

CHROM. 8572

## REAKTIONSGASCHROMATOGRAPHIE: EIN MITTEL ZUR RASCHEN ABSCHÄTZUNG VON REAKTIONSPARAMETERN

### I. BEISPIELE FÜR AMIDIERUNGEN UND N-ACYLIERUNGEN

H. SCHINDLBAUER und H. GRUBER

*Institut für Chemische Technologie Organischer Stoffe der Technischen Hochschule Wien, A-1060 Wien  
(Österreich)*

und

E. BILLER

*Eiprochine A.G., Seefeldstrasse 62, 8008 Zürich (Schweiz)*

(Eingegangen am 2. Juli 1975)

---

#### SUMMARY

*Reaction gas chromatography: a method for the rapid estimation of reaction parameters.  
I. Amidations and N-acylations*

A special application of reaction gas chromatography is described using the injection heater as chemical microreactor. A mixture of volatile reactants is introduced into the injection port of a commercial gas chromatograph and the products formed in the injection heater are separated on the column. This method is a useful aid in the estimation of reaction parameters and the experiments can be performed in any commercial gas chromatograph without any auxiliary apparatus. The influence of various reaction parameters, such as molecular ratio, temperature and residence time in the injection heater, can be studied, as well as the effect of catalysts and solvents. The resulting yields of reaction products under various experimental conditions give an indication of the reactivity. This method is also a valuable tool for the investigation of unknown reactions.

---

#### EINLEITUNG

Als Reaktionsgaschromatographie bezeichnet man alle gaschromatographischen Verfahren, bei denen die in den Gaschromatographen eingegebenen Substanzen zwischen Einspritzblock und Detektor eine Reaktionszone durchlaufen, in der sie chemisch verändert oder adsorbiert werden. Die Reaktionsprodukte ergeben dann ein gegenüber dem ursprünglichen Chromatogramm verändertes Gaschromatogramm. Wenn die Reaktionsprodukte bereits ausserhalb des Gaschromatographen vor der Probeneingabe gebildet werden, so fällt diese Arbeitsweise nicht unter den Begriff Reaktionsgaschromatographie<sup>1</sup>.

Bisher sind mehr als 500 Veröffentlichungen erschienen, die sich mit der Reaktionsgaschromatographie befassen. Je nach der Arbeitsweise kann man die Methode der Reaktionsgaschromatographie in folgende Teilgebiete gliedern: (1) Entfernung bestimmter Verbindungen aus einem Substanzgemisch durch chemische Reaktion oder Adsorption in einer Vorsäule ("subtractive processes"). (2) Pyrolyse-Gaschromatographie zur Analyse von schwerflüchtigen Stoffen (besonders Kunststoffe). (3) Elementaranalyse durch Reaktionsgaschromatographie (Überführung der Probe in CO<sub>2</sub> und Wasser und Bestimmung mit Hilfe des WLD\*). (4) Ermittlung bestimmter funktioneller Gruppen mit Hilfe von gruppenspezifischen Reagenzien innerhalb des Gaschromatographen ("Class reactions"). (5) Kinetische und katalytische Untersuchungen (z.B. Ermittlung der katalytischen Aktivität verschiedener Katalysatoren bei Hydrierungen oder Isomerisierungsreaktionen). (6) Reaktionen mit Wasserstoff in vorgeschalteten Hydriersäulen (zur Ermittlung des Kohlenstoffskelettes unbekannter Verbindungen). (7) Reaktionen, die infolge der katalytischen Aktivität des Säulenmaterials oder infolge der erhöhten Temperatur bei der gaschromatographischen Trennung auftreten und meist unerwünscht sind (z.B. Isomerisierung oder thermische Zersetzung).

Bei all diesen Verfahren der Reaktionsgaschromatographie wird entweder vor oder nach der gaschromatographischen Trennsäule eine zweite Säule geschaltet, welche die Reaktionszone darstellt, oder es wird, wie z.B. bei der Untersuchung von Katalysatoren, ein eigener Mikroreaktor an den Gaschromatographen angeschlossen, aus welchem die Reaktionsprodukte in die Trennsäule gespült werden.

