

Technische Universität München, AtlantiChem GmbH & Universität Bremen

Eigensichere Rhenium- Katalysatoren für nachhaltige Synthesen

Abschlussbericht über ein Kooperationsprojekt,
gefördert unter dem Az: 29358-31 von

gefördert durch



Deutsche
Bundesstiftung Umwelt

www.dbu.de

von

Dr. Valentina Korinth, Dr. Mirza Cokoja, Prof. Dr. Fritz Kühn,
(Technische Universität München)

Dr. Christoph Hartmann,
(AtlantiChem GmbH)

Dr. Stephanie Steudte, Dr. Jürgen Arning, Dr. Stefan Stolte
(Universität Bremen)

November 2014

Technische Universität München, AtlantiChem GmbH & Universität Bremen

Eigensichere Rhenium- Katalysatoren für nachhaltige Synthesen

Abschlussbericht über ein Kooperationsprojekt,
gefördert unter dem Az: 29358-31 von

gefördert durch



Deutsche
Bundesstiftung Umwelt

www.dbu.de


von

Dr. Valentina Korinth, Dr. Mirza Cokoja, Prof. Dr. Fritz Kühn,
(Technische Universität München)

Dr. Christoph Hartmann,
(AtlantiChem GmbH)

Dr. Stephanie Steudte, Dr. Jürgen Arning, Dr. Stefan Stolte
(Universität Bremen)

November 2014

06/02 Projektkennblatt		der Deutschen Bundesstiftung Umwelt			
Az	29358-31	Referat	31	Fördersumme	310.200€
Antragstitel		Eigensichere Rhenium-Katalysatoren für nachhaltige Synthesen			
Stichworte					
Laufzeit	Projektbeginn	Projektende	Projektphase(n)		
24 Monate	01.01.2012	31.12.2013	2		
Zwischenberichte					
Bewilligungsempfänger		Universität Bremen, Zentrum für Umweltforschung und nachhaltige Technologien Dr. Stefan Stolte, Dr. Jürgen Arning (UFT)		Tel 0049 421 21863370	
				Fax 0049 421 21863302	
				Projektleitung Dr. Stefan Stolte	
				Bearbeiter Dr. Stephanie Steudte	
Kooperationspartner		Katalyseforschungszentrum, Technische Universität München, Prof. Dr. Fritz E. Kühn (TUM)			
		AtlantiChem GmbH, Industrie Center Obernburg, Dr. Christoph Hartmann (AC)			
Zielsetzung und Anlass des Vorhabens					
<p>Die generellen ökonomischen und technologischen Anforderungen an Katalysatoren verlangen u. a. eine möglichst hohe chemische Reaktivität und Stabilität dieser Verbindungen. Da sich diese beiden Eigenschaften jedoch auch negativ auf die Moleküle des Lebens (z. B. Proteine, DNS) und auf die Persistenz der Chemikalien in der Umwelt auswirken können, kann es zu einem Zielkonflikt zwischen Ökologie/Toxikologie auf der einen und Ökonomie/Technologie auf der anderen Seite kommen. Rhenium-Katalysatoren sind seit ca. 20 Jahren Gegenstand intensiver Forschung als nachhaltigere Alternativen zu herkömmlichen Titan- und Mangan-basierten Übergangsmetallkomplexen für großtechnische Epoxidierungsreaktionen. Die Verwendung von Rhenium-Katalysatoren verspricht hier in vielen Punkten den Prinzipien der „Green Chemistry“ (Energieeffizienz, Atomeffizienz) gerecht zu werden. Besonders zur Synthese von Grundchemikalien für die Nahrungsmittel- und Pharmaindustrie sind Rhenium-katalysierte Reaktionen eine Alternative zu herkömmlichen Prozessen. Insgesamt besteht jedoch das Risiko, dass Rückstände dieser Katalysatoren zum Verbraucher (z. B. in Nahrungsmitteln) oder in die Umwelt (Prozessabwässer) gelangen. Diesem Expositionspotenzial in hochsensiblen Bereichen muss daher die Entwicklung von eigensicheren Rhenium-Katalysatoren gegenübergestellt werden; über deren potenzielle Schädigung auf Mensch und Umwelt liegen jedoch bisher keine Daten vor. „Sustainable Catalysts and Processes for Green Chemistry“ ist daher das übergeordnete Umweltziel dieses Projektes.</p>					
Deutsche Bundesstiftung Umwelt • An der Bornau 2 • 49090 Osnabrück • Tel 0541/9633-0 • Fax 0541/9633-190 • http://www.dbu.de					

Darstellung der Arbeitsschritte und der angewandten Methoden

Folgende Arbeitsschritte wurden in dem Projekt durchgeführt: a) systematische Aufklärung von toxikologischen und ökotoxikologischen Struktur-Wirkungs-Beziehungen und Charakterisierung des Umweltgefährdungspotenzials von Rhenium-Katalysatoren, b) Aufdeckung von möglichen Zielkonflikten zwischen optimalen technischen Eigenschaften und einem gleichzeitigen möglichst geringen Gefahrenpotenzial für die Umwelt am Beispiel der Alkenepoxidierungen, c) Ableitung von Vorschlägen für ein strukturelles Design von Rhenium-Katalysatoren nach dem „Benign by Design“-Ansatz, um potenzielle Zielkonflikte aufzulösen bzw. zu reduzieren.

Ergebnisse und Diskussion

Eine Auswahl von etwa 30 Substanzen konnte in der ersten Projektphase bereitgestellt oder synthetisiert werden. Dieses Set an Substanzen dient als Ausgangspunkt für die Ableitung von Designkriterien. Im Arbeitspaket „Analytik“ wurde der simultane Nachweis der Komplexe und der einzelnen Substrukturen wie Zentralatom, Liganden und gegebenenfalls Gegenionen im Spurenbereich umgesetzt. Die direkte oder indirekte Quantifizierung aller Substanzen (auch in Mischungen) wurde durch die Kombination unterschiedlicher analytischer Methoden erzielt.

Die Stabilität und Bioverfügbarkeit einiger ausgewählter Komplexe wurden untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass die Stabilität der Re- und Mo-Basenaddukte im wässrigen Medium als gering einzuschätzen ist. Bei der Bewertung der (öko-)toxikologischen Versuche ist daher zu berücksichtigen, dass beobachtete Effekte den entstehenden Abbauprodukten bzw. deren reaktiven Zwischenstufen zuzuordnen sind.

Für zahlreiche Verbindungen wurde ein ökotoxikologisches Screening durchgeführt. Es zeigt sich, dass die Toxizität hauptsächlich durch den Methyltrioxorhenium-Rest bestimmt wird. Die EC_{50} -Werte der Basenaddukte sind sehr ähnlich zu dem EC_{50} -Wert des Methyltrioxorheniums (MTO). MTO zeigt darüber hinaus eine ausgeprägte akute aquatische Toxizität z. B. gegenüber Wasserflöhen (*Daphnia magna*).

Die Interpretation der Ergebnisse aus den (Öko-)Toxizitätstests deutet darauf hin, dass die chemische Reaktivität des MTO für die Toxizität der Verbindung verantwortlich sein könnte. In Tests zur Genotoxizität konnte diese Annahme weiter bestätigt werden.

Die Scherfilmreakorttechnologie der AtlantiChem GmbH wurde zur Entwicklung eines neuen Syntheseprozesses am Beispiel der Epoxidation von 1-Octen, einem wirtschaftlich sehr bedeutsamen Produkt, genutzt. Im Vergleich zum klassischen Batch-Prozess (Prileschajew-Reaktion) hat die Reaktion im Scherfilmreaktor zunächst nicht die gewünschte Verbesserung der Wirtschaftlichkeit hinsichtlich einer stark beschleunigten, in kontinuierlicher Fahrweise betriebenen Oxidation von alpha-Olefinen erkennen lassen. Durch die Verwendung des Scherfilmreaktors als kontinuierlich arbeitender Intensivmischer zur Herstellung stabiler Emulsionen mit Wasser als Reaktionskontinuum konnte allerdings ein deutliches Verbesserungspotenzial für diese Synthesen hinsichtlich Produktausbeute und Reaktionsgeschwindigkeit festgestellt werden.

Öffentlichkeitsarbeit und Präsentation

Die Projektergebnisse zur (Öko-)Toxizität von Re-basierten Katalysatoren und ionischen Flüssigkeiten wurden bisher in zwei Publikationen zusammengefasst. Eine davon ist in dem Journal Green Chemistry (impact factor: 6.8) veröffentlicht wurden:

Stolte S., Bui Thi Thu H., Steudte S., Korinth V., Arning J., Bialk-Bielinska A., Bottin-Weber U., Cokoja M., Hahlbrock A., Fetz V., Stauber R., Jastorff B., Hartmann C., Fischer R.W., Kühn F.E. (2014) Preliminary Toxicity and Ecotoxicity Assessment of Methyltrioxorhenium and Derivatives. Green Chemistry (accepted for publication), DOI: 10.1039/C4GC01919A.

Die zweite Publikation:

B. T. T. Ha, M. Cokoja, M. Markiewicz, V. Korinth, J. Thöming, F. E. Kühn, S. Stolte
Catalytically active perrhenate based ionic liquids: A preliminary ecotoxicity and biodegradability assessment ist bereits eingereicht.

Ein weiteres Manuskript zur Synthese und Recyclierbarkeit von Rhenium-Katalysatoren befindet sich in der Vorbereitung.

Fazit

In interdisziplinärer Zusammenarbeit von akademischer Forschung, KMU und Großindustrie konnten für MTO und Derivate systematisch molekular-toxikologische und ökotoxikologische Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufgeklärt und das Umwelt gefährdende Potenzial dieser Katalysatoren genauer charakterisiert werden. Es hat sich gezeigt, dass der „Benign by Design“-Ansatz für MTO-basierte Verbindungen nur bedingt anwendbar ist.

Das Strukturelement, das für die ausgeprägte akute Toxizität gegenüber Organismen unterschiedlicher Trophieebenen verantwortlich ist, ist gleichzeitig zwingend notwendig für die katalytische Aktivität der Katalysatoren und kann zunächst nicht ersetzt/modifiziert werden. Neben der akuten Toxizität konnten erste Ergebnisse gewonnen werden, die auf ein genotoxisches Potenzial des katalytisch aktiven Strukturelements hinweisen. In diesem Zusammenhang scheint es notwendig, die Freisetzung von MTO aus technischen Prozessen in die Umwelt zu vermeiden, und generell sind beim (Labor-)Umgang mit dieser Chemikalie entsprechende Sicherheitsmaßnahmen zu treffen. Andererseits haben unsere Studien belegt, dass MTO rasch in biologischen Medien zu Perrhenat hydrolysiert wird, welches wiederum nur eine geringe akute (Öko-)Toxizität aufweist. Die geringe akute Toxizität macht das Perrhenat zu einem viel versprechenden, katalytisch aktiven Anion für ionische Flüssigkeiten, die im Rahmen dieses Projektes ebenfalls untersucht worden sind.

Die Scherfilmreakorttechnologie der AtlantiChem GmbH wurde zur Entwicklung eines neuen Syntheseprozesses am Beispiel der Epoxidation von 1-Octen mit H_2O_2 zu 1,2-Octandiol genutzt. Im Vergleich zum klassischen Batch-Prozess hat die Reaktion im Scherfilmreaktor nicht die gewünschte Verbesserung der Wirtschaftlichkeit hinsichtlich einer stark beschleunigten, in kontinuierlicher Fahrweise betriebenen Oxidation von alpha-Olefinen erkennen lassen.

Durch die Verwendung des Scherfilmreaktors als kontinuierlich arbeitender Intensivmischer zur Herstellung stabiler Emulsionen mit Wasser als Reaktionsmedium konnte allerdings eine deutliche Verbesserung dieser Synthesen hinsichtlich Produktausbeute und Reaktionsgeschwindigkeit erzielt werden. Auf Grund des sehr hohen Preises für die Re-Katalysatoren und den zu geringen Recyclisierungsraten der Katalysatoren ist ein wirtschaftlich rentabler Einsatz dieses Syntheseverfahrens von 1,2-Octandiol allerdings nicht gegeben.

Auch wenn sich das Katalysatorsystem für die Umsetzung von 1-Octen nicht bewährt hat, so konnte eine neue Anwendungsmöglichkeit der Scherfilmreakorttechnologie durch die AtlantiChem GmbH erschlossen werden. Neben der Nutzung als eigentliches Reaktionssystem kann der Scherfilmreaktor auch zur Vorhomogenisierung von Reaktionslösungen genutzt werden (zur anschließenden Synthese im Batchverfahren), wodurch Reaktionen in Zweiphasensystemen deutlich beschleunigt werden können. Zusätzlich erlaubt diese Vorgehensweise, die Menge der eingesetzten organischen Lösungsmittel zu reduzieren.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	10
Liste der verwendeten Abkürzungen	10
Zusammenfassung	12
Einleitung	15
Hauptteil	18
AP 1: Synthese, Design und Auswahl der Übergangsmetallkomplexe und Zusammenstellung verschiedener Testkits (TUM, UFT, AtlantiChem, Süd-Chemie)	18
Testkit 1	18
Testkit 2	19
Testkit 3	20
AP 2: Entwicklung analytischer Methoden (UFT)	21
Inductively Coupled Plasma – Optical Emission Spectroscopy (ICP-OES)	21
High Performance Liquid Chromatography (HPLC) mit UV-Detektion	22
Ionenchromatographie (IC)	24
AP 3: Stabilität und Bioverfügbarkeit der Komplexe in unterschiedlichen biologischen Medien (UFT, TUM)	26
Stabilität der Re-Komplexe und von MTO	26
Beleuchtung	27
(Bio-)Verfügbarkeit der Testsubstanzen	27
AP 4: Aufklärung molekularer Wirkmechanismen, Ableitung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen und gezieltes Design der Katalysatoren (UFT, TUM)	28
Testkit 1	28
Testkit 2	31
Testkit 3	34
AP 5: Biologische Abbaubarkeit und Persistenz der Katalysatoren (UFT)	34
Testkit 1	34
Testkit 2	35
Testkit 3	35
AP 6: Gefahrenpotenzialanalyse der Übergangsmetallkomplexe (UFT, TUM, Süd-Chemie)	35
Vorläufige Gefahrenpotenzialanalyse von MTO ReO_4^- und MTO-Komplexen	36
Rückschlüsse für das Design von MTO-basierten Katalysatoren	37
Vorläufige Gefahrenpotenzialanalyse von ReO_4^- -basierten ILS	38
AP 7 und AP 8: Übertragung in den Scherfilmreaktor und Optimierung der Prozessparameter	38
1. Reaktion mit MTO direkt im Scherfilm (kontinuierlich)	39
2. Reaktion mit MTO in einer im Scherfilm hergestellten Emulsion (vorhomogenisiert)	40

3. Reaktion mit Re-Katalysatoren im Batch (vorhomogenisiert und ohne Vorhomogenisierung) _____	40
Recyclierung der Re-Verbindungen _____	46

AP 9: Nachhaltigkeitsbewertung der optimierten Synthese im Scherfilmreaktor im Vergleich zu einem herkömmlichen Verfahren (alle Partner) _____	47
Öffentlichkeitsarbeit und Präsentation _____	48
Fazit _____	49
Literaturverzeichnis _____	50

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Re-Komplexe und Liganden (Testkit 1).....	19
Abbildung 2: Perrhenat-basierte ionische Flüssigkeiten (Testkit 2).	20
Abbildung 3: Mo-basierte Katalysatoren (Testkit 3).	21
Abbildung 4: Kalibration des Tert-Butylpyridins in unterschiedlichen biologischen Testmedien.....	24
Abbildung 5: Kalibration des Perrhenats via Ionenchromatographie.	25
Abbildung 6: Ergebnisse zur Genotoxizität von MTO und $\text{NH}_4 \text{ReO}_4$. γ -H2AX-Gehalt in HeLa-Zellen nach Zugabe von MTO oder Ammoniumperrhenat (analysiert mit Western-Blotting mit γ -H2AX-Antikörpern). In Abhängigkeit der Substanzkonzentration sind für MTO stärkere Banden erkennbar, die auf einen DNS-Doppelstrangbruch hindeuten.....	30
Abbildung 7: Auftragung der $\log\text{EC}_{50}$ -Werte gegen den Hydrophobieparameter $\log K_0$	32
Abbildung 8: Reaktionsgleichung zur Umsetzung von 1-Octen.....	39
Abbildung 9: Stoffmengenanteil an 1,2-Epoxyoctan mit unterschiedlicher Katalysatorkonzentration.....	41
Abbildung 10: Stoffmengenanteil an 1,2-Epoxyoctan bei unterschiedlicher Reaktionstemperatur.	42
Abbildung 11: Phasentransfer und Katalysezyklus mit aktivem Katalysator MTO-Bisperoxo (1), Methanol (MeOH) und Pyrazol (Py). ²⁹	43
Abbildung 12: Stoffmengenanteil an 1,2-Epoxyoctan unter Zusatz verschiedener Aminbasen.	44
Abbildung 13: Stoffmengenanteil an 1,2-Epoxyoctan bei unterschiedlichen 1-Octen / H_2O_2 -Verhältnissen.....	45
Abbildung 14: Stoffmengenanteil an 1,2-Epoxyoctan bei unterschiedlicher Tröpfchengröße.	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassung der ICP-OES-Ergebnisse.	22
Tabelle 2: Verwendete stationäre Phasen.	23
Tabelle 3: Stabilität von MTO unter verschiedenen Testbedingungen.	27
Tabelle 4: Abweichungen zwischen Soll- und Ist-Konzentrationen von MTO, Tert-Butylpyridinium und Ammoniumperrenat in verschiedenen Testsystemen.....	27
Tabelle 5: Ergebnisse der (Öko-)Toxizitätstests.	30
Tabelle 6: Ergebnisse der (Öko-)Toxizitätstests von Testkit 2.	31
Tabelle 7: Klassifizierung der Daphnien-Ergebnisse nach GHS.....	33
Tabelle 8: Screening-Ergebnisse zu Mo-Komplexen.	34
Tabelle 9: Temperaturabhängige Umsätze der Epoxidation im Scherfilmreaktor mit Nachreaktionszone.....	39
Tabelle 10: Umsätze der Epoxidation mit im Scherfilmreaktor hergestellten Emulsionen.....	40

