

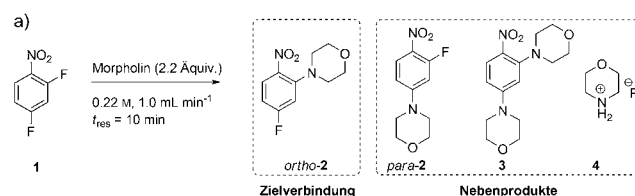
# Kontinuierliche Synthese und Aufreinigung durch direkte Kopplung eines Durchflussreaktors mit „Simulated-Moving-Bed“-Chromatographie\*\*

Alexander G. O'Brien, Zoltán Horváth, François Lévesque, Ju Weon Lee, Andreas Seidel-Morgenstern und Peter H. Seeberger\*

Durch die Anwendung von kontinuierlichen Durchflussreaktoren kann der Maßstab von Reaktionen, die im Syntheselabor durchgeführt werden können, vergrößert werden. Dies hat das Potenzial, den Übergang von Forschung zu Produktion erheblich zu erleichtern.<sup>[1]</sup> Die Ausführung einer Reaktion im Durchfluss kann überall dort von Vorteil sein, wo Reaktivitäten durch Wärme-, Massen- oder Lichtübertragung beeinflusst werden, oder wo gefährliche Stoffe bei hohen Temperaturen und Drücken eingesetzt werden.<sup>[2]</sup> Ein Nadelöhr der Synthesechemie ist jedoch oftmals die Aufreinigung, die sämtliche Vorteile von Durchflussreaktoren aufheben kann, sofern sich Nebenprodukte nicht per Kristallisation oder Flüssig-flüssig-Extraktion entfernen lassen.<sup>[3]</sup> Festphasengebundene Reagentien, die direkt im Durchfluss genutzt werden, um unerwünschte Verunreinigungen abzufangen,<sup>[4]</sup> haben begrenzte Lebensdauern und können nicht kontinuierlich eingesetzt werden, ohne regeneriert werden zu müssen. Darüber hinaus erfordert es die Trennung von komplexen Produktmischungen oft, auf die klassische Säulenchromatographie zurückzugreifen. Eine Lösung bietet die „Simulated-Moving-Bed“-Chromatographie,<sup>[5,6]</sup> eine Form der industriell weitverbreiteten kontinuierlichen Gegenstromchromatographie. Basierend auf Bestrebungen, sowohl enzymatische als auch Kristallisationsprozesse in die SMB-Chromatographie zu integrieren,<sup>[7,8]</sup> war es unserer Meinung nach naheliegend, einen Durchflussreaktor mit SMB-Chromatographie zu koppeln, um komplexe molekulare Verbindungen in einem einzigen, kontinuierlich arbei-

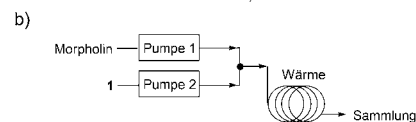
tenden System sowohl zu synthetisieren als auch aufzureinigen. Hier beschreiben wir die erste erfolgreiche Verbindung von Durchflusssynthese und SMB-Chromatographie, um in kontinuierlicher Weise ein sauberes Produkt herzustellen.

Die nucleophile aromatische Substitution ( $S_NAr$ ) von 2,4-Difluornitrobenzol (**1**) mit Morpholin (Abbildung 1 a) ergibt ein Produktgemisch und wurde daher ausgewählt, um die Vorgehensweise zu demonstrieren. Die Reaktion kann in einer Reihe von Lösungsmitteln unter verschiedenen Temperaturen und Konzentrationen durchgeführt werden.<sup>[9,10]</sup> Dabei war uns von Anfang an bewusst, dass sich die idealen Reaktionsbedingungen, was Lösungsmittel, Konzentration und Flussrate angeht, höchstwahrscheinlich von denen für die Aufreinigung unterscheiden würden. In einem Vorversuch, in dem ein kommerziell erhältlicher Durchflussreaktor benutzt wurde (Vapourtec,<sup>[11]</sup> R2/R4 siehe die Hintergrundinformationen), wurden Lösungen von **1** und von Morpholin in Ethanol gemischt und in einer 10-mL-Edelstahlschleife, verbunden mit einem 8-bar-Gegendruckregulierer, auf 100 °C erhitzt, um eine Mischung aus *ortho*-**2**, *para*-**2** und Disubstitutionsprodukt **3** zu erhalten (Abbildung 1 a, Bedingung 1).



