

Der Fluss ist das Ding ... oder ist er es? Ein Vergleich homogener Reaktionen in Reaktionskolben und Durchflussreaktoren**

Fernando E. Valera, Michela Quaranta, Antonio Moran, John Blacker,*
Alan Armstrong,* João T. Cabral* und Donna G. Blackmond*

Mikroreaktoren · Organokatalyse · Reaktionskinetik ·
Reaktionsmechanismen

Mikroelektromechanische Systeme, die die Ausführung chemischer Reaktionen unter kontinuierlichem Fluss ermöglichen, finden seit etwa zehn Jahren ein zunehmendes Interesse in der organischen Synthesechemie, nachdem die Anwendung solcher Systeme in der Miniaturanalyse (μ -TAS) demonstriert worden war.^[2] Die Mikroreaktortechnologie bietet viele attraktive Merkmale, die ausführlich diskutiert und in Übersichtsartikeln behandelt wurden.^[3] Mikroreaktoren ermöglichen sehr wirksame Mischvorgänge und einen guten Wärmetransfer bei hoch exothermen Reaktionen, letzteres dank des gegenüber herkömmlichen Reaktoren erheblich größeren Oberfläche-Volumen-Verhältnisses. Ein oft genannter Vorzug bei der Synthese komplexer, pharmazeutisch interessanter Moleküle ist die Möglichkeit, Reaktionen unter streng kontrollierten Bedingungen auf sehr kleiner Skala durchführen zu können. In Bezug auf die Prozessentwicklung bei Wirkstoffsynthesen wurden eindrucksvolle Fortschritte erzielt, die dem Ziel galten, die herkömmlichen

„Flaschenhälse“ bei der Produktaufbereitung und -reinigung zu umgehen; Beispiele hierfür sind die serielle Abfolge multipler Reaktionsstufen unter Durchflussbedingungen oder die Kombination von Immobilisierungsreaktionen mit serieller Prozessierung.^[4,5]

Über diese Entwicklungen hinaus wurden allgemeine und recht pauschale Behauptungen aufgestellt, dass Mikroreaktorsysteme organische Reaktionen beschleunigen können und dass routinemäßig niedrigere Katalysatorbeladungen und höhere Ausbeuten als bei Reaktionen in normalen Reaktionskolben möglich sind. Trotz dieser potenziellen Vorteile gibt es weit weniger Beispiele für die erfolgreiche Implementierung von Mikrodurchflussreaktoren, als diese Berichte glauben lassen. Stillschweigend wird impliziert, dass es nur eine Frage der Zeit sei, bis Mikrodurchflussreaktoren zur dominierenden Technik in der Laborpraxis werden – ob nun für die Grundlagenforschung oder in praktischen Anwendungen komplexer organischer Reaktionen – und die klassische Reaktionsführung im Reaktionskolben bald ein Überbleibsel vergangener Zeit sein wird. Es scheint daher lohnend, die einer solchen Perspektive zugrundeliegenden Annahmen genauer zu untersuchen und einen kritischen Vergleich zwischen der Reaktionsführung im Kolben und im Durchflussreaktor anzustellen.

Der Hinweis ist wichtig, dass wir unsere Diskussion auf einphasige, homogene Reaktionen beschränken. Mehrphasige Reaktionssysteme – einschließlich Tröpfchen- und Grenzflächenströmungssysteme^[6,7] sowie Systeme, die sich die Reaktorwände zur Immobilisierung von Reagentien oder Katalysatoren zu Nutze machen^[4,8] – sowie ultraschnelle, diffusionskontrollierte Reaktionen sind von unserer Betrachtung ausgenommen. Aber auch mit dieser Einschränkung stehen immer noch genügend Beispiele von übergangsmetallkatalysierten und organokatalytischen Umwandlungen zur Verfügung, die einen beträchtlichen Teil der in akademischen und pharmazeutischen Laboratorien erforschten Reaktionen ausmachen. Anhand der fundamentalen Prinzipien der physikalisch-organischen Chemie, der Thermochemie und von Transportphänomenen zeigen wir für viele dieser Fälle auf, dass Mikroströmungsbedingungen keinen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit, Produkt-

[*] F. E. Valera, Dr. J. T. Cabral, Prof. D. G. Blackmond^[+]
Department of Chemical Engineering & Chemical Technology
Imperial College, London, SW7 2AZ (Großbritannien)
Fax: (+44) 20-7594-8504
E-Mail: d.blackmond@imperial.ac.uk
j.cabral@imperial.ac.uk

M. Quaranta, Dr. A. Moran, Prof. A. Armstrong
Department of Chemistry, Imperial College
London, SW7 2AZ (Großbritannien)
E-Mail: a.armstrong@imperial.ac.uk

Prof. J. Blacker
School of Chemistry, University of Leeds
Leeds, LS2 9JT (Großbritannien)
E-Mail: j.blacker@leeds.ac.uk

[+] Derzeitige Adresse: Department of Chemistry, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA 92037 (USA)

[**] Wir danken dem EPSRC und den Merck Research Laboratories sowie Adam Zarth und Alexa Sabedra für experimentelle Vorarbeiten. A.M. dankt für ein Stipendium der Fundación Ramón Areces (Spanien). D.G.B. ist Träger eines Royal Society Wolfson Research Merit Award. Bezüglich der Ansspielung auf Shakespeares Hamlet im Titel des Essays siehe Lit. [1].

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200906095> zu finden.

selektivität, erforderliche Katalysatormenge oder Ausbeute haben sollten. Wir stellen einen einfachen Satz von Kriterien bereit, mit denen sich abschätzen lässt, ob für einen bestimmten Fall die Verwendung einer Mikrodurchflussapparatur Vorteile bietet.

Reaktordesign: eine kurze Einführung

Mikrofluidreaktoren, bekannt als Lab-on-a-Chip-Syste me, sind dreidimensionale Bauelemente bestehend aus Glas, Quarz, Polymeren oder Metallen. Sie enthalten Mikrokanäle, durch die Flüssigkeiten durch Druck, elektrokinetisch oder strömungsgtrieben gepumpt werden. Typische Abmessungen liegen in der Größenordnung von Mikrometern für den Kanaldurchmesser, Metern für die Reaktorlänge und Millilitern für das Gesamtreaktorvolumen. In Abbildung 1 sind

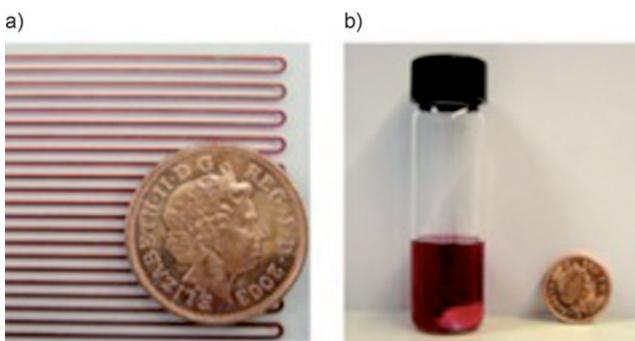


Abbildung 1. a) Ein typischer Mikrofluidreaktor für Reaktionen unter Durchflussbedingungen; b) Schraubdeckelgläschen mit Magnetrührfisch für Reaktionen im Batch-Betrieb.

ein Chip-basierter Durchflussreaktor und ein tpyischer Batch-Reaktor in Form eines Schraubdeckelgläschen mit Magnetrührfisch gegenübergestellt.

