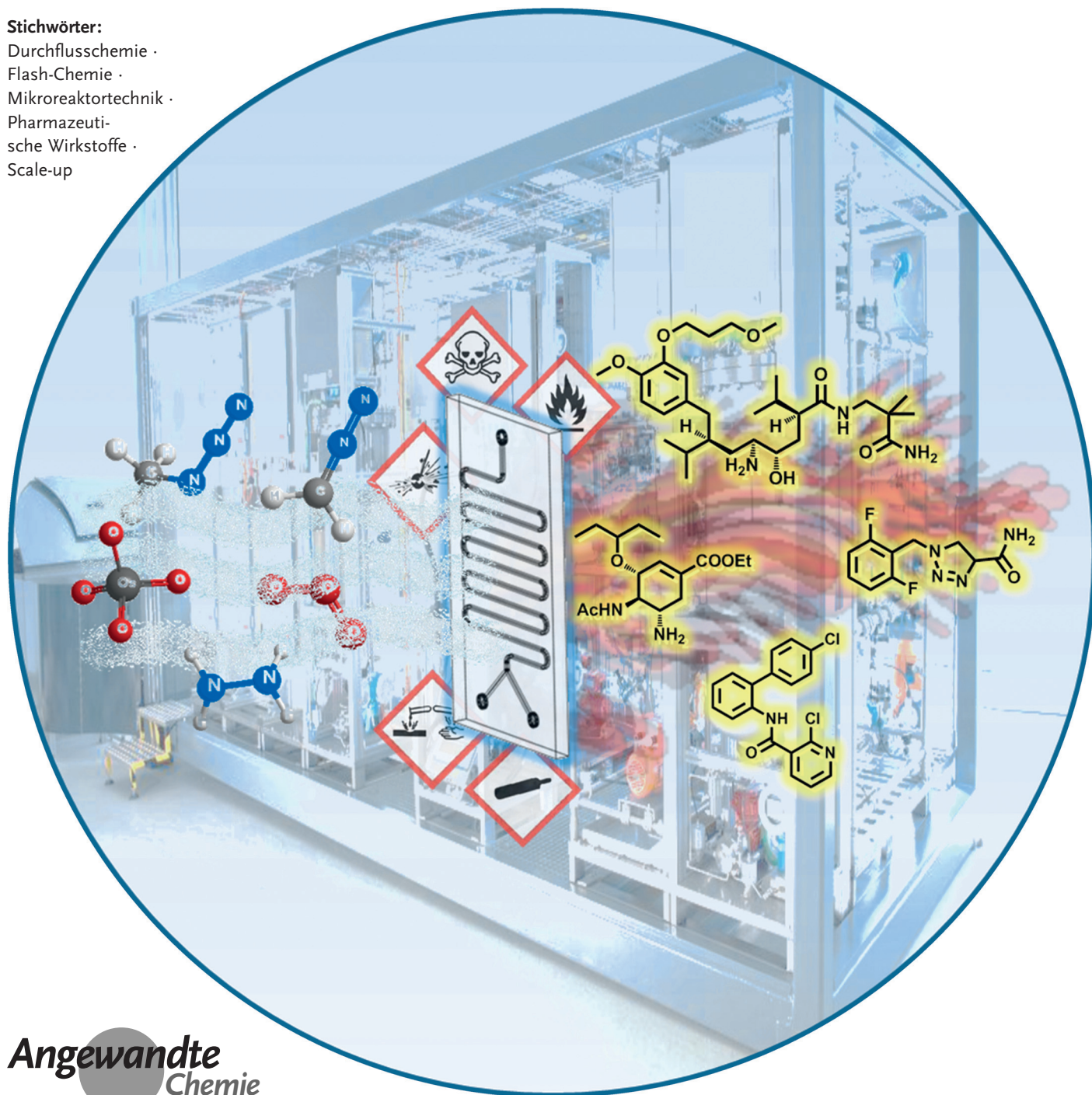


# Kontinuierliche Durchflussverfahren: ein Werkzeug für die sichere Synthese von pharmazeutischen Wirkstoffen

Bernhard Gutmann, David Cantillo und C. Oliver Kappe\*

## Stichwörter:

Durchflusschemie ·  
Flash-Chemie ·  
Mikroreaktortechnik ·  
Pharmazeuti-  
sche Wirkstoffe ·  
Scale-up