	Lösungsmittel	T [°C]	<i>ortho</i> - <b>2</b> / <i>para</i> - <b>2</b> / <b>3</b> [a]	Ausbeute [%] <sup>[b]</sup>
1	EtOH	100	74 : 13 : 13	96
2	THF	165	92 : 5 : 3	98

[a] Verhältnis gemäß einer <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischen Analyse der Rohproduktmischung.  
[b] Kumulierte Ausbeute von *ortho*-**2**, *para*-**2** und **3**, bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR-Analyse mit Mesitylen als internem Standard.



**Abbildung 1.** a)  $S_NAr$ -Reaktion von 2,4-Difluornitrobenzol (**1**) mit Morpholin unter kontinuierlichen Durchflussbedingungen. b) Schema des Flusssystems.

Das bei der Reaktion als Nebenprodukt anfallende Salz **4** wurde durch konventionelle wässrige Extraktion entfernt. Eine Voraussetzung für die klassische Vier-Zonen-SMB-Chromatographie, eine binäre Trennmethode, ist, dass das Zielmolekül entweder als erste oder letzte Komponente elu-

[\*] Dr. A. G. O'Brien, Dr. F. Lévesque, Prof. Dr. P. H. Seeberger  
Abteilung für Biomolekulare Systeme  
Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung  
Am Mühlenberg 1, 14476 Potsdam (Deutschland)

Prof. Dr. P. H. Seeberger  
Freie Universität Berlin  
Arnimallee 22, 14195 Berlin (Deutschland)  
E-Mail: peter.seeberger@mpikg.mpg.de  
Homepage: <http://www.mpg.mpg.de>

Z. Horváth, Dr. J. W. Lee, Prof. Dr. A. Seidel-Morgenstern  
Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme  
Sandtorstraße 1, 39106 Magdeburg (Deutschland)

[\*\*] Wir danken der Max-Planck-Gesellschaft und AstraZeneca UK für großzügige finanzielle Unterstützung. F.L. wird durch ein Postdoktorandenstipendium des Fonds québécois de la recherche sur la nature et les technologies (FQRNT) gefördert. Wir danken Benjamin Schumann für die Übersetzung des Manuskriptes.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201202795> zu finden.

iert. Das Produkt *ortho*-2 eluierte als letztes in der Umkehrphasenchromatographie (hydrophobe stationäre und hydrophile mobile Phase) und wurde deshalb zur Trennung von allen anderen Reaktionskomponenten ausgewählt.

In der SMB-Chromatographie werden vier Zonen von Säulen genutzt, die in Serie geschaltet und an ihren Enden miteinander verbunden sind. Ein Gegenstrom zwischen mobiler und stationärer Phase wird simuliert, indem die beiden Eingänge und Ausgänge nach einer bestimmten Zeit (der Verschiebungszeit) jeweils periodisch in Flussrichtung der mobilen Phase umgeschaltet werden. Eluens und aufzureinigende Rohlösung werden dem System an entgegengesetzten Punkten zugeführt, während das stark zurückgehaltene Produkt (Extrakt) und die verbleibenden schwach zurückgehaltenen Nebenprodukte (Raffinat) an den beiden Ausgängen gesammelt werden. Jede Zone wird von einer separaten Pumpe betrieben: Eine davon wird nach unserem Entwurf durch den Durchflussreaktor ersetzt, der das System mit Rohlösung versorgt (Abbildung 2). Kriterien für die erfolg-

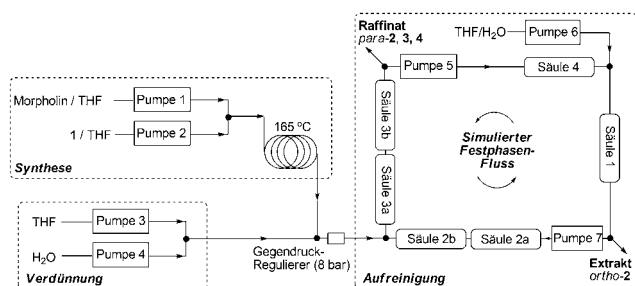


Abbildung 2. Aufbau des direkt gekoppelten Systems (schematisch).

reiche Ausführung waren nicht nur hohe Ausbeute und Reinheit, sondern auch kontinuierlicher und störungsfreier Betrieb des gekoppelten Reaktor-SMB-Systems.