Liste der verwendeten Abkürzungen

AChE	Acetylcholinesterase
AP	Arbeitspaket
Cp	Cyclopentadien
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EC ₅₀	Halbmaximale Effektkonzentration
FT-IR	Fourier-Transform-Infrarotspektrometer
GHS	Global harmonisierte System zur Einstufung und Kennzeichnung von Chemikalien (englisch: globally harmonized system of classification, labelling and packaging of chemicals)
h	Stunden (englisch: hour)
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (englisch: high performance liquid chromatography)
IC	Ionenchromatographie
IC ₅₀	Halbmaximale Inhibitionskonzentration
ICP-OES	Optische Emissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (englisch: inductively coupled plasma optical emission spectrometry)
ILs	Ionische Flüssigkeiten (englisch: ionic liquids)
IM12	1-Ethyl-3-methylimidazolium
IM18	1-Methyl-3-octylimidazolium
IM1-16 ⁺	1-Hexadecyl-3-methylimidazolium
IM1Ph-1Ph ⁺	1,3-Dibenzylimidazolium
IM1-1PhF5 ⁺	1-Methyl-3-(pentafluorobenzyl)imidazolium
ISO	Internationale Organisation für Normung

	(englisch: international organization for standardization)
KHz	Kilohertz
KMU	Kleine und mittlere Unternehmen
L	Ligand
MeOH	Methanol
MTO	Methyltrioxorhenium
min	Minute
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie (englisch: nuclear magnetic resonance)
N4444 ⁺	Tetrabutylammonium
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (englisch: organisation for economic co-operation and development,
PPh ₃	Triphenylphosphine
pK _s	Säurekonstante
Py	Pyrazol
Re	Rhenium
REACH	Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung von Chemikalien (englisch: registration, evaluation, authorisation and restriction of chemicals)
ReO ₄ ⁻	Perrhenate
SVHC	besonders besorgniserregende Stoffe (englisch: substances of very high concern)
THF	Tetrahydrofuran
TUM	Technische Universität München
UFT	Zentrum für Umweltforschung und nachhaltige Technologien
rpm	Umdrehungen pro Minute (englisch: rounds per minute)
UV/Vis	Ultraviolettes/sichtbares Licht
v/v	Volumenprozent
z. B.	zum Beispiel

Zusammenfassung

Beim nachhaltigen Chemikalien-Design stehen sowohl Ökologie/Toxikologie als auch Ökonomie/Technologie der Verbindung im Vordergrund. Dies kann jedoch zu einem Zielkonflikt führen, wenn sich diese Eigenschaften gegenseitig ausschließen. Katalysatoren z. B. verlangen unter anderem eine möglichst hohe chemische Reaktivität und Stabilität. Dies könnte jedoch mit negativen Einflüssen auf die Moleküle des Lebens und auf die Abbaubarkeit der Chemikalien in der Umwelt einhergehen. Im Rahmen dieses Projektes sollten daher am Beispiel von Methyltrioxorhenium (MTO) und seinen Derivaten das Umwelt gefährdende Potenzial dieser Katalysatoren genauer charakterisiert und Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufgeklärt werden. Durch strukturelles Design sollten dabei Rhenium-Katalysatoren mit optimalen technischen Eigenschaften und einem gleichzeitigen möglichst geringen Gefahrenpotenzial entstehen, deren Anwendbarkeit am Beispiel der Alkenepoxidierungen sowohl im Batch-Verfahren als auch im Scherfilmreaktor demonstriert werden sollte. Dazu wurden zunächst Komplexe der Zusammensetzung $[R-ReO_3]$, $[R-ReO_3L]$ und $[Imidazolium][ReO_4]$ hergestellt, die durch systematische Variationen der organischen Reste R und L zu katalytisch aktiven Rhenium-Katalysatoren mit höherer Eigensicherheit führen sollten. Dabei wurden auch die synthetischen Vorstufen, die einzelnen Bausteine und potenzielle Abbauprodukte der Katalysatoren in die Untersuchungen mit einbezogen. Die Ergebnisse zeigen, dass die MTO-Komplexe in wässrigem Milieu wenig stabil waren. Zudem zeigte das MTO-Fragment in allen Testsystemen eine ausgeprägte akute (Öko-)Toxizität, und in ersten Tests konnten Hinweise auf genotoxische Wirkungen des MTO gesammelt werden. Perrhenat (ReO_4^-), das ein Abbauprodukt von MTO ist, zeigt dagegen eine vergleichsweise geringe akute (Öko-)Toxizität.

Die Scherfilmreaktortechnologie der AtlantiChem GmbH wurde zur Entwicklung eines neuen Syntheseprozesses am Beispiel der Epoxidation von 1-Octen mit H_2O_2 zu 1,2-Octandiol genutzt. Im Vergleich zum klassischen Batch-Prozess hat die Reaktion im Scherfilmreaktor nicht die gewünschte Verbesserung der Wirtschaftlichkeit hinsichtlich einer stark beschleunigten, in kontinuierlicher Fahrweise betriebenen Oxidation von alpha-Olefinen erkennen lassen.

Durch die Verwendung des Scherfilmreaktors als kontinuierlich arbeitender Intensivmischer zur Herstellung stabiler Emulsionen mit Wasser als Reaktionsmedium konnte allerdings eine deutliche Verbesserung dieser Synthesen hinsichtlich Produktausbeute und Reaktionsgeschwindigkeit erzielt werden. Auf Grund des sehr hohen Preises für die Re-Katalysatoren und der zu geringen Recyclisierungsraten der Katalysatoren ist ein wirtschaftlich rentabler Einsatz dieses Syntheseverfahrens von 1,2-Octandiol allerdings nicht gegeben.

Auch wenn sich das Katalysatorsystem für die Umsetzung von 1-Octen nicht bewährt hat, so konnte eine neue Anwendungsmöglichkeit der Scherfilmreaktortechnologie durch die AtlantiChem GmbH erschlossen werden. Neben der Nutzung als eigentliches

Reaktionssystem kann der Scherfilmreaktor auch zur Vorhomogenisierung von Reaktionslösungen genutzt werden (zur anschließenden Synthese im Batchverfahren), wodurch Reaktionen in Zweiphasensystemen deutlich beschleunigt werden können. Zusätzlich erlaubt diese Vorgehensweise, die Menge der eingesetzten organischen Lösungsmittel zu reduzieren.

Projektpartner



Zentrum für Umweltforschung und nachhaltige Technologien der Universität
Bremen,
Dr. Stefan Stolte, Dr. Jürgen Arning (UFT)



Lehrstuhl für Anorganische Chemie, Fachgebiet Molekulare Katalyse,
Katalyseforschungszentrum, Technische Universität München,
Prof. Dr. Fritz E. Kühn (TUM)



AtlantiChem GmbH, Industrie Center Obernburg,
Dr. Christoph Hartmann (AC)

Clariant AG,
Dr. Richard W. Fischer (SC)

Einleitung

Die generellen ökonomischen und technologischen Anforderungen an Katalysatoren verlangen u. a. eine möglichst hohe chemische Reaktivität und Stabilität dieser Verbindungen. Da sich diese beiden Eigenschaften jedoch auch negativ auf die Moleküle des Lebens (z. B. Proteine, DNS) und auf die Abbaubarkeit der Chemikalien in der Umwelt auswirken können, kann es zu einem Zielkonflikt zwischen Ökologie/Toxikologie auf der einen und Ökonomie/Technologie auf der anderen Seite kommen. Rhenium-Katalysatoren sind seit ca. 20 Jahren Gegenstand intensiver Forschung als nachhaltigere Alternativen zu herkömmlichen Titan- und Mangan-basierten Übergangsmetallkomplexen für großtechnische Epoxidierungsreaktionen. Die Verwendung von Rhenium-Katalysatoren verspricht hier in vielen Punkten den Prinzipien der „Green Chemistry“ (Energieeffizienz, Atomeffizienz) gerecht zu werden. Besonders zur Synthese von Grundchemikalien für die Nahrungsmittel- und Pharmaindustrie sind Rhenium-katalysierte Reaktionen eine Alternative zu herkömmlichen Prozessen. Hier entstehen bei Alkenepoxidierungen über die herkömmliche Synthese toxisch problematische Nebenprodukte, die durch die Verwendung von Rhenium-Katalysatoren vermieden werden können. Insgesamt besteht jedoch das Risiko, dass Rückstände dieser Katalysatoren zum Verbraucher (z. B. in Nahrungsmitteln) oder in die Umwelt (Prozessabwässer) gelangen. Diesem Expositionspotenzial in hoch sensiblen Bereichen muss daher die Entwicklung von eigensicheren Rhenium-Katalysatoren vorgeschaltet werden, um zu echten nachhaltigeren Alternativen zu bestehenden Synthesewegen zu kommen. Für die homogene, achirale Epoxidation zur Darstellung von Spezialchemikalien steht Methyltrioxorhenium (MTO) bereits jetzt an der Schwelle zur großtechnischen Einsetzbarkeit. Über die potenzielle Schädigung von MTO, seinen Derivaten und den Grundbausteinen der Komplexe auf Mensch und Umwelt liegen jedoch bisher keine Daten vor.

„Sustainable catalysts and processes for Green Chemistry“ war daher das übergeordnete Umweltziel dieses Projektes. Es sollte mit diesem Projekt ein „Proof of Principle“ aufgezeigt werden, wie durch nachhaltiges Chemikaliendesign in einer frühen Phase der Prozessentwicklung auf Chemikalien mit einer geringeren Umweltgefährlichkeit fokussiert werden kann und in Kombination mit neuen, effizienten Reaktionsführungen großindustrielle relevante Prozesse optimiert bzw. bereits bestehende Prozesse gegebenenfalls nachhaltig substituiert werden können. In interdisziplinärer Zusammenarbeit von akademischer Forschung, KMU und Großindustrie sollten

- a) systematisch toxikologische und ökotoxikologische Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufgeklärt und das Umwelt gefährdende Potenzial dieser Katalysatoren genauer charakterisiert werden,
- b) am Beispiel der Alkenepoxidierungen mögliche Zielkonflikte zwischen optimalen technischen Eigenschaften und gleichzeitig ein möglichst geringes Gefahrenpotenzial für die Umwelt aufgedeckt werden und, wenn möglich und notwendig,

c) nach dem „Benign by Design“-Ansatz Vorschläge für ein strukturelles Design von Epoxidierungskatalysatoren erarbeitet werden, die diesen potenziellen Zielkonflikt auflösen bzw. reduzieren.

Die Gruppe der Rheniumkomplexe fungierte hier als Beispielsubstanzklasse, da sie einerseits auf Grund ihrer großen strukturellen Vielfalt eine besondere Herausforderung an die toxikologische und ökotoxikologische Bewertung stellt, andererseits aber gerade diese Vielfalt auch ein großes Potenzial für strukturelle Modifikationen bietet. Zunächst sollten Komplexe der Zusammensetzung $[R-ReO_3]$, $[R-ReO_3L]$ und $[Imidazolium][ReO_4]$ hergestellt werden. Durch systematische Variationen der organischen Reste R und L und der Testung dieser Derivate in einer toxikologischen und ökotoxikologischen Testbatterie sollten katalytisch aktive Rhenium-Katalysatoren mit höherer Eigensicherheit erreicht werden. Dabei sollten auch die synthetischen Vorstufen, die einzelnen Bausteine und potenzielle Abbauprodukte der Katalysatoren in die Untersuchungen mit einbezogen werden.

In einem weiteren Schritt sollten dann auf Basis der Untersuchungen zur (Öko-)Toxikologie die am wenigsten bedenklichen Katalysatoren zusammen mit der Scherfilmreakorttechnologie der AtlantiChem GmbH zur Entwicklung eines neuen, beispielhaften, nachhaltigen Syntheseprozesses genutzt werden. Dies sollte hier exemplarisch am Beispiel der Epoxidation von 1-Octen mit H_2O_2 zu 1,2-Epoxyoctan gezeigt werden. Dieses Epoxid ist ein wirtschaftlich bedeutsames Ausgangsprodukt für die chemische Synthese und wird unter anderem zu 1,2-Ocatandiol weiterverarbeitet, welches als Konservierungsmittel in der Kosmetik- und Nahrungsmittelindustrie eingesetzt wird. Die katalytische Oxidation von Doppelbindungen mit Aktivsauerstoffverbindungen wird derzeit industriell noch in so genannten Batch-Verfahren, wie sie für die Feinchemie typisch sind, durchgeführt. Der Hauptnachteil dieser klassischen Methode ist das Risiko einer „Runaway-Reaktion“. Da die Zersetzung von Wasserstoffperoxid eine unaufhaltsame und autokatalytische Kettenreaktion bis zur kompletten exothermen Zersetzung nach sich zieht, können solche Reaktionen technisch nur in kleinen Kesseln und unter langsamer Zugabe des Oxidans bei kontrollierter, tiefer Temperatur durchgeführt werden. Dies wiederum führt dazu, dass diese Verfahren auf Grund der Raum-Zeit-Ausbeute, der gesteigerten Energiekosten und des Einsatzes beträchtlicher Mengen an Lösungsmitteln kostspieliger und weniger nachhaltig sind. Außerdem gestattet die langsame Zugabe des Oxidans die Vermeidung von unerwünschten Nebenreaktionen.

Im Gegensatz dazu erlaubt die Scherfilmreakorttechnologie eine extrem schnelle und präzise kontrollierbare Durchmischung von Reaktanden und eine ressourcen- und energieeffiziente Prozessführung bei gleichzeitiger Minimierung von Risiken durch Reaktionen in mikrometerdünnen Fluidfilmen.

An Hand der oben genannten Beispielreaktion sollten nun sowohl die Effizienz des Katalysators als auch des Scherfilmreaktors demonstriert werden. Zunächst sollte die Synthese von 1,2-Epoxyoctan im klassischen Batch-Prozess (Prileschajew-Reaktion) einer Batch-Synthese mit dem optimierten Rhenium-Katalysator gegenübergestellt werden.

Anschließend sollten dann sowohl die klassische Prileschajew-Reaktion als auch die neue Syntheseroute mit dem Rhenium-Katalysator auf den Scherfilmreaktor übertragen werden. Dieser Ansatz sollte eine vergleichende Bewertung sowohl hinsichtlich Ökologie und Ökonomie der beiden Batch-Prozesse als auch deren entsprechenden kontinuierlichen Verfahren in dem Scherfilmreaktor ermöglichen.

Hauptteil

Das Projekt gliederte sich in drei Projektphasen. In der ersten Projektphase erfolgten die Auswahl und Synthese (AP 1) verschiedener Rhenium-Katalysatoren, die Entwicklung der Analytik (AP 2) für alle eingesetzten Bausteine und möglicher Abbauprodukte der Katalysatoren sowie die Anpassung bzw. Erweiterung der vorgesehenen biologischen Testsysteme (AP 3 bis 5). Diese Phase beinhaltete den ersten Meilenstein für das Projekt.

Die zweite Projektphase umfasste das Testen der Katalysatoren (AP 4 und 5) für die Synthese von 1,2-Octandiol, die angestrebte Gefahrenpotenzialanalyse der Substanzen (AP 6), die Übertragung der Katalysatoren in den Scherfilmreaktor (AP 7) sowie die Optimierung der Prozessparameter (AP 8). Abgeschlossen wurde das Projekt mit einer Nachhaltigkeitsanalyse (AP 9). Die Ergebnisse zu den einzelnen Arbeitspaketen werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

AP 1: Synthese, Design und Auswahl der Übergangsmetallkomplexe und Zusammenstellung verschiedener Testkits (TUM, UFT, AtlantiChem, Süd-Chemie)

In Zusammenarbeit aller Partner wurden zunächst Rhenium-basierte Katalysatoren ausgewählt, die ein möglichst hohes Potenzial für die technologische Anwendung aufweisen. Insbesondere basierend auf der Expertise der Entwickler (TUM) und Vertreiber (vormals Süd-Chemie AG, nun Clariant AG) wurden folgende Substanzen für das toxikologische Screening synthetisiert (TUM):

Testkit 1

Auf Basis des aktivsten Katalysators Methyltrioxorhenium (MTO) wurden Strukturen des Typs $\text{CH}_3\text{ReO}_3\text{-L}$ hergestellt und strukturell charakterisiert (L = Pyridin-, Bipyridin-, Schiff-Basen-, Salen-Derivate). Neben den Komplexen enthält dieses Testkit die strukturellen Grundelemente (MTO und Liganden) als Einzelsubstanzen sowie das Perrhenat, $[\text{ReO}_4]^-$, das bekannte Hydrolyseprodukt von MTO.

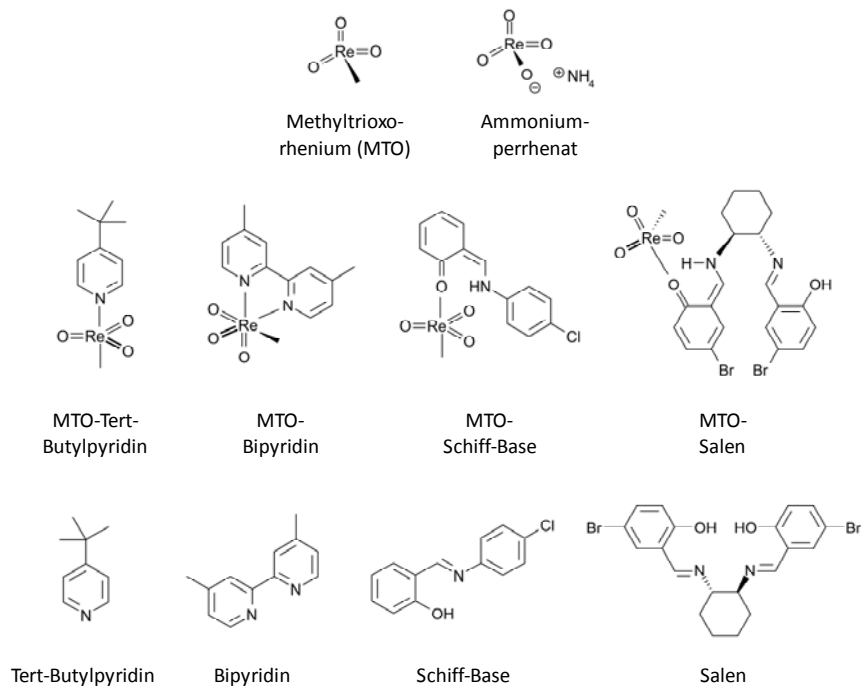


Abbildung 1: Re-Komplexe und Liganden (Testkit 1).

