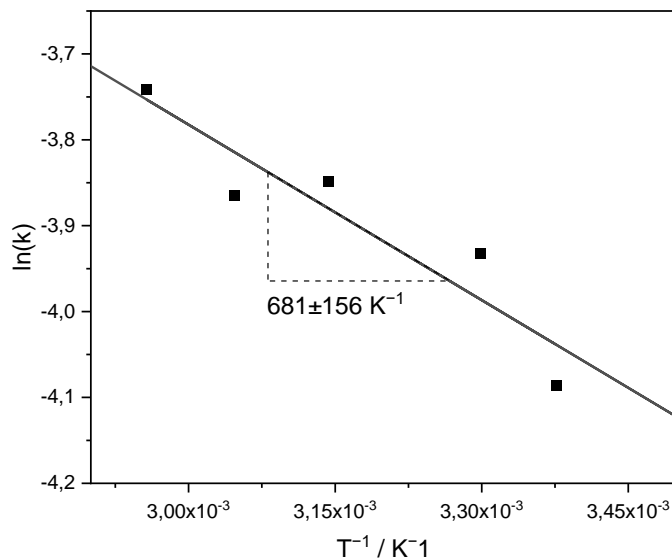


Abbildung 7.18: Linearisierter Arrhenius-Plot zur Bestimmung der Aktivierungsenergie.

Aus dieser Auftragung ergibt sich eine Aktivierungsenergie von  $5,7 \pm 1,3 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Dieser Wert ist deutlich kleiner als erwartet: Reaktionen weisen meist Aktivierungsenergien zwischen 30 und 100  $\text{kJ mol}^{-1}$  auf.<sup>[151]</sup>

Eine mögliche Begründung findet sich im ersten Teilschritt der Reaktion: Essigsäureanhydrid bildet mit DMAP ein Acylpyridinium-Kation. Wenn dieser erste Schritt exotherm verläuft, wird die beobachtete Aktivierungsenergie  $E_{a,obs}$  kleiner sein als die tatsächliche Aktivierungsenergie  $E_{a,2}$  des geschwindigkeitsbestimmenden Schritts (Abbildung 7.19).

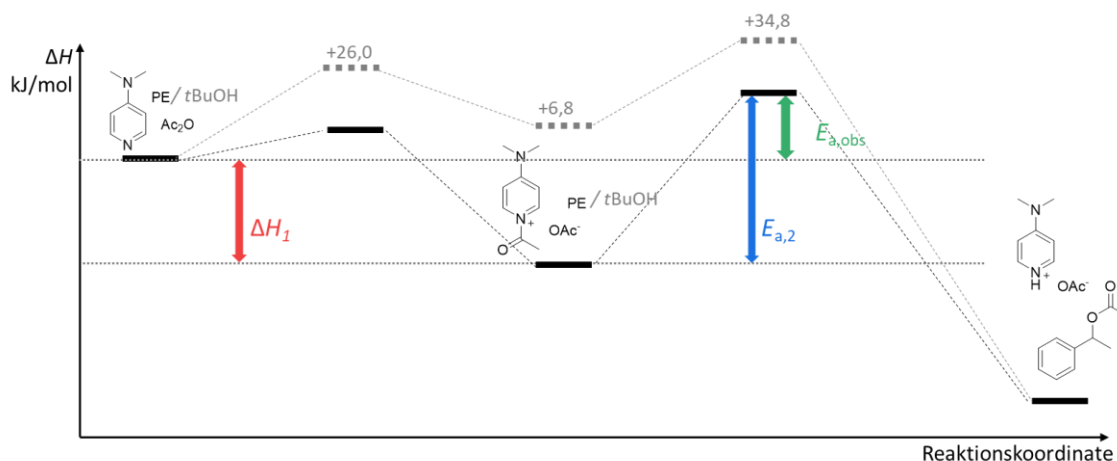


Abbildung 7.19: Reaktionsschema zur Erklärung der unerwartet niedrigen gemessenen Aktivierungsenergie  $E_{a,obs}$ . Das Diagramm ist nicht maßstabsgetreu und bildet keine tatsächlichen Werte von  $\Delta H$  ab. Die DFT-Berechnungen (grau, B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31G(d) level of theory) wurden aus XU ET AL.<sup>[74]</sup> entnommen.

Die beiden Aktivierungsenergien  $E_{a,obs}$  und  $E_{a,2}$  stehen über die Enthalpie der Acylpyridiniumkation-Bildung in Zusammenhang:

$$E_{a,obs} = E_{a,2} + \Delta H_1 \quad \text{Formel 7.13}$$

DFT-Berechnungen von XU ET AL. (B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31G(d) level of theory) ergeben ein ähnliches Energiediagramm (Abbildung 7.19, in grau), allerdings unterscheiden sich die berechneten energetischen Lagen deutlich von der ermittelten Aktivierungsenergie.<sup>[74]</sup> Vor allem der berechnete  $\Delta H_1$ -Wert von + (!) 6,8 kJ mol<sup>-1</sup> widerspricht auf den ersten Blick der hier dargestellten Theorie. Allerdings lassen sich diese Werte nur begrenzt auf diesen Versuchsaufbau übertragen, denn die Berechnungen von XU ET AL. beziehen sich auf eine homogene Gasphasenreaktion ohne Lösungsmittel und es wird der sterisch gehinderte Alkohol *tert*-Butanol als Edukt verwendet, während in dem hier verwendeten Versuchsaufbau 1-Phenylethanol in einer Umgebung aus polarer SiO<sub>2</sub>-Oberfläche und apolarem Lösungsmittel vorliegt. Toluol als unpolares Lösungsmittel begünstigt die Ionenpaarbildung, daher ist gut vorstellbar, dass das Intermediat durch die spezielle Umgebung in seiner energetischen Lage deutlich beeinflusst wird.<sup>[152]</sup>



Auch wenn es sich bei den hier betrachteten Daten nur um eine einzelne Messreihe handelt, die durch die Art der Aliquotentnahme sicherlich fehlerbehaftet ist, zeigt das Experiment, dass mit kontinuierlichen Flussreaktoren kinetische Untersuchungen schnell und unkompliziert durchzuführen sind. Die präzise Steuerung der Reaktionszeit, auch im Sekundenbereich, ermöglicht die Messung der Anfangsgeschwindigkeit einer Reaktion und durch den kontinuierlichen Betrieb lassen sich verschiedene Reaktionszeiten, Konzentrationen und Temperaturen ohne Unterbrechungen untersuchen. Durch wenige Experimente finden sich dadurch Anhaltspunkte für interessante Aspekte der heterogenen Organokatalyse, wie in diesem Fall die Veränderung der energetischen Lage eines Intermediats.

#### **7.1.6 Einfluss der Mesoporengröße des Trägermaterials auf die Katalyse**

Obwohl poröses SiO<sub>2</sub> ein verbreitetes Trägermaterial für immobilisierte Organokatalysatoren ist (siehe Kapitel 6.1.1), gibt es nur wenige Untersuchungen zum Einfluss der Porengröße auf die katalytische Aktivität.<sup>[153–155]</sup> Da bei HPLC-Materialien jedoch der Grundsatz gilt, dass für eine gute Trennleistung die Pore einen etwa zehnmal größeren Durchmesser haben sollte als das Molekül, ist es naheliegend, dass sich auch bei Katalyseanwendungen die für die Reaktion optimale Porengröße mit der Eduktgröße ändert.<sup>[156]</sup> Daher wurden drei Materialien mit verschiedenen Mesoporengrößen in der Reaktion mit zwei Edukten untersucht. Neben den aus den vorherigen Abschnitten bekannten Partikeln mit einem Porendurchmesser von durchschnittlich 10 nm wurden Partikel mit einem Porendurchmesser von 6 bzw. 30 nm mit DMAP funktionalisiert, um durch Vergleich der katalytischen Performance Rückschlüsse auf die Rolle der Mesoporengröße ziehen zu können. Während eine kleinere Porengröße zu einer größeren Oberfläche für die Immobilisierung des Katalysators führt, kann die Diffusion der Edukte innerhalb des Mesoporenraums durch zu kleine Verbindungsporen behindert werden.

Die Partikel mit den größten Poren (30 nm) besitzen die kleinste BET-Oberfläche (100 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>), was der limitierende Faktor für die Immobilisierung ist. Bei diesem Material konnte eine Beladung von maximal 0,2 mmol g<sup>-1</sup> Katalysator erzielt werden, weshalb die anderen Materialien (10 nm, 340 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup> und 6 nm, 670 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>) mit ebendieser Beladung versehen wurden.

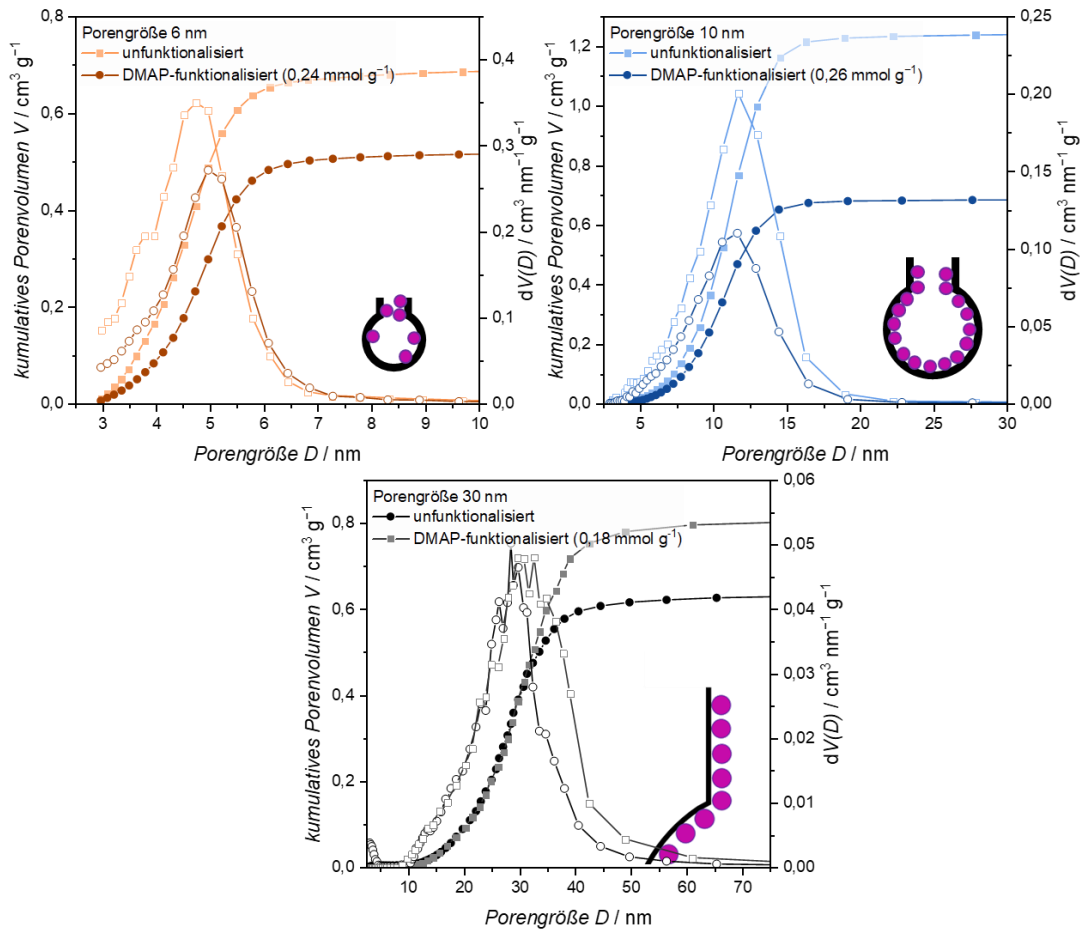


Abbildung 7.20: Porengrößenverteilung der unfunktionalisierten und DMAP-funktionalisierten Partikel unterschiedlicher Porengröße (6, 10, 30 nm) mit Skizze zur Belegung des Porenraums mit Katalysator.

Abbildung 7.20 zeigt die aus der Stickstoff-Physisorption erhaltenen Porengrößenverteilungen der Materialien. Die bezeichnenden Porengrößen beziehen sich auf die jeweilige Herstellerangabe. Bei den Partikeln der kleinsten Porengröße ist eine Verschiebung zu größeren Werten zu beobachten, die vermutlich von der Blockierung der kleinsten Poren durch Katalysator herrührt. Dies bestätigt sich auch in der deutlichen Abnahme des Mesoporenvolumens. Im 10 nm porösen Material verkleinert sich die durchschnittliche Porengröße um drei Nanometer, weil die Oberflächenfunktionalisierung innerhalb der Mesoporen zu einer Verringerung des freien Porenraums führt. Auch im 30 nm Material verschiebt sich die durchschnittliche Porengröße zu kleineren Werten.

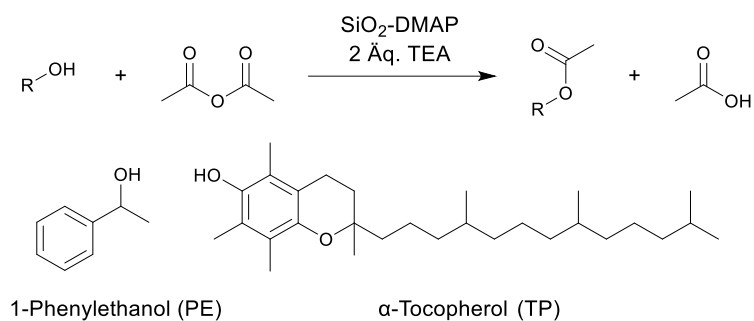


Abbildung 7.21: Veresterung von 1-Phenylethanol und α-Tocopherol mit DMAP-funktionalisierten Partikeln.

Die drei Materialien wurden in Säulen gepackt und zur Veresterung verschiedener Edukte eingesetzt (Abbildung 7.21): neben dem aus Kapitel 7.1.4 bekannten Phenylethanol wurde α-Tocopherol verwendet (zu α-Tocopherol bzw. α-Tocopherylacetat siehe auch Kapitel 6.3.1). Besonders α-Tocopherol ist durch die lange Alkylkette ein raumforderndes Edukt mit einem Durchmesser von etwa 1 nm<sup>[157]</sup>, weswegen der größte Effekt von unterschiedlichen Porengrößen erwartet wurde.

Für die Veresterung von α-Tocopherol konnte in homogenen Experimenten im Lösungsmittel Toluol kein zufriedenstellender Umsatz erreicht werden, daher musste von den Parametern der Phenylethanol-Veresterung abgewichen werden. In Anlehnung an ZHANG ET AL. bzw. CHEN ET AL. wurde deshalb ein Gemisch aus Hexan und Aceton getestet, der größte Umsatz wurde jedoch mit Dichlormethan als Lösungsmittel erzielt (Tabelle 7.6).<sup>[104,105]</sup>

Tabelle 7.6: Veresterung von α-Tocopherol (0,02 M) zu α-Tocopherolacetat mit Essigsäureanhydrid (2 Äq.) mit DMAP (1 %) in verschiedenen Lösungsmitteln.

Lösungsmittel	Zeit	Umsatz
4:1 Hexan:Aceton	30 min	16 %
	2 h	17 %
Toluol	30 min	37 %
	2 h	48 %
Dichlormethan	30 min	88 %
	2 h	94 %

Die gepackten Säulen wurden unter den jeweiligen Bedingungen zur Veresterung der beiden Alkohole eingesetzt. Um die Daten trotz der leicht unterschiedlichen Beladungen gut miteinander vergleichen zu können, werden die Ergebnisse in Form der TOF dargestellt, bei der die Katalysatormenge eingeht (Abbildung 7.22, siehe auch Kapitel 7.1.4).

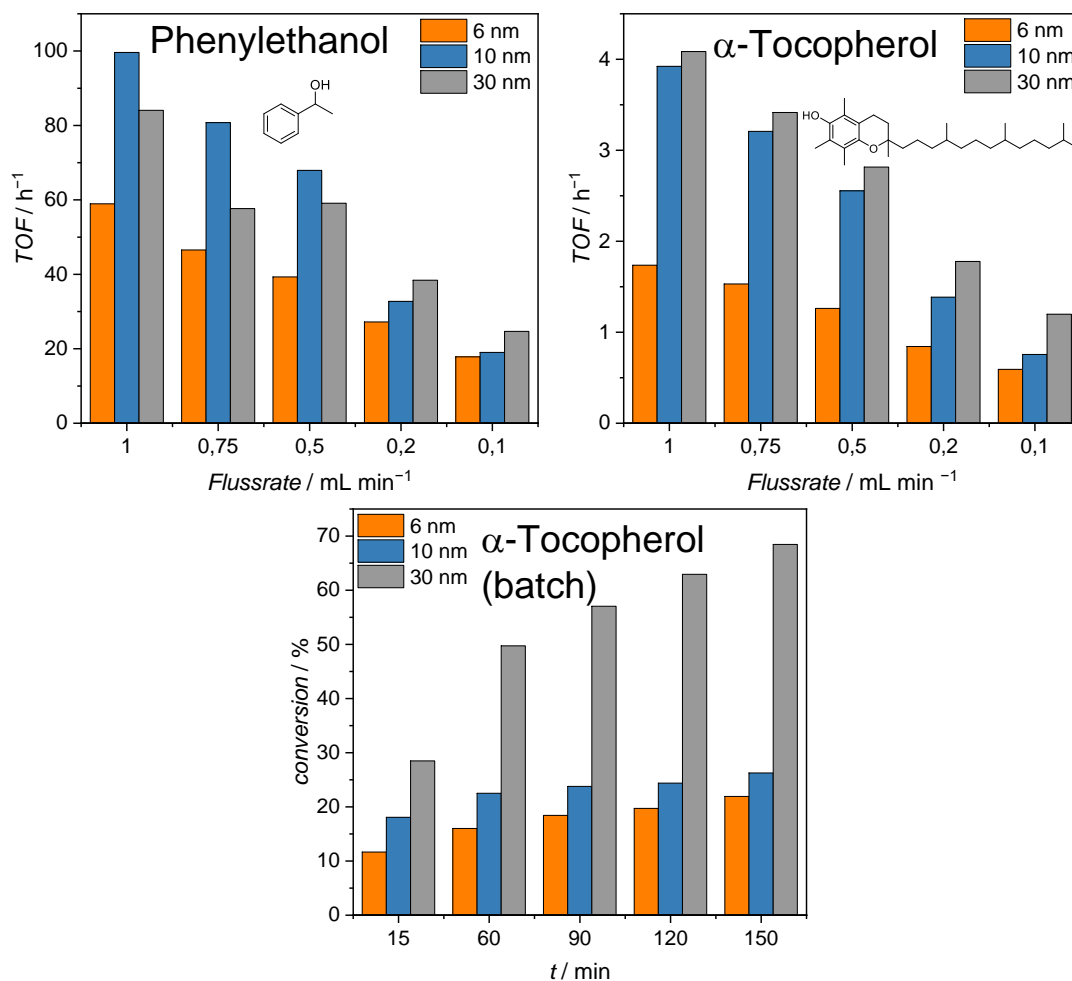


Abbildung 7.22: TOF für die Veresterung von 1-Phenylethanol (o. links) und  $\alpha$ -Tocopherol (o. rechts) durch DMAP-funktionalisierte Partikel im kontinuierlichen Fluss, außerdem Umsatz der Veresterung von  $\alpha$ -Tocopherol durch DMAP-funktionalisierte Partikel im Kolben (unten).

An den Absolutwerten der TOF lässt sich ablesen, dass bei der Veresterung von Phenylethanol eine deutlich höhere Produktivität erreicht wird; die TOF-Werte sind hier um etwa Faktor fünfundzwanzig höher als bei der Reaktion mit  $\alpha$ -Tocopherol. Da in homogenen Tests beide Edukte schnell reagieren, ist offensichtlich, dass bei allen drei Porengrößen die Diffusion von  $\alpha$ -Tocopherol in die Poren und innerhalb des Porenraums gegenüber Phenylethanol deutlich gehemmt ist.

Vergleicht man die drei Materialien untereinander, führen 10 nm Poren bei Phenylethanol insgesamt zu der höchsten Effizienz, gefolgt von den 30 nm Poren. Der Unterschied verringert sich bei kleineren Flussraten und kehrt sich schließlich unterhalb von 0,2 mL min<sup>-1</sup> um. Unabhängig von der Flussrate zeigt das 6 nm Material die geringste TOF, selbst für ein relativ kleines Molekül wie Phenylethanol ist diese Porengröße also zu klein für eine effiziente Diffusion zur Oberfläche. Dementsprechend zeigt auch  $\alpha$ -Tocopherol die geringste TOF bei 6 nm Porengröße. Im Gegensatz zu Phenylethanol

zeigt die größte Porengröße unabhängig von der Flussrate die höchste TOF; bei niedrigen Flussraten wird der Performance-Unterschied zu den 10 nm Poren etwas deutlicher.

Für beide Edukte wird die TOF des Materials mit den größten Mesoporen im Vergleich zu den anderen Materialien besser, je langsamer die Flussrate ist. Durch die längere Kontaktzeit spielt die Diffusion in die Mesoporen eine wichtigere Rolle und die größeren, leichter zugänglichen Poren eine größere erreichbare Katalysatoroberfläche generieren.

Es ist zwar verständlich, dass eine 6 nm große Pore zu klein für einen effizienten Stofftransport eines 1 nm großen Edukts ist, die Experimente zeigten allerdings auch einen signifikanten Unterschied zwischen 10 und 30 nm großen Mesoporen. Für die Diffusion in einem vernetzten Porensystem ist allerdings nicht nur die Porengröße selbst relevant, sondern auch die Erreichbarkeit über andere Poren. Dafür lohnt sich ein genauerer Blick auf die Porengrößenverteilungen aus Adsorption und Desorption, um Hinweise auf *pore-blocking* zu erhalten. Ist die Größenverteilung aus dem Desorptionsast gegenüber der des Adsorptionsasts zu kleineren Porengrößen verschoben, ist dies ein Hinweis darauf, dass größere Poren nur durch kleinere Poren(eingänge) erreicht werden können.<sup>[145,158]</sup>

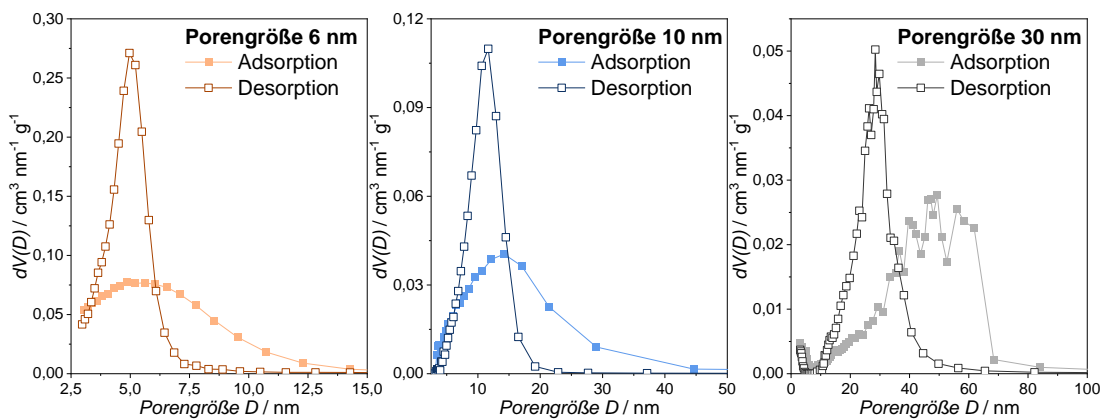


Abbildung 7.23: Porengrößenverteilung der drei Materialien aus Adsorptions- und Desorptionsast der Hysterese (der Adsorptionsast ist wegen der Verwendung des BJH-Modells nicht aussagekräftig).

Bei den hier verwendeten Materialien gestaltet sich die Auswertung jedoch schwierig, denn wie schon in Kapitel 7.1.2 beschrieben, liefert die NLDFT-Analyse keine zufriedenstellende Modellierung für niedrige Relativdrücke, für sehr kleine Mesoporen kann also keine belastbare Aussage getroffen werden. In der BJH-Methode hingegen wird ein Gleichgewichtszustand angenommen, was während der Adsorption nicht der Fall ist. Die gezeigte Abbildung verwendet die BJH-Methode, es ist allerdings zu beachten, dass die aus dem Adsorptionsast der Isotherme abgeleitete Porengrößenverteilung keinesfalls eine exakte Angabe ist und keinerlei quantitative Aussagen zulässt; sie wird nur gezeigt,

um eine Vergleichsgröße betrachten zu können und ein grobes Bild der Porosität zu entwickeln (NLDFT-Auswertung siehe Anhang).

Für alle Materialien zeigt sich, dass es große Poren oberhalb des Modalwerts gibt, die nur durch deutlich kleinere Poren(eingänge) erreichbar sind (Abbildung 7.23): Im „6 nm-Material“ können Mesoporen über 7,5 nm nur über kleinere Poren erreicht werden. Derselbe Effekt lässt sich für Poren größer als 15 nm im „10 nm-Material“ und für Poren größer als 40 nm im „30 nm-Material“ feststellen (die Auswertung mittels NLDFT zeigt für das 30 nm-Material kein Pore-Blocking). Dieses Ergebnis ist im Hinblick auf die katalytische Leistung wichtig, da die relevante Mesoporengröße die Halsgröße ist, die die größeren Mesoporen verbindet und somit den diffusiven Transport von Edukten und Produkten durch den Mesoporenraum limitiert.

Um den Einfluss der Reaktionsführung im kontinuierlichen Fluss auf die erhaltenen Daten zu untersuchen, wurde ein vergleichendes Experiment in einem Rundkolben durchgeführt.

Abbildung 7.22 (unten) zeigt die Veresterung von  $\alpha$ -Tocopherol, bei der das Katalysatormaterial mit den Reagenzien in einem Kolben gerührt wurde. Hier sind die 30 nm Poren den beiden kleineren Porengrößen deutlich überlegen, was sich in einem 2,5-fach höheren Umsatz nach 150 Minuten zeigt. Da das Material nicht aktiv von der Reaktionslösung durchströmt wird, muss sämtlicher Stofftransport in die Poren über passive Diffusion geschehen. Sowohl die 6 nm als auch die 10 nm Poren sind offensichtlich zu klein für einen effizienten Stofftransport ins Innere der Poren und es ist wahrscheinlich, dass die Katalyse nur an der Außenseite der porösen Partikel stattfindet; entweder, weil die Poren generell unzugänglich sind oder sie durch Edukte oder Produkte blockiert werden, die sich im Inneren der Pore festgesetzt haben. Dies führt zu niedrigen Umsätzen bei 6 und 10 nm Porengröße, während 30 nm Poren die Teilnahme der gesamten Oberfläche an der Reaktion ermöglichen.

Obwohl eine kleinere Porengröße zu einer höheren Oberfläche (und damit mehr Platz für die Immobilisation von Katalysatormolekülen) führt, wird diese Oberfläche durch die Diffusionslimitierungen der Edukte nicht effizient genutzt; die größten Poren zeigten aufgrund ihrer guten Zugänglichkeit die höchsten TOF-Werte für die Veresterung von  $\alpha$ -Tocopherol. In der Reaktionsführung im kontinuierlichen Fluss wird dieser Effekt teilweise durch das aktive Durchströmen der Partikel maskiert. Die Reaktionsführung im kontinuierlichen Fluss bringt also nicht nur die in Kapitel 6 erläuterten Vorteile, sondern wirkt auch vorteilhaft auf die Performance von nicht optimal zugänglichen Materialien.

