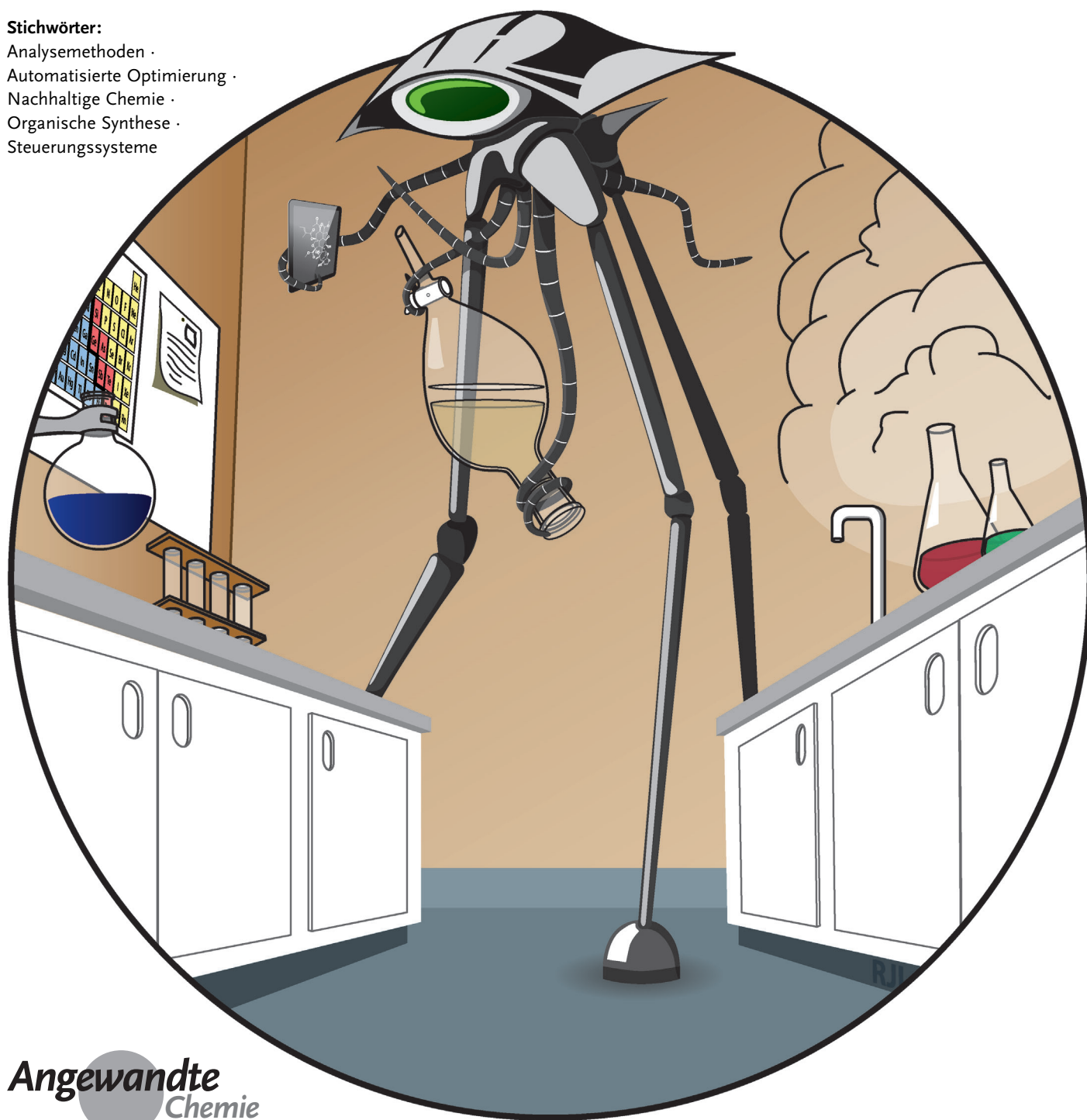


# Organische Synthese: Vormarsch der Maschinen

Steven V. Ley,\* Daniel E. Fitzpatrick, Richard. J. Ingham und Rebecca M. Myers

## Stichwörter:

Analysemethoden ·  
Automatisierte Optimierung ·  
Nachhaltige Chemie ·  
Organische Synthese ·  
Steuerungssysteme



**Die organische Synthese ist im Wandel begriffen: Da Forschungsetats zunehmend gekürzt werden und der Einfluss chemischer Verfahren auf die Umwelt genau geprüft wird, wird immer deutlicher, dass der effiziente Einsatz von Personal im Labor mindestens so bedeutsam ist wie die Materialverwendung. Neue Techniken und Maschinen verändern unsere Arbeitsweise, und indem die zuvor genannten Punkte – Personal und Material – erfasst werden, ermöglichen sie es Chemikern in Forschungslaboratorien, einen eher ganzheitlichen Ansatz für ihre Tätigkeit zu finden. Moderne Entwicklungen auf diesem Gebiet fördern multidisziplinäres Vorgehen mit dem Ergebnis effizienterer Arbeit. Dieser Aufsatz behandelt die Konzepte, Verfahren und Methoden, die weitreichende Implikationen für die Chemie insgesamt haben. Thematisch ist der Aufsatz nach unterschiedlichen Anwendungsmöglichkeiten gegliedert, und neuere Anwendungen in innovativen Forschungslabors werden beschrieben.**

## Aus dem Inhalt

<b>1. Einleitung</b>	3515
<b>2. Computer- und Visualisierungsmethoden</b>	3517
<b>3. Aufarbeitung von Reaktionen</b>	3518
<b>4. Analytik</b>	3521
<b>5. Fortschrittliche Computermethoden</b>	3523
<b>6. Innovation</b>	3528
<b>7. Zusammenfassung und Ausblick</b>	3529

## 1. Einleitung

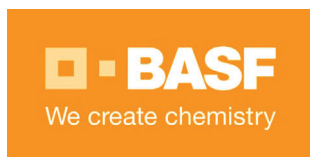
Mit Freude haben wir diesen Aufsatz als Beitrag zum 150-jährigen Jubiläum der BASF unter dem neuen Motto „We create chemistry“ verfasst.<sup>[1]</sup> Diese auf Menschen ausgerichtete Unternehmensstrategie verkörpert die Stärke der modernen Chemie, auf die Bedürfnisse der Gesellschaft einzugehen. Sie spiegelt die reichhaltige Geschichte der BASF wider und ihre Überzeugung, dass Chemie weiterhin ein Motor für Innovation und neue Ideen sein wird, mit denen man künftigen Herausforderungen begegnen kann. Dies wird hoffentlich ein kreatives Programm hervorbringen, das zu neuen Denkweisen, zu neuen Strategien und neuem Rüstzeug für Innovation und Entdeckung führen wird – zum Nutzen aller. Man könnte behaupten, dass Vorstellungskraft Innovation beflügeln wird.

Dass wir eingeladen wurden, den neuesten Stand der Technik der molekularen Gestaltung funktioneller Materialien zu kommentieren, scheint daher zum richtigen Zeitpunkt geschehen zu sein, zumal heute mehr als je zuvor die Dogmen der organischen Synthese auf dem Prüfstand stehen. Wir akzeptieren nicht mehr blindlings die Regeln zur Reaktivität und Kompatibilität funktioneller Gruppen, wie wir sie im Studium gelernt haben; vielmehr begeben wir uns auf die Suche nach unbekannter Reaktivität und neuen Techniken. Diese werden unsere Wissenschaft weiterentwickeln und die Planung von Synthesen erleichtern, wobei sich ungeahnte Möglichkeiten ergeben. Wir sollten dabei jedoch nicht die phänomenalen Fortschritte der letzten 150 Jahre im Verständnis von Grundlagen, der Methodenentwicklung, der molekularen Komplexität und von Analysemöglichkeiten aus dem Auge verlieren. Dieser Fortschritt lässt sich leicht am wirtschaftlichen Erfolg moderner Materialien und ihren Anwendungen messen. Wir haben heute ein äußerst beeindruckendes Spektrum robuster chemischer Prozesse zu meistern, in denen neue Bindungen geknüpft, stereochemische Merk-

male kontrolliert und vielfältige Funktionalität nach Plan eingeführt wird. Gleichwohl dürfen wir nicht vergessen, dass all diese Maßnahmen auf Kosten der Ressourcen unseres Planeten geschehen. Die Zukunft stellt uns vor gewaltige Herausforderungen, was nachhaltige Produktion, Gesundheitsversorgung, Bewahrung der Lebensqualität, intelligentere Energieversorgung und Garantie für Sicherheit und Qualität unserer Lebensmittel betrifft. Die „grüne Agenda“ und die Anerkennung der Tatsache, dass der „Edelmetall-Fußabdruck“ genauso wichtig ist wie der CO<sub>2</sub>-Fußabdruck, sind heute Teil unserer Verantwortung.

Die organische Synthesechemie ist zum Aufbau komplexer Molekülstrukturen von zentraler Bedeutung. Jedoch ist die ständig in Veränderung begriffene und kreative Umgebung in Forschungslaboratorien nicht einfach auf das Anforderungsprofil industrieller Fertigung und Maßstabsvergrößerung zu übertragen; die Chemie ist hier das gemeinsame Bindeglied.

In diesem Aufsatz werden wir einige Probleme beleuchten, denen man in heutigen Forschungslaboratorien vorrangig begegnet, vor allem unter dem Aspekt der Reaktionsoptimierung. Wir werden es dann wagen, Verbesserungen aus dem Chemieingenieurwesen und der Informatik vorzuschlagen, die maschinenunterstützt unsere Arbeitsweise verändern können. Zu Recht können wir stolz auf unsere bisherigen Errungenschaften sein, doch gibt es in der derzeitigen Synthesepaxis noch immer etliche Unzulänglichkeiten. Nicht zu unterschätzen ist, dass es viele Jahre und Ressourcen benötigt, einen Synthesechemiker mit dem notwendigen Wissen und den erforderlichen Fähigkeiten auszubilden. Und dennoch verschwenden wir solche Talente für niedere Tätigkeiten wie das Aufbauen oder Reinigen von Apparaturen, routinemäßige Reaktionsoptimierung, Wiederholung trivialer



[\*] Prof. S. V. Ley, D. E. Fitzpatrick, Dr. R. J. Ingham, Dr. R. M. Myers  
Department of Chemistry, University of Cambridge  
Lensfield Road, Cambridge, CB2 1EW (Großbritannien)  
E-Mail: svl1000@cam.ac.uk

Experimente und die Maßstabsvergrößerung etablierter Verfahren. Die Liste ließe sich endlos weiterführen.

Für Batchreaktionen verwenden wir immer noch große Mengen von Glasgeräten verschiedenster Größen und Ausführungen, die oft über ein Labor hinweg verstreut sind. Ungeachtet des allgemeinen Fortschritts hat sich an diesen Geräten im letzten Jahrhundert wenig geändert. Es gibt immer noch die Rundkolben, Destillationskolonnen, Scheidetrichter und auch die Reagenzgläser der Vergangenheit, die uns weiterhin von Nutzen sind.

Natürlich hat sich die Infrastruktur eines Forschungslabors im Großen und Ganzen stark verbessert, und wir haben heute teure (doch häufig zu wenig genutzte) Anlagen mit fortschrittlicher Ausstattung zum Erhitzen (z. B. Mikrowellengeräte) sowie für Stofftrennung und Analyse. Effektive Entlüftung, Arbeitssicherheit und komfortable Arbeitsplätze sind ebenfalls wesentliche Elemente eines modernen Labors. Trotzdem handelt es sich noch immer um eine sehr arbeitsintensive Tätigkeit. Wie neigen dazu, weitaus mehr Chemikalien zu kaufen und zu lagern, als wir für einen bestimmten Zweck eigentlich benötigen. Änderungen der experimentellen Methoden können die Robustheit eines Verfahrens beeinträchtigen, vor allem bei der Maßstabsvergrößerung. Mehrfach wiederholte Reaktionsoptimierung führt zu Redundanz und allgemeiner Verschwendung – vor allem von Personal. Daraus resultiert die Erwartung, dass man Misserfolg erlebt haben muss, bevor man Erfolg genießen kann, und dass neue Entdeckungen selten von Anfang an perfekt sind.

Man könnte einräumen, dass unsere Forschungslaboratorien nicht ständig durch Umweltverträglichkeitskriterien eingeschränkt werden sollten, doch in einer zunehmend umweltbewussten Welt müssen wir die Prinzipien der „Grünen Chemie“ insofern berücksichtigen, als dies ein wesentlicher

Beitrag zu unserem Ansehen in der Öffentlichkeit ist, und wir die Verantwortung zur Erhaltung der Umwelt für spätere Generationen übernehmen müssen. Sicher gibt es hier noch viel zu tun, beispielsweise werden Lösungsmittel häufig allein anhand ihres Einflusses auf die Ausbeute gewählt. Im Forschungslabor werden Lösungsmittel selten wiedergewonnen und -verwendet. Gleichmaßen liegt bei einem zielorientierten Entdeckungsprozess im Streben nach Schnelligkeit das Augenmerk kaum auf den Kosten der Reagenzien (weder finanziell noch in Bezug auf die Umwelt) oder auf Verfahren für ihre Wiedergewinnung zum erneuten Gebrauch.

Obwohl elektronische Laborjournale (electronic laboratory notebooks, ELNs) zunehmend Verbreitung finden, ist die Menge der gesammelten Daten, die tatsächlich vollständig ausgewertet wird, relativ gering. Auch die „Cloud“ oder neue Konzepte wie neuronale Netze werden für die Bearbeitung großer Datenmengen kaum genutzt. Die Freigabe von Wissen findet kaum statt, und häufig verhindert eine übermäßige Schutzhaltung den wissenschaftlichen Fortschritt. Besonders hervorzuheben ist, dass sich auch aus gescheiterten Experimenten wichtige Erkenntnisse gewinnen lassen, aber gerade diese Erkenntnisse werden nicht weitergegeben.

Unser Laboralltag ist heute wesentlich von der Anwendung von Standardverfahren oder -arbeitsvorschriften geprägt, wo wir doch eigentlich gern mehr Zeit hätten für neue Entdeckungen oder um unsere Produktivität deutlich zu steigern. Aus all diesen Gründen halten wir die Zeit für reif, in Richtung eines maschinenunterstützten Synthesekonzepts voranzuschreiten, um unsere Arbeitsweise nachdrücklich zu verbessern.

