

Intelligenter Mikrofluss: Entwicklung selbstoptimierender Reaktionssysteme^{**}

Munawwer Rasheed und Thomas Wirth*

Katalyse · Mikroreaktoren · Online-Analytik ·
Synthesemethoden

Die Einführung allgemeiner Plattformen zur Reaktionsführung in kontinuierlichem Fluss und nicht im Chargenbetrieb hat zu Verbesserungen in den Bereichen Sicherheit und Nachhaltigkeit geführt. Die Mikroreaktortechnologie bietet durch die Miniaturisierung von Strukturen bis hin zum Mikrometermaßstab viele Vorteile gegenüber klassischen Verfahren. Viele Reaktionen können von den physikalischen Eigenschaften der Mikroreaktoren, wie kurzen Diffusionswegen, verbessertem Massen- und Wärmeaustausch durch ein großes Oberfläche/Volumen-Verhältnis sowie einem regulären Strömungsverhalten, profitieren, was zu höheren Ausbeuten, verbesserten Selektivitäten und besserer Reproduzierbarkeit führt. Die exakte Kontrolle der Temperatur- und Konzentrationsgradienten im Mikroreaktor ermöglicht neue Methoden effizienter chemischer Transformationen mit hohen Raum-Zeit-Ausbeuten. Das Mischen von Reagentien und Substraten kann unter genau kontrollierten Bedingungen erfolgen, was zu verbesserten Prozessen führt und neue Anwendungen ermöglicht.^[1]

Die Verbesserung und Optimierung chemischer Reaktionen war immer schon ein wesentlicher Bestandteil der Forschung. Nichtoptimierte Reaktionen sind teuer und ziehen eine aufwändige Reinigung und Abtrennung von Nebenprodukten nach sich. Die Reaktionsoptimierung hin zu einem Nebenprodukt kann sogar zur Entdeckung neuer Reaktionen führen. Sogar kleine Ausbeuten- oder Selektivitätsverbesserungen können zu Einsparungen von Kosten und Ressourcen führen, besonders im Umfeld der Produktion. Bedingt durch die Grenzen des Chargenbetriebs wird normalerweise nur eine begrenzte Zahl unterschiedlicher Reaktionsbedingungen untersucht. Es kann nicht sichergestellt werden, dass das globale Optimum einer Reaktion durch die eindimensionale Optimierung von Reaktionsbedingungen (Optimierung nur eines Reaktionsparameters, dann Beibehalten dieses Parameters und Optimierung eines zweiten)

gefunden werden kann. Dies ist in Abbildung 1 anhand einer Reaktion illustriert, die von Yoshida und Mitarbeitern bearbeitet wurde. In dem Konturdiagramm wird die Ausbeute von

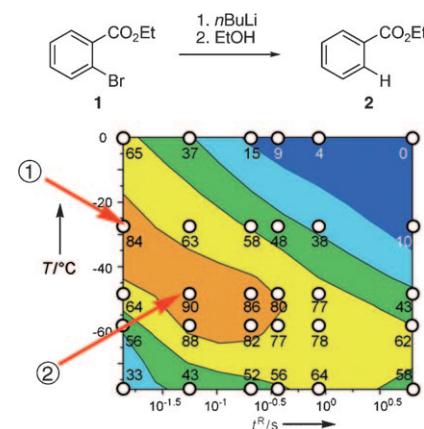


Abbildung 1. Ausbeuten einer Lithiierungs-Protonierungs-Sequenz von 1 als Konturdiagramm in Abhängigkeit von Reaktionszeit und Temperatur.

2 nach Lithiierung und Protonierung von 1 in Abhängigkeit von Temperatur und Reaktionszeit dargestellt (Zahlen im Graphen entsprechen den Ausbeuten). Eine erste Optimierung der Temperatur mit $t^R = 10^{-2}$ s würde $T = -27^\circ\text{C}$ (①) als optimale Reaktionstemperatur liefern, eine anschließende Verlängerung der Reaktionszeit aber nur geringere Ausbeuten. Reaktionsbedingungen, die zu höheren Ausbeuten führen (②), würden nicht gefunden werden.^[2]

Verschiedene Faktoren müssen bei einer Reaktionsoptimierung berücksichtigt werden. Organische Reaktionen werden normalerweise durch Substrat- und Reagenskonzentrationen sowie durch die Reaktionszeit und -temperatur beeinflusst. Optimierung ist im Chargenbetrieb normalerweise eine zeit- und materialintensive Aufgabe, allerdings wurden auch hier Fortschritte erzielt. Robotersysteme für schnelle Chargenchemie wurden entwickelt.^[3] Buchwald, Jensen und Mitarbeiter sind nun den Nachteilen der Optimierung im Chargenverfahren durch den Einsatz von Mikroreaktoren begegnet.^[4] Bei der Chemie in Mikroreaktoren werden Reaktionsparameter wie Konzentration und Reaktionszeit durch die Flussgeschwindigkeit der Lösungsmittel

