

Induktives Heizen unter Hochfrequenzbedingungen: Anwendung in der kontinuierlichen Synthese des Neuroleptikums Olanzapin (Zyprexa)**

Jan Hartwig, Sascha Ceylan, Lukas Kupracz, Ludovic Coutable und Andreas Kirschning*

Der Einsatz von mikro- und mesostrukturierten Reaktoren hat sich zu einer Schlüsseltechnik in Wissenschaft^[1] und Industrie^[2] entwickelt. Das schnelle Aufheizen eines Reaktionsstroms erweist sich vor allem in mesostrukturierten Reaktoren bei hohen Flussgeschwindigkeiten als eine besondere Herausforderung. Idealerweise sollte das Heizen unter Hochdruckbedingungen durchgeführt werden, um so ausreichend hohe Reaktionsgeschwindigkeiten zu erzielen.^[3] Konventionelles Heizen beruht auf der Konvektion von Wärmeenergie und kann daher für die Anwendung in Durchflussreaktoren zu langsam sein. Alternative Verfahren sind: a) das Erhitzen mit Mikrowellenstrahlung,^[4] was bei Verwendung von mikrowellentransparenten Reaktormaterialien möglich ist, und b) der Einsatz einer elektrischen Widerstandsheizung.^[5]

Vor einiger Zeit beschrieben wir das induktive Heizen (IH) von Durchflussreaktoren mithilfe von ferromagnetischen Heizmaterialien, wie Stahlkugeln, Kupfer oder superparamagnetischen Nanopartikeln als Festbettschüttung.^[6,7] Normalerweise werden magnetische und leitfähige Materialien in einem oszillierenden Magnetfeld durch die Joule-Wärme und Hysterese aufgeheizt. Bei superparamagnetischen Partikeln erfolgt die Erwärmung durch die Brown- und Néel-Relaxation.^[6] In Abhängigkeit vom Induktor können magnetische Wechselfelder mit im Mittel- (15–25 kHz) oder Hochfrequenzbereich (780–850 kHz) erzeugt werden (Abbildung 1). Wir konnten zeigen, dass dieses Verfahren unter Durchflussbedingungen ein sehr schnelles Aufheizen bei diversen Reaktionen ermöglicht, ohne dass hierbei gefährliche Strahlung entsteht.^[7] Üblicherweise kann durch ein stärkeres Magnetfeld (H) und eine höhere Frequenz (f) die induzierte Wärme in den meisten Materialien gesteigert werden. Die Frequenz korreliert mit der Eindringtiefe, die der Strecke entspricht, in der der Großteil der Energie absorbiert wird. Wegen dieses Effekts werden Mittelfrequenzen bevorzugt

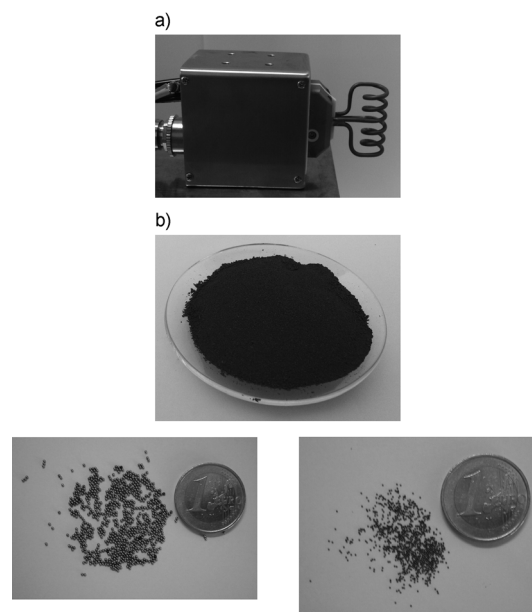


Abbildung 1. a) hf-Induktor mit Induktionsspule; b) MAGSILICA 300^[12] (oben), Stahlkugeln 0.8 mm (unten links), Stahlkugeln 0.4 mm^[13] (unten rechts).

eingesetzt, wenn größere Objekte erwärmt werden sollen, während sich Hochfrequenzen ideal für kleinere Objekte und superparamagnetische Nanomaterialien eignen.^[8,9]