In diesem Aufsatz werden einige der Konzepte, Verfahren und Methoden vorgestellt, die diesen Prozess unterstützen können und den Wandel vielleicht sogar beschleunigen. Wir



Steven Ley ist seit 1992 Professor für Chemie an der University of Cambridge. Er promovierte bei Professor Harry Heaney in Loughborough und war Postdoc bei Professor Leo Paquette (Ohio State University) und Professor Derek Barton (Imperial College London). Am Imperial College wurde er 1975 Lecturer und 1983 Professor; 1989 wurde er zum Institutsdirektor ernannt. 1990 wurde Ley in die Royal Society of Chemistry aufgenommen, deren Präsident er von 2000 bis 2002 war. Er hat mehr als 795 Artikel veröffentlicht und erhielt 50 bedeutende Preise.



Richard Ingham studierte Natural Sciences an der University of Cambridge, wo er seine Master-Arbeit auf dem Gebiet der Naturstoffsynthese anfertigte. Nach einer Tätigkeit bei Cyclofluidic Ltd. kehrte er 2010 nach Cambridge an das Innovative Technology Centre (ITC) zurück. In seiner Doktorarbeit bei Professor Steven Ley beschäftigt er sich mit der Integration von Software und Technologie für die Durchführung mehrstufiger Synthesen unter Strömungsbedingungen.



Daniel Fitzpatrick erhielt 2012 den BE (Bachelor of Engineering) in Chemical and Materials Engineering an der University of Auckland. Im selben Jahr wurde ihm ein Woolf-Fisher-Stipendium zugesprochen, und im Oktober 2013 begann er unter Anleitung von Professor Steven Ley mit seiner Doktorarbeit. Sein Forschungsschwerpunkt sind moderne Steuerungssysteme und Trennmethode in der Chemie.



Rebecca Myers studierte Chemie am Imperial College (1994–1997) und promovierte in organischer Chemie an der University of Cambridge unter Anleitung von Professor Chris Abell (1997–2001). 2004 trat sie Professor Leys Arbeitsgruppe als Postdoc bei und wurde 2010 zum Senior Research Associate ernannt. Sie ist außerdem Associate Director des „Cambridge Ph.D. Training Program in Chemical Biology and Molecular Medicine“.

folgen dabei keiner chronologischen Ordnung, vielmehr ist der Aufsatz thematisch nach Methoden und Anwendungen gegliedert. Zudem liegt ein Schwerpunkt, wo immer möglich, auf Synthesemethoden in Strömungsreaktoren, da wir hierin weitreichende Vorteile sehen.

Unser Fokus liegt nicht auf allgemeiner Reaktortechnologie, da dieses Thema vielfach und gut dokumentiert ist. Übersichtsartikel zu Reaktoren für überkritische Flüssigkeiten,<sup>[2]</sup> photochemische<sup>[3]</sup> und elektrochemische Reaktoren,<sup>[4]</sup> solchen für extreme Temperaturen<sup>[5]</sup> sowie Enzym-<sup>[6]</sup> und Slurry-Reaktoren<sup>[7]</sup> beschreiben in ausgezeichnete Weise, wie Maschinen dazu beitragen, die Forschung in diesen Bereichen umzugestalten.

## 2. Computer- und Visualisierungsmethoden

Beginnen wir mit Computermethoden und Visualisierungstechniken. Der Begriff „maschinenunterstützt“ im Zusammenhang mit organischer Synthese beschränkt sich nicht auf Laborgeräte, die direkt für die Synthese von Molekülen genutzt werden. Vielmehr werden zunehmend leistungsfähige Computer eingesetzt, um Synthesewege zu entwerfen oder bereits entworfene zu ändern, bevor mit dem Experimentieren selbst begonnen wird.

In Forschungslaboratorien, in denen Budgets zunehmend gekürzt und Auswirkungen auf die Umwelt genauer unter die Lupe genommen werden, ist der effiziente Gebrauch von Personal und Material von höchster Dringlichkeit. Die Verwendung von Computermethoden entschärft diese Einschränkungen, da durch Computersimulation vor der Durchführung von Experimenten eine anfängliche Leitlinie erhalten werden kann. Ein kürzlich erschienener Aufsatz hebt eine Reihe von Anwendungen quantenchemischer Vorhersagen hervor, die zur Verbesserung chemischer Synthesen führten.<sup>[8]</sup> Die beschriebenen Beispiele umfassen die Vorhersage der Regioselektivität in neuartigen chemischen Systemen, die Auswahl der Substrate, die zur bevorzugten Bildung bestimmter Produkte führen, das Design neuer Katalysatoren und sogar die Vorhersage der Ergebnisse neuer Reaktionen.

Die meisten computergestützten Methoden und Verfahren wurden an Reaktionen unter Bedingungen mit wenig Spielraum demonstriert und sind äußerst komplex. Für einen Chemiker ohne spezielle Ausbildung in Computerchemie kann derartige Komplexität abschreckend wirken, was zur Folge hat, dass das Potenzial zur Zeitersparnis nicht genutzt wird. Zur Vereinfachung computergestützter Prozesse wurde ein Instrument vorgestellt, mit dem sich Reaktionsmechanismen und damit die erhaltenen Produkte in Abhängigkeit vom verallgemeinerten „Input“ vorhersagen lassen.<sup>[9]</sup> Ausgehend von Informationen über Verbindungen und Reaktionsbedingungen, die der Nutzer eingibt, kombiniert das System Näherungen der Molekülorbitalwechselwirkungen mit maschinellem Lernen, um eine Rangliste möglicher Reaktionsmechanismen und Produkte, sortiert nach der Wahrscheinlichkeit ihrer Bildung, zu generieren. Dies wurde für ein- und mehrstufige Reaktionen demonstriert, und es konnten recht genaue Vorhersagen (korrekt in fast 90 % der

Fälle) für eine große Bandbreite von Testreaktionen getroffen werden. Es ist leicht erkennbar, dass sich ein solches System umgestaltend auf die Retrosyntheseplanung auswirken kann.

Beim klassischen Wirkstoff-Screening und der Wirkstoffentwicklung wird sehr viel Zeit darauf verwendet, von Verbindungsbibliotheken ausgelöste biologische Antworten zu testen. Die Verbindungen werden gegen eine Reihe biologischer Targets getestet, wobei überwiegend gar keine oder nur eine sehr geringe Wirkung beobachtet wird. Eine aktuelle Arbeit folgte einem anderen Ansatz.<sup>[10]</sup> Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde eine Bibliothek von zwölf Imidazopyridinen unter Verwendung einer Mikrofluidik-Plattform synthetisiert, bei der die Reaktionskontrolle und die Reagenzzugabe softwaregesteuert erfolgt. Durch Gauß-Regression wurden für diese Verbindungen 41 potenzielle biologische Targets selektiert, von denen fünf für weitere Testreihen, basierend auf möglichem pharmazeutischem Interesse und der Verfügbarkeit von Assays, ausgesucht wurden. Mit den sieben Liganden, für die computerbasiert vielversprechende Ergebnisse zu erwarten waren, wurden Assays durchgeführt, deren Ergebnisse zeigten, dass 71 % der Kombinationen die vorhergesagten Aktivitäten aufwiesen. Diese selektierten Verbindungen erwiesen sich alle als geeignete Leitstrukturen für die weitere Wirkstoffentwicklung.

Computer lassen sich nicht nur dort sinnvoll einsetzen, wo umfangreiche theoretische Berechnungen nötig sind. Online-Datenbanken wie SciFinder und Reaxys werden überall von Chemikern genutzt, um schnell und auf einfache Weise extrem große Datensätze zu durchsuchen. Ein weiterer aktueller Übersichtsartikel beschreibt (unter anderem) diese Datenbanken und ihre Nutzung in der praktischen organischen Chemie mit besonderem Augenmerk auf Synthesepaltung sowie der Prognose und Einschätzung der Realisierbarkeit von Reaktionen.<sup>[11]</sup>

Trotz dieser Fortschritte ist computerunterstützte Planung von Synthesen in Forschungslaboren nicht weit verbreitet. Teilweise liegt dies am geringen Vertrauen in die Methoden und dem Unvermögen, die Ergebnisse richtig zu interpretieren, wenn man keine spezielle Ausbildung in Computerchemie hat. Zwar gibt es schon Techniken zur Vereinfachung der Ergebnisse (wie oben beschriebenen), doch halten wir übergreifende Systeme für notwendig, damit Chemiker deren Potenzial wirklich ermessen können, vor allem wenn es darum geht, die Wechselwirkung von Molekülen zu visualisieren. Erweiterte Realität (augmented reality, AR) hält tatsächlich Einzug in unseren Arbeitsalltag, etwa die Nutzung von Google Glass im Labor. Wir können uns vorstellen, dass solche Werkzeuge die Forschungsumgebung bereichern werden, wie es in der Ausbildung bereits der Fall ist.<sup>[12]</sup> 3D-Simulationsmethoden zur Verbreitung wissenschaftlicher Information werden bereits umfänglich in anderen Forschungsbereichen genutzt, etwa der Biologie,<sup>[13]</sup> die Anwendung von AR in der Chemie wird folgen.



### 3. Aufarbeitung von Reaktionen

Zur Aufarbeitung chemischer Reaktionen werden herkömmliche Laborgeräte wie Scheidetrichter aus Glas und Rotationsverdampfer verwendet. Seit Jahrzehnten hat sich die Arbeitsweise hier kaum merklich verändert, obwohl solche Geräte tagtäglich von Chemikern benutzt werden.

Die Stagnation auf diesem Gebiet wird aber immer mehr hinterfragt, da in jüngster Zeit das Interesse an maschinen-unterstützter Chemie und der Entwicklung dieser Methoden zur Aufarbeitung von Synthesen zugenommen hat. Von besonderer Bedeutung sind solche Methoden für kontinuierlich durchgeführte Mehrstufenverfahren, weshalb gerade dieser Bereich stark von der Entwicklung innovativer Ausrüstung abhängt.

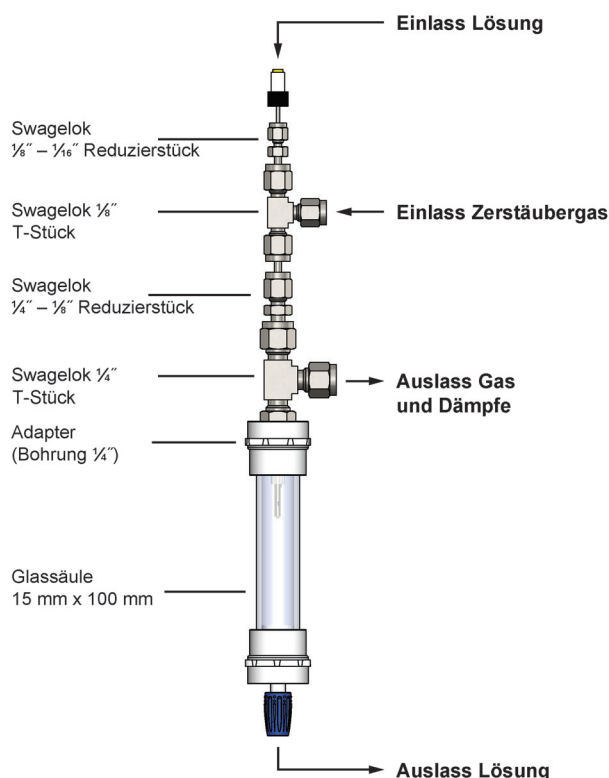
#### 3.1. Inline-Verdampfung und Lösungsmittelwechsel

Beim Design eines Reaktorsystems, bei dem Produkte direkt von einem Reaktor zum nächsten überführt werden, muss besonders auf die Kompatibilität der Lösungsmittel der entsprechenden Reaktionsschritte geachtet werden. Im Idealfall würden sich Lösungsmittel und Konzentration der Reagenzien nicht ändern, sodass keine Aufarbeitung notwendig wäre, um Prozesse, welcher mehrere Sequenzen beinhaltet, aufzubauen. Im Allgemeinen ist dies nicht möglich, und so sind bei herkömmlicher Arbeitsweise im Falle mehrstufiger Reaktionen, die einen Wechsel des Lösungsmittels erfordern, zeitaufwändige manuelle Eingriffe zwischen den Stufen unausweichlich.

Zur Bewältigung dieses Problems wurde der Prototyp einer Vorrichtung zur Inline-Verdampfung entwickelt.<sup>[14]</sup> Konstruiert aus einer Glassäule und Swagelok-Muffen, die häufig in der Strömungschemie Verwendung finden (Abbildung 1), dient die Apparatur als Zerstäubungstrockner (Sprühtrockner) für den eintretenden Flüssigkeitsstrom: Eine Dispersion der Lösung wird durch einen Gasstrom (üblicherweise  $N_2$ ) bei erhöhter Temperatur zerstäubt, wodurch das Lösungsmittel teilweise verdampft und die verbleibende Lösung konzentriert wird. Ein bemerkenswerter Vorteil dieses Verfahrens besteht darin, dass der Apparatur ein Kühler nachgeschaltet ist, durch die der Gasstrom geleitet wird, sodass das verdampfte Lösungsmittel zurückgewonnen werden kann.

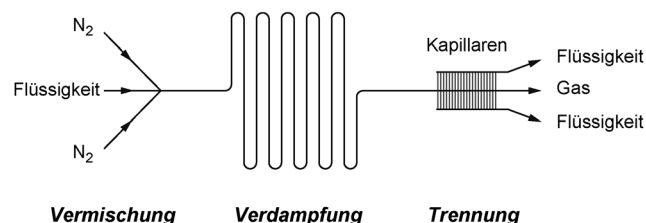
Durch Mischen eines weiteren Lösungsmittels mit dem eintretenden Flüssigkeitsstrom war es möglich, die Verdampfung im Sprühnebel so zu beeinflussen, dass bevorzugt das ursprünglich vorhandene Lösungsmittel vor dem zugegebenen verdampft wurde. Mit anderen Worten, die unterschiedlichen Flüchtigkeiten ließen sich nutzen, um Lösungsmittel in einem kontinuierlichen Verfahren auszutauschen. Dies ließ sich anhand der Durchflusssynthese von Meclinerant (SR48692) zeigen,<sup>[14]</sup> bei der zwischen zwei Reaktionsstufen Methanol durch Toluol ausgetauscht wurde, was zuvor nur manuell möglich war.

