



4.9.	Versuchsdurchführung des kontinuierlichen Verfahrens.....	45
5.	Kontinuierliche Di- <i>N</i> -Alkylierung in einem Festbettreaktor .....	48
5.1.	Charakterisierung des Festbettes.....	48
5.1.1.	Verweilzeitverhalten .....	49
5.1.2.	Partikelgröße und -oberfläche .....	52
5.2.	Vergleichbarkeit des Batch- und kontinuierlichen Verfahren.....	55
5.3.	Einfluss des Reaktandenverhältnisses .....	57
5.4.	Einfluss der Reaktortemperatur und Reaktionskinetik .....	60
5.5.	Prozess- und Festbettstabilität .....	62
5.5.1.	Einfluss von Wasser.....	63
5.5.2.	Nebenreaktionen der Diazole.....	65
5.5.3.	Inertisierung des Festbettes .....	69
5.5.4.	Reaktionseinfluss auf das Festbett.....	77
6.	Alternative Basen und Lösungsmittel .....	81
6.1.	Einsatz alternativer Basen.....	81
6.1.1.	Reaktionsumsatz und Prozessausbeute .....	81
6.1.2.	Adsorption.....	84
6.2.	Einsatz alternativer Lösungsmittel.....	86
6.2.1.	Löslichkeit.....	86
6.2.2.	Lösungsmittelvergleich.....	88
6.2.3.	Lösungsmiteleinfluss und Reaktionskinetik .....	91
6.3.	Einsatz im kontinuierlichen Verfahren .....	96
7.	Weitere <i>N</i> -Alkylierungen von 1 <i>H</i> -Benzimidazol .....	102
7.1.	Di- <i>N</i> -Ethylierung.....	102
7.2.	Mono- <i>N</i> -Alkylierung.....	105
7.3.	Asymmetrische <i>N</i> -Alkylierung und -Arylierung.....	109
7.4.	Bewertung der kontinuierlichen (Di-) <i>N</i> -Alkylierung .....	113
8.	Verfahrensbewertung und -anwendung.....	115
9.	Zusammenfassung und Ausblick.....	118
10.	Literaturverzeichnis .....	124
11.	Anhang .....	135



# Symbolverzeichnis

## Lateinische Buchstaben

A	-	Komponente A
A	-	Frequenz-/Häufigkeitsfaktor
A	mAU min <sup>-1</sup>	Peakfläche
AN	-	"Acceptor Number"
B	-	Y-Achsenabschnitt
B	-	Komponente B
Bo	-	Bodensteinzahl
C	-	Komponente C
$c_i$	mmol mL <sup>-1</sup>	Stoffkonzentration
A		Konzentration Komponente A
B		Konzentration Komponente B
C		Konzentration Komponente C
D		Konzentration Komponente D
P		Produktkonzentration
$i_{0,BI}$		Startkonzentration von BI
V		Vorlagenkonzentration
$d$	mm	Innerer Durchmesser
D	-	Komponente D
$d_{32}$	mm	Sauterdurchmesser
$D_{ax}$	m <sup>2</sup> s <sup>-1</sup>	Axialer Dispersionskoeffizient
DN	-	"Donator Number"
E(Θ)	-	Verweilzeitdichte
$E_A$	kJ mol <sup>-1</sup>	Aktivierungsenergie
F(Θ)	-	Verweilzeitsumme
$f_{BV}$	-	Faktor des ausgetauschten freien Reaktorvolumens
k	mmol mL <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup>	Geschwindigkeitskonstante
L	mm	Länge
m	-	Steigung