In den letzten Jahren haben Durchflussreaktoren mit Kanalabmessungen im Mikrometer- oder Millimeterbereich weitverbreitete Anwendung in der organischen Synthese gefunden. Diese Reaktoren sind durch ihre außergewöhnlich schnellen Wärme- und Stoffübertragung gekennzeichnet. Außer bei den schnellsten Reaktionen kann in mikrostrukturierten Bauelementen dieses Typs eine fast augenblickliche Vermischung der Reaktanten erreicht werden. Ebenso lassen sich Probleme wie Wärmestau, Überhitzungszonen (Hot-Spots) und thermisches Durchgehen vermeiden. Aufgrund der kleinen Reaktorvolumina ist die Prozesssicherheit erheblich verbessert, selbst wenn harsche Reaktionsbedingungen angewendet werden. Somit bietet die Mikroreakorttechnologie eine einzigartige Möglichkeit, ultraschnelle exotherme Reaktionen durchzuführen, und erlaubt die Realisierung von Reaktionen, die über sehr instabile oder sogar explosive Zwischenprodukte ablaufen. Dieser Aufsatz behandelt aktuelle Literaturbeispiele für die organische Synthese unter kontinuierlichem Durchfluss, in denen eine gefährliche Chemie oder extreme Prozessfenster angewendet wurden, wobei der Schwerpunkt vor allem auf Anwendungen liegt, die für die Herstellung von Pharmazeutika von Bedeutung sind.

## Aus dem Inhalt

1. Einführung	6789
2. Gefährliche Chemie und Prozesse	6791
3. Extreme Prozessfenster	6792
4. Gefährliche Chemie	6796
5. Zusammenfassung und Ausblick	6825

## 1. Einführung

Kontinuierliche Durchflussverfahren bilden die Grundlage für die petrochemische Industrie und die Herstellung von Grundchemikalien, wobei Wettbewerb, strenge Umweltauflagen und Sicherheitsvorschriften sowie niedrige Gewinnspannen zu einem wachsenden Bedarf an leistungsfähigen, kostengünstigen, sicheren und atomeffizienten chemischen Prozessen führen. Im Unterschied zur Produktion von Grundchemikalien stützt sich die Herstellung von Feinchemikalien auf die vorhandene Ausstattung mit diskontinuierlichen oder halbkontinuierlichen Mehrzweckreaktoren. Feinchemikalien, wie Wirkstoffsubstanzen und aktive pharmazeutische Wirkstoffe (APIs, active pharmaceutical ingredients), sind in der Regel wesentlich komplexer als Grundchemikalien, und ihre Synthese erfordert gewöhnlich viele, oftmals sehr verschiedenartige Reaktionsschritte (typischerweise 6–10 Syntheseschritte) und mehrfaches Durchlaufen von Quenchen, Trennung und Reinigung. Diese Anforderungen, zusammen mit den relativ geringen Produktionsmengen und der oftmals kurzen Lebensdauer vieler dieser Stoffe, lassen vielseitige und rekonfigurierbare diskontinuierliche Mehrzweckreaktoren zur Technologie der Wahl für die Herstellung werden. Die Vorteile des kontinuierlichen Durchflusses werden jedoch zunehmend auch von der pharmazeutischen Industrie geschätzt, und deshalb beginnt jetzt eine wachsende Zahl von Wissenschaftlern – von Forschungsschemikern in akademischen Einrichtungen bis zu Prozesschemikern und Chemieingenieuren in pharmazeutischen Unternehmen –, kontinuierliche Durchflusstechnologien stärker routinemäßig zu nutzen.<sup>[1–7]</sup> Ein faszinierendes aktuelles Beispiel von industrieller Bedeutung ist die Ent-

wicklung einer kontinuierlichen End-to-End-Produktionsanlage für die Herstellung von Aliskiren durch das Novartis-MIT Center for Continuous Manufacturing.<sup>[8]</sup> Alle Syntheseschritte, Trennungen, Kristallisationen, Trocknung und Formulierung des finalen pharmazeutischen Produkts wurden in einem durchgängigen, vollkontinuierlichen Verfahren durchgeführt.<sup>[8]</sup>