Ein ähnlicher Verdampfungsprozess wurde auch in der Mikrofluidik angewendet.<sup>[15]</sup> Hier wurde ein Glasmikrochip für drei getrennte Reaktionsschritte so entworfen, dass eine



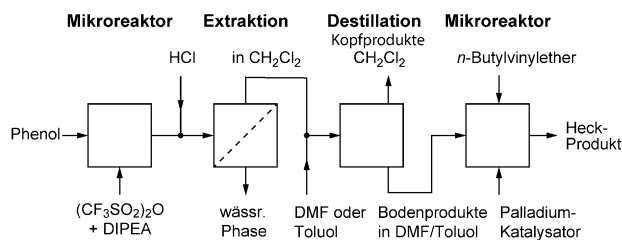
**Abbildung 1.** Ein aus gängigen Laborutensilien konstruierter Zerstäubungstrockner. Der eintretende Flüssigkeitsstrom wird durch einen Gasstrom im Inneren der Glassäule zu einem feinen Aerosol zerstäubt. In der Säule angereicherte Lösungen werden mittels einer Schlauchpumpe entfernt.

selektive Lösungsmittelverdampfung aus einer Wasser/Acetonitril-Mischung erreicht werden konnte (Abbildung 2). In der ersten Stufe wurden zwei Stickstoffströme in den Flüssigkeitsstrom injiziert, was ein ringförmiges Muster im Mikrofluidik-Kanal zur Folge hatte. Dieser zweiphasige Strom trat dann in einen beheizten Kanal ein, wodurch Verdampfung einsetzte (zweite Stufe), bevor er schließlich in die letzte Stufe gelangte, in der die flüssige Phase von der gasförmigen durch Seitenkapillaren getrennt wurde. Durch Verwendung dieser Vorrichtung konnte der Acetonitrilgehalt einer Mischung, bei einem Durchfluss von  $20\text{--}30\text{ }\mu\text{L min}^{-1}$ , in nur wenigen Sekunden von 50 auf 1 Gew.-% reduziert werden.



**Abbildung 2.** Dreistufige Mikrofluidik-Verdampfungsanordnung, die dem Lösungsmittelwechsel dient. Ein ringförmiger zweiphasiger Strom wird in einem Verdampfungskanal mit vielen Windungen erhitzt, anschließend erfolgt die Gas-Flüssig-Trennung in Kapillaren.

Bei einem weiteren Mikrofluidikverfahren zur Gewinnung eines Heck-Produkts wurde ein Lösungsmittelwechsel in einem mehrstufigen Chip-basierten Verfahren durch Destillation erreicht.<sup>[16]</sup> Dieser integrierte Prozess umfasste vier individuelle Schritte auf getrennten Mikrochips (Abbildung 3): 1) Synthese eines Aryltriflats durch Umsetzung eines



**Abbildung 3.** Lineares, vierstufiges Mikroreaktorsystem für die Gewinnung eines Heck-Produkts. Der Prozess besteht aus zwei Reaktionen sowie Extraktion und Destillation.

Phenols mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Gegenwart von *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA); 2) ein Membranverfahren zur Flüssig-Flüssig-Extraktion, bei dem die Produktmischung aus der ersten Stufe (in Dichlormethan, DCM) mit wässriger Salzsäure gemischt wurde, sodass ein segmentierter Fluss in einem Mikrokanal erzeugt wurde, bevor diese beiden Phasen getrennt werden; 3) ein Destillationsvorgang, bei dem das DCM in der Triflat-haltigen Lösung durch Dimethylformamid (DMF) oder durch Toluol ersetzt wurde; 4) schließlich ein Reaktionsabschnitt, in dem das Zwischenprodukt in der so erhaltenen Lösung unter Palladiumkatalyse mit *n*-Butylvinylether zur Reaktion gebracht wurde.

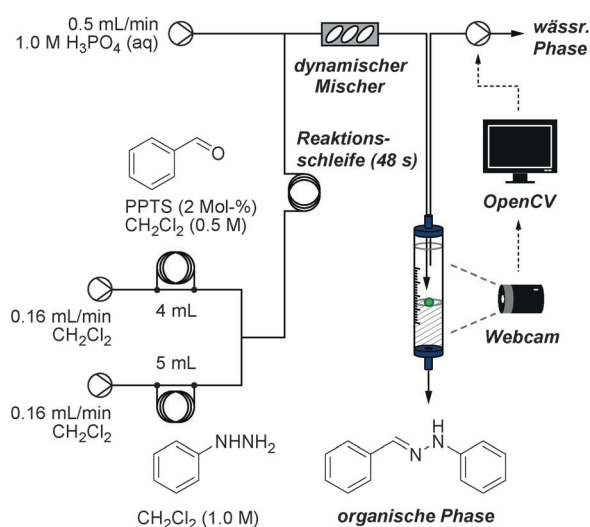
Die Destillation wurde bei 70 °C durchgeführt, deutlich über dem Siedepunkt von DCM, aber unter dem von DMF und Toluol. Unter diesen Bedingungen verdampfte das DCM selektiv, während das Triflat-Zwischenprodukt in der flüssigen Phase verblieb. Die Gas-Flüssig-Trennung am Ende des Destillationschips wurde durch Verwendung einer Polytetrafluorethylen (PTFE)-Membran erreicht, durch die nur der Flüssigkeitsstrom gelangte. Im Gesamtprozess sind PID-Regler integriert (PID: proportional-integral-derivative), um die Temperaturen der Reaktionsstufen und des Destillationsschritts zu steuern. Ein ähnliches Gerät wurde verwendet,<sup>[17]</sup> um nach einem Hydrierungsprozess in einem Rohr-in-Rohr-Gasreaktor mit semipermeablen Membranen unerwünschte Gase aus dem Strom abzuleiten.

### 3.2. Extraktion und Flüssig-Flüssig-Trennung

Zu den gängigen Aufarbeitungsverfahren in Laboratorien gehört das Auswaschen mit Wasser, Extraktion und anschließende Flüssig-Flüssig-Trennung der Produktmischungen — dieses Verfahren ist einer der aufwändigsten manuell durchgeführten Vorgänge. Daher überrascht es nicht, dass man sich bemüht hat, solche Routineaufgaben durch Maschinenunterstützung zu automatisieren.

Es wurde über einen prototypischen Prozess berichtet,<sup>[18]</sup> bei dem maschinelles Sehen, Pumpen und eine selbstentwickelte, mit Open-Source-Software betriebene Steuerung kombiniert wurden, um kontinuierliche Flüssig-Flüssig-Extraktion und -Trennung durchzuführen. Hierbei wurde die leichtere Phase intensiv mit der schwereren vermischt und das Gemisch in eine Kammer überführt, in der sich ein farbiger Kunststoffschwimmer befand. Im Fließgleichgewicht verblieb dieser Schwimmer an der Grenzfläche der Phasen und zeigte so die relativen Flüssigkeitsstände an. Eine Webkamera beobachtete fortwährend die Position des Schwimmers und lieferte diese Information an das Steuerungssystem, das die Durchflussmenge der Lösungen durch die Säule über die Pumpen regulierte, um sicherzustellen, dass die Niveaus der Phasen innerhalb festgelegter Grenzen konstant blieben und Trennung erfolgte.

Der Nutzen dieser Apparatur wurde anhand der Durchflusssynthese von Hydrazonen aufgezeigt (Abbildung 4). Eine Lösung der Vorstufen, bestehend aus Benzaldehyd und

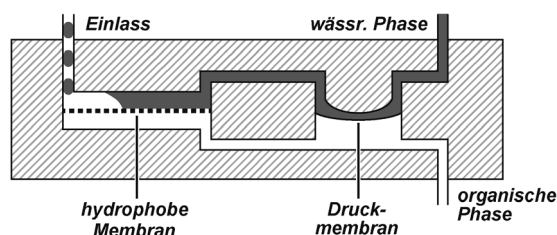


**Abbildung 4.** Automatisierter Flüssig-Flüssig-Extraktor, bei dem eine Webkamera die Phasengrenze kontrolliert. Eine wässrig/organische Zweiphasenmischung wurde in eine Glassäule gepumpt, in der über die Position eines farbigen Schwimmers die Phasengrenze ermittelt wurde, um die Pumpgeschwindigkeit und so die Durchflussmenge anzupassen.

Pyridiniumtoluolsulfonat (PPTS) in DCM, wurde mit einer Lösung von Phenylhydrazin in DCM in einer Durchflussspule umgesetzt und danach mittels eines T-Stücks mit einer wässrigen Phosphorsäurelösung zusammengeführt. Nach dem Zusammenfluss wurde die Lösung mittels integrierter Magnetührstäbchen vollständig durchmischt. Das so erhaltene Zweiphasengemisch wurde anschließend in die Glassäule mit dem Kunststoffschwimmer gepumpt, dessen Position dazu diente, die Lage der Grenzfläche zu regulieren. Dieser Prozess kommt ohne manuelle Extraktion aus und wurde für eine Reihe weiterer Synthesen genutzt.<sup>[19,20]</sup>

Einen anderen Ansatz verfolgte man mit der Entwicklung eines statischen Flüssig-Flüssig-Abscheiders.<sup>[21]</sup> In dieser

Vorrichtung wurde ein wässrig/organischer zweiphasiger Flüssigstrom im Querstrom zu einer hydrophoben Membran gepumpt (Abbildung 5); die organische Phase konnte durch die Membran passieren, die wässrige Phase hingegen nicht.



**Abbildung 5.** Hydrophobe Membran zur Phasentrennung. Nur die organische Komponente eines zweiphasigen Stroms passiert die Membran.

Ein integriertes Diaphragma zur Druckkontrolle erhielt den für eine stabil verlaufende Trennung notwendigen Transmembrandruck aufrecht. Die Autoren demonstrierten den Nutzen dieser Apparatur anhand einer Gegenstromextraktion in Verbindung mit einem Solvenswechsel. Sie wurde auch in einer Studie zur Untersuchung der kontinuierlichen Synthese von 3,3,3-Trifluormethylpropenen eingesetzt, wobei sie zwei Trennungen wässrig/organischer Gemische erleichterte.<sup>[22]</sup>

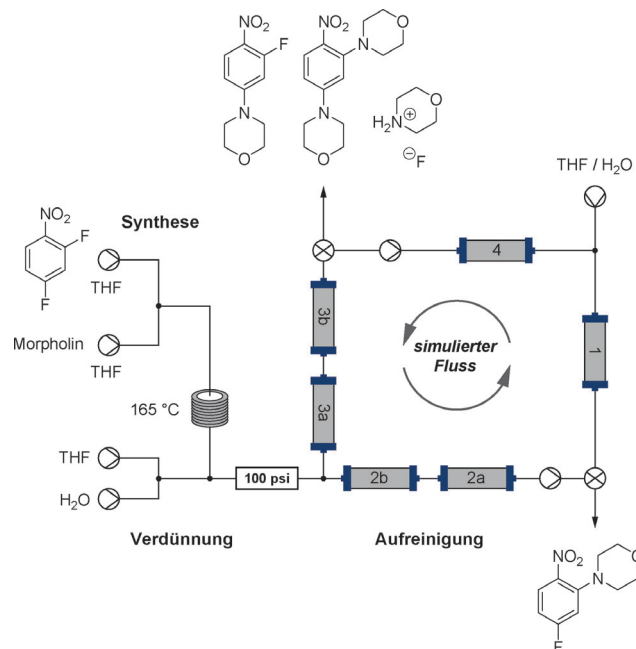
Auch Membranen wurden für die Trennung von Zweiphasengemischen eingesetzt. Kürzlich nutzten wir eine Flüssig-Flüssig-Trennung mittels eines einfachen, kommerziell erhältlichen Membranabscheiders für den Schlüsselschritt der Synthese von Meclinertant (SR48692).<sup>[23]</sup> Bereits 2007 beschrieben wir als Erste die Verwendung des FLEXX-Membranabscheiders für die Synthese von Allylethern mit unserem maßgefertigten Parallel-Mikrokapillar-Flow-Disk-Reaktor.<sup>[24]</sup> Später nutzten wir diese Apparatur bei vier unterschiedlichen Gelegenheiten für die anspruchsvollere, mehrstufige Durchflusssynthese der spirocyclischen Polyketide Spirangien und Spirodienal.<sup>[25]</sup>

### 3.3. Chromatographie

Die chromatographische Trennung von Reaktionsgemischen ist ein weiterer arbeitsintensiver Vorgang, der zum Tagesgeschäft im Labor gehört. Etliche Geräte wurden entwickelt, um diese zeitraubende Tätigkeit zu automatisieren und den Aufwand bei der Isolierung von Produkten im Labor zu verringern.<sup>[26]</sup> Gleichwohl wird die Ausführung vieler konsekutiver Synthesen dadurch behindert, dass manuelle chromatographische Trennungen zwischen den Stufen vonnöten sind.<sup>[25]</sup>

Ein Inline-SMBC-System (SMBC=simulated moving bed chromatography) wurde entwickelt, um eine Reaktionsmischung unmittelbar nachgeschaltet zum Durchflussreaktor zu trennen.<sup>[27]</sup> Bei SMBC-Prozessen werden Umschaltventile und mehrere Chromatographiesäulen verwendet (üblicherweise vier oder mehr), um eine Gegenstrombewegung der stationären und mobilen Phasen zu bewirken. Dadurch ist es

möglich, Mehrkomponentengemische in zwei Gruppen aufzuteilen, von denen nur eine das gewünschte Produkt enthält. Der Nutzen des SMBC-Systems wurde anhand der Substitutionsreaktion von 2,4-Difluornitrobenzol und Morpholin demonstriert, die eine Mischung von vier Produkten ergibt (Abbildung 6). Die Rohproduktmischung, die direkt aus dem



**Abbildung 6.** Sechs Säulen umfassendes SMBC-System, das einem Durchflussreaktor nachgeschaltet wurde, um das Reaktionsgemisch kontinuierlich aufzureinigen. Vor der Injektion wurde das Produktgemisch mit einer Inline-Apparatur verdünnt.

Auslass eines Durchflussreaktors des Typs Vapourtec R2/R4 erhalten wurde, wurde mit THF und Wasser verdünnt und in das SMBC-System injiziert. Am Ende wurden 89 % des *ortho*-2-Produkts, an dem man interessiert war, mit einer Reinheit von über 99 % erhalten. Da diese Produktreinigung als kontinuierlicher Prozess ablief, konnte das gewünschte Produkt direkt für Folgereaktionen verwendet werden.

SMBC-Systeme haben eindeutig ein großes Potenzial zur Inline-Aufreinigung; allerdings können die derzeit verfügbaren Systeme entweder nur die am schwächsten oder nur die am stärksten eluierte Komponente einer Mischung liefern. Weitere Entwicklungen sind daher notwendig, bevor SMBC zu einer Universallösung werden kann.