Hier berichten wir von den ersten Anwendungen mit Hochfrequenzinduktoren (hf) in der organischen Synthese. Wir zeigen weiterhin, dass diese neue Heiztechnik auch in anspruchsvolleren Anwendungen eingesetzt werden kann. So beschreiben wir die kontinuierliche Mehrstufensynthese des atypischen Neuroleptikums Olanzapin (Zyprexa)^[10] unter Nutzung dieser weiterentwickelten Heiztechnik. Dabei kam ein Hochfrequenzinduktor zum Einsatz (Abbildung 1a),^[11] der mit passenden Kartuschenreaktoren aus Glas, PEEK (Polyetheretherketon), Keramik oder einem Wickelreaktor aus Hastelloy-C-Stahl bestückt wurde.

Zuerst verglichen wir die Heizleistung beider Induktoren (mf/hf). Hierfür wurden unterschiedliche magnetische oder leitfähige Materialien in einem oszillierenden Mittel- (15–25 kHz) sowie Hochfrequenzmagnetfeld (300 oder 780–800 kHz) in einem Mikrowellengefäß erwärmt. Um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden alle Versuche mit maximaler Leistung durchgeführt, und die Temperatur wurde mithilfe eines IR-Pyrometers an der Glasoberfläche gemessen (siehe Hintergrundinformationen (SI)).

[*] J. Hartwig, Dr. S. Ceylan, L. Kupracz, Dr. L. Coutable, Prof. Dr. A. Kirschning
Institut für Organische Chemie
Leibniz Universität Hannover
Schneiderberg 1B, 30167 Hannover (Deutschland)
E-Mail: andreas.kirschning@oci.uni-hannover.de

[**] Diese Arbeit wurde zum Teil vom Fonds der Chemischen Industrie (Stipendium für J.H.) und von der Henkel AG & Co. KGaA unterstützt. Wir danken H. Herzog und Prof. S. Katusic (EVONIK Industries AG) für die technische Unterstützung und Dr. D. Candito für hilfreiche Diskussionen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201302239> zu finden.

Mit MAGSILICA 300^[12] wurde nach weniger als einer Minute im Hochfrequenzfeld eine Temperatur von über 300 °C erreicht. Im Unterschied dazu war die Mittelfrequenzinduktion ineffizient. Stahlkugeln mit einem Durchmesser von 0.4 mm zeigten ein besonderes Verhalten, da sie nur im hf-Feld auf Temperaturen von 400 °C erhitzt werden konnten. Weiterhin kam ein Wickelreaktor aus Hastelloy-C-Stahl (Innendurchmesser = 0.75 mm, Länge = 70 cm, $V = 0.3$ mL) zum Einsatz. Hierbei wurde Toluol mit einer Flussgeschwindigkeit von 4 mL min⁻¹ und einer Leistungseinstrahlung von 10% durch den Reaktor gepumpt. Der Reaktorstrom konnte unter Druck und bei hoher Flussgeschwindigkeit bis auf 360 °C erwärmt werden. Grundsätzlich ist die genaue Bestimmung der Temperatur mit Schwierigkeiten verbunden, da nur die Temperatur der Reaktoroberfläche, aber nicht jene des Heizmaterials selbst gemessen werden kann. Diese einfachen Experimente zeigten, dass eine schnelle Erwärmung durch die Verwendung von magnetischen und leitenden Materialien in Kombination mit hf-Induktion möglich ist. Das schnelle Heizen zu hohen Temperaturen eignet sich besonders für Durchflussanwendungen mit kurzen Verweilzeiten. Durch das Einbetten des Reaktors in dem U-förmigen [IH(mf)] oder dem als Spule geformten Induktor [IH(hf)] werden ein homogenes Feld und somit eine homogene Erwärmung garantiert. Nach einer kurzen Aufwärmphase wird aufgrund des kühlen Lösungsmittelstroms ein leichter Temperaturabfall von 5–10 °C am Reaktoreingang gemessen. Die Vorteile dieser Heiztechnik konnten anhand der Claisen-Umlagerung des Allylarylethers **1** in einem Druckgefäß demonstriert werden (Tabelle 1). Die Reaktion läuft bei 200 °C ab, jedoch ist der Umsatz bei konventionellem Heizen nicht vollständig.^[6b]