### 7.1.7 Charakterisierung der Monolithe mit ToF-SIMS

Die Katalysatorbeladung der funktionalisierten Monolithe wurde in den vorherigen Abschnitten über die Elementaranalyse bestimmt und zusätzlich durch Physisorptions- und IR-Messungen bestätigt. Dabei wurden meist drei Teilstücke separat analysiert, indem der Monolith zersägt und das Material ausgekratzt wurde. Zeigten alle Teilstücke ähnliche Analyseergebnisse, wurde die Funktionalisierung als homogen bezeichnet. Allerdings erlaubt diese Methode keine Aussage über die radiale Verteilung des Katalysators im Material. Hierfür sind verschiedene Szenarien vorstellbar, beispielsweise eine homogene Verteilung über den gesamten Querschnitt, ein Konzentrationsgradient zwischen äußerem und innerem Material, oder eine Kanalbildung, bei der sich an einigen Stellen die gesamte Katalysatormenge befindet und das restliche Material nicht an der Reaktion beteiligt ist (Abbildung 7.24).

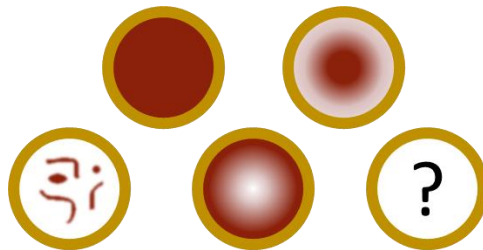


Abbildung 7.24: Hypothesen zur radialen Verteilung des Katalysators (rot) innerhalb eines funktionalisierten Monoliths (weiß: SiO<sub>2</sub>, braun: PEEK-Ummantelung).

Ein Ansatz, um radial orts aufgelöste Informationen zu erhalten, ist der Einsatz der Sekundärionen-Massenspektrometrie (siehe Kapitel 6.5). Dabei kann der Monolith in Scheiben geschnitten, oder durch einen Längsschnitt halbiert werden. Bei letzterem kann zusätzlich zur radialen Verteilung auch die longitudinale Verteilung detailliert erfasst werden, deshalb wurde zunächst eine Halterung entwickelt, die die Fixierung von Monolith-Längsschnitten auf den eigentlichen Probenträgern des Geräts (TOF 5 der Firma IONTOF) ermöglichte.

In Zusammenarbeit mit der feinmechanischen Werkstatt wurde folgendes Verfahren zur Probenpräparation entwickelt und durchgeführt (Abbildung 7.25): Für die Messungen wurden DMAP-funktionalisierte Monolithe mit einer Katalysatorbeladung von 0,5 mmol g<sup>-1</sup> verwendet. Der Monolith wurde an drei Stellen angebohrt und mit Metallstiften in einer Halterung fixiert (a). Anschließend wurde Material abgetragen, bis ein zufriedenstellender Querschnitt erreicht war (b). Durch die Fixierung während der Anfertigung des Schnitts wurde eine ebene Schnittfläche erhalten. Der Monolithschnitt konnte nun in eine Halterung geschoben werden, deren Vertiefungen etwas mehr als halbkreisförmig und gerade so groß wie der Durchmesser des Monoliths waren (c). Auf

diese Art schließt der Probenträger plan mit der Oberfläche ab, der Messkopf kann also ausreichend nah an die Probe herangeführt werden.

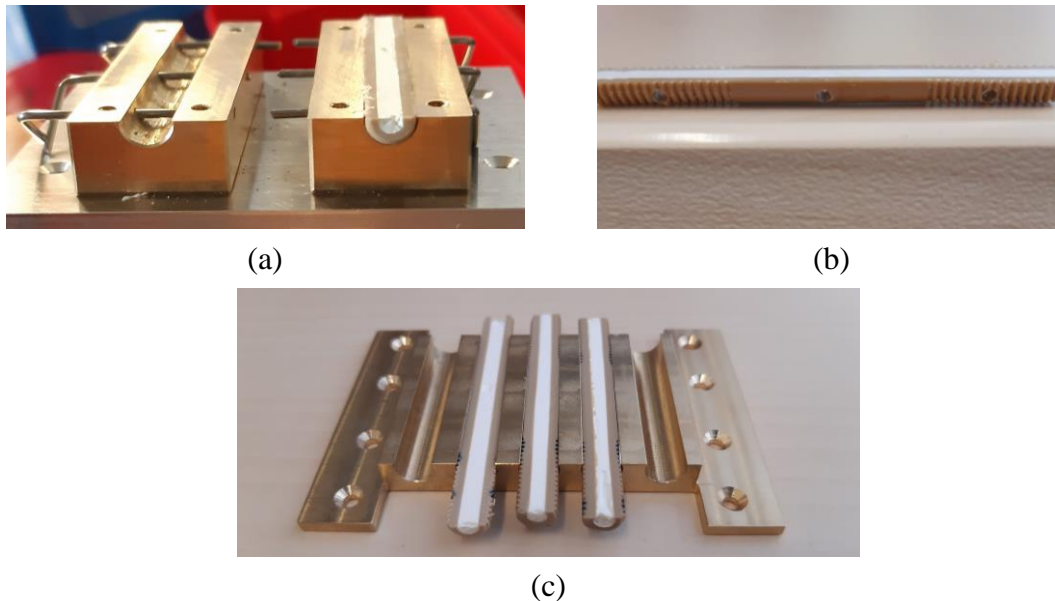


Abbildung 7.25: Probenhalterung zum Anfertigen der Schnitte (a), Längsschnitt eines Monoliths (b) und Probenhalterung für SIMS-Messungen (c).

Im Idealfall erhält man dadurch eine absolut waagrechte Oberfläche. In der Praxis traten bei vielen Monolithen nach Lösen der Metallstab-Fixierung Spannungsrisse, Splintern oder Verformungen auf. Da das PEEK an die Silicastäbe angepresst bzw. -geschmolzen wird, sind die fertigen Monolithreaktoren nicht perfekt zylinderförmig und weisen eine gewisse Eigenspannung auf. Durch die Fixierung über Metallstäbe werden sie in eine starre Zylinderform gebracht – werden die Stäbe entfernt, schnellen die Monolithe in ihre ursprüngliche Form zurück. Da an einer Seite das stützende PEEK entfernt wurde, kommt es dabei zu Spannungsrisen. An Abbruchkanten und Rissen liegt die Probe nicht mehr im Fokus des Ionenstrahls, wodurch an dieser Stelle kein Signal detektiert werden kann (Abbildung 7.26).

Trotz dieser Problematik wurden einige Messungen mit diesem Setup durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, dass eine kontinuierliche Aufnahme der gesamten Schnittfläche nicht möglich war. Um eine gute Ionenausbeute zu erhalten, muss der Ionenstrahl optimal auf die Probe fokussiert sein; durch Materialrisse, Schleifspuren und der Abweichung von der optimalen Zylinderform musste der Ionenstrahl jedoch für jeden Messpunkt neu fokussiert werden. Da die Proben aus nichtleitendem Polymer und  $\text{SiO}_2$  bestehen, erschwerten zusätzlich Aufladungseffekte die Messung. Der Randbereich, ab etwa 0,3 mm Entfernung zur PEEK-Ummantelung, konnte mit dieser Methode nicht mehr untersucht werden, da sich die Proben in diesem Bereich zu stark aufluden.



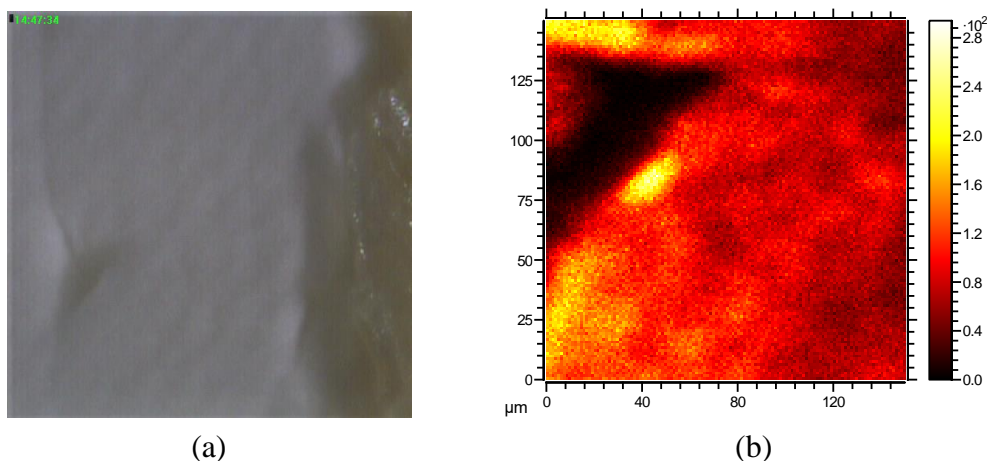


Abbildung 7.26: Spannungsriss auf der Oberfläche eines Monoliths: Fotografie ((a), ca.  $1 \text{ mm}^2$ ) und Intensität des resultierenden Messsignals ((b), Totalionenbild,  $150 \times 150 \mu\text{m}^2$ , Skalierung = Zählrate).

Da keine großflächige Messung möglich war, wurden die weiteren Messungen mit Querschnitten durchgeführt, die auf einem Backmount-Probenhalter befestigt waren. Bei dieser Art von Probenhalter wird die Probe von unten an der Halterung fixiert und durch Aussparungen im Probenhalter gemessen. Durch die Kontaktierung der Probe über den Probenhalter waren geringere Aufladungseffekte zu erwarten, außerdem besteht bei diesem Messaufbau kein Risiko, mit dem Messkopf die Probe zu berühren. Eine Einteilung in Quer- statt Längsschnitte bedeutet zudem einen geringeren Aufwand bei der Probenpräparation und weniger Ausschuss durch zersprungene oder gerissene Proben. Allerdings können Informationen über die radiale Verteilung des Katalysators im Monolith nur an den festgelegten Schnittpunkten gewonnen werden.

Die aufgenommenen Spektren zeigen eine Vielzahl organischer Fragmente, außerdem  $\text{SiO}_2$ -typische Signale wie  $\text{Si}^+$  und  $\text{SiOH}^+$  und Alkalimetalle in Form von  $\text{Na}^+$  und  $\text{K}^+$ . Kleinere organische Fragmente wie  $\text{C}_2\text{H}_5^+$  oder  $\text{CNH}_4^+$  können nicht eindeutig dem Katalysatormotiv zugeordnet werden, da auch das Molekülion des Triethylamins ( $\text{C}_6\text{H}_{16}\text{N}^+$ ) prominent in den Spektren auftritt. Durch das Spülen des Monoliths nach der Funktionalisierung konnte das Triethylamin offenbar nicht vollständig entfernt werden. Für die katalysierten Reaktionen hat dies keine Auswirkung, da dort ebenfalls Triethylamin zugegeben wird, aber die Anwesenheit der Base macht eine Zuordnung der kleinen Kohlenstoff-Stickstoff-Fragmente zum Katalysator unmöglich. Auch wenn es sich vermutlich nur um eine kleine Verunreinigung handelt, tritt das Triethylamin in den Spektren sehr deutlich zu Tage. Das liegt daran, dass es im Gegensatz zum Katalysator nicht kovalent an die Oberfläche gebunden ist, sondern nur durch polare Wechselwirkungen anhaftet und damit vom eintreffenden Ionenstrahl leichter abgelöst wird.

Um aus den erhaltenen Spektren die relevanten Signale zu extrahieren, wurde die statistische Analysefunktion der Gerätesoftware SurfaceLab 7.2 verwendet. Zunächst wurde eine Messung verwendet, bei der eine mit bloßem Auge erkennbare PEEK-Verunreinigung vorlag, um auch deren charakteristische Signale zu erhalten (Abbildung 7.27). Durch das Zersägen der Probe wird zuweilen PEEK vom Rand der Probe in den Silicakern verschleppt, deshalb ist es für eine aussagekräftige Interpretation der Daten wichtig, diese Stellen zu erkennen und nicht als Funktionalisierungslücken fehlzuinterpretieren.

Mit Hilfe der *Principle Component Analysis*, einem statistischen Verfahren um große Datenmengen zu vereinfachen, wurden drei relevante Unterteilungen (sogenannte *Faktoren*) erhalten, die jeweils positive oder negative Korrelation mit verschiedenen Massesignalen enthalten (Abbildung 7.27 rechts und Abbildung 7.28).

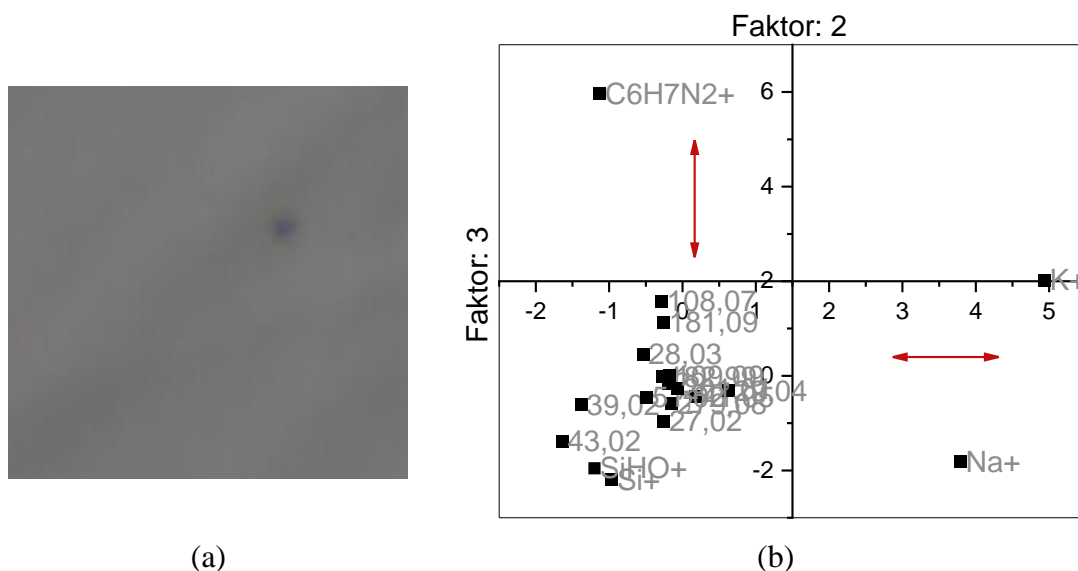


Abbildung 7.27: Fotografie des Probenausschnitts mit PEEK-Verunreinigung (a) und Korrelationen der Signale (b) untereinander.

Während Faktor 1 keine eindeutig signifikanten Informationen enthält, zeigt Faktor 2 eine deutliche Korrelation zu  $Na^+$  und  $K^+$ . In der bildlichen Auftragung der Faktoren wird klar, dass es sich dabei um charakteristische Signale der PEEK-Verunreinigung handelt. Die Alkalimetallionen sind vermutlich Rückstände der PEEK-Herstellung aus Hydrochinonsalzen.<sup>[159]</sup> Faktor 3 separiert das Signal bei 107,06  $m/z$  deutlich von anderen Signalen. Dabei handelt es sich um  $C_6H_7N_2^+$ , ein Fragment des Katalysatormotivs, das sich auch in Referenzmessungen des nicht immobilisierten Katalysators findet.

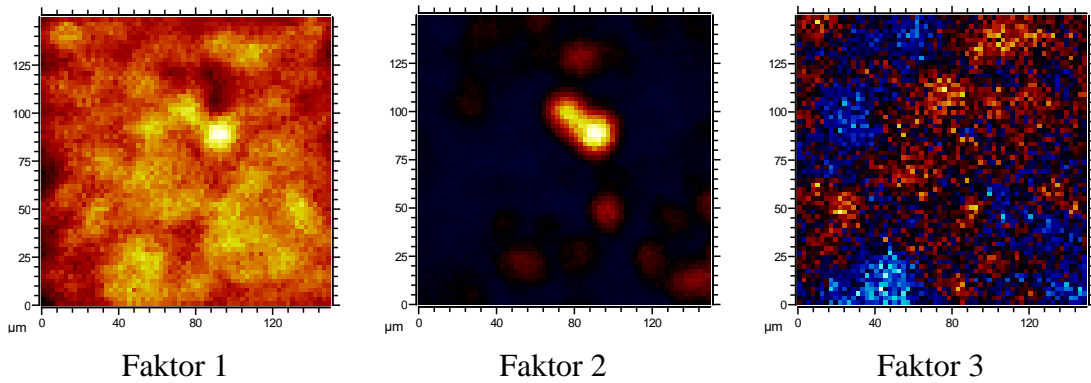


Abbildung 7.28: Durch die Principle Component Analysis der Software SurfaceLab 7.2 erhaltene Faktoren. Rot/gelb bedeutet positive Korrelation, blau/weiß negative.

Die Massen 109,07 ( $C_6H_7N_2^+$ ) und 181,07 ( $C_9H_{13}N_2O_2^+$ ) wurden unabhängig von der statistischen Analyse ebenfalls als Fragmente des Katalysators identifiziert,  $C_6H_7N_2^+$  hat jedoch die mit Abstand höchste Intensität und wurde deshalb zur Auswertung der Messungen verwendet. Abbildung 7.29 zeigt, dass die Struktur aus Faktor 3 sich in der Auftragung zu  $C_6H_7N_2^+$  widerspiegelt (zur Verdeutlichung der Struktur wurde im mittleren Bild der Minimalwert der Anzeige erhöht). Dabei handelt es sich jedoch nicht um tatsächliche Fluktuationen der Katalysatorbelegung des Materials; die Überlagerung mit dem charakteristischen PEEK-Signal  $Na^+$  (Abbildung 7.29c) zeigt, dass es sich bei den Stellen geringerer Intensität um PEEK-Verschleppungen handelt, die an dieser Stelle die eigentliche Probe verdecken.

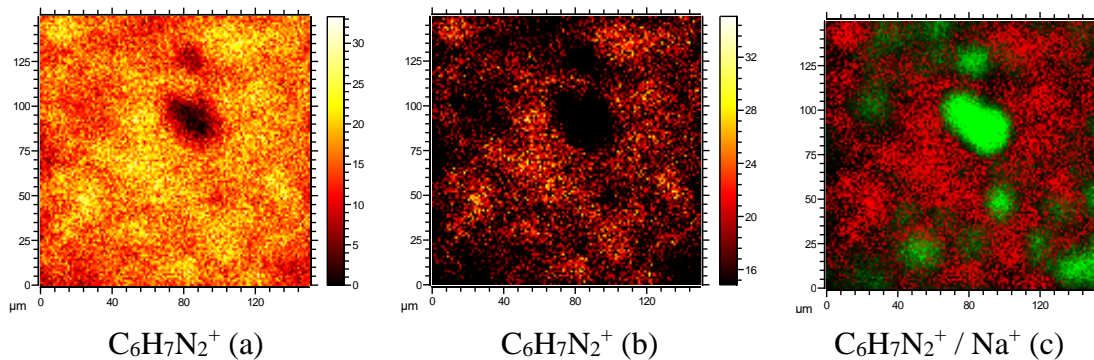


Abbildung 7.29: Räumliche Verteilung des charakteristischen Katalysatorfragments (a), zu niedrigerer Intensität verschoben zur Verdeutlichung der Struktur (b) und Überlagerung des Katalysatorfragments (rot) mit  $Na^+$  (grün) (c).

Summiert man die Intensitäten der Pixel einer Spalte und trägt dies über die horizontale Distanz auf, erhält man Abbildung 7.30. An der Stelle der größten PEEK-Verunreinigung steigt deren charakteristisches Signal  $Na^+$  stark an, während die Intensitäten von  $Si^+$  und  $C_6H_7N_2^+$  abnehmen – die eigentliche Probe wird dort durch PEEK verdeckt.  $SiO_2$ - und Katalysatorsignal verlaufen in der Auftragung parallel zueinander, was für eine homogene Verteilung ohne Gradienten spricht. Bei einem Konzentrationsgradienten von

links nach rechts (was in der Probe von innen nach außen entspricht) würde eines der Signale ansteigen, während das andere fällt.

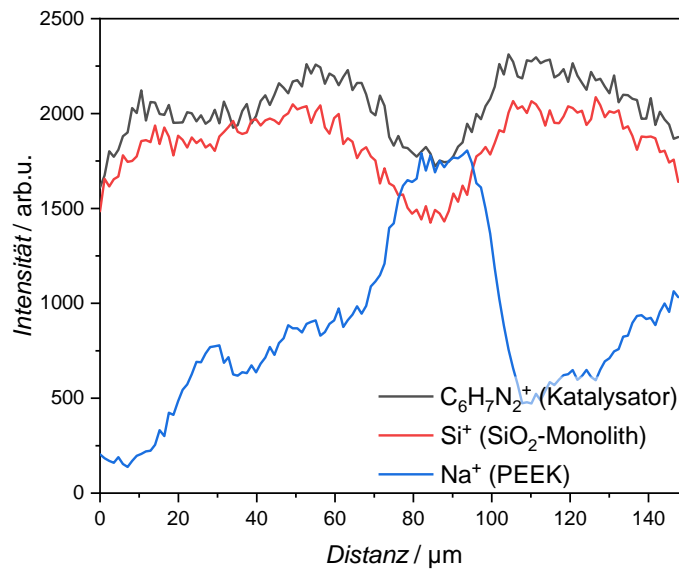


Abbildung 7.30: Auftragung der Signalintensität einer Spalte über alle Zeilen der Messung.

Die Erkenntnisse aus der Auswertung dieser Messung lassen sich nun auf weitere Messungen übertragen. Die isolierenden Eigenschaften und Rauigkeit der Probe verhinderten in den meisten Fällen eine kontinuierliche Messung größerer Abschnitte, da bei einer Verschiebung des Messbereichs um 0,1 bis 0,2 mm der Ionenstrahl neu fokussiert werden musste. Bei einer Probe gelang jedoch die Messung auf einem Feld der Größe 0,1x1 mm<sup>2</sup>.

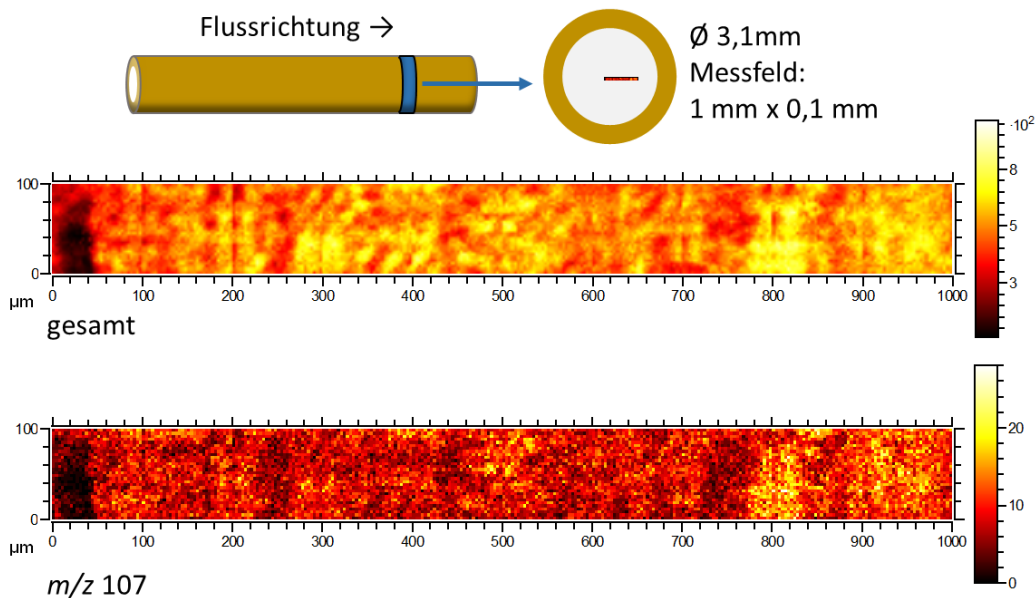


Abbildung 7.31: Position der Messausschnitts innerhalb des Monoliths (nicht maßstabsgetreu) und Intensitätsverteilung aller Signale (oben) und von C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> (unten).

Nach derselben Vorgehensweise wie zuvor lassen sich hier die Signale von Trägermaterial und Katalysator auftragen. Auf der linken Seite des Messbereichs bricht die Intensität ein (dort befindet sich vermutlich ein Riss in der Probe), auf den rechten Bereich wurde der Fokus des Ionenstrahls optimiert, sodass dort das stärkste Signal vorhanden ist. In der graphischen Auftragung der Intensitäten ist zu erkennen, dass sowohl  $\text{Si}^+$  als auch  $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2^+$  Schwankungen unterliegen (zum besseren Vergleich wurden die Signale übereinandergelegt). Jedoch ist hier ebenfalls kein Gradient zu erkennen und auch die Normierung des  $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2^+$ -Signals auf  $\text{Si}^+$  verdeutlicht, dass der Großteil der Schwankungsbreite der Signale durch die unterschiedliche Signalqualität an verschiedenen Stellen der Probe zustande kommt.

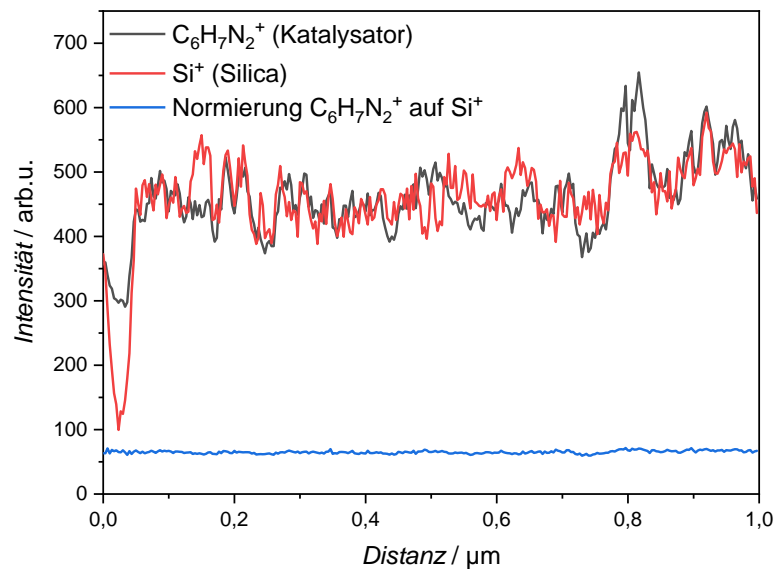


Abbildung 7.32: Auftragung der Intensitäten von Katalysator- und Silicasignal über die Länge der Probe.

Aus dieser Messung lässt sich ableiten, dass in der Probe kein radialer Gradient der Katalysatorbeladung vorhanden ist. Der Messbereich deckt zwar nur ein Drittel des gesamten Durchmessers der Probe ab, ein Gradient oder eine Kanalbildung wäre über diese Länge jedoch trotzdem erkennbar gewesen. Der Katalysator ist insgesamt gleichmäßig im Trägermaterial verteilt, mit kleinen zufällig verteilten Abweichungen. Bei dieser Interpretation muss allerdings beachtet werden, dass der äußere Rand der Probe (ca. 0,3 mm Entfernung zur PEEK-Ummantelung) durch diese Messmethode nicht zugänglich ist.