### 3.4. Kristallisation

Kürzlich wurde die Anwendung eines kontinuierlichen Kristallisationsprozesses in der pharmazeutischen Produktion beschrieben.<sup>[28]</sup> Zwei Kristallisationsschritte wurden mit PAT-Methoden (PAT = process analytical technology) kombiniert, um das gewünschte Produkt zu erhalten, das daraufhin weiteren Aufarbeitungsschritten zugeführt wurde. Es war möglich, den gesamten Prozess über einen längeren Zeitraum, mit

einer Produktausbeute von über 90% (>99% Reinheit), kontinuierlich aufrechtzuerhalten. Diese Arbeit gehörte zu einer umfassenderen Untersuchung, die in Abschnitt 5.3 ausführlicher beschrieben wird.

### 3.5. Inline-Filtration

Fällt bei einer Reaktion ein fester Niederschlag aus, ist es in der Regel erforderlich, den Feststoff von der Flüssigkeit zu trennen, bevor weitere Schritte ausgeführt werden. Bei einem Filtrationsprozess können zwei unterschiedliche Ziele verfolgt werden: entweder das Sammeln des Feststoffs (also des Filterkuchens) oder der Flüssigphase (des Filtrats).

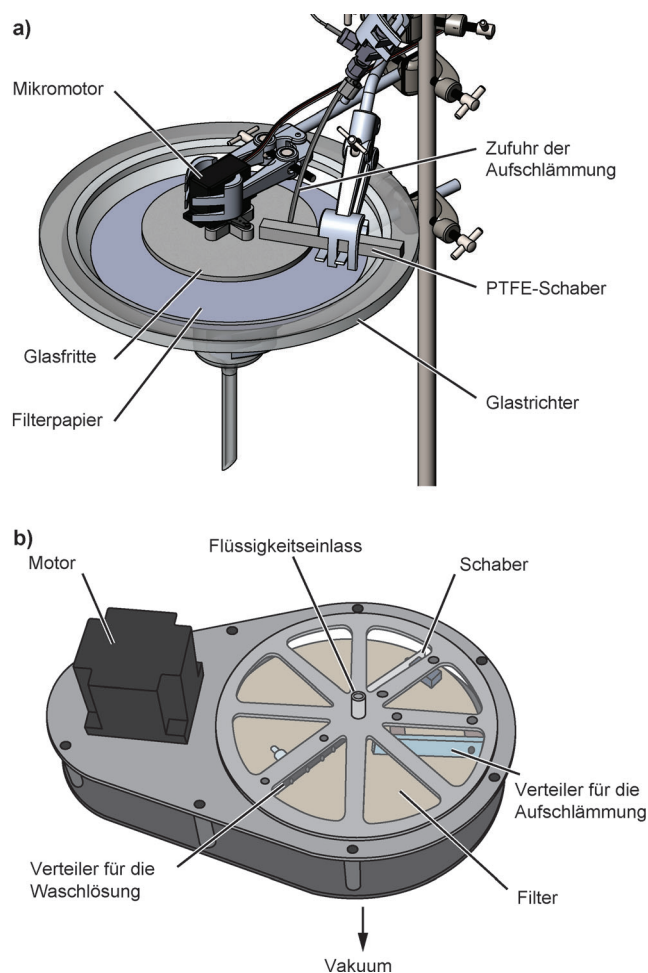
In einer unserer neueren Arbeiten, in der eine sechsstufige Synthese vollständig automatisiert werden konnte (wie detaillierter in Abschnitt 5.3 beschrieben), war es erforderlich, ein beim Versetzen mit Säure ausgefallenes Salz zu entfernen, bevor die Produktlösung für die nächste Stufe bereit war.<sup>[20]</sup> Dies wurde mithilfe einer rotierenden Scheibe aus Sinterglas erreicht, auf die die Suspension gepumpt wurde (Abbildung 7a). Ein befestigter PTFE-Schaber entfernte den Feststoff, der sich auf der Scheibe gesammelt hatte, während die Lösung durchlaufen konnte. Die Rotation der Scheibe wurde mit einem Servomotor reguliert, der an eine Arduino-Steuerung angeschlossen war. Dieses System ermöglichte vollständiges Entfernen des Feststoffes aus dem Einlassstrom ohne Verlust an Lösung.

Im Anschluss an den Kristallisationsschritt im oben beschriebenen Verfahren wurde die Suspension mittels einer vakuumunterstützten Filtrationsapparatur weiter verarbeitet.<sup>[29]</sup> In diesem Fall war es das Ziel, den Feststoff für die weitere Aufarbeitung zu gewinnen (Abbildung 7b). Der Gesamtprozess enthielt zwei solche Filtrationseinheiten, jeweils nach den beiden Kristallisationsvorgängen.

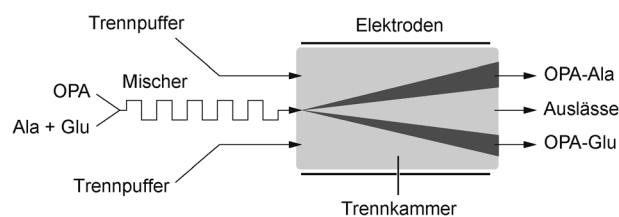
### 3.6. Freifluss-Elektrophorese

Die Verknüpfung einer maßgefertigten Reaktionsvorrichtung mit Aufarbeitungsschritten für Nischenanwendungen wurde kürzlich beschrieben:<sup>[30]</sup> Die Autoren entwickelten ein kontinuierliches Mikrofluidiksystem (Abbildung 8), in dem *ortho*-Phthalaldehyd (OPA) mit einer Mischung aus Alanin (Ala) und Glutaminsäure (Glu) zu einem binären Produktgemisch aus OPA-Ala und OPA-Glu umgesetzt wurde.

Freifluss-Elektrophorese ist eine Trennmethode, bei der Unterschiede der Ladungsverteilung auf der Oberfläche der Produktmoleküle genutzt werden. Die Trennung der Komponenten erfolgt, wenn die Mischungen ein elektrisches Feld durchlaufen. Durch Anbringen von Elektroden an beiden Seiten einer, sich hinter dem Reaktor befindlichen, Leitungsbahn ließ sich dieses Produktgemisch in beide Komponenten trennen. Der Fluss wurde durch UV-Fluoreszenz verfolgt, und ein ausgezeichnetes Trennergebnis konnte erhalten werden.



**Abbildung 7.** a) Filtersystem auf Basis einer rotierenden Sinterglas-scheibe zur Sammlung von Flüssigkeiten. Feststoffe, die auf der Oberseite der Scheibe anfallen, wurden mit einem PTFE-Schaber auf austauschbares Filterpapier geschoben. Flüssigkeiten konnten durchlaufen und wurden zur weiteren Aufarbeitung geleitet. b) Ein vakuumunterstützter Filter für die Sammlung von Feststoffen. Das Filtrat wurde verworfen und der Filterkuchen kontinuierlich entfernt und in nachfolgenden Schritten aufgearbeitet.



**Abbildung 8.** Freifluss-Elektrophorese-Mikrochip, der zur Trennung einer Mischung aus OPA-Ala und OPA-Glu diente. Unterschiedliche Oberflächenladungsverteilungen der Produkte führten zur Trennung, wenn der Flüssigkeitsstrom ein elektrisches Feld durchlief.

## 4. Analytik

Es gibt viele neue Fortschritte im Bereich analytischer Methoden zur Charakterisierung von Proben und somit auch eine große Zahl an Veröffentlichungen auf diesem Gebiet. Da



wir in diesem Aufsatz noch ausführlich auf computergesteuerte Automation zu sprechen kommen werden (siehe Abschnitte 5.2 und 5.3), beschränken wir uns hier auf solche Apparaturen, die in Verbindung mit einer Art von maschinenunterstütztem Prozess verwendet wurden und in besonderen Einzelfällen dazu dienten, Synthesen zu verbessern.

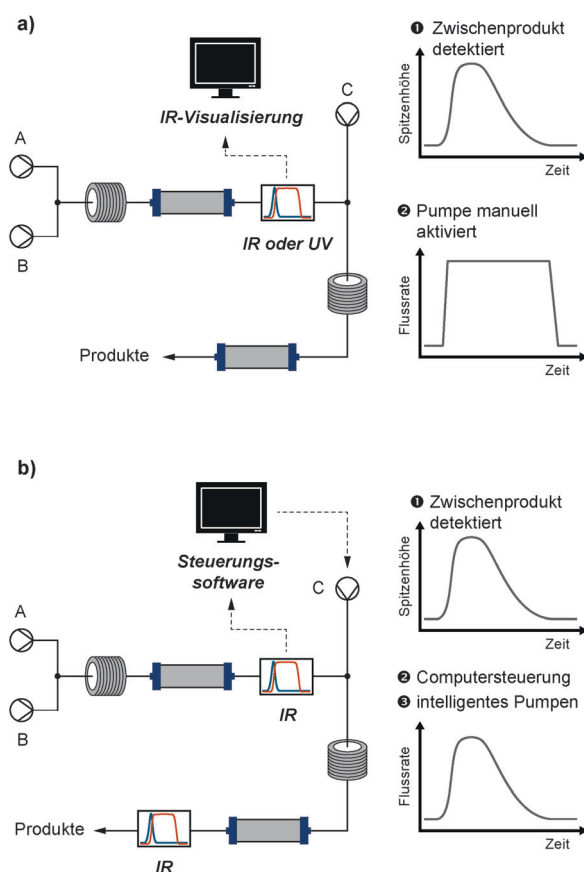
#### 4.1. Infrarot-Spektroskopie

Unsere Arbeitsgruppe gehört zu den Vorreitern der Integration IR-analytischer Methoden in chemische Prozesse. Zusammen mit Mettler-Toledo entwickelten wir eine Durchflusszelle für ihren ReactIR-Detektor,<sup>[31]</sup> die schließlich als separate Vorrichtung namens FlowIR kommerzialisiert wurde.

Für die Mehrstufensynthese im Strömungsreaktor stellt die axiale Dispersion, welche zu einer Verweilzeitverteilung führt, eine Herausforderung für die Vorhersage exakter Konzentrations-Profile von Edukten und Produkten im Bezug auf den optimalen Zeitpunkt für nachgelagerte Syntheseschritte bzw. Eduktströme dar. Das Problem wurde von uns bei der Synthese eines olefinischen Piperidin- $\delta$ -Opioid-rezeptor-Agonisten aufgegriffen und durch die Steuerung der nachgeschalteten Pumpe eines weiteren Edukts verbessert. Die Steuerung erfolgte mittels eines in Reihe geschalteten FT-IR-Spektrometers, welches die Konzentration des erwarteten Produkts nach der zweiten Reaktionsstufe erfasste und die Pumpe des dritten Edukts zum entsprechenden Zeitpunkt startete.<sup>[32]</sup> Durch Verwendung dieser Technik in Verbindung mit trägergestützten Scavengern konnte die Ausbeute, die bei der zuvor beschriebenen Batch-Synthese bei 6 % lag, mit dem neuen Strömungsverfahren auf 35 % gesteigert werden.

Allerdings führt die Verwendung von UV- oder IR-Detektoren als einfacher Ein/Aus-Schalter für Reagenzpumpen (Abbildung 9a) zu beträchtlichen Verlusten von teuren, toxischen oder gefährlichen Materialien. Deshalb verfolgten wir einen Ansatz, bei dem die Geschwindigkeit der Reagenzpumpe in Echtzeit anhand von Konzentrationsmessungen geregelt wurde (Abbildung 9b).<sup>[33]</sup> Bei einem mit LabVIEW<sup>[34]</sup> entwickelten Computersteuerungssystem wurden die Daten der Peakintensitäten, die der IR-Detektor liefert, ausgewertet, um die Geschwindigkeit einer dritten Pumpe entsprechend zu regeln. Die Fließgeschwindigkeit wurde so eingestellt, dass sie proportional zum Detektorsignal war, wodurch Abfallprodukte minimiert und das stöchiometrische Verhältnis gut kontrolliert werden konnte.

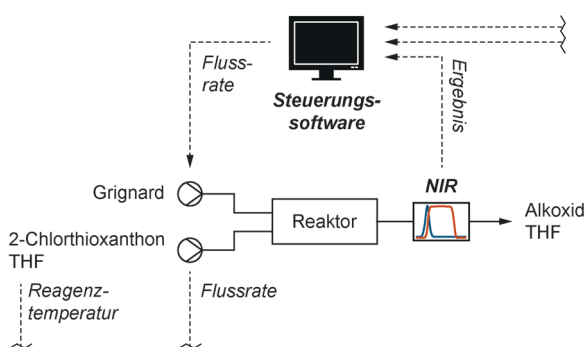
In einer anderen Arbeit wurde ein Nah-Infrarot(NIR)-Detektor genutzt, um die Zuführrate einer Reagenzpumpe im Verlauf einer Grignard-Reaktion unter Strömungsbedingungen zu beeinflussen.<sup>[35]</sup> Bei dieser Reaktion handelte es sich um die erste Stufe der Synthese des Wirkstoffs Zuclo-penthixol. Der Grad an gebildeten Verunreinigungen hing bei dieser Reaktion empfindlich von der Dosierung des Grignard-Reagenzes ab. Das Reaktorsystem enthielt zwei Pumpen, mittels derer die Ausgangsverbindungen, 2-Chlor-thioanthon und Allylmagnesiumchlorid, durch einen seitlichen Einlass in einen Röhrenreaktor eingebracht wurden. Die Konzentrationen an Ketonsubstrat und überschüssigem



**Abbildung 9.** a) Die Verwendung eines Detektors als manueller Ein/Aus-Schalter führt zu signifikanter Vergeudung an Material und ungenauer Kontrolle des stöchiometrischen Verhältnisses. b) Die Regulierung der Reagenzpumpe C durch Auswertung des Detektorsignals mithilfe eines Computersteuerungssystems ermöglichte es, das stöchiometrische Verhältnis genau zu kontrollieren und den Materialverbrauch zu verringern.

Grignard-Reagenz im Produktstrom des Reaktors wurden NIR-spektroskopisch verfolgt und die Daten an eine Kontrolleinheit übermittelt, wodurch die Zuführgeschwindigkeit der Grignard-Reagenz-Lösung geregelt wurde (Abbildung 10). Eine solche Kontrollmethode wurde daraufhin simuliert, und man erhielt positive Ergebnisse.