[*] Dr. M. Rasheed, Prof. Dr. T. Wirth
School of Chemistry, Cardiff University
Park Place, Cardiff CF10 3AT (Großbritannien)
Fax: (+44) 29-2087-6968
E-Mail: wirth@cf.ac.uk
Homepage: http://www.cardiff.ac.uk/chemistry/contactsandpeople/academicstaff/wirth-thomas-overview_new.html

[**] Wir danken der Higher Education Commission of Pakistan für Unterstützung (M.R.).

und Lösungen kontrolliert. Eine unmittelbare Online-Analyse nach einer bestimmten Reaktionszeit ermöglicht eine Rückkopplung in Echtzeit und eine Evaluierung der Reaktionsbedingungen in Abhängigkeit eines Analysenparameters (Ausbeute, Selektivität). Ein schematischer Aufbau ist in Abbildung 2 gezeigt.

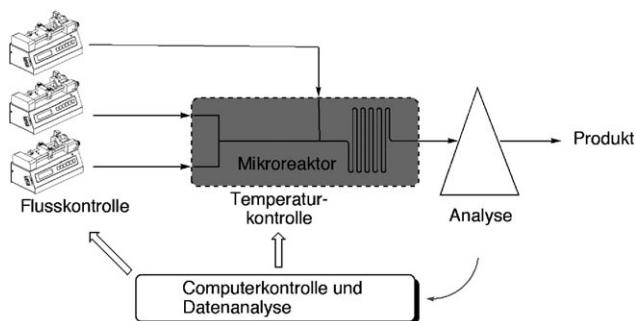
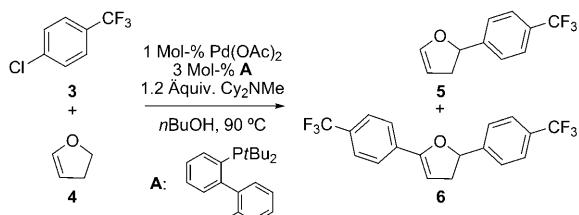


Abbildung 2. Mikrofluidik-System mit intelligenter Computerkontrolle.

Erste Methoden zur Online-Analyse und sogar Chipbasierten Methoden zur Bestimmung von Ausbeuten und Selektivitäten wurden bereits veröffentlicht.^[5] Auf anderen Gebieten der Chemie wurden vergleichbare Strategien zur Reaktionskontrolle eingesetzt, auch wenn dort andere Zeitfenster relevant waren. Bei der Kontrolle komplexerer Systeme wurde beispielsweise ein adaptiver optimaler Laserpuls im Femtosekundenbereich zur Beeinflussung eines Lichtstrahls eingesetzt, der die Ausbeute eines bestimmten Produktes regelt.^[6] Zur Synthese von CdSe-Nanopartikeln wurde das Fluoresenzspektrum des Produktes zur Beeinflussung der Reaktionsbedingungen herangezogen.^[7]

Jensen et al. haben eine integrierte HPLC-Analyse zur Bestimmung der Ausbeuten der in Schema 1 gezeigten Heck-Reaktion eingesetzt. Die Ergebnisse der Analysen wurden



Schema 1. Heck-Reaktion im selbstoptimierenden Reaktionsverfahren. Cy=Cyclohexyl.

anschließend verwendet, um die Reaktionsparameter (Konzentration, Reaktionszeit, Temperatur) direkt und ohne jede weitere Eingabe zu beeinflussen. Verschiedene Algorithmen wie evolutionäre (genetische) und stochastische Algorithmen können zur automatisierten Optimierung verwendet werden. Jensen et al. wählten die Mead-Simplex-Methode, die keine Informationen über Startbedingungen oder Gradienten benötigt.^[8] Verschiedene Limitierungen wurden eingeführt, um die Verwendung großer Reagentien- oder Substratüber-

schüsse zu vermeiden. Heck-Reaktionen wurden bereits homogen- und auch heterogenkatalysiert in Mikroreaktoren durchgeführt, wobei sich diese Untersuchungen auf die reaktiveren Aryliodide und Arylbromide beschränkten.^[9] Die in Schema 1 gezeigte Reaktion wurde ausgewählt, da das Produkt **5** mit einem Überschuss Arylchlorid zu **6** reagiert.^[10] So ist die Ausbeute an **5** stark von der Substratkonzentration abhängig.