Ein Mikrodurchflussreaktor wird normalerweise so betrieben, dass sich eine Kolbenströmung einstellt, wodurch die Vermischung in Flussrichtung minimiert wird. Wenn wir ein kleines Volumen einer Reaktionslösung betrachten, das durch den Reaktorkanal fließt, so findet die Reaktion innerhalb dieses kleinen Volumens statt, und dies unabhängig vom Volumen davor oder dahinter. Wenn die Vermischung in radialer Richtung schnell ist (was in einphasigen Mikrokanalreaktoren typischerweise der Fall ist), so können wir uns jeden aufeinanderfolgenden Querschnitt durch das Reaktorvolumen als separaten, dünnen, gut gerührten Reaktor vorstellen, der von dem kleinen Rührreaktor dahinter gespeist wird und seinerseits den kleinen Rührreaktor davor speist.

In Abbildung 2 ist diese Beschreibung eines Mikroreaktors mit der eines Reaktionskolbens für eine Reaktion erster Ordnung verglichen. Im Reaktionskolben klingt die Konzentration des Reaktanten exponentiell mit der Zeit ab. In einem Mikrofluidsystem mit einer konstanten Durchflusgeschwindigkeit klingt die Konzentration des Reaktanten exponentiell mit der zurückgelegten Entfernung im Reaktor ab. Also ist der Parameter Zeit in einem Reaktionskolben gleichzusetzen mit dem Parameter Entfernung in einem

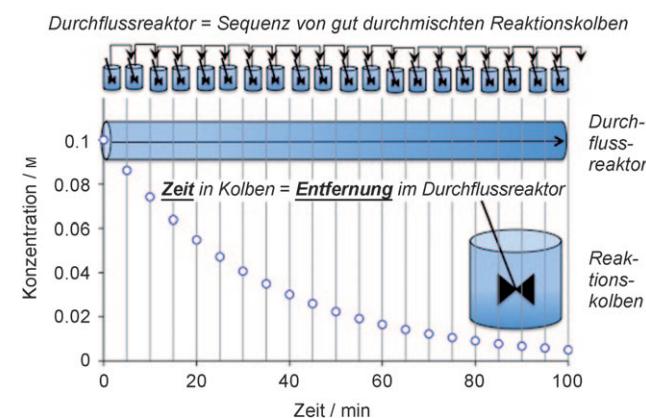


Abbildung 2. Auftragungen der Reaktantkonzentration gegen die Zeit (Reaktionskolben) oder die Entfernung (Durchflussreaktor) für eine einfache Reaktion erster Ordnung unter homogenen Bedingungen mit guter Durchmischung.

Durchflussreaktor. Mit diesem Vergleich im Hinterkopf wollen wir nun einige der wiederholt genannten Vorteile von Mikrodurchflussreaktoren gegenüber Reaktionskolben unter die Lupe nehmen, insbesondere für den Fall einer einphasigen homogenen katalytischen Reaktion.

Mischen

Es wird oft behauptet, dass Mikrofluidsysteme für eine bessere Durchmischung als im Reaktionskolben sorgen. Um das Verhalten von Reaktionen in einem Mikrofluidsystem zu verstehen, müssen wir betrachten, wie die Reaktantmoleküle anfänglich miteinander in Kontakt kommen und wie sie sich bei ihrem Fluss durch den Reaktorkanal vermischen. Viele Mikrodurchflussapparaturen enthalten noch vor dem Reaktoreinlass eine speziell konstruierte Vermischungszone, die für eine schnelle Durchmischung der getrennten Reaktantströme sorgt.^[5b,c] Im Anschluss an die Mischungszone werden die Flussgeschwindigkeiten in Mikroreaktoren normalerweise so kontrolliert, dass eine laminare Strömung entsteht, in der die weitere Durchmischung von Molekülen nur noch durch Diffusion stattfindet.^[7,9] Dies ist ein Charakteristikum, das als ein Vorzug von Mikrodurchflussreaktoren gegenüber normalen Rundkolben genannt worden ist. Unsere Aufgabe ist es, eine vergleichende Bewertung solcher vorab durchmischter homogener Reaktionsströme bei laminarer Strömung in Mikrofluidkanälen und von Lösungen ähnlicher Konzentration in Reaktionskolben anzustellen. Eine einfache Berechnung (siehe Hintergrundinformationen) vergleicht die molekulare Diffusion in einem Mikrofluidkanal mit der Diffusion in einem Reaktionskolben, und tatsächlich ist das Ergebnis verblüffend: Während ein Molekül im Zentrum eines typischen Mikrofluidkanals (z.B. dem in Abbildung 1a gezeigten) die Kanalwand in wenigen Sekunden erreichen kann, benötigt das gleiche Molekül in der Mitte eines Schraubdeckelgläschen (z. B. dem in Abbildung 1b gezeigten) mehrere Stunden, um bis zur Wand zu gelangen! Können wir sicher sein, dass uns diese Berechnung die große Überlegenheit des Mikrodurchflussreaktors hinsichtlich der Durchmischung von Reaktionslösungen bestätigt?

Eine genauere Betrachtung offenbart den fundamentalen Irrtum dieser Argumentation: Die Zeit, die ein Molekül benötigt, um seinen Weg hin zur Reaktorwand zu bewältigen, ist völlig irrelevant, solange die Wand nicht in irgendeiner Form an der Reaktion beteiligt ist (so wie es bei immobilisierten Reagentien oder Katalysatoren der Fall wäre). In einer homogenen Lösung treibt die Diffusion ein Molekül stets in der gleichen Zeit um die gleiche Strecke voran, gleichgültig in welchem Reaktionsgefäß sich das Molekül befindet.^[10] Betrachten wir als ein Beispiel die Reaktion **A** + **B** → **C**, wobei **A** und **B** bei den typischen Konzentrationen organischer Reaktionen vollständig löslich sein sollen. In einem solchen Fall machen Lösungsmittelmoleküle mehr als 90% des Reaktorinhalts aus. Jegliche Dichte- oder Viskositätsunterschiede zwischen **A**, **B** und **C**, die meist ohnehin klein sein werden, sind für das Gesamtsystem zu vernachlässigen. Schon gelindes Rühren in einem Reaktionskolben stellt binnen Sekunden eine homogene Lösung her, wie durch Zugabe eines Farbstoffs zur gerührten Lösung leicht demonstriert werden kann (was wir für die Photographie in Abbildung 1b auch getan haben). Die Konzentrationen von **A**, **B** und **C** sind zu jedem beliebigen Zeitpunkt an jedem Ort des Schraubdeckelgläschen identisch. Es sind diese Konzentrationen, die bestimmen, wie weit und wie lange ein Molekül mittels der molekularen Diffusion wandern muss, um auf einen geeigneten Reaktionspartner zu treffen. Dies ist der eigentlich relevante Prozess, den es zu betrachten gilt, wenn ein Reaktionsverhalten, gleich ob im Reaktionskolben oder im Durchflussreaktor, verstanden werden soll. Die Zeit und Entfernung zur Reaktorwand haben für eine Reaktion in homogener Lösung, ob nun in einem Mikrokanal oder Kolben, keinerlei Bedeutung.