Alle Komplexe wurden über folgende allgemeine Synthesevorschrift hergestellt:

Eine Lösung von MTO (2 mmol) in 6 mL Diethylether wurde langsam zu einer Lösung des Liganden (2 mmol) in 6 mL Diethylether getropft. Die Reaktionsmischung wurde 30 min gerührt und anschließend bis ca. 1.5 mL im Vakuum eingengt. Die Lösung wurde filtriert und der zurückgehaltene Feststoff mit Hexan gewaschen. Das entstandene Produkt wurde im Vakuum getrocknet und die Reinheit mittels NMR-Spektroskopie bestimmt.

Testkit 2

In diesem Testkit (Abbildung 2) wurden eine Ammonium- und drei Imidazolium-basierte ionische Flüssigkeit(en) (ILs) mit $[\text{ReO}_4]^-$ Anionen synthetisiert. Solche ionischen Flüssigkeiten sind erst vor kurzem als Epoxidationsmedien in Erscheinung getreten und weisen neben der hohen Aktivität eine gute Recyclierbarkeit bzw. eine gute Abtrennung des Produkts vom Reaktionsmedium auf.¹ Neben den ionischen Flüssigkeiten wurden zusätzlich die jeweiligen Kationen mit Bromid als Gegenion (in Abbildung 2 nicht aufgeführt) und das Perrhenat mit Alkali- Kationen und Ammonium in das Testkit aufgenommen.

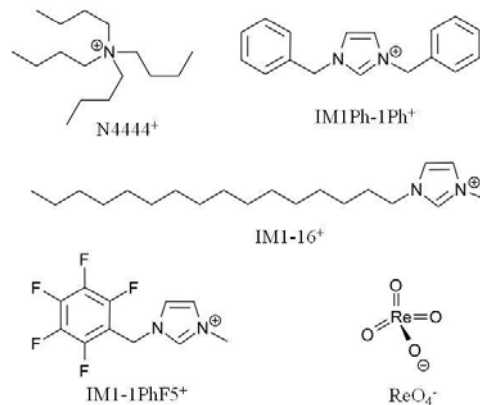


Abbildung 2: Perrhenat-basierte ionische Flüssigkeiten (Testkit 2).

Alle Verbindungen wurden über folgende allgemeine Synthesevorschrift hergestellt:

Zur Herstellung der IL-Vorstufen (IL-Kation und Bromid als Gegenion) wurde das jeweilige Alkylbromid (0.5 mol) zu einer Lösung aus 1-Methylimidazol (0.5 mol) in THF (40 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 1 h auf 40°C erhitzt, bevor es für 24 h unter Rückfluss erhitzt wurde. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wurden 40 mL eines 3/1 Gemisches Ethylacetat/Acetonitril zugegeben und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Das reine Produkt konnte nach 8-stündigem Erhitzen auf 80°C im Vakuum erhalten werden.

Für die Synthese der ILs wurde die jeweilige Vorstufe durch ein Hydroxid über ein Ionenaustauscherharz erhitzt und kontinuierlich Ammoniumperrhenat zugegeben. Anschließend wurde das Gemisch für 24 h bei 70°C gerührt. Die entstandenen Nebenprodukte (Ammoniak und Wasser) wurden dann im Vakuum bei moderaten Temperaturen entfernt. Die Reinheit der ionischen Flüssigkeiten wurde durch FT-IR, Raman, ^1H -, ^{13}C -, ^{17}O -NMR Spektroskopie und Elementaranalyse bestimmt.

Testkit 3

Testkit 3 (Abbildung 3) wurde ebenfalls basierend auf den ersten Erkenntnissen aus AP 4 ausgewählt und enthält unterschiedliche Molybdänkomplexe mit der Zusammensetzung $[\text{CpMo}(\text{CO})_3\text{-R}]$, die alternative Katalysatoren zu MTO und seinen Derivaten für die Olefin-Epoxidation darstellen. Die abgebildeten Katalysatoren wurden synthetisiert nach einer Vorschrift von Abrantes et al. ².

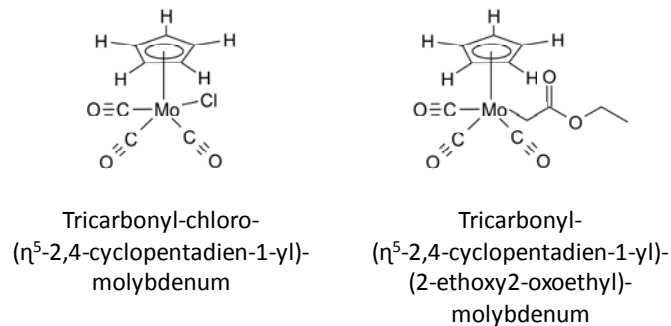


Abbildung 3: Mo-basierte Katalysatoren (Testkit 3).

AP 2: Entwicklung analytischer Methoden (UFT)

Das Ziel dieses Arbeitspakets war der (bestenfalls) simultane Nachweis der Komplexe und der einzelnen Substrukturen wie MTO, Liganden und gegebenenfalls Perrhenat im Spurenbereich. Die Ergebnisse zu den angewandten chromatographischen und spektroskopischen Methoden sind kurz - für ausgewählte Substanzen und Analysebedingungen - dargestellt.

Inductively Coupled Plasma – Optical Emission Spectroscopy (ICP-OES)

Mit dieser Analysemethode wurde Rhenium in MTO (überwiegend anorganisch) und in MTO-Tert-Butylpyridin (hauptsächlich organisch) qualitativ und quantitativ bestimmt. Zusätzlich wurde der Einfluss des Mediums (Matrixeffekte) auf die Analysen untersucht. Hierzu wurde eine Kalibration (Arbeitsbereich $0,1-2,0 \text{ mg L}^{-1}$) nach Standardadditionsverfahren für die Re-Verbindungen in Wasser und in einem Zellkulturmedium (hoher Salz- und Proteingehalt) durchgeführt.

Die ICP-OES-Messungen wurden mit einem Gerät der Marke Perkin Elmer, Typ Optima 3300 PL, durchgeführt. Für das Plasma wurde ein Argonzufluss von 15 L min^{-1} , für den Auxiliary- $0,5 \text{ L min}^{-1}$ und den Nebulizerzufluss $0,8 \text{ L min}^{-1}$ eingestellt. Gemessen wurde die Emissionsstrahlung des Rheniums bei den Wellenlängen von $197,248 \text{ nm}$ und $227,525 \text{ nm}$.

Die Analysen (Tabelle 1) zeigen, dass

- die Quantifizierung von Re aus unterschiedlichen Medien möglich ist,
- die Wiederfindungsrate vom organischen Rest des Liganden beeinflusst wird,
- die Bestimmungsgrenze vom Liganden und vom Medium abhängig ist,
- die geringen Bestimmungsgrenzen ($< 0,01 \text{ mg L}^{-1}$) selbst im komplexen Medium die Untersuchungen von Fragestellungen wie z. B. der Aufnahme in Zellen und Organismen erlauben würden.

Tabelle 1: Zusammenfassung der ICP-OES-Ergebnisse.

	MTO in dest. Wasser	MTO-Tert- Butylpyridin in dest. Wasser	MTO-Tert- Butylpyridin in Zellmedium
Wiederfindungsrate in % (bezogen auf 1 mg Re L⁻¹)	103.1 ± 0.1	88.3 ± 0.02	75.2 ± 0.02
Bestimmungsgrenze	< 0.001 mg L ⁻¹	< 0.01 mg L ⁻¹	< 0.01 mg L ⁻¹

High Performance Liquid Chromatography (HPLC) mit UV-Detektion

In einer frühen Phase des Projektes verständigten sich alle Projektpartner auf das MTO-Tert-Butylpyridin als eine der Leitsubstanzen im Projekt. Für diese wurde die HPLC eingesetzt, um Gemische aus z. B. MTO-Tert-Butylpyridin, MTO, Tert-Butylpyridin und Perrhenat zu trennen (die letzten drei Substanzen sind die erwarteten Zersetzungsprodukte von MTO-Tert-Butylpyridin) und die Einzelsubstanzen nebeneinander nachzuweisen und zu quantifizieren. Zunächst wurde eine Methodenentwicklung vorgenommen - mit dem Ziel, das Substanzgemisch einer Komplexlösung optimal aufzutrennen. Unter Berücksichtigung der multiplen molekularen Wechselwirkungen, die die unterschiedlichen Komplexverbindungen und Strukturelemente aufweisen, wurden verschiedene Parameter wie die Art der eingesetzten Säule, Laufmittelzusammensetzung aus Wasser bzw. Phosphatpuffer und Acetonitril, pH-Wert des Puffers im Eluenten sowie die Pufferkonzentration variiert. Die Messungen wurden mit einem Gerät der Marke ELITE LaChrom durchgeführt. Die Anlage setzt sich aus Säulenofen, Pumpe, Autosampler, Organizer und einem Dioden-Array-Detektor zusammen (VWR/Merck HITACHI). Die Flussrate sowie die Temperatur des Säulenofens wurden als Parameter nicht verändert. Alle Messungen wurden mit einer Flussrate von 1,0 mL min⁻¹ und einer Säulentemperatur von 30°C durchgeführt. Das Injektionsvolumen betrug jeweils 10 µL einer 100 µM-konzentrierten Lösung. Je nach Substanz erfolgte die Detektion in dem Wellenlängenbereich von 220 bis 270 nm.

Die Methodenentwicklung wurde mit einer RP-18-Säule begonnen. Auf Grund von Überlegungen, dass MTO oder auch die Komplexe an nicht endcappten Hydroxygruppen des Silicagerüsts gebunden werden könnten (hohe Affinität zu -OH), wurde daraufhin noch eine unpolare Polymersäule mit Reversed-Phase-Eigenschaften erprobt. Da sich die Substanzen erheblich in ihrer Polarität unterscheiden und teilweise starke Wasserstoffakzeptor- und Wasserstoffdonoreigenschaften aufweisen, wurden zudem noch zwei weitere Säulen verwendet, deren Säulenmaterial durch gebundene Hydroxy- bzw. Cyanogruppen etwas polarer ist als das einer Umkehrphase. Ein Überblick zu den verwendeten stationären Phasen und deren Beschaffenheit findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2: Verwendete stationäre Phasen.

Säule	LiChrospher® 100, RP-18, Merck	Polymer-RP-1 Macherey&Nagel	LiChrospher® 100, Diol Merck	LiChrospher® 100, CN Merck
Abkürzung	RP-18-Säule	PRP-Säule	Diol-Säule	CN-Säule
Säulenmaterial	Mit Octadecyl- Ketten modifiziertes Silicagerüst	Vernetztes Poly(Styrol- Divinylbenzol)	Mit Dihydroxypropyl- Ketten modifiziertes Silicagerüst	Mit Cyanopropyl- Ketten modifiziertes Silicagerüst
Maße	125x4 mm	150x4,6 mm	125x4 mm	125x4 mm
Mittlere Korngröße	5 µm	5 µm	5 µm	5 µm

Die Variation der stationären und mobilen Phasen hat zu zahlreichen Elutionsprofilen geführt (nicht aufgeführt), die folgende Rückschlüsse erlauben:

- Die Quantifizierung der einzelnen Liganden ist auf den meisten stationären Phasen möglich, und die Retentionszeiten lassen sich über den pH-Wert und den Acetonitrilanteil beliebig verschieben.
- Der quantitative Nachweis der Liganden aus unterschiedlichen Testmedien ist möglich (Abbildung 4 am Beispiel von Tert-Butylpyridin).
- Die Quantifizierung der Liganden ist im Bereich von $\leq 1 \mu\text{M}$ möglich (in Abhängigkeit vom Liganden).
- Eine Trennung und Quantifizierung von MTO und Perrhenat waren auf keiner Säule möglich. Unabhängig von der Polarität der Säule und der Zusammensetzung des Laufmittels konnten die Substanzen nicht deutlich aus der Totzeit bewegt werden (Retentionsfaktoren < 1).
- Die Komplexe selbst sind mittels der HPLC von den Liganden und dem MTO/Perrhenat qualitativ zu trennen, aber deren Quantifizierung gestaltet sich auf Grund deren geringen Stabilität in wässrigen Medien als schwierig (siehe AP 3).

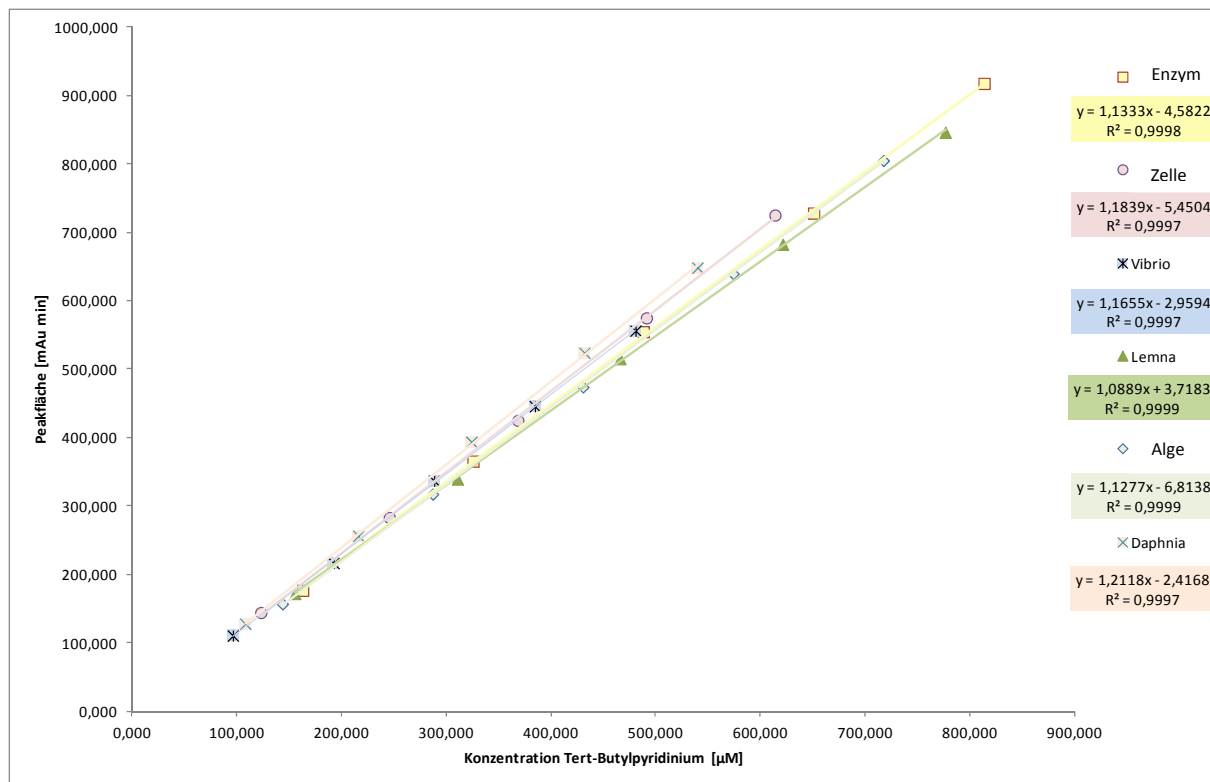


Abbildung 4: Kalibration des Tert-Butylpyridins in unterschiedlichen biologischen Testmedien.

Ionenchromatographie (IC)

Eine ionenchromatographische Methode wurde sowohl für die quantitative Bestimmung der IL-Kationen als auch für das ReO_4^- -Anion entwickelt. ReO_4^- ist das Hauptzersetzungsprodukt von MTO und findet zusätzlich Verwendung als Anion in ionischen Flüssigkeiten (Abbildung 2).

Die Analyse des ReO_4^- wurde mit dem Gerät der Marke Metrohm 881 Compact IC pro mit integriertem Autosampler, Supressor und Leitfähigkeitsdetektor durchgeführt. Verwendet wurde eine Anionenaustauschersäule des Typs Metrosep A Supp 5 mit einer Länge von 50 mm und einem Innendurchmesser von 4.0 mm. Als Flussrate wurden 0.7 mL min^{-1} eingestellt. Um die optimale Retentionszeit und Peakform zu erhalten, wurde eine Methodenoptimierung durchgeführt. Hierbei wurde der Acetonitrilanteil im Eluenten bei einer gleich bleibenden 4.2 mM-Carbonatpufferkonzentration variiert, und unterschiedliche Matrices wurden untersucht. Eine Kalibration der Substanz in den unterschiedlichen Testmedien ist in Abbildung 5 dargestellt. Für die in Abbildung 2 aufgeführten IL-Kationen konnten am UFT etablierte Methoden³ erfolgreich modifiziert werden.

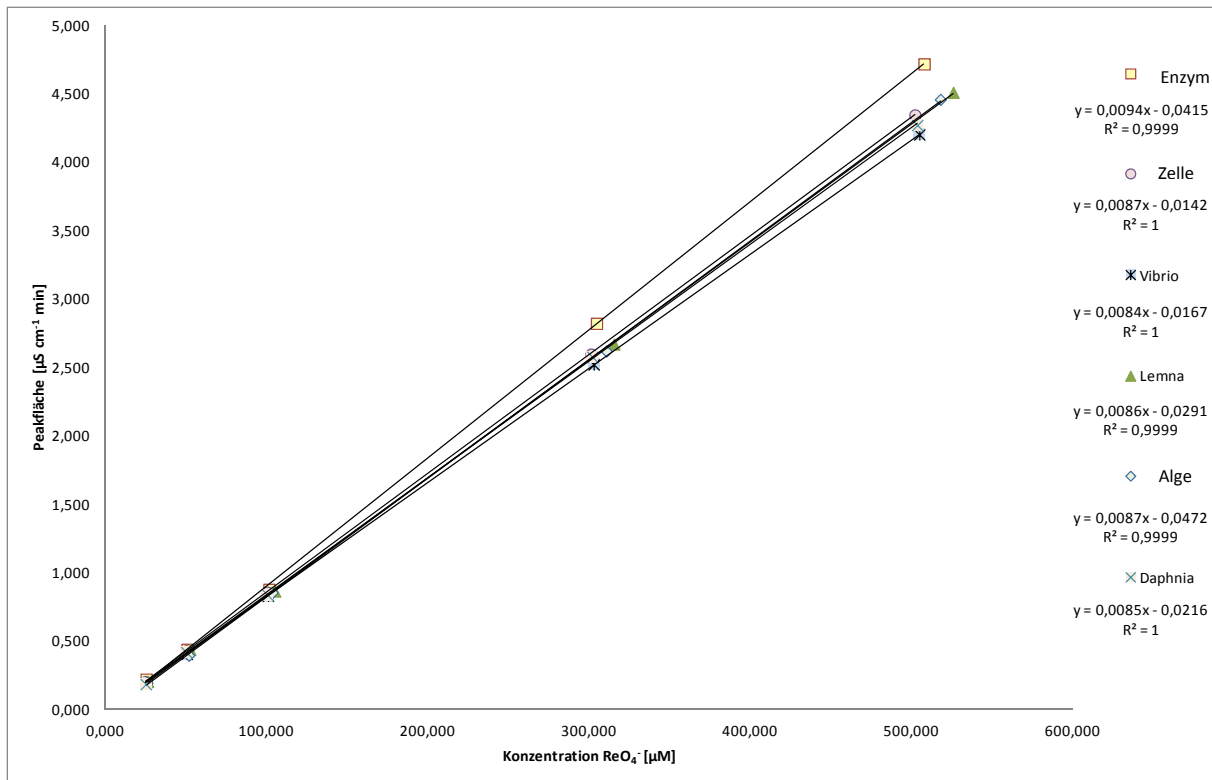


Abbildung 5: Kalibration des Perrhenats via Ionenchromatographie.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass mittels der Ionenchromatographie

- das Perrhenat erfolgreich von anderen Anionen in biologischen Medien (Chlorid, Sulfat, Phosphat etc.) getrennt und quantifiziert werden kann,
- die IL-Kationen erfolgreich von anderen Kationen in biologischen Medien (Natrium, Kalium, Magnesium etc.) getrennt und quantifiziert werden können,
- IL-Kationen und das Perrhenat mit einer Bestimmungsgrenze von $\leq 1\mu\text{M}$ analysiert werden können.