Mikrofluidiksysteme haben den Vorteil schneller Analysen und schneller Beeinflussung der Reaktionsparameter. Dies ermöglicht eine rasche Bestimmung vieler Punkte im multidimensionalen „Reaktionsraum“, wobei hier die Reaktionsparameter die Substratkonzentration und die Reaktionszeit darstellen. In den Experimenten wurde die Temperatur konstant bei 90 °C gehalten. Das automatisierte System maximierte die Ausbeute an **5** durch Veränderung des Verhältnisses **3/4** und der Reaktionszeit. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen (**3/4**=5:1, Reaktionszeit: 5.5 min) wurde **5** in einer Ausbeute von 82 % erhalten; die Reaktionsbedingungen wurden nachfolgend auf einen 50-fach größeren Flussreaktor übertragen. Weitere Experimente liefern vergleichbare Ausbeuten und bestätigten den erfolgreichen Transfer zum größeren System. Getrennte Analysen wurden bereits zur schnellen Optimierung in Mikroreaktorsystemen eingesetzt, und ein anschließender Transfer zu größeren Reaktoren wurde erfolgreich durchgeführt.^[11]

Die Kombination von Mikroreaktoren und Online-Analyse kann schnell Informationen sowohl über die Konzentrationen der Produkte als auch über den regio- und (mit entsprechenden Verbindungen) sogar den stereochemischen Verlauf einer Reaktion durch die Analyse von Pseudoenantiomeren liefern.^[12] Die Automatisierung von Mikroreaktorsystemen sollte für unterschiedlichste Reaktionen geeignet sein. Eine schnelle und effiziente Optimierung verschiedener Reaktionsparameter mit Mikroreaktoren benötigt nur eine geringe Menge an Lösungsmitteln und Chemikalien. Da die Reaktionsbedingungen gut auf größere Systeme übertragbar zu sein scheinen, sollten sich Entwicklungszeiten für Prozesse so verringern lassen.

Eingegangen am 29. September 2010,
veränderte Fassung am 22. Oktober 2010
Online veröffentlicht am 22. Dezember 2010

- [1] a) B. P. Mason, K. E. Price, J. L. Steinbacher, A. R. Bogdan, D. T. McQuade, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2300; b) P. Watts, C. Wiles, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 727; c) B. Ahmed-Omer, J. C. Brandt, T. Wirth, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 733; d) *Micro-reactors in Organic Synthesis and Catalysis* (Hrsg.: T. Wirth), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; e) J. Yoshida, *Flash Chemistry*, Wiley, Chichester, **2008**; f) F. E. Valera, M. Quaranta, A. Moran, J. Blacker, A. Armstrong, J. T. Cabral, D. G. Blackmond, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2530; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2478.
- [2] A. Nagaki, H. Kim, J. Yoshida, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7951; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7833.
- [3] M. Harre, U. Tiltsam, H. Weinmann, *Org. Process Res. Dev.* **1999**, *3*, 304.
- [4] J. P. McMullen, M. T. Stone, S. L. Buchwald, K. F. Jensen, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7230; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7076.

Highlights

- [5] D. Belder, M. Ludwig, L.-W. Wang, M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2523; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2761; f) N. Karbass, V. Sans, E. Garcia-Verdugo, M. I. Burguete, S. V. Luis, *Chem. Commun.* **2006**, 3095; g) N. Nikbin, M. Ladlow, S. V. Ley, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 458; h) E. R. Murphy, J. R. Martinelli, N. Zaborenko, S. L. Buchwald, K. F. Jensen, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1764; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1734; i) T. N. Glasnov, S. Findenig, C. O. Kappe, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1001; j) B. Ahmed-Omer, D. A. Barrow, T. Wirth, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3352.
- [6] M. A. Montgomery, R. R. Meglen, N. H. Damrauer, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 6391.
- [7] S. Krishnadasan, R. J. C. Brown, A. J. deMello, J. C. deMello, *Lab Chip* **2007**, *7*, 1434.
- [8] J. A. Nelder, R. Mead, *Comput. J.* **1965**, *7*, 308.
- [9] a) W. Solodenko, H. Wen, S. Leue, F. Stuhlmann, G. Sourkouni-Arigirusi, G. Jas, H. Schönfeld, U. Kunz, A. Kirschning, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3601; b) S. Liu, T. Fukuyama, M. Sato, I. Ryu, *Synlett* **2004**, 1814; c) S. Liu, T. Fukuyama, M. Sato, I. Ryu, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 477; d) D. A. Snyder, C. Noti, P. H. Seeger, F. Schael, T. Bieber, G. Rimmel, W. Ehrfeld, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1; e) G. Shore, S. Morin, M. G. Organ,
- [10] A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989.
- [11] A. Sugimoto, T. Fukuyama, Md. T. Rahman, I. Ryu, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6364.
- [12] W. Schrader, A. Eipper, D. J. Pugh, M. T. Reetz, *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 626.

6033701008

Spot your favorite content
www.ChemistryViews.org

Education & entertainment

Exciting news

Unique articles

Multi-media

New online service
brought to you by

ChemPubSoc Europe

WILEY-VCH