Bei dem Versuch, die Produktmischung per HPLC sowohl auf Normal- (YMC PAK SIL, 30  $\mu$ m, *n*-Hexan/EtOH, 75:25 v/v) als auch Umkehrphase (LiChrosorb 25–40  $\mu$ m, H<sub>2</sub>O/EtOH, 25:75 v/v) zu trennen, wurde die schlechte Eignung von Ethanol als mobile Phase bei der Aufreinigung deutlich. Schlechte Löslichkeit des Produktgemisches in ersterem und geringe Reproduzierbarkeit in letzterem Fall waren der Grund für den Einsatz von MTBE und EtOAc, wobei das unlösliche Salz **4** den Reaktor beim Einsatz dieser Lösungsmittel verstopfte. Eine mögliche Anreicherung von **4** auf den Säulen unter Normalphasen-Bedingungen veranlasste uns dazu, Umkehrphasen-Bedingungen zu untersuchen, wodurch THF/Wasser (40:60 v/v) als ideales Eluens gefunden wurde. Der Wechsel des Lösungsmittels der Reaktion zu THF führte zu einer höheren Selektivität zugunsten von *ortho*-2. Durch Erhöhen der Temperatur auf 165 °C<sup>[12]</sup> wurde vollständiger Umsatz der Ausgangsverbindung erreicht (Abbildung 1a, Bedingung 2).<sup>[13]</sup> Ein zweites Paar Pumpen wurde verwendet, um den Produktstrom mit THF-Wasser zu verdünnen und damit eine Ausgangsmischung angemessener Konzentration und Zusammensetzung an Eluenten für die SMB-Einheit

bereitzustellen. Thermodynamische und kinetische Parameter für den SMB-Aufbau wurden durch konventionelle säulenchromatographische Experimente ermittelt. Folgende Einstellungen wurden gewählt: Die Konzentration der Ausgangsmischung sollte 5.5 g L<sup>-1</sup> betragen, ihre Flussrate 10 mL min<sup>-1</sup> und sowohl Reinheit als auch Ausbeute der Zielverbindung sollten größer sein als 99%. Die Wanderungsgeschwindigkeit des gelösten Stoffes in der Chromatographiesäule hängt von der Flussrate der mobilen Phase und dem Verteilungskoeffizienten ab. Es wurden lineare Adsorptionsisothermen verwendet. Während der SMB-Stofftrennung wird die Bewegung der stationären Phase dadurch simuliert, dass die Ein- und Ausgänge verschoben werden. Die Verschiebungszeit stellt dabei die Wanderungsgeschwindigkeit der stationären Phase im Gegenstrom zur mobilen Phase dar. Jede SMB-Zone hat ein eigenes Verhältnis zwischen der Flussrate der mobilen und der simulierten Flussrate der stationären Phase. Eine Komponente wandert dann in Richtung der mobilen Phase, wenn das Verhältnis der Flussraten in der jeweiligen Zone größer ist als die Henry-Konstante der jeweiligen Komponente. Die „Shortcut-triangle“-Methode<sup>[14]</sup> wurde verwendet, um die Bandbreite der möglichen Betriebsbedingungen zu identifizieren. Eine detaillierte Bewertung dieser Bedingungen wurde durchgeführt, indem die Produktmischung des Reaktors zunächst gesammelt wurde, anstatt die beiden Systeme direkt miteinander zu verbinden. Das Produktverhältnis in der Rohlösung nach Verlassen des Reaktors blieb konstant, was durch Offline-HPLC bestätigt wurde.<sup>[15]</sup>