## 7.2 Immobilisierung von Boc-L-( $\pi$ -Me)His-<sup>A</sup>Gly-L-Cha-L-Phe und Anwendung der Materialien in der heterogenen Katalyse

### 7.2.1 Motivation und Zielsetzung

In Kapitel 6.4 wurde bereits das von SCHREINER ET AL. entwickelte Tetrapeptid Boc-L-( $\pi$ -Me)His-<sup>A</sup>Gly-L-Cha-L-Phe-OMe beschrieben. (Im Folgenden wird die in dieser Arbeit verwendete Form Boc-L-( $\pi$ -Me)His-<sup>A</sup>Gly-L-Cha-L-Phe als **TP** bezeichnet.) Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit der Immobilisierung dieses Katalysators auf SiO<sub>2</sub>-Materialien, um diese in heterogenen Batch- und kontinuierlichen Flussexperimenten zur selektiven Veresterung von Diolen einzusetzen. Neben den in Kapitel 6.2 erwähnten allgemeinen Vorteilen der kontinuierlichen Katalyse in Flussreaktoren kommen hier vor allem zwei Vorteile zum Tragen: Zum einen ist die Synthese des Katalysators aufwendig und eine einfache Wiedergewinnung bzw. das Wegfallen des Abtrennungsschritts im Fluss ist daher besonders wünschenswert; zum anderen kann in Flussreaktoren die Reaktionszeit sehr präzise über die angelegte Flussrate eingestellt werden. Damit lässt sich bei kinetischen Racematspaltung schnell und präzise das optimale Zusammenspiel von Umsatz und Enantiomerenüberschuss finden.

Das Tetrapeptid stellt eine minimalistische Version eines Enzyms dar, reduziert auf wenige Aminosäuren, die das aktive Zentrum bilden. Das Trägermaterial könnte in diesem Sinne als Ersatz des Peptidrückgrats eines Enzyms gesehen werden.<sup>[160]</sup>

Im Folgenden wird zunächst über die Immobilisierung der Aminosäure  $\pi$ -Methylhistidin (PMH) berichtet, die das katalytisch aktive Motiv beinhaltet (Abbildung 7.33). Damit sollte zunächst sichergestellt werden, dass die Immobilisierungsstrategie über eine Amidbindung praktikabel ist und das Katalysatormotiv nach der Immobilisierung auf Partikeln bzw. Monolithen intakt und aktiv bleibt.

Im zweiten Abschnitt wird die Immobilisierungsstrategie auf das gesamte Katalysatormotiv übertragen. Dabei wurde neben der Aktivität des Katalysators auch die Selektivität in der Veresterung von *trans*-1,2-Cyclohexandiol geprüft und mit verschiedenen Methoden versucht, diese zu verbessern.

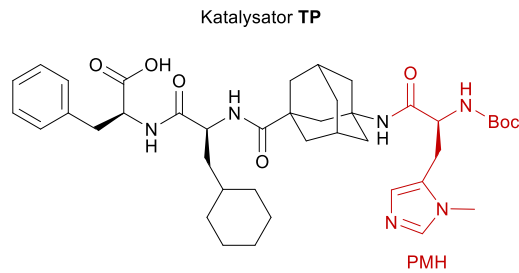


Abbildung 7.33: Der Peptidkatalysator TP. Die Aminosäure  $\pi$ -Methylhistidin mit der katalytisch aktiven Imidazolgruppe ist farblich hervorgehoben.

## 7.2.2 Funktionalisierung von SiO<sub>2</sub>-Materialien mit $\pi$ -Methylhistidin

### 7.2.2.1 Immobilisierung

Die Immobilisierungsstrategie macht sich die gleiche Reaktion zu Nutze, die auch bei dem Aufbau des Peptids aus den einzelnen Aminosäuren genutzt wird: der Kondensation einer Amino- mit einer Carboxygruppe. Die Anbindung des Katalysators auf dem Trägermaterial kann dabei sowohl über eine auf der Oberfläche des Trägermaterials immobilisierte Aminogruppe als auch über eine immobilisierte Carboxygruppe stattfinden. Für den hier verwendeten Katalysator wurde die Syntheseroute über das immobilisierte Amin gewählt, da sich so in späteren Experimenten mit dem vollständigen Peptidkatalysator das aktive Zentrum in größerer Entfernung zu Anknüpfungspunkt und Oberfläche befindet (Abbildung 7.34).

Die Funktionalisierung der Trägermaterialien mit einer Aminogruppe wurde analog zu der Funktionalisierung mit dem Azidlinker aus dem vorherigen Kapitel durchgeführt. Der dazu verwendete Linker besteht aus einem Methoxysilan mit einer Propylgruppe, an der endständig die funktionelle Gruppe angebracht ist.

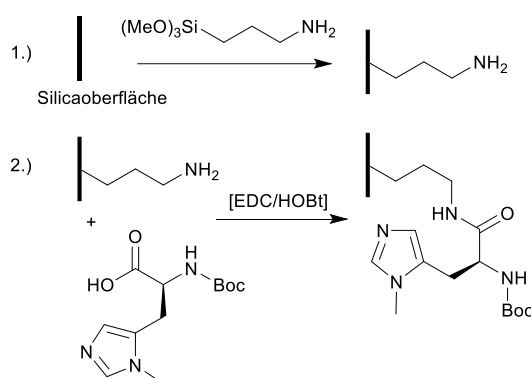


Abbildung 7.34: Funktionalisierungsrouten für die Immobilisierung von Boc-L- $\pi$ -Methylhistidin.

Anders als bei der Funktionalisierung mit dem Azidlinker kommt diese Reaktion ohne die Zugabe von Wasser oder Triethylamin aus, da das Amin selbst basisch genug ist, um die Hydrolyse und Anbindung an die Oberfläche zu katalysieren. TURKE ET AL. stellten

zudem fest, dass die Funktionalisierung im kontinuierlichen Fluss mit Ethanol als Lösungsmittel homogener abläuft als mit Toluol. Vermutlich sind die Silanmoleküle mit ihren polaren Aminogruppen in dem apolaren Lösungsmittel Toluol nicht homogen verteilt, weswegen in Monolithen ein deutlicher Funktionalisierungsgradient auftritt.<sup>[44]</sup> Für die Synthese wurde deshalb Ethanol statt Toluol als Lösungsmittel verwendet.

Zunächst wurde die Syntheseroute an vollporösen Partikeln mit einer Größe von 5  $\mu\text{m}$  und 10 nm Porendurchmesser (LiChrospher® 100 Si) getestet. Aus der Reaktion wurde ein Material erhalten, das eine Beladung von 0,6  $\text{mmol g}^{-1}$  Aminogruppen aufwies, was einer Oberflächenbeladung von 2  $\mu\text{mol m}^{-2}$  entspricht. Dieses Material wurde anschließend unter Verwendung der Kupplungsreagenzien 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid (EDC·HCl) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) mit der (Boc-geschützten) Aminosäure L- $\pi$ -Methylhistidin (PMH) funktionalisiert.

Trotz der höheren Beladung der Oberfläche mit Aminogruppen im ersten Schritt wurde dabei höchstens eine Beladung von 0,4  $\text{mmol g}^{-1}$  erreicht, was einer Oberflächenbeladung von 1,5  $\mu\text{mol m}^{-2}$  entspricht (Tabelle 7.7).

*Tabelle 7.7: BET-Oberflächen und nach dem Stickstoffwert der Elementaranalyse berechnete Beladungen der unfunktionalisierten Partikel und beider Funktionalisierungsschritte.*

<b>Probe</b>	<b><math>S_{\text{BET}} / \text{m}^2 \text{g}^{-1}</math></b>	<b>Beladung / <math>\text{mmol g}^{-1}</math></b>
SiO <sub>2</sub> -Partikel	410	-
NH <sub>2</sub> -funktionalisiert	320	0,6
PMH-funktionalisiert	280	0,4

Die überzähligen, nicht mit PMH funktionalisierten Aminogruppen stören in der Testreaktion nicht direkt, da sie durch den eingesetzten Überschuss an Essigsäureanhydrid schnell abgesättigt werden, trotzdem stellen sie einen unerwünschten Rückstand des ersten Funktionalisierungsschritts dar. Deshalb wurde bei späteren Experimenten die Beladung mit Aminogruppen so angepasst, dass sie ungefähr der zu erwartenden Beladung an Katalysator entsprach.

Die beiden Schritte der Funktionalisierung konnten qualitativ mit einem Ninhydrin-Test verfolgt werden. Nach dem ersten Funktionalisierungsschritt verfärbten sich die Partikel bei Zugabe einer Ninhydrin-Lösung violett. Nach dem zweiten Reaktionsschritt war die Verfärbung weniger intensiv bzw. fehlte bei vollständiger Reaktion der Aminogruppen ganz.



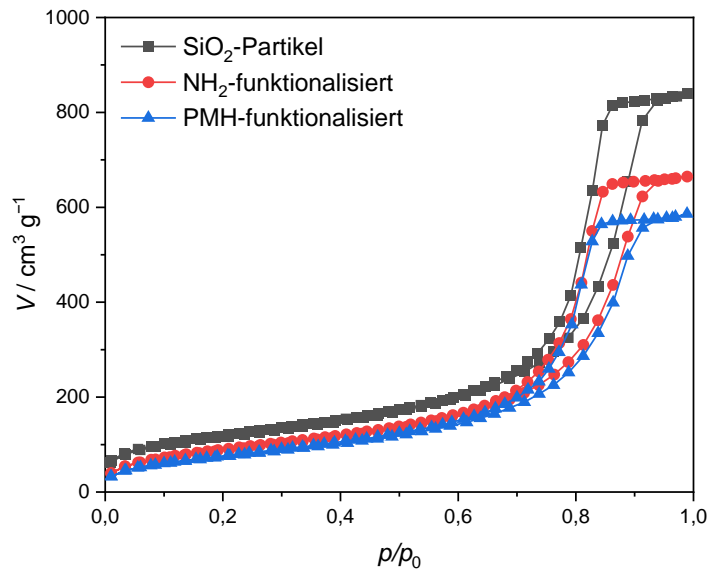


Abbildung 7.35: Stickstoffisothermen der unfunktionalisierten Partikel und beider Funktionalisierungsschritte.

Die Analyse des Materials durch Physisorption zeigt die Abnahme des Porenvolumens durch die beiden Funktionalisierungsschritte (Abbildung 7.35). Sowohl das Ausgangsmaterial als auch die funktionalisierten Proben zeigen eine Isotherme des Typs IV(a) nach IUPAC-Klassifikation, was typisch für mesoporöse Materialien mit Porengrößen über 4 nm ist. Die Hystereseform entspricht dem Typ H1, was auf homogene Mesoporen ohne komplexe Netzwerkeffekte hinweist.<sup>[144,145]</sup> Die Auswertung nach der BET-Methode zeigt eine Abnahme der BET-Oberfläche von 400 auf knapp 300 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup> durch die zunehmende Belegung der Oberfläche.

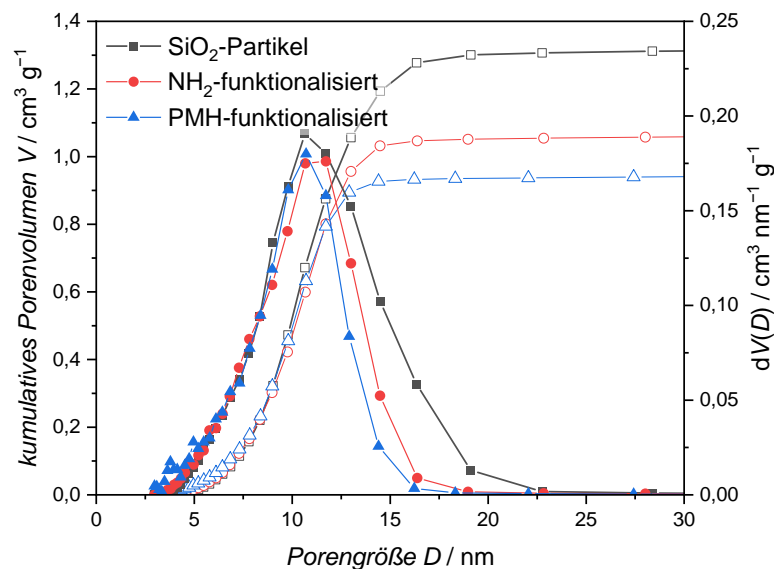


Abbildung 7.36: Porengrößenverteilungen der unfunktionalisierten Partikel und beider Funktionalisierungsschritte.

Die Auftragung der Porengrößenverteilung zeigt, dass Poren über 10 nm Durchmesser in größerem Maße zur Abnahme des Porenvolumens beitragen als kleinere Poren

(Abbildung 7.36). Größere Poren sind leichter zugänglich für hineindiffundierende Moleküle und werden deshalb vermutlich bevorzugt funktionalisiert. Damit verschiebt sich die durchschnittliche Porengröße mit zunehmender Funktionalisierung zu kleineren Werten, der Modalwert bleibt jedoch konstant zwischen 10 und 11 nm.

In DRIFT-Messungen zeigt sich, dass die Schwingungen der Hydroxygruppen des Silicas das Spektrum dominieren (Abbildung 7.37). Die Funktionalisierung mit organischen Gruppen ist lediglich an der Abnahme der Peakshulter bei  $3600\text{ cm}^{-1}$  (freie Hydroxygruppen) und der Zunahme der C-H Valenzschwingungsbanden zwischen  $2850$  und  $2960\text{ cm}^{-1}$  zu erkennen. Die bei dem aminofunktionalisierten Material zu erwartende N-H Valenzschwingungsbande zwischen  $3300$  und  $3500\text{ cm}^{-1}$  wird von der breiten Bande des adsorbierten Wassers überdeckt.<sup>[44,161]</sup>

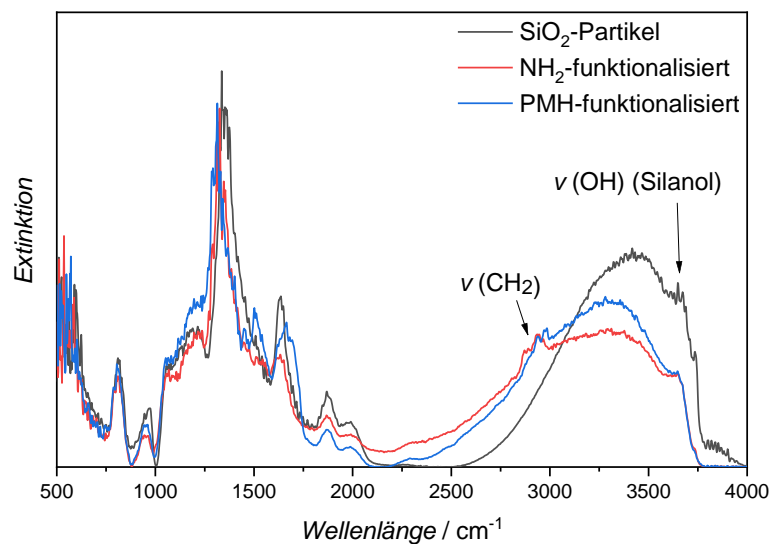


Abbildung 7.37: DRIFT-Spektren der unfunktionalisierten Partikel und beider Funktionalisierungsschritte.

Neben den kommerziell erhältlichen Partikeln wurden auch Monolithe funktionalisiert (siehe Kapitel 7.1.1). Dabei wurde die gleiche Synthesestrategie angewandt wie bei den Partikeln. Im ersten Schritt wurde die Aminosilanlösung in einem Kreislauf wiederholt durch den Monolith gepumpt, um eine homogene Verteilung des Amins im Monolith zu erreichen. Im zweiten Schritt wurde die Reaktionslösung mit einer Spritzenpumpe langsam durch den Monolith geleitet. Dabei war kein geschlossener Kreislauf nötig, da die möglichen Immobilisierungsplätze schon durch den ersten Funktionalisierungsschritt fest definiert sind.

Tabelle 7.8: BET-Oberflächen und mittels Stickstoffgehalt berechnete Beladung eines unfunktionalisierten Monoliths und beider Funktionalisierungsschritte.

Probe	$S_{\text{BET}} / \text{m}^2 \text{g}^{-1}$	Beladung / $\text{mmol g}^{-1}$
SiO <sub>2</sub> -Monolith	350	-
NH <sub>2</sub> -funktionalisiert	250	0,5
PMH-funktionalisiert	140 (vorne)	0,5
	150 (mitte)	
	160 (hinten)	

Aus der Elementaranalyse ergab sich für die Monolithe eine Beladung von  $0,5 \text{ mmol g}^{-1}$ , sowohl für die Immobilisierung des Aminlinkers als auch für die Funktionalisierung mit dem Katalysatormotiv (Tabelle 7.8). Die BET-Oberfläche verringerte sich von  $350 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$  um etwa  $100 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$  pro Funktionalisierungsschritt. Trotz der etwas niedrigeren zur Verfügung stehenden Oberfläche wurde eine (im Vergleich zu den Partikeln)  $0,1 \text{ mmol g}^{-1}$  höhere Beladung des Materials erreicht, was möglicherweise auf die bessere Erreichbarkeit der Mesoporen durch die zusätzliche Makroporosität oder die aktive Durchströmung des Materials zurückzuführen ist. Dabei war der Katalysator homogen über die gesamte Länge des Monoliths verteilt.

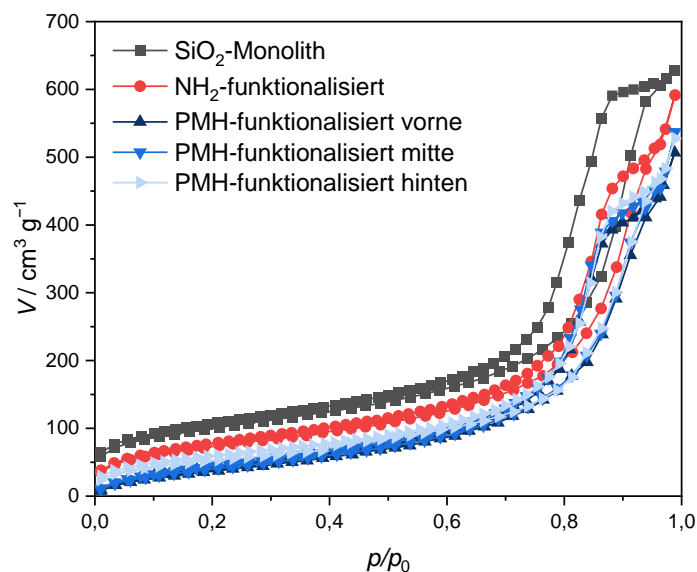


Abbildung 7.38: Stickstoffisothermen eines unfunktionalisierten Monoliths und der beiden Funktionalisierungsschritte.

Die Isothermen der einzelnen Teilstücke sind nahezu identisch (Abbildung 7.38) – die leicht veränderte Form im Vergleich zum unfunktionalisierten Monolith bei Relativdrücken nahe Eins wird dadurch verursacht, dass der Monolith zur Analyse aus der Ummantelung gekratzt werden muss. Dabei entstehen undefinierte Bruchstück, die

interpartikuläre Hohlräume bilden können. Auch in der Porengrößenverteilung ist zu erkennen, dass die Poren aller drei Abschnitte in gleichem Maße mit Katalysator belegt wurden (Abbildung 7.39).

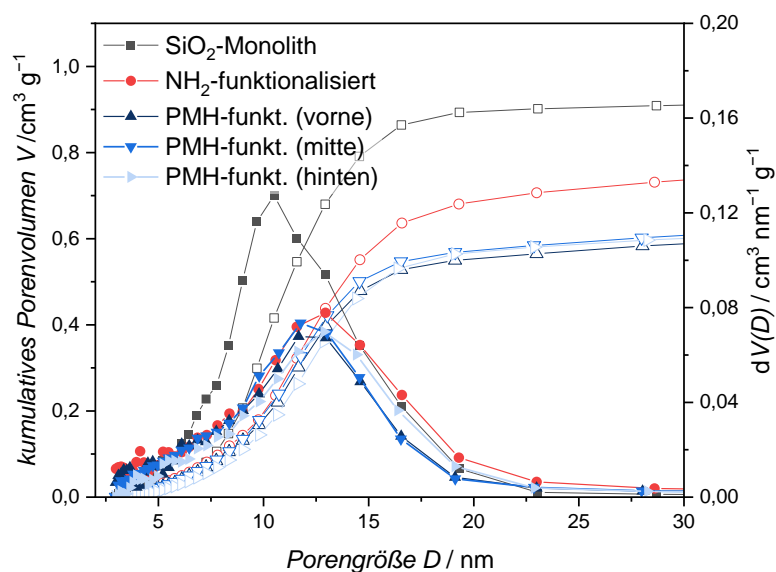


Abbildung 7.39: Porengrößenverteilung eines unfunktionalisierten Monoliths und der beiden Funktionalisierungsschritte.

### 7.2.2.2 Katalyse

Mit den zwei PMH-funktionalisierten Materialien (Partikel und Monolithe) wurden Testreaktionen durchgeführt, um die Aktivität des Katalysators nach der Immobilisierung zu überprüfen. Als Modelledukt diente *trans*-1,2-Cyclohexandiol, das auch für spätere Tests mit dem kompletten Peptidkatalysator verwendet wurde (Abbildung 7.40). Das zyklische Diol diente hier als Modellsubstanz zur Vorbereitung für die Anwendung des Katalysators auf Monosaccharide.<sup>[135]</sup>

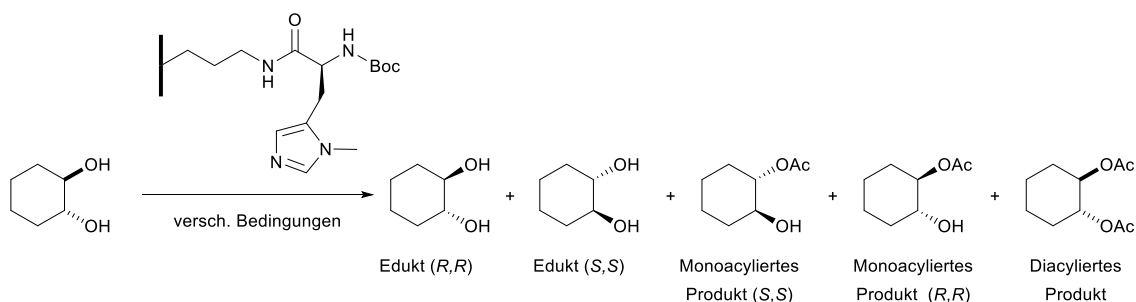


Abbildung 7.40: Mögliche Edukt- und Produktenantiomere.

Mit dem von SCHREINER ET AL. entwickelten Katalysator wird im homogenen Fall das monoacylierte *R,R*-Produkt bevorzugt gebildet, in der Reaktionslösung entsteht ein Überschuss an *R,R*-Produkt und *S,S*-Edukt (siehe Kapitel 6.4). Für die einzelne

Aminosäure  $\pi$ -Methylhistidin ist keine Selektivität zwischen *R*- und *S*-Konfiguration zu erwarten, da das selektivitätssteuernde Peptidgerüst nicht vorhanden ist. Tatsächlich zeigten die Katalysatormaterialien in dieser Reaktion keine Enantioselektivität; die folgenden Tests dienten daher ausschließlich dazu, die Aktivität des Katalysatormaterials zu überprüfen.

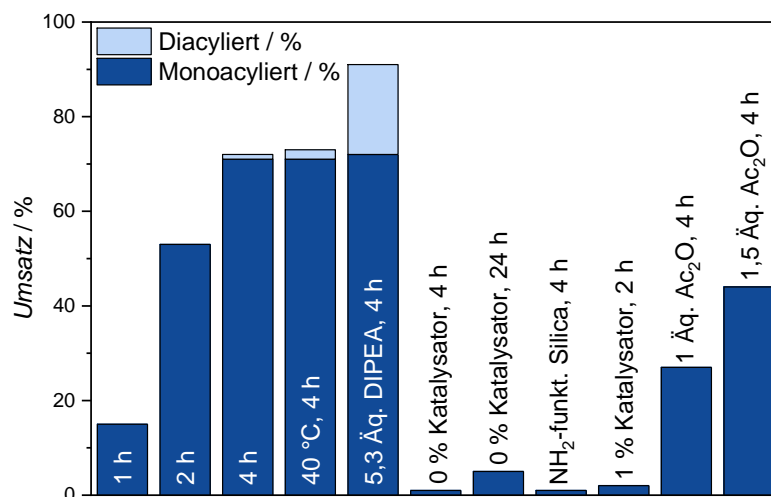


Abbildung 7.41: Veresterung von *trans*-1,2-Cyclohexandiol mit Essigsäureanhydrid durch PMH-funktionalisierte Partikel. Sofern nicht anders im Diagramm angegeben, wurde die Reaktion mit 5 % Katalysator, 5,3 Äq. Anhydrid und einer  $5 \cdot 10^{-3} \text{ mmol mL}^{-1}$  Eduktlösung bei Raumtemperatur durchgeführt.

Die Testversuche im Kolben mit den funktionalisierten Partikeln zeigen, dass die Aktivität des Katalysators trotz der Anbindung an die Oberfläche erhalten bleibt (Abbildung 7.41). Nach vier Stunden betrug der Umsatz 71 %. Der Blindtest ohne Katalysator erreichte nach vier Stunden nur 1 % Umsatz, nach vierundzwanzig Stunden 5 %. Um zu überprüfen, ob nicht umgesetzte Aminogruppen auf dem Material die Reaktion beeinflussen, wurde mit lediglich aminofunktionalisiertem Material ebenfalls ein Test durchgeführt, der den gleichen Umsatz wie der Blindtest ohne Katalysator ergab - die Aminogruppen katalysieren die Reaktion also nicht. Um die Geschwindigkeit der Reaktion zu erhöhen, wurde zum einen die Temperatur auf 40 °C erhöht und zum anderen die Base Diisopropylethylamin (DIPEA) hinzugegeben, um eine Protonierung (und damit Deaktivierung) des Katalysators zu verhindern. Beide Maßnahmen steigerten jedoch nicht den Anteil an dem erwünschten monoacylierten Produkt, sondern verursachten eine Weiterreaktion zum unerwünschten diacylierten Nebenprodukt. Weitere Tests ergaben, dass weder die Menge an Katalysator noch die Menge an Essigsäureanhydrid verringert werden kann, ohne dass der Umsatz der Reaktion stark abnimmt.

Der funktionalisierte Monolith wurde auf Aktivität überprüft, indem die gelösten Edukte mit einer Flussrate von  $0,1 \text{ mL min}^{-1}$  hindurchgepumpt wurden. Im Abstand von fünfzehn Minuten wurden Aliquote aufgefangen und mittels Gaschromatographie analysiert

(Abbildung 7.42). Anfangs wurde kein Produkt detektiert, da die Reaktionslösung zunächst durch die Pumpe und durch den Monolith gelangen und dabei das reine Lösungsmittel verdrängen musste. Nach dreißig Minuten war erstmals Produkt detektierbar und nach fünfundvierzig Minuten stellte sich ein stationärer Zustand ein. Ab diesem Zeitpunkt erzielte das System ca. 80 % Umsatz bis zum Ende des Tests. Dadurch wird bestätigt, dass der Katalysator tatsächlich kovalent auf der Oberfläche angebunden ist und nicht nach kurzer Reaktionszeit durch das Lösungsmittel herausgewaschen wird. Die TOF für diesen Aufbau betrug  $4,8 \text{ h}^{-1}$ . Der limitierende Faktor ist dabei die Konzentration des Edukts, das nur eine geringe Löslichkeit in Toluol aufweist. Da Toluol als Lösungsmittel jedoch später für die Selektivität des vollständigen Katalysators notwendig ist und mit diesem Experiment nur die prinzipielle Aktivität des Katalysators bestätigt werden sollte, wurde auf eine Optimierung hinsichtlich Lösungsmittel, Konzentration und Flussrate verzichtet.