$m_i$	$g$	Masse
ohne		Festbettmasse
r		Masse des gelösten Analyten
s		Masse des Lösungsmittels
v		Leergewicht des Vials
$N$	-	Versuchsanzahl
$N$	-	Partikelanzahl
$N$	-	Rührkesselanzahl
$\vec{p}$	$10^{-30}$ CM	Dipolmoment
$R$	$\text{mol}_{\text{AM}} \text{mol}_{\text{BI}}^{-1}$	Reaktandenverhältnis
$R$	$\text{min}^{-1}$	Drehzahl
$R$	$\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$	Universelle Gaskonstante
$Re_P$	-	Partikel-Reynoldszahl
$RZA$	$\text{mmol mL}^{-1} \text{h}^{-1}$	Raum-Zeit-Ausbeute
$S$	$\text{mmol g}^{-1}$	Löslichkeit
$S_v$	$\text{m}^{-1}$	Spezifische Oberfläche
$t_i$	min	Zeit
o		Zeitpunkt $t = 0$ min
m	-	Mittlere Verweilzeit
$T_R$	$^{\circ}\text{C}$	Reaktions- oder Prozessstemperatur
$t_R$	min	Reaktions- oder Prozesszeit
$\dot{V}$	$\mu\text{L min}$	Volumenstrom
$V_i$	mL	Volumen
F		Freies Reaktorvolumen
L		Leervolumen
P		Festkörpervolumen
Ref		Referenzvolumen
$V_S$	$\text{m s}^{-1}$	Leerrohrgeschwindigkeit
$X_i$	$\text{mol}_i \text{mol}_{\text{Gesamt}}^{-1}$	Stoffmengenanteil
BI		1 <i>H</i> -Benzimidazol
MBI		1-Methylbenzimidazol
DBI		1,3-Dimethylbenzimidazoliumiodid
$X_{3,i}$	$\mu\text{m}$	Maschenweite (Mengenart: Volumen)
$Y$	-	Ausbeute



### *Griechische Buchstaben*

$\varepsilon$	-	Dielektrizitätskonstante
$\Theta$	-	Dimensionslose Verweilzeit
$\rho_i$	$\text{m}^3 \text{kg}$	Dichte
$\rho_R$		Reinstoffdichte
$\rho_S$		Schüttgutdichte
$\sigma$	$\mu\text{S cm}^{-1}$	Leitfähigkeit
$\tau$	min	Fluidynamische Verweilzeit
$\psi_i$	-	Porosität
$\psi_R$		Porosität des Festbettes
$\psi_S$		Porosität der Schüttung
$\mu$	$\text{mPa s}$	Viskosität



## Abkürzungsverzeichnis

A	Alkali
ACN	Acetonitril
AK	Aktivkohle
AM	Alkylierungsmittel
API	„Active Pharmaceutical Ingredient“
BI	1 <i>H</i> -Benzimidazol
ByMeBBr	3-Benzyl-1-Methylbenzimidazolium Bromid
CaO	Calciumoxid
DBI	1,3-Dimethylbenzimidazolium Iodid
DEC	Diethylcarbonat
DGLS	Differentialgleichungssystem
DMC	Dimethylcarbonat
DMF	Dimethylformamid
EtBI	1-Ethylbenzimidazol
EtBr	Ethylbromid
EtI	Ethyljodid
EtMeBBI	3-Ethyl-1-Methyl-benzimidazolium Iodid
EtMeBBr	3-Ethyl-1-Methyl-benzimidazolium Bromid
EtOAc	Ethylacetat
FBR	Festbettreaktor
GMP	"Good Manufacturing Practice"
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
IL	Ionische Flüssigkeit/en
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Kaliumcarbonat



KBr	Kaliumbromid
KHCO <sub>3</sub>	Kaliumhydrogencarbonat
KI	Kaliumiodid
LM	Lösungsmittel
LZ	Langzeitversuch
M	Metalloxid
MBI	1-Methylbenzimidazol
Mel	Methyliodid
M-NHC	metallorganische <i>N</i> -heterozyklische Carbenkomplexe
NHC	<i>N</i> -heterozyklisches Carben
OCT	"Organic Cation Transporter"
PC	Propylencarbonat
S <sub>N</sub> 1	Nukleophile Substitution (1. Ordnung)
S <sub>N</sub> 2	Nukleophile Substitution (2. Ordnung)
SV	Stufenversuch
THF	Tetrahydrofuran
Y	Prozessausbeute
Z	Zeolith



## Kurzzusammenfassung

Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit liegt in der Entwicklung, Charakterisierung und Bewertung eines Verfahrens zur kontinuierlichen heterogenen Reaktionsführung in einem nicht-katalytischen Festbettreaktor. Dabei werden sowohl die Vor- als auch Nachteile sowie Herausforderungen, im Speziellen der heterogenen Synthese (fest/flüssig), in einem kontinuierlichen Verfahren verdeutlicht.