Diese Mischung wurde dann separat dem SMB-System zugeführt, das in einer Sechs-Säulen-Konfiguration (1-2-2-1) angeordnet war.<sup>[16]</sup> Fraktionen mit Extrakt und Raffinat wurden nach jedem Durchlauf gesammelt (sechs Verschiebungsintervalle, 171 s) und das Produktverhältnis bestimmt. Das Extrakt enthielt ausschließlich *ortho*-2 (Reinheit > 99%, bestimmt durch HPLC) und das System erreichte nach drei Durchläufen ein zyklisches Fließgleichgewicht. Das Raffinat enthielt die übrigen Produkte, zusammen mit einer kleinen Menge *ortho*-2 (Abbildung 3).<sup>[17]</sup>

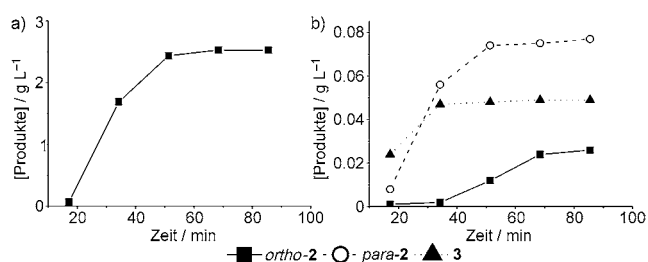


Abbildung 3. Konzentrationsprofile a) im Extrakt-Auslass im ungekoppelten System und b) im Raffinat-Auslass im ungekoppelten System.

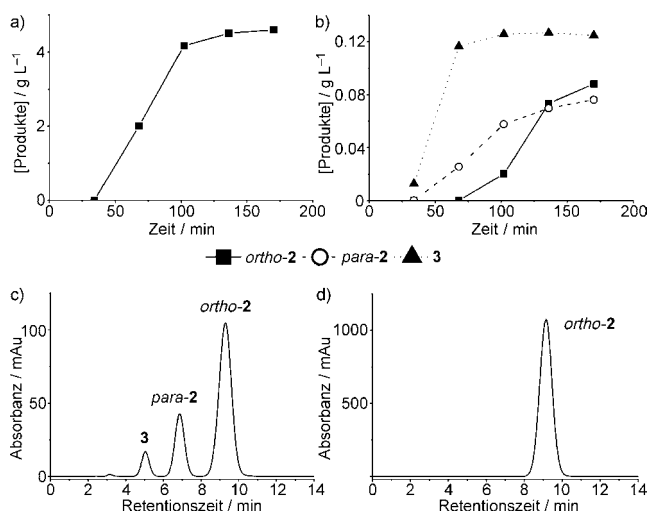
Nach der Etablierung effizienter Trennbedingungen war es unser nächstes Ziel, die beiden Systeme direkt zu koppeln, wobei die Pumpe für die Ausgangslösung am SMB-System durch eine Kapillare ausgetauscht wurde, die von Durchflussreaktor und Verdünnungspumpen gespeist wurde. Da der hohe Druck, der unter den beschriebenen Bedingungen im

SMB-System aufgebaut wird, nicht kompatibel mit dem Durchflussreaktor ist, wurde die Flussrate der Ausgangslösung auf  $5.0 \text{ mL min}^{-1}$  reduziert, indem der Fluss der Verdünnungspumpen gedrosselt wurde. Die reduzierte Flussrate wurde durch Neuberechnung der Betriebsbedingungen kompensiert. Der Durchsatz an Rohlösung wurde durch die resultierende Erhöhung der Konzentration konstant gehalten. Aliquot der Ausgangslösung wurden nach jedem Durchlauf analysiert. Das System benötigte unter diesen Bedingungen mehr Zeit, um das Fließgleichgewicht zu erreichen, aber kontinuierlicher Betrieb wurde erreicht (Abbildung 4a,b). Das Extrakt enthielt *ortho*-2 in  $>99\%$  Rein-

Aufreinigung ist der Schlüssel dazu, mehrstufige Reaktionen in kontinuierlicher Umgebung auszuführen.