In der organischen Chemie herrscht eine gewisse Konfusion über die Natur und Relevanz der verschiedenen Arten von Mischvorgängen. Nicht wenige Chemiker haben frustrierende Erfahrungen mit mischungskontrollierten Reaktionen gemacht, und die Abhängigkeit von Reaktivitäten und Selektivitäten vom Mischvorgang ist ausführlich untersucht worden.^[9] Bekannteste Beispiele sind Prozesse, die nicht von der molekularen Diffusion, sondern von einer makroskopischen Durchmischung bestimmt werden (z.B. Gas-flüssig-Massetransfer bei Hydrierungen; Polymerisationen, bei denen die Reaktanten und Produkte stark unterschiedliche Viskositäten haben). Es muss darauf hingewiesen werden, dass solche Reaktionen in einem Mikrofluidkanal bei laminarer Strömung genauso problematisch sind wie in einem Reaktionskolben mit Rührer. Die Frage, die wir hier untersuchen, betrifft die Rolle des Mischvorgangs in Reaktionssystemen, bei denen die molekulare Diffusion der vorherrschende Durchmischungsmechanismus ist.

Eine chemische Reaktion ist mischungskontrolliert, wenn ihre Halbwertsdauer maximal in der Größenordnung des relevanten Mischvorgangs liegt. Eine einfache Berechnung deckt auf, dass für den Fall, dass der relevante Durchmischungsmechanismus die molekulare Diffusion ist, die chemische Reaktion nur dann einen Einfluss erfährt, wenn ihre Halbwertsdauer weniger als ein Billionstel einer Sekunde beträgt. Unsere hiesige Diskussion konzentriert sich auf homogene Reaktionen, die mit Halbwertsdauern in der Grö-

ßenordnung von Minuten bis Stunden ablaufen und bei denen von Beginn an eine gute Durchmischung vorliegt. In diesen Fällen können wir folgern, dass die molekulare Diffusion in einem Mikrokanal keinerlei Vorteile gegenüber der molekularen Diffusion in einem Reaktionskolben bietet. Tatsächlich stützen wir uns intuitiv auf diese Schlussfolgerung, wann immer wir homogene Reaktionen durch NMR-Spektroskopie in einem NMR-Röhrchen verfolgen.

Wärmetransfer

Aus der obigen Diskussion haben wir gelernt, dass die Behauptung, Mikrodurchflussbedingungen brächten bessere Ergebnisse, für den Fall einer Reaktion in homogener Lösung nicht gerechtfertigt ist. Was aber ist mit dem Wärmetransfer? In einer homogenen Lösung, in der sich die Reaktionspartner allein durch die Wirkung der molekularen Diffusion begegnen, kann die Wärmedissipation relativ langsam vonstatten gehen, und dies könnte bei einer stark exothermen Reaktion ein wichtiger Aspekt sein. Die Reaktionswärme wird sich dabei einheitlich über das Reaktorvolumen verteilen, es werden also keine heißen Heterogenitäten („Hot-Spots“) auftreten. Allerdings kann die Geschwindigkeit, mit der Wärme aus dem Reaktionsgemisch abgeführt wird, je nach Reaktortyp verschieden sein. Hier könnten Mikrodurchflussystemen mit ihrem großen Oberfläche-Volumen-Verhältnis besser geeignet sein, um Reaktionen unter kontrollierten isothermen Bedingungen durchzuführen. Das Argument wurde vorgebracht, dass Reaktionen in Mikrodurchflussreaktoren bei höheren Temperaturen als in Reaktionskolben ausgeführt werden können, weil sich ein besseres Temperaturprofil aufrechterhalten ließe. Ein kürzlich erschienener Bericht über eine mehrstufige Durchflusssynthese von Ibuprofen, die eine Sequenz von mehreren schnellen, exothermen Reaktionen umfasst, zeigt eindrucksvoll, wie eine große Oberfläche zum Wärmetransfer in Mikrodurchflusssystemen ausgenutzt werden kann.^[5a] Können wir einen Weg finden, um dieses Argument quantitativ auf seine Allgemeingültigkeit hin zu prüfen?

In der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung spielt die Untersuchung von Temperaturprofilen eine wichtige Rolle innerhalb der Prozesssicherheitsanalyse, und eine Reihe von einfachen Rechnungen wurde entwickelt, um die Wärmetransferekapazität von Labor- und Technikumsanlagen zu ermitteln.^[11] Die Charakterisierung sämtlicher Reaktionen durch einen als adiabatischer Temperaturanstieg ΔT_{ad} bekannten Parameter [Gl. (1)] ist Bestandteil jedes Arzneistoffentwicklungsprogramms.

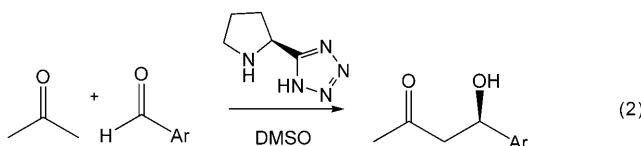
$$\Delta T_{ad} = \frac{\Delta H_{net}}{m_{total} C_{p,r}} \quad (1)$$

ΔH_{net} ist die freigesetzte Nettowärme (in J), m_{total} die Gesamtstoffmenge des Reaktorinhalts und $C_{p,r}$ die mittlere Wärme Kapazität des Reaktorinhalts (in $J\text{mol}^{-1}\text{K}^{-1}$). Der adiabatische Temperaturanstieg charakterisiert einen Batch-Reaktor unter „Worst-Case“-Bedingungen: Wenn die Kühlfähigkeit vollständig verloren ginge und die gesamte Reak-

tionswärme deshalb im Reaktor verbliebe, auf welchen Wert würde die Temperatur des Reaktorinhalts maximal steigen? Die Kenntnis dieses Werts ist hilfreich, um die möglichen Folgen einer „durchgehenden“ Reaktion abzuschätzen, z.B. um das Einsetzen unerwünschter Nebenreaktionen vorauszusehen oder den Druckaufbau im Reaktor zu berechnen, falls die Temperatur den Siedepunkt des Lösungsmittels erreicht.

Ein Beispiel aus der Organokatalyse

Auch wenn wir nicht unmittelbar mit der Konstruktion von Druckreaktoren für Worst-Case-Bedingungen befassst sind, so können wir das Rechenverfahren doch nutzen, um den adiabatischen Temperaturanstieg für eine Reaktion in einem Laborkolben mit schlechtem Wärmetransfer zu ermitteln. Damit können wir dann abschätzen, ob eine bestimmte Reaktion vom verbesserten Wärmetransfer bei Mikrodurchflussbedingungen profitieren würde. Als Fallbeispiel dient uns eine kürzlich erschienene Arbeit von Seeberger und Odedra.^[12] Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass organokatalytische Aldol- [Gl. (2)] und Mannich-Reaktionen in Mikrodurchflussreaktoren bei höheren Temperaturen und mit niedrigeren Katalysatorbeladungen ausgeführt werden können als in Rundkolben, da in ersterem Fall ein besseres Temperaturprofil aufrechterhalten wird.