Erst vor kurzem wurden ein Mikroreaktor und Inline-IR-Detektor für die Entwicklung eines Geräts zur Untersuchung von Kinetiken in Batch genutzt.<sup>[36]</sup> Die Idee war, kinetische Daten von Batch-Reaktionen in Experimenten zu gewinnen, die unter Strömungsbedingungen durchgeführt werden. Das Konzept wurde an der Reaktion von Ethanolamin mit 2,5-Hexandion in einem Silicium-Mikroreaktor demonstriert, bei der der ausfließende Strom durch ein ReactIR-System mit einer Durchflusszelle geleitet wurde, um IR-Daten in Echtzeit zu erhalten. Nach Einstellung eines Fließgleichgewichts wurde die Verweilzeit im Reaktor durch Erhöhung der Fließgeschwindigkeit eingestellt. Zur kinetischen Modellierung der Reaktion wurde dieser Prozess mehrfach wiederholt und die Reaktortemperatur nach und nach verändert. Würde ein ähnlicher Prozess auf herkömmliche Weise durchgeführt



**Abbildung 10.** Ein NIR-Detektor wurde verwendet, um die Reagenzzugabe in einem kontinuierlich betriebenen Reaktorsystem zu regulieren. Die Geschwindigkeit der Zugabe eines Grignard-Reagenzes wurde anhand der Daten, die der Detektor lieferte, eingestellt. Dadurch ließ sich das Verhältnis der Reaktionspartner genau steuern, und das Reaktorsystem arbeitete unter optimalen Bedingungen.

und Daten von Batch-Reaktionen gesammelt werden, so würden dafür fast zwei Tage benötigt, während es hier in acht Stunden gelang. Desweiteren würde nahezu die dreifache Menge an Ausgangsverbindungen benötigt.

#### 4.2. Massenspektrometrie

Als Fortführung unserer früheren Versuche zur Nutzung von IR-Signallückkopplung zur Reaktionskontrolle wandten wir uns dem Einsatz von Mini-Massenspektrometern zur Überwachung von Strömungsreaktionen zu.<sup>[37]</sup> Vorherige Versuche zur Verwendung von Massenspektrometrie (MS) im Inline-Verfahren wurden so durchgeführt, dass alle Substanzen der Strömungsreaktion durch das Massenspektrometer geleitet und anschließend zerstört wurden. Dieses Vorgehen ist akzeptabel für die Erzeugung chemischer Bibliotheken im analytischen Maßstab, aber nicht praktikabel um Untersuchungen im präparativen Maßstab durchzuführen. Abhilfe konnten ein von uns entwickeltes System leisten, bei dem lediglich in regelmäßigen Zeitabständen Proben aus einem Flüssigkeitsstrom entnommen wurden. So erhielten wir in Verbindung mit der Miniatur-MS-Einheit von Microsaic ein Instrument zur Online-Detektion. Es basiert auf einem Sechs-Wege-Umschaltventil, einer Probenschleife sowie Verdünnungspumpen und wurde von uns anhand der Cycloaddition von 1,2-Didehydrobenzol an Furan demonstriert. Wir stellten fest, dass sich Trends in den vom Detektor ermittelten Peakhöhen zur Optimierung der Strömungsbedingungen verwenden ließen, wenn sie in Bezug zur Verweildauer und Temperatur gesetzt wurden.

#### 4.3. NMR-Spektroskopie

NMR-Spektroskopie wird in jedem Syntheselabor genutzt, um Informationen zur Struktur von Verbindungen zu erhalten. Die NMR-spektroskopische Verfolgung von Reaktionen liefert äußerst detaillierte Einblicke in das Geschehen auf molekularer Ebene, und wird daher intensiv genutzt, um

Daten zur Kinetik von Batch-Reaktionen in Echtzeit zu gewinnen.<sup>[38]</sup>

Eine mikrofluidische NMR-Sonde für die In-situ-Beobachtung der Reaktionskinetik wurde beschrieben.<sup>[39]</sup> Probleme im Zusammenhang mit den Wicklungen der Mikrospulen, die eine Verzerrung des statischen magnetischen Feldes bewirkten, wurden durch Entwicklung eines neuen Probenkopfes mit flachen Plättchen anstelle von Spulen gelöst. Der Auslassstrom aus dem Reaktor wurde durch einen verengten Kanal zwischen diesen Plättchen geleitet. Mithilfe einer Quarzglas Kapillare wurden Proben aus einem Mikroreaktor entnommen. Die Autoren demonstrierten den Nutzen ihrer Apparatur an der Bestimmung der kinetischen Parameter zweier Strömungsreaktionen: der Herstellung des Carbamats aus Toluoldiisocyanat und Ethanol sowie der Acetylierung von Benzylalkohol mit Acetylchlorid. Durch Analyse einer Probe humaner Rückenmarksflüssigkeit zeigten sie zudem, dass die Apparatur auch für Untersuchungen des Metabolismus geeignet ist.

Eine anders geartete mikrofluidische NMR-Sonde (mit einer Protonenresonanzfrequenz von 300 MHz) wurde für die kontinuierliche Verfolgung einer Mikrowellen-unterstützten Strömungsreaktion beschrieben.<sup>[40]</sup> Hierbei wurde eine Spritzenpumpe verwendet, um ein Reaktionsgemisch durch eine Kapillare in einer Mikrowellenkammer zu bewegen. Der Reaktorauslass war über eine Quarzglas Kapillare mit der NMR-Sonde verbunden. Diese Vorrichtung lieferte repräsentative Daten, die sich für die Maßstabsvergrößerung nutzen ließen. Desweiteren sollte angemerkt werden, dass beide hier beschriebenen NMR-Sonden bei Gebrauch von gewöhnlichen, also nichtdeutierten Lösungsmitteln eingesetzt werden können und sich so erhebliche Kosten einsparen lassen.

#### 4.4. Raman-Spektroskopie

Über Raman-Spektroskopie zur kontinuierlichen Verfolgung von Strömungssynthesen im mesofluidischen Maßstab wurde kürzlich berichtet.<sup>[41]</sup> Eine handelsübliche spektroskopische Durchflussszelle wurde in einer Anordnung platziert, die es gestattete, die Position der Raman-Lichtquelle so zu ändern, dass sich die Intensität des erhaltenen Signals optimieren ließ. Zwar war die Durchflussszelle nicht für die hohen Drücke im Reaktor geeignet, doch durch das Anbringen außerhalb der Druckzone ließen sich die Synthese von 3-Acetylcumarin sowie Knoevenagel-, Claisen-Schmidt- und Biginelli-Reaktionen überwachen und optimieren.

### 5. Fortschrittliche Computermethoden

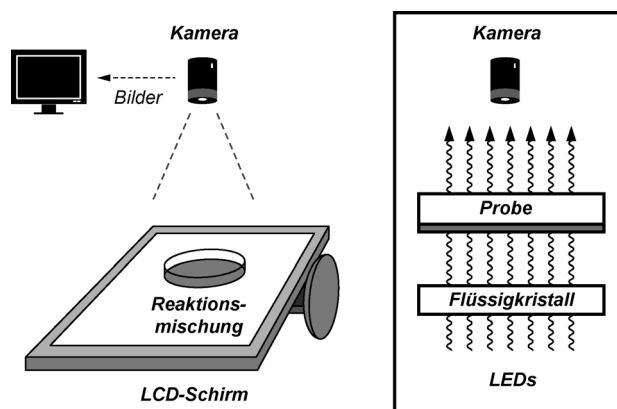
#### 5.1. Künstliches Sehen: Sehkraft für Maschinen

Führen Organiker Reaktionen durch, sind sie einer Vielzahl visueller Eindrücke ausgesetzt, welche sie auswerten und auf die sie reagieren. So lässt sich der Fortschritt einer Reaktion anhand einer Farbänderung erkennen, oder potenzielle Risiken, wie das Austreten überschüssiger Gase oder das

Sieden eines Lösungsmittels, werden beobachtet. Automatisierte, computergesteuerte Kontrollsysteme hingegen verfügen nicht über Augenlicht, sodass sie für visuelle Beobachtungen mit Sensoren oder Kameras ausgestattet werden müssen.<sup>[42]</sup>

Webkameras sind gewiss jedem geläufig. Angesichts ihrer geringen Kosten lassen sie sich in einem Forschungslabor einsetzen;<sup>[43]</sup> zu diesem Thema wurde bereits Einiges publiziert, und die Arbeiten wurden in einem Übersichtsartikel zusammengefasst.<sup>[44]</sup> Eine Reihe sehr unterschiedlicher Anwendungen wurde beschrieben, von der Beobachtung des Labors selbst über die Gewinnung von Daten aus unzugänglichen Bereichen wie Hochdruck-Reaktionskammern bis hin zu automatisierten Glasmikrochip-Aufzeichnungen, der Verfolgung von Kristallisationsvorgängen und der Ermittlung des Pegelstandes einer Flüssigkeit (siehe Abschnitt 3.2).

In den, im Übersichtsartikel vorgestellten, Arbeiten werden jedoch nicht alle Vorzüge der durch Kameras erhaltenen Informationen genutzt. Beispielsweise können durch die Analyse von Reaktionen, die Licht verschiedener Wellenlängen ausgesetzt werden,<sup>[45]</sup> große Datenmengen gesammelt werden, worüber in einer neueren Arbeit berichtet wurde.<sup>[46]</sup> Eine zweidimensionale, nichthomogene Reaktionsmischung wurde in eine Petri-Schale gegeben, die sich auf einem waagrecht positionierten LCD-Computermonitor befand (Abbildung 11). Durch Wechsel der Farbe des Moni-

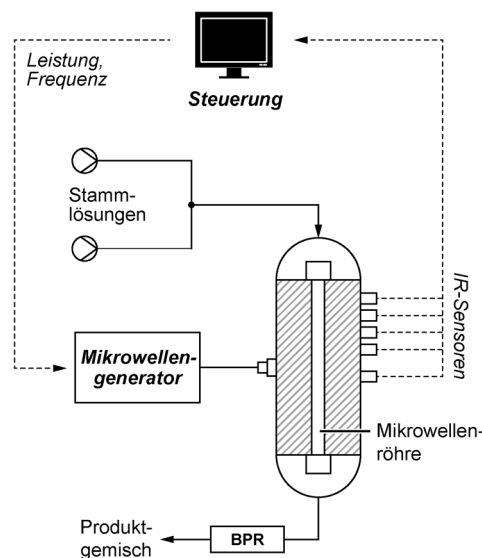


**Abbildung 11.** Untersuchung einer Reaktion auf der Grundlage eines LCD-Computermonitors als Lichtquelle; es gelang hierbei, Bilder von Reaktionsfronten aufzunehmen. Die Kamera registriert die Wellenlänge des von der Reaktionsmischung in der Petri-Schale absorbierten Lichts.

torlichts zwischen drei vordefinierten Wellenlängen konnte das Licht, das die Reaktionsmischung passierte, mit einer Kamera, die angebracht wurde, um die Bilder der Lichtabsorption einzufangen, beobachtet werden. Auf diese Weise war es möglich, räumliche und zeitliche Informationen für drei verschiedene Reaktionen zu erhalten. Reaktionsfronten waren klar zu sehen, und die besondere Verteilung der Reaktionsprodukte ließ sich erkennen.

Anders als beim Menschen beschränkt sich maschinelles Sehen nicht auf das sichtbare Spektrum. Wärmebildgebung gestattet über Infrarotstrahlung die effektive Visualisierung

von Hitze, wodurch Chemiker zusätzliche Erkenntnisse über Reaktionen erhalten, die mit dem bloßen Auge nicht zugänglich sind.<sup>[47]</sup> In einer Arbeit, in der ein neuartiges Durchfluss-Mikrowellengerät vorgestellt wurde, wurden fünf Infrarot-Sensoren zur Beobachtung der Temperaturverteilung in einem Röhrenreaktor verwendet (Abbildung 12).<sup>[48]</sup>



**Abbildung 12.** Infrarot-LEDs wurden verwendet, um die Temperatur im Inneren des Prototyps eines Mikrowellenreaktors zu ermitteln. Ein Computersteuersystem diente der Einstellung der Leistung und Frequenz des Mikrowellengenerators, der die Reaktionskammer basierend auf den ausgelesenen LED-Daten erhitze.

Die Daten wurden einem Steuerungssystem übermittelt, das die Leistungs- und Frequenzeinstellungen der Mikrowelleneinheit anpasste, um die Temperatur im Reaktor innerhalb festgelegter Grenzen aufrechtzuerhalten. Zur Demonstration des Nutzens dieses neuen Mikrowellenreaktors und des Steuerungssystems wurde eine große Auswahl an Reaktionen durchgeführt, darunter eine Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung, eine Claisen-Umlagerung und eine Diels-Alder-Reaktion.

In einer anderen Arbeit wurde darüber berichtet, wie die exotherme Zersetzung von Methylethylketonperoxid durch anorganische Säuren mit einer Thermographiekamera untersucht wurde.<sup>[49]</sup> Mit Lösungen von  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HCl}$  und  $\text{HNO}_3$  wurde die Reaktion durch Zersetzung des Peroxids initiiert, ein Prozess, der sich über freie Radikale fortsetzt. Da es sich um eine Kettenreaktion handelt, machten sich die Forscher Gedanken über ein mögliches thermisches Durchgehen. Mit den von der Wärmebildkamera aufgenommenen Bildern konnten sie das Fortschreiten der Reaktion im Hinblick auf Gefahren- und Sicherheitsaspekte in Echtzeit verfolgen. Darüber hinaus wurde die Bildinformation nach der Reaktion mit numerischen Methoden analysiert, was die Abschätzung einiger kinetischer Parameter ermöglichte, darunter Aktivierungsenergie und Enthalpieänderung. Anhand dieser Ergebnisse konnten die Forscher einen detaillierten Mechanismus für die Zersetzungsreaktion vorschlagen. Herkömmliche Methoden zur Verfolgung des Temperaturverlaufs, etwa

mithilfe von Thermoelementen, wären nicht in der Lage gewesen, Informationen über die Flächenverteilung der Temperatur zu liefern, die für diese Art von Analyse notwendig ist.

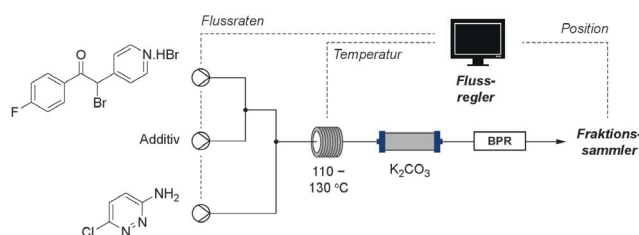
## 5.2. Automatisierte Reaktionsoptimierung

Bei der Entwicklung einer neuen Reaktion wird oft viel Zeit zur Optimierung verwendet. Diese Routineaufgabe bindet wertvolle Ressourcen in Bezug auf Fachpersonal und Materialverbrauch. Daher überrascht es nicht, dass sich intensiv um die Entwicklung von Werkzeugen und Methoden zur Automatisierung solcher Prozesse bemüht wurde.