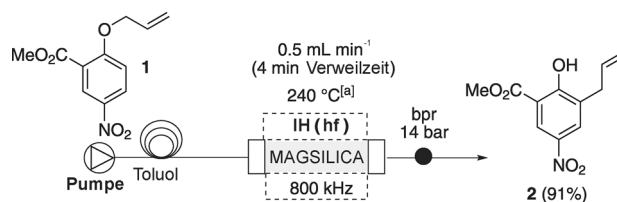
Das Heizen in einem geschlossen Gefäß im Ölbad ergab nach 2 h eine Ausbeute an isoliertem Produkt von nur 17% des Umlagerungsproduktes **2**. Im Unterschied dazu führte die Mikrowellenbestrahlung oder das induktive Heizen unter ähnlichen Bedingungen zu Ausbeuten von 38 bzw. 39%. Es ist bemerkenswert, dass unter Hochfrequenzbedingungen ein fast vollständiger Umsatz bei 205 °C und kürzeren Reaktionszeiten erreicht wurde, während bei 225 °C ein hoher Anteil an Zersetzung zu beobachten war. Unter Hochfrequenzbedingungen erhitzen sich die Nanopartikel offensichtlich wesentlich stärker, was zu einer Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit an der Partikeloberfläche führt. Hierfür wurde ein mit MAGSILICA gefüllter Keramikreaktor verwendet (Schema 1). Das Produkt konnte bei einer Flussgeschwindigkeit von 0.5 mL min⁻¹ und einer Temperatur von 240 °C bei vollständigem Umsatz in hoher Ausbeute (91%) isoliert werden. Dieses Beispiel demonstriert die Vorteile des schnellen Heizens für die organische Chemie gegenüber dem konventionellen Heizen.

Folglich wollten wir im Anschluss die neue Technik im Rahmen einer komplexeren Mehrstufensynthese nutzen. Wir wählten hierfür das Zielmolekül Olanzapin (**3**), eines der meistverkauften Medikamente weltweit. Es zeigt antagonistische Aktivität gegenüber dem Dopamin-Rezeptor Typ 4 (D4-Rezeptor) und dem Serotonin-Rezeptor Typ 2 (5HT2-Rezeptor).^[10,14]

Tabelle 1: Vergleich zwischen konventionellem Heizen (Ölbad), Mikrowellenbestrahlung und induktivem Heizen bei Mittel(mf)- und Hochfrequenz(hf)-Bedingungen im Mikrowellengefäß.

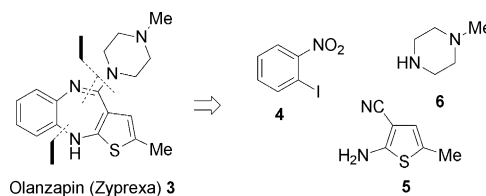
Heizart	Bedingungen ^[a]	Ausb. [%] ^[b]
Ölbad	200 °C, Toluol, 120 min	17
Mikrowellenbestrahlung ^[c]	Si/C, 200 °C, Toluol, 120 min	38
IH (mf)	25 kHz, 200 °C, MAGSILICA, Toluol, 120 min	39
IH (hf)	800 kHz, 205 °C, ^[d] MAGSILICA, Toluol, 20 min	89
IH (hf)	800 kHz, 225 °C, ^[d] MAGSILICA, Toluol, 20 min	Zersetzung

[a] Die Experimente wurden bei 200 °C in einem geschlossenen Gefäß weit über dem Siedepunkt von Toluol durchgeführt. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Mikrowellenbestrahlung wurde in Gegenwart von SiC durchgeführt, da Toluol nur eine geringe Absorption von Mikrowellenstrahlung aufweist; Temperaturmessung: Mikrowellen- und Ölbadtemperatur wurden durch einen Temperatursensor gemessen; IH-Temperaturmessung erfolgte mit einem IR-Pyrometer. [d] Einstellung erfolgt durch die Leistungseinstrahlung.



Schema 1. Claisen-Umlagerung des Allylarylethers **1** unter Durchflussbedingungen und induktivem Heizen (hf) von MAGSILICA ([a] gemessen mit einem IR-Pyrometer auf der Reaktoroberfläche).