Die thermochemischen Parameter der Aldolreaktion in Gleichung (2) sind leicht erhältlich. Die Reaktion zeigt eine thermodynamische Reaktionswärme von ungefähr 50 kJ mol^{-1} . Ein Reaktionsgemisch aus Dimethylsulfoxid (DMSO) und Aceton im Verhältnis 1:1, wie es in der genannten Studie eingesetzt wurde, hat eine mittlere Wärmekapazität von ca. $139 \text{ J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$. Zur Einspeisung in den Mikroreaktor wurden Lösungen von DMSO/Aceton und 0.1M Aldehyd mit einem Gesamtvolumen von 10 mL angesetzt. Mit diesen Angaben können wir ein Worst-Case-Szenario für den hypothetischen Fall berechnen, dass sich das gesamte Volumen in einem Rundkolben befände und die Reaktion adiabatisch abliefe (d.h. ohne Wärmeentzug). Das Ergebnis ist, dass die Reaktortemperatur um höchstens 1.3°C ansteigen würde (siehe die Hintergrundinformationen). Im allerschlimmsten Fall würde die Aldolreaktion in Gleichung (2), die bei 60°C ausgeführt wird, einen Temperaturanstieg auf 61.3°C erfahren. Zudem würde schon leichten Röhren einen gewissen Wärmetransfer erzeugen, sodass die Temperaturabweichung in Wirklichkeit noch geringer ausfallen und möglicherweise kaum messbar sein wird. Mit diesem Resultat fällt es schwer, ein verbessertes Temperaturprofil als signifikanten Vorteil des Durchflussreaktors für die Reaktion in Gleichung (2) auszumachen.

Unsere eigenen Erfahrungen mit organokatalytischen Aldolreaktionen bestätigen diese Folgerung. Wir haben die Reaktion in Gleichung (2) bei der niedrigsten Katalysatorbeladung, die in der Seeberger-Studie verwendet wurde, untersucht. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur und bei 60°C ausgeführt, einmal in einem Schraubdeckelgläschen (ähnlich dem in Abbildung 1b) und einmal in einem Mikrodurchflussreaktor (ähnlich dem in Abbildung 1a). Im Schraubdeckelgläschen wurde der Reaktionsfortschritt durch Kalorimetrie kontinuierlich gemessen und durch Probenahmen überprüft. In der Mikrofluidapparatur wurde der Reaktionsfortschritt durch Probenahme bei unterschiedlichen Verweilzeiten überwacht. Abbildung 3 zeigt, dass die Reak-

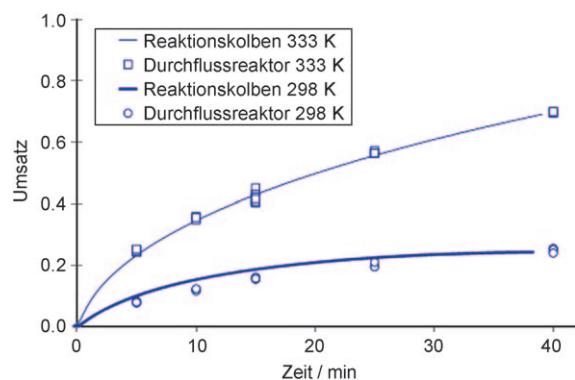


Abbildung 3. Vergleich der fraktionellen Umsätze als Funktion der Zeit für die Aldolreaktion in Gleichung (2) ($\text{Ar} = m\text{-ClC}_6\text{H}_4$, 0.5 M; DMSO/Aceton 1:1 (v/v), 5 Mol-% Tetrazol-Katalysator) bei 25°C und bei 60°C . Die Batch-Reaktionen, die in 5 mL fassenden Schraubdeckelgläschern mit Magnetrührfisch ausgeführt wurden, wurden reaktionskalorimetrisch verfolgt und durch HPLC-Analyse verifiziert (durchgezogene Linien). Die Reaktionen im Mikrodurchflussreaktor wurden durch HPLC-Analyse verfolgt (offene Symbole). Details finden sich in den Hintergrundinformationen. ee des Produkts bei 25°C : $(69 \pm 3)\%$ ee; bei 60°C : $(60 \pm 3)\%$ ee.

tionsgeschwindigkeiten im Schraubdeckelgläschen und im Durchflussreaktor identisch sind. Bei der höheren Reaktionstemperatur wurden höhere Ausbeuten erhalten, der Effekt war jedoch im Schraubdeckelgläschen und im Durchflussreaktor gleich. Erwartungsgemäß nahm der Enantiomerenüberschuss (ee) bei höherer Temperatur geringfügig ab, aber auch hier war der ee im Schraubdeckelgläschen und im Durchflussreaktor bei beiden Temperaturen identisch.

Was veranlasste Seeberger und Odedra zu der Schlussfolgerung, dass die Durchführung dieser Reaktion im Rundkolben und im Durchflussreaktor zu unterschiedlichen Ergebnissen führt? Es könnte sich ganz einfach darum handeln, dass Äpfel mit Birnen verglichen wurden: Die Reaktion im Durchflussreaktor wurde im Arbeitskreis Seeberger bei 60°C durchgeführt, während die Ergebnisse für den Rundkolben aus einer Studie von Arvidsson und Hartikka stammen und bei 25°C erhalten wurden.^[13] Hinzu kommt, dass einer einfachen Endpunktanalyse, d.h. ohne Vorhandensein zeitabhängiger Daten, stets eine gewisse Gefahr innewohnt. Unter Mikrodurchflussbedingungen bei 60°C genügten Seeberger nur 20 min, um die gleiche Ausbeute bei der gleichen Kata-

lysatorbeladung zu erzielen wie Arvidsson nach 40 h bei Raumtemperatur. In der Arvidsson-Studie ist angegeben, dass eine vierfach höhere Katalysatorbeladung erforderlich ist, um bei Umgebungsbedingungen eine ähnliche Ausbeute in einer ähnlichen Reaktionszeit wie bei Seeberger zu erzielen, der diesen Befund dann als Hinweis darauf wertet, dass die Reaktion unter Mikrodurchflussbedingungen bei höheren Temperaturen beschleunigt wird und dass ein Mikrodurchflussreaktor die Verwendung niedrigerer Katalysatorbeladungen erlaubt. Ergebnisse einer Batch-Reaktion bei 25°C wurden mit Ergebnissen einer Reaktion unter Durchflussbedingungen bei 60°C verglichen. Der Haken ist, dass kein direkter Vergleich der Mikrodurchflussreaktion bei gleicher Katalysatorbeladung einmal bei Umgebungstemperatur und einmal bei erhöhten Temperaturen angestellt wurde.