Bevor wir die Aspekte der Maschinenunterstützung in diesem Bereich erörtern, ist es sinnvoll, eines der gebräuchlichsten Verfahren zu erwähnen, das Forscher bei der Planung von Optimierungsexperimenten unterstützen kann. Die Statistische Versuchsplanung (Design of Experiments, DoE) ist eine statistische Methode, bei der versucht wird, durch individuelles Variieren der Parameter und Vergleich der Resultate einen Zusammenhang zwischen den Reaktionsparametern und dem Ergebnis der Reaktion zu ermitteln.<sup>[50]</sup> Unsere Arbeitsgruppe hat dieses Verfahren in einer Reihe von Studien angewandt, z. B. bei der Untersuchung von Techniken für die Optimierung von Reaktionen mit polymergebundenen Reagenzien im Jahr 2000.<sup>[51]</sup> In einem kürzlich erschienenen Übersichtsartikel findet sich eine ausführliche Diskussion der zahlreichen Anwendungen von DoE in der Prozessoptimierung.<sup>[52]</sup>

Frühe Bemühungen auf diesem Gebiet zielten einfach darauf ab, die Zeit für die Reaktionsoptimierung zu reduzieren. Dies kann sich bei Reaktionen, deren zu optimierende Parameter von einer großen Zahl an Eingabeparametern abhängen, zu einer komplexen Aufgabe entwickeln. Beim Hochdurchsatz-Screening können Chemiker automatisierte Apparate (z. B. Roboterarbeitsplätze) nutzen, die zuvor definierte Listen von Reaktionen für sie bearbeiten. Bei einer unserer Studien wurde eine Reihe von Grundlagentechniken mit automatisierter Softwaresteuerung kombiniert, um eine Cyclokondensation zu optimieren.<sup>[53]</sup> Diese Reaktion, ein Schlüsselschritt in der Synthese eines Inhibitors der Caseinkinase I, wurde mit dem Strömungschemiesystem Vapourtec R2 + /R4 durchgeführt, wobei die Parameter mit dem Programm Flow Commander eingestellt wurden (Abbildung 13). Insgesamt 17 Reaktionen wurden mit dieser Software automatisch durchgeführt, um die Auswirkung von Verweilzeit, Temperatur und stöchiometrischem Verhältnis der Reagenzien auf die Produktausbeute zu untersuchen.

Das Hochdurchsatz-Screening muss nicht nur dazu genutzt werden, besonders hohe Ausbeuten zu erreichen, auch wenn dies normalerweise unser Ziel ist. Auch andere Parameter können optimiert werden, etwa die Partikelgröße, die bei der Synthese von Polymeren oder der Herstellung von Nanokristallen von größerem Interesse sein könnte. Genau dies wurde in einer Arbeit zur Untersuchung der Bildung von Cadmiumselenid-Nanokristallen veranschaulicht.<sup>[54]</sup> Ein Robotersystem mit Liquid Handler, beheizbarer Nadel, Präzisionswaage, Gefäßgreifer und acht Hochtemperaturreakto-



**Abbildung 13.** Mit einem automatisierten System wurden in einem Optimierungsverfahren 17 unterschiedliche Reaktionsbedingungen getestet.

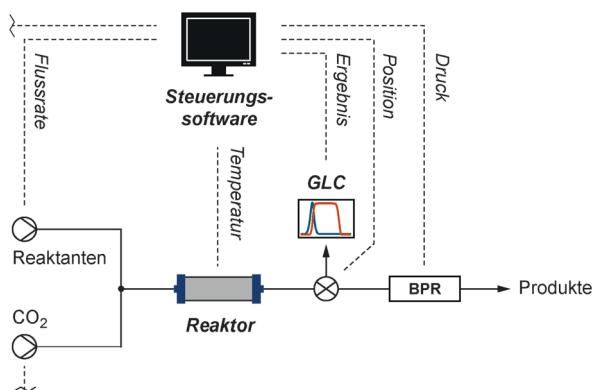
ren wurde in einem Handschuhkasten platziert. Nach Eingabe einer Liste von Reaktionsbedingungen wurde eine Reihe von Experimenten durchgeführt, bei denen Reaktionszeit, Temperatur und Konzentration der Reagenzien variiert wurden, um die besten Bedingungen für die Bildung der Nanopartikel bestimmter Größe zu finden. Es stellte sich heraus, dass das Robotersystem die idealen Bedingungen rasch ermitteln konnte und dass Ergebnisse der einzelnen Experimente gut reproduzierbar waren. Eine große Zahl von einzelnen Reaktionen manuell durchzuführen, hätte wertvolle Zeit gekostet, vor allem wenn man bedenkt, dass die Versuche in einem Handschuhkasten durchgeführt werden müssten.

Neuere Entwicklungen auf dem Gebiet der automatisierten Reaktionsoptimierung gelten auch der Verringerung des Materialverbrauchs. Die iterative Anwendung typischer Hochdurchsatz-Screeningmethoden ist zwar gründlich, doch werden dabei oft große Mengen an Chemikalien verbraucht. Seit Geräte zur Online-Beobachtung von Reaktionen eingeführt worden sind, kann der Umsatz beinahe in Echtzeit bestimmt werden, und Software-gesteuerte Kontrollsysteme können wichtige Daten zum Reaktionsverhalten sammeln und Bedingungen für nachfolgende Reaktionen automatisch einstellen.<sup>[55]</sup>

Gas- und Flüssigchromatographie sind in diesem Zusammenhang als leistungsfähige Analysemethoden zu nennen. Für sich genommen liefern sie quantitative Informationen zur Zusammensetzung des analysierten Flüssigkeitsstroms, aber wenn sie mit Massenspektrometrie kombiniert werden, ist es für Kontrollsysteme auch möglich, zumindest rudimentäre Strukturinformation zu erhalten. In einer automatisierten Optimierungseinheit eines Reaktorsystems für überkritisches CO<sub>2</sub> wurde Gas-Flüssigkeits-Chromatographie (GLC) angewendet (Abbildung 14).<sup>[56]</sup> Der aus dem Reaktor austretende Strom wurde regelmäßig in den Chromatographen injiziert, um Informationen über den Umsatz bei Vorgabe bestimmter Reaktionsparameter zu erhalten.

Bei der Methylierung von 1-Pentanol wurden nach Maßgabe des Ergebnisses einer Super-Modified-Simplex-Analyse vier Parameter angepasst (Reaktionstemperatur, Druck, CO<sub>2</sub>-Strömungsgeschwindigkeit und Molverhältnis von 1-Pentanol zum Methylierungsmittel). Nach nur zehn Experimenten war es mit diesem System möglich eine Ausbeute > 90 % zu erhalten; nach vollständiger Optimierung der Reaktionsbedingungen betrug die Ausbeute > 98 %. Mit Di-

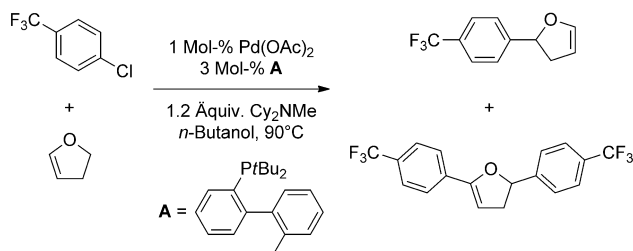




**Abbildung 14.** Anpassungsfähige Prozessoptimierung, angewendet auf die kontinuierlich durchgeführte Methylierung von Alkoholen in überkritischem CO<sub>2</sub>. Der Alkohol wurde mit CO<sub>2</sub> gemischt und das Gemisch durch eine mit dem Katalysator beladene Reaktorsäule geleitet. Die Zusammensetzung des Produktstroms wurde durch GLC überprüft. Die Messungen dienen zur automatischen Anpassung der Pumpeneinstellung und der Reaktorparameter in Abhängigkeit vom Ergebnis einer Optimierungsprozedur.

methylcarbonat als Methylierungsmittel dauerte dies insgesamt 25 Stunden und mit Methanol 74 Stunden. Die Arbeitsgruppe berichtete auch über die automatisierte Optimierung von Veretherungen über die Anpassung dreier Parameter mit demselben Gerät.<sup>[57]</sup>

In einer anderen Studie wurde HPLC für die Optimierung einer Heck-Reaktion im mikrofluidischen Maßstab genutzt (Schema 1).<sup>[58]</sup> Ähnlich wie in Abbildung 14 gezeigt, wurde



**Schema 1.** Heck-Reaktion in einem Mikrofluidiksystem, die durch Anwendung von HPLC optimiert wurde.

die HPLC-Einheit dem Mikroreaktor unmittelbar nachgeschaltet und die Analyseergebnisse einem Computersteuersystem zugeführt. In diesem Fall wurden durch das Kontrollsystem zwei Parameter automatisch angepasst (Moläquivalente des Alkens und Verweilzeit im Reaktor), und nach 19 Versuchen (nach 6.3 Stunden) waren die Bedingungen optimiert. Um zu testen, ob sich die Ergebnisse auf einen größeren Maßstab übertragen lassen, wurden die optimierten Bedingungen in einer Mesofluidik-Apparatur angewendet, d. h., der Maßstab wurde um den Faktor 50 erhöht. Dabei wurde eine gute Übereinstimmung der Ausbeuten für die Reaktion unter Mikrofluidik- und Mesofluidik-Bedingungen beobachtet.

Der Einsatz von Chromatographie erfolgt auf Kosten der Geschwindigkeit, da es länger dauert, quantitative Informa-

tionen an das Kontrollsystem zurückzuleiten. Dies hat unausweichlich zur Folge, dass Selbstoptimierungssysteme dieser Art längere Zeit betrieben werden müssen. Inline-Detektionsinstrumente dagegen, z. B. FlowIR von Mettler-Toledo,<sup>[31]</sup> begegnen diesem Problem durch Weiterleitung der Daten zur Zusammensetzung des Auslassstroms in Echtzeit (siehe Abschnitt 4.1).

In einer Folgearbeit zur oben beschriebenen Methylierung von 1-Pentanol wurde für die Ausbeutebestimmung ein Inline-FTIR-Spektrometer in Verbindung mit GLC verwendet.<sup>[59]</sup> Der FTIR-Spektroskopie sind insofern Grenzen gesetzt, als die direkte Bestimmung der Ausbeute nicht möglich ist; daher wurden mittels GLC bei ersten Experimenten Informationen zur Ausbeute ermittelt, die dann in Bezug zum FTIR-Signal gesetzt wurden. Auf diese Weise konnten die Autoren eine Kalibrierkurve erstellen, um die Ausbeute anhand der FTIR-Daten zu berechnen. GLC war bei den weiteren Experimenten so nicht mehr notwendig. Mit derselben Optimierungsprozedur wie zuvor konnten die vollständig optimierten Bedingungen in ungefähr 150 Minuten erhalten werden (durchschnittlich 3.2 Minuten pro Datenpunkt im Vergleich zu 35 Minuten bei der Studie, bei der nur GLC angewendet wurde). Die Zeitersparnis war eine Folge der erhöhten Abtastgeschwindigkeit der FTIR-Einheit und der Möglichkeit, genau festzustellen, wann sich das Fließgleichgewicht eingestellt hatte.

Eine Inline-FTIR-Durchflusszelle kam auch bei der Optimierung einer Paal-Knorr-Reaktion zum Einsatz.<sup>[60]</sup> In diesem Fall wurde ein LabVIEW-Programm mit eingebettetem Matlab-Skript zur Optimierung verwendet, um die Verweilzeit und Temperatur eines mikrofluidischen Reaktors einzustellen. Die Wahl einer Multitrajektorien-Optimierungsstrategie führte im Vergleich zu anderen Methoden zu höherer Effizienz.

Es sollte anmerkt werden, dass sich die oben beschriebenen Selbstoptimierungsmethoden allein auf statistische Rechenmethoden stützen, bei denen etliche Experimente nach einem Trial-and-Error-Schema durchgeführt werden müssen, wobei vorherige Ergebnisse die Basis für nachfolgende Experimentierbedingungen bilden. Zwar hat ein solches Vorgehen umfassende Vorzüge gegenüber dem „brachialen“ Hochdurchsatz-Screening, doch intelligentere Ansätze sollten eine weitere Verringerung des Materialverbrauchs gestatten.

Einige Fortschritte wurden auf dem Gebiet des modellbasierten Optimierungsfeedbacks gemacht, bei dem kinetische Parameter, die aus einer kleinen Zahl von Probeläufen ermittelt wurden, für nachfolgende Optimierungsberechnungen verwendet werden.

In einer anderen Arbeit wurde ein System entwickelt, das die modellbasierte Optimierung einer, von uns als Durchflusssynthese durchgeführten, Diels-Alder-Reaktion<sup>[61]</sup> in drei Teile aufgliederte: Wahl des kinetischen Modells, Parameterabschätzung und Maßstabsvergrößerung.<sup>[62]</sup> Die experimentellen Anfangsbedingungen wurden automatisch durch Variieren der Verweildauer und der Einlasskonzentration gewählt, und die Reaktionen wurden mit einem Online-HPLC-Gerät analysiert. Das System selektierte eine von vier Geschwindigkeitsgleichungen, die mit den Daten am besten

in Einklang waren, und führte anschließend Versuche unter Änderung von Reaktortemperatur und Verweildauer durch, um die Parameter der Gleichung abzuschätzen. Schließlich wurden in die Ergebnisse der beiden vorherigen Schritte die Verteilung der Verweilzeiten und Berechnungen des Wärmeübergangs einbezogen, um den erwarteten Umsatz in einem Durchflussreaktor mit 500-fach größerem Volumen zu simulieren.