Unsere Synthese lehnte sich an ein Patent an.^[15] In diesem wird die nukleophile aromatische Substitution von 2-Fluornitrobenzol mit dem Aminothiazol **5** mit mäßiger Ausbeute beschrieben. Alternativ verfolgten wir eine Buchwald-Hartwig-Aminierung^[16] des Aryliodids **4** im ersten Schritt (Schema 2). Unter vielen getesteten Bedingungen erwies sich der Xantphos-Ligand in Kombination mit *tetra-n*-Butylammoniumacetat in THF oder Ethylacetat als für die Kupplung von Aryliodid **4** und Aminothiazol **5** am geeignetsten (> 90%; Tabelle 2). Ethylacetat ist das Lösungsmittel der Wahl, da es auch für die nächsten Stufen verwendet werden



Schema 2. Olanzapin (**3**) and Synthesebausteine **4–6**.

Tabelle 2: Optimierung der Buchwald-Hartwig-Reaktion unter Durchflussbedingungen (bpr = Rückdruckventil); Reaktor gefüllt mit Stahlkugeln (0.8 mm) und platziert im Induktor [IH (mf)] (Ansatzgröße: 0.05 mmol).

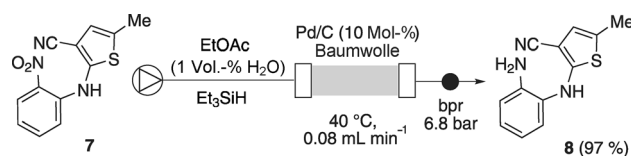
T [°C] ^[a]	Flussgeschw. [mL min ⁻¹]	Basen- zugabe ^[b]	In-Line- Extraktion ^[c]	Ausb. [%] ^[d]
50	0.06	1. Zulauf	—	73
50	0.08	2. Zulauf	—	81
50	0.06	2. Zulauf	—	91
50	0.06	2. Zulauf	+	90

[a] Messung der Oberflächentemperatur per IR-Pyrometer. [b] Eine Lösung mit der Base wurde über den 2. Zulauf mit dem 1. Zulauf aus Reaktanten und Katalysator vereinigt. [c] Vertikal platzierter, mit H₂O gefüllter (5-mL)-Reaktor mit Watte im Boden. [d] Ausbeute an isoliertem Produkt.

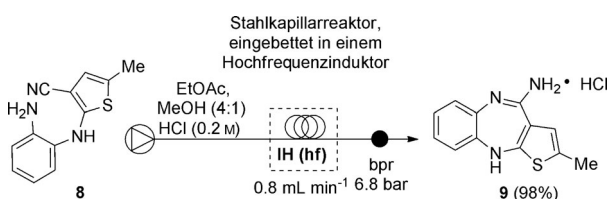
sollte. Das 1:1-Gemisch der Reaktanten **4** und **5** wurde durch einen mit Stahlkugeln gefüllten und induktiv geheizten Reaktor gepumpt. Wurde hierbei die Base Bu₄NAC gleich mit den Reaktanten vermischt, erfolgte die Bildung des Produkts **7** in vergleichsweise geringer Ausbeute (73%). Wurde aber die Base über einen zweiten Reaktionsstrom direkt vor dem Reaktor zugegeben, ließen sich unerwünschte Nebenreaktionen im Vorratsbehälter unterdrücken. Das Kupplungsprodukt **7** konnte in einer Ausbeute von 91 % isoliert werden, ähnlich wie unter Batch-Bedingungen (60 °C, 2 h, 89 % und Raumtemperatur, 18 h, 92 %). Höhere Flussgeschwindigkeiten oder tiefere Temperaturen führten zu niedrigeren Ausbeuten, während höhere Temperaturen Zersetzungsreaktionen begünstigten. Um gute Ausbeuten im nächsten Reaktionsschritt zu erreichen, musste die Base zuvor entfernt werden. Hierfür eignete sich ein In-Line-Extraktor aus einem vertikal ausgerichteten Zylinder, der mit einer Fritte oder mit Watte am Eingang ausgestattet und mit destilliertem Wasser gefüllt war.

Die sich anschließende Reduktion der Nitrogruppe erfolgte mit dem metallfreien Reduktionsmittel Triethylsilan und Pd/C als Festbettmaterial.^[17] Sie verlief in Ethylacetat unter Durchflussbedingungen (97 %; Kolben 94 %) glatt, wobei der Reaktor in einem Metallblock erwärmt wurde (Schema 3). Der Katalysator konnte mehr als 250 h ohne Verlust der Aktivität (entspricht 0.3 Mol-%) eingesetzt werden.