AP 3: Stabilität und Bioverfügbarkeit der Komplexe in unterschiedlichen biologischen Medien (UFT, TUM)

Stabilität der Re-Komplexe und von MTO

In der Literatur ist die Stabilität von unterschiedlichen Re-Komplexen in verschiedenen organischen Lösungsmitteln beschrieben.⁴ Für MTO-Tert-Butylpyridin und die anderen Komplexe ist bekannt, dass die Stabilität der Verbindung mit zunehmender Polarität des Lösemittels abnimmt. Die Stabilität in wässriger Lösung wurde bisher nicht untersucht. Die Hydrolysestabilität von MTO ist hingegen bekannt, und eine Halbwertszeit von etwa 2 h bei pH 7 konnte bestimmt werden (größere Halbwertszeiten im Sauren).⁵

Wie bereits erwähnt, verständigten sich alle Projektpartner auf das MTO-Tert-Butylpyridin als eine der Leitsubstanzen im Projekt. Für diese Verbindung wurde exemplarisch die Stabilität untersucht.

Der Stabilitätstest wurde an einer 100 µM-MTO-Tert-Butylpyridin-Lösung in entionisiertem Wasser durchgeführt. Ab dem Zeitpunkt, an dem das Wasser zum Komplex gegeben wurde, wurde der Hydrolyseverlauf über die HPLC bestimmt. Die Messungen wurden auf der LiChrospher®CN-Säule durchgeführt, und das Laufmittel bestand aus 10 % (v/v) Acetonitril und 90 % (v/v) 5 mM-Phosphatpufferlösung (pH 7). Zusätzlich wurden HPLC-Analysen mit massenspektrometrischer Detektion vorgenommen, um unbekannte Abbauprodukte identifizieren zu können. Das hier verwendete Massenspektrometer von Bruker Esquire LC nutzt die Elektronspray-Ionisation (ESI) als Ionisationsmethode. Die Stabilitätsuntersuchungen zeigten, dass sich MTO-Tert-Butylpyridin innerhalb weniger Minuten vollständig zersetzt. Bereits die erste chromatographische Analyse zeigte nur ein Signal, dessen Retentionszeit dem des freien Liganden und dessen Intensität der eingesetzten Konzentration entspricht. Die Signalintensität bleibt auch über mehrere Stunden unverändert, weshalb keine Hydrolyse-Kinetik aufgenommen werden konnte. Es bleibt unklar, ob die Hydrolyse durch den Separationsprozess (9 min) auf der stationären Phase in Gegenwart der mobilen Phase und der leicht erhöhten Temperatur (30°C) und erhöhten Druckverhältnisse beeinflusst wird. Die Hydrolyse des MTO zu Perrhenat in der Gegenwart von dem Liganden Tert-Butylpyridin führte zur Bildung von zwei nicht eindeutig identifizierten Produkten (wahrscheinlich oxidiertes Tert-Butylpyridin).

Auch wenn die Hydrolyse von MTO in wässrigen Medien bekannt ist, sollte in diesem Projekt der Einfluss der Testmedien auf die Stabilität des Katalysators bestimmt werden. Dies ist vor allem für die Interpretation der erhaltenen Ergebnisse in den Ökotoxizitätstests von Bedeutung. Dabei wurden die jeweiligen Testbedingungen (pH-Wert, Temperatur, Belichtung und Testdauer) berücksichtigt. Eine Übersicht zu den erhaltenen Ergebnissen ist in Tabelle 3 dargestellt. Die Kinetik der Hydrolyse erfolgt dabei nicht immer gemäß Pseudo-1. Ordnung (Daten nicht aufgeführt).

Tabelle 3: Stabilität von MTO unter verschiedenen Testbedingungen.

Testsystem	pH	Temperatur [°C]	Beleuchtung	Ionenstärke [mM] ^[a]	Anfangs-MTO-Konzentration ^[b] [µM]	Testdauer ^[c]	hydrolysiertes MTO [%] am Ende des Experiments ^[d]
AChE	8.0	20	nein	51	600	30 min	22
<i>V. fischeri</i>	7.0	15	nein	378	550	1 h	30
HepG2	6.8	37	nein	144	500	48 h	32
IPC-81	6.8	37	nein	144	500	48 h	32
<i>D. magna</i>	7.5	20	nein	8.3	500	48 h	53
<i>R. subcapitata</i>	8.1	21	ja	1.7	520	72 h	92
<i>L. minor</i>	5.5	21	ja	9.3	510	7 d	80

[a] berechnet via PHREEQCi (v 2.18), [b] ist gleichzeitig die höchste getestete Konzentration, [c] inklusive Probenvorbereitung, [d] basierend auf der Freisetzung von ReO_4^-

NMR-Spektren der Molybdän-basierten Komplexe (Testkit 3) haben gezeigt, dass diese sich innerhalb von 12 h in D_2O zersetzen.

(Bio-)Verfügbarkeit der Testsubstanzen

Für die Substanzen aus Testkit 1, die in ein (öko-)toxikologisches Screening gingen (siehe AP 4), wurde ein Wasserlöslichkeitsscreening durchgeführt. Hierzu wurde die jeweils höchste Testkonzentration hinsichtlich ihrer Nominal- und Ist-Konzentration mittels der ICP-OES, HPLC oder IC untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Abweichungen zwischen Soll- und Ist-Konzentrationen von MTO, Tert-Butylpyridinium und Ammoniumperrenat in verschiedenen Testsystemen.

	MTO ^[a]	MTO-Tert-Butylpyridin ^[a]	Tert-Butylpyridin ^[b]	$\text{NH}_4 \text{ReO}_4$ ^[c]
Test media	Abweichung [%]			
AChE	-25	n.d. ^[d]	-3.3	-7.7
IPC-81	-3	n.d. ^[d]	-7.4	-4.5
HepG2	-3	n.d. ^[d]	-7.4	-4.5
<i>V. fischeri</i>	-20	n.d. ^[d]	-10.4	-2.6
<i>R. subcapitata</i>	-13	n.d. ^[d]	-15.0	-1.5
<i>L. minor</i>	+1	n.d. ^[d]	-2.5	-2.3
<i>D. magna</i>	-14	n.d. ^[d]	-9.4	-2.2

[a] bestimmt via ICP-OES, [b] bestimmt via HPLC-UV, [c] bestimmt via IC, [d] nicht bestimmt auf Grund spontaner Zersetzung

Für die IL-basierten Strukturen mit dem Perrhenat-Anion (Testkit 2) wurden Löslichkeitsprobleme im vorgesehenen Testbereich festgestellt. Die höchste Konzentration in den Toxizitätstests wurde entsprechend der Löslichkeit gesenkt. Die Löslichkeit der stabileren Molybdän-basierten Komplexe (Testkit 3) wurde mittels NMR-Spektroskopie bestimmt und ist sehr gering (ca. 0,5 bis 2 ng L⁻¹).

AP 4: Aufklärung molekularer Wirkmechanismen, Ableitung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen und gezieltes Design der Katalysatoren (UFT, TUM)

In diesem Arbeitspaket wurden (öko-)toxikologische Studien an einer Reihe von ausgewählten Testsystemen durchgeführt. In den Tabellen 5-6 sind die mittleren effektiven Konzentrationen (EC₅₀) aufgeführt, also die Konzentrationen, bei denen ein halbmaximaler Effekt beobachtet wird. Für den Enzyminhibitionstest mit Acetylcholinesterase sind entsprechend die mittleren inhibitorischen Konzentrationen (IC₅₀) dargestellt. Die Werte in Klammern unter den Werten (Tabelle 5-7) sind die berechneten Vertrauensintervalle.

Testkit 1

Der Vergleich der EC₅₀- und IC₅₀-Werte für MTO und MTO-Tert-Butylpyridinium (Tabelle 5) zeigt, dass die Werte für ein jeweiliges Testsystem in der gleichen Größenordnung liegen, die Toxizität für beide Verbindungen also ähnlich ausgeprägt ist. Dieses Ergebnis lässt sich über die geringe Stabilität des MTO-Tert-Butylpyridinium-Komplexes erklären, der sich im Kontakt mit Wasser spontan zersetzt und dabei sowohl MTO als auch Tert-Butylpyridinium freisetzt. Auf Grund der überwiegend deutlich geringen Toxizität von Tert-Butylpyridinium (die EC₅₀- und IC₅₀-Werte sind für die meisten der untersuchten Testsysteme um den Faktor 10 bis 1000 höher) lässt sich schließen, dass das MTO die biologisch aktive Komponente ist.

NH₄ ReO₄ wurde als Referenzsubstanz ausgewählt, um den Effekt des Perrhenats-Anions auf die (Öko-)Toxizität untersuchen zu können. Die Untersuchungen zeigen, dass diese Verbindung in den untersuchten Testsystemen eine geringe Toxizität, mit EC₅₀- und IC₅₀-Werten von größer 1 mM, aufweist. Der niedrigste EC₅₀-Wert von NH₄ ReO₄ konnte für die Wasserlinse *Lemna minor* bestimmt werden, aber dieser liegt mit 420 µM deutlich über den Werten von MTO und MTO-Tert-Butylpyridinium.

Vergleicht man die Sensitivitäten der unterschiedlichen Testsysteme, so reagieren die Screeningtests mit Enzym und Zelllinien weniger empfindlich als die ökotoxikologischen Tests. Der Inhibitionstest mit Acetylcholinesterase ist ein toxikologisch bedeutender Test, um die Auswirkungen von Chemikalien auf das zentrale Nervensystem von Organismen zu untersuchen. Der Zugang zum aktiven Zentrum des Enzyms weist ein negatives Oberflächenpotenzial auf - somit haben Anionen in der Regel ein geringes Inhibitionsanzpotential gegenüber Acetylcholinesterase. Dementsprechend konnte kein IC₅₀-

Wert für das ReO_4^- Anion in Konzentration von > 2 mM festgestellt werden. Bekanntlich starke Inhibitoren dagegen sind Verbindungen, die über eine gewisse Lipophilie und über ein delokalisiertes, positiv geladenes aromatisches System verfügen.⁶ Tert-Butylpyridinium liegt unter Testbedingungen hauptsächlich als neutrale Verbindung vor (der pK_s Wert der korrespondierenden Säure liegt bei ca. 5.5) und inhibiert das Enzym im Vergleich zu permanent geladenen Pyridiniumverbindungen relativ schwach (IC_{50} 5600 μM). MTO und MTO-Tert-Butylpyridinium zeigen ein stärkeres Inhibitions Potenzial (IC_{50} von 92 und 227 μM), welches aber deutlich geringer ausgeprägt ist als das von dem Insektizid Alidicarb (IC_{50} = 4.9 μM).⁷ Ob MTO und MTO-Tert-Butylpyridinium direkt an das katalytische Zentrum des Enzyms oder weniger regio-spezifisch an Aminosäureresten des Enzyms über die Lewis-Säure-Eigenschaften des MTO reagieren, ist zurzeit noch ungeklärt.

Die *in vitro* Tests mit der leukämischen Zelllinie aus der Ratte (IPC-81) und der humanen Leberzellkarzinom-Zelllinie (HepG2) wurden genutzt, um den Effekt auf basale Zellfunktionen und Zellstrukturen zu untersuchen. Beide Zelllinien zeigen eine sehr ähnliche Empfindlichkeit gegenüber den Testsubstanzen. $\text{NH}_4 \text{ReO}_4$ und Tert-Butylpyridinium weisen ausgesprochen hohe EC_{50} -Werte auf (> 5000 μM), während die mittleren effektiven Konzentrationen von MTO und MTO-Tert-Butylpyridinium mit EC_{50} -Werten zwischen 45-100 μM um mindestens den Faktor 100 kleiner sind. Die Werte deuten auf eine ausgeprägte Zytotoxizität hin, die vergleichbar mit der Zelltoxizität von N-methylisothiazolon (EC_{50} =130 μM)⁸ ist, einem Biozid, welches zum Beispiel in Haushalts- und Industriereinigern eingesetzt wird.

Die Tests mit dem marinen Bakterium *Vibrio fischeri* (ISO 11348-3), der limnischen Alge *Raphidocelis subcapitata* (OECD 201), dem Wasserflow *Daphnia magna* (ISO 6341) und der Wasserlinse *Lemna minor* (OECD 221) sind Standardtests in der Ökotoxikologie und sind (abgesehen von *Vibrio fischeri*) Tests mit regulatorischer Bedeutung zur Ermittlung der akuten Ökotoxizität unter REACH.

In allen organismischen Tests zeigen MTO und MTO-Tert-Butylpyridinium eine ausgeprägte akute Toxizität. Insbesondere gegenüber *Vibrio fischeri* konnten sehr kleine EC_{50} -Werte von um 0.25 μM festgestellt werden - im Vergleich dazu übt das hoch reaktive Antifouling-Biozid 4,5-dichloro-N-octylisothiazol-3-on eine ähnlich ausgeprägte bakterizide Wirkung aus (EC_{50} =0.43 μM)⁸. Auch die effektiven mittleren Konzentrationen gegenüber *Daphnia magna* sind mit 1.5 und 2.3 μM äußerst klein und sind vergleichbar der Positivkontrolle Kaliumdichromat (4.5 μM). Hervorzuheben ist zusätzlich, dass der Effekt im 48 h dauernden Daphnien-Test bereits in den ersten Minuten eintrat. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass die chemische Reaktivität des MTO-Fragments für die Toxizität der Verbindungen verantwortlich sein könnte. Auf Basis der verfügbaren Ergebnisse lässt sich über die Art des Wirkmechanismus nur spekulieren, aber das Lewis-Säure-Re-Zentrum könnte mit Lewis-basischen Aminosäureresten oder mit den Nucleinbasen Addukte bilden, die die Funktion von essentiellen Stoffwechsel Enzymen oder der DNS beeinträchtigen könnten.

In diesem Zusammenhang wurden für MTO und Ammoniumperhenat Tests durchgeführt, die erste Rückschlüsse zur Genotoxizität der Verbindungen erlauben. Hierzu wurde eine

isolierte Zelllinie des Typs HeLa (Epithelzellen) verschiedenen Konzentrationen der Substanzen ausgesetzt. Eine Phosphorylierung des Proteins H2AX ist ein natürlicher Mechanismus während der DNS-Reparatur. Ein erhöhter Anteil des phosphorylierten Proteins (γ -H2AX) deutet somit auf eine Schädigung der DNS (Doppelstrangbruch) hin. Die Ergebnisse sind in Abbildung 6 (Teil A) dargestellt. Für MTO wurde ein konzentrationsabhängiger erhöhter Gehalt von γ -H2AX festgestellt, der bereits bei 10 μ M signifikant ist.

Eine ausführliche Diskussion der Ergebnisse und die Beschreibung der verwendeten Methoden finden sich in Stolte et al. 2014.⁹

Tabelle 5: Ergebnisse der (Öko-)Toxizitätstests.

	MTO	MTO-Tert-Butylpyridin	Tert-Butylpyridin	NH ₄ ReO ₄
Testsystem	IC ₅₀ ^[a] und EC ₅₀ Werte [μ M] (Vertrauensbereich)			
AChE	92.3 (84.6-100.7)	227 (208-248)	5600 (5400-6200)	> 2360
IPC-81	100 (94-108)	44.9 (38.1-53.9)	5000 (4600-5400)	> 5150
HepG2	45.3 (46.0-48.3)	47.3 (42.6-52.7)	> 6200	> 5150
<i>V. fischeri</i>	0.275 (0.252-0.300)	0.217 (0.203-0.231)	2.34 (1.87-2.91)	> 11 000
<i>R. subcapitata</i>	19.0 (13.1-27.8)	23.8 (15.9-35.8)	115 (87-135)	> 1500
<i>L. minor</i>	14.60 (11.3-18.8)	16.4	15.84 (4.21-19.10)	420 (350-502)
<i>D. magna</i>	1.58 (1.53- NA)	2.34	402 (357-473)	> 2500

[a] für AChE.

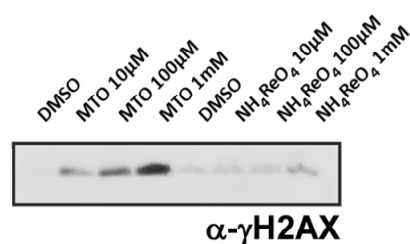


Abbildung 6: Ergebnisse zur Genotoxizität von MTO und NH₄ ReO₄. γ -H2AX-Gehalt in HeLa-Zellen nach Zugabe von MTO oder Ammoniumperrenat (analysiert mit Western-Blotting mit γ -H2AX-Antikörpern). In Abhängigkeit der Substanzkonzentration sind für MTO stärkere Banden erkennbar, die auf einen DNS-Doppelstrangbruch hindeuten

Testkit 2

Die Ergebnisse des Toxizitätsscreenings (EC₅₀-Werte und Vertrauensintervall) zu den Perrhenat-basierten ionischen Flüssigkeiten (Testkit 2) sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Zusätzlich wurden 1-Ethyl-3-methyl-imidazolium Chloride (IM12 Cl) als Referenz für eine geringe und 1-Methyl-3-octyl-imidazolium Chloride (IM18 Cl) als Referenz für eine hohe IL-Toxizität ausgewählt. Die in der Tabelle 6 dargestellten IC₅₀- und EC₅₀-Werte liegen in einem Konzentrationsbereich, der fünf Größenordnungen (0.034 µM - 7400 µM) umfasst, je nach Testsubstanz und Testsystem. Auch hier waren die Ökotoxizitätstests mit Algen und Wasserflöhen sensitiver als die Screeningtests mit Zelllinien.