Der überwiegende Teil der bisher erschienenen Arbeiten befasst sich mit der Reaktionsgaschromatographie als Methode zur qualitativen und quantitativen Analyse von unbekanntem Substanzen, sowie mit katalytischen und kinetischen Untersuchungen. Über die Anwendung der gaschromatographischen Säule als Reaktor selbst sind nur wenige Veröffentlichungen erschienen, in denen meist über unerwünschte Reaktionen in der Säule berichtet wird, wie z.B. Isomerisierungen der Probe auf Grund der katalytischen Aktivität der Säulenfüllung<sup>2-6</sup> und thermische Zersetzungen in der Säule<sup>7-9</sup>. Langer *et al.*<sup>10</sup> geben eine ausführliche theoretische Beschreibung der gaschromatographischen Säule als chemischen Reaktor und eine mathematische Grundlage für einen sogenannten "idealen chromatographischen Reaktor". Darüber hinaus gibt es einige Arbeiten, welche die Verwendung der stationären Phase der Säule als Reaktionspartner der eingegebenen Substanz beschreiben: Gil-Av und Herzber-Minzly<sup>11</sup> untersuchten die Diels-Alder-Reaktion von aliphatischen Dienen mit Maleinsäureanhydrid, wobei das Anhydrid als stationäre Phase eingesetzt wurde. Das schwerflüchtige Reaktionsprodukt wurde dabei in der Säule zurückgehalten, während aus der Abnahme der eingegebenen Dienkomponente in Abhängigkeit von der Temperatur und der Gasdurchflussgeschwindigkeit Aussagen über die Kinetik der Reaktion gemacht wurden. Weitere Beispiele für derartige Untersuchungen sind die Isomerisierung von  $\beta$ -Pinen<sup>10</sup>, die Dehydrierung von Methanol<sup>12</sup>, sowie eine grössere Zahl von Arbeiten, in denen die Anwendung eines Mikroreaktors zur Untersuchung der Wirksamkeit verschiedener Katalysatoren auf chemische Reaktionen untersucht wird.

Bei allen bisher erwähnten Untersuchungen über Reaktionsgaschromatographie befindet sich der eine Reaktionspartner innerhalb des Gaschromatographen

\* WLD = Wärmeleitfähigkeitsdetektor.

und der zweite wird eingegeben. Man kann nun auch den Einspritzblock selbst als "Mikroreaktor" betrachten, in welchen man ein Gemisch zweier Substanzen eingibt und durch die dort herrschende erhöhte Temperatur zur Reaktion bringt. Über derartige Versuche ist noch wenig bekannt. So fanden Anders und Mannering<sup>13</sup> bei der quantitativen Analyse von Steroiden und Alkaloiden, dass beim Einspritzen eines Gemisches aus Alkaloid (bzw. Steroid), Essigsäureanhydrid und Äthylacetat in der Säule bzw. am Anfang der Säule eine Esterbildung erfolgt. Diese Esterbildung tritt auch dann auf, wenn man das Essigsäureanhydrid erst kurz nach der Eingabe der Alkaloidlösung einspritzt, was beweist, dass die Esterbildung in der Säule erfolgt. Morris *et al.*<sup>3</sup> berichteten über Isomerisierung im Einspritzblock bei der Analyse von Estern mit konjugierten Doppelbindungen, während Bunbury und Osyany<sup>14</sup> die Bildung von Hydrochinon, Desoxybenzoin und Benzol aus Benzoin und Chinon unter dem Einfluss der erhöhten Temperatur in der Säule und der katalytischen Aktivität der Säulenfüllung feststellten. Langer *et al.*<sup>15</sup> befassten sich mit der Bildung von Cyclopentadien aus Dicyclopentadien und von Formaldehyd aus Trioxan durch thermischen Abbau in der gaschromatographischen Säule.