Eingegangen am 11. April 2012  
Online veröffentlicht am 6. Juni 2012

**Stichwörter:** Aufreinigung · Flusschemie · Kontinuierliche Synthesen · Nucleophile aromatische Substitution · Simulated-Moving-Bed-Chromatographie



**Abbildung 4.** Konzentrationsprofile a) im Extrakt-Auslass im gekoppelten System und b) im Raffinat-Auslass im gekoppelten System. c) Chromatogramm der Rohlösung aus dem Durchflussreaktor; d) Chromatogramm der Extrakt-Fraktion nach dem letzten Zyklus im gekoppelten System.

heit sogar vor dem Erreichen des Fließgleichgewichtes (Abbildung 4c,d). Die Gleichgewichtsausbeute wurde durch Vergleich der Konzentrationen und Flussraten zwischen Einlass und Auslass berechnet. Im letzten Zyklus wurden 89 % *ortho*-2 erhalten. Die Extrakt-Fractionen, die zu Beginn des Laufes und beim Spülen des Systems gesammelt wurden, enthielten *ortho*-2 in ähnlicher Reinheit.

Zusammenfassend haben wir ein System zur kontinuierlichen Synthese und Aufreinigung komplexer Reaktionsmischungen mithilfe von SMB-Chromatographie entwickelt. Das System kann kontinuierlich betrieben werden, um die Zielverbindung in hoher Ausbeute zu erhalten. Basierend auf linearen Adsorptionsisothermen kann die Methode auf andere Trennprobleme in der Synthese komplexer organischer Verbindungen angewendet werden. Dieses System ist eines der ersten wirklich kontinuierlich arbeitenden Durchfluss-Aufreinigungs-Systeme und sollte, auch im großen Maßstab, auf eine große Bandbreite von Synthesen komplexer molekularer Verbindungen und aktiver pharmazeutischer Zwischenprodukte anwendbar sein.<sup>[18]</sup> Die kontinuierliche

- [1] a) B. P. Mason, K. E. Price, J. L. Steinbacher, A. R. Bogdan, D. T. McQuade, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2300; b) *Microreactors in Organic Synthesis and Catalysis* (Hrsg.: T. Wirth), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; c) K. Jähnisch, V. Hessel, H. Löwe, M. Bärns, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 410; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 406; d) T. Noël, S. L. Buchwald, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5010; e) N. G. Anderson, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 852; f) K. Geyer, T. Gustafsson, P. H. Seeberger, *Synlett* **2009**, 2382.
- [2] Aktuelle Beispiele aus unserer Arbeitsgruppe: a) F. Lévesque, P. H. Seeberger, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1738; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1706; b) F. Bou-Hamdan, P. H. Seeberger, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1612; c) F. Lévesque, P. H. Seeberger, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5008; d) A. G. O'Brien, F. Lévesque, P. H. Seeberger, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2688; e) F. Bou-Hamdan, F. Lévesque, A. G. O'Brien, P. H. Seeberger, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1124.
- [3] Alternative Ansätze zur kontinuierlichen Durchflusssynthese und -reinigung: a) R. L. Hartman, J. R. Naber, K. F. Jensen, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 911; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 899; b) T. Tricotet, D. F. O'Shea, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6678; c) T. Noël, S. Kuhn, A. J. Musacchio, K. F. Jensen, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6065; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5943.
- [4] a) D. Webb, T. F. Jamison, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 675; b) C. F. Carter, I. R. Baxendale, J. B. J. Pavey, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1588; c) L. J. Martin, A. L. Marzinzik, S. V. Ley, I. R. Baxendale, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 320; d) M. Baumann, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Synlett* **2008**, 2111; e) C. Wiles, P. Watts, S. J. Haswell, *Lab Chip* **2007**, *7*, 322; f) P. H. Seeberger, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 258.
- [5] a) C. B. Broughton, C. G. Gerhold, US Patent 2985589, **1961**; b) *Preparative Chromatography of Fine Chemicals and Pharmaceutical Agents* (Hrsg.: H. Schmidt-Traub), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [6] a) P. Sá Gomes, A. E. Rodrigues, *Chem. Eng. Technol.* **2012**, *35*, 17; b) A. Rajendran, G. Paredes, M. Mazzotti, *J. Chromatogr. A* **2009**, *1216*, 709; c) A. Seidel-Morgenstern, L. C. Kessler, M. Kaspereit, *Chem. Eng. Technol.* **2008**, *31*, 826; d) M. Schulte, J. Strube, *J. Chromatogr. A* **2001**, *906*, 399.
- [7] a) N. Wagner, M. Fuereder, A. Bosshart, S. Panke, M. Bechtold, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 323; b) J. G. Palacios, M. Kaspereit, A. Kienle, *Chem. Eng. Technol.* **2011**, *34*, 688; c) S. Makart, M. Bechtold, S. Panke, *Chem. Eng. Sci.* **2008**, *63*, 5347; d) M. Bechtold, S. Makart, M. Heinemann, S. Panke, *J. Biotechnol.* **2006**, *124*, 146; e) F. Lode, M. Houmar, C. Migliorini, M. Mazzotti, M. Morbidelli, *Chem. Eng. Sci.* **2001**, *56*, 269; f) K. Hashimoto, S. Adachi, H. Noujima, Y. Ueda, *Biotechnol. Bioeng.* **1983**, *25*, 2371; g) M. Küpper, V. Hessel, H. Löwe, W. Stark, J. Kinkel, M. Michel, H. Schmidt-Traub, *Electrochim. Acta* **2003**, *48*, 2889; h) A. Ziogas, V. Cominos, G. Kolb, H.-J. Kost, B. Werner, V. Hessel, *Chem. Eng. Technol.* **2012**, *35*, 58.
- [8] a) J. von Langermann, M. Kaspereit, M. Shakeri, H. Lorenz, M. Hedberg, M. J. Jones, K. Larson, B. Herschend, R. Arnell, E. Temmel, J. E. Bäckvall, A. Kienle, A. Seidel-Morgenstern, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 343; b) H. Kaemmerer, Z. Horvath,