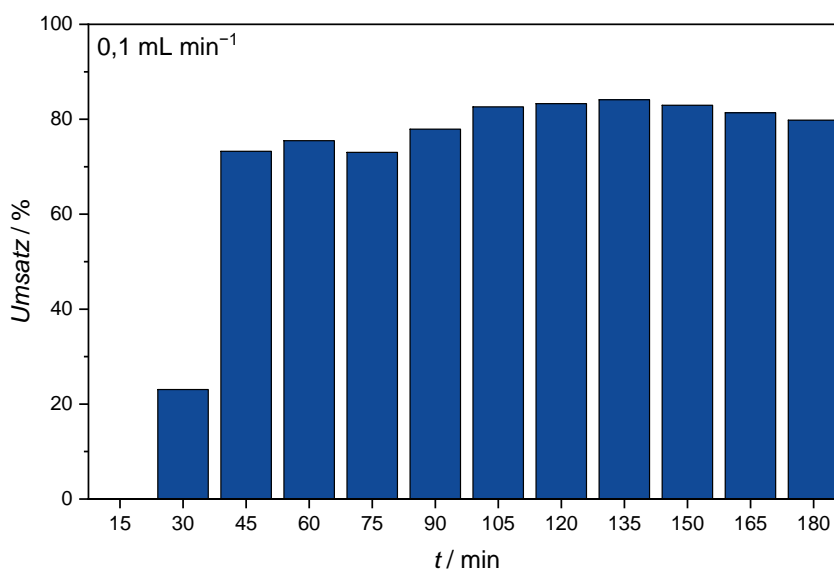


Abbildung 7.42: Veresterung von *trans*-1,2-Cyclohexandiol mit Essigsäureanhydrid mit einem PMH-funktionalisierten Monolith. Die Reaktion wurde im kontinuierlichen Fluss mit 5,3 Äq. Anhydrid und einer  $5 \cdot 10^{-3} \text{ mmol mL}^{-1}$  Eduktlösung in Toluol bei Raumtemperatur durchgeführt.

Da sowohl das partikel- als auch monolithbasierte Material in der Testreaktion eine zufriedenstellende Aktivität zeigte und im kontinuierlichen Fluss ein über mehrere Stunden stabiler Umsatz erzielt wurde, bestand der nächste Schritt in der Immobilisierung des vollständigen Katalysatormotivs, um einen enantioselektiven heterogenen Organokatalysator zu erhalten.

## 7.2.3 Funktionalisierung von SiO<sub>2</sub>-Materialien mit Boc-L-( $\pi$ -Me)His<sup>A</sup>Gly-L-Cha-L-Phe

### 7.2.3.1 Immobilisierung

Die Immobilisierung des Katalysators **TP** folgte der gleichen Syntheseroute wie die Immobilisierung von  $\pi$ -Methylhistidin. Die Carbonsäuregruppe zur Anbindung an den Aminlinker befindet sich dabei an der Aminosäure Phenylalanin auf der dem aktiven Zentrum entgegengesetzten Seite des Peptids (Abbildung 7.43). Aufgrund der deutlich gesteigerten Größe des Moleküls war zu erwarten, dass die maximale Beladung des Materials abnimmt oder die Funktionalisierung des Materials durch sterische Probleme gehindert wird.

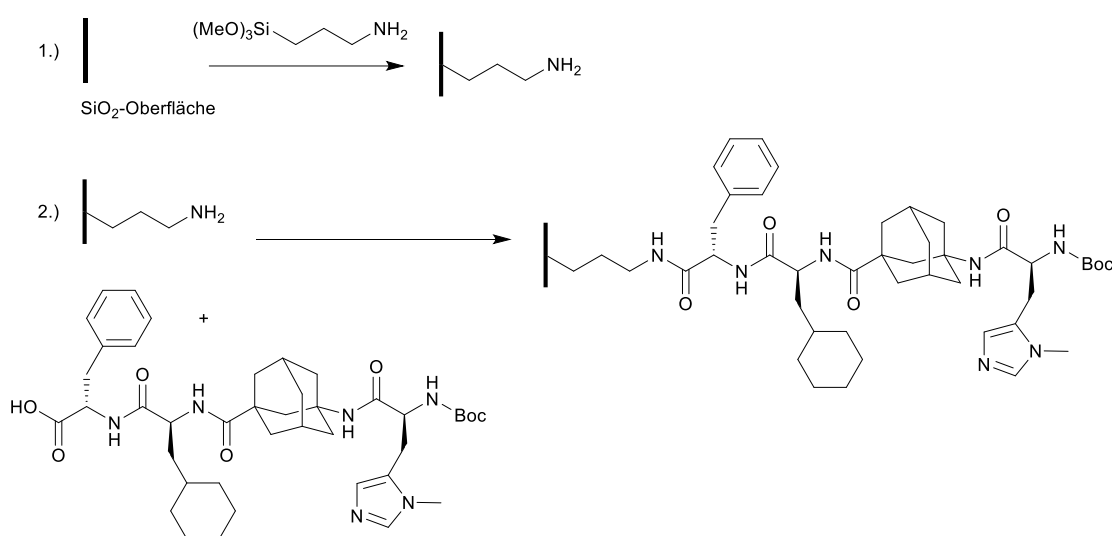


Abbildung 7.43: Syntheseroute zur Immobilisierung von **TP** auf SiO<sub>2</sub>.

Wie im vorherigen Abschnitt wurde die Funktionalisierung zunächst an den porösen Partikeln getestet. Während bei der Funktionalisierung mit  $\pi$ -Methylhistidin eine maximale Beladung von 0,4 mmol g<sup>-1</sup> erreicht wurde, betrug die maximale Beladung mit **TP** bei einer mit 0,6 mmol g<sup>-1</sup> Aminogruppen funktionalisierten Probe nur noch 0,2 mmol g<sup>-1</sup> bei einer Oberflächenbeladung von knapp unterhalb 1  $\mu\text{mol m}^{-2}$  (Tabelle 7.9). Dieser Wert entspricht dem maximalen Funktionalisierungsgrad des Materials, da auch durch Verwendung von mehr Äquivalenten **TP** keine höhere Beladung erzielt wurde.

Tabelle 7.9: BET-Oberfläche und über den Stickstoffgehalt berechnete Beladung der unfunktionalisierten Partikel und der beiden Funktionalisierungsschritte mit unterschiedlichen  $\text{NH}_2$ -Beladungen.

Probe	$S_{\text{BET}} / \text{m}^2 \text{g}^{-1}$	Beladung / $\text{mmol g}^{-1}$	Beladung / $\mu\text{mol m}^{-2}$
$\text{SiO}_2$ -Partikel	410	-	-
$\text{NH}_2$ -funkt.	330	0,6	1,8
TP-funkt.	290	0,2	0,7
TP-funkt. (3 Äq. TP)	230	0,2	0,9
$\text{NH}_2$ -funkt.	390	0,3	0,8
TP-funkt.	220	0,2	0,9

Wie in den vorangegangenen Tests mit  $\pi$ -Methylhistidin gezeigt, haben die nicht umgesetzten Aminogruppen keinen Einfluss auf die katalysierte Reaktion. Da aber nicht ausgeschlossen werden konnte, dass eine große Menge nicht abreagierter Aminogruppen einen Einfluss auf die Konformation des Katalysators hat oder ihre Anwesenheit eine sterische Hinderung darstellt, wurde für Katalysetests ein Material verwendet, dass im ersten Schritt mit nur  $0,3 \text{ mmol g}^{-1}$  Aminogruppen funktionalisiert worden war.

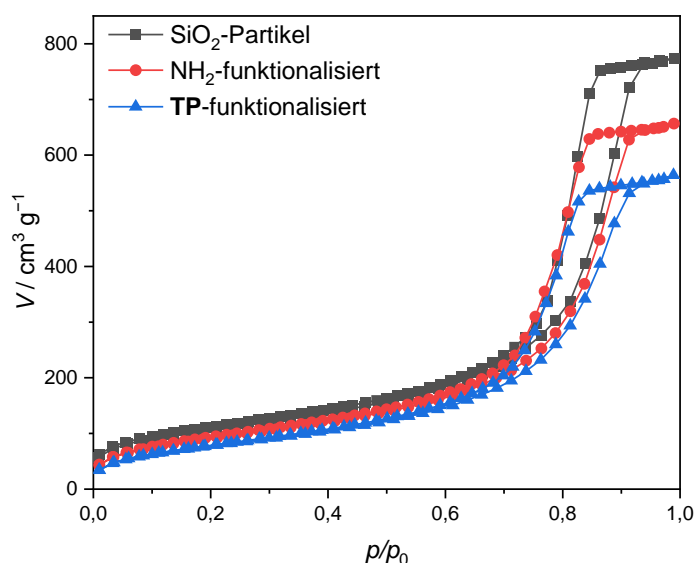


Abbildung 7.44: Stickstoffisotherme der unfunktionalisierten Partikel und der beiden Funktionalisierungsschritte.

Die  $\text{N}_2$ -Physisorptionsanalyse zeigt die Abnahme des Porenvolumens über beide Funktionalisierungsschritte (Abbildung 7.44). Der Modalwert der Porengröße verschiebt sich dabei zu kleineren Werten (Abbildung 7.45).



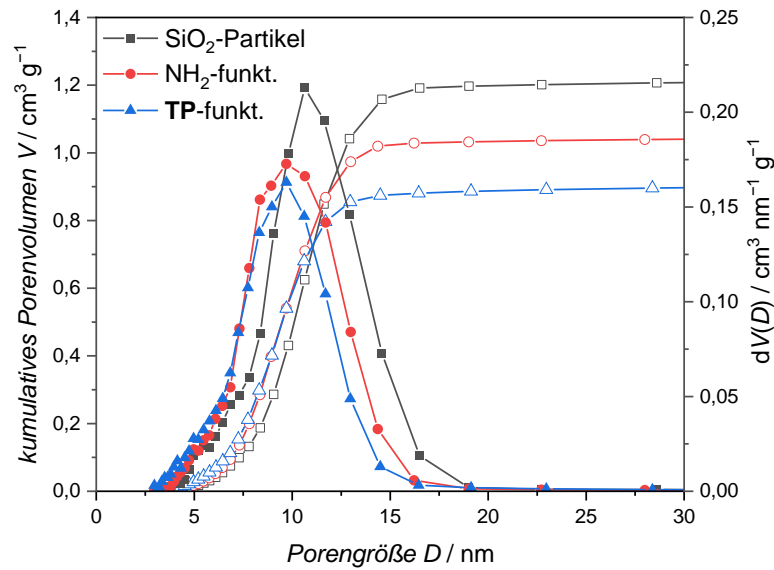


Abbildung 7.45: Porengrößenverteilung der unfunktionalisierten Partikel und der beiden Funktionalisierungsschritte.

Bei der Funktionalisierung der Monolithe im kontinuierlichen Fluss zeigte sich der gleiche Effekt: auch hier wurde eine geringere Beladung als mit  $\pi$ -Methylhistidin erreicht. Bei der Betrachtung der Daten aus Physisorption und Elementaranalyse fällt zudem auf, dass das erste Drittel des Monoliths in Flussrichtung stärker funktionalisiert wurde als Mittel- und Endstück (Abbildung 7.46 und Abbildung 7.47). Die errechneten Beladungswerte werden in dieser Arbeit stets auf Intervalle von  $0,1 \text{ mmol g}^{-1}$  gerundet, um nicht eine höhere Messgenauigkeit vorzuspiegeln, als die Elementaranalyse ergibt. Zur Verdeutlichung des Funktionalisierungsgradienten sind in Tabelle 7.10 jedoch auch die nicht gerundeten Werte in Klammern angegeben. Dieser Effekt war bei dem kleineren  $\pi$ -Methylhistidin nicht zu beobachten, ist jedoch auch hier nicht signifikant genug, um daraus auf Transportlimitierungen durch die Größe des Katalysators zu schließen.

Tabelle 7.10: BET-Oberfläche und nach Stickstoffwert berechnete Beladung verschiedener Abschnitte eines mit TP funktionalisierten Monoliths im Vergleich.

Probe	BET-Oberfläche / $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$	Beladung (nach N%) / $\text{mmol g}^{-1}$
SiO <sub>2</sub> -Monolith	320	-
TP-funkt. (vorne)	170	0,2 (0,18)
TP-funkt. (mitte)	200	0,1 (0,14)
TP-funkt. (hinten)	200	0,1 (0,12)

Auch in der Stickstoffisotherme lässt sich die stärkere Funktionalisierung des vorderen Teils deutlich erkennen.

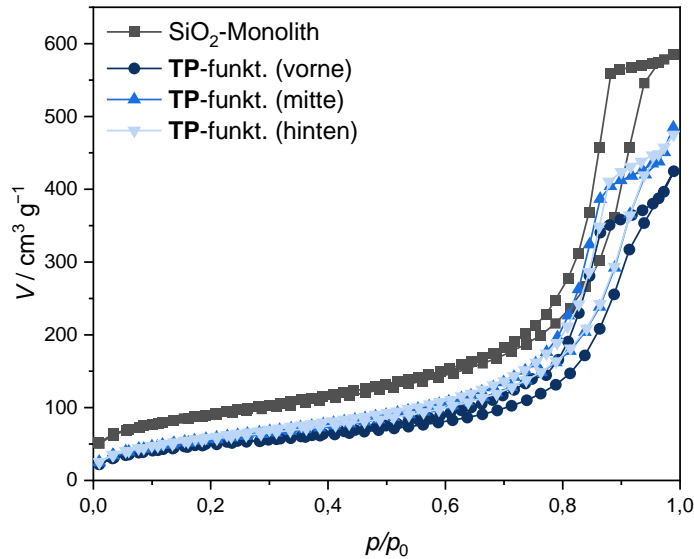


Abbildung 7.46: Stickstoffisothermen eines mit **TP** funktionalisierten Monoliths im Vergleich zwischen Vorder-, Mittel- und Endstück.

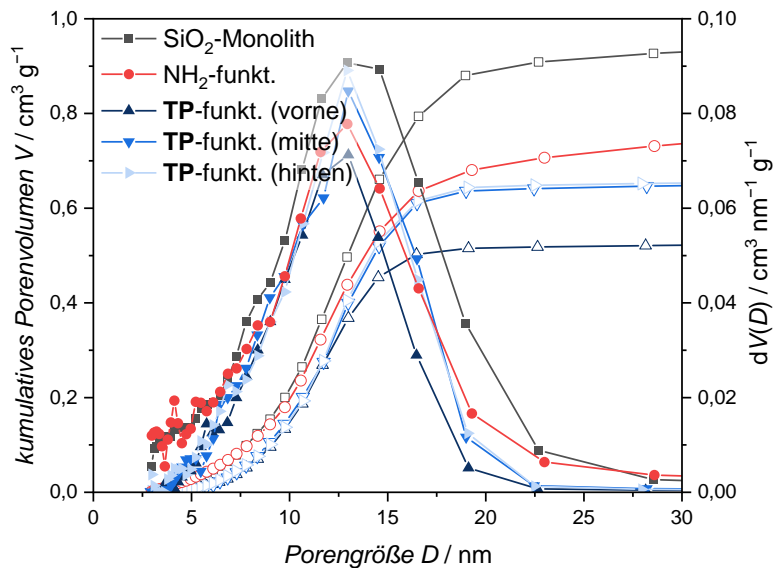


Abbildung 7.47: Porengrößenverteilungen eines mit **TP** funktionalisierten Monoliths im Vergleich zwischen Vorder-, Mittel und Endstück.

### 7.2.3.2 Katalyse

Zum Testen der Aktivität und Selektivität der Katalysatormaterialien wurde die gleiche Reaktion verwendet wie schon bei den mit  $\pi$ -Methylhistidin funktionalisierten Partikeln.

Mit dem homogen vorliegendem Katalysator wird selektiv das (*R,R*)-Enantiomer verestert, während das (*S,S*)-Enantiomer als Edukt zurückbleibt (Abbildung 7.48).

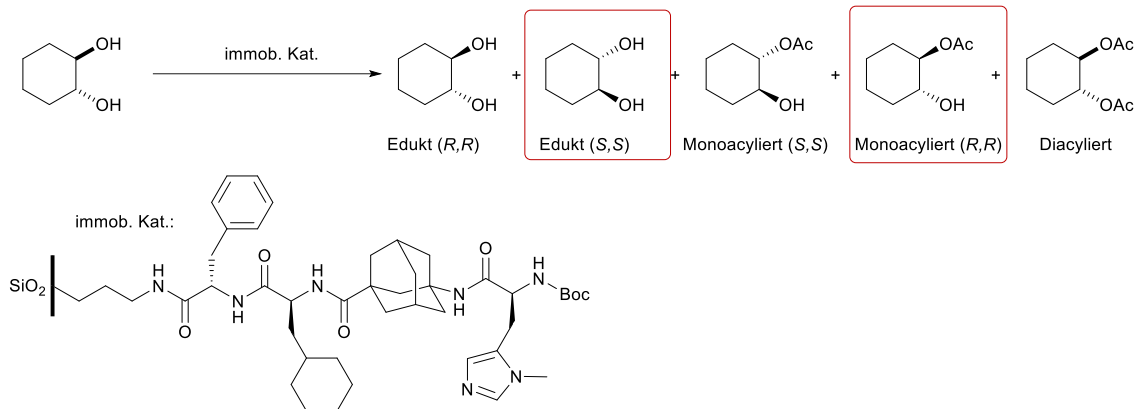


Abbildung 7.48: Selektive Veresterung von *trans*-1,2-Cyclohexandiol mittels TP. Die in der homogenen Reaktion bevorzugten Produkte sind farblich hervorgehoben.

Zunächst wurde die Aktivität der funktionalisierten Partikel getestet. Für die spätere Katalyse im kontinuierlichen Fluss ist die vollständige Löslichkeit aller Reaktanten unerlässlich, deshalb wurde das Edukt *trans*-1,2-Cyclohexandiol für erste Tests in Chloroform vorgelöst und dann mit Toluol auf die gewünschte Konzentration verdünnt. Im homogenen Test zeigte sich jedoch, dass dies die Selektivität des Katalysators stört. Die Selektivität des Katalysators wurde dabei mittels des von KAGAN und FIAUD eingeführten Selektivitätsfaktors  $s$  bestimmt.<sup>[162]</sup> Dieser Wert spiegelt die Selektivität eines Katalysators wider, indem die Geschwindigkeitskonstanten für beide Enantiomere ins Verhältnis gesetzt werden. So müssen nicht mehr jeweils die Enantiomerenüberschüsse von Edukten und Produkten verglichen werden, sondern die Selektivität kann mit einem einzigen Wert erfasst werden.

$$s = \frac{k_{\text{schnell}}}{k_{\text{langsam}}} \quad \text{Formel 7.14}$$

$s$	Selektivitätsfaktor
$k_{\text{schnell}}$	Geschwindigkeitskonstante der schnelleren Reaktion
$k_{\text{langsam}}$	Geschwindigkeitskonstante der langsameren Reaktion

Ein  $s$  von 1 bedeutet folglich, dass die Reaktion mit beiden Enantiomeren genau gleich schnell abläuft, ein  $s$  von 2, dass ein Enantiomer doppelt so schnell reagiert wie das andere. Kinetische Racematspaltungen mit Selektivitätsfaktoren ab 10 werden als synthetisch sinnvoll erachtet, um enantiomerenangereicherte Edukte zu gewinnen. Selektivitätsfaktoren um 50 treten bei Reaktionen auf, die hohe Enantiomerenüberschüsse sowohl für Edukte als auch für Produkte erzeugen. Werte über 50 sind untereinander nicht

mehr gut vergleichbar, da die logarithmische Formel in diesem Bereich sehr sensibel auf kleinste Änderungen von Umsatz und Enantiomerenüberschuss reagiert und werden deshalb im Folgenden nur als >50 angegeben.<sup>[124,163]</sup>

Der Selektivitätsfaktor wurde in dieser Arbeit aus den mittels chiraler Gaschromatographie erhaltenen Enantiomerenüberschüssen bestimmt, über die auch der Umsatz der Reaktion bestimmt wurde.

$$c = \frac{ee}{ee + ee'} \quad \text{Formel 7.15}$$

- $c$  Umsatz  
 $ee$  Enantiomerenüberschuss des Edukts  
 $ee'$  Enantiomerenüberschuss des Produkts

$$s = \frac{\ln 1 - c(1 + ee')}{\ln 1 - c(1 - ee')} = \frac{\ln(1 - c)(1 - ee)}{\ln(1 - c)(1 + ee)} \quad \text{Formel 7.16}$$

In einer homogenen Reaktion erreicht der Katalysator  $s$ -Werte von über 50 für das  $R,R$ -Produkt. Wenn Chloroform zugesetzt wird, sinkt dieser Wert jedoch auf etwa 2. Auch bei Tests mit dem heterogenen **TP**-funktionalisierten Katalysator wurden bei Zugabe von Chloroform zur besseren Löslichkeit ebenso geringe Selektivitäten gemessen, an dem Gesamtumsatz ist jedoch deutlich zu erkennen, dass der Katalysator seine Aktivität und auch den Trend zur Bevorzugung des  $R,R$ -Produkts nach der Immobilisierung beibehält (Abbildung 7.49).

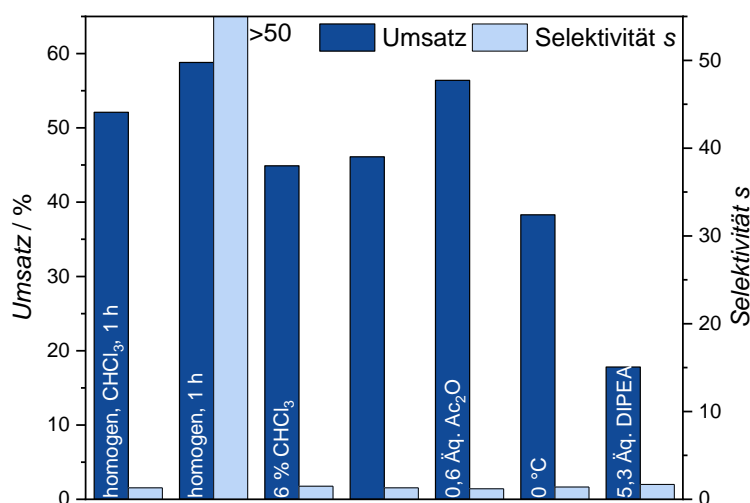


Abbildung 7.49: Veresterung von *trans*-1,2-Cyclohexandiol mit Essigsäureanhydrid durch auf Partikeln immobilisiertem **TP**. Sofern nicht anders im Diagramm angegeben, wurde die Reaktion mit 5 % Katalysator, 5,3 Äq. Anhydrid und einer  $5 \cdot 10^{-3} \text{ mmol mL}^{-1}$  Eduktlösung in Toluol bei Raumtemperatur für vier Stunden durchgeführt.

Daraufhin wurde kein Chloroform mehr hinzugegeben, sondern ausschließlich Toluol als Lösungsmittel verwendet. Dies führte überraschenderweise zu keinerlei Verbesserung der Selektivität. Eine erste Hypothese, nach der der Überschuss an Essigsäureanhydrid sich an der polaren Oberfläche anlagert und damit den Katalysator beeinflusst wurde verworfen, nachdem ein Test mit geringerer Anhydridkonzentration zum gleichen Ergebnis führte. In einem weiteren Test wurde die Reaktionstemperatur verringert, um den Effekt des Katalysators auf die Aktivierungsenergie der Reaktion stärker hervorzuheben, doch auch dies brachte keine höhere Selektivität. Die Zugabe von DIPEA führte, wie auch schon bei den Versuchen mit  $\pi$ -Methylhistidin, zu einer Verringerung des Umsatzes durch zunehmende Diacylierung und ebenfalls zu keiner Verbesserung der Selektivität.

Bei den Tests im kontinuierlichen Fluss mit den funktionalisierten Monolithen zeigte sich ein sehr ähnliches Bild (Abbildung 7.50). Am Umsatz der Reaktion ist deutlich zu erkennen, dass der Katalysator auf der Oberfläche aktiv ist, die Selektivität hingegen liegt wie schon bei den Partikeln auf sehr niedrigem Niveau.

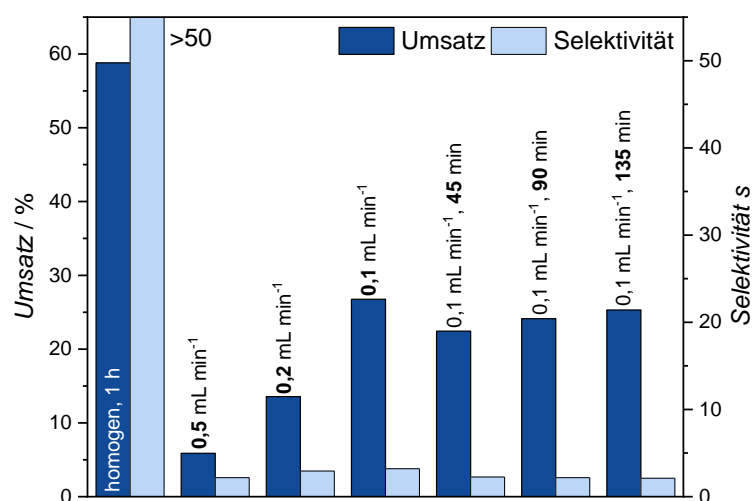


Abbildung 7.50: Veresterung von *trans*-1,2-Cyclohexandiol mit Essigsäureanhydrid durch auf Monolithen immobilisiertes TP. Sofern nicht anders im Diagramm angegeben, wurde die Reaktion im kontinuierlichen Fluss mit 5,3 Äq. Anhydrid und einer  $5 \cdot 10^{-3} \text{ mmol mL}^{-1}$  Eduktlösung in Toluol bei Raumtemperatur durchgeführt.

Der Umsatz korreliert wie erwartet mit der Flussrate, wobei höhere Flussraten wegen der kürzeren Kontaktzeit zu niedrigeren Umsätzen führten. Wie in Abbildung 7.50 zu erkennen, steigt die Selektivität bei niedrigeren Flussraten etwas an, im Vergleich zu der diese Schwankung ist jedoch vernachlässigbar klein und könnte auch mit der höheren Messungenauigkeit bei geringeren Umsätzen zusammenhängen.

Die Materialien zeigten in den Tests einheitlich, dass die Immobilisierung des Katalysators erfolgreich verlief und die Aktivität auch über längere

Beobachtungszeiträume erhalten blieb. Die Selektivität war jedoch nur sehr schwach ausgeprägt und nicht mit dem homogenen Reaktionsverlauf vergleichbar.

### 7.2.3.3 Variationen

Darauffolgend wurden verschiedene Anläufe unternommen, um die Selektivität des immobilisierten Katalysators **TP** zu verbessern. Der Katalysator wurde unbeschädigt auf der Oberfläche immobilisiert, das zeigen die stabilen Umsätze der vorangegangenen Tests. Das Element, das die Selektivität der Reaktion steuert, scheint jedoch nicht vorhanden zu sein. Dabei handelt es sich um die „aktive Tasche“, die vom Peptidgerüst um das aktive Zentrum herum gebildet wird (Abbildung 7.51). Durch diese definierte Umgebung wechselwirkt ein Enantiomer bevorzugt mit dem aktiven Zentrum am Methylimidazolring. Beim Verlust dieser definierten Konformation geht auch die Selektivität verloren, die Aktivität bleibt jedoch bestehen, solange das  $\pi$ -Methylhistidin noch vorhanden ist.

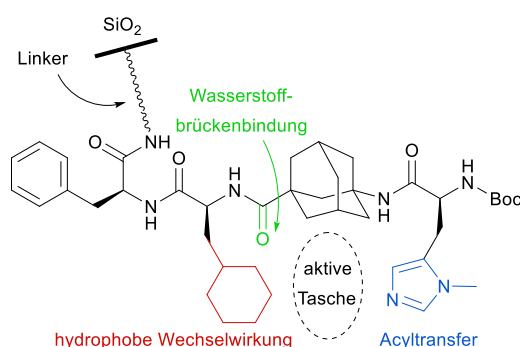


Abbildung 7.51 Konformation des Katalysators **TP**, das Peptidgerüst sorgt für eine definierte Umgebung um das aktive Zentrum. Linker und  $\text{SiO}_2$ -Oberfläche befinden sich in unmittelbarer Nähe und können die Konformation beeinflussen.