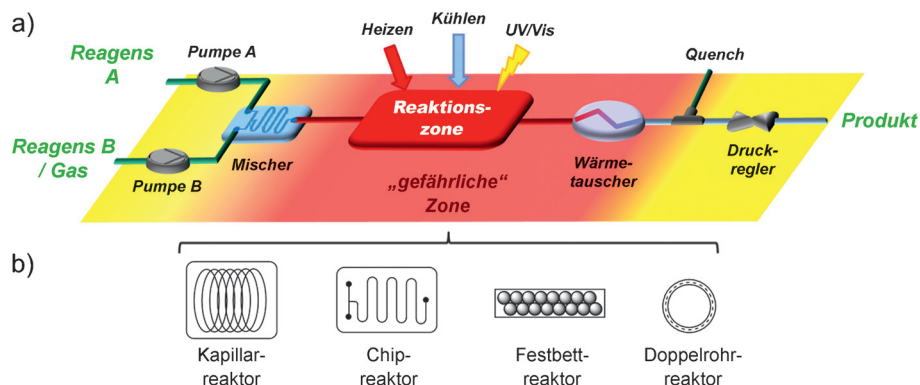
Die Wirkstoffentwicklung beginnt üblicherweise mit Milligramm-Mengen oder wenigen Gramm der Substanz zur anfänglichen Prüfung, aber die Synthese erreicht dann rasch eine Größenordnung von einigen Gramm für frühe In-vivo-Toxizitätsstudien bis zu mehreren Hundert Gramm für weitere Toxikologiestudien. Falls mit der Verbindung Fortschritte erzielt werden, werden Kilogramm-Mengen der Substanz für klinische Prüfungen benötigt, und von einem erfolgreichen pharmazeutischen Produkt werden einige Hundert Tonnen pro Jahr hergestellt. Ein derartiges Scale-up um mehrere Zehnerpotenzen ist offensichtlich nicht trivial, und je besser und skalierbarer der ursprüngliche Syntheseweg ist, umso schneller können diese Mengen geliefert werden. Im Allgemeinen ist die Skalierung bei einem kontinuierlichen Verfahren wesentlich einfacher als bei einem diskontinuierlichen Verfahren, sodass im Labor entwickelte und optimierte Durchflussverfahren oft nur mit einer geringfügigen Reoptimierung und/oder ohne größere Änderungen des Synthesewegs auf Produktionsmengen skaliert werden können.<sup>[9]</sup>

[\*] Dr. B. Gutmann, Dr. D. Cantillo, Prof. Dr. C. O. Kappe  
Institut für Chemie, Karl-Franzens-Universität Graz, NAWI Graz  
Heinrichstraße 28, A-8010 Graz (Österreich)  
E-Mail: oliver.kappe@uni-graz.at  
Homepage: <http://www.maos.net>