Wir zeigen an mehreren Beispielen, dass es möglich ist, Reaktionsgaschromatographie auch so durchzuführen, dass beide Reaktionspartner in den Gaschromatographen eingegeben und im Einspritzblock zur Reaktion gebracht werden können. Auf diese Weise kann man die Reaktionsgaschromatographie zur raschen Abschätzung von Reaktionsparametern heranziehen. Man stellt ein Gemisch zweier Reaktanten her (eventuell mit Zusatz eines Katalysators), die bei Zimmertemperatur nicht miteinander reagieren, injiziert eine Probe davon in den Gaschromatographen und stellt mit Hilfe einer geeigneten Säule fest, ob unter den gewählten Bedingungen (Temperatur und Verweilzeit im Einspritzblock) eine Reaktion eingetreten ist und welche Produkte sich gebildet haben. Diese Verfahrensweise bietet bei der Untersuchung chemischer Reaktionen folgende praktische Vorteile: (1) Das Reaktionsprodukt wird in der Säule von den Reaktanten getrennt und sämtliche Komponenten können leicht quantitativ bestimmt werden (Reaktion und Auftrennung in einem Verfahrensschritt). (2) Zur Durchführung der Versuche genügen äusserst geringe Mengen an Einsatzstoffen, was insbesondere bei der Untersuchung neuer Reaktionen (eventuell mit teuren Reaktanten) ein Vorteil ist. (3) Folgende Reaktionsparameter können variiert werden: Temperatur, Verweilzeit, Molverhältnis der Reaktanten, Art und Menge des Katalysators, Art des Lösungsmittels und Verdünnung, wobei Temperatur und Verweilzeit besonders leicht durch Änderung der Einstellungen am Gaschromatographen geändert werden können. (4) Die Versuche können in jedem handelsüblichen Gaschromatographen ohne vorherigen komplizierten Umbau durchgeführt werden. (5) Nebenreaktionen oder Folgereaktionen mit dem Reaktionsprodukt werden durch die rasche Trennung ausgeschaltet. Sonstige Nebenreaktionen können auf Grund des Gaschromatogrammes leicht festgestellt und verfolgt werden. Bei den hier durchgeführten Versuchen zeigte sich, dass nahezu keine Nebenreaktionen auftreten, wahrscheinlich durch die rasche Trennung von Reaktanten und Reaktionsprodukt.

#### EXPERIMENTELLER TEIL

Sämtliche Versuche wurden auf einem Gaschromatographen der Fa. Perkin-

Elmer Modell 900 durchgeführt. Zur Auftrennung der acylierten Amine wurde eine 1.8 m lange Stahlsäule, die mit 4% OV-17 auf Chromosorb G, AW-DMCS, 80-100 mesh, gefüllt war, verwendet. Die Temperatur des Säulenofens war für Anilin und *p*-Toluidin 120°/8° pro min/260° und für  $\beta$ -Naphthylamin, Carbazol und Diphenylamin 160°/8° pro min/260°. Das Trägergas war Stickstoff, 40 ml/min. Detektion fand statt mit einem Flammenionisationsdetektor.

Die Auftrennung der Carbonsäuredimethylamide gelang auf einer 0.9 m langen Stahlsäule mit 2% Dexsil 300 GC auf Chromosorb W, AW-DMCS, 80-100 mesh. Die Temperatur war 120°/8° pro min/300°.

Die Auswertung der Chromatogramme erfolgte mit Hilfe des Integrators D 26 der Fa. Perkin-Elmer.

Eine Verlängerung der Verweilzeit der Reaktanten im Einspritzblock um ca. 10% konnte mit Hilfe eines Quarzwollepfropfens als Strömungswiderstand erreicht werden.

## ERGEBNISSE

### *Carbonsäuredimethylamide aus Dimethylformamid und Carbonsäuren*

In einer unserer früheren Arbeiten<sup>16</sup> haben wir die Bildung von Carbonsäuredimethylamiden aus der freien Säure durch Reaktion mit Dimethylformamid (DMF) in Gegenwart von P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> im präparativen Masstab beschrieben. Es hatte sich gezeigt, dass bei einigen Carbonsäuren, wie 4-Nitrobenzoesäure oder Zimtsäure, die gewünschte Umsetzung nur unter Druck erzielt werden kann. So wurde 4-Nitrobenzoesäuredimethylamid in 52%iger Ausbeute bei 185° und 80 atü während einer Reaktionsdauer von 10 h erhalten. Das Zimtsäuredimethylamid erfordert 210° und 100 atü während 10 h, um eine 51%iger Ausbeute zu erzielen. Wegen der aufwendigen Autoklavenversuche haben wir nach einem raschen und einfachen Weg zur Abschätzung der notwendigen Reaktionsparameter gesucht.