Es kann ausgeschlossen werden, dass ein Bindungsbruch innerhalb des Peptidgerüsts für den Verlust eines Teils des Peptids und damit der aktiven Tasche verantwortlich ist, denn die Anbindung des Peptids erfolgt am C-Terminus, während sich das  $\pi$ -Methylhistidin auf der gegenüberliegenden Seite am N-Terminus befindet. Ein Bindungsbruch innerhalb des Moleküls durch die Immobilisierung hätte somit immer den Verlust des aktiven Zentrums zur Folge und es wäre keine Aktivität mehr vorhanden.

Als erstes wurde überprüft, ob die Anbindung des Linkermotivs am C-Terminus die Ausbildung der Konformation stört. Dazu wurde, unter den Bedingungen einer Immobilisierung auf der Oberfläche, Propylamin mit **TP** umgesetzt. Anschließend wurde eine homogene Testreaktion durchgeführt. Die Selektivität unterschied sich nicht von der

des ursprünglichen Katalysators – die Anbindung an den Linker konnte somit als Ursache der mangelnden Selektivität ausgeschlossen werden.

Über eine Überschlagsrechnung konnte zudem ausgeschlossen werden, dass die Katalysatormoleküle auf der Oberfläche zu dicht aneinander sitzen und sich dadurch gegenseitig behindern. Geht man von der über Physisorption und Elementaranalyse bestimmten Oberflächenbeladung aus (etwa  $0,9 \mu\text{mol m}^{-2}$ ), befindet sich bei homogener Verteilung auf einer Oberfläche von etwa  $2 \text{ nm}^2$  ein Katalysatormolekül. Die maximale Länge einer einzelnen Aminosäure innerhalb eines Peptids wird mit Werten zwischen 3,4 und  $4 \text{ \AA}$  angegeben, wodurch sich für **TP** eine maximale Gesamtlänge von etwa 1,5 nm ergibt.<sup>[164]</sup> Da der Katalysator außerdem in der Realität nicht in der maximal gestreckten Konformation vorliegt und auch von der Oberfläche weg nach oben zeigen kann, kann eine Wechselwirkung zwischen den Katalysatormolekülen ausgeschlossen werden. Das bestätigt auch der im vorherigen Abschnitt besprochene Monolith, der im hinteren Teil eine deutlich geringere Oberflächenbeladung aufwies, aber keine veränderte Selektivität.

Am wahrscheinlichsten ist somit, dass die Oberfläche (oder die räumliche Nähe zu ihr) die Konformation des Katalysators verändert. Dabei könnte entweder der Katalysator zu dicht an der Oberfläche immobilisiert sein, was eine sterische Hinderung darstellen würde, oder aber die Polarität der Oberfläche stört die Ausbildung der gewünschten Konformation. Die zweite Hypothese wurde als erstes überprüft, denn die Reaktion verläuft auch in polaren Lösungsmitteln nur mit schlechter Selektivität.

Dazu wurde die Oberfläche eines Monoliths mit einem Alkylsilan abgesättigt, um sie unpolarer zu machen (Abbildung 7.52). Zunächst wurde wie bei den vorherigen Experimenten der Propylaminlinker auf der Oberfläche immobilisiert, anschließend wurde ein großer Überschuss an Hexamethyldisilazan (HMDS) eingesetzt, um alle erreichbaren Hydroxygruppen auf der Oberfläche mit dem unpolaren Alkylrest zu funktionalisieren. Dabei wurden zwar vermutlich auch einige Aminogruppen unerreichbar gemacht, aber durch diese Reihenfolge kann ausgeschlossen werden, dass das Silazan mit dem Katalysator reagiert.

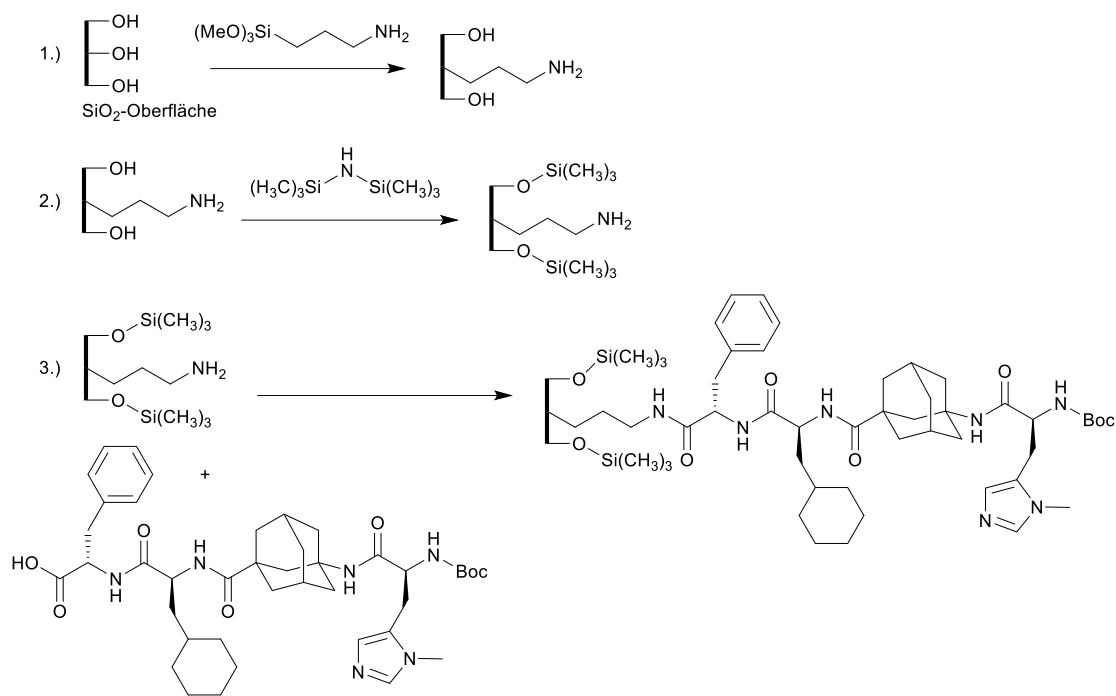


Abbildung 7.52: Syntheseroute zur Immobilisierung von **TP** mit Absättigung der Oberfläche mit HMDS.

Die Berechnung der Beladung über die Elementaranalyse ist bei dieser Funktionalisierung erschwert, da der Kohlenstoffwert durch die Funktionalisierung mit HMDS erhöht ist. Trotzdem lässt sich abschätzen, dass sich die Beladung des Monoliths in einem ähnlichen Bereich zu den vorangegangenen Materialien befindet (Tabelle 7.11). Vor allem in der Physisorptionsanalyse ist auch hier wieder ein Funktionalisierungsgradient zwischen den einzelnen Monolithabschnitten zu erkennen (Abbildung 7.53 und Abbildung 7.54).

Tabelle 7.11: BET-Oberfläche und nach Stickstoffwert berechnete Beladung verschiedener Abschnitte eines mit **TP** funktionalisierten Monoliths.

Probe	BET-Oberfläche / m <sup>2</sup> g <sup>-1</sup>	Beladung (nach N%) / mmol g <sup>-1</sup>
SiO <sub>2</sub> -Monolith	350	-
NH <sub>2</sub> -funktionalisiert	250	0,6
<b>TP</b> -funkt. (vorne)	130	0,2 (0,20)
<b>TP</b> -funkt. (mitte)	160	0,2 (0,15)
<b>TP</b> -funkt. (hinten)	160	0,2 (0,15)



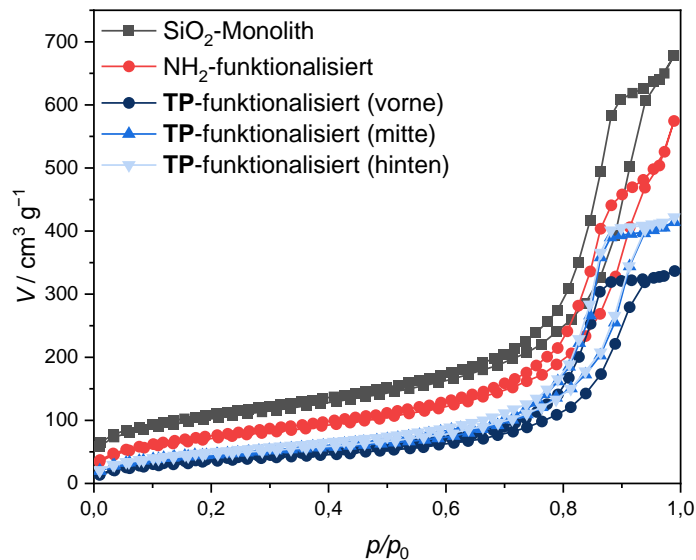


Abbildung 7.53: Stickstoffisothermen eines mit TP funktionalisierten und mit HMDS gecappten Monoliths im Vergleich zwischen Vorder-, Mittel- und Endstück.

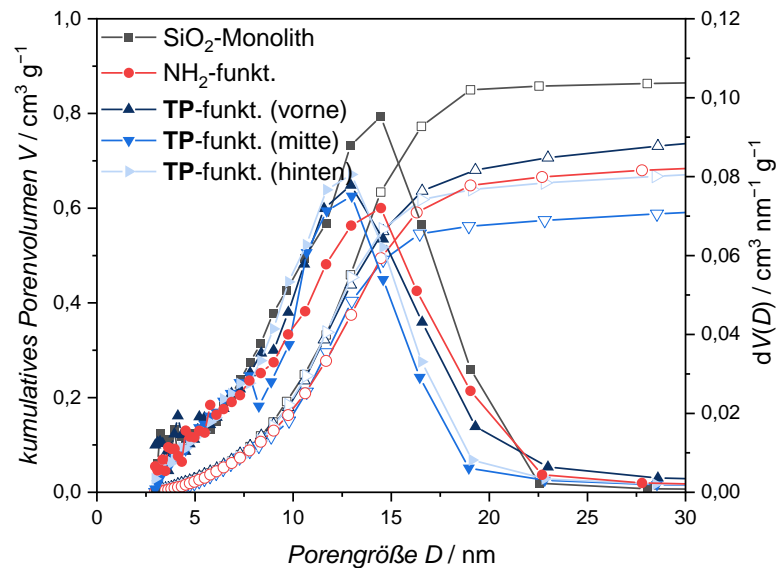


Abbildung 7.54: Porengrößenverteilungen eines mit TP funktionalisierten und mit HMDS gecappten Monoliths im Vergleich zwischen Vorder-, Mittel- und Endstück.

Auch dieses Katalysatormaterial zeigte Aktivität, allerdings konnte durch die Oberflächenmodifikationen keine Verbesserung der Selektivität beobachtet werden. Jedoch zeigte das Experiment mit einem der mit HMDS abgesättigten Monolith, dargestellt in Abbildung 7.55, eine interessante zusätzliche Beobachtung. Zunächst schien die Selektivität des Materials etwa doppelt so groß wie ohne zusätzliche HMDS-Funktionalisierung, mit zunehmender Reaktionszeit verschwand der Effekt jedoch. Das kann damit erklärt werden, dass der Monolith nach der Funktionalisierung nicht ausreichend gespült wurde: Überschüssige, nicht angebundene Katalysatormoleküle wurden erst während der Reaktion aus dem Monolith gespült und reagierten sowohl im

Monolith als auch im aufgefangenen Aliquot mit dem Edukt. Diese Reaktion, eine homogene Reaktion innerhalb des Materials, lief vermutlich mit hoher Selektivität ab. Als nach ca. vier Stunden alle ungebundenen Katalysatorreste herausgespült waren, wurde die Selektivität des immobilisierten Katalysators nicht länger durch die Konkurrenzreaktion verfälscht. Neben der Schlussfolgerung, dass Monolithe nach der Funktionalisierung eine ausreichend lange Spülzeit benötigen, zeigt dieses Experiment auch, dass die reine Anwesenheit von SiO<sub>2</sub> nicht für die niedrige Selektivität verantwortlich ist; vielmehr scheint die Nähe des Katalysators zur Oberfläche der entscheidende Faktor zu sein.

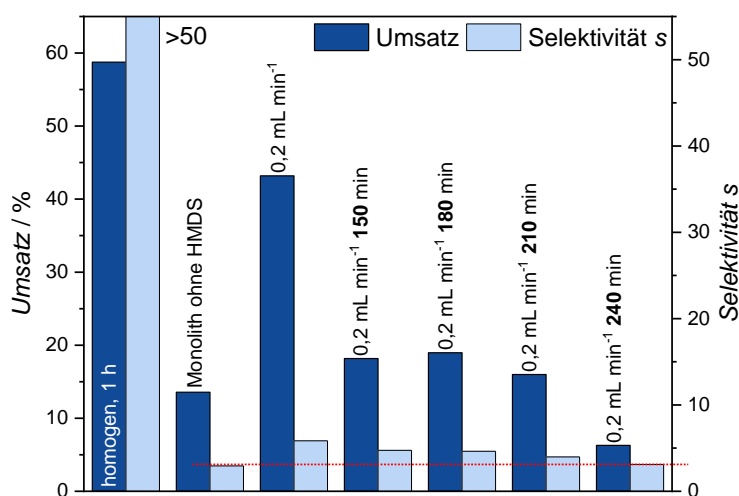


Abbildung 7.55: Veresterung von *trans*-1,2-Cyclohexandiol mit Essigsäureanhydrid. Sofern nicht anders angegeben, wurde die Reaktion im kontinuierlichen Fluss mit einem HMDS-behandelten, TP-funktionalisierten Monolithen, 5,3 Äq. Anhydrid und einer 5·10<sup>-3</sup> mmol mL<sup>-1</sup> Eduktlösung in Toluol bei Raumtemperatur durchgeführt.

Ausgehend von dieser Hypothese wurde der Linker zwischen Oberfläche und Katalysator variiert, um einen größeren Abstand zur Oberfläche zu erzielen (Abbildung 7.56).

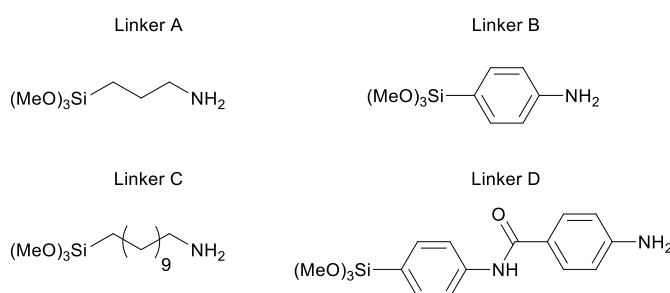


Abbildung 7.56: Vier verschiedene Linker A-D, die als Verbindung zwischen SiO<sub>2</sub>-Oberfläche und Katalysator TP verwendet wurden.

In einem Ansatz wurde ein starrer Linker mit einem (bzw. zwei) Phenylring(en) getestet, der verhindern sollte, dass das Katalysatormotiv in Kontakt mit der Oberfläche kommt. Ein anderer Ansatz verwendete eine lange Alkylkette, die im Idealfall nicht als statistisches Knäuel auf der Oberfläche vorliegt, sondern im unpolaren Lösungsmittel

gerade von der Oberfläche wegsteht und so den Katalysator von der Oberfläche entfernt. HAFEZ ET AL. verwendeten für einen auf Chinin basierenden Katalysator ebensolche Linker und stellten fest, dass sich die Performance ihres Materials mit dem zwei Phenylringe umfassenden Linker gegenüber kürzeren Linkern verbesserte, während die lange Alkylkette das Diastereomerenverhältnis der Reaktion verschlechterte.<sup>[28]</sup> ARAKAWA ET AL. beobachteten jedoch, dass bei einem auf Polymer immobilisierten Oligopeptid eine längere Alkylkette zu höherer Enantioselektivität in der katalysierten Reaktion führte.<sup>[29]</sup>

Die Immobilisierung des Katalysators erfolgte wie bei den zuvor synthetisierten Materialien. Als Trägermaterial wurden ausschließlich Partikel verwendet, da diese für Analysezwecke mit einem geringeren Material- und Arbeitsaufwand verbunden sind.

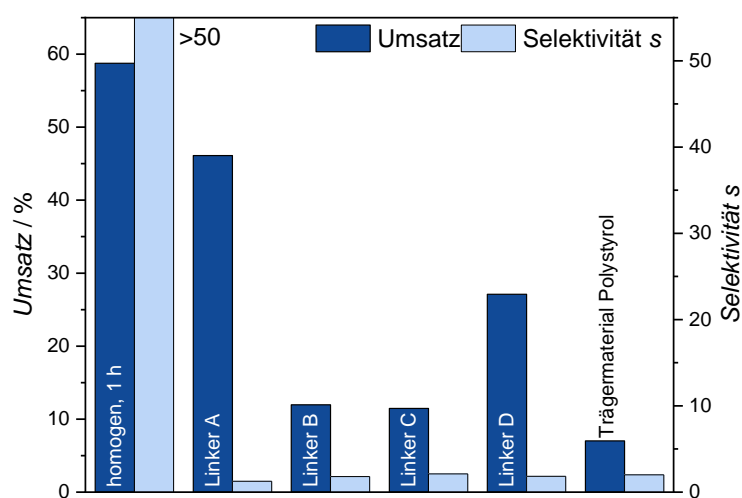


Abbildung 7.57: Veresterung von *trans*-1,2-Cyclohexandiol mit Essigsäureanhydrid durch auf Partikeln immobilisiertes TP. Zur Anbindung wurde der angegebene Linker verwendet (siehe Abbildung 7.56). Sofern nicht anders im Diagramm angegeben, wurde die Reaktion mit 5 % Katalysator, 5,3 Äq. Anhydrid und einer  $5 \cdot 10^{-3} \text{ mmol mL}^{-1}$  Eduktlösung in Toluol bei Raumtemperatur für vier Stunden durchgeführt. Im letzten Eintrag (rechts) wurde statt  $\text{SiO}_2$  aminofunktionalisiertes Polystyrol als Trägermaterial verwendet.

Abbildung 7.57 zeigt die Katalysatortests mit den jeweiligen Materialien. Es ist deutlich zu erkennen, dass keiner der Linker eine signifikante Verbesserung der Selektivität bewirkt. Die unterschiedlichen Umsätze sind auf leicht unterschiedliche Beladungen der Materialien zurückzuführen. Der letzte Eintrag des Säulendiagramms zeigt das Ergebnis einer anderen Herangehensweise: hier wurde der Katalysator nicht auf einem  $\text{SiO}_2$ -Material immobilisiert, sondern auf einem mit Aminogruppen modifizierten Polystyrol, um den Effekt einer unpolaren Oberfläche zu testen. Doch auch der Wechsel des Trägermaterials führte nicht zu einer besseren Selektivität des Katalysators. Ähnliche Experimente der AG Schreiner (MÜLLER ET AL., 2013) kamen zu vergleichbaren Selektivitäten, wenn der Katalysator nach der Synthese nicht vom Synthesepolymer abgetrennt wurde.<sup>[130]</sup>

Weder die Anbindung des Linkers, die Art des Linkers noch die Oberflächenpolarität des Materials sind also direkt für den Verlust der Selektivität verantwortlich. Die Anwesenheit eines Trägermaterials, ob polar oder unpolar, hat jedoch mit Sicherheit einen Einfluss auf die Konformation des Katalysators, da die Selektivität bei der Anbindung verloren geht.

## 8 ZUSAMMENFASSUNG

---

Teile des folgenden Kapitels wurden unter der Creative Commons Lizenz CC BY 4.0 publiziert in „DMAP Immobilized on Porous Silica Particles and Monoliths for the Esterification of Phenylethanol in Continuous Flow, Julia S. Schulze, Raoul D. Brand, Joachim G. C. Hering, Luise M. Riegger, Peter R. Schreiner, Bernd M. Smarsly, *ChemCatChem* **2022**, e202101845“ / Text angepasst aus dem Englischen, erweitert um zusätzliche Aspekte der vorliegenden Arbeit.

Ziel der Arbeit war die Immobilisierung von Organokatalysatoren auf porösen SiO<sub>2</sub>-Materialien mit für die Anwendung in der kontinuierlichen Flusskatalyse optimierter Morphologie, die Charakterisierung der funktionalisierten Materialien und deren Anwendung in Katalysen im kontinuierlichen Fluss.

Im ersten Teil der Arbeit wurde ein Derivat des Organokatalysators DMAP auf porösen SiO<sub>2</sub>-Monolithen und -Partikeln immobilisiert. Die Funktionalisierung erfolgte mittels einer zweistufigen Synthese, bei der zunächst ein Azid auf der Oberfläche immobilisiert wurde, um anschließend das Katalysatormotiv durch eine kupferkatalysierten Cycloaddition anzubinden. Die Partikel wurden im Kolben funktionalisiert und anschließend in eine Säule gepackt, während die Monolithe mit PEEK ummantelt und im kontinuierlichen Fluss funktionalisiert wurden. Die Immobilisierung konnte durch Physisorption, Infrarotspektroskopie und Elementaranalyse bestätigt werden. Für beide Materialsorten wurden drei verschiedene Beladungen realisiert, die von 0,2 bis 0,9 mmol g<sup>-1</sup> reichten.

Die Analyse der funktionalisierten Monolithe mit ToF-SIMS ermöglichte neue Einblicke in die Verteilung des Katalysators innerhalb des Materials. Erstmals konnte eine Fläche von 0,1x1 mm in einer kontinuierlichen Messung untersucht werden; dabei zeigte sich, dass der Katalysator im Material homogen verteilt ist.

Die große Oberfläche der mesoporösen Materialien erzeugte eine große Kontaktfläche zwischen Reaktanten und Katalysator, was bei kurzen Reaktionszeiten (<2 min) hohe Umsätze bis hin zum Vollumsatz ermöglichte. Während die partikulären Festbettreaktoren eine einfache Charakterisierung des Bulkmaterials ermöglichten, waren monolithische Reaktoren in Bezug auf Umsatz und Druckaufbau überlegen. Dabei erreichte nicht der Monolith mit der höchsten Beladung den größten Umsatz, sondern der mit einer mittleren Beladung von 0,5 mmol g<sup>-1</sup>, da durch die zunehmende Blockierung des Porenraums nur eine begrenzte Menge Katalysator nutzbar ist. Mit TOF-Werten von bis zu 335 h<sup>-1</sup> übertrafen die funktionalisierten Monolithe nicht nur vergleichbare

Festbettreaktoren, sondern sind auch mit industriellen Anwendungen anderer immobilisierter Organokatalysatoren konkurrenzfähig.<sup>[148]</sup> Beispielsweise erreichte in Studien ein kommerziell erhältliches SiO<sub>2</sub>-gebundenes DMAP-Derivat in einer Morita-Baylis-Hilman-Reaktion eine TOF von 29 h<sup>-1</sup> und ein anderer Organokatalysator, 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO)-Derivat, der auf porösem SiO<sub>2</sub> immobilisiert wurde, eine TOF von 97 h<sup>-1</sup>.<sup>[65,149]</sup>

Bei hohen Flussraten über 2 mL min<sup>-1</sup> wird die Mikrokinetik zum bestimmenden Faktor für die Reaktion. Die idealen Transporteigenschaften der Monolithen mit einer hohen hydraulischen Permeabilität von 1,0x10<sup>-13</sup> m<sup>2</sup> deuten darauf hin, dass es keine Transportlimitierungen im Material für die Reaktanten gibt, wie auch HAAS ET AL. für ein ähnliches Katalysatormaterial gezeigt haben.<sup>[34]</sup> Das machte kinetische Untersuchungen mit einem monolithischen Reaktor möglich, woraus sich (analog zum homogenen Reaktionsmechanismus) eine Reaktion zweiter Ordnung ergab. Die experimentell bestimmte Aktivierungsenergie von 5,7 ± 1,3 kJ mol<sup>-1</sup> ist niedriger als aus den DFT-Berechnungen von XU ET AL. erwartet, was möglicherweise an einer durch die Umgebung veränderten energetischen Lage des Intermediats liegt.<sup>[74]</sup> Die beobachtete Aktivierungsenergie setzt sich daher vermutlich aus der Aktivierungsenergie des geschwindigkeitsbestimmenden Schritts und der Enthalpie des Intermediates zusammen.

In einer Versuchsreihe mit funktionalisierten Partikeln unterschiedlicher Mesoporengröße zeigte sich, dass selbst für kleine Eduktmoleküle 6 nm Poren zu klein sind, um eine effiziente Katalyse zu ermöglichen. Vor allem bei dem großen Edukt  $\alpha$ -Tocopherol führte das Material mit den größten Poren (30 nm) aufgrund der geringsten Diffusionslimitierung innerhalb des Porenraums zu den besten Ergebnissen. Im kontinuierlichen Fluss wird dieser Effekt durch den aktiven Fluss durch die Partikel und der dadurch verbesserten Infiltration der Poren zu einem gewissen Grad maskiert. Die Reaktionsführung im kontinuierlichen Fluss bringt also nicht nur die Vorteile einfacherer Aufarbeitung des Katalysators, sondern wirkt auch vorteilhaft auf die Performance von nicht optimal zugänglichen Trägermaterialien.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde der Organokatalysator Boc-L-( $\pi$ -Me)His-<sup>A</sup>Gly-L-Cha-L-Phe auf den beiden porösen Materialien immobilisiert und die katalytische Aktivität nach der Immobilisierung untersucht. Zunächst wurde die Anbindung der katalytisch aktiven Aminosäure des Tetrapeptids,  $\pi$ -Methylhistidin, über eine Peptidbindung realisiert. Es wurde ein aktiver und stabiler immobilisierter Katalysator erhalten. Anschließend wurde das gesamte Tetrapeptid auf den Materialien immobilisiert. Mit Hilfe des erhaltenen Materials wurde *trans*-1,2-Cyclohexandiol erfolgreich verestert, die Selektivität des Katalysators für das monoacylierte (*R,R*)-Enantiomer ging jedoch durch

die Immobilisierung verloren. Durch verschiedene Modifikationen der Oberfläche und des Linkers wurde versucht, die Selektivität zu verbessern. Es stellte sich jedoch heraus, dass weder die Anbindung des Linkers noch die Oberflächenpolarität des Materials direkt für den Verlust der Selektivität verantwortlich sind. Die Anwesenheit eines Trägermaterials, ob polar oder unpolar, hat jedoch einen Einfluss auf die Konformation des Katalysators, wodurch die Ausbildung der aktiven Tasche verhindert wird. An diesem Beispiel werden die Grenzen der heterogenen Organokatalyse deutlich: Katalysatoren, deren Selektivität in großem Maße von der richtigen Konformation abhängt, büßen durch die Immobilisierung unter Umständen ihre Selektivität ein und es ist schwer vorauszusagen, welche Ansätze zum Erfolg führen. Theoretische Modellierungen des Zusammenspiels von Katalysator und Oberfläche könnten in Zukunft Abhilfe schaffen.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass auf Flusseigenschaften optimiertes, mesoporöses SiO<sub>2</sub> als Trägermaterial für die heterogene Organokatalyse im kontinuierlichen Fluss großes Potential hat: Die vollständige Synthese des Materials von Grund auf ermöglichte die Kontrolle über relevante Eigenschaften. Auswirkungen einzelner Parameter wie Porosität und Grad der Funktionalisierung wurden untersucht, um ein tieferes Verständnis der kontinuierlichen Flusskatalyse mit porösen SiO<sub>2</sub>-Materialien zu erlangen.