Durch Numbering-up von Durchflusseinheiten oder Scale-up des Reaktorvolumens erhöht sich der Durchsatz, während die Leistung des Reaktors im Wesentlichen bewahrt werden kann, indem bestimmte Kennzahlen des Systems konstant gehalten werden („intelligente Dimensionierung“).<sup>[6]</sup> Alternativ ist einfach der Betrieb eines Reaktors über längere Zeitspannen zur Erzeugung der gewünschten Mengen an pharmazeutischen Zwischenprodukten oder Endprodukten häufig eine geeignete Vorgehensweise. Neben dem einfacheren, besser definierten Scale-up bietet die Herstellung unter kontinuierlichem Durchfluss weitere signifikante Vorteile in fast allen Phasen der Wirkstoffentwicklung – von der Entdeckung des Wirkstoffs bis zum Herstellungsverfahren.<sup>[1,2,9]</sup> Durchflussreaktoren mit kleinem Durchmesser (z.B. Mikroreaktoren) verfügen über ein besonderes Stoff- und Wärmetransportvermögen aufgrund ihrer hohen Oberfläche/Volumen-Verhältnisse und ihrer kleinen Reaktorvolumina.<sup>[3]</sup> Dadurch kann Wärme effizient angewendet und abgeführt werden, womit eine hervorragende Steuerung der Reaktionstemperatur möglich ist.<sup>[3]</sup> Die hohe Druckbeständigkeit von Kapillarreaktoren mit kleinem Durchmesser ermöglicht den sicheren Zugang zu einem Hochtemperaturbetrieb.<sup>[10,11]</sup> Die erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit bei hohen Temperaturen steigert wiederum die Produktivität und verringert die Stellfläche der Anlage, resultierend in einem kostengünstigeren Gesamtprozess (d.h. Prozessintensivierung).<sup>[10,12]</sup> Darüber hinaus führen Automatisierung und Inline-Monitoring zur Verbesserung der Qualität und Uniformität der Produkte.<sup>[13]</sup>

Wichtig ist, dass durch den außergewöhnlichen Wärmeaustauschgrad der Mikroreaktoren die Ausbildung von Überhitzungszonen, Temperaturgradienten oder Wärmestau und eine damit einhergehende Verringerung der Reaktionsselektivität, selbst bei schnellen und stark exothermen Reaktionen, unterbunden werden.<sup>[3,4]</sup> Außerdem ermöglicht das

hervorragende Wärme- und Stoffübergangsverhalten von Mikroreaktoren, zusammen mit der Tatsache, dass die Umsetzung entlang der Länge des Reaktionskanals abläuft, eine präzise Steuerung der Verweilzeit der Zwischenprodukte oder Produkte, mitunter bis zum Mikrosekundenbereich hinunter, durch thermisches oder chemisches Quenchen der Lösung (Abbildung 1).<sup>[14]</sup> Synthesen, die vorher aus Sicher-



**Abbildung 1.** a) Allgemeines Konzept der Durchflusschemie unter Verwendung von Mikroreaktoren. Reagentien können an genau festgelegten Punkten entlang des Reaktors zusammengeführt (Verweilzeit), erwärmt, abgekühlt und gequenchet werden. Die Druckbeständigkeit und der hohe Wärmeaustauschgrad ermöglichen den Hochtemperaturbetrieb in überhitzten Lösungsmitteln. b) Graphische Darstellung der in diesem Aufsatz erörterten Durchflussreaktoren.

heitsgründen „verboten“ waren, oder auch Umsetzungen, die einfach nicht diskontinuierlich ausgeführt werden konnten, sind so mit relativ geringem Risiko beherrschbar.<sup>[14]</sup> Instabile oder sonst gefährliche Synthesezwischenprodukte können in einem geschlossenen, unter Druck stehenden System in situ gebildet werden und durch Zusammenführung mehrerer Reagensströme sofort in ein fortgeschritteneres, ungefährliches Zwischenprodukt oder Produkt umgewandelt werden.<sup>[3,4]</sup> Ebenso kann entlang des Reaktorkanals die Reaktionstemperatur schnell verändert werden. Das ermöglicht die Durchführung von ununterbrochenen, kontinuierlichen Mehrstufenreaktionen und erspart die Handhabung oder Lagerung übermäßiger Mengen an potenziell toxischen, reaktiven oder explosiven Zwischenprodukten.<sup>[15]</sup> Da die tatsächlichen Reaktionsvolumina in einem Mikroreaktor bzw. einer Durchflusseinheit sehr klein sind, werden mit gefährli-



Bernhard Gutmann studierte Chemie an der Karl-Franzens-Universität Graz und absolvierte 2009 sein Diplom auf dem Gebiet der mikrowellengestützten organischen Synthese. 2013 promovierte er in der Gruppe von Prof. C. Oliver Kappe mit einer Arbeit über kontinuierliche Durchflussverfahren, anschließend wechselte er auf ein Postdoktorat an das Christian-Doppler-Labor für Durchflusschemie an der Karl-Franzens-Universität Graz. Seine Forschung konzentriert sich auf die organische Synthese unter kontinuierlichem Durchfluss.