Tabelle 6: Ergebnisse der (Öko-)Toxizitätstests von Testkit 2.

	AchE ¹	IPC-81	Algen	Daphnia	Hydrophobieparameter des Kations (logk ₀)
	IC ₅₀ [µM]	EC ₅₀ [µM]			
Substanz	(Vertrauensintervall)				
IM1-1PhF5 ReO ₄	134 (126-142)	1009 (818-1457)	146 (77-317)	199 (159-221)	1.5
IM1-1PhF5 Br	128 (124-133)	6714 (6173-7350)	1490 (871-2940)	254 (233-276)	
IM1Ph-1Ph ReO ₄	38 (36-39)	112.2 (101-129)	6.3 (3.6-11.2)	21 (19-24)	2.0
IM1Ph-1Ph Br	32 (30-34)	95 (88-103)	18 (7-51)	27 (24-30)	
N4444 ReO ₄	124 (119-129)	194 (171-219)	59 (28-145)	41	2.28
N4444 Br	197 (176-221)	154 (142-166)	69 (35-132)	23	
IM1-16 ReO ₄	9.5 (9.0-10.2)	2.5 (2.4-2.7)	0.096 (0.055-0.167)	0.045	3.77
IM1-16 Cl	4.8 ² (4.5-5.1)	0.57 (0.52-0.64)	0.098 (0.05-0.197)	0.034	
Referenz-Verbindungen					
NH ₄ ReO ₄	>2358	>5145	7400 (5100-12000)	>2500	
IM12 Cl	115 ⁴ (106 - 125)	9900 (6000 - 23000)	602 ⁶ (531 - 685)	770 ³ (720 - 810)	< 0.42
IM18 Cl	39 ⁴ (37 - 42)	102 ⁵ (91 - 115)	0.0021 (0.00087-0.00479) ⁶	0.0025 ⁷	1.85

Mit AchE=Acetylcholinesterase; die Abkürzungen der Substanzen sind aus Abbildung 2 zu entnehmen.

Die in Tabelle 6 aufgeführten Ergebnisse zu bromidhaltigen ILs erlauben Rückschlüsse zur Toxizität der IL-Kationen (hier gilt die Annahme, dass Bromid in den getesteten Konzentrationsbereichen keine toxischen Effekte verursacht und somit die beobachtete Wirkung nährungsweise dem Kation allein zugeschrieben werden kann).

Die IC_{50} -Werte der Enzyminhibition mit Acetylcholinesterase liegen für die hier untersuchten IL-Kationen überwiegend zwischen den Werten für IM12 Cl ($115\mu\text{M}$) und IM18 Cl ($39\mu\text{M}$). Für das N4444-Kation wurde im Vergleich zum IM12 Cl eine etwas höhere inhibitorische Konzentration festgestellt, was vermutlich an dem Fehlen des aromatischen Systems liegt, welches eine wichtige Rolle bei der Bindung am aktiven Zentrum spielt. Das IM1-16-Kation zeigt dagegen ein deutlich erhöhtes Inhibitions Potenzial ($4.8\mu\text{M}$), was sich über die erhöhte Hydrophobie der Verbindung erklären lässt.¹⁰ Für ILs ist bekannt, dass insbesondere die Hydrophobie der Kationen wesentlich die (Öko-)Toxizität der Verbindungen bestimmt.^{11,12}

Für ein quantitatives Maß der Hydrophobie hat sich der so genannte Hydrophobieparameter ($\log K_0$) bewährt, der über die Kationen-Retentionszeit auf einer Umkehrphasenchromatographie bestimmt werden kann.¹³ In Tabelle 6 sind die Hydrophobieparameter der Kationen aufgeführt. Trägt man diesen gegen die $\log EC_{50}$ -Werte auf (Abbildung 7), so wird der Trend zwischen steigender Kationenhydrophobie und stärkeren biologischen Effekten (kleinere $\log EC_{50}$ -Werte) deutlich.

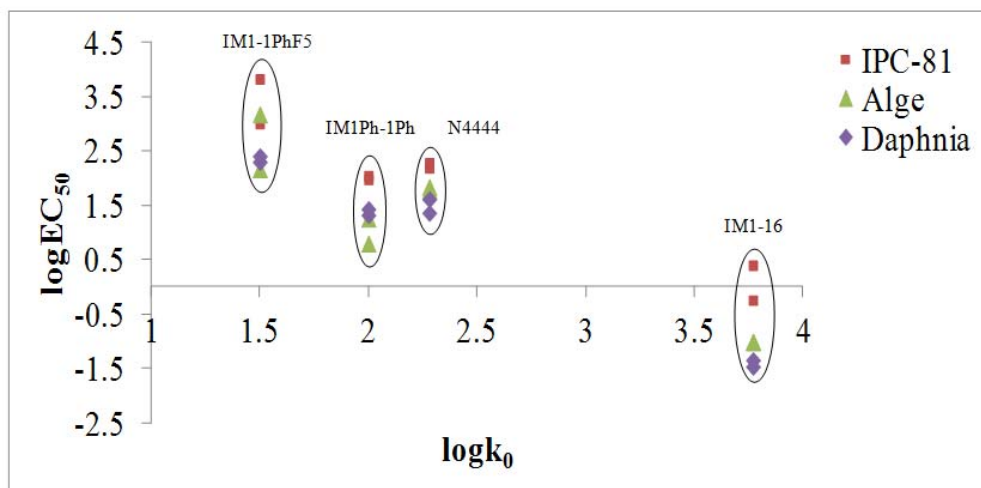


Abbildung 7: Auftragung der $\log EC_{50}$ -Werte gegen den Hydrophobieparameter $\log K_0$

Das ReO_4^- -Anion zeichnet sich - wie im Abschnitt zuvor beschrieben - durch eine geringe akute (Öko-)Toxizität aus und trägt im Vergleich zu den untersuchten Kationen nicht oder nur wenig zur Toxizität der perhenatbasierten ILs bei.

Insgesamt liegen die EC_{50} -Werte zur Ökotoxizität für die hier untersuchten ILs überwiegend zwischen den Referenzsubstanzen IM12 Cl und IM18 Cl und in einem Bereich, der auf Grund der Hydrophobie der Kationen zu erwarten war.

Basierend auf den Ergebnissen zu den Daphnien würden nach dem „Global harmonisierten System zur Einstufung und Kennzeichnung von Chemikalien (GHS)“ die meisten Verbindungen in die Kategorie II und III hinsichtlich der akuten aquatischen Toxizität eingestuft werden (Tabelle 7).

Tabelle 7: Klassifizierung der Daphnien-Ergebnisse nach GHS

Substanz	<i>Daphnia magna</i>		Kategorie zur aquatischen akuten Toxizität nach GHS*
	EC_{50} [μM]	EC_{50} [mg L^{-1}]	
IM1-1PhF5 ReO4	199	102	ohne
IM1-1PhF5 Br	254	87	III
IM1Ph-1Ph ReO4	21	11	III
IM1Ph-1Ph Br	27	9	II
N4444 ReO4	41	20	III
N4444 Br	23	7	II
IM1-16 ReO4	0.045	0.017	I
IM1-16 Cl	0.034	0.011	I
$\text{NH}_4\text{ReO}_4^{**}$	> 2500	> 670	ohne
IM12 Cl	770	113	ohne
IM18 Cl	0.0025	0.006	I

*Acute Kat. I $\leq 1.00 \text{ mg L}^{-1}$, Acute Kat. II > 1.00 , aber $\leq 10.0 \text{ mg L}^{-1}$, Acute Kat. III ≤ 10.0 aber $< 100 \text{ mg L}^{-1}$

Testkit 3

Die Untersuchungen zu Mo-Verbindungen wurden auf Substanzen mit der größten Wasserlöslichkeit und Stabilität (vgl. AP 3) beschränkt. Die Ergebnisse (EC₅₀-Werte und Vertrauensintervall) sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Die Screeningtests zeigen ein geringes Inhibitions Potenzial der Verbindungen gegenüber Acetylcholinesterase. Allerdings zeigt das Mo(Cp)(CO)₃Cl ausgeprägte Effekte gegenüber IPC-81 Zellen, die in der gleichen Größenordnung wie das MTO (Tabelle 5) liegen.

Tabelle 8: Screening-Ergebnisse zu Mo-Komplexen.

Substanz	AchE	IPC-81
	IC ₅₀ [µM]	EC ₅₀ [µM]
Mo(Cp)(CO) ₃ Cl	>120	43
Mo(CP)(CO) ₃ 1COO2	>80	>250

Mit AchE=Acetylcholinesterase; die Strukturen der Substanzen sind aus Abbildung 3 zu entnehmen.

AP 5: Biologische Abbaubarkeit und Persistenz der Katalysatoren (UFT)

Zur Beurteilung der biologischen Abbaubarkeit wurden Tests zur „raschen biologischen Abbaubarkeit (ready biodegradability) nach OECD-Testvorschrift 301F durchgeführt. Das Testprinzip basiert auf der manometrischen Messung des biochemischen Sauerstoffbedarfs (OxiTop® der WTW GmbH, Weilheim, Deutschland). Die Substanzen werden dabei über 28 Tage mit einem Klärschlamm-Inokulum inkubiert.

Testkit 1

Auf Grund der geringen Hydrolysestabilität der MTO-Komplexe wurden nur ausgewählte Liganden hinsichtlich ihrer biologischen Abbaubarkeit untersucht. Nur die Liganden stellen eine potenzielle Kohlenstoffquelle für die Mikroorganismen dar. Die untersuchten freien Liganden Tert-Butylpyridin und Bipyridin zeigen keinen signifikanten Abbau (≤ 5%) und können demnach nicht als „readily biodegradable“ klassifiziert werden.

In AP 3 wurde eine starke antimikrobielle Wirkung von MTO gegenüber *Vibrio fischeri* festgestellt. Sollte MTO über Prozessabwässer in die Kläranlage gelangen, könnte die Abtötung der Mikroorganismen in Belebtschlamm mit einer Verminderung der Klärleistung einer Kläranlage einhergehen und somit negative Einflüsse auf die Wasserqualität haben. Vor diesem Hintergrund wurde für das MTO ein Belebtschlamm-Inhibitionstest nach OECD-Richtlinie 209 durchgeführt. Für MTO konnte in diesem Test ein EC₅₀-Wert von

89 (55-151) μM ermittelt werden. Die Belebtschlammorganismen reagieren also weitaus unempfindlicher als *Vibrio fischeri* ($\text{EC}_{50} = 0.28 \mu\text{M}$). Auf Grund der schnellen Hydrolyse des MTO und der geringen zu erwartenden Eintragsmengen von MTO in die Kläranlage sind negative Effekte auf die Klärleistung als unwahrscheinlich zu erachten.

Testkit 2

Für die IL-Kationen wurden Bioabbautests zur Klassifizierung einer Substanz als rasch abbaubar (OECD-Richtlinie 301 F) durchgeführt. Allerdings zeigte keines der vier Kationen einen Abbau (Abbaurrate $< 5 \%$).

Testkit 3

Auf Grund der sehr geringen Stabilität und Wasserlöslichkeit der Substanzen (vgl. Ergebnisse aus AP 3) wurde auf Bioabbautests für dieses Testkit verzichtet.

AP 6: Gefahrenpotenzialanalyse der Übergangsmetallkomplexe (UFT, TUM, Süd-Chemie)

Testkit 1:

Im Rahmen der durchgeführten Literaturrecherche konnten nur wenige Daten zu biologischen Effekten von Rheniumverbindungen gefunden werden. Einzelne Studien haben die radio- und chemotherapeutische Wirkung von radioaktiven Rheniumisotopen (^{186}Re , ^{188}Re) und von Re(I)-Komplexen auf Tumore und Zelllinien untersucht.¹⁴⁻¹⁶ Daten zur (Öko-)Toxizität auf organismischer Ebene liegen unserem Wissen nach nicht vor. Zu Rhenium in der Oxidationsstufe VII (wie in MTO vorliegend) konnten keinerlei Informationen zur biologischen Aktivität recherchiert werden. Die geringe Erforschung von Re-Verbindung beruht darauf, dass Rheniumverbindungen großtechnisch bisher keine Verwendung gefunden haben und dass Rhenium selbst eines der seltensten Elemente der Erdkruste und ein nicht-essentielles Spurenelement ist.

Die in diesem Projekt ermittelten Daten stellen also die einzige Basis für die Gefahrenpotenzialanalyse dar. Alle Interpretationen haben damit einen vorläufigen Charakter - für eine abschließende Beurteilung sind umfassendere Datensätze zur (Öko-)Toxizität und zum Umweltverhalten notwendig.

Vorläufige Gefahrenpotenzialanalyse von MTO ReO_4^- und MTO-Komplexen

Für MTO konnte in den durchgeführten Tests eine ausgeprägte akute Ökotoxizität festgestellt werden. MTO hat insgesamt eine sehr gute Löslichkeit (50 g L^{-1}) und Verfügbarkeit in Wasser. Die EC_{50} -Werte gegenüber *Vibrio fischeri* und *Daphnia magna* liegen bei 0.19 und 0.39 mg L^{-1} ; die für Alge und Wasserlinse etwas höher bei 4.7 und 3.6 mg L^{-1} . Nach GHS deuten diese Werte auf eine sehr starke bzw. starke akute aquatische Toxizität hin. Unsere Stabilitätsuntersuchungen haben gezeigt, dass MTO innerhalb von Stunden und Tagen (je nach pH und Temperaturbedingungen) zu Perrhenat (ReO_4^-) hydrolysiert. Damit ist die Wahrscheinlichkeit, dass MTO - neben der hohen akuten Toxizität - auch chronische Effekte hervorrufen kann, deutlich reduziert.

Das von uns untersuchte Hydrolyseprodukt von MTO, ReO_4^- (getestet als Ammoniumsalz), zeigt eine sehr geringe aquatische Ökotoxizität in verschiedenen Testsystemen mit Werten von $> 100 \text{ mg L}^{-1}$.

Der weitere Verbleib von ReO_4^- in der Umwelt wurde bisher noch nicht untersucht, aber es ist bekannt, dass das Anion eine hohe Mobilität in Böden besitzt und gut von Pflanzen wie z. B. Braunalgen und Weißklee aufgenommen wird.¹⁷⁻¹⁹ In diesem Zusammenhang erscheinen Studien zur chronischen Toxizität und zur Bioakkumulation hoch relevant und sollten für eine umfassende Bewertung herangezogen werden.

Zur Beurteilung der humantoxischen Wirkung sind Studien an Säugetieren (zum Beispiel der Ratte) notwendig, die für MTO nicht vorliegen. In unseren Studien zur Toxizität an Säugerzellen zeigt MTO eine hohe akute Toxizität und einen starken Effekt auf die basalen Zellfunktionen. Die Übertragbarkeit der *in vitro* Ergebnisse auf einen Organismus ist nicht oder nur mit großen Einschränkungen möglich, weil die Zelltests die komplexen Zusammenspiele von Toxikokinetik und -dynamik nicht abbilden. Wird als Wirkungsmechanismus die Reaktivität von MTO mit funktionellen Gruppen von Biomolekülen angenommen, dann sind auch in Säugern akute Effekte zu vermuten, die je nach Applikation (dermal, oral) unterschiedlich ausgeprägt sein werden. Inhalativ ist keine Exposition zu erwarten, weil MTO bei Normaldruck keinen Siedepunkt aufweist (Zersetzung $> 300^\circ\text{C}$).

Die Ergebnisse zur *in vitro* Gentoxizität von MTO zeigen, dass die Verbindung in Konzentration von $10 \text{ }\mu\text{M}$ (etwa 2.4 mg L^{-1}) zu DNS-Schädigungen führen kann. Diese potenziell gentoxische Wirkung, die es in weiteren *in vitro* und *in vivo* Studien zu bestätigen gilt, kann weitreichende Folgen für die kommerzielle Anwendung haben. So können nach REACH Verbindungen, die gentoxische Merkmale aufweisen, als „Substances of Very High

Concern (SVHC)“ geführt werden, die auch unabhängig vom Produktionsvolumen Gegenstand von Zulassungsverfahren und/oder Anwendungsbeschränkungen sein können. Die in Screeningtests ermittelte hohe akute Toxizität und Genotoxizität des MTO liefern aber vor allem wichtige Informationen, um die Arbeitssicherheit zu verbessern. Bisher geben die Sicherheitsdatenblätter der Hersteller nur allgemeine Sicherheitshinweise, die für nicht untersuchte Substanzen standardmäßig ausgegeben werden. Auf Basis der Projektergebnisse gilt es, die jeweils getroffenen Sicherheits- und Schutzmaßnahmen zu hinterfragen und gegebenenfalls anzupassen, um die Exposition von Mitarbeiter(innen) (insbesondere in der Schwangerschaft) mit MTO und die Freisetzung in die Umwelt zu vermeiden bzw. auf ein technisch mögliches Minimum zu reduzieren.

Alle hier geäußerten Überlegungen zur (Öko-)Toxizität von MTO lassen sich auf die MTO-basierten Komplexe übertragen. Im Rahmen dieses Projektes wurde primär der MTO-Tert-Butylpyridin-Komplex untersucht, der auf Grund seiner geringen Stabilität in wässrigen Medien spontan MTO freisetzt. Für eine Reihe weiterer Katalysatoren mit sieben unterschiedlichen organischen Liganden wurde ebenfalls eine geringe Stabilität festgestellt⁹ – bei all diesen Katalysatoren legt das freigesetzte MTO die minimal zu erwartende (Öko-)Toxizität fest. Bei sehr toxischen Liganden wie z. B. dem Phenanthrolin (CAS Nummer: 66-71-7) wurde eine weitere Reduzierung der EC₅₀-Werte (Erhöhung der Toxizität) festgestellt.⁹

Rückschlüsse für das Design von MTO-basierten Katalysatoren

Im Rahmen dieses Projektes sollten Struktur-Eigenschafts-Beziehungen abgeleitet werden, die die Entwicklung von optimierten MTO-basierten Katalysatoren erlauben, die neben guten katalytischen Eigenschaften auch ein möglichst geringes Gefahrenpotenzial aufweisen. Unsere Untersuchungen zeigen, dass diesbezüglich ein Zielkonflikt besteht. Das MTO-Fragment ist sowohl für die katalytische Aktivität als auch für die hohe akute Toxizität der Verbindungen verantwortlich. Durch die von uns untersuchten Liganden konnte die Toxizität der Katalysatoren nicht reduziert werden, weil aus allen Verbindungen MTO freigesetzt wird. In wässrigen Lösungen sind keine (langzeit-)stabilen MTO-basierten Katalysatoren bekannt. Zur Lösung dieses Konflikts könnten folgende Ansätze verfolgt werden:

a) die Löslichkeit/Mischbarkeit von den Komplexen in Wasser könnte durch die Wahl von sehr hydrophoben Liganden reduziert werden. Dadurch könnte es möglich sein, die Bioverfügbarkeit von MTO in wässrigen Medien so sehr zu senken, dass toxische Konzentrationen nicht erreicht werden. Inwieweit dieser Ansatz realisierbar ist und ob dadurch die Katalyseaktivität beeinflusst wird, gilt es noch zu erforschen.

b) die Freisetzung von MTO könnte durch eine Immobilisierung an Oberflächen verhindert werden (siehe z. B. Stekrova et al.²⁰). Dieser Ansatz scheint sehr viel versprechend, weil dadurch nicht nur das Expositionspotenzial des MTO, sondern auch die Maßnahmen zur Rheniumwiedergewinnung (siehe AP 9) deutlich reduziert werden würden.