Bei der Entwicklung einer Durchflussmethode für die durch Säuren induzierte Cyclisierung des Anilins **8** zu Thieno[1,5]-benzodiazepin **9** offenbarten sich die Vorteile der hf- gegenüber der mf-Induktion (Schema 4). Induktives Heizen



Schema 3. Reduktion des Nitroarens **7** unter Durchflussbedingungen (Ansatzgröße: 0.058 mmol; Pd/C 30 mg, 10 Mol-%; Reaktorvolumen: 3 mL).



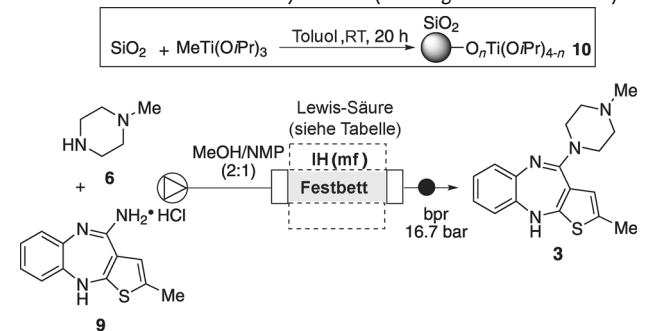
Schema 4. Säure-induzierte Cyclisierung von Anilin **8** im induktiven Hochfrequenzfeld unter Durchflussbedingungen mit einem Wickelreaktor (Ansatzgröße: 0.05 mmol); Oberflächentemperatur des Reaktors gemessen per IR-Pyrometer (80 °C) und Temperaturbestimmung am Ausgang des Reaktors per K-Element (140 °C).

unter hf-Bedingungen führt zum schnelleren Aufheizen entlang des Reaktors, und die höheren Temperaturen lassen sich leichter über die Reaktorlänge und Flussgeschwindigkeit kontrollieren. So lieferten mf-Bedingungen das Produkt **9** in geringerer Reinheit, während induktives Heizen unter hf-Bedingungen (0.2 M HCl-Lösung in EtOAc/MeOH (4:1), 80 °C) das Benzodiazepin **9** in quantitativen Mengen ergab. Geringere Flussgeschwindigkeiten führten zur Zersetzung, während bei höheren Flussgeschwindigkeiten kein vollständiger Umsatz beobachtet wurde. Weiterhin zeigte sich, dass die HCl-Konzentration (< 0.4 M) bedeutsam ist, denn höhere Konzentrationen führten zur Bildung von Zersetzungs- und Polymerisationsprodukten. In reinem Ethylacetat konnte kein Umsatz zu **9** beobachtet werden, in Methanol war die Ausbeute gering. In anderen Lösungsmittelgemischen bestehend aus Ethylacetat und Dichlormethan konnte das kristalline **9** zwar in guten Ausbeuten erhalten werden, jedoch verlängerte sich die Reaktionszeit um den Faktor drei.

Schließlich untersuchten wir den letzten Schritt der Synthese von Olanzapin (**3**) unter thermischen Bedingungen (≥ 150 °C). Die Kupplung von Benzodiazepin **9** und Piperazin **6** sowohl unter Batch- wie auch unter Durchflussbedingungen führte zu erheblicher Zersetzung. Bei niedrigeren Temperaturen (110–140 °C) wurde das Produkt **3** in Ausbeuten < 35 % erhalten.

Der Einsatz von Lewis-Säuren verbesserte die Ausbeute drastisch (Tabelle 3). Hierfür entwickelten wir einen neuen auf Kieselgel immobilisierten Titankatalysator (**10**; siehe SI), der, lokalisiert im Reaktorfestbett, bei 120 °C das Produkt **3** in über 90 % Ausbeute ergab. Zwar lieferte das homogen eingesetzte BF₃·Et₂O sowohl unter Batch- wie auch unter Durchflussbedingungen die besten Ergebnisse (Tabelle 3, Nr. 1 und 2), allerdings war die Aufarbeitung der Reaktionsansätze aufwändiger als der Einsatz der immobilisierten Lewis-Säure **10**. Die Lewis-Säure wurde mit MAGSILICA

Tabelle 3: Durch Lewis-Säuren vermittelte Einführung der Piperazineinheit unter Durchflussbedingungen; Temperatur gemessen auf der Reaktoroberfläche mit einem IR-Pyrometer (Ansatzgröße: 0.075 mmol).