David Cantillo promovierte 2011 an der University of Extremadura (Spanien) über experimentelle und theoretische Studien von 1,3-dipolaren Cycloadditionen mesoionischer Verbindungen. Während seiner Promotion absolvierte er Forschungsaufenthalte bei Prof. C. Oliver Kappe an der Karl-Franzens-Universität Graz und bei Dr. Mora-Diez an der Thompson Rivers University (Kanada). Seit 2011 ist er Postdoktorand in der Gruppe von Prof. Kappe in Graz und erforscht kontinuierliche Durchflussverfahren und die Prozessintensivierung.



chen Reagentien verbundene Sicherheitsbedenken weiter entkräftet. Außerdem wird der Anteil des Gasvolumens in einem unter Druck stehenden flüssigkeitsgefüllten System erheblich verringert. Das ist wichtig, um das Verdampfen niedrigsiedender Reagentien oder die Bildung explosiver Gasgemische zu verhindern. Die Miniaturisierung hat zudem einen direkten Einfluss auf Radikalkettenreaktionen, und die Ausbreitung von Explosionen wird unterbunden.<sup>[16]</sup> Der Einsatz von Durchfluss- bzw. Mikroreaktoren kann den sicheren Betriebsbereich derzeitiger Prozesse daher deutlich erweitern.<sup>[10,17]</sup>

Letztendlich ist das Hauptanliegen bei der Entwicklung jedes chemischen Verfahrens, Sicherheitsbedenken dadurch auszuräumen, dass gefährliche Reaktionsbedingungen vermieden werden und die Verwendung oder Bildung gefährlicher Substanzen minimiert wird, während gleichzeitig die Effizienz aufrechterhalten oder maximiert wird.<sup>[18]</sup> In vielen Fällen kann jedoch durch Anwendung von Reaktionsbedingungen oder Reagentien, die normalerweise als zu gefährlich angesehen werden, die Reaktionszeit und/oder die Zahl der Reaktionsschritte erheblich verringert werden. Tatsächlich erfordern die zeit- und atomeffizientesten Synthesewege häufig die Anwendung von hochreaktiven, oft niedermolekularen Verbindungen oder von anderweitig problematischen Reaktionsbedingungen (z.B. sehr niedrige oder sehr hohe Temperaturen bzw. Drücke). Über viele Jahrzehnte wurde diese Chemie als Syntheseinstrument der Organiker gewissermaßen ausgeschlossen (insbesondere in größerem Maßstab), stattdessen wurden aufwendige und langwierige alternative Synthesewege gewählt. Mit dem Aufkommen neuer Technologien erweitern sich das Leistungsvermögen und der Sicherheitsrahmen der Chemie, und herkömmliche Definitionen von „gefährlichen“ oder „harschen“ Reaktionsbedingungen werden infrage gestellt.<sup>[17]</sup> In diesem Aufsatz behandeln wir aktuelle Literaturbeispiele von Reaktionen unter Anwendung von hochgefährlichen Stoffen oder/und Prozessbedingungen im kontinuierlichen Durchflussbetrieb, mit Schwerpunkt auf der Herstellung von APIs oder anderen wichtigen Synthesezwischenprodukten und Umwandlungen.