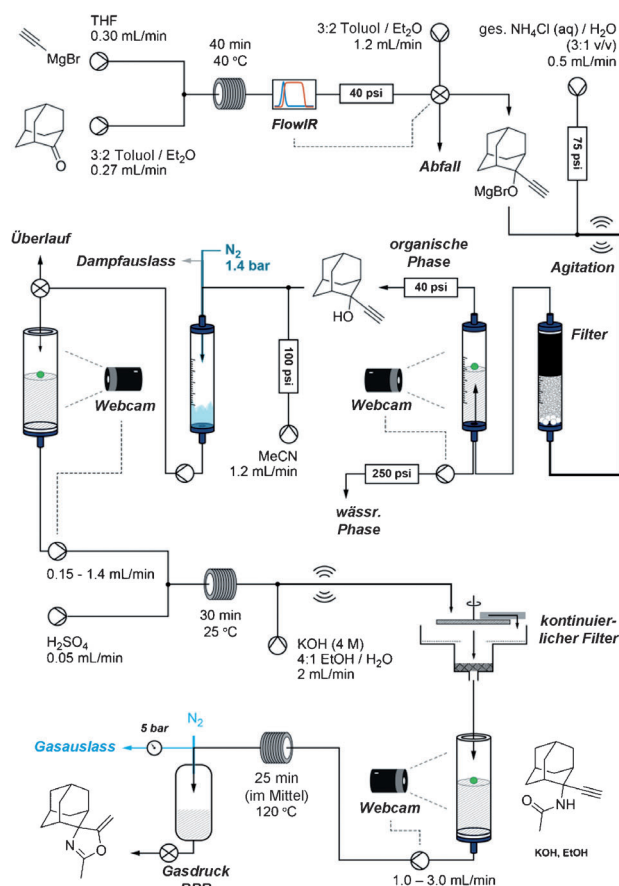
### 5.3. Gerätesteuerung

Nach der Beschreibung der automatisierten Reaktionsoptimierung ist es sinnvoll, einige der Arbeiten auf dem Gebiet der Gerätesteuerung näher zu beleuchten, vor allem hinsichtlich des Aneinanderreihens chemischer Reaktionen. Ohne automatisierte Steuerung von Reaktoren, Pumpen, Ventilen und anderen notwendigen Komponenten würden kontinuierlich durchgeführte Mehrstufenreaktionen rasch zu komplex werden, um von einer einzigen Person bewältigt werden zu können. Bei einer Computersteuerung lassen sich zahlreiche Datenflüsse der Sensoren verarbeiten, sodass Reaktionsparameter, Ventilstellung und Pumpengeschwindigkeit gleichzeitig angepasst werden können. Außerdem können Computersteuerungssysteme, falls Probleme im vorderen Bereich der Anlage auftreten, schnell die Bedingungen im nachgeschalteten Bereich derart ändern, dass negative Folgen auf ein Minimum reduziert werden, während man versucht, die auftretenden Probleme zu beheben.

Wir haben kürzlich eine Arbeit veröffentlicht, bei der eine Reihe der zuvor beschriebenen Techniken in einen vollständig automatisierten, selbstkontrollierten siebenstufigen Syntheseprozess integriert wurden, der u.a. Grignard-, Ritter- und Cyclisierungsreaktionen umfasste (Abbildung 15).<sup>[20]</sup> Extraktion, Wechsel des Lösungsmittels, Filtration und Verfahren zum Stoppen der Reaktionen wurden im Inline-Modus ausgeführt. Das Steuerungssystem überwachte sämtliche Parameter und kontrollierte alle Einzelheiten des Prozesses einschließlich der Reaktions- und Detektionsschritte. Dieses Steuerungskonzept gestattete es einem einzelnen Forscher, den Systemstatus aus der Ferne zu überwachen, zumal Selbstreparaturfunktionen in das Steuerungsprogramm eingearbeitet waren, um kleine Abweichungen vom Normalbereich ohne menschliches Eingreifen zu behandeln.

Unsere Arbeitsgruppe gehört auch zu den Wegbereitern der Anwendung derartiger, dem Chemieingenieurwesen entspringender, Steuerungskonzepte in der Laborchemie; als Beispiel ist unsere 2006 publizierte Synthese von Grossamid zu nennen.<sup>[63]</sup> Zur Automatisierung des Prozesses waren sämtliche Liquid-Handling-Geräte, Pumpen, Detektoren und Reaktoren bei dieser Synthese Software-gesteuert. Mit ähnlichen Strategien gingen wir die Synthese sekundärer Sulfonamide<sup>[64]</sup> und einen automatisierten Hydrierungsprozess<sup>[65]</sup> an.

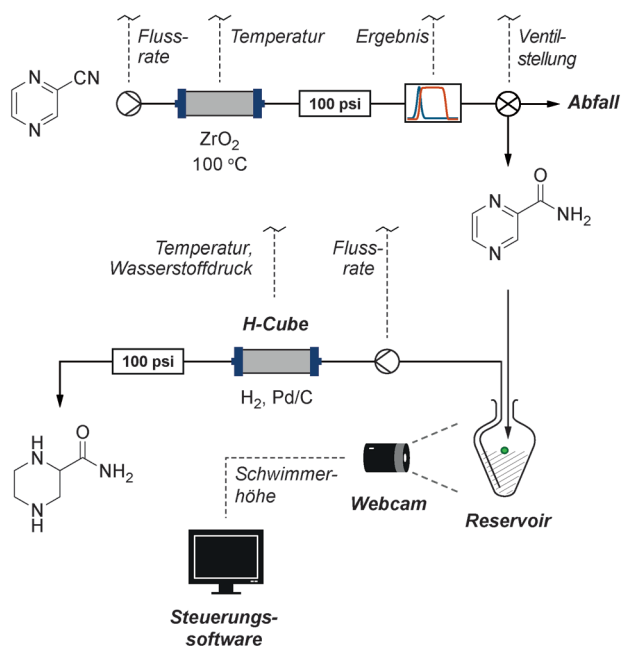
Kürzlich wurde ein kontinuierliches Verfahren für die letzten Stufen der Herstellung von Aliskirenhemifumarat beschrieben, einem Wirkstoff zur Behandlung von Bluthochdruck.<sup>[29,66]</sup> Das Verfahren setzte sich aus einer Reihe von nacheinander angeordneten Grundoperationen zusam-



**Abbildung 15.** Einzelne Schritte einer selbstkontrollierten siebenstufigen Synthese. Der Gesamtprozess wurde durch ein Kontrollsystem gesteuert und von nur einer Person beaufsichtigt.

men, darunter zwei chemische Syntheseschritte (Amidbildung und Schützen mit der *tert*-Butoxycarbonylgruppe), gefolgt von Trennung, Trocknung, Kristallisation bis hin zur Tablettenformulierung. Es lieferte  $45 \text{ g h}^{-1}$  der Zielverbindung. Zur Regulierung des Prozesses wurde eine große Zahl von Steuerparametern eingesetzt, u.a. zur Temperatur- und Druckkontrolle und zur Beobachtung der Zusammensetzung der einzelnen Flüssigkeitsströme. In diesem Fall nutzte das Steuerungssystem die genannten Informationen, um Geräteparameter so einzustellen, dass diese innerhalb der erforderlichen Grenzen blieben. Ein solches Steuerungskonzept ist bei größeren Anlagen gebräuchlich, etwa der Herstellung von Pharmazeutika im industriellen Maßstab oder der Ölproduktion.

Man könnte zwar anmerken, dass das Thema Gerätesteuerung vom Standpunkt der Prozesschemie oder des Chemieingenieurwesens mit relevanten Veröffentlichungen gesättigt ist, doch gibt es beträchtlich weniger Arbeiten, die Anwendungen im Labormaßstab behandeln. Im Forschungslabor werden Aufbau und Ausstattung der Anlagen häufig geändert, was zu Problemen führt, wenn man versucht, zuvor definierte, starre Kontrollsysteme für neue Experimente zu nutzen. Im Labormaßstab müssen die Systeme flexibel und vollständig modular aufgebaut sein, um zu ermöglichen, dass mehrfache Reaktionen im Zeitraum von vielleicht nur wenigen Stunden durchgeführt werden können.

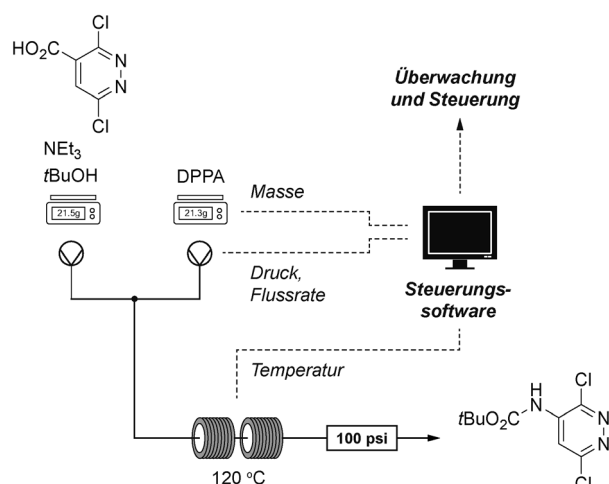


**Abbildung 16.** Alle experimentellen Variablen wurden durch ein Open-Source-Steuerungsprogramm beobachtet und angepasst, sodass die Automatisierung einer Hydrolyse mit anschließender Reduktion erreicht werden konnte.

Kürzlich beschrieben wir ein System auf Basis einer Open-Source-Software, bei dem der preisgünstige Computer Raspberry Pi für die Steuerung des Strömungschemiesystems und der Reaktionen genutzt wurde.<sup>[42a]</sup> Dieses System ließ sich gut anhand der maschinenunterstützten Synthese von (*R,S*)-Piperazin-2-carboxamid demonstrieren, die zwei Stufen umfasst: die Hydrolyse von Pyrazin-2-carbonitril und die Reduktion von Pyrazin-2-carboxamid zum vollständig reduzierten Endprodukt (Abbildung 16).

Die erste Reaktion wurde mit einer Strömungsapparatur des Typs Vapourtec R2 + /R4 durchgeführt, indem ein Flüssigkeitsstrom durch eine mit wasserhaltigem Zirkondioxid gepackte Säule geleitet wurde. Eine festgelegte Menge des Produktgemischs wurde in einem Reservoir gesammelt, dessen durch einen Plastikschwimmer angezeigtes Flüssigkeitsniveau mit einer Webkamera überwacht wurde, bevor der nächste Reaktionsschritt in einem H-Cube-Durchflussreaktor von ThalesNano erfolgte. Die Software-gesteuerte Kontrolleinheit beobachtete und regulierte Pumpengeschwindigkeit, Temperatur und Druck, während gleichzeitig der Reaktionsproduktstrom mittels eines Inline-FTIR-Detektors verfolgt wurde. Optimierte Bedingungen für diese Stufe waren zuvor in einem automatisierten Screening ermittelt worden. Sämtliche Reaktionsparameter wurden durch die Kontrolleinheit erfasst und eingestellt, sodass für das Betreiben des Gesamtprozesses nicht mehr als eine Person benötigt wurde. Unter dem Sicherheitsaspekt sollte noch angemerkt werden, dass für die Kontrolleinheit automatisierte Prozeduren festgelegt werden konnten, für den Fall, dass Abweichungen vom Normalverhalten beobachtet würden.

Dieses mit einer Open-Source-Software betriebene Kontrollsystem wurde auch in einer anderen Arbeit eingesetzt,



**Abbildung 17.** Ein Steuerungssystem wurde verwendet, um bei einer Curtius-Umlagerung Präzisionswaagen auszulesen und die Reaktortemperatur zu überwachen.

bei der eine Curtius-Reaktion unter Strömungsbedingungen durchgeführt wurde (Abbildung 17).<sup>[42b]</sup> Mit zwei Waagen wurde die Masse der Ausgangsverbindungen bestimmt; die Messwerte dienten der exakten Einstellung der Pumpengeschwindigkeit und der Aufrechterhaltung des stöchiometrischen Verhältnisses über einen längeren Zeitraum. Diese Daten sowie die der Reaktortemperatur und des Drucks ließen sich über das Internet einsehen und anpassen, d. h., ein Forscher könnte von jedem beliebigen Ort Einfluss auf die Reaktion nehmen.

## 6. Innovation

Bevor wir zur Zusammenfassung dieses Aufsatzes kommen, möchten wir gerne würdigen, wie spannend die Zukunft der Chemie aussieht, wenn man einige der ungewöhnlicheren und innovativeren Anwendungen der Maschinenunterstützung in Laboratorien hervorhebt. Das Einbeziehen moderner Technik wie Computer, Hardware und Robotik könnte zur Entdeckung und Ergründung neuer chemischer Reaktionen führen,<sup>[67]</sup> wie das Konzept des „forcierten Zufallsfunds“ gezeigt hat,<sup>[68]</sup> oder Forscher in die Lage versetzen, schnell Reaktoreinstellungen zu testen und Ausbeuten zu maximieren.<sup>[69]</sup>

Ein gutes Beispiel ist die Arbeit von Cronin und Mitarbeitern auf dem Gebiet des 3D-Druckens,<sup>[70]</sup> da mit dieser Methode in nur wenigen Stunden neue Reaktionsgefäße aus inertem Kunststoff gefertigt werden können. Die Arbeitsgruppe hat mehrstufige Synthesen in einem einzelnen, durch 3D-Druck hergestellten Gerät durchgeführt,<sup>[71]</sup> maßgefertigte Komponenten für Strömungsapparaturen angefertigt<sup>[72]</sup> und die Anwendung des 3D-Druckens für Routineaufgaben wie Reaktionsoptimierung und Maßstabsvergrößerung aufgezeigt.<sup>[73]</sup>

In unserem von technischen Spielereien geprägten Leben stellt das „Internet der Dinge“ (Internet of Things, IoT) Anwendungen etwa in den Bereichen Automatisierung im Privathaushalt und Einkauf zur Verfügung.<sup>[74]</sup> Beim IoT tau-

schen elektronische Sensoren permanent Informationen mit Geräten in der Nähe aus, wodurch sich eine umfassende Vernetzung ergibt, die von Kontrolleinheiten überwacht werden kann. Ein solches System ist geradezu prädestiniert für Anwendungen in der Chemie: Laborübergreifend könnten gleichzeitig Parameter wie Temperatur, Druck, pH-Wert und Zusammensetzung einer Mischung bestimmt werden. Über einige anfängliche Bemühungen bei der Entwicklung optischer Sensoren und deren IoT-Anwendung wurde kürzlich berichtet.<sup>[75]</sup>

Der multidisziplinäre Ansatz, moderne Technik in die Laborchemie einzuführen, wurde weiter in Richtung Biologie und Materialwissenschaften ausgebaut, worüber ein Übersichtsartikel verfasst wurde.<sup>[76]</sup> Darin beschreiben die Autoren Forschung zur Verknüpfung von lebenden Organismen mit Maschinen, um ein maschinenunterstütztes Leben zu schaffen, welches ein wenig an Cyborgs in Science-Fiction-Filmen des späten 20. Jahrhunderts erinnert. Und obgleich dies außergewöhnlich und unwahrscheinlich anmutet, gibt es eindeutige Bewegungen in der modernen Wissenschaft in diese Richtung. In Anbetracht der Möglichkeiten, das menschliche Leben zu erweitern, überrascht es nicht, dass große Firmen wie Google viel Geld in Biowissenschaften investieren.