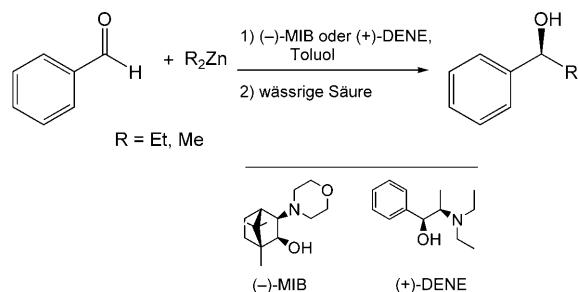
Mithilfe von Daten, die durch zeitliches Verfolgen dieser Reaktion erhältlich sind, lassen sich die Befunde von Arvidsson und Seeberger in Einklang bringen. Die in Abbildung 3 gezeigten Umsatzprofile zeigen, dass die Reaktion bei Umgebungstemperatur sowohl im Reaktionskolben als auch im Durchflussreaktor mit der Zeit extrem langsam wird – weit langsamer jedenfalls, als für eine Reaktionskinetik erster Ordnung zu erwarten wäre. Dies lässt die Vermutung zu, dass die drastischen Unterschiede in den Reaktionszeiten zwischen Arvidssons Raumtemperaturexperiment im Reaktionskolben und Seebergers Experiment bei erhöhten Temperaturen im Mikrodurchflussreaktor auf eine Katalysatordesaktivierung bei niedrigen Temperaturen und nicht etwa auf die Art des Reaktors zurückzuführen ist.^[14] Die Ergebnisse in Abbildung 3 offenbaren, dass die Ausbeuteunterschiede bei hohen und niedrigen Temperaturen nicht mit der Anwendung von Durchflussbedingungen zusammenhängen; dies ist im Einklang mit unseren Berechnungen des adiabatischen Temperaturanstiegs.

Obwohl diese Ergebnisse belegen, dass die Aldolreaktion in Gleichung (2) genauso gut in einem gewöhnlichen Laborkolben wie in einer Mikrodurchflussapparatur ausgeführt werden kann, verbleibt eine weitere wichtige Frage, nämlich die des Wärmetransfers bei größeren Anlagen. Eine Faustregel in der pharmazeutischen Prozessentwicklung besagt, dass Technikumsreaktoren Wärmetransfersgeschwindigkeiten von bis zu 50 WL⁻¹ sicher bewältigen können. Mit einer geschätzten Reaktionsgeschwindigkeit von 0.001 s⁻¹ für die Aldolreaktion in Gleichung (2) ergibt sich unter den oben beschriebenen Bedingungen ein maximaler Reaktionswärmefluss von ungefähr 5 WL⁻¹, was eine Größenordnung kleiner ist als der Grenzwert und ausreichend Spielraum für eine sichere Maßstabsvergrößerung der Reaktion lässt.

Weder unsere Berechnungen noch unsere experimentellen Daten stützen die Aussage, dass Mikrodurchflussreaktoren für die Reaktion in Gleichung (2) die Reaktionszeit drastisch verkürzen können und die Verwendung von geringeren Katalysatormengen erlauben. Das Temperaturprofil der Aldolreaktion kann in üblichen Rundkolben oder Technikumsreaktoren leicht aufrechterhalten werden. Ein besserer Wärmetransfer ist in diesem Fall als Argument für die Anwendung von Durchflussbedingungen nicht gerechtfertigt und kann kein verbessertes Betriebsverhalten bewirken.

Ein Beispiel aus der metallorganischen Chemie

Die obigen Ergebnisse haben gezeigt, dass die Aldolreaktion in Gleichung (2) keine besonderen Ansprüche an die Durchmischung oder den Wärmetransfer in Laborkolben oder Technikumsreaktoren stellt. Wie sieht es jedoch mit exothermeren Reaktionen aus, die ein ausgeprägteres Temperaturprofil haben? Eine solche Reaktion, die von uns untersucht wurde, ist die asymmetrische Alkylierung von Benzaldehyd mit Dialkylzinkreagentien in Gegenwart von Aminalkoholen als Katalysatoren (Schema 1). Der Mechanis-



Schema 1. Asymmetrische Alkylierung von Aldehyden mit den Aminalkoholen MIB und DENE als Katalysatoren.

mus dieser Reaktion ist komplex und zeigt merkliche nichtlineare Effekte bezüglich des Enantiomerenüberschusses des Katalysators. Noyori und Mitarbeiter haben die Reaktion ausführlich studiert^[15] und konnten nachweisen, dass der Katalysator inaktive homochirale und heterochirale Dimere bildet, die als Reservoir im Gleichgewicht mit aktiven monomeren Katalysatorspezies vorliegen. Blackmond^[16] wies darauf hin, dass in einem solchen Fall der starke positive nichtlineare Effekt im *ee* des Produkts von einer starken Verlangsamung der Reaktion begleitet sein muss.

Metallorganische Alkylierungen sind für gewöhnlich hoch exotherm, und für die thermodynamische Reaktionswärme der Umsetzung in Schema 1 wurde ein Wert von ca. 190 kJ mol⁻¹ gemessen – ungefähr viermal größer als für die Aldolreaktion in Gleichung (2). Die gut untersuchte Reaktion in Schema 1 bietet sich als ein geeignetes Beispiel an, um für den Fall einer thermisch anspruchsvollen und mechanistisch komplexen homogenen katalytischen Umsetzung die Reaktionsführung in einem Batch- mit der in einem Durchflussreaktor zu vergleichen.

Wir haben die Reaktion in Schema 1 bei Raumtemperatur und auch sonst identischen Bedingungen in einem gerührten Reaktionskolben und einem Mikrodurchflussreaktor durchgeführt. In beiden Fällen ist das Reaktionsmedium homogen, und alle Spezies verbleiben im Verlauf der Reaktion in Lösung. Unter diesen Bedingungen wird für den adiabatischen Temperaturanstieg ein Wert von rund 20°C berechnet, was uns bestätigt, dass diese Reaktion hinsichtlich des Wärmetransfers deutlich anspruchsvoller ist als die Aldolreaktion in Gleichung (2).

Abbildung 4 zeigt die Reaktionsgeschwindigkeit und den *ee* des Produkts für die Reaktion in Schema 1, die wir mit Diethylzink und in Gegenwart von (-)-MIB in unterschied-

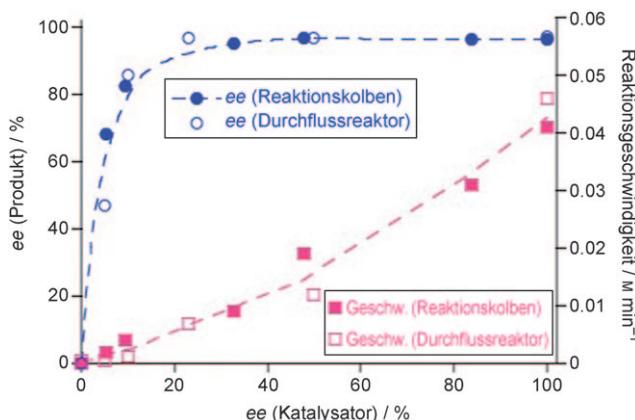


Abbildung 4. Reaktionsgeschwindigkeit (Quadrate) und Enantiomerenüberschuss des Produkts (Kreise) als eine Funktion des Enantiomerenüberschusses des Katalysators für die asymmetrische Alkylierung von Benzaldehyd mit 8.5 Mol-% MIB (Schema 1) im Schraubdeckelgläschchen (volle Symbole) und im Mikrodurchflussreaktor (offene Symbole).