C. Oliver Kappe studierte und promovierte bei Prof. Gert Kollenz an der Karl-Franzens-Universität Graz. Nach Postdoktoraten bei Prof. Curt Wentrup an der University of Queensland und bei Prof. Albert Padwa an der Emory University kehrte er 1996 nach Graz zurück, um dort seine eigenständige akademische Laufbahn zu beginnen. 1999 wurde er zum Associate Professor und 2011 zum Full Professor für Organische Synthesetechnologie ernannt. Seine gegenwärtigen Forschungsinteressen gelten der Durchflusschemie, der Herstellung von APIs und Technologien zur Prozessintensivierung. Seit 2011 ist er Chefredakteur des Journal of Flow Chemistry.

## 2. Gefährliche Chemie und Prozesse

In diesem Aufsatz betrachten wir kürzlich veröffentlichte Durchflussverfahren, deren sichere und zuverlässige Durchführung in einer herkömmlichen diskontinuierlichen Anlage schwierig oder nahezu unmöglich wäre (Abbildung 2). In der Regel sind dies Reaktionen, die eine sehr sorgfältige Steue-



Abbildung 2. Gefährliche Chemie und Prozesse.

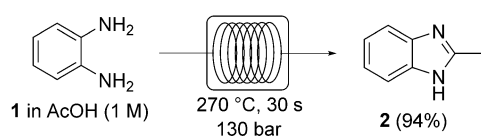
rung der Prozessbedingungen erfordern, um stabile chemische Ausbeuten und Selektivität zu erzielen. Darin eindeutig eingeschlossen sind sehr schnelle exotherme Reaktionen, die durch den Wärme- und/oder Stoffübergang limitiert sein können, und Reaktionen, die mit sehr instabilen oder explosiven Reaktanten oder Zwischenprodukten einhergehen. Außerdem sind Reaktionen inbegriffen, die bei deutlich erhöhten Temperaturen und/oder Drücken durchgeführt werden. Obwohl sich in chemischen Laboratorien der Hochtemperaturbetrieb von Autoklavreaktoren zur Standardmethode für Screening- und Optimierungsreaktionen im Milliliter-Maßstab entwickelt hat, kann bei diskontinuierlichen Reaktoren das Übertragen dieser Bedingungen in den Produktionsmaßstab langwierig und schwierig sein.

Die genauen Gründe, weshalb eine spezielle Chemie oder ein bestimmter Prozess gefährlich ist, und der Beitrag von Mikroreaktoren zur Gesamtsicherheit des Verfahrens wurden in Abschnitt 1 allgemein erläutert und werden in den folgenden einzelnen Abschnitten weiter erörtert.

### 3. Extreme Prozessfenster

#### 3.1. High-T/p-Betrieb

Erst Ende des 20. Jahrhunderts haben sich Autoklaven als regelmäßig genutzte Geräten in organisch-chemischen Laboratorien etabliert. Tatsächlich entwickelte sich der Hochtemperatur-Hochdruck-Betrieb (300 °C, 30 bar; auch High-T/p-Betrieb) erst nach Einführung geeigneter Mikrowellenreaktoren zu einem Standardwerkzeug in der organischen Synthesechemie.<sup>[19]</sup> Aus Sicht des Organikers liegt der Hauptvorteil dieser Mikrowellenreaktoren wohl in der leichten Durchführbarkeit von Reaktionen im Labormaßstab (< 30 mL) bei Temperaturen oberhalb des Siedepunkts des Lösungsmittels. Temperaturen über 200 °C liegen jedoch im Allgemeinen außerhalb der Betriebsgrenzen der meisten diskontinuierlichen Standardreaktoren in Anlagen zur Arzneimittelherstellung, zudem sind großvolumige Druckreaktoren sowohl sehr massiv als auch teuer. Mit Durchflussreaktoren hingegen können problemlos die Möglichkeiten des High-T/p-Betriebs einer diskontinuierlichen Mikrowellenapparatur auf Größenordnungen bis zum Produktionsmaßstab übertragen werden.<sup>[20]</sup> Die hohe Druckbeständigkeit ermöglicht in Verbindung mit dem außergewöhnlichen Stoff- und Wärmeübergangsvermögen dieser Einheiten oftmals die Durchführung von Reaktionen mit Durchsätzen, die konventionell nicht möglich sind. Hessel führte den Begriff der „neuen Prozessfenster“ („novel process windows“) ein, ein Konzept, die Eigenschaften mikrostrukturierter Reaktoren zu nutzen, um die Leistung chemischer Prozesse zu intensivieren und zu erhöhen.<sup>[10]</sup> Das Kernstück dieses Ansatzes ist die Erkenntnis, dass viele chemische Reaktionen an sich schnell ablaufen können, wenn die richtigen Bedingungen angewendet werden und Transportlimitierungen aufgehoben werden. Ein instruktives Beispiel, das diese Prinzipien unterstreicht, ist die Bildung von 2-Methylbenzimidazol (**2**) durch Kondensation von *o*-Phenylendiamin (**1**) mit Essigsäure (Schema 1).<sup>[21]</sup> Eine detaillierte kinetische Analyse hat