Gemäss der Originalvorschrift<sup>17</sup> wurde ein Gemisch von 0.3 Mol Carbonsäure, 0.15 Mol P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> und 200 ml DMF hergestellt und Proben davon bei verschiedenen

TABELLE I

GASCHROMATOGRAPHISCHE AUSBEUTEN AN CARBONSÄUREDIMETHYLAMIDEN AUS CARBONSÄURE, DMF UND P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> IN ABHÄNGIGKEIT VON DER EINSPRITZBLOCKTEMPERATUR UND VERWEILZEIT

Ausgangssäure	Einspritzblocktemperatur (°C)	Umsatz zum Carbonsäuredimethylamid (%)	
		Ohne Strömungswiderstand	Mit Strömungswiderstand
4-Nitrobenzoesäure	200	0	0
	250	0.4	1.0
	300	9.9	33
	350	24.7	36
	370	31.4	—
Zimtsäure	200	0.12	0.80
	250	0.8	3.1
	300	4.7	5.7
	350	9.3	21.7

Einspritzblocktemperaturen chromatographiert. In Tabelle I sind die dabei erhaltenen Ergebnisse zusammengestellt. Bei der 4-Nitrobenzoesäure war bei einer Einspritzblocktemperatur von 200° noch keine Umsetzung nachweisbar; erst ab 250° ist ein Dimethylamid vorzufinden. Dies ist auch ein Beweis dafür, dass die Reaktion im Einspritzblock und nicht erst in der Säule abläuft. Ab 300° tritt bereits bei relativ kurzer Verweilzeit im Einspritzblock ein beträchtlicher Umsatz auf, der sich durch Einbau eines Strömungswiderstandes und der damit verbundenen Erhöhung der Verweilzeit noch steigern lässt. Bei Zimtsäure tritt bereits bei 200° ein geringer Umsatz ein. Die Umsätze bei höheren Temperaturen sind jedoch geringer als mit 4-Nitrobenzoesäure, was eine Parallele zu den präparativen Versuchen darstellt, bei denen zur Reaktion der Zimtsäure schärfere Bedingungen zur Erzielung gleicher Ausbeuten notwendig waren.

### *N*-Acylierungen

Auch dieser Reaktionstyp eignet sich gut, um eine Abschätzung der Reaktionsparameter durch Verwendung des Gaschromatographen als Reaktions- und Analysenapparatur in einem zu erzielen. Die Acetylierung von Aminen wurde mit Essigsäure ohne Katalysator, in Gegenwart von  $\text{PCl}_3$  (Tabelle II) und nur mit Essig-

TABELLE II

### ACETYLIERUNG VERSCHIEDENER AMINE MIT ESSIGSÄURE IM GASCHROMATOGRAPHEN

Amin	Molverhältnis Amin: Essigsäure	$\text{PCl}_3^*$ (mol)	Ausbeute Acetylierungsprodukt (%)**								
			250°***		300°		330°		370°		
			a	h	a	h	a	h	a	h	
Anilin	1:1	—	—	—	—	—	—	—	—	0.16	0.24
	1:5	—	—	—	—	—	—	—	—	0.44	0.90
	1:1	0.1	0.66	1.55	0.99	2.00	1.05	3.50	1.10	6.63	
	1:1	0.5	6.99	9.36	7.29	10.5	9.39	12.0	9.78	14.5	
4-Toluidin	1:1	—	—	—	—	—	—	—	—	0.15	0.26
	1:5	—	—	—	—	—	—	—	—	0.47	0.71
	1:1	0.1	0.48	1.35	1.00	2.01	1.15	3.22	1.26	4.14	
	1:1	0.5	6.71	9.08	7.35	10.6	9.19	13.0	10.0	15.0	
2-Naphthylamin	1:1	—	—	—	—	—	—	—	—	0.20	0.30
	1:5	—	—	—	—	—	—	—	—	0.50	0.88
	1:1	0.1	0.67	0.93	0.78	1.72	0.98	2.53	1.02	3.20	
	1:1	0.5	4.98	9.15	5.47	10.4	6.74	12.7	8.12	14.2	
Diphenylamin	1:1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1:5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1:1	0.1	—	0.17	—	0.31	0.11	0.80	0.15	1.91	
	1:1	0.5	2.48	7.50	2.76	7.96	3.36	8.62	3.79	10.0	
Carbazol	1:1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1:5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1:1	0.1	—	—	—	0.69	—	0.95	—	2.14	
	1:1	0.5	0.20	3.07	0.52	6.27	1.37	8.00	2.26	11.13	