Vorläufige Gefahrenpotenzialanalyse von ReO_4^- -basierten ILs

Das ReO_4^- -Anion führt zu ILs, die als Katalysator bei der Oxidation von Sulfiden zu Sulfonen und bei der Epoxidation von Olefinen Anwendung finden könnten.^{21,22}

Das Perrhenat-Anion stellt auf Grund seiner geringen akuten Toxizität (siehe Abschnitte zuvor) eine interessante Alternative zu gängigen IL-Anionen wie $\text{B}(\text{CN})_4^-$, $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}^-$ und $(\text{C}_2\text{F}_5)_3\text{PF}_3^-$ dar, die eine deutlich höhere akute (Öko-)Toxizität aufweisen.²³⁻²⁵

Die verwendeten Kationen sollten wegen ihres deutlichen Gefährdungspotenzials (schlechte biologische Abbaubarkeit) allerdings ersetzt werden. Neuere Studien zu funktionalisierten Ammonium-, Pyrrolidinium- oder Pyridinium-Verbindungen zeigen eine deutliche bessere biologische Abbaubarkeit und eine geringere Ökotoxizität.²⁶⁻²⁸ Die Kombination dieser Kationen mit den ReO_4^- -Anionen sollte zu ILs mit höherer Umweltverträglichkeit führen. Die Umsetzung dieser Strukturvorschläge und die Testung der katalytischen Aktivität sind Gegenstand laufender Forschungsarbeiten an der TUM.

AP 7 und AP 8: Übertragung in den Scherfilmreaktor und Optimierung der Prozessparameter

Die Produktion von 1,2-Octandiol erfolgt industriell in einem klassischen Batchverfahren, in dem 1-Octen nicht metallkatalysiert, sondern mit Perameisensäure (gebildet aus Ameisensäure und Wasserstoffperoxid (H_2O_2)) umgesetzt wird

In den Arbeitspaketen 7 und 8 wurde untersucht, ob Re-Verbindungen die Oxidation von 1-Octen effizient katalysieren können und ob diese Synthese im kontinuierlich arbeitenden Scherfilmreaktor durchführbar ist.

Bei der Synthese wurden von uns unterschiedliche Ansätze verfolgt:

1. Reaktion mit MTO direkt im Scherfilm (kontinuierlich)
2. Reaktion mit MTO in einer im Scherfilm hergestellten Emulsion (vorhomogenisiert)
3. Reaktion mit Re-Katalysatoren im Batch (vorhomogenisiert und ohne Vorhomogenisierung)

Die unterschiedlichen Syntheseverfahren werden in den folgenden Abschnitten im Detail beschrieben.

Die allgemeine Reaktionsgleichung ist in Abbildung 8 dargestellt. In Schritt 1 werden Re-basierte Katalysatoren in Gegenwart von H_2O_2 mit 1-Octen umgesetzt. Je nach verwendetem Katalysator kann die Reaktion direkt zum Produkt 1,2-Octandiol führen oder auf Stufe des 1,2-Epoxyoctan stehen bleiben, welches dann sauer oder basisch im Schritt 2 zum Diol geöffnet werden kann.

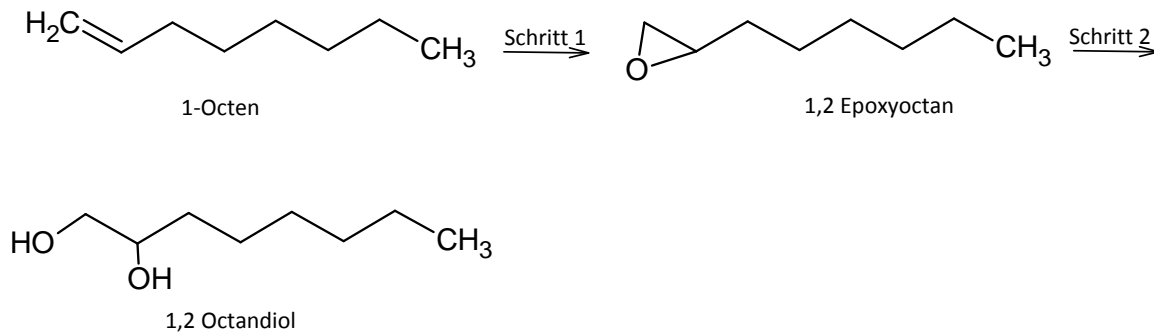


Abbildung 8: Reaktionsgleichung zur Umsetzung von 1-Octen

1. Reaktion mit MTO direkt im Scherfilm (kontinuierlich)

Ähnlich wie bei der industriell zum Einsatz kommenden Methode haben alle Versuche einer direkten Epoxidation mittels Übergangsmetall-katalysiertem H_2O_2 im kontinuierlich gefahrenen Scherfilmreaktor nicht zu zufriedenstellenden Umsätzen geführt. Das Reaktionssystem 1-Octen/ H_2O_2 /MTO im molaren Einsatzverhältnis 1/1,5/0,01 bei einer Rotationsgeschwindigkeit von 2000 rpm und einer Scherfilmdicke von 100 μm hat keine 1-Octen-Umsätze von über 10% hervorgebracht. Dies liegt vermutlich an der zu kurzen Verweilzeit im Scherfilm, der eigentlichen Reaktionszone. Hier beträgt die Verweilzeit lediglich wenige Sekunden, was sich auch für die Übergangsmetall-katalysierte Oxidation mit H_2O_2 als zu kurz erwiesen hat. Auch eine nachgeschaltete Nachreaktionszone unmittelbar nach dem Austritt aus dem Scherfilmreaktor in Form von temperierbaren Glaswendeln zur Erhöhung der Reaktionszeit sowie erhöhte Temperatur zur Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit haben keine überzeugenden Ergebnisse gezeigt (Tabelle 9; Umsätze < 29%).

Tabelle 9: Temperaturabhängige Umsätze der Epoxidation im Scherfilmreaktor mit Nachreaktionszone.

T [°C]	Edukt-, Zwischenprodukt- und Produktverteilung [%]		
	1-Octen	1,2-Epoxyoctan	1,2-Octandiol
50	67	29	1
60	76	21	1
70	81	15	1

2. Reaktion mit MTO in einer im Scherfilm hergestellten Emulsion (vorhomogenisiert)

Da die direkte Umsetzung im Scherfilmreaktor nicht die notwendigen Ausbeuten lieferte, wurde entschieden, die weiteren Versuche im Scherfilmreaktor zu modifizieren. Dazu wurde der Scherfilmreaktor zur kontinuierlichen Herstellung von Emulsionen des Systems 1-Octen/H₂O₂/H₂O verwendet, die in einem zweiten Schritt und unter Zugabe von Katalysator zur Reaktion gebracht wurden. Die Emulsionen haben ebenfalls die Zusammensetzung 1-Octen/H₂O₂/MTO = 1/1,5/0,01. Zusätzlich wurde der Emulgator MARLON® ARL (technische Mischung von Alkylbenzolsulfonaten) mit 3 Gewichtsprozent bezogen auf die Gesamtreaktionslösung eingesetzt. Die Rotationsgeschwindigkeit im temperierten Scherfilmreaktor wurde auf 2500 rpm erhöht.

Mit diesem Versuchsaufbau wurden deutlich verbesserte Umsätze von bis zu 70% 1,2-Epoxyoctan erzielt (

Tabelle 10). Durch Änderungen von Temperatur und Eduktverhältnissen konnten die Umsätze aber nicht weiter gesteigert werden (Daten nicht aufgeführt).

Tabelle 10: Umsätze der Epoxidation mit im Scherfilmreaktor hergestellten Emulsionen.

Reaktionszeit [h]	Edukt-, Zwischenprodukt- und Produktverteilung [%]		
	1-Octen	1,2-Epoxyoctan	1,2-Octandiol
6	37	58	1
24	25	70	1

3. Reaktion mit Re-Katalysatoren im Batch (vorhomogenisiert und ohne Vorhomogenisierung)

In dieser Versuchsserie wurden Emulsionen mit 1-Octen/H₂O₂ (50%) = 1/1,5 mit 3 Gewichtsprozent MARLON® ARL von der AtlantiChem GmbH mit Hilfe des Scherfilmreaktors hergestellt. In den Laboren der TUM wurden die Emulsionen einige Zeit gelagert, wodurch die Menge an H₂O₂ neu bestimmt werden musste, da H₂O₂ der Zersetzung zu H₂O und O₂ unterliegt. Es konnte ein Wert von 1-Octen/H₂O₂ (50%) = 1/ 1,15 durch potentiometrische Titration der Emulsion mit Ce(SO₄)₂ ermittelt werden. Die Kinetiken in den Abbildungen 9, 10, 12 wurden mit dieser Emulsion durchgeführt. Die Emulsion war für ca. 1 h stabil, bevor eine sichtbare Phasentrennung erfolgte. Durch einfaches Schütteln konnte die ursprüngliche Emulsion wieder hergestellt werden. Alle Versuche wurden mittels ¹H- NMR Spektroskopie begleitet, die erlauben, den zeitlichen Verlauf des entstandenen 1,2-Epoxyoctans als Stoffmengenanteil aufzutragen. Die Probenahme erforderte das Entfernen von H₂O₂ mittels Triphenylphosphin (PPh₃).

Zunächst wurde die Katalysatorkonzentration variiert mit MTO: 0,5, 1 und 2 mol-%. Erwartungsgemäß erhöht sich die Geschwindigkeit der Reaktion mit steigender Konzentration des Katalysators (Abbildung 9). 2 mol-%-Katalysator erreichen einen vollständigen Umsatz nach 8 h. Der besseren Nachverfolgbarkeit wegen wurden alle weiteren Katalysen mit 2 mol-%-Katalysator durchgeführt. Am Ende der Reaktion liegt wieder ein Zweiphasensystem vor - mit einer wässrigen Phase und nicht reagiertem H_2O_2 sowie der organischen Phase mit 1,2-Epoxyoctan und noch aktivem Katalysator Methyltrioxorhenium-Bisperoxo (zu erkennen an der Gelbfärbung).

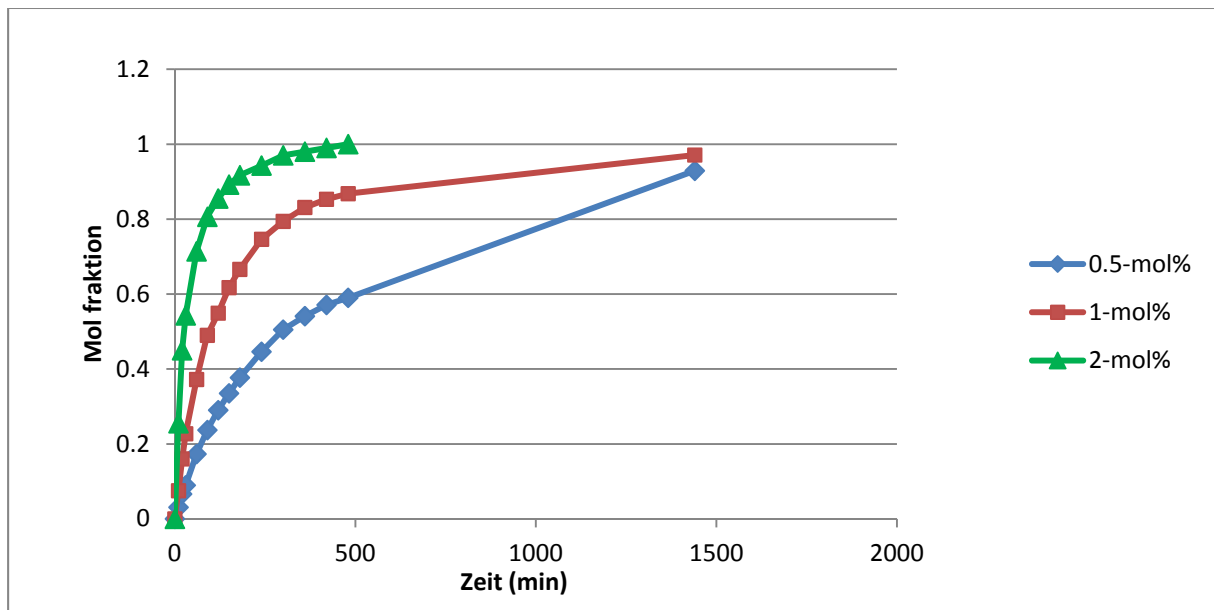


Abbildung 9: Stoffmengenanteil an 1,2-Epoxyoctan mit unterschiedlicher Katalysatorkonzentration.

Als Nächstes wurde der Einfluss der Temperatur (0°C , 35°C und 50°C) untersucht (Abbildung 10). Mit steigender Temperatur zeigte sich die zu erwartende Reaktionsbeschleunigung. Bei 35°C und 50°C ist zu erkennen, dass auch nach 8 h der volle Umsatz noch nicht erreicht wurde. Dies lässt sich mit der Instabilität des Katalysators gegenüber höheren Temperaturen erklären.

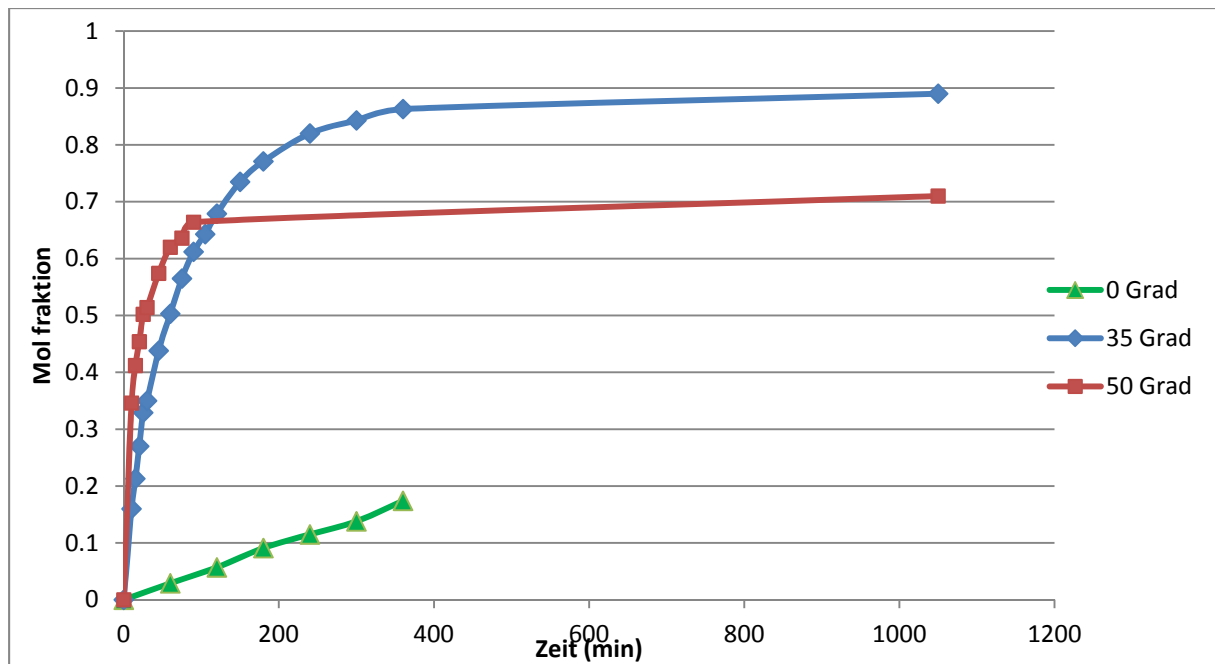


Abbildung 10: Stoffmengenanteil an 1,2-Epoxyoctan bei unterschiedlicher Reaktionstemperatur.

Der Zusatz von Aminbasen bei der Epoxidierung mit MTO erfüllt zwei Ziele. Zum einen erhöhen sie die Geschwindigkeit der Reaktion, und zum anderen verhindern sie die Ringöffnung zum Diol bei instabilen Epoxiden.²⁹⁻³¹

Gegensätzlich zu unserem Zweck sind Diole meist ein unerwünschtes Nebenprodukt. Da die Ringöffnung mit MTO für 1,2-Epoxyoctan nicht geschieht, geht es hier um die reaktionsbeschleunigende Wirkung der Aminbasen. In Abbildung 11 ist der Mechanismus des Phasentransfers mit anschließendem Katalysezyklus in der organischen Phase dargestellt. Die Aminbasen sind in wässrigen und organischen Lösungsmitteln gut löslich, worauf ihre beschleunigenden Fähigkeiten beruhen, da der Methyltrioxorhenium-Bisperoxo-Komplex (2, Abbildung 11) in den verwendeten organischen Lösungsmitteln eher eine geringe Löslichkeit besitzt. Die Stickstofffunktion der Aminbase koordiniert den aktiven Katalysator und transferiert diesen von der wässrigen in die organische Phase. In der organischen Phase geschieht schließlich die Reaktion mit dem Substrat unter Rückbildung des MTO-Monoperoxo-Komplexes (1, Abbildung 11).