Dies erfolgt am Beispiel der Synthese von Diazoliumsalzen, eingesetzt als Liganden bei metallorganischen *N*-heterozyklischen Carbenkomplexen (M-NHC), welche ihrerseits vielversprechende pharmazeutische Wirkstoffe und Katalysatoren darstellen. Dabei gestattet das neuartige Verfahren durch einen erhöhten Systemdruck und Reaktions-temperatur eine Vervielfachung der Reaktionsgeschwindigkeit. Dies resultiert in einer Reduzierung der Reaktionszeit im Vergleich zum Batchverfahren. Demgegenüber stehen Nebenreaktionen sowohl des Festbettes als auch Diazoliumsalzes, insbesondere durch Anwesenheit von Wasser bei erhöhter Reaktionstemperatur ( $T \geq 120$  °C). Daraus folgen die Beeinträchtigung der Produktausbeute und -reinheit sowie der Prozess- und Langzeitstabilität. Um diesen entgegenzuwirken, wird der Wechsel des basischen Reaktanden und Lösungsmittel diskutiert. Dabei wird die Relevanz von deren Wechselwirkungen zueinander sowie deren Einfluss auf die Reaktion, übrigen Reaktanden und Produkten hervorgehoben. Gleichzeitig bietet die Betrachtung dieser auch eine Chance der weiteren Optimierung bestehender Batchverfahren.

Weiterhin liegt aufgrund der Bildung anorganischer Salze bei der Modellsynthese ein erheblicher Störeinfluss vor. Dabei kann die Bildung der anorganischen Salze durch Anwendung eines alternativen Reaktionsansatzes vermieden werden. Dieser Ansatz umfasst die Aufteilung des Verfahrens in die heterogene Mono-*N*-Alkylierung zum einfach *N*-alkyliertem Diazol in einem Batchprozess oder Festbettreaktor und anschließend homogene *N*-Alkylierung oder *N*-Arylierung zum Diazoliumsalz in einem Rohrreaktor. Dies gestattet zudem die Synthese einer großen Vielfalt asymmetrisch *N*-alkylierter und *N*-arylierter Diazoliumsalze.

Aus der Bewertung des entwickelten kontinuierlichen Verfahrens sowie dessen Vorteilen gegenüber dem Batchverfahren folgen weiterhin mögliche Ansatzpunkte und Hilfestellungen für dessen Skalierung, Übertragung und die Entwicklung weiterer kontinuierlicher heterogener Synthesen.



## Abstract

The focus of this thesis is on the development, characterization and assessment of a heterogeneous continuous flow synthesis in a non-catalytic fixed-bed reactor. In doing so the advantages and disadvantages as well as challenges of continuous flow processes are presented, especially those of the heterogeneous synthesis (solid/liquid).

The heterogeneous flow synthesis is performed as an example using the synthesis of diazolium salts. Diazolium salts act as ligands in organometallic *N*-heterocyclic carbene complexes (M-NHC), which are potent active pharmaceutical ingredients (API) and catalysts. This new process enables a significant increase in reaction rate through an increased reaction temperature as a result of higher system pressures. Subsequently, the reaction time that is needed for total conversion is reduced in comparison to the batch process. However, side reactions of both fixed-bed and diazolium salts occur due to the presence of water and reaction temperatures in excess of  $T \geq 120$  °C. As a result, product yield and purity as well as process and long-term stability of the fixed bed are negatively affected.