lichen ee-Werten ausgeführt haben. Für den Durchflussreaktor und den Reaktionskolben wird ein ähnliches Verhalten beobachtet. In beiden Fällen ist der starke nichtlineare Effekt im ee-Wert des Produkts in Abhängigkeit vom ee-Wert des Katalysators zu erkennen, und beide Kurven bestätigen auch gleichermaßen die Verlangsamung der Reaktion mit sinkendem ee des Katalysators. Die Ergebnisse besagen, dass auch im Fall dieser recht exothermen Reaktion ein einfaches Schnappdeckelgläschchen mit Rührer in der Lage ist, Reaktionswärme genauso gut abzuführen wie ein Mikrodurchflussreaktor.^[17]

In größerem Maßstab könnten Alkylierungen mit Dialkylzink eine Herausforderung sein. Bei der Reaktion in Gegenwart des enantiomerenreinen Katalysators (Abbildung 4) müsste der Reaktor bis zu 100 WL^{-1} abführen, was bei einer größeren Anlage nicht mehr akzeptabel wäre. Deshalb wäre zu prüfen, ob für eine Synthese auf größerer Skala ein Mikrodurchflussreaktor in Betracht zu ziehen ist. Wie sich herausstellt, hat die Firma Avecia eine solche Reaktion sicher und erfolgreich zu einem technischen Prozess entwickelt. Interessanterweise handelt es sich hier weder um einen reinen Batch- noch um einen Durchflussprozess, sondern um ein optimiertes Semibatch-Verfahren, das viele Laborchemiker intuitiv als geeignetes Protokoll zur Kontrolle exothermer Reaktionen erkennen dürften. Eine Lösung von Dimethylzink in Toluol wird langsam in einen 20-L-Batch-Reaktor eingeleitet, der eine 60°C warme Lösung von Benzaldehyd und 5 Mol-% des Katalysators (+)-DENE unter Stickstoff enthält. Diese Vorgehensweise verhindert die Anreicherung der entflammenden Alkylzinkverbindung im Reaktor und ermöglicht eine sorgfältige Reaktionskontrolle durch Dosierung der potenziellen Wärmeentwicklung im Reaktor. Wichtig ist, dass bei diesem Verfahren kein Effekt auf den ee-Wert des Produkts auftritt – ganz im Gegensatz zu den oben beschriebenen Laborstudien. Der Prozess wurde so ausgelegt, dass kleine Mengen des Nebenprodukts Methan bewältigt werden können, ebenso wie auch größere Mengen, die beim Abbruch der Reaktion durch Säurezusatz freigesetzt werden.

Die Bildung von Gasen ist in einem Mikrodurchflussreaktor problematischer, da Druckänderungen, Phasenteilungen und Blockadeeffekte auftreten können. Des Weiteren können wir ausrechnen, dass man, um mit einem Mikrodurchflusssystem die gleiche Produktivität wie im Semibatch-Prozess zu erzielen, ein System aus ungefähr 8000 üblichen Mikrodurchflussreaktoren benötigen würde (siehe Hintergrundinformationen).

Semibatch-Verfahren kombinieren die Vorteile von Durchfluss- und Batch-Prozessen und bieten eine relativ einfache Möglichkeit, die Sicherheitsanforderungen in Bezug auf Wärmeentwicklung und Enflammbarkeit zu erfüllen, während gleichzeitig eine hohe Reaktionseffizienz und Produktselektivität gewährleistet ist. Roberge et al.^[18] haben darauf hingewiesen, dass viele Reaktionen, die für Semibatch-Verfahren geeignet sind, auch in Mikroreaktoren effizient ausgeführt werden können, benennen aber die Flexibilität und Vielseitigkeit als die Hauptvorteile der Semibatch-Systeme. Es müssen beträchtliche Ausbeutesteigerungen erzielt werden, um den zusätzlichen Kapitalbedarf, der mit der Implementierung von Durchflusstechniken verbunden ist, zu rechtfertigen. Beim Avecia-Beispiel war das Semibatch-Protokoll aus wirtschaftlichen und Umweltgesichtspunkten günstiger als der Aufbau und Betrieb eines Arrays von Durchflussreaktoren, denn es konnten Standardreaktoren eingesetzt werden, und es treten auch keine Materialverluste auf, wie es etwa beim Anfahren von Durchflussreaktoren der Fall ist.

Ein weiterer Punkt soll erwähnt werden: Das Ziel vieler Mikroreaktorstudien ist es, zu demonstrieren, dass die Reaktionszeit einer bestimmten Synthese gegenüber der Batch-Synthese verringert werden kann. Der Avecia-Prozess ist ein Beispiel für eine Synthese, bei der die Optimierung der Reaktionszeit die Effizienz des Gesamtprozesses nicht verbessern würde, denn wie in vielen Fällen bilden auch hier die Produktaufarbeitung und -isolierung den „Flaschenhals“. In diesem Zusammenhang bietet der integrierte Ansatz, der in der Arbeit von Ley et al. vorgeschlagen wurde^[4] und der ein Mikrodurchflusssystem in Kombination mit verschiedenen Grundoperationen vorsieht, viele Vorteile.

Masse- und Wärmetransport: Resümee

Wir haben gezeigt, dass es für typische einphasige homogene katalytische Reaktionen weder in Bezug auf den Mischungsprozess noch den Wärmetransfer ein überzeugendes Argument für die Verwendung von Mikrodurchfluss gegenüber Batch-Reaktoren gibt. Bei diesen Reaktionen wird die Wahl des Reaktors stets von der spezifischen Zielsetzung der Studie abhängen. Ein Vorteil der Durchflussmethoden kommt zum Tragen, wenn nur sehr kleine Reagensmengen verfügbar sind, wie es in der frühen Phase einer Arzneistoffentwicklung der Fall ist. Mikrodurchflussverfahren wurden auch sehr erfolgreich für das schnelle Screening von Katalysatoren, Substraten und Reaktionsmechanismen eingesetzt.^[19] Der parallelisierte Einsatz von Durchflussreaktoren im Hochdurchsatz wurde ebenfalls vorgeschlagen, wenngleich dies – wie im obigen Beispiel gezeigt – nicht in

jedem Fall praktikabel sein dürfte und sich eher für kontinuierliche Prozesse anbietet, wie sie oft in der Produktion von Großchemikalien angewendet werden, nicht aber von Pharmazeutika. Diese möglichen Vorteile müssen gegen die zusätzlichen Kosten für den Aufbau solcher Systeme abgewogen werden.^[20] Bei der Wirkstoffsynthese wird eine kontinuierliche Reaktionsführung z.B. dann angewendet, wenn ein sorgfältig kontrollierter Reaktionsabbruch gefordert ist oder Materialablagerung und -bevorratung aus Sicherheitsaspekten eine Rolle spielen. Allerdings sind die hierfür eingesetzten Durchflussapparaturen größer und technisch weniger komplex als Mikrosysteme.^[21]

Kinetische Daten: Sie haben die Wahl

Bei der Entwicklung neuer Syntheseprozesse sind Untersuchungen der Reaktionskinetik (Geschwindigkeitkonstanten, Konzentrationsabhängigkeiten) entscheidend für die Verfahrensoptimierung und Maßstabsvergrößerung, ganz gleich, welcher Reaktortyp eingesetzt werden soll. Diese Parameter sind ein spezifisches Merkmal der Reaktion und damit unabhängig vom Reaktortyp. Wir können die Frage stellen: Lassen sich diese grundlegenden kinetischen Daten mithilfe eines Mikrodurchflussreaktors besser und bequemer gewinnen als mit einem Reaktionskolben?

