



Tobias Sauk (Autor)

Wolfgang Augustin (Herausgeber)

# Kontinuierliche heterogene Wirkstoffsynthese am Beispiel der (Di-)N-Alkylierung von 1H-Benzimidazol



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/8291>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: [info@cuvillier.de](mailto:info@cuvillier.de), Website: <https://cuvillier.de>



# Inhaltsverzeichnis

Symbolverzeichnis .....	I
Abkürzungsverzeichnis .....	IV
Kurzzusammenfassung .....	VI
Abstract .....	VII
1. Einleitung .....	1
2. Batch- und kontinuierliche Produktionsverfahren .....	3
2.1. Batchverfahren in der pharmazeutischen Industrie .....	3
2.2. Kontinuierliche Verfahren .....	4
2.2.1. Typen kontinuierlicher Reaktionssysteme .....	5
2.2.2. Bedeutung und Vorteile kontinuierlicher Verfahren .....	6
2.2.3. Mehrstufige kontinuierliche Verfahren .....	7
2.2.4. Anwendung in der pharmazeutischen Industrie und Feinchemie .....	9
2.2.5. Festbettreaktoren .....	11
3. Diazole in Forschung und Industrie .....	15
3.1. Struktur und chemische Eigenschaften .....	15
3.2. Anwendungsgebiete von Diazolen .....	18
3.3. <i>N</i> -heterozyklische Carbene (NHC) .....	20
3.4. Verwendung als Liganden in der M-NHC Synthese .....	21
3.5. Kontinuierliche Synthese von Diazoliumsalzen .....	23
4. Experimentelles Vorgehen .....	25
4.1. Modellsynthese .....	25
4.2. Reaktanden und Lösungsmittel .....	26
4.3. Konzentrationsbestimmung (HPLC) .....	28
4.4. Löslichkeit .....	31
4.5. Synthese und Aufarbeitung im Batchverfahren .....	32
4.6. Kontinuierliches Reaktionssystem .....	34
4.7. Charakterisierung des Festbettes .....	37
4.7.1. Porosität und Schüttguldichte .....	37
4.7.2. Verweilzeit .....	38
4.8. Reaktionskinetik .....	41



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