\*  $\text{PCl}_3$  als Katalysator.

\*\* Ausbeute an acetyliertem Amin bei (a) normaler und (h) verlängerter Verweilzeit.

\*\*\* Temperatur im Einlassventil des Gaschromatographen.

säureanhydrid (Tabelle III) untersucht. Folgende Amine wurden ausgewählt: Anilin, 4-Toluidin, 2-Naphthylamin, Diphenylamin und Carbazol. Dabei wurden die Amine mit Essigsäure im Molverhältnis 1:1 oder 1:5 vermischt und in Benzol gelöst. Zur Ermittlung der Wirksamkeit eines Zusatzes von  $\text{PCl}_3$  als saurer Katalysator wurden die Reaktionspartner im Molverhältnis Amin: Essigsäure: $\text{PCl}_3 = 1:1:0.1$  bzw.  $1:1:0.5$ , gelöst in Benzol, untersucht.

Die Acetylierung mit Essigsäure ohne Katalysator zeigte, dass unter gleichen Bedingungen im Einlassteil annähernd gleiche Ausbeuten an N-Acetylderivaten von Anilin, 4-Toluidin und 2-Naphthylamin erhalten werden, während sich Diphenylamin und Carbazol unter diesen Bedingungen nicht acetylieren lassen. Dies steht im Einklang mit den präparativen Darstellungsmethoden der betreffenden N-Acetyl-derivate: Sowohl Anilin als auch 4-Toluidin und 2-Naphthylamin lassen sich mit Essigsäure in Benzol oder Toluol durch mehrstündiges Kochen acetylieren. Dagegen ist beim Diphenylamin und Carbazol eine Acetylierung mit Essigsäure ohne Katalysator nicht möglich.

Ein Zusatz von  $\text{PCl}_3$  führt in allen Fällen, wie Tabelle II zeigt, zu einer Erhöhung der Ausbeute an N-Acetylderivat. Mit Hilfe dieses sauren Katalysators ist nun auch eine Acetylierung von Diphenylamin und Carbazol möglich, allerdings mit geringeren Ausbeuten.

Mit Essigsäureanhydrid erfolgt bei Anilin, 4-Toluidin und 2-Naphthylamin wie erwartet eine Acetylierung schon bei Raumtemperatur.

Die Ergebnisse für die schwer zu acetylierenden Amine, Diphenylamin und Carbazol, sind in Tabelle III zusammengestellt. Auch hier besteht eine Übereinstimmung mit den präparativen Methoden: Diphenylamin lässt sich mit Essigsäureanhydrid nur durch mehrstündiges Kochen in Benzol oder Xylol acetylieren, während zur Herstellung von N-Acetylcarbazol siebenstündiges Erhitzen von Carbazol und Essigsäureanhydrid auf  $260\text{--}270^\circ$  erforderlich ist. Dementsprechend sind auch bei der Reaktion im Einspritzblock die Ausbeuten viel geringer als bei Diphenylamin.

TABELLE III

## ACETYLIERUNG VON DIPHENYLAMIN UND CARBAZOL MIT ESSIGSÄUREANHYDRID IM GASCHROMATOGRAPHEN\*

Amin	Verweilzeit**	Ausbeute Acetylierungsprodukte (%)			
		250°	300°	330°	370°
Diphenylamin	a	—	0.40	1.23	2.10
	h	2.12	4.03	5.83	7.07
Carbazol	a	—	0.35	0.68	1.10
	h	0.15	0.55	1.04	1.65

\* Mit einem Überschuss an Essigsäureanhydrid.