Nr.		Lewis-Säure	T [°C]	Zeit oder Flussgeschw.	Ausb. [%] ^[a]
1	Batch	BF ₃ ·Et ₂ O	120	18 h	91
2	Durchfluss ^[b]	BF ₃ ·Et ₂ O	75 ^[c]	0.06 mL min ⁻¹	92
3	Durchfluss	10	120 ^[d]	0.066 mL min ⁻¹	80
4	Durchfluss ^[e]	10	85 ^[c]	0.066 mL min ⁻¹	87 ^[f]

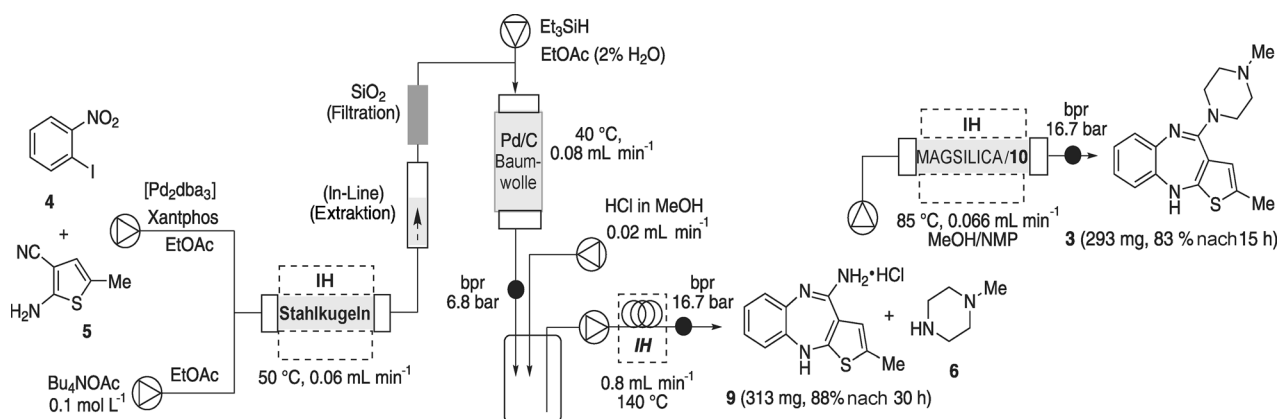
[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Stahlkugeln. [c] Oberflächentemperatur ist generell niedriger als die Reaktorinnentemperatur. [d] MAGSILICA, konventionelles Heizen über einen externen Stahlmantel. [e] MAGSILICA. [f] Ausbeute an isoliertem Produkt nach sieben Durchgängen; Festbetschüttung.

vermischt, was eine schnelle und „homogene“ Erwärmung des Katalysators ermöglichte und ein sehr sauberes Rohprodukt lieferte (Tabelle 3, Nr. 4). Wurde der Reaktor konventionell mit einem Stahlblock erhitzt, sank die Ausbeute, und es wurde die Bildung von Nebenprodukten beobachtet (Tabelle 3, Nr. 3). Die Lewis-Säure erwies sich als sehr robust, da **3** auch nach dem siebten Durchgang (jeweils 0.075-mmol-Ansatzgröße) in einer Ausbeute von 87% erhalten wurde. ICP-MS-Analyse offenbarte, dass in Methanol bei 120°C ein vernachlässigbarer Austrag von Titan von nur 0.0135% innerhalb der ersten 6 h stattfindet. Unter den typischen Reaktionsbedingungen war der Austrag mit $\delta = 0.136$ ppm nach 6 h ähnlich, nach weiteren 20 h betrug er schließlich $\delta =$

0.261 ppm. Dies ergibt eine Gesamtkonzentration von $\delta = 19.9$ ppm Titan in der Reaktionslösung, was bedeutet, dass der überwiegende Teil des Titans (> 99%) weiterhin immobilisiert im Reaktor vorlag. So sind durch den Einsatz von **10** eine lange Aktivität des Katalysators und eine geringe Kontamination des Medikaments garantiert.