Da die Syntheseroute nicht exklusiv für die in dieser Arbeit verwendeten Katalysatoren ist, könnten in Zukunft verschiedene andere Organokatalysatoren auf die gleiche Weise immobilisiert und im kontinuierlichen Fluss eingesetzt werden. Unter anderem wäre die Immobilisierung chiraler DMAP-Varianten interessant, um einerseits das Reaktionsspektrum auf enantiomerenreine Synthesen zu erweitern und andererseits die in Kapitel 7.2 aufgezeigten Herausforderungen bei der Immobilisierung enantioselektiver Katalysatoren zu überwinden. Durch Immobilisierung anderer Organokatalysatoren könnten mehrschrittige katalysierte Synthesen im kontinuierlichen Fluss realisiert werden, wie es schon zuvor mit einer Kombination aus einer Oxidation und einer Knoevenagel-Kondensation gezeigt wurde.<sup>[51]</sup>

Die verwendeten Materialien könnten weiter verbessert werden. Dabei könnte der Fokus beispielsweise auf der tatsächlich durch Edukte erreichbaren Oberfläche liegen, was neben Meso- und Makroporengröße durch Variation von Skelettdicke bzw. Partikelgröße oder die Verwendung von Core-Shell-Partikeln untersucht werden könnte.

Auch die hier gezeigte Untersuchung der Monolithe mittels ToF-SIMS sollte weiter optimiert werden, um die interessanten Randbereiche der Proben untersuchen zu können.





## 9 EXPERIMENTALTEIL

---

### 9.1 Geräte und Charakterisierungsmethoden

#### Physisorption

Die Stickstoff-Physisorptionsmessungen wurden mit einer Quadrasorb evo bzw. einer Autosorb iQ2 von Quantachrome Instruments bei 77 K durchgeführt. Die Auswertung erfolgte mit der Software ASiQwin 4.0.

#### Quecksilberporosimetrie

Es wurde das Gerät Pascal 140/400 der Firma Thermo Fisher Scientific verwendet. Die Auswertung erfolgte mit der Gerätesoftware Sol.I.D.

#### DRIFTS

Die IR-Spektren wurden mit einem Alpha II der Firma Bruker aufgenommen (Auflösung  $4 \text{ cm}^{-1}$ ).

#### NMR

Die  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$ -Spektren wurden mit einem Spektrometer der Firma Bruker (Avance III HD und Bruker Avance II 400 MHz) aufgenommen, die Verschiebungen  $\delta$  werden in ppm angegeben und auf das Signal des Lösungsmittels (falls nicht anders angegeben  $\text{CDCl}_3$ ) bezogen.

#### Elementaranalyse

Die Elementaranalysen wurden mit dem Modell Vario Micro cube der Firma Elementar Analysensysteme durchgeführt. Die Proben wurden mit 5 mg Sauerstoff verbrannt.

#### REM

Die Messungen wurden mit einem Rasterelektronenmikroskop der Firma Zeiss (Modell Merlin) bei einem Probenstrom von 90 pA, einer Beschleunigungsspannung von 3 kV und einem Arbeitsabstand von 3-4,5 mm durchgeführt. Vor der Messung wurden die Proben mit Platin beschichtet.

#### ESI-MS

Die Spektren wurden mit einem micrOTOF II von Bruker Daltonics bei einer Spannung von 2,35 kV aufgenommen.

## Gaschromatographie

Es wurde ein 5890 Series II der Firma Hewlett Packard mit einem Flammenionisationsdetektor verwendet. Als Kapillarsäule wurde eine Optima 17 MS verwendet.

## HPLC

Für die Katalyseexperimente wurden die Pumpen L-6000 und L-2130 von Hitachi verwendet.

Zur Umsatzbestimmung wurde die isokratische Pumpe Knauer Typ 64 mit einem UV-Detektor Serva Chromatocord Filter-Photometer und dem Refraktometer Knauer Typ 98 verwendet.

## TOF-SIMS

Es wurde ein TOF SIMS 5-100 der Firma IonTOF GmbH (Münster) verwendet. Die Spektren wurden im positiven Ionenmodus mit einer Beschleunigungsspannung der  $\text{Bi}^{3+}$ -Ionen von 25 keV und unter Ladungsausgleich mittels electron flood gun (20 eV) aufgenommen (cycle time 60  $\mu\text{s}$ ). Die Analysefläche betrug  $150 \mu\text{m}^2$  bei einer Rastergröße von  $256 \times 256$  Pixeln, der Primärionenstrom 0,5 pA. Es wurde bis zum Erreichen einer Dosis von  $10^{12}$  Ionen  $\text{cm}^{-2}$  gemessen. FWHM  $m/\Delta m$  2800 bei  $m/z$  107,06. Die Datenauswertung erfolgte mit der Gerätesoftware SurfaceLab 7.2.

## **9.2 Verwendete Chemikalien**

$\text{SiO}_2$ -Partikel wurden von Merck (LiChrospher® Si 60/100/300, 5 nm) und MZ Analystechnik (PerfectSil® 300) bezogen. Chemikalien wurden von Merck/Sigma-Aldrich (Natriumazid  $\geq 99\%$ , (3-Chlorpropyl)trimethoxysilan  $\geq 97\%$ , Kupfer(I)-iodid  $\geq 97\%$ , Bromtris(triphenylphosphin)kupfer(I) 98 %, 4-(Methylamino)pyridin 98 %, Triethylamin  $> 99\%$ , Harnstoff 99,5 %, N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid, 1-Hydroxybenzotriazolhydrat  $\geq 97\%$ ), TCI (trans-Cyclohexandiol  $> 99\%$ ), Carl-Roth (N,N-Diisopropylethylamin 99,5 %, Ethylendiamintetraessigsäure-Dinatriumsalz 99 %), Alfa Aesar (Propargylacrylat 96 % stabilisiert mit 200 ppm BHT), Acros (Tetramethoxysilan 99 %, wasserfreie Lösungsmittel) und Fluka (Polyethylenglykol 10.000) bezogen. Die Lösungsmittel wurden als HPLC-Qualität (VWR) gekauft oder vor der Verwendung destilliert.

$\pi$ -Methylhistidin, Boc-L-( $\pi$ -Me)His-<sup>A</sup>Gly-L-Cha-L-Phe-OMe und Saccharide wurden von der AG Schreiner (Institut für Organische Chemie, JLU Gießen) zur Verfügung gestellt. Syntheserouten und Charakterisierung sind in der Literatur zu finden.<sup>[124,135]</sup>

## 9.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften

### 9.3.1 Synthese und Ummantelung der Monolithe

#### Synthese von Monolithen mit einer Makroporengröße von 2,5 $\mu$ m

1,2100 g PEG 10 000 und 0,9000 g Harnstoff wurden in 10 mL 0,01 M Essigsäure gelöst und für 20 min in einem Eisbad gerührt. Es wurden 5,6 mL TMOS hinzugegeben und weitere 20 min im Eisbad gerührt. Danach wurde das Eisbad entfernt und die Lösung für 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Bei Blasenbildung durch zu starkes Rühren wurde die Lösung danach für drei Sekunden in ein Ultraschallbad gehängt.

Derweil wurden Metallröhrchen mit einem Innendurchmesser von 3,8 mm mit einem dünnen Plastikdeckel von einer Seite verschlossen. Diese Seite wurde mit Parafilm weiter abgedichtet und die Röhrchen danach in ein auf 22,5 °C temperiertes Wasserbad gehängt.

Die Lösung wurde in die Metallröhrchen gefüllt (jeweils ca. 1,2 mL). Die Röhrchen wurden mit Parafilm verschlossen und über Nacht (mind. 15 Stunden) im temperierten Wasserbad gelassen.

Im Anschluss wurden die Röhrchen geöffnet und die gelierten Monolithe durch vorsichtiges Klopfen aus den Röhrchen geschüttelt. Die Monolithe wurden anschließend in ein 50 mL Zentrifugenröhrchen gegeben, das mit einer Lösung aus 0,01 M Essigsäure und 9 g/100 mL Harnstoff gefüllt war. Das Zentrifugenröhrchen wurde fest verschlossen und in einem Ofen geheizt. Mit einer Heizrampe von ca. 1 K/min wurde auf die Zieltemperatur geheizt und diese Temperatur für eine definierte Zeit gehalten. Bei Temperaturen über 95 °C wurde statt eines Zentrifugenröhrchens ein Autoklav verwendet.

*Tabelle 9.1: Heizrampen der Monolithsynthese.*

<b>Aufheizzeit / h</b>	<b>Zieltemperatur / °C</b>	<b>Haltezeit / h</b>	<b>Mesoporengröße / nm</b>
12	95	15	12-13
14	110	15	20-30

Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel abgossen und durch Methanol ersetzt. Die Monolithe wurden 5-7 Tage auf einer Schüttelplatte bewegt und das Methanol in

dieser Zeit drei Mal ausgetauscht. Danach wurden die Monolithe über Nacht im Abzug getrocknet und bei 330 °C kalziniert (10 h Heizrampe, Zieltemperatur 15 h halten).

### Ummantelung

Ein PEEK-Schlauch mit einem Innendurchmesser von 3,17 mm wurde auf eine Länge von 5,5 cm zugeschnitten. Die Monolithe wurden in den PEEK-Schlauch geschoben, beides in einen PTFE-Schrumpfschlauch gelegt und für eine Stunde auf 362 °C geheizt. Danach wurde der Schrumpfschlauch entfernt, der Monolith auf 5 cm gekürzt und ein ¼“-28 UNF-Gewinde in die Ummantelung gedreht.

## **9.3.2 Katalysetests mit Monolithen und gepackten Säulen**

Der Monolith/die gepackte Säule wurde an eine HPLC-Pumpe angeschlossen, bei Reaktionen oberhalb der Raumtemperatur im temperierten Säulenofen platziert und für 20 min mit der jeweiligen Reaktionslösung gespült ( $0,3 \text{ mL min}^{-1}$ ).

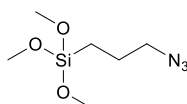
Für die Flussratentests wurde eine Flussrate eingestellt und mindestens so lange gewartet, bis das Reaktorvolumen viermal ausgetauscht war. Danach wurde der Rückdruck abgelesen und ein Aliquot genommen.

Nach Ende des Tests wurde die HPLC-Pumpe mit Lösungsmittel gespült und der Monolith/die gepackte Säule anschließend für 20 min mit dem Lösungsmittel gespült ( $0,3 \text{ mL min}^{-1}$ ).

## **9.4 Synthesevorschriften**

### **9.4.1 Funktionalisierungsreagenzien**

#### **9.4.1.1 Synthese von (3-Azidopropyl)trimethoxysilan**



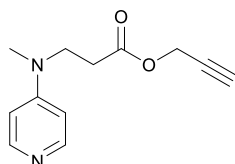
In 55 mL trockenem Acetonitril wurden 5 mL (3-Chloropropyl)trimethoxysilan (27,5 mmol), 1,004 g getrocknetes Tetrabutylammoniumiodid (2,7 mmol) und 8,84 g getrocknetes Natriumazid (138 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Schutzgas für 5 Tage unter Rückfluss bei 80 °C gerührt.

Anschließend wurden die festen Rückstände mit einer Schlenkfritte abfiltriert und das Acetonitril mittels Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in 20 mL Pentan gelöst und einige Stunden bei  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$  aufbewahrt. Danach wurden feste Rückstände abermals mit einer Schlenkfritte abfiltriert und die Lösung eingeeengt. Dieser Schritt wurde so lange wiederholt, bis das eingeengte Produkt flüssig blieb und sich kein Feststoff mehr absetzte.

Es wurden 4,516 g (22 mmol, 80 %) (3-Azidopropyl)trimethoxysilan als farblose Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 3,51$  (s, 9H,  $\text{RSi}(\text{OCH}_3)_3$ ), 3,20 (t, 2H,  $\text{R-CH}_2\text{-N}_3$ ), 1,64 (p, 2H,  $\text{R-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}_3$ ), 0,63 (t, 2H,  $\text{Si-CH}_2\text{-R}$ ); **HRMS (ESI-TOF)**:  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  für  $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$  berechnet:  $m/z = 228,0775$ ; gefunden:  $m/z = 228,0775$ .

#### 9.4.1.2 Synthese von DMAP-Klick-Derivat

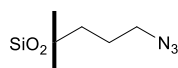


1 mL (9,05 mmol) Propargylacrylat und 0,251 g (2,32 mmol) N-Methylaminopyridin wurden vermischt und zwei Stunden lang bei  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Das überschüssige Propargylacrylat wurde durch Vakuumdestillation entfernt und das Produkt säulenchromatographisch aufgearbeitet (DCM:Methanol 10:1, 1 % TEA). Es wurden 0,358 g (1,64 mmol, 71 %) eines gelben Öls erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 8,16$  (d, 2H, pyridine-H), 6,45 (d, 2H, pyridine-H), 4,61 (d, 2H,  $\text{R-CH}_2\text{-COOR}$ ), 3,65 (d, 2H,  $\text{R-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOR}$ ), 2,93 (s, 3H,  $\text{R-N-CH}_3$ ), 2,58 (t, 2H,  $\text{RCH}_2\text{-C-CH}_3$ ), 2,42 (t, 1H,  $\text{RCH}_2\text{-C-CH}_3$ ); **HRMS (ESI-TOF)**:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  für  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  berechnet:  $m/z = 219,1128$ ; gefunden:  $m/z = 219,1128$ .

### 9.4.2 Funktionalisierung von $\text{SiO}_2$ -Partikeln

#### 9.4.2.1 Funktionalisierung von $\text{SiO}_2$ -Partikeln mit Azidopropyltrimethoxysilan



Die eingewogene Menge Partikel (Merck LiChrospher  $\text{\textcircled{R}}$  oder MZ Analysetechnik PerfectSil  $\text{\textcircled{R}}$ ) wurde in einem Schlenkrohr auf  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$  erhitzt. Ab Erreichen der Temperatur

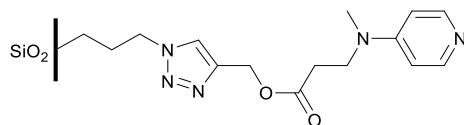
wurden die Partikel drei Stunden unter Vakuum erhitzt. Unter Schutzgas wurde nach dem Abkühlen trockenes Toluol (etwa 4 mL pro 100 mg), Azidopropyltrimethoxysilan und Wasser oder TEA hinzugegeben und bei 80 °C für 18 h gerührt.

Das Lösungsmittel wurde abzentrifugiert und die Partikel zweimal mit DCM und zweimal mit einer Methanol-Wasser-Mischung (1:1) gewaschen. Anschließend wurden die Partikel bei 40 °C in einem Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Tabelle 9.2: Resultierende Azidbeladung der Partikel aus unterschiedlichen Mengen Edukten.

SiO <sub>2</sub> (Porengröße)	Az-PTMS	Wasser	TEA	resultierende Beladung
100 mg (10 nm)	8 µL	10 µL	-	0,3 mmol g <sup>-1</sup>
100 mg (10 nm)	16 µL	10 µL	-	0,5 mmol g <sup>-1</sup>
100 mg (10 nm)	36 µL	10 µL	-	0,8 mmol g <sup>-1</sup>
1,5 g (6 nm)	206 µL	-	2 mL	0,5 mmol g <sup>-1</sup>
1,5 g (10 nm)	90 µL	-	0,9 mL	0,6 mmol g <sup>-1</sup>
1,5 g (30 nm)	750 µL	-	7,2 mL	0,3 mmol g <sup>-1</sup>

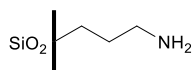
#### 9.4.2.2 Funktionalisierung von SiO<sub>2</sub>-Partikeln mit DMAP-Klick-Derivat



50 mg der mit Azid funktionalisierten Partikel (siehe Kapitel 9.4.2.1) wurden mit 3 mL Toluol, 40 µL einer 0,24 molaren (9,6 µL) CuI-Acetonitrillösung und 101 µL (0,6 mmol) N,N-Diisopropylethylamin gerührt. Es wurden 3,4 Äquivalente (in Bezug auf die immobilisierte Azidmenge) des DMAP-Derivats hinzugegeben und drei Tage bei 50 °C gerührt. Für die Verwendung in gepackten Säulen wurde nicht gerührt, sondern ein geheiztes Schüttelwasserbad verwendet.

Das Lösungsmittel wurde durch Zentrifugieren entfernt und das Material mit Acetonitril, Methanol, Na<sub>2</sub>EDTA (5 Gew.%, mehrmals bis keine Blaufärbung der Lösung mehr auftrat) und Wasser gewaschen. Anschließend wurden die Partikel bei 40 °C in einem Vakuumtrockenschrank getrocknet.

#### 9.4.2.3 Funktionalisierung von SiO<sub>2</sub>-Partikeln mit Aminopropyltrimethoxysilan



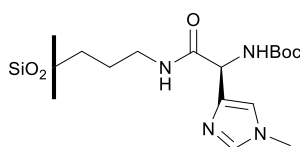
Die eingewogene Menge Partikel wurde in einem Schlenkrohr auf 90 °C erhitzt. Ab Erreichen der Temperatur wurden die Partikel drei Stunden unter Vakuum erhitzt. Unter Schutzgas wurden nach dem Abkühlen Toluol (etwa 5 mL pro 100 mg) und Aminopropyltrimethoxysilan (Tabelle 9.3) hinzugegeben und bei 80 °C für 18 h gerührt.

Das Lösungsmittel wurde abzentrifugiert und die Partikel zweimal mit DCM und zweimal mit einer Methanol-Wasser-Mischung (1:1) gewaschen. Anschließend wurden die Partikel bei 40 °C in einem Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Tabelle 9.3: Resultierende Aminobeladung der Partikel aus unterschiedlichen Mengen Edukten.

SiO <sub>2</sub> (Porengröße)	Aminopropyl-trimethoxysilan	resultierende Beladung
150 mg (10 nm)	40 µL	1,1 mmol g <sup>-1</sup>
100 mg (10 nm)	40 µL	1,2 mmol g <sup>-1</sup>
100 mg (10 nm)	13 µL	0,6 mmol g <sup>-1</sup>
100 mg (10 nm)	6 µL	0,3 mmol g <sup>-1</sup>
100 mg (10 nm)	3 µL	0,2 mmol g <sup>-1</sup>

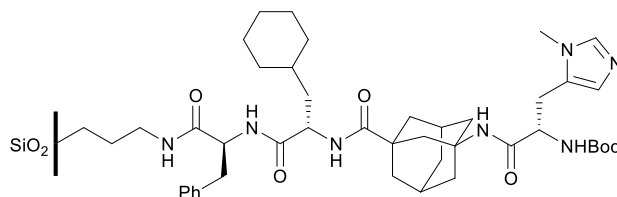
#### 9.4.2.4 Funktionalisierung von SiO<sub>2</sub>-Partikeln mit $\pi$ -Methylhistidin



50 mg aminopropyl-funktionalisierte SiO<sub>2</sub>-Partikel (siehe Kapitel 9.4.2.3) wurden in 1,5 mL DCM dispergiert. Es wurden 1,2 Äq.  $\pi$ -Methylhistidin, 2 Äq. 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid, 2 Äq. 1-Hydroxybenzotriazol und 2 Äq. TEA hinzugegeben, wobei sich die Menge jeweils nach der Beladung der SiO<sub>2</sub>-Partikel mit Aminogruppen richtete. Die Reaktionsmischung wurde mit Argon überschichtet und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wurde das Lösungsmittel abzentrifugiert und die Partikel je zweimal mit DCM und Methanol:Wasser (1:1) gewaschen. Die Partikel wurden bei 40 °C im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

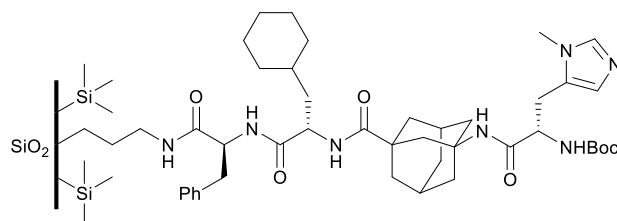
#### 9.4.2.5 Funktionalisierung von SiO<sub>2</sub>-Partikeln mit Boc-L-( $\pi$ -Me)His<sup>A</sup>Gly-L-Cha-L-Phe



50 mg aminofunktionalisierte SiO<sub>2</sub>-Partikel (z.B. aus Kapitel 9.4.2.3) wurden in 1,5 mL DCM dispergiert. Es wurden 1,2 Äq. Boc-L-( $\pi$ -Me)His<sup>A</sup>Gly-L-Cha-L-Phe, 2 Äq. 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid, 2 Äq. 1-Hydroxybenzotriazol und 2 Äq. TEA hinzugegeben, wobei sich die Menge jeweils nach der Beladung der SiO<sub>2</sub>-Partikel mit Aminogruppen richtete. Die Reaktionsmischung wurde mit Argon überschichtet und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wurde das Lösungsmittel abzentrifugiert und die Partikel je zweimal mit DCM und Methanol:Wasser (1:1) gewaschen. Die Partikel wurden im Vakuumtrockenschrank bei Raumtemperatur getrocknet.

#### 9.4.2.6 Funktionalisierung von SiO<sub>2</sub>-Partikeln mit Boc-L-( $\pi$ -Me)His<sup>A</sup>Gly-L-Cha-L-Phe und Capping der Hydroxylgruppen

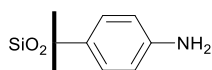


150 mg aminopropyl-funktionalisierte SiO<sub>2</sub>-Partikel (siehe Kapitel 9.4.2.3) wurden für 3 h bei 90 °C ausgeheizt und anschließend unter Schutzgas abgekühlt. Es wurden 5 mL trockenes Toluol und 109  $\mu$ L (2 Äq., 0,525 mmol) Hexamethyldisilazan hinzugegeben und 18 h bei 80 °C gerührt. Die Menge an Hexamethyldisilazan bezog sich dabei auf die freien Hydroxylgruppen des Materials.

Anschließend wurde das Lösungsmittel abzentrifugiert und die Partikel je zweimal mit DCM und Methanol:Wasser (1:1) gewaschen. Die Partikel wurden bei 40 °C im Vakuumtrockenschrank getrocknet und anschließend analog zu Kapitel 9.4.2.5 weiterverwendet.



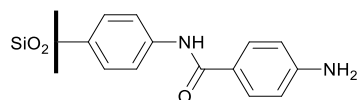
#### 9.4.2.7 Funktionalisierung von SiO<sub>2</sub>-Partikeln mit Aminophenyltrimethoxysilan



100 mg Partikel wurden in einem Schlenkrohr auf 90 °C geheizt. Ab Erreichen der Temperatur wurden die Partikel drei Stunden unter Vakuum erhitzt. Unter Schutzgas wurden nach dem Abkühlen 6 mL trockenes Toluol und 19,5 mg (0,09 mmol) Aminophenyltrimethoxysilan hinzugegeben und bei 80 °C für 24 h gerührt.

Das Lösungsmittel wurde abzentrifugiert und die Partikel zweimal mit DCM und zweimal mit einer Methanol-Wasser-Mischung (1:1) gewaschen. Anschließend wurden die Partikel bei 40 °C in einem Vakuumtrockenschrank getrocknet.

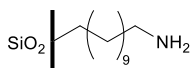
#### 9.4.2.8 Funktionalisierung von SiO<sub>2</sub>-Partikeln mit 4-Amino-N-phenylbenzamid



31,5 mg (entspricht 0,018 mmol Aminogruppen) der nach 9.4.2.7 funktionalisierten Partikel wurden in 4 mL DCM dispergiert. Es wurden 7 mg (0,03 mmol) 4-Boc-aminobenzoesäure, 8 mg (0,04 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbo-diimid, 5 mg (0,03 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol und 5 µL (0,036 mmol) TEA hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde mit Argon überschichtet und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wurde abzentrifugiert und die Partikel zweimal mit DCM und zweimal mit einer Methanol-Wasser-Mischung (1:1) gewaschen. Die Partikel wurden bei 40 °C in einem Vakuumtrockenschrank getrocknet und anschließend eine Stunde lang in 2,5 mL DCM und 0,3 mL Trifluoressigsäure gerührt. Im Anschluss wurden sie erneut gewaschen und getrocknet.

#### 9.4.2.9 Funktionalisierung von SiO<sub>2</sub>-Partikeln mit Aminoundecyltrimethoxysilan



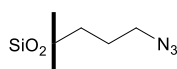
100 mg SiO<sub>2</sub>-Partikel wurden in einem Schlenkrohr auf 90 °C geheizt. Ab Erreichen der Temperatur wurden die Partikel drei Stunden unter Vakuum erhitzt. Unter Schutzgas wurden nach dem Abkühlen auf etwa 50 °C 5 mL trockenes Toluol und 25 µL

(0,076 mmol) Aminoundecyltrimethoxysilan hinzugegeben und bei 80 °C für 18 h gerührt.

Das Lösungsmittel wurde abzentrifugiert und die Partikel zweimal mit DCM und zweimal mit einer Methanol-Wasser-Mischung (1:1) gewaschen. Anschließend wurden die Partikel bei 40 °C in einem Vakuumtrockenschrank getrocknet.

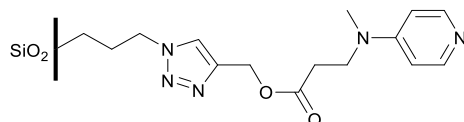
### 9.4.3 Funktionalisierung von SiO<sub>2</sub>-Monolithen

#### 9.4.3.1 Funktionalisierung von SiO<sub>2</sub>-Monolithen mit Azidopropyltrimethoxysilan



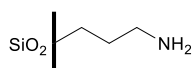
Der Monolith wurde an eine HPLC-Pumpe angeschlossen, im temperierten Säulenofen (80 °C) platziert und für 20 min mit Toluol gespült (0,3 mL min<sup>-1</sup>). Danach wurden 15 mL Toluol in einem Schlenkrohr vorgelegt und Azidopropyltrimethoxysilan und TEA zugegeben. Die Pumpe wurde mit der Lösung gespült, bis das reine Lösungsmittel verdrängt war. Der Ansaug- und Auslassschlauch wurden so angeordnet, dass sich beide im Schlenkrohr befanden. Das Schlenkrohr wurde mit Parafilm abgedichtet und die Lösung über Nacht (ca. 18 h) mit 0,1 mL min<sup>-1</sup> zirkuliert. Danach wurde die Pumpe gründlich mit Toluol gespült und der Monolith anschließend für 20 min mit Toluol gespült (0,3 mL min<sup>-1</sup>).

#### 9.4.3.2 Funktionalisierung von SiO<sub>2</sub>-Monolithen mit DMAP-Klick-Derivat



Der Monolith wurde an eine Spritzenpumpe angeschlossen, im temperierten Säulenofen (50 °C) platziert und für 20 min mit Toluol gespült (0,3 mL min<sup>-1</sup>). Danach wurden 10 mL Toluol mit 3 Äq. DMAP-Klick-Derivat, 5 Äq. N,N-Diisopropyl-ethylamin und zwei Spatelspitzen Bromotris(triphenylphosphin)kupfer(I) zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht (ca. 20 h) mit 0,5 mL h<sup>-1</sup> durch den Monolith gepumpt. Der Monolith wurde anschließend zuerst mit einer 0,5 Gew.% Na<sub>2</sub>EDTA-Lösung (bis keine Blaufärbung mehr zu erkennen war) und danach für 30 min mit Wasser gespült.