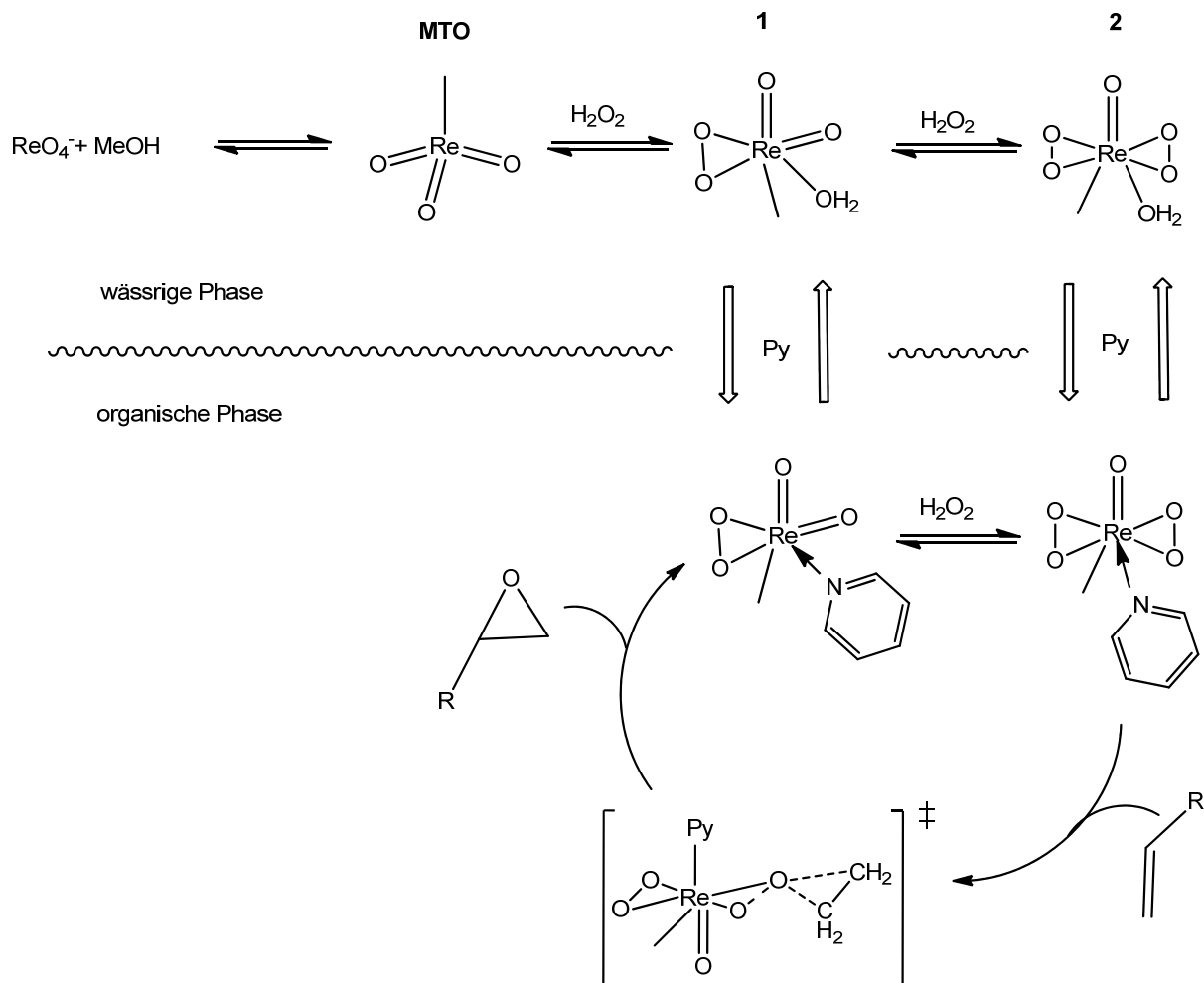


Abbildung 11: Phasentransfer und Katalysezyklus mit aktivem Katalysator MTO-Bisoxo (1), Methanol (MeOH) und Pyrazol (Py).²⁹

Alle Katalysen wurden mit 2 mol-%-Katalysator durchgeführt und über die ersten 2 h auf 0°C gekühlt, da bei Zugabe des Katalysators eine starke Wärmeentwicklung beobachtet werden konnte. Durch die Zugabe von Pyrazol konnte die höchste Reaktionsbeschleunigung erreicht werden (Abbildung 12). Vermutlich zeigen Pyridin und 4-Cyanopyridine eine geringere Reaktionsbeschleunigung, weil diese Verbindungen selbst von H_2O_2 und MTO zu ihrem N-Oxid oxidiert werden, die dann nicht mehr als Lewis-Base agieren können.^[4] Diese Konkurrenzreaktion tritt beim Pyrazol nicht auf, weshalb die Reaktionsbeschleunigung vermutlich hier am stärksten ist. Mit Pyrazol konnte nach insgesamt 4 h ein vollständiger Umsatz von 1-Octen verzeichnet werden (Abbildung 12).

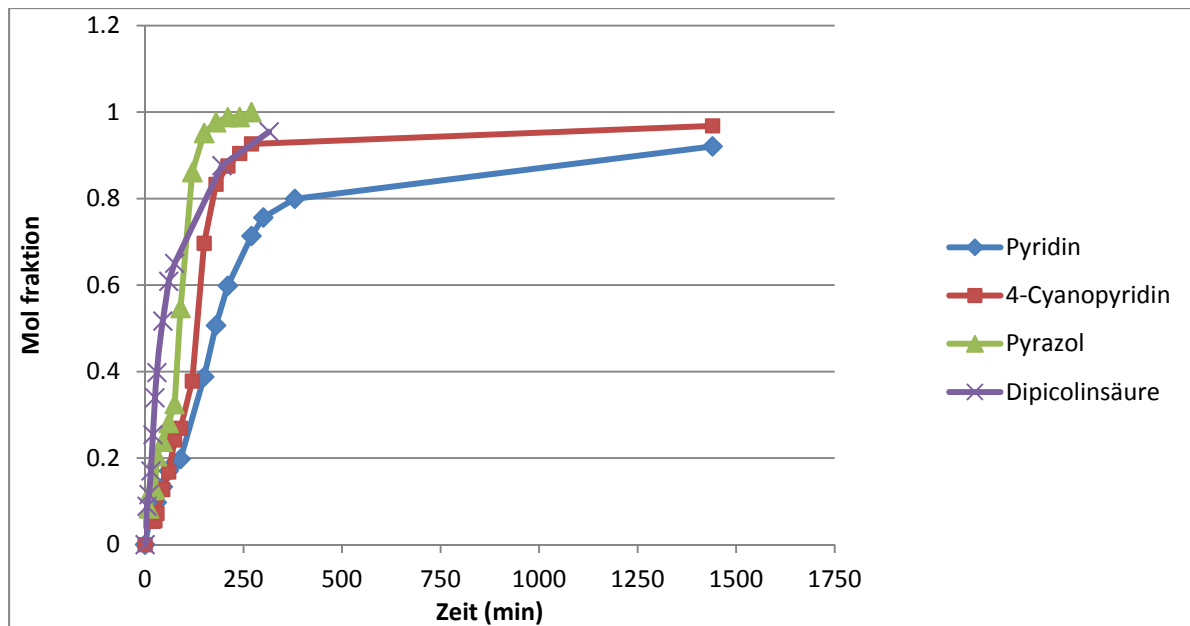


Abbildung 12: Stoffmengenanteil an 1,2-Epoxyoctan unter Zusatz verschiedener Aminbasen.

Um nähere Einblicke in den Reaktionsmechanismus zu bekommen und optimale Reaktionsbedingungen zu erhalten, wurden Emulsionen mit unterschiedlichen Konzentrationsverhältnissen von 1-Octen / $\text{H}_2\text{O}_2 = 1/1, 1/1.5, 1/2, 1/5$ hergestellt. Nur eine minimale Reaktionsbeschleunigung mit höherer H_2O_2 -Konzentration konnte festgestellt werden (Abbildung 13). UV/VIS Untersuchungen haben gezeigt, dass sich der aktive Katalysator 2 (Abbildung 11) in 1-Octen nicht löst, in 1,2-Epoxyoctan allerdings sehr gut löslich ist. Katalysen mit Emulsionen müssen somit an der Phasengrenze ablaufen, da in einem Zweiphasensystem ohne Aminbase keinerlei Reaktion geschieht. Dies bedeutet auch, dass sich mit fortschreitender Reaktion immer mehr aktiver Katalysator 2 (Abbildung 11) in der organischen Phase löst und somit eine zusätzliche reaktionsbeschleunigende Wirkung entsteht. Eine Vergrößerung der Reaktionsfläche sollte somit mit einer Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit einhergehen. Aus den Ergebnissen des vorherigen Versuches konnte auf die Abhängigkeit der Reaktion gegenüber der Grenzfläche geschlossen werden. Somit würde eine Vergrößerung der Grenzfläche eine Beschleunigung der Reaktion bedeuten. In diesem Zusammenhang wurden Emulsionen mit einem unterschiedlichen Dispersionsgrad verglichen.

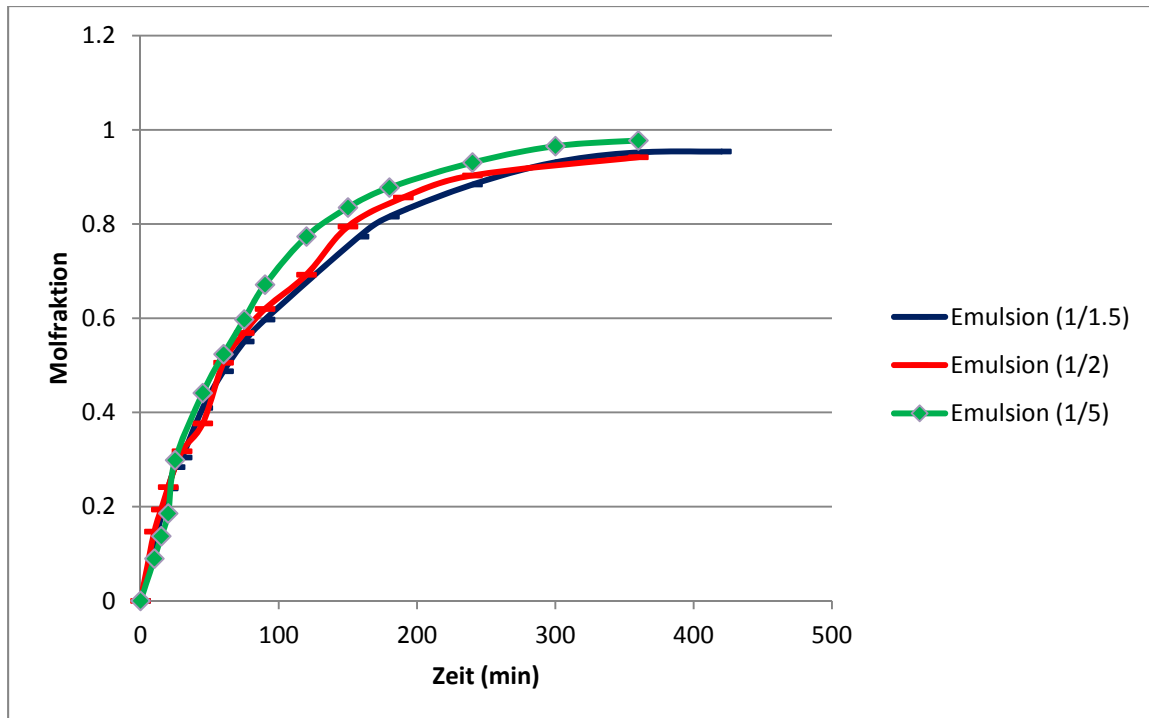


Abbildung 13: Stoffmengenanteil an 1,2-Epoxyoctan bei unterschiedlichen 1-Octen / H₂O₂-Verhältnissen.

Die Emulsion, die direkt aus dem Scherfilmreaktor kommt, besitzt eine Tröpfchengröße von 1000 nm mit monodisperser Größenverteilung - d. h. Tröpfchen gleicher Größe. Mit Hilfe von Ultraschall (45 kHz für 10 min) konnte die Tröpfchengröße auf 500 nm reduziert werden. Mit dieser Emulsion konnte eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit erreicht werden (Abbildung 14).

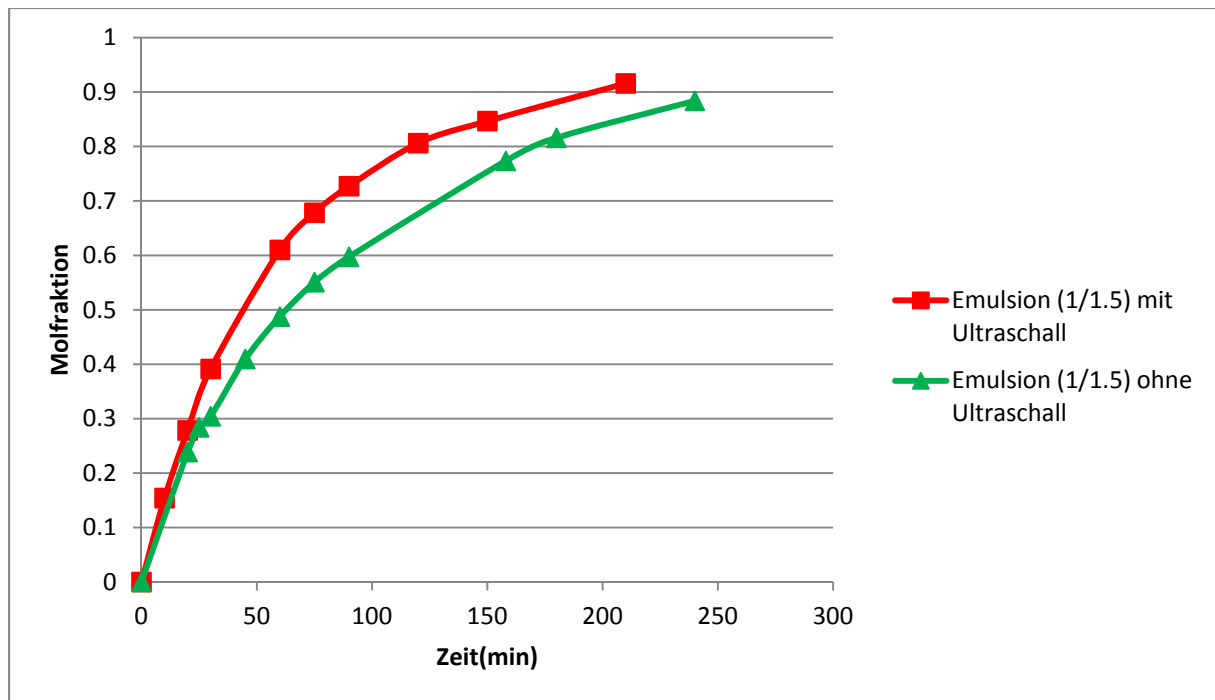


Abbildung 14: Stoffmengenanteil an 1,2-Epoxyoctan bei unterschiedlicher Tröpfchengröße.

Recyclierung der Re-Verbindungen

Der ergiebigste Syntheseweg für MTO führt von Silberperrhenat (AgReO_4) über Acetylperhenat zu MTO mit einer Ausbeute von 90%.³³ In diesem Kontext wurde versucht, MTO über das Abbauprodukt der Katalyse ReO_4^- zurückzugewinnen, also direkt AgReO_4 durch Fällung mit AgNO_3 zu erhalten. Mit dieser Methode konnte Perrhenat zu 76% wiedergewonnen werden. Bei Versuchen zur Fällung aus der abgetrennten wässrigen Phase im Vergleich zur Fällung aus dem Gesamtsystem (organische und wässrige Phase) zeigt sich in den Ausbeuten kein deutlicher Unterschied. Somit müssen sich die restlichen 24% Perrhenat im Waschwasser (kaltes H_2O und Aceton) befinden.

In einem Zweiphasensystem mit Zusatz einer Aminbase gelang die Recyclisierung des Katalysators ebenfalls, allerdings mit einer schlechteren Ausbeute und unter großem Verlust von AgNO_3 . Bei Zugabe von AgNO_3 bildet sich bei Anwesenheit einer Aminbase (L) zuerst ein $[\text{AgL}_2]^+\text{NO}_3^-$ -Komplex und schließlich AgReO_4 .³⁴ Diese beiden Verbindungen können gemeinsam gefällt und anschließend unter Zugabe von Ethanol separiert werden. AgReO_4 bleibt als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 69% zurück. Meist werden Aminbasen in mindestens 10-fachem Überschuss in Bezug auf Methyltrioxorhenium eingesetzt, wodurch der große Verlust an AgNO_3 ersichtlich wird.

AP 9: Nachhaltigkeitsbewertung der optimierten Synthese im Scherfilmreaktor im Vergleich zu einem herkömmlichen Verfahren (alle Partner)

Bei der industriellen Herstellung von 1,2-Octandiol im Batchverfahren werden Umsätze von 65-70% innerhalb von 12 h erreicht. Die durch MTO katalysierten Synthesen im Scherfilmreaktor liefern vergleichbare Umsätze, wenn die Versuchslösungen vorhomogenisiert werden.

Umsätze von 99% innerhalb von 4 h lassen sich realisieren, wenn MTO in Gegenwart einer Aminbase (zum Beispiel Pyrazol) zur Katalyse eingesetzt wird und die Reaktion im Batchverfahren (mit vorhomogenisierten Edukten) durchgeführt wird.

Im Vergleich zum industriell verwendeten Verfahren ist die Produktausbeute und Reaktionszeit also deutlich verbessert. Trotzdem sind die hier betrachteten Synthesen mit Re-Verbindungen ökonomisch nicht konkurrenzfähig gegenüber dem etablierten Verfahren, was folgende Rechnungen verdeutlichen sollen.

Die Einsparungen der hier untersuchten Katalysen im Vergleich zur industriellen Herstellung kann wie folgt beziffert werden:

- Pro kg synthetisiertes 1,2-Octandiol lassen sich 1,8 kg Ameisensäure (ca. 3 €) einsparen
- Einsparung des 1-Octens durch die deutlich verbesserte Umsetzung liegt bei ca. 1 € pro kg 1,2-Octandiol

Dem gegenüber stehen Mehrkosten von:

- MTO kostet als Feinchemikalie ca. 250 €/g. Selbst bei Abnahme größerer Produktionsmengen von MTO ist ein Preis von 20 €/g schon sehr kostengünstig abgeschätzt (das sehr seltene Element Re ist hier preisbestimmend). In den hier vorgestellten Synthesen werden pro kg 1,2-Octandiol ca. 17 g MTO eingesetzt¹ und nur 13 g recycelt. 4 g MTO und somit 80 € gehen pro umgesetztes kg 1-Octen verloren.