Basierend auf den Einzelreaktionen entwickelten wir eine kontinuierliche Dreistufensynthese vom Thieno[1,5]-benzodiazepin **9** ausgehend von Aryliodid **4** und Thiophen **5** (Schema 4). Eine mit Kieselgel gefüllte Kartusche wurde hinter den In-Line-Extraktor installiert, um Reste von Palladium aus dem Reaktionsstrom zu entfernen.^[18] Weiterhin wurde die Reaktionslösung nach der Reduktion der Nitrogruppe hinter dem zweiten Reaktor in einem offenen Gefäß gesammelt. So konnte der gebildete Wasserstoff entweichen und ein konstanter Fluss aufrechterhalten werden. An dieser Stelle wurde kontinuierlich eine Lösung aus HCl in MeOH (0.6 M) zugegeben und das Reaktionsgemisch in den nächsten Reaktor gepumpt. So war es möglich, nach 30 h kontinuierlicher Reaktionsführung 313 mg (88% Ausbeute) **9** über drei Stufen ohne weitere chromatographische Reinigung herzustellen. Das Gesamtreaktorvolumen beträgt nur ca. 8 mL über alle drei Stufen, und es ist kein Lösungsmittelwechsel nötig. Die Herstellung von **3** (293 mg, 83% Ausbeute) erfolgte anschließend in einem weiteren Reaktor (Volumen: 3 mL). In diesen Versuchen wählten wir im Vergleich zu den Bedingungen, die in einem industriellen Prozess Verwendung finden würden, relativ verdünnte Bedingungen. Dennoch ist die Produktivität in Bezug auf Verweilzeit und Reaktorvolumen sehr hoch. Im patentierten Verfahren ist eine Produktivität von $1.88 \text{ mmol L}_R^{-1} \text{ h}^{-1}$ (L_R = Reaktorvolumen in Liter) in einem diskontinuierlichen Satzbetrieb angegeben. Im Unterschied dazu berechnet sich für unser nicht optimiertes Verfahren bereits eine Produktivität von $3.97 \text{ mmol L}_R^{-1} \text{ h}^{-1}$ (Schema 5).

Wir haben hier die erste Anwendung der Hochfrequenzinduktion [IH(hf)] als Heiztechnik für die organische Synthesechemie beschrieben. Dabei wurden sehr schnell hohe Reaktionstemperaturen in Kombination mit druckfesten



Schema 5. Kontinuierliche Synthese von Olanzapin (**3**): **4/5** 0.027 M; Et₃SiH in EtOAc [2 Gew.-% H₂O] 0.6 M; HCl in MeOH 0.6 M; Benzodiazepin **9** 0.019 M; MeOH/NMP (3:1); Temperatur gemessen auf der Reaktoroberfläche mit einem IR-Pyrometer für alle induktiv beheizten Reaktoren; Temperatur gemessen mit einem K-Element für Stahlblock-beheizte Reaktoren und für den Reaktionsstrom hinter dem hf-Induktor.

Durchflussapparaturen realisiert. Diese Technik wurde in einer Mehrstufensynthese zur kontinuierlichen Herstellung des Neuroleptikums Olanzapin erprobt.^[19] Diese Synthese ermöglichte eine wesentliche Verringerung der Reaktionszeit und der Reagentienmenge. Diese Beispielsynthese demonstriert die Möglichkeiten und Vorteile des induktiven Heizens in Kombination mit verschiedenen Reaktortypen und Heizmaterialien.

Eingegangen am 16. März 2013

Online veröffentlicht am 24. Juli 2013

Stichwörter: Buchwald-Hartwig-Reaktion · Durchflusschemie · Induktives Heizen · Medizinische Chemie · Mikrostrukturierte Reaktoren