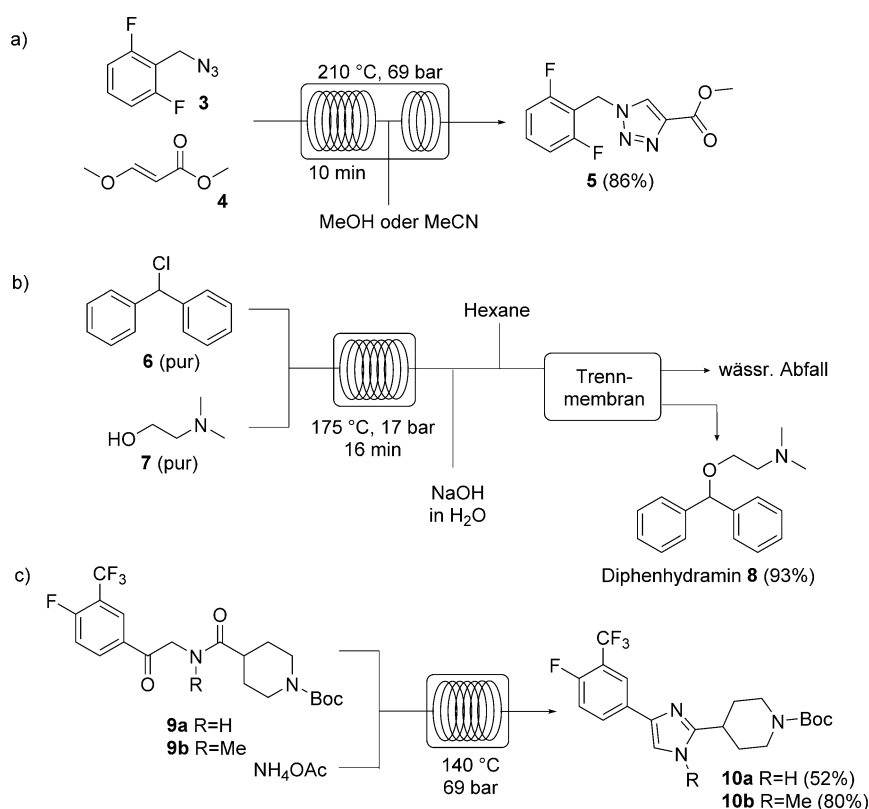
**Schema 1.** Kondensation von *o*-Phenylendiamin mit Essigsäure unter High-T/p-Bedingungen und kontinuierlichem Durchfluss.<sup>[21]</sup>

gezeigt, dass bei Raumtemperatur ca. 9 Wochen bis zur Beendigung dieser Kondensation erforderlich sind. Nahe der Rückflusstemperatur der Essigsäure (ca. 100 °C) kann die Reaktionszeit auf 5 h verringert werden. In einem abgeschlossenen Mikrowellensystem kann die zur Erzielung einer vollständigen Umsetzung benötigte Zeit bei 200 °C noch weiter herabgesetzt werden (3 min), was dennoch zu einem sauberen Benzimidazol-Produkt **2** führt.<sup>[21]</sup> Bei der maximal zugelassenen Temperatur des Hochtemperatur-Mikrowellenreaktors (270 °, 29 bar) läuft die Kondensation so schnell ab, dass es schwierig ist, die benötigte Reaktionszeit in ge-