Die kinetischen Parameter einer Reaktion werden erhalten, indem man deren zeitlichen Verlauf verfolgt,^[22] und für die kinetische Analyse von Reaktionen in gewöhnlichen Reaktionskolben wurde über Jahrzehnte hinweg zahlreiche Methoden entwickelt und vielfach angewendet (immersionspektroskopische Techniken, Reaktionskalorimetrie usw.). Für Mikrodurchflussreaktoren stellen In-situ-Messungen dagegen eine Herausforderung dar. Ohne spezielle Apparaturen oder analytische Instrumente^[19] beschränkt sich die Überwachung von Mikrodurchflussystemen auf die Probenahme am Reaktorauslass mit anschließender Analyse, typischerweise durch HPLC oder spektroskopische Techniken.

Unsere Ergebnisse zur Aldolreaktion in Gleichung (2) (Abbildung 3) können dazu dienen, die Unterschiede zwischen Reaktionskolben und Durchflussreaktoren beim Sammeln kinetischer Daten zu verdeutlichen. Beim Durchflussystem wurde der Reaktionsfortschritt durch Entnahme von Proben bei Verweilzeiten entsprechend unterschiedlicher Umsätze gemessen, die durch eine Serie wechselnder Strömungsgeschwindigkeiten der Eduktströme erzielt wurden. Jeder Wechsel der Strömungsgeschwindigkeit erzeugt zunächst eine instationäre Strömung, und eine Faustregel besagt, dass zum Erreichen stationärer Betriebsbedingungen mit dem 1.5fachen des Reaktorvolumens gespült werden muss. Wäre unsere Verwendung des Mikrodurchflusssystems dadurch motiviert gewesen, dass wir kostbares Material sparen wollten, so müssten wir mit Verdruss feststellen, dass die fünf Datenpaare (Umsatz, Zeit) in Abbildung 3 mehr als das zehnfache Volumen einer einzelnen Reaktion erforderten. Darüber hinaus benötigt man für das Sammeln dieser Proben mindestens 200 min – fünfmal länger als die Gesamtreaktionszeit in einem Reaktionskolben!

Man vergleiche dies mit den rund 700 Datenpaaren, die wir in 40 min mithilfe einer In-situ-Sonde im Reaktionskolben gesammelt haben. Natürlich kann man sich Wege vorstellen, ein derartiges Vorgehen in einem Mikrofluidsystem nachzubilden, etwa indem man Analysepunkte entlang einem Reaktionskanal anbringt. In der Tat befinden sich solche Methoden in der Entwicklung, sie sind aber technisch weitaus komplexer als das einfache Eintauchen einer Sonde in einen Reaktionskolben. Es dürfte schwerlich zu behaupten sein, dass es derzeit irgendeinen einfachen Weg gäbe, um hunderte von analytischen Messungen des Reaktionsfortschritts in einem Mikrodurchflussreaktor mit der gleichen Einfachheit vorzunehmen, wie wir es mit einem Reaktionskolben tun können. Für das Beispiel der Aldolreaktion können wir das Argument anführen, dass die aus den Durchflussmessungen erhaltenen Informationen lediglich dazu dienten, das Rätsel um den von Seeberger et al. angestellten Vergleich zwischen Durchfluss- und Batch-Methoden zu lösen.

Die Forschungen über Detektionssysteme für Mikrodurchflussapparaturen gehen voran,^[19] und für die Zukunft sind aufregende Entwicklungen zu erwarten. Im Moment jedoch bietet der einfache Reaktionskolben in Verbindung mit einer In-situ-Detektion die einfachste und genaueste Methode zur Ermittlung der kinetischen Parameter typischer einphasiger homogener katalytischer Reaktionen. Dies gilt unabhängig davon, ob der Prozess letztendlich in einem Batch- oder Durchflussreaktor durchgeführt wird. Tatsächlich werden die Messungen, die für Prozesssicherheitsanalysen und zur Bestimmung der Reaktionskinetik pharmazeutischer Reaktionen gefordert sind, in Batch-Systemen ausgeführt,^[18b] selbst wenn die eigentliche Synthese dann in einem Durchflusssystem erfolgt. Die kinetischen Daten, die durch In-situ-Messungen in einem Reaktionskolben erhalten werden, gelten natürlich auch für ein Durchflusssystem, falls sich ein solches letztlich als praktische Lösung herausstellt. Das obige Beispiel lässt eine eindeutig Wahl zu zwischen Durchflussreaktor (fünf Datenpaare, zehnfaches Reaktorvolumen an Reaktionslösung, 200 min) und Reaktionskolben (700 Datenpunkte, einfaches Reaktorvolumen an Reaktionslösung, 40 min). Wer wollte bei diesen Zahlen noch „mit dem Strom schwimmen“?

Zusammenfassung

Die Entscheidung, eine Reaktion in einem Reaktionskolben oder einem Mikrodurchflussreaktor auszuführen, muss Fall für Fall getroffen werden. In diesem Essay haben wir einige Argumente dargelegt, die bei dieser Entscheidung hilfreich sein können, insbesondere für den Fall von einphasigen homogenen katalytischen Reaktionen. Wir haben Überlegungen zum Mischprozess und zur Rolle des Wärmetransfers angestellt, wobei wir einfache Berechnungen sowohl für den Labor- als auch den Technikumsmaßstab vorgenommen haben. Für kinetische Analysen, die später als Grundlage für die Wahl des optimalen Reaktortyps dienen können, favorisieren wir die Verwendung des einfachen Reaktionskolbens in Verbindung mit einer Sonde.