#### 9.4.3.3 Funktionalisierung von SiO<sub>2</sub>-Monolithen mit Aminopropyltrimethoxysilan

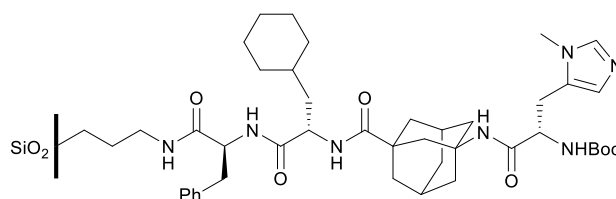


Der Monolith wurde an eine HPLC-Pumpe angeschlossen, im temperierten Säulenofen (80 °C) platziert und für 20 min mit Ethanol gespült (0,3 mL min<sup>-1</sup>). Danach wurden 15 mL Ethanol in einem Schlenkrohr vorgelegt und Aminopropyltrimethoxysilan (Tabelle 9.4) zugegeben. Die Pumpe wurde mit der Lösung gespült, bis das reine Lösungsmittel verdrängt war. Der Ansaug- und Auslassschlauch wurden so angeordnet, dass sich beide im Schlenkrohr befanden. Das Schlenkrohr wurde mit Parafilm abgedichtet und die Lösung über Nacht (ca. 18 h) mit 0,1 mL min<sup>-1</sup> zirkuliert. Danach wurde die Pumpe gründlich mit Ethanol gespült und der Monolith anschließend für 20 min mit Ethanol gespült (0,3 mL min<sup>-1</sup>).

Tabelle 9.4: Resultierende Beladung der Monolithe aus unterschiedlichen Mengen Edukten.

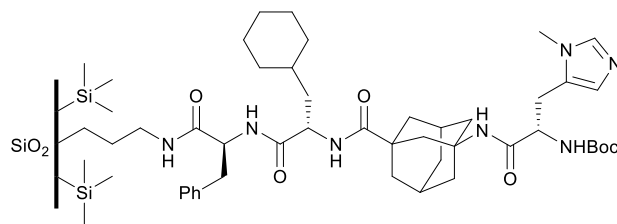
Aminopropyl-trimethoxysilan	resultierende Beladung
10 µL	0,2 mmol g <sup>-1</sup>
21 µL	0,5 mmol g <sup>-1</sup>
42 µL	0,7 mmol g <sup>-1</sup>

#### 9.4.3.4 Funktionalisierung von SiO<sub>2</sub>-Monolithen mit Boc-L-(π-Me)His<sup>A</sup>Gly-L-Cha-L-Phe



Ein nach Kapitel 9.4.3.3 aminofunktionalisierter Monolith wurde mit einer Spritzenpumpe mit 10 mL DCM gespült (10 mL h<sup>-1</sup>). Es wurden 1,2 Äq. Boc-L-(π-Me)His<sup>A</sup>Gly-L-Cha-L-Phe, 2 Äq. 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid, 2 Äq. 1-Hydroxybenzotriazol und 2 Äq. TEA in 10 mL DCM gelöst, wobei sich die Menge jeweils nach der Beladung des Monolith mit Aminogruppen richtete. Die Reaktionsmischung wurde in eine Spritze aufgezogen und mit 0,5 mL h<sup>-1</sup> durch den Monolith gepumpt. Anschließend wurde der Monolith mit 20 mL DCM (10 mL h<sup>-1</sup>) gespült.

### 9.4.3.5 Funktionalisierung von SiO<sub>2</sub>-Monolithen mit Boc-L-( $\pi$ -Me)His<sup>A</sup>Gly-L-Cha-L-Phe und Capping der Hydroxylgruppen

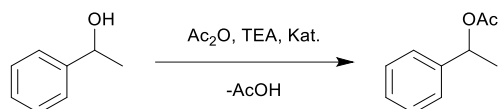


Ein nach Kapitel 9.4.3.3 aminofunktionalisierter Monolith wurde an eine HPLC-Pumpe angeschlossen, im temperierten Säulenofen (80 °C) platziert und für 20 min mit Toluol gespült (0,3 mL min<sup>-1</sup>). Danach wurden 15 mL Toluol in einem Schlenkrohr vorgelegt und 200  $\mu$ L (0,96 mmol) Hexamethyldisilazan hinzugegeben. Die Pumpe wurde mit der Lösung gespült, bis das reine Lösungsmittel verdrängt war. Der Ansaug- und Auslassschlau wurden so angeordnet, dass sich beide im Schlenkrohr befanden. Das Schlenkrohr wurde mit Parafilm abgedichtet und die Lösung über Nacht (ca. 18 h) mit 0,1 mL min<sup>-1</sup> zirkuliert. Danach wurde die Pumpe gründlich mit Toluol gespült und der Monolith anschließend für 20 min mit Toluol gespült (0,3 mL min<sup>-1</sup>).

## 9.5 Katalysetests

### 9.5.1 Katalysetests mit DMAP-funktionalisierten Materialien

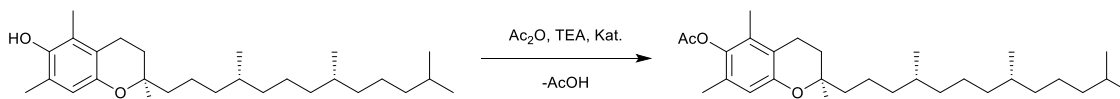
#### 9.5.1.1 Veresterung von Phenylethanol



Eine 0,3 molare Lösung von 1-Phenylethanol in Toluol mit 1,5 Äq. TEA und 1,5 Äq. Essigsäureanhydrid wurde durch den Reaktor geleitet bzw. zu dem Katalysatormaterial gegeben und die Mischung gerührt.

Zur Umsatzbestimmung wurden Aliquote von 150  $\mu$ L genommen, mit 750  $\mu$ L MTBE und 15  $\mu$ L Hexadecan (als interner Standard) versetzt und mittels Gaschromatographie analysiert.

#### 9.5.1.2 Veresterung von $\alpha$ -Tocopherol

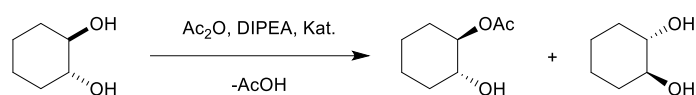


Eine 0,02 molare Lösung von  $\alpha$ -Tocopherol in DCM mit 2 Äq. TEA und 2 Äq. Essigsäureanhydrid wurde durch den Reaktor geleitet bzw. zu dem Katalysatormaterial gegeben und die Mischung gerührt.

Zur Umsatzbestimmung wurde ein Aliquot genommen und mit Wasser ausgeschüttelt. 200  $\mu$ L der organischen Phase wurden mit der gleichen Menge Acetonitril verdünnt und mittels HPLC analysiert.

## 9.5.2 Katalysetests mit Boc-L-( $\pi$ -Me)His-<sup>A</sup>Gly-L-Cha-L-Phe-funktionalisierten Materialien

### 9.5.2.1 Veresterung von *trans*-1,2-Cyclohexandiol



Eine Lösung von 6  $\text{mmol L}^{-1}$  *trans*-1,2-Cyclohexandiol wurde mit 5,3 Äq. Essigsäureanhydrid und 5,3 Äq. DIPEA versetzt und durch den Reaktor geleitet bzw. zu dem Katalysatormaterial gegeben und gerührt.

Zur Umsatzbestimmung wurden 2  $\mu$ L der Lösung entnommen und mittels Gaschromatographie mit chiraler stationärer Phase analysiert



## 10 LITERATUR

---

- [1] K. J. Laidler, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 149–192.
- [2] C. R. A. Catlow, M. G. Davidson, C. Hardacre, G. J. Hutchings, *Philos. Trans. R. Soc. London A* **2016**, *374*, 1–2.
- [3] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
- [4] A. Sachse, A. Galarneau, F. Fajula, F. Di Renzo, P. Creux, B. Coq, *Microporous Mesoporous Mater.* **2011**, *140*, 58–68.
- [5] P. H. R. de Oliveira, B. M. Bruno, R. A. C. Leão, L. S. M. Miranda, R. A. S. San Gil, R. O. M. A. de Souza, F. G. Finelli, *ChemCatChem* **2019**, *11*, 5553–5561.
- [6] G. Mohammadi Ziarani, N. Lashgari, A. Badiei, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2015**, *397*, 166–191.
- [7] O. Bortolini, L. Caciolli, A. Cavazzini, V. Costa, R. Greco, A. Massi, L. Pasti, *Green Chem.* **2012**, *14*, 992–1000.
- [8] H. Ishitani, Y. Furiya, S. Kobayashi, *Bioorganic Med. Chem.* **2017**, *25*, 6229–6232.
- [9] M. Colella, C. Carlucci, R. Luisi, *Supported Catalysts for Continuous Flow Synthesis*, Springer International Publishing, **2018**.
- [10] K. Masuda, T. Ichitsuka, N. Koumura, K. Sato, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 1705–1730.
- [11] E. Klemm, H. Döring, A. Geisselmann, S. Schirrmeister, *Chem. Eng. Technol.* **2007**, *30*, 1615–1621.
- [12] K. Nakanishi, *J. Porous Mater.* **1997**, *4*, 67–112.
- [13] K. Nakanishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 673–691.
- [14] R. Meinus, R. Ellinghaus, K. Hormann, U. Tallarek, B. M. Smarsly, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19*, 14821–14834.
- [15] N. Tanaka, H. Nagayama, H. Kobayashi, T. Ikegami, K. Hosoya, N. Ishizuka, H. Minakuchi, K. Nakanishi, K. Cabrera, D. Lubda, *HRC J. High Resolut. Chromatogr.* **2000**, *23*, 111–116.
- [16] K. Cabrera, *J. Sep. Sci.* **2004**, *27*, 843–852.
- [17] S. Altmaier, K. Cabrera, *J. Sep. Sci.* **2008**, *31*, 2551–2559.
- [18] G. Desmet, D. Cabooter, P. Gzil, H. Verelst, D. Mangelings, Y. Vander Heyden, D. Clicq, *J. Chromatogr. A* **2006**, *1130*, 158–166.
- [19] A. Soliven, S. Pravadali-Cekic, D. Foley, L. Pereira, G. R. Dennis, K. Cabrera, H. Ritchie, T. Edge, R. A. Shalliker, *Microchem. J.* **2016**, *127*, 68–73.

- [20] G. Guiochon, *J. Chromatogr. A* **2007**, *1168*, 101–168.
- [21] K. Nakanishi, N. Tanaka, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 863–873.
- [22] K. Nakanishi, H. Minakuchi, N. Soga, N. Tanaka, *J. Sol-Gel Sci. Technol.* **1997**, *8*, 547–552.
- [23] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175.
- [24] H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9–22.
- [25] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496–497.
- [26] X. Zheng, Y. Wang, *Prog. Chem.* **2008**, *20*, 1675–1686.
- [27] E. Juaristi, *Tetrahedron* **2021**, *88*, 132–143.
- [28] A. M. Hafez, A. E. Taggi, T. Dudding, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10853–10859.
- [29] Y. Arakawa, H. Wennemers, *ChemSusChem* **2013**, *6*, 242–245.
- [30] F. Cozzi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1367–1390.
- [31] D. Zhao, J. Feng, Q. Huo, N. Melosh, G. H. Fredrickson, B. F. Chmelka, G. D. Stucky, *Science (80-. )*. **1998**, *279*, 548–552.
- [32] C. T. Kresge, M. E. Leonowicz, W. J. Roth, J. C. Vartuli, J. S. Beck, *Nature* **1992**, *359*, 710–712.
- [33] K. Hormann, U. Tallarek, *J. Chromatogr. A* **2014**, *1365*, 94–105.
- [34] C. P. Haas, T. Müllner, R. Kohns, D. Enke, U. Tallarek, *React. Chem. Eng.* **2017**, *2*, 498–511.
- [35] K. Nakanishi, N. Soga, *J. Am. Ceram. Soc.* **1991**, *74*, 2518–2530.
- [36] O. Núñez, K. Nakanishi, N. Tanaka, *J. Chromatogr. A* **2008**, *1191*, 231–252.
- [37] T. Hara, S. Makino, Y. Watanabe, T. Ikegami, K. Cabrera, B. Smarsly, N. Tanaka, *J. Chromatogr. A* **2010**, *1217*, 89–98.
- [38] T. Hara, S. Mascotto, C. Weidmann, B. M. Smarsly, *J. Chromatogr. A* **2011**, *1218*, 3624–3635.
- [39] C. J. Brinker, *J. Non. Cryst. Solids* **1988**, *100*, 31–50.
- [40] K. Nakanishi, R. Takahashi, T. Nagakane, K. Kitayama, N. Koheiya, H. Shikata, N. Soga, *J. Sol-Gel Sci. Technol.* **2000**, *17*, 191–210.
- [41] R. Kohns, C. P. Haas, A. Höltzel, C. Splith, D. Enke, U. Tallarek, *React. Chem. Eng.* **2018**, *3*, 353–364.
- [42] K. Morisato, S. Miyazaki, M. Ohira, M. Furuno, M. Nyudo, H. Terashima, K. Nakanishi, *J. Chromatogr. A* **2009**, *1216*, 7384–7387.
- [43] J. Chamieh, Y. Zimmermann, A. Boos, A. Hagège, *J. Chromatogr. A* **2010**, *1217*,



7172–7176.

- [44] K. Turke, R. Meinus, P. Cop, E. Prates Da Costa, R. D. Brand, A. Henss, P. R. Schreiner, B. M. Smarsly, *ACS Omega* **2021**, *6*, 425–437.
- [45] S. Imura, K. Manabe, S. Kobayashi, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2416–2418.
- [46] P. L. Anelli, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4910–4914.
- [47] L. T. Zhuravlev, *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **2000**, *173*, 1–38.
- [48] J. A. Howarter, J. P. Youngblood, *Langmuir* **2006**, *22*, 11142–11147.
- [49] P. Silberzan, L. Léger, D. Ausserré, J. J. Benattar, *Langmuir* **1991**, *7*, 1647–1651.
- [50] N. Gartmann, C. Schütze, H. Ritter, D. Brühwiler, *J. Phys. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 379–382.
- [51] J. S. Schulze, J. Migenda, M. Becker, S. M. M. Schuler, R. C. Wende, P. R. Schreiner, B. M. Smarsly, *J. Mater. Chem. A* **2020**, *8*, 4107–4117.
- [52] J. Mondal, M. Nandi, A. Modak, A. Bhaumik, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2012**, *363–364*, 254–264.
- [53] W. D. Bossaert, D. E. De Vos, W. M. Van Rhijn, J. Bullen, P. J. Grobet, P. A. Jacobs, *J. Catal.* **1999**, *182*, 156–164.
- [54] A. E. Fernandes, A. M. Jonas, O. Riant, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1709–1731.
- [55] V. Castro, H. Rodríguez, F. Albericio, *ACS Comb. Sci.* **2016**, *18*, 1–14.
- [56] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.
- [57] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.
- [58] J. E. Hein, V. V. Fokin, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302–1315.
- [59] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
- [60] T. Tsubogo, H. Oyamada, S. Kobayashi, *Nature* **2015**, *520*, 329–332.
- [61] Y. Bolshan, M. J. Tomaszewski, V. Santhakumar, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4925–4927.
- [62] R. Munirathinam, J. Huskens, W. Verboom, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1093–1123.
- [63] I. Atodiresei, C. Vila, M. Rueping, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1972–1985.
- [64] R. Porta, M. Benaglia, A. Puglisi, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 2–25.
- [65] R. A. T. Verdier, J. H. Mikkelsen, A. T. Lindhardt, *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 1524–1533.
- [66] A. El Kadib, R. Chimenton, A. Sachse, F. Fajula, A. Galarneau, B. Coq, *Angew.*

- Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4969–4972.
- [67] U. Ragnarsson, L. Grehn, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 494–501.
- [68] F. Nederberg, E. F. Connor, M. Möller, T. Glauser, J. L. Hedrick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2712–2715.
- [69] V. D’Elia, Y. Liu, H. Zipse, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1527–1533.
- [70] S. K. Chaudhary, O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 99–102.
- [71] H. T. Chen, S. Huh, J. W. Wiench, M. Pruski, V. S. Y. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13305–13311.
- [72] W. Steglich, G. Höfle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 981.
- [73] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522–524.
- [74] S. Xu, I. Held, B. Kempf, H. Mayr, W. Steglich, H. Zipse, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4751–4757.
- [75] A. C. Spivey, S. Arseniyadis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5436–5441.
- [76] G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 569–583.
- [77] M. R. Heinrich, H. S. Klisa, H. Mayr, W. Steglich, H. Zipse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4826–4828.
- [78] D. Burnett, J. Clader, *Substituted Azetidinone Compounds, Processes for Preparing the Same, Formulations and Uses Thereof*, **2004**, US20040180861 A1.
- [79] K. Shimoda, N. Kubota, *Molecules* **2011**, *16*, 6769–6777.
- [80] S. Hanessian, J. Pan, A. Carnell, H. Bouchard, L. Lesage, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 465–473.
- [81] A. Fürstner, A. S. Castanet, K. Radkowski, C. W. Lehmann, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1521–1528.
- [82] M. Xie, Y. Zhang, M. Shan, X. Wu, G. Qu, H. Guo, *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 2865–2869.
- [83] E. Vedejs, X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1809–1810.
- [84] J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7230–7231.
- [85] C. Ó Dálaigh, S. J. Hynes, D. J. Maher, S. J. Connon, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 981–984.
- [86] H. Mandai, K. Fujii, H. Yasuhara, K. Abe, K. Mitsudo, T. Korenaga, S. Suga, *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 1–11.
- [87] O. Gleeson, R. Tekoriute, Y. K. Gun’ko, S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5669–5673.
- [88] M. S. Xie, Y. F. Zhang, M. Shan, X. X. Wu, G. R. Qu, H. M. Guo, *Angew. Chem.*

- Int. Ed.* **2019**, 58, 2839–2843.
- [89] M. A. Hierl, E. P. Gamson, I. M. Klotz, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6020–6022.
- [90] E. J. Delaney, L. E. Wood, I. M. Klotz, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 799–807.
- [91] F. Guendouz, R. Jacquier, J. Verducci, *Tetrahedron* **1988**, 44, 7095–7108.
- [92] H. K. Masao Tomoi, Yuzo Akada, *Makromol. Chem., Rapid Commun.* **1982**, 3, 537–542.
- [93] E. D. Alieva, N. I. Truhmanova, N. A. Platé, *Russ. Chem. Bull.* **1996**, 45, 1226–1229.
- [94] A. Corma, H. García, A. Leyva, *Chem. Commun.* **2003**, 3, 2806–2807.
- [95] K. E. Price, B. P. Mason, A. R. Bogdan, S. J. Broadwater, J. L. Steinbacher, D. T. McQuade, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10376–10377.
- [96] T. V. Khamaturova, D. E. Bergbreiter, *Polym. Chem.* **2013**, 4, 1617–1624.
- [97] A. Hicks, B. Lin, P. L. Osburn, C. E. Hobbs, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2014**, 52, 600–605.
- [98] F. Panahi, R. Fareghi-Alamdari, S. Khajeh Dangolani, A. Khalafi-Nezhad, M. Golestanzadeh, *ChemistrySelect* **2017**, 2, 474–479.
- [99] H. Cho, Z. Zhong, Y. Zhao, *Tetrahedron* **2009**, 65, 7311–7316.
- [100] B. Li, D. Chen, X. Zhang, W. Dong, B. Zhao, *Chem. Pap.* **2018**, 72, 1339–1345.
- [101] C. Ó Dálaigh, S. A. Corr, Y. Gun'ko, S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4329–4332.
- [102] K. Motokura, M. Tomita, M. Tada, Y. Iwasawa, *Top. Catal.* **2009**, 52, 579–585.
- [103] N. A. Brunelli, W. Long, K. Venkatasubbaiah, C. W. Jones, *Top. Catal.* **2012**, 55, 432–438.
- [104] D. Chen, B. Li, B. Li, X. Zhang, L. Wei, W. Zheng, *Green Process. Synth.* **2019**, 8, 667–676.
- [105] T. Zhang, B. Li, X. Zhang, J. Wang, L. Wei, B. Zhao, B. Li, *J. Porous Mater.* **2020**, 27, 1639–1648.
- [106] S. A. B. E. van Acker, L. M. H. Koymans, A. Bast, *Free Radic. Biol. Med.* **1993**, 15, 311–328.
- [107] F. A. A. Van Acker, O. Schouten, G. R. M. M. Haenen, W. J. F. Van Der Vijgh, A. Bast, *FEBS Lett.* **2000**, 473, 145–148.
- [108] W. A. Widicus, J. R. Kirk, J. F. Gregory, *J. Food Sci.* **1980**, 45, 1015–1018.
- [109] A. R. Bogdan, B. P. Mason, K. T. Sylvester, D. T. McQuade, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1698–1701.

- [110] Y. Okuno, S. Isomura, T. Kamakura, F. Sano, K. Tamahori, T. Goto, T. Hayashida, Y. Kitagawa, A. Fukuhara, K. Takeda, *ChemSusChem* **2015**, *8*, 1711–1715.
- [111] Y. Okuno, S. Isomura, A. Sugamata, K. Tamahori, A. Fukuhara, M. Kashiwagi, Y. Kitagawa, E. Kasai, K. Takeda, *ChemSusChem* **2015**, *8*, 3587–3589.
- [112] E. Vedejs, M. Jure, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974–4001.
- [113] L. Pasteur, C. R. Hebd, *Seances Acad. Sci.* **1858**, *46*, 615–618.
- [114] W. Marckwald, A. M. Kenzie, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1899**, *32*, 2130–2136.
- [115] G. P. Moss, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2193–2222.
- [116] H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 659–676.
- [117] C. De Risi, O. Bortolini, G. Di Carmine, D. Ragno, A. Massi, *Synth.* **2019**, *51*, 1871–1891.
- [118] S. Hoffmann, M. Nicoletti, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13074–13075.
- [119] E. A. C. Davie, S. M. Mennen, Y. Xu, S. J. Miller, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759–5812.
- [120] G. T. Copeland, E. R. Jarvo, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6784–6785.
- [121] S. J. Miller, G. T. Copeland, N. Papaioannou, T. E. Horstmann, E. M. Ruel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1629–1630.
- [122] G. T. Copeland, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6496–6502.
- [123] K. S. Griswold, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8869–8875.
- [124] C. E. Müller, L. Wanka, K. Jewell, P. R. Schreiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6180–6183.
- [125] K. Naemura, R. Fukuda, M. Murata, M. Konishi, K. Hirose, Y. Tobe, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2385–2394.
- [126] C. B. Shinisha, R. B. Sunoj, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3242–3245.
- [127] E. Procházková, A. Kolmer, J. Ilgen, M. Schwab, L. Kaltschnee, M. Fredersdorf, V. Schmidts, R. C. Wende, P. R. Schreiner, C. M. Thiele, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15754–15759.
- [128] R. C. Wende, A. Seitz, D. Niedek, S. M. M. Schuler, C. Hofmann, J. Becker, P. R. Schreiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2719–2723.
- [129] R. Hrdina, C. E. Müller, P. R. Schreiner, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2689–2690.
- [130] C. E. Müller, D. Zell, R. Hrdina, R. C. Wende, L. Wanka, S. M. M. Schuler, P. R. Schreiner, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8465–8484.
- [131] C. E. Müller, D. Zell, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9647–9650.

- [132] C. E. Müller, R. Hrdina, R. C. Wende, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6309–6314.
- [133] C. Hofmann, S. M. M. Schuler, R. C. Wende, P. R. Schreiner, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1221–1223.
- [134] R. Hrdina, C. E. Müller, R. C. Wende, L. Wanka, P. R. Schreiner, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2498.
- [135] A. Seitz, R. C. Wende, E. Roesner, D. Niedek, C. Topp, A. C. Colgan, E. M. McGarrigle, P. R. Schreiner, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 3907–3922.
- [136] T. Yu, Z. Ding, W. Nie, J. Jiao, H. Zhang, Q. Zhang, C. Xue, X. Duan, Y. M. A. Yamada, P. Li, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 5729–5747.
- [137] L. van den Biggelaar, P. Soumillion, D. P. Debecker, *Catalysts* **2017**, *7*, 1–13.
- [138] R. M. Neyyappadath, R. Chisholm, M. D. Greenhalgh, C. Rodríguez-Esrich, M. A. Pericàs, G. Hähner, A. D. Smith, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 1067–1075.
- [139] J. Lai, R. M. Neyyappadath, A. D. Smith, M. A. Pericàs, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1370–1377.
- [140] Y. Arakawa, M. Wiesner, H. Wennemers, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1201–1206.
- [141] J. C. Vickerman, in *Surf. Anal. Princ. Tech.*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2009**, pp. 113–205.
- [142] T. Hara, G. Desmet, G. V. Baron, H. Minakuchi, S. Eeltink, *J. Chromatogr. A* **2016**, *1442*, 42–52.
- [143] E. P. Barrett, L. G. Joyner, P. P. Halenda, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 373–380.
- [144] M. Thommes, K. Kaneko, A. V. Neimark, J. P. Olivier, F. Rodriguez-Reinoso, J. Rouquerol, K. S. W. Sing, *Pure Appl. Chem.* **2015**, *87*, 1051–1069.
- [145] C. Schlumberger, M. Thommes, *Adv. Mater. Interfaces* **2021**, *8*, 2002181.
- [146] J. Landers, G. Y. Gor, A. V. Neimark, *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **2013**, *437*, 3–32.
- [147] A. V. Krasnoslobodtsev, S. N. Smirnov, *Langmuir* **2002**, *18*, 3181–3184.
- [148] J. Hagen, *Industrial Catalysis: A Practical Approach*, Wiley-VCH, Weinheim, **2015**.
- [149] A. Michaud, V. Pandarus, L. Tremblay, R. Ciriminna, M. Pagliaro, F. Béland, *Top. Catal.* **2010**, *53*, 1110–1113.
- [150] C. P. Haas, U. Tallarek, *ChemistryOpen* **2019**, *8*, 606–614.
- [151] G. Job, R. Ruffler, in *Phys. Chemie*, Vieweg+Teubner, Wiesbaden, **2011**, pp. 400–413.
- [152] C. R. Martinez, B. L. Iverson, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2191–2201.

- [153] L. Zhao, Y. Li, P. Yu, X. Han, J. He, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1118–1126.
- [154] K. Kandel, S. M. Althaus, C. Peeraphatdit, T. Kobayashi, B. G. Trewyn, M. Pruski, I. I. Slowing, *J. Catal.* **2012**, *291*, 63–68.
- [155] T. M. Suzuki, M. Yamamoto, K. Fukumoto, Y. Akimoto, K. Yano, *J. Catal.* **2007**, *251*, 249–257.
- [156] U. D. Neue, *HPLC Columns: Theory, Technology, and Practice*, Wiley-VCH, Milford, MA, **1997**.
- [157] A. Dalmoro, S. Cascone, G. Lamberti, A. A. Barba, *Nat. Prod. Commun.* **2017**, *12*, 863–866.
- [158] M. Thommes, B. Smarsly, M. Groenewolt, P. I. Ravikovitch, A. V. Neimark, *Langmuir* **2006**, *22*, 756–764.
- [159] R. J. Ashley, N. R. Whitehouse, C. A. Finch, D. E. Packham, J. Bishopp, W. J. Van Ooij, D. Briggs, K. W. Allen, S. J. Shaw, J. M. Martín-Martínez, et al., *Handbook of Engineering and Speciality Thermoplastics*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2011**.
- [160] M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, A. Puglisi, G. Celentano, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 533–542.
- [161] L. Deiana, L. Ghisu, S. Afewerki, O. Verho, E. V. Johnston, N. Hedin, Z. Bacsik, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2485–2492.
- [162] H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **2007**, *18*, 249–330.
- [163] C. E. Müller, P. R. Schreiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6012–6042.
- [164] S. R. K. Ainaravapu, J. Brujić, H. H. Huang, A. P. Wiita, H. Lu, L. Li, K. A. Walther, M. Carrion-Vazquez, H. Li, J. M. Fernandez, *Biophys. J.* **2007**, *92*, 225–233.