\*\* Verweilzeit des Reaktionsgemisches im Einspritzblock: a = normal; h = verlängert.

## SCHLUSSFOLGERUNGEN

Mit der beschriebenen Reaktionsgaschromatographie kann ein rascher Überblick über die günstigsten Reaktionsbedingungen gewonnen werden, bzw. ob über-

haupt eine Umsetzung eintritt. Allerdings kann wegen der geringen Verweilzeit im Einspritzblock ein negatives Ergebnis der reaktionsgaschromatographischen Untersuchung noch nicht ausschliessen, dass bei längerer Hitzeeinwirkung nicht doch noch eine Reaktion eintritt. Es ist ferner denkbar, dass diese Methode als Modell für eine präparative kontinuierliche Durchführung gewisser Reaktionen dienen kann, wenn man die Verhältnisse im Einspritzblock in einer grösseren Apparatur simuliert.

Die Brauchbarkeit der Reaktionschromatographie soll nun in einer weiteren Arbeit, an geeigneten, bisher noch nicht untersuchten Reaktionstypen, eingehend festgestellt werden.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Bei der in dieser Arbeit beschriebenen Reaktionsgaschromatographie wird der Einspritzblock als Mikroreaktor betrachtet, in dem sich die Reaktionspartner umsetzen und anschliessend in den Säulen getrennt und analysiert werden. Diese Methode erlaubt eine rasche Abschätzung von Reaktionsparametern, wobei derartige Versuche in jedem handelsüblichen Gaschromatographen ohne Umbau durchgeführt werden können. Auf Grund der verschiedenen Ausbeuten bei Variation von Molverhältnis, Art und Menge des Katalysators, Art des Lösungsmittels und Verdünnung, Temperatur und Verweilzeit im Einspritzblock, kann ein rascher Überblick über die günstigsten Reaktionsbedingungen gewonnen werden, bzw. ob überhaupt eine Umsetzung eintritt.

#### LITERATUR

- 1 M. Berozza und R. A. Coad, *J. Gas Chromatogr.*, 4 (1966) 199.
- 2 D. D. Philipps, G. E. Pollard und S. B. Soloway, *J. Agr. Food Chem.*, 10 (1962) 217.
- 3 L. J. Morris, R. T. Holmann und K. Fontell, *J. Lipid. Res.*, 1 (1960) 412.
- 4 E. Michel und C. Treyanowski, *C.R. Acad. Sci., Paris*, 260 (1965) 1434.
- 5 F. W. Hoover, O. W. Webster und C. T. Hardy, *J. Org. Chem.*, 26 (1961) 2234.
- 6 R. L. Kenney und G. S. Fisher, *J. Gas Chromatogr.*, 1, No. 8 (1963) 19.
- 7 S. Hayashi, K. Yano, N. Yokohama und T. Matsura, *Nippon Kagaku Zasshi*, 85 (1964) 550; *C.A.* 63 (1965) 3004a.
- 8 J. C. Nigam und L. Levi, *J. Org. Chem.*, 30 (1965) 653.
- 9 S. H. Langer, J. Y. Yurchak und C. S. Shaugnessy, *Anal. Chem.*, 40 (1968) 1747.
- 10 S. H. Langer, J. Y. Yurchak und J. E. Patton, *Ind. Eng. Chem.*, 61, No. 4 (1969) 11.
- 11 E. Gil-Av und Y. Herzber-Minzly, *Proc. Chem. Soc.*, (1961) 316.
- 12 G. M. Schwab und A. M. Watson, *J. Catal.*, 4 (1965) 570.
- 13 M. W. Anders und G. J. Mannering, *Anal. Chem.*, 34 (1962) 733.
- 14 D. L. Bunbury und M. S. Osyany, *J. Chromatogr.*, 14 (1964) 98.
- 15 S. H. Langer, J. E. Patton und J. Coca, *Chem. Ind. (London)*, 1 (1970) 1346.
- 16 H. Schindlbauer, *Monatshefte*, 99 (1968) 1799.
- 17 H. Schindlbauer, *Monatshefte*, 100 (1969) 1583.