Der Abgabepreis von 1,2-Octandiol im großtechnischen Maßstab liegt zurzeit bei ca. 15 bis 20 € pro kg. Allein die Katalysatorkosten liegen bei den jetzigen Verfahren um den Faktor 4 bis 5 darüber. Dabei sind die Kosten für die Aminbase, das Silbernitrat und die Investitionskosten für den Scherfilmreaktor (Stück ca. 10 000 €) noch nicht berücksichtigt.

Durch weitere technische Maßnahmen wie zum Beispiel der Ultrafiltration (zusätzliche u. a. Investitions- und Energiekosten) könnte das MTO sicherlich effektiver recycelt werden, aber selbst ein 99%iger Rückhalt würde mit einem Verlust von 0.17 g MTO - also 3.40 € -

¹ Berechnet für den Einsatz von 1 mol-% MTO bezogen auf 1-Octen

einhergehen und die gemachten Einsparungen kompensieren. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass das MTO in Gegenwart von Wasser teilweise zu ReO_4^- hydrolysiert wird und zu weiteren Verlusten führt.

Diese einfachen Betrachtungen verdeutlichen, dass ein wirtschaftlicher Einsatz von Re-Verbindungen - trotz exzellenter Katalyseeigenschaften - nur realisiert werden kann, wenn der Katalysator zu 100% im System gehalten wird und die Synthesen in einem Medium durchgeführt werden, in dem der Katalysator über viele Zyklen stabil ist.

Die Gefahrenpotenzialanalyse der Re-Verbindungen hat ein ausgeprägtes Gefährdungspotenzial für Mensch und Umwelt aufgezeigt (siehe AP 6). Auch in dieser Betrachtung wurde es als notwendig erachtet, dass die Exposition mit diesen Chemikalien vermieden werden muss – also ein 100%iger Verbleib der Re-Verbindung im System sichergestellt ist.

Die angestrebte Verbesserung der Arbeitssicherheit (Vermeidung von Run-Away-Reaktionen und Nutzung kleiner Volumina der Chemikalien) kommt durch die Nutzung des Scherfilmreaktors als Vorhomogenisator – mit anschließender Batchsynthese - nicht zum Tragen.

Sowohl die ökonomische als auch die Aspekte der (Öko-)Toxikologie zeigen, dass die Nutzung von MTO und seiner MTO-Komplexe für die industrielle Herstellung von 1,2-Octan diol nicht einsetzbar ist bzw. nicht mit etablierten Verfahren konkurrieren kann.

Öffentlichkeitsarbeit und Präsentation

Die Projektergebnisse zur (Öko-)Toxizität von Re-basierten Katalysatoren und ionischen Flüssigkeiten wurden bisher in zwei Publikationen zusammengefasst. Eine davon ist in dem Journal Green Chemistry (impact factor: 6.8) veröffentlicht wurden:

Stolte S., Bui Thi Thu H., Steudte S., Korinth V., Arning J., Bialk-Bielinska A., Bottin-Weber U., Cokoja M., Hahlbrock A., Fetz V., Stauber R., Jastorff B., Hartmann C., Fischer R.W., Kühn F.E. (2015) Preliminary Toxicity and Ecotoxicity Assessment of Methyltrioxorhenium and Derivatives. Green Chemistry, 2015, 17, 1136–1144, DOI: 10.1039/C4GC01919A.

Die zweite Publikation:

B. T. T. Ha, M. Cokoja, M. Markiewicz, V. Korinth, J. Thöming, F. E. Kühn, S. Stolte
Catalytically active perrhenate based ionic liquids: A preliminary ecotoxicity and biodegradability assessment
ist bereits eingereicht.

Ein weiteres Manuskript zur Synthese und Recyclierbarkeit von Rhenium-Katalysatoren befindet sich in der Vorbereitung.

Fazit

In interdisziplinärer Zusammenarbeit von akademischer Forschung, KMU und Großindustrie konnten für MTO und Derivate systematisch molekular-toxikologische und ökotoxikologische Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufgeklärt und das Umwelt gefährdende Potenzial dieser Katalysatoren genauer charakterisiert werden. Es hat sich gezeigt, dass der „Benign by Design“-Ansatz für MTO-basierte Verbindungen nur bedingt anwendbar ist.

Das Strukturelement, das für die ausgeprägte akute Toxizität gegenüber Organismen unterschiedlicher Trophieebenen verantwortlich ist, ist gleichzeitig zwingend notwendig für die katalytische Aktivität der Katalysatoren und kann zunächst nicht ersetzt/modifiziert werden. Neben der akuten Toxizität konnten erste Ergebnisse gewonnen werden, die auf ein genotoxisches Potenzial des katalytisch aktiven Strukturelements hinweisen. In diesem Zusammenhang scheint es notwendig, die Freisetzung von MTO aus technischen Prozessen in die Umwelt zu vermeiden, und generell sind beim (Labor-)Umgang mit dieser Chemikalie entsprechende Sicherheitsmaßnahmen zu treffen. Andererseits haben unsere Studien belegt, dass MTO rasch in biologischen Medien zu Perrhenat hydrolysiert wird, welches wiederum nur eine geringe akute (Öko-)Toxizität aufweist. Die geringe akute Toxizität macht das Perrhenat zu einem viel versprechenden, katalytisch aktiven Anion für ionische Flüssigkeiten, die im Rahmen dieses Projektes ebenfalls untersucht worden sind.

Die Scherfilmreakorttechnologie der AtlantiChem GmbH wurde zur Entwicklung eines neuen Syntheseprozesses am Beispiel der Epoxidation von 1-Octen mit H_2O_2 zu 1,2-Octandiol, einem wirtschaftlich bedeutsamen Produkt (multifunktionaler Bestandteil in vielen kosmetischen Produkten), genutzt. Im Vergleich zum klassischen Batch-Prozess (Prileschajew-Reaktion) hat die Reaktion im Scherfilmreaktor nicht die gewünschte Verbesserung der Wirtschaftlichkeit hinsichtlich einer stark beschleunigten, in kontinuierlicher Fahrweise betriebenen Oxidation von alpha-Olefinen erkennen lassen.

Durch die Verwendung des Scherfilmreaktors als kontinuierlich arbeitender Intensivmischer zur Herstellung stabiler Emulsionen mit Wasser als Reaktionsmedium konnte allerdings eine deutliche Verbesserung dieser Synthesen hinsichtlich Produktausbeute und Reaktionsgeschwindigkeit erzielt werden. Auf Grund des sehr hohen Preises für die Re-Katalysatoren und der zu geringen Recyclisierungsraten der Katalysatoren ist ein wirtschaftlich rentabler Einsatz dieses Syntheseverfahrens von 1,2-Octandiol allerdings nicht gegeben.

Auch wenn sich das Katalysatorsystem für die Umsetzung von 1-Octen nicht bewährt hat, so konnte eine neue Anwendungsmöglichkeit der Scherfilmreakorttechnologie durch die AtlantiChem GmbH erschlossen werden. Neben der Nutzung als eigentliches Reaktionssystem kann der Scherfilmreaktor auch zur Vorhomogenisierung von Reaktionslösungen genutzt werden (zur anschließenden Synthese im Batchverfahren), wodurch Reaktionen in Zweiphasensystemen deutlich beschleunigt werden können.

Zusätzlich erlaubt diese Vorgehensweise, die Menge der eingesetzten organischen Lösungsmittel zu reduzieren.

Literaturverzeichnis

- (1) Markovits, I. I. E.; Eger, W. A.; Yue, S.; Cokoja, M.; Munchmeyer, C. J.; Zhang, B.; Zhou, M.-D.; Genest, A.; Mink, J.; Zang, S.-L.; et al. Activation of Hydrogen Peroxide by Ionic Liquids: Mechanistic Studies and Application in the Epoxidation of Olefins. *Chemistry* **2013**, *19*, 5972–5979.
- (2) Abrantes, M.; Santos, A. M.; Mink, J.; Kuehn, F. E.; Romao, C. C. A Simple Entry to (η -C5R5)chlorodioxomolybdenum(VI) Complexes (R = H, CH₃, CH₂Ph) and Their Use as Olefin Epoxidation Catalysts. *Organometallics* **2003**, *22*, 2112–2118.
- (3) Stolte, S.; Steudte, S.; Markowska, A.; Arning, J. J.; Neumann, J.; Stepnowski, P. Ion Chromatographic Determination of Structurally Varied Ionic Liquid Cations and Anions—a Reliable Analytical Methodology Applicable to Technical and Natural Matrices. *Anal. Methods* **2011**, *3*, 919.
- (4) Nabavizadeh, S. M.; Akbari, A.; Rashidi, M. Solvent Effect on the Adduct Formation of Methyltrioxorhenium (MTO) and Pyridine: Enthalpy and Entropy Contributions. *Dalton Trans.* **2005**, 2423–2427.
- (5) Laurency, G.; Lukács, F.; Roulet, R.; Herrmann, W. A.; Fischer, R. W. Multiple Bonds between Main-Group Elements and Transition Metals. 152. 1 Hydrolysis and Polymerization–Precipitation of Methyltrioxorhenium in Aqueous Solution. *Organometallics* **1996**, *15*, 848–851.
- (6) Musilek, K.; Roder, J.; Komloova, M.; Holas, O.; Hrabínová, M.; Pohanka, M.; Dohnal, V.; Opletalová, V.; Kuca, K.; Jung, Y.-S. Preparation, in Vitro Screening and Molecular Modelling of Symmetrical 4-Tert-Butylpyridinium Cholinesterase Inhibitors—Analogues of SAD-128. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 150–154.
- (7) Stock, F.; Hoffmann, J.; Ranke, J.; Störmann, R.; Ondruschka, B.; Jastorff, B. Effects of Ionic Liquids on the Acetylcholinesterase ? A Structure?activity Relationship Consideration. *Green Chem.* **2004**, *6*, 286.
- (8) Arning, J. J.; Matzke, M.; Stolte, S.; Nehen, F.; Bottin-Weber, U.; Bösch, A.; Abdulkarim, S.; Jastorff, B.; Ranke, J. Analyzing Cytotoxic Effects of Selected Isothiazol-3-One Biocides Using the Toxic Ratio Concept and Structure-Activity Relationship Considerations. *Chem. Res. Toxicol.* **2009**, *22*, 1954–1961.
- (9) Stolte, S.; Ha, T.; Steudte, S.; Korinth, V.; Arning, J.; Białk-Bielińska, A.; Bottin-Weber, U.; Cokoja, M.; Fetz, V.; Hahlbrock, A.; et al. Preliminary Toxicity and Ecotoxicity Assessment of Methyltrioxorhenium and Derivatives. *Green Chem.* **2014**, DOI: 10.1039/C4GC01919A.

- (10) Arning, J. J.; Stolte, S.; Bösch, A.; Stock, F.; Pitner, W.-R.; Welz-Biermann, U.; Jastorff, B.; Ranke, J. Qualitative and Quantitative Structure Activity Relationships for the Inhibitory Effects of Cationic Head Groups, Functionalised Side Chains and Anions of Ionic Liquids on Acetylcholinesterase. *Green Chem.* **2008**, *10*, 47.
- (11) Ranke, J.; Mölter, K.; Stock, F.; Bottin-Weber, U.; Poczobutt, J.; Hoffmann, J.; Ondruschka, B.; Filser, J.; Jastorff, B. Biological Effects of Imidazolium Ionic Liquids with Varying Chain Lengths in Acute *Vibrio Fischeri* and WST-1 Cell Viability Assays. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **2004**, *58*, 396–404.
- (12) Stolte, S.; Matzke, M.; Arning, J.; Bösch, A.; Pitner, W.-R.; Welz-Biermann, U.; Jastorff, B.; Ranke, J. Effects of Different Head Groups and Functionalised Side Chains on the Aquatic Toxicity of Ionic Liquids. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1170–1179.
- (13) Ranke, J.; Müller, A.; Bottin-Weber, U.; Stock, F.; Stolte, S.; Arning, J. J.; Störmann, R.; Jastorff, B.; Mueller, A.; Stoermann, R. Lipophilicity Parameters for Ionic Liquid Cations and Their Correlation to in Vitro Cytotoxicity. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **2007**, *67*, 430–438.
- (14) R. Dilworth, J.; J. Parrott, S. The Biomedical Chemistry of Technetium and Rhenium. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 43.
- (15) Zhang, J.; Vittal, J. J.; Henderson, W.; Wheaton, J. R.; Hall, I. H.; Hor, T. S. A.; Yan, Y. K. Tricarbonylrhenium(I) Complexes of Phosphine-Derivatized Amines, Amino Acids and a Model Peptide: Structures, Solution Behavior and Cytotoxicity. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *650*, 123–132.
- (16) Ho, J.; Lee, W. Y.; Koh, K. J. T.; Lee, P. P. F.; Yan, Y.-K. Rhenium(I) Tricarbonyl Complexes of Salicylaldehyde Semicarbazones: Synthesis, Crystal Structures and Cytotoxicity. *J. Inorg. Biochem.* **2013**, *119*, 10–20.
- (17) Tagami, K.; Uchida, S. Comparison of Transfer and Distribution of Technetium and Rhenium in Radish Plants from Nutrient Solution. *Appl. Radiat. Isot.* **2004**, *61*, 1203–1210.
- (18) Xiong, Y.; Xu, J.; Shan, W.; Lou, Z.; Fang, D.; Zang, S.; Han, G. A New Approach for rhenium(VII) Recovery by Using Modified Brown Algae *Laminaria Japonica* Adsorbent. *Bioresour. Technol.* **2013**, *127*, 464–472.
- (19) Tzvetkova, C.; Bozhkov, O. Study of Rhenium Phytoaccumulation in White Clover (*Trifolium Repens*) and Water Fern (*Salvinia Natans* L .) 2 Data about Re Hyperaccumulators 3 Study of Rhenium Phytoaccumulation in White Clover (*Trifolium Repens*) and Water Fern (*Salvinia Natans* L . In *RECENT ADVANCES in ENVIRONMENT, ECOSYSTEMS and DEVELOPMENT*; World Scientific and Engineering Academy and Society, 2009; pp. 123–126.

- (20) Stekrova, M.; Zdenkova, R.; Vesely, M.; Vyskocilova, E.; Cerveny, L. Immobilization of Methyltrioxorhenium on Mesoporous Aluminosilicate Materials. *Materials (Basel)*. **2014**, *7*, 2650–2668.
- (21) Markovits, I. I.; Eger, W.; Cokoja, M.; Zhang, B.; Munchmeyer, C.; Zhou, M.; Mink, J.; Genest, A.; Zhang, S.; Rosch, N.; et al. Epoxidation of Olefins Mediated by Perrhenate and Molybdate Salts in Ionic Liquids. In *Abstracts of Papers, 243rd ACS National Meeting & Exposition, San Diego, CA, United States, March 25-29, 2012*; American Chemical Society, 2012; p. INOR–1248.
- (22) Reich, R.; Münchmeyer, C.; Markovits, I. I.; Drees, M.; Kühn, F. E.; Cokoja, M. Imidazolium-Based, Perrhenate Containing Ionic Liquids and Their Application in the Oxidation of Olefins. *Submitt. Publ.* **2014**.
- (23) Stolte, S.; Arning, J. J.; Bottin-Weber, U.; Matzke, M.; Stock, F.; Thiele, K.; Uerdingen, M.; Welz-Biermann, U.; Jastorff, B.; Ranke, J. Anion Effects on the Cytotoxicity of Ionic Liquids. *Green Chem.* **2006**, *8*, 621.
- (24) Matzke, M.; Stolte, S.; Thiele, K.; Juffernholz, T.; Arning, J.; Ranke, J.; Welz-Biermann, U.; Jastorff, B. The Influence of Anion Species on the Toxicity of 1-Alkyl-3-Methylimidazolium Ionic Liquids Observed in an (eco) Toxicological Test Battery. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1198–1207.
- (25) Steudte, S. Investigations on the Stability and Ecotoxicity of Selected Ionic Liquid Cations and Anions, PhD Thesis, University of Bremen, <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:gbv:46-00103581-13%0A>, 2013, pp. 1–203; <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:gbv:46-0>.
- (26) Stolte, S.; Steudte, S.; Areitioaurtena, O.; Pagano, F.; Thöming, J.; Stepnowski, P.; Igartua, A.; Thoeming, J. Ionic Liquids as Lubricants or Lubrication Additives: An Ecotoxicity and Biodegradability Assessment. *Chemosphere* **2012**, *89*, 1135–1141.
- (27) Neumann, J.; Steudte, S.; Cho, C.-W.; Thöming, J.; Stolte, S. Biodegradability of 27 Pyrrolidinium, Morpholinium, Piperidinium, Imidazolium and Pyridinium Ionic Liquid Cations under Aerobic Conditions. *Green Chem.* **2014**, *4*, 2174–2184.
- (28) Peric, B.; Sierra, J.; Martí, E.; Cruañas, R.; Garau, M. A.; Arning, J.; Bottin-Weber, U.; Stolte, S. (Eco)toxicity and Biodegradability of Selected Protic and Aprotic Ionic Liquids. *J. Hazard. Mater.* **2013**, *261C*, 99–105.
- (29) Adolfsson, H.; Copéret, C.; Chiang, J. P.; Yudin, A. K. Efficient Epoxidation of Alkenes with Aqueous Hydrogen Peroxide Catalyzed by Methyltrioxorhenium and 3-Cyanopyridine. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8651–8658.
- (30) Adolfsson, H.; Converso, A.; Sharpless, K. B. Comparison of Amine Additives Most Effective in the New Methyltrioxorhenium-Catalyzed Epoxidation Process. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3991–3994.

- (31) Yamazaki, S. An Improved Methyltrioxorhenium-Catalyzed Epoxidation of Alkenes with Hydrogen Peroxide. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2109–2113.
- (32) Brittingham, K. A.; Espenson, J. H. Kinetics and Mechanisms of Reactions of Alkyl Hydroperoxides with Methylrhenium Oxides. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 744–750.
- (33) Herrmann, W. A.; Rost, A. M. J.; Mitterpleininger, J. K. M.; Szesni, N.; Sturm, S.; Fischer, R. W.; Kühn, F. E. Kostengünstige, Effiziente Und Umweltfreundliche Synthese Des Vielseitigen Katalysators Methyltrioxorhenium (MTO). *Angew. Chemie* **2007**, *119*, 7440–7442.
- (34) Schmidbaur, H.; Mair, A.; Muller, G.; Lachmann, J.; Gamper, S. Silver-Nitrate Complexes of Nitrogen-Containing Heterocycles. *Zeitschrift für Naturforsch. Sect. B-A J. Chem. Sci.* **1991**, *46*, 912–918.