# 11 ANHANG

## 11.1 Zu Kapitel 7.1

### Zu Kapitel 7.1.3

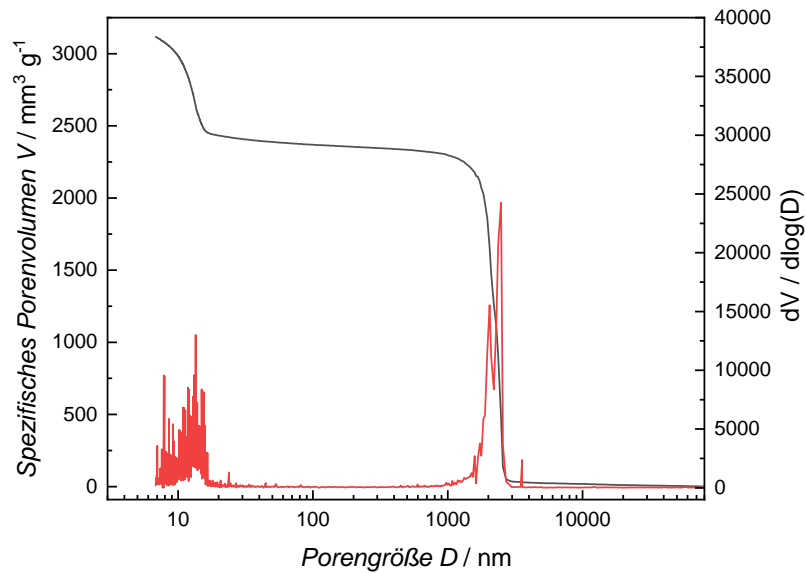


Abbildung 11.1: Quecksilberporosimetriedaten eines unfunktionierten Monoliths.

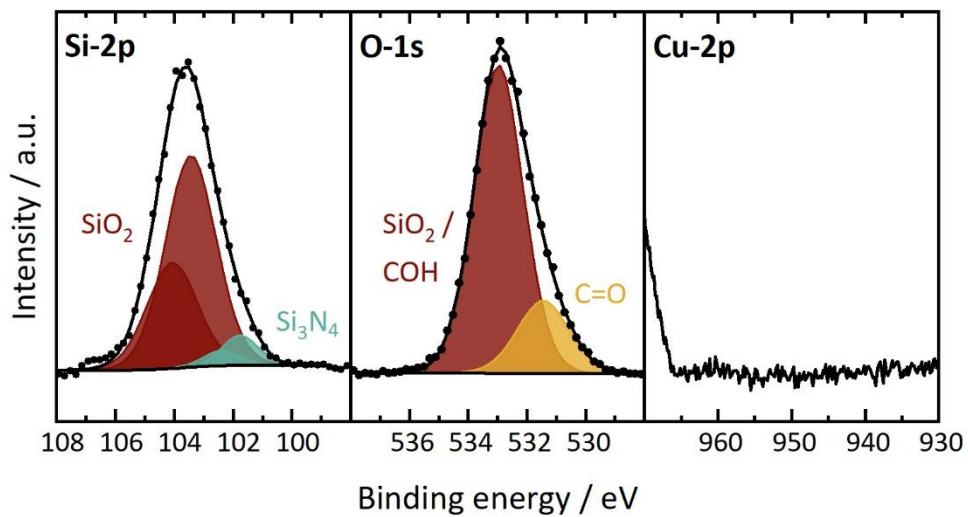


Abbildung 11.2: XPS-Messung von DMAP-funktionalisierten  $\text{SiO}_2$ -Partikeln ( $0,6 \text{ mmol g}^{-1}$ ). Bereits veröffentlicht unter der Creative Commons Lizenz CC BY 4.0 in „DMAP Immobilized on Porous Silica Particles and Monoliths for the Esterification of Phenylethanol in Continuous Flow, Julia S. Schulze, Raoul D. Brand, Joachim G. C. Hering, Luise M. Riegger, Peter R. Schreiner, Bernd M. Smarsly, ChemCatChem 2022, e202101845“

## Zu Kapitel 7.1.4

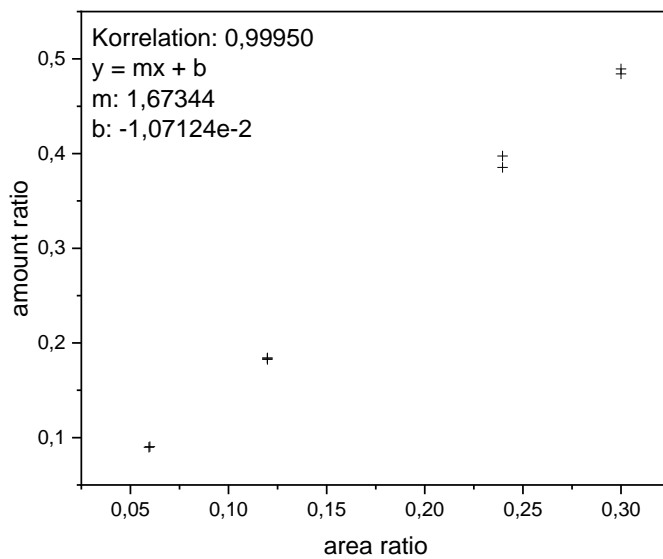


Abbildung 11.3: GC-Kalibriergerade für Phenylethylacetat (Hexadecan als Standard).

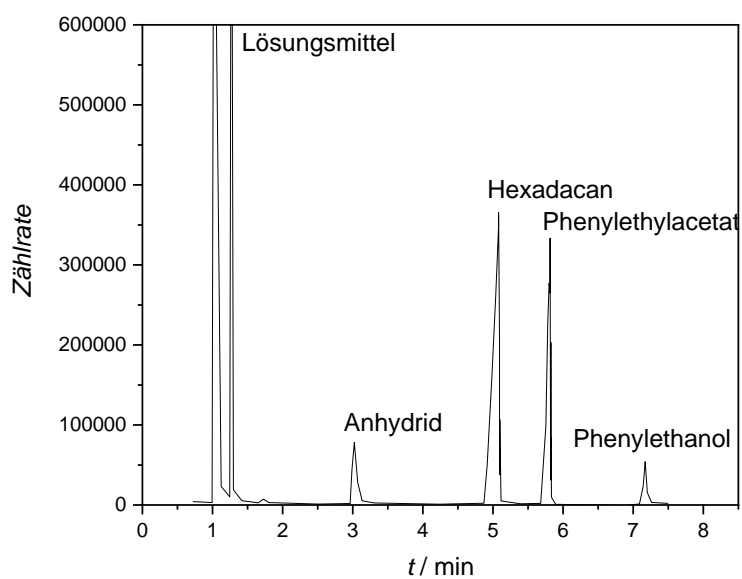


Abbildung 11.4: GC-Chromatogramm der Veresterung von 1-Phenylethanol.



## Zu Kapitel 7.1.5

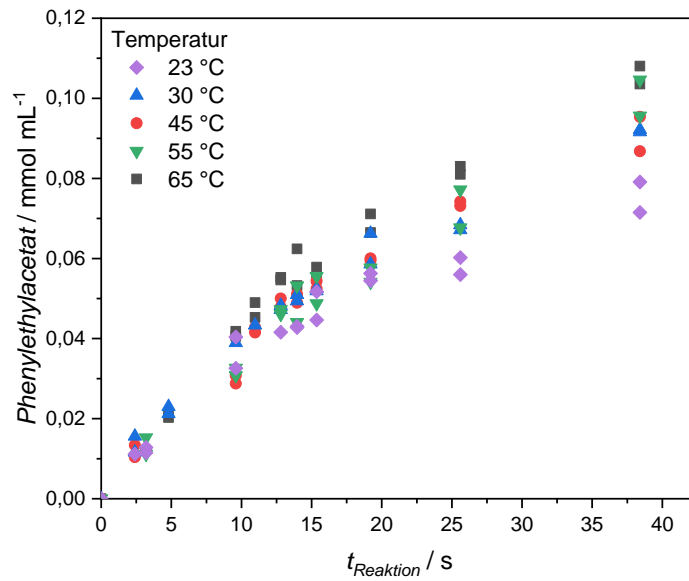


Abbildung 11.5: Reaktionsverlauf der Veresterung von 1-Phenylethanol mit Essigsäureanhydrid.

## Zu Kapitel 7.1.6

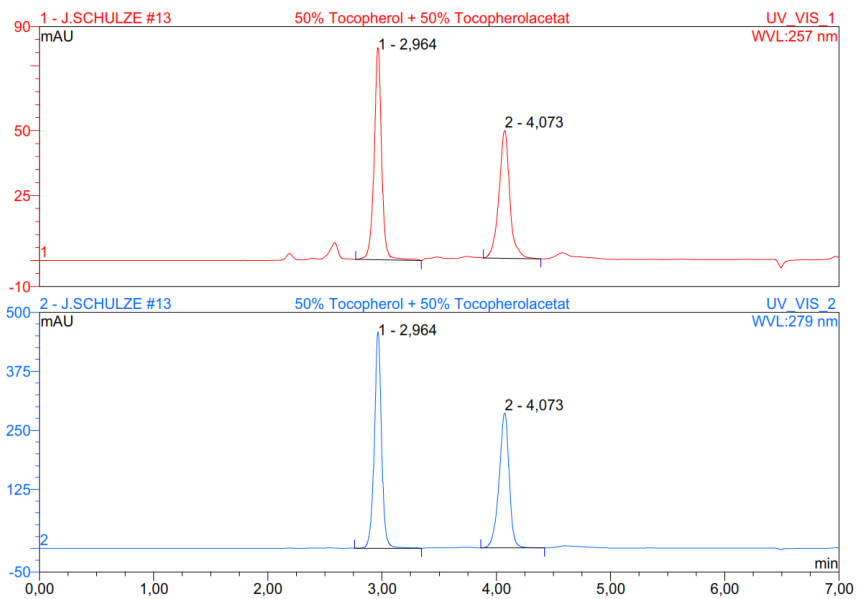


Abbildung 11.6: HPLC-Chromatogramm einer Mischung aus  $\alpha$ -Tocopherol und  $\alpha$ -Tocopherolacetat, gemessen an zwei isosbestischen Punkten.

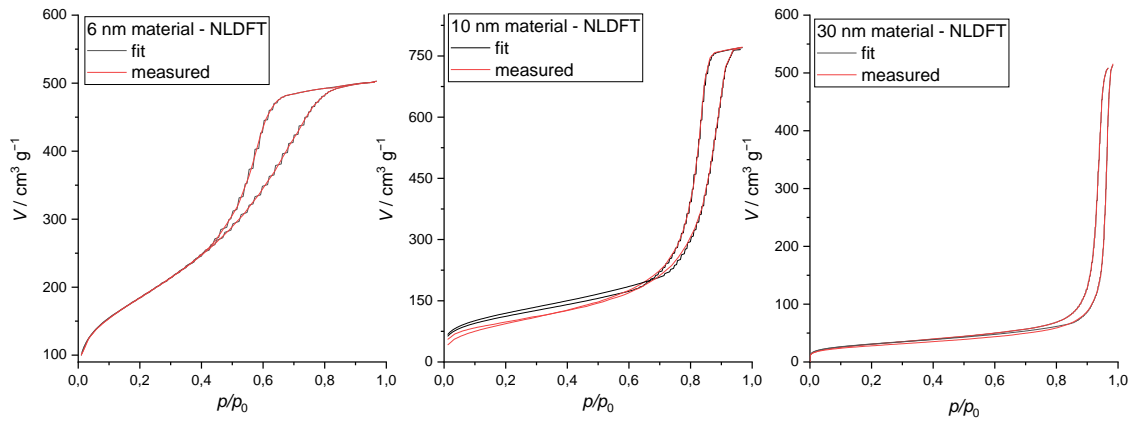


Abbildung 11.7: Fit des NLDFT-Modells an die gemessenen Hysteresen der Partikel unterschiedlicher Porengröße (unfunktionalisierte Proben).

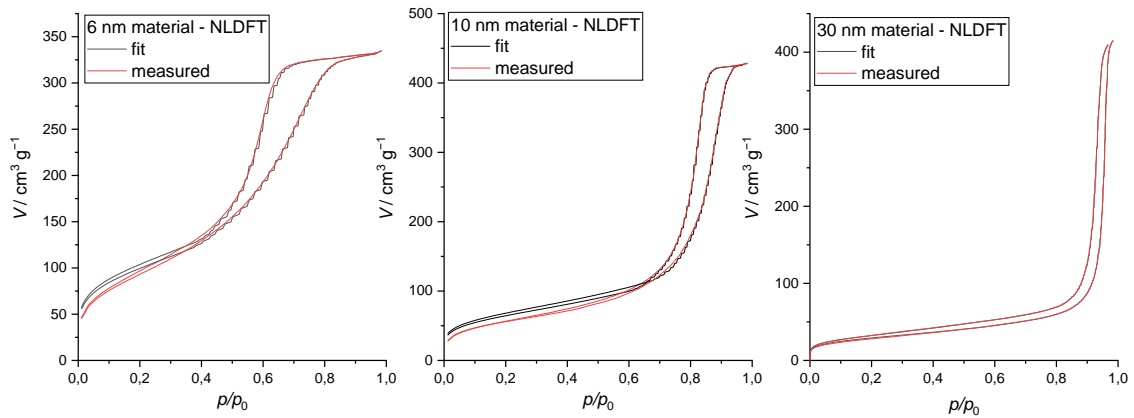


Abbildung 11.8: Fit des NLDFT-Modells an die gemessenen Hysteresen der Partikel unterschiedlicher Porengröße (funktionalisierte Proben).

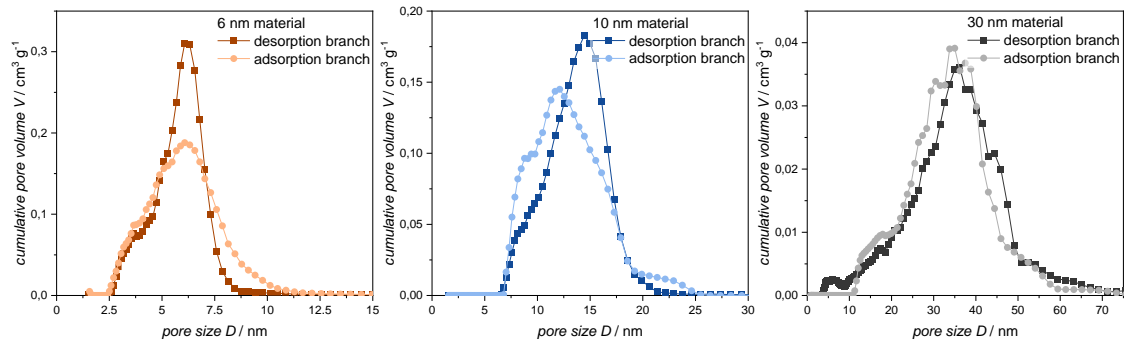


Abbildung 11.9: Porengrößenverteilung der Partikel unterschiedlicher Porengröße nach NLDFT-Modell (unfunktionalisierte Probe).

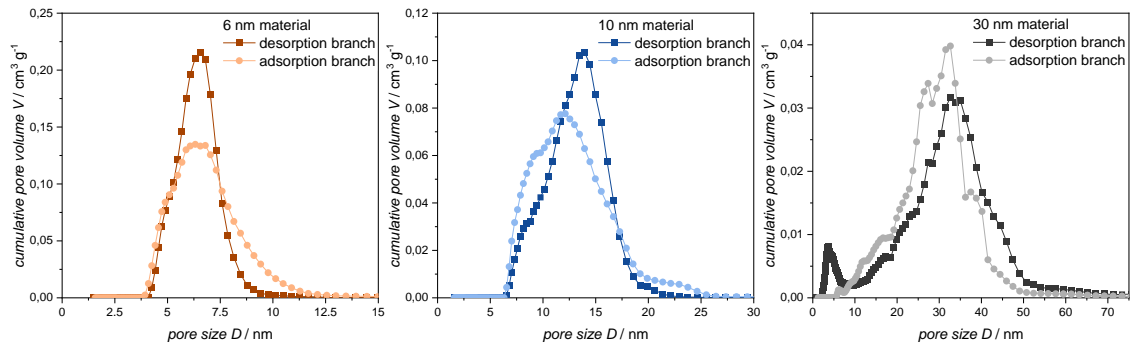


Abbildung 11.10: Porengrößenverteilung der Partikel unterschiedlicher Porengröße nach NLDFT-Modell (unfunktionalisierte Probe).

## 11.2 Zu Kapitel 7.2

### Zu Kapitel 7.2.3

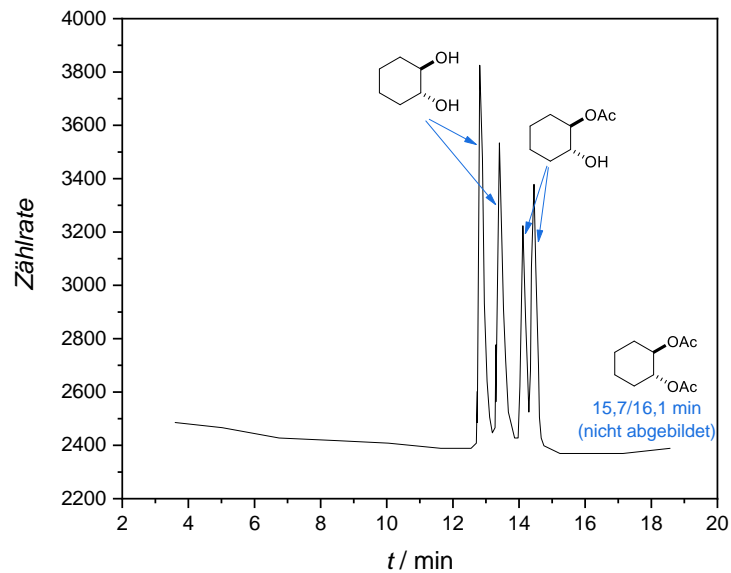


Abbildung 11.11: GC-Chromatogramm der Veresterung von trans-1,2-Cyclohexandiol.

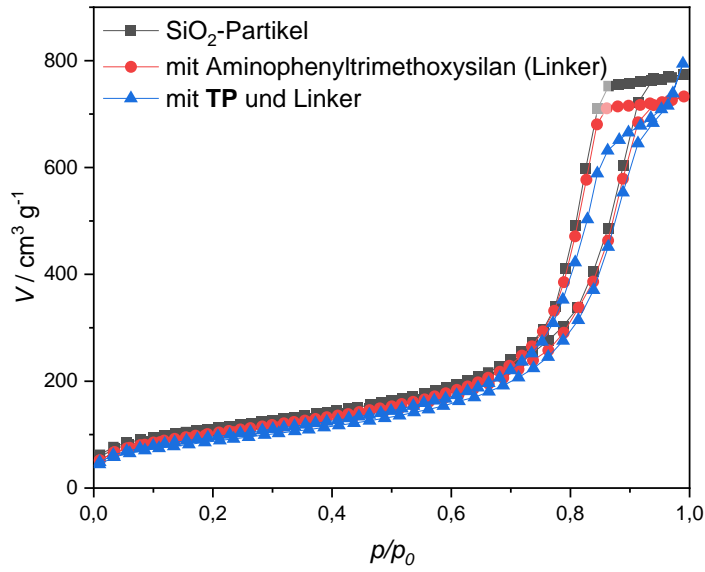


Abbildung 11.12: Physisorptionsisotherme von mit **TP** über den Linker Aminophenyltrimethoxysilan funktionalisierten Silicapartikeln..

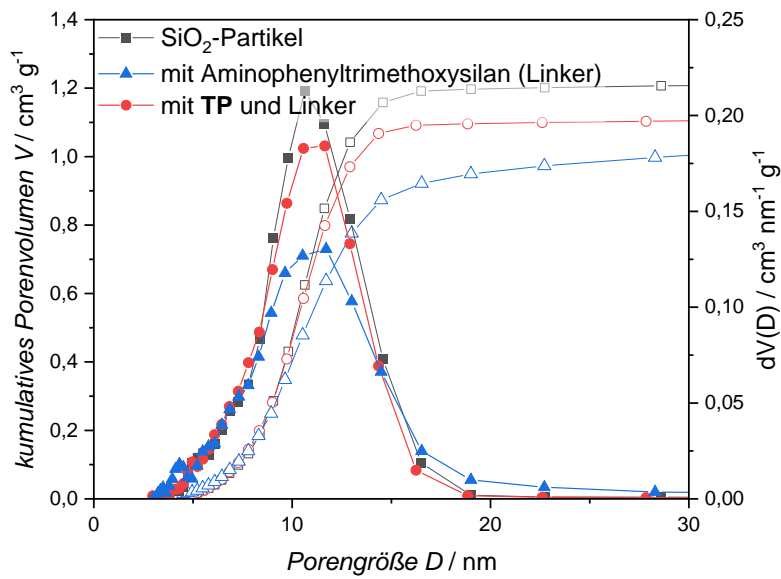


Abbildung 11.13: Porengrößenverteilung von mit **TP** über den Linker Aminophenyltrimethoxysilan funktionalisierten Silicapartikeln.

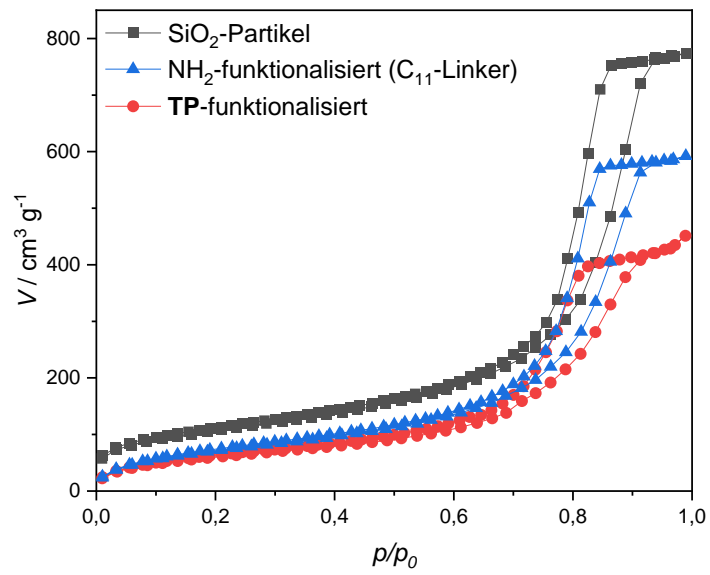


Abbildung 11.14: Physorptionisotherme von mit TP über den Linker  $(\text{MeO})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_{11}\text{NH}_2$  funktionalisierten Silicapartikeln.

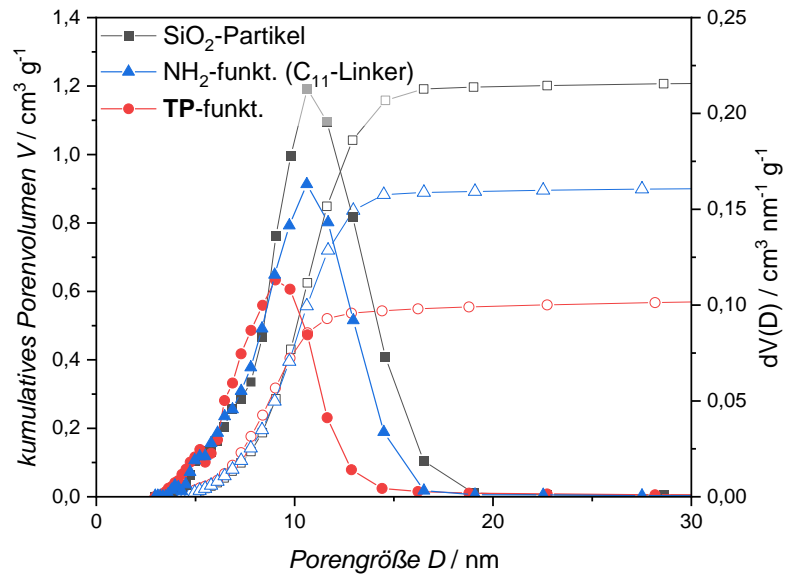


Abbildung 11.15: Porengrößenverteilung von mit TP über den Linker  $(\text{MeO})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_{11}\text{NH}_2$  funktionalisierten Silicapartikeln.

### 11.3 Konferenzbeiträge

31. Deutsche Zeolith-Tagung, 2019:

Posterbeitrag „*TEMPO functionalized mesoporous silica particles as heterogeneous catalyst for flow catalysis*”

6<sup>th</sup> International Conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials, 2019:

Vortrag “*TEMPO functionalized mesoporous silica particles as a heterogeneous catalyst*”

32. Deutsche Zeolith-Tagung, 2021:

Vortrag “*DMAP functionalized porous silica monoliths for heterogeneous catalysis in continuous flow*”

### 11.4 Publikationsliste

“*TEMPO-functionalized mesoporous silica particles as heterogeneous oxidation catalysts in flow*”

J. S. Schulze, J. Migenda, M. Becker, S. M. M. Schuler, R. C. Wende, P. R. Schreiner and B. M. Smarsly, *J. Mater. Chem. A*, 2020, **8**, 4107–4117.

“*DMAP immobilized on porous silica particles and monoliths for the esterification of phenylethanol in continuous flow*”

J. S. Schulze, R. D. Brand, J. G. C. Hering, L. M. Riegger, P. R. Schreiner, and B. M. Smarsly, *ChemCatChem*, 2022, e202101845, <https://doi.org/10.1002/cctc.202101845>

“*Influence on pore size in heterogeneous flow catalysis with DMAP-functionalized silica particles*”

J. S. Schulze, E. A. Trommer, P. R. Schreiner, B. M. Smarsly, in Vorbereitung

## 12 DANKSAGUNG

---

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Bernd M. Smarsly für die Möglichkeit, meine Promotion in seiner Arbeitsgruppe durchzuführen, die motivierenden Diskussionen und Anregungen und die hervorragende Betreuung.

Weiterhin möchte ich Prof. Dr. Peter R. Schreiner für die Übernahme des Zweitgutachtens und die wertvollen Diskussionen danken.

Des Weiteren danke ich

- Dr. Raffael C. Wende für die wertvollen Diskussionen und Anregungen,
- Alexander Seitz für die Bereitstellung des Tetrapeptids,
- Dr. Anja Henß und Svenja Otto für die Unterstützung bei den TOF-SIMS-Messungen (und Dr. Pascal Cop für das Anstoßen des Projekts),
- Dem Team des Gerätezentrums OC-Analytik für zahlreiche Auftragsmessungen,
- Steffen Wagner für seine unermüdliche Hilfe bei der Gaschromatographie,
- Stefan Bernhardt für die Messung der HPLC-Proben und Hilfe rund um HPLC-Pumpen und –Säulen,
- Der feinmechanischen Werkstatt für diverse Anfertigungen und Hilfe beim Design des TOF-SIMS-Probenhalters,
- Luise Riegger für XPS-Messungen,
- Dr. Kevin Turke, Dr. Felix Badaczewski, Sebastian Werner, Dr. Rafael Meinsch, Eric Prates da Costa und Raoul D. Brand für zahlreiche Physisorptionsmessungen,
- Dr. Rafael Meinsch für die Einweisung in die Quecksilberporosimetrie,
- Raoul D. Brand, Alina Habermann, Joachim G. Hering und Eva Aline Trommer, deren Vertiefungs- und Abschlussarbeiten ich betreuen durfte,
- Meinen Bürokollegen Lysander Wagner, Dr. Pascal Cop, Dr. Kevin Turke und Usman Ali für die schöne Zeit abseits des Labors und Rat und Tat bei allen Problem(ch)en,
- Meiner lieben Kollegin und guten Freundin Melanie Sieland, mit der ich gemeinsam durch alle Höhen und Tiefen der Doktorandenzeit gegangen bin,
- Und allen weiteren Mitgliedern der AG Smarsly, die mir über die Jahre gute Kollegen und Freunde waren.