## 7. Zusammenfassung und Ausblick

In dem uns zur Verfügung stehenden Rahmen haben wir versucht, Begeisterung für einen maschinenunterstützten Ansatz zur organischen Synthese zu vermitteln, der Verantwortung und Fähigkeiten auf eine höhere Stufe setzt. Durch eine ganzheitliche Denkweise und Nutzung all der vielen heute verfügbaren Gerätschaften können wir uns eine Welt ausmalen, in der unsere gegenwärtigen Verfahren deutlich weiterentwickelt sind, indem mehr Zeit für Entdeckungen geschaffen wurde.

Die Fähigkeit, Informationen hervorzubringen, zu erfassen und zu bewerten, führt zu ungeahnten Möglichkeiten für die Synthese von Verbindungen. Integriertes Screening in Bezug auf Funktion sowie kalorimetrische und physikalische Eigenschaften eröffnet neue chemische Räume und sorgt für einen Kulturwechsel. Multitaskingfähige, erweiterte Arbeitssysteme unter Einbeziehung von verbessertem Beobachten von Reaktionen und Software-gesteuerter Reaktionskontrolle unterstützen multidisziplinäres Vorgehen.

Wissenschaft bewirkt Veränderung — und Veränderungen wirken sich auf die Wissenschaft aus. Auch wenn Menschen stets wichtiger als Maschinen sein werden, halten wir es zunehmend für töricht, eine Tätigkeit auszuführen, die eine Maschine für uns viel besser erledigen könnte.

*Die Autoren bedanken sich für die Unterstützung durch den UK Engineering and Physical Sciences Research Council (S.V.L. und R.M.M.), den Woolf Fisher Trust (D.E.F.) und Pfizer Global Research and Development (R.J.I.).*

Eingegangen am 4. November 2014

Online veröffentlicht am 13. Januar 2015

Übersetzt von Dr. Haymo Ross, Weinheim

- [1] Weitere Information unter <http://we-create-chemistry.basf.com/en>.
- [2] a) S. Marre, Y. Roig, C. Aymonier, *J. Supercrit. Fluids* **2012**, *66*, 251–264; b) P. Lozano, E. Garcia-Verdugo, S. V. Luis, M. Pucheault, M. Vaultier, *Curr. Org. Synth.* **2011**, *8*, 810–823; c) X. Han, M. Poliakoff, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1428–1436.
- [3] a) Y. Su, N. J. W. Straathof, V. Hessel, T. Noël, *Chemistry* **2014**, *20*, 10562–10589; b) J. P. Knowles, L. D. Elliott, K. I. Booker-Milburn, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2025–2052; c) K. Gilmore, P. H. Seeberger, *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 410–418; d) N. Hoffmann, *ChemSusChem* **2012**, *5*, 352–371.
- [4] a) K. Watts, A. Baker, T. Wirth, *J. Flow Chem.* **2014**, *4*, 2–11; b) F. J. del Campo, *Electrochem. Commun.* **2014**, *45*, 91–94.
- [5] T. Razzaq, C. O. Kappe, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1274–1289.
- [6] P. Žnidaršič-Plazl, *Chim. Oggi Chem. Today* **2014**, *32*, 54–60.
- [7] R. L. Hartman, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 870–887.
- [8] Q. N. N. Nguyen, D. J. Tantillo, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 674–680.
- [9] a) M. A. Kayala, C.-A. Azencott, J. H. Chen, P. Baldi, *J. Chem. Inf. Model.* **2011**, *51*, 2209–2222; b) M. A. Kayala, P. Baldi, *J. Chem. Inf. Model.* **2012**, *52*, 2526–2540.
- [10] M. Reutlinger, T. Rodrigues, P. Schneider, G. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 582–585; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 593–596.
- [11] W. A. Warr, *Mol. Inf.* **2014**, *33*, 469–476.
- [12] a) S. Cai, X. Wang, F.-K. Chiang, *Comput. Hum. Behav.* **2014**, *37*, 31–40; b) B. Venkataraman, *Chem. Educ. Res. Pract.* **2009**, *10*, 62–69.
- [13] G. McGill, *Cell* **2008**, *133*, 1127–1132.
- [14] B. J. Deadman, C. Battilocchio, E. Sliwinski, S. V. Ley, *Green Chem.* **2013**, *15*, 2050–2055.
- [15] B. Z. Cvetković, O. Lade, L. Marra, V. Arima, R. Rinaldi, P. S. Dittrich, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 11117–11122.
- [16] R. L. Hartman, J. R. Naber, S. L. Buchwald, K. F. Jensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 899–903; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 911–915.
- [17] M. O'Brien, N. Taylor, A. Polyzos, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1250–1257.
- [18] M. O'Brien, P. Koos, D. L. Browne, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7031–7036.
- [19] a) D. X. Hu, M. O'Brien, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4246–4249; b) S. L. Bourne, M. O'Brien, S. Kasinathan, P. Koos, P. Tolstoy, D. X. Hu, R. W. Bates, B. Martin, B. Schenkel, S. V. Ley, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 159–172.
- [20] R. J. Ingham, C. Battilocchio, D. E. Fitzpatrick, E. Sliwinski, J. M. Hawkins, S. V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, DOI: 10.1002/anie.201409356; *Angew. Chem.* **2014**, DOI: 10.1002/ange.201409356.
- [21] A. Adamo, P. L. Heider, N. Weeranoppanant, K. F. Jensen, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2013**, *52*, 10802–10808.
- [22] T. A. Hamlin, G. M. L. Lazarus, C. B. Kelly, N. E. Leadbeater, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1253–1258.
- [23] C. Battilocchio, B. J. Deadman, N. Nikbin, M. O. Kitching, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7917–7930.
- [24] C. H. Hornung, M. R. Mackley, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 399–405.
- [25] S. Newton, C. F. Carter, C. M. Pearson, L. de C. Alves, H. Lange, P. Thansandote, S. V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4915–4920; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5015–5020.
- [26] S. M. Colegate, D. R. Gardner, J. M. Betz, K. E. Panter, *Phytochem. Anal.* **2014**, *25*, 429–438.
- [27] A. G. O'Brien, Z. Horváth, F. Lévesque, J. W. Lee, A. Seidel-Morgenstern, P. H. Seeberger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7028–7030; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7134–7137.
- [28] H. Zhang, R. Lakerveld, P. L. Heider, M. Tao, M. Su, C. J. Testa, A. N. D'Antonio, P. I. Barton, R. D. Braatz, B. L. Trout, A. S.



- Myerson, K. F. Jensen, J. M. B. Evans, *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14*, 2148–2157.
- [29] S. Mascia, P. L. Heider, H. Zhang, R. Lakerveld, B. Benyahia, P. I. Barton, R. D. Braatz, C. L. Cooney, J. M. B. Evans, T. F. Jamison, K. F. Jensen, A. S. Myerson, B. L. Trout, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12359–12363; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12585–12589.
- [30] S. Jezierski, V. Tehsmer, S. Nagl, D. Belder, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11644–11646.
- [31] C. F. Carter, H. Lange, S. V. Ley, I. R. Baxendale, B. Wittkamp, J. G. Goode, N. L. Gaunt, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 393–404.
- [32] Z. Qian, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Chemistry* **2010**, *16*, 12342–12348.
- [33] H. Lange, C. F. C. Carter, M. D. M. Hopkin, A. Burke, J. G. Goode, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 765–769.
- [34] Weitere Informationen unter <http://www.ni.com>.
- [35] A. E. Cervera-Padrell, J. P. Nielsen, M. J. Pedersen, K. M. Christensen, A. R. Mortensen, T. Skovby, K. Dam-Johansen, S. Kiil, K. V. Gernaey, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 901–914.
- [36] J. S. Moore, K. F. Jensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 470–473; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 480–483.
- [37] D. L. Browne, S. Wright, B. J. Deadman, S. Dunnage, I. R. Baxendale, R. M. Turner, S. V. Ley, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2012**, *26*, 1999–2010.
- [38] D. Ban, T. M. Sabo, C. Griesinger, D. Lee, *Molecules* **2013**, *18*, 11904–11937.
- [39] J. Bart, A. J. Kolkman, A. J. Oosthoek-de Vries, K. Koch, P. J. Nieuwland, H. J. W. G. Janssen, J. P. J. M. van Bentum, K. A. M. Ampt, F. P. J. T. Rutjes, S. S. Wijmenga, H. J. G. E. Gardeniers, A. P. M. Kentgens, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5014–5015.
- [40] M. V. Gomez, H. H. J. Verputten, A. Díaz-Ortiz, A. Moreno, A. de La Hoz, A. H. Velders, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4514–4516.
- [41] T. A. Hamlin, N. E. Leadbeater, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1843–1852.
- [42] a) R. J. Ingham, C. Battilocchio, J. M. Hawkins, S. V. Ley, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 641–652; b) L. Guetzoian, R. J. Ingham, N. Nikbin, J. Rossignol, M. Wolling, M. Baumert, N. A. Burgess-Brown, C. M. Strain-Damerell, L. Shrestha, P. E. Brennan, O. Fedorov, S. Knapp, S. V. Ley, *MedChemComm* **2014**, *5*, 540–546.
- [43] W. Wongwilai, S. Lapanantnoppakhun, S. Grudpan, K. Grudpan, *Talanta* **2010**, *81*, 1137–1141.
- [44] S. V. Ley, R. J. Ingham, M. O'Brien, D. L. Browne, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1051–1072.
- [45] T. Schwaebel, S. Menning, U. H. F. Bunz, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1422–1428.
- [46] K.-T. Hsieh, P. L. Urban, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 31094–31100.
- [47] P. Yi, A. A. Kayani, A. F. Chrimes, K. Ghorbani, S. Nahavandi, K. Kalantar-zadeh, K. Khoshmanesh, *Lab Chip* **2012**, *12*, 2520–2525.
- [48] P. Öhrngren, A. Fardost, F. Russo, J.-S. Schanche, M. Fagrell, M. Larhed, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1053–1063.
- [49] Y.-F. Lin, Y.-H. Wu, S.-M. Lai, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2012**, *51*, 10778–10784.
- [50] M. O'Brien, R. Denton, S. Ley, *Synthesis* **2011**, 1157–1192.
- [51] C. Jamieson, M. S. Congreve, D. F. Emiabata-Smith, S. V. Ley, *Synlett* **2000**, 1603–1607.
- [52] S. A. Weissman, N. G. Anderson, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, DOI: 10.1021/op500169m.
- [53] F. Venturoni, N. Nikbin, S. V. Ley, I. R. Baxendale, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1798–1806.
- [54] E. M. Chan, C. Xu, A. W. Mao, G. Han, J. S. Owen, B. E. Cohen, D. J. Milliron, *Nano Lett.* **2010**, *10*, 1874–1885.
- [55] a) Eine Übersicht über Werkzeuge, Methoden und die Optimierungsalgorithmen: D. C. Fabry, E. Sugiono, M. Rueping, *Isr. J. Chem.* **2014**, *54*, 341–350; b) eine Beschreibung der Mikrofluidiksysteme: J. P. McMullen, K. F. Jensen, *Annu. Rev. Anal. Chem.* **2010**, *3*, 19–42.
- [56] R. A. Bourne, R. A. Skilton, A. J. Parrott, D. J. Irvine, M. Poliakoff, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 932–938.
- [57] A. J. Parrott, R. A. Bourne, G. R. Akien, D. J. Irvine, M. Poliakoff, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3788–3792; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3872–3876.
- [58] J. P. McMullen, M. T. Stone, S. L. Buchwald, K. F. Jensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7076–7080; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7230–7234.
- [59] R. A. Skilton, A. J. Parrott, M. W. George, M. Poliakoff, R. A. Bourne, *Appl. Spectrosc.* **2013**, *67*, 1127–1131.
- [60] J. S. Moore, K. F. Jensen, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1409–1415.
- [61] C. H. Hornung, M. R. Mackley, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 399–405.
- [62] J. P. McMullen, K. F. Jensen, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 398–407.
- [63] I. R. Baxendale, C. M. Griffiths-Jones, S. V. Ley, G. K. Tranmer, *Synlett* **2006**, *3*, 427–430.
- [64] C. M. Griffiths-Jones, M. D. Hopkin, D. Jönsson, S. V. Ley, D. J. Tapolczay, E. Vickerstaffe, M. Ladlow, *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 422–430.
- [65] K. R. Knudsen, J. Holden, S. V. Ley, M. Ladlow, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 535–538.
- [66] P. L. Heider, S. C. Born, S. Basak, B. Benyahia, R. Lakerveld, H. Zhang, R. Hogan, L. Buchbinder, A. Wolfe, S. Mascia, J. M. B. Evans, T. F. Jamieson, K. F. Jensen, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 402–409.
- [67] G. M. Keserü, T. Soós, C. O. Kappe, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5387–5399.
- [68] A. McNally, C. K. Prier, D. W. C. MacMillan, *Science* **2011**, *334*, 1114–1117.
- [69] A. Waldbaur, H. Rapp, K. Länge, B. E. Rapp, *Anal. Methods* **2011**, *3*, 2681–2716.
- [70] M. D. Symes, P. J. Kitson, J. Yan, C. J. Richmond, G. J. T. Cooper, R. W. Bowman, T. Vilbrandt, L. Cronin, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 349–354.
- [71] P. J. Kitson, M. D. Symes, V. Dragone, L. Cronin, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3099–3103.
- [72] V. Dragone, V. Sans, M. H. Rosnes, P. J. Kitson, L. Cronin, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 951–959.
- [73] P. J. Kitson, R. J. Marshall, D. Long, R. S. Forgan, L. Cronin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12723–12728; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 12937–12942.
- [74] Weitere Informationen über das „Internet der Dinge“ unter [http://www.mckinsey.com/insights/high\\_tech\\_telecoms\\_internet/the\\_internet\\_of\\_things](http://www.mckinsey.com/insights/high_tech_telecoms_internet/the_internet_of_things).
- [75] M. D. Steinberg, P. Kassal, B. Tkáčec, I. M. Steinberg, *Talanta* **2014**, *118*, 375–381.
- [76] S. Giselbrecht, B. E. Rapp, C. M. Niemeyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13942–13957; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 14190–14206.