In order to counter act these deficiencies, the substitution of basic reagent and solvent is discussed, thereby showing the relevance of the interactions of solvent and basic reactant, as well as the effects on the reaction, reactants and products. Likewise, by showing the effects of solvent and basic reactant the batch process can benefit as well.

However, by using alkyl halides for the di-*N*-alkylation inorganic salts are formed which strongly affect the continuous flow process. These salts can be avoided by adopting an alternative reaction strategy. Instead of a single two-step synthesis, the alternative strategy consists of two one-step syntheses: a selective heterogeneous mono-*N*-alkylation of the initial diazole in a batch process or a fixed-bed reactor by carbonate esters followed by a homogeneous *N*-alkylation or *N*-arylation in a flow reactor that forms the diazolium salt. In addition, a wide variety of both symmetric and asymmetric diazolium salts can be synthesized using the alternative reaction route.

Likewise, the characterization of the developed heterogeneous continuous flow synthesis with respect to its benefits in comparison to the batch process leads to a better understanding of process scaling, transfer and development of innovative continuous flow syntheses.







# 1. Einleitung

Die kontinuierliche Synthese pharmazeutisch relevanter Produkte und Wirkstoffe ist selbst nach mehreren Jahrzehnten intensiver Forschung in Hinblick auf dessen industrielle Anwendung eine seltene Randerscheinung. Unabhängig davon, ist das Interesse aufgrund des immerwährenden Kosten- und Innovationsdrucks bei der Produktion und Entwicklung von Wirkstoffen weiterhin groß [1,2].

An einer Vielzahl an Beispielen, sowohl etablierten als auch neuartigen Prozessen der Wirkstoffforschung, wurde die ein- oder mehrstufige kontinuierliche Synthese von Wirkstoffmolekülen bereits erfolgreich angewandt [3]. Stets präsent sind dabei die Vorteile dieser Verfahren gegenüber konventionellen Batchprozessen. Dazu zählt die Prozessintensivierung, welche gleichermaßen Zeit- und Kostenersparnisse mit sich bringt, sowie umfassende Prozesskontrolle und damit auch verbesserte Sicherheitsaspekte [1]. Allerdings treten auch Nachteile und Herausforderungen zum Vorschein, wie der Transport oder die Vermeidung von Feststoffen und die komplexen Anforderungen mehrstufiger Synthesen wie Lösungsmittelwechsel und damit zusammenhängend eine geringe Löslichkeit der beteiligten Substanzen [2].

Diese Herausforderungen, im Speziellen der kontinuierlichen heterogenen Synthese (hier fest/flüssig), führen zum Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit: der Untersuchung und Charakterisierung der kontinuierlichen Reaktionsführung in einem nicht-katalytischen Festbett am Beispiel der Synthese von Diazoliumsalzen. Die Stoffgruppe der Diazoliumsalze bietet dabei eine große strukturelle Vielfalt und ebenso vielseitige Anwendungen wie als Liganden bei der M-NHC-Synthese, als ionische Flüssigkeiten (IL), etc. Die entsprechenden Batchverfahren zu deren Synthese sind oft mit einer geringen Prozessausbeute und gleichzeitig der Notwendigkeit von langen Reaktionszeiten verbunden. Ebenso stellen die zur Synthese genutzten Alkylhalogenide oftmals Gesundheits- und Sicherheitsrisiken dar, sodass auch hier die Vorteile der kontinuierlichen Prozessführung zum Tragen kommen.

Im Detail erfolgen die Untersuchungen anhand der Di-*N*-Methylierung des Diazoles 1*H*-Benzimidazol (BI) durch das Alkylhalogenid Methyljodid (MeI) bei Durchströmung eines Festbettes bestehend aus der schwachen Base Kaliumcarbonat ( $K_2CO_3$ ). Letztere findet in der organischen Synthese weit verbreitete Anwendung und sticht allem voran durch ihre ungefährliche Handhabung und – im Gegensatz zu vielen Katalysatoren – einen geringen Preis hervor. Das Produkt dieser zweistufigen Konsekutivreaktion ist das