Die besprochenen Punkte sind in Abbildung 5 als Flussdiagramm zusammengefasst. Der Verwendung von Mikrodurchflussreaktoren in der organischen Syntheseschemie ge-

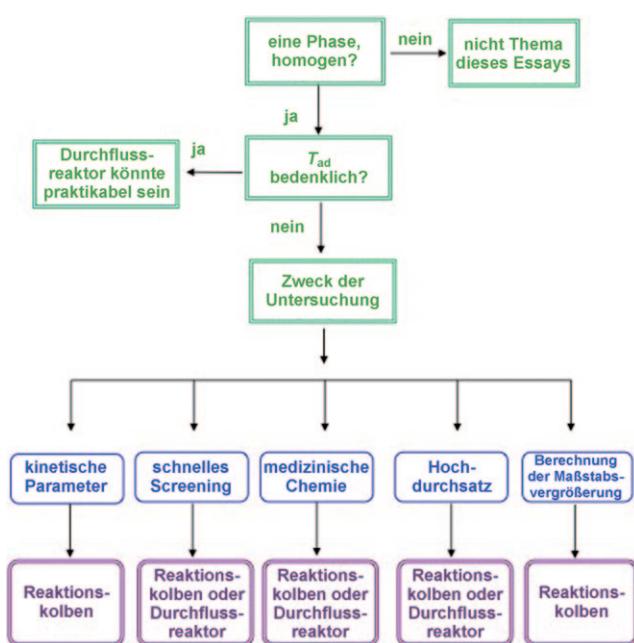


Abbildung 5. Flussdiagramm für die Wahl zwischen einem Reaktionskolben und einem Mikrodurchflussreaktor.

hört die Zukunft, und viele neue und kreative Anwendungen werden ihren Platz in den akademischen und industriellen Laboratorien finden. Dieser Essay plädiert dafür, sich ein umfassendes Bild vom Reaktionsgeschehen zu verschaffen, einschließlich der Untersuchung der Thermochemie und relevanter Transportphänomene, um die Entscheidung auf eine breite Wissensbasis zu stellen.

Eingegangen am 29. Oktober 2009
Online veröffentlicht am 24. Februar 2010

- [1] Der Titel dieses Essays ist eine Abwandlung des Shakespeare-Zitats „Das Schauspiel ist die Zange...“ („The play's the thing...“) (Hamlet, 2. Akt, 2. Szene), das auf die Bedeutung des „Spiels im Spiel“ in Hamlets Suche nach Beweisen für die Schuld seines Onkels am Mord an seinem Vater abhebt. Hier nehmen wir die Beweise unter die Lupe, die für die Behauptung vorgelegt wurden, dass Mikrodurchflussreaktoren bei der Untersuchung homogener katalytischer Reaktionen Ergebnisse effizienter zu liefern vermögen als Reaktionskolben. [Anmerkung des Übersetzers: Mit Rücksicht auf den Leser ist im deutschen Titel das Zitat doppelt abgewandelt (Zange → Ding), wohlwissend, dass die klassische Übersetzung den schöneren Klang hat. Weiter geht der Vers: „...Drin ich's Gewissen dieses Königs fange“.]
- [2] A. Manz, N. Gruber, H. M. Widmer, *Sens. Actuators B* **1990**, *1*, 244.
- [3] a) K. Geyer, T. Gustafsson, P. H. Seeberger, *Synlett* **2009**, *20*, 2382; b) M. Brivio, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Lab Chip*

2006, *6*, 329; c) P. Watts, S. J. Haswell, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 235.

- [4] a) I. R. Baxendale, S. V. Ley, A. C. Mansfield, C. D. Smith, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4077; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4017; b) I. R. Baxendale, J. J. Hayward, S. Lanners, S. V. Ley, C. D. Smith in *Microreactors in Organic Synthesis and Catalysis* (Hrsg.: T. Wirth), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, Kap. 4.2, S. 84–122; c) I. R. Baxendale, J. J. Hayward, S. V. Ley, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2007**, *10*, 802.
- [5] a) A. R. Bogdan, S. L. Poe, D. C. Kubis, S. J. Broadwater, D. T. McQuade, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8699–7802; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8547–8550; b) T. Kawaguchi, H. Miyata, K. Ataka, K. Mae, J. Yoshida, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2465; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2413; c) S. Suga, A. Nagaki, J.-I. Yoshida, *Chem. Commun.* **2003**, 354.
- [6] a) Z. T. Cygan, J. T. Cabral, K. L. Beers E. J. Amis, *Langmuir* **2005**, *21*, 3629; b) T. Wu, Y. Mei, J. T. Cabral, C. Xu, K. L. Beers, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9880.
- [7] T. M. Squires, S. R. Quake, *Rev. Mod. Phys.* **2005**, *77*, 977.
- [8] J. Kobayashi, Y. Mori, K. Okamoto, R. Akiyama, M. Ueno, T. Kitamori, S. Kobayashi, *Science* **2004**, *304*, 1305.
- [9] J. R. Bourne, O. M. Kut, J. Lenzner, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1992**, *31*, 949–958.
- [10] Nichtkontinuumseffekte können hier vernachlässigt werden, weil für die Knudsen-Zahl $\text{Kn} \ll 1$ gilt ($\text{Kn} = \lambda/L$ mit der mittleren freien Weglänge λ und der makroskopischen Länge L).
- [11] *Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry* (Hrsg.: K. G. Gadameretti), Marcel Dekker, New York, **1999**.
- [12] A. Odedra, P. H. Seeberger, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2737; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2699.
- [13] A. Hartikka, P. I. Arvidsson, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4287.
- [14] Die verblüffend stark ausgeprägte nichtlineare Kinetik bezüglich der Katalysatorkonzentration, wie sie in Lit. [12] angegeben wurde (vierfacher Anstieg der Katalysatorkonzentration führt zur Verkürzung der Reaktionszeit von 40 h auf 10 min), sollte, selbst basierend auf dieser einfachen Endpunktanalyse, eine Desaktivierung des Katalysators implizieren.
- [15] M. Kitamura, S. Suga, S. H. Oka, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9800.
- [16] D. G. Blackmond, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 402.
- [17] Der Omnical-Kalorimeter, in dem wir die Batch-Reaktionen ausgeführt haben, beinhaltet weder spezielle Reaktoren, spezielles Wärmetransferequipment noch spezielle Rührer, sondern stellt einfach eine gut kontrollierte isotherme Umgebung her. Beim Reaktor selbst handelt es sich exakt um das in Abbildung 1b gezeigte, handelsübliche Schraubdeckelgläschchen mit 16 mL Inhalt, einem Deckel mit Septum und einem kunststoffbeschichteten Magnetrührfisch.
- [18] a) D. M. Robarge, L. Ducry, N. Bieler, P. Cretton, B. Zimmermann, *Chem. Eng. Technol.* **2005**, *28*, 318; b) D. M. Robarge, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 1049.
- [19] a) C. T. Martha, N. Elders, J. G. Krabbe, J. Kool, W. M. A. Niessen, R. V. A. Orru, H. Irth, *Anal. Chem.* **2008**, *80*, 7121; b) S. A. Leung, R. F. Winkle, R. C. Wootton, A. J. de Mello, *Analyst* **2005**, *130*, 46.
- [20] Ein jüngst erschienener Bericht beschreibt die technischen Herausforderungen, die auftreten, wenn der Umgang mit gefährlichen Chemikalien die Anwendung von Durchflussbedingungen verlangt: J. C. Brandt, T. Wirth, *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *5*, No.30.
- [21] Persönliche Mitteilung, S. P. Mathew, Chemical Research and Development, Reaction Engineering, Pfizer Global R&D.
- [22] a) J. S. Mathew, M. Klussmann, H. Iwamura, F. Valera, A. Futran, E. A. C. Emanuelsson, D. G. Blackmond, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4711; b) D. G. Blackmond, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4374; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4302.