- J. W. Lee, M. Kaspereit, R. Arnell, M. Hedberg, B. Herschend, M. J. Jones, K. Larson, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 331.
- [9] a) M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 5. Aufl., Wiley-Interscience, New York, **2001**, Kap. 13, S. 850; b) E. Buncl, J. M. Dust, F. Terrier, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2261.
- [10] Ausgewählte Beispiele für  $S_NAr$ -Prozesse in Flusssystemen: a) M. G. Organ, P. R. Hanson, A. Rolfe, T. B. Samarakoon, U. Farman, *J. Flow Chem.* **2011**, *1*, 32; b) C. Wiles, P. Watts, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1360; c) J. A. Marafie, J. D. Moseley, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2219; d) J.-K. Lee, M. J. Fuchter, R. M. Williamson, G. A. Leeke, E. J. Bush, I. F. McConvey, S. Saubem, J. H. Ryan, A. B. Holmes, *Chem. Commun.* **2008**, 4780; e) B. C. Hamper, E. Tesfu, *Synlett* **2007**, 2257.
- [11] Vapourtec Ltd. (<http://www.vapourtec.co.uk>). Wir danken für die Bereitstellung der R2C+- und R4-Durchflussschemiesysteme.
- [12] Bei Temperaturen über 165 °C wurden Zersetzung der Reaktanten und Fluktuationen in der Produktzusammensetzung beobachtet.
- [13] a) J. Persson, S. Axelsson, O. Matsson, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 20; b) O. Acevedo, W. L. Jorgensen, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2881.
- [14] G. Storti, M. Mazzotti, M. Morbidelli, S. Carrà, *AIChE J.* **1993**, *39*, 471.
- [15] Die UV-Absorption von **2** und **3** war unterschiedlich. Individuelle Kalibrierungskurven wurden zur Quantifizierung verwendet.
- [16] Um die Trennleistung zu verbessern, wurden zwei Säulen in jeder der beiden Trennzonen des SMB-Systems eingesetzt. Die verbleibenden beiden Zonen enthielten jeweils eine Säule.
- [17] Diese Trennbedingungen wurden darüber hinaus dazu verwendet, die unreinere Produktmischung aus der Reaktion in EtOH aufzureinigen (Abbildung 1 a, Bedingung 1).
- [18] Mithilfe weiterentwickelter SMB-Techniken lässt sich eine Zielverbindung auch dann aufreinigen, wenn sie nicht als erste oder letzte Komponente eluiert: a) T. Masuda, T. Sonobe, F. Matsuda, M. Horie, US Patent 5198120, **1993**; b) P. C. Wankat, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2001**, *40*, 6185; c) J. W. Lee, P. C. Wankat, *J. Chromatogr. A* **2010**, *1217*, 3418; d) L. C. Keßler, A. Seidel-Morgenstern, *J. Chromatogr. A* **2006**, *1126*, 323.