- [1] A. Kirschning, W. Solodenko, K. Mennecke, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5972–5990.
- [2] Ausgewählte Übersichtsartikel zu Durchflusssynthesen aus den letzten Jahren: a) J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 17–57; b) R. Yuryev, S. Strompen, A. Liese, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1449–1467; c) J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4583–4592; d) J. P. McMullen, K. F. Jensen, *Annu. Rev. Anal. Chem.* **2010**, *3*, 19–42; e) J.-i. Yoshida, H. Kim, A. Nagaki, *ChemSusChem* **2011**, *4*, 331–340; f) D. Webb, T. F. Jamison, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 675–680; g) S. Marre, K. F. Jensen, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1183–1202; h) T. Illg, P. Löb, V. Hessel, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3707–3719; i) J.-i. Yoshida, *Chem. Rec.* **2010**, *10*, 332–341; j) C. G. Frost, L. Mutton, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1687–1703; k) X. Y. Mak, P. Laurino, P. H. Seeberger, *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, 19.
- [3] T. Razzaq, C. O. Kappe, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1274–1289.
- [4] a) M. Larhed, A. Hallberg, *Drug Discovery Today* **2001**, *6*, 406–416; b) D. Bogdal, A. Loupy, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 710–722; c) C. O. Kappe, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1127–1139.
- [5] a) A. Schlange, A. R. dos Santos, U. Kunz, T. Turek, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1412–1420; b) U. Kunz, T. Turek, *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, 70.
- [6] a) L. Kupracz, J. Hartwig, J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1441–1448; b) S. Ceylan, L. Coutable, J. Wegner, A. Kirschning, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1884–1893; c) A. Kirschning, C. Friese, S. Ceylan, J. Wegner, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4372–4375; d) S. Ceylan, T. Klande, C. Vogt, C. Friese, A. Kirschning, *Synlett* **2010**, 2009–2013; e) S. Ceylan, C. Friese, Ch. Lammel, K. Mazac, A. Kirschning, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9083–9086; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8950–8953.
- [7] Internationale Kommission für den Schutz vor nichtionisierender Strahlung, *Health Phys.* **1998**, *74*, 494–522.
- [8] Übersichtsartikel: a) A. Kirschning, L. Kupracz, J. Hartwig, *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 562–570; b) A.-H. Lu, E. L. Salabas, F. Schüth, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1242–1266; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1222–1244; c) Y.-W. Jun, J.-S. Choi, J. Cheon, *Chem. Commun.* **2007**, 1203–1214.
- [9] A. Gagnoud, *IEEE Trans. Magn.* **2004**, *40*, 29–36.
- [10] Olanzapin (Zyprexa) wird zur Behandlung von bipolaren Störungen und Schizophrenie eingesetzt: N. Bhana, R. H. Foster, R. Olney, G. L. Plosker, *Drugs* **2001**, *61*, 111–161.
- [11] Der Hochfrequenzinduktor wurde von Himmelwerk GmbH (Tübingen) hergestellt.
- [12] MAGSILICA 300 wurde von EVONIK Industries AG (Essen) bezogen.
- [13] Weitere Informationen über die Heizeigenschaften unterschiedlicher Stahlkugelgrößen im oszillierenden Magnetfeld siehe Lit. [6b].
- [14] a) J. Gerlach, L. Peacock, *Int. Clin. Psychopharmacol.* **1995**, *10*, 39–48; b) G. P. Reynolds, *J. Psychopharmacol.* **2004**, *18*, 340–345.
- [15] Patent DE 25 52 403 C2 (veröffentlicht: 19.6.1986).
- [16] a) K. R. Hornberger, J. G. Badiang, J. M. Salovich, K. W. Kuntz, K. A. Emmitte, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6348–6351; b) K. A. Emmitte, G. M. Adjebang, C. W. Andrews, J. G. B. Alberti, R. Bambal, S. D. Chamberlain, R. G. Davis-Ward, H. D. Dickson, D. F. Hassler, K. R. Hornberger, J. R. Jackson, K. W. Kuntz, T. J. Lansing, R. A. Mook, Jr., K. E. Nailor, M. A. Pobanz, S. C. Smith, C. Sung, M. Cheung, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1694–1697.
- [17] P. K. Mandal, J. S. McMurray, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6599–6601.
- [18] Andere Materialien, z.B. Al₂O₃ oder Schwefel, waren weniger effizient.
- [19] Zwei hervorragende Beispiele für mehrstufige Durchflusssynthesen von relevanten Medikamenten (Glivec und Ibuprofen): a) M. D. Hopkin, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2450–2452; b) A. R. Bogdan, S. L. Poe, D. C. Kubis, S. J. Broadwater, D. T. McQuade, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8699–8702; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8547–8550.