eigneter Weise abzuschätzen, da eine vollständige Umsetzung bereits während der Aufheizphase erreicht wird.<sup>[21]</sup> Danach wurde die Reaktion erfolgreich auf ein kontinuierliches Verfahren in einem kompakten Durchflussreaktor übertragen, und Benzimidazol **2** wurde mit einem Durchsatz von 51 g h<sup>-1</sup> (94 %) in einer 4-mL-Verweilschleife erhalten (Schema 1).<sup>[21]</sup> Anschließend wurde ein Scale-up der Benzimidazolsynthese auf einen industriellen Maßstab in einem kontinuierlichen Durchflussmikrowellenreaktor durchgeführt.<sup>[22]</sup> Das Reaktionsgemisch wurde in einen transparenten Mikrowellenrohrreaktor (60 mL) geführt und in der Mikrowellenkammer eines Mikrowellenreaktors mit einer Leistung von 6 kW auf 267 °C erhitzt. Die Kondensation wurde innerhalb einer Verweilzeit von 34 s abgeschlossen, wobei das Produkt in 90 % Ausbeute (5 L h<sup>-1</sup>) erhalten wurde.<sup>[22]</sup> Organ und Mitarbeiter vollzogen die gleiche Umwandlung in einem beheizten Mikrowellenrohrreaktor aus Siliciumcarbid (SiC).<sup>[23]</sup> SiC ist ein stark Mikrowellen absorbierendes, chemisch besonders inertes keramisches Material, das aufgrund seines hohen Schmelzpunkts (2700 °C) und geringen Wärmeausdehnungskoeffizienten auf extreme Temperaturen erhitzt werden kann. Bei einer Reaktionstemperatur von 313 °C und einem Gegendruck von 50 bar war die Reaktion nach einer Verweilzeit von weniger als 6 s abgeschlossen.<sup>[23]</sup>

In vielen Laboratorien sind diskontinuierliche Mikrowellenreaktoren, die speziell für chemische Anwendungen entwickelt wurden, zum wichtigsten Hilfsmittel zur Reaktionsoptimierung und Synthese im Labormaßstab (Milliliter-Maßstab) geworden.<sup>[19]</sup> Die in diesen Geräten entwickelten und optimierten High-T/p-Verfahren bilden eine ideale Basis für die Übertragung in den kontinuierlichen Durchflussbetrieb (Mikrowelle/Durchfluss-Modell).<sup>[20]</sup>

Tatsächlich gibt es eine recht große Auswahl an nützlichen und unempfindlichen synthetischen Umwandlungen, die harsche Reaktionsbedingungen tolerieren. Bei vielen solcher Umwandlungen wurden Ultrahochtemperaturverfahren unter kontinuierlichem Durchfluss realisiert, darunter Newman-Kwart-Umlagerungen, Claisen-Umlagerungen und verwandte pericyclische Umlagerungen, Heterocyclensynthesen, radikalische Polymerisationen und eine Vielzahl von Cycloadditionen.<sup>[21,24]</sup> Gewöhnlich muss eine feine Balance zwischen Beschleunigung der Reaktion und Zersetzung von Reagentien oder Produkt beachtet werden. Ein typisches Beispiel ist die Bildung der Triazol-Vorstufe **5** in der Synthese von Rufinamid (Schema 2a).<sup>[25]</sup> Hessel und Mitarbeiter vollzogen diese Umsetzung mittels einer 1,3-dipolaren Huisgen-Cycloaddition von 2,6-Difluorbenzylazid (**3**) mit (*E*)-Methyl-3-methoxyacrylat (**4**) als Dipolarophil.<sup>[25]</sup> Aufgrund des Vorliegens der Methoxy-Abgangsgruppe im Dipolarophil **4** wurde eine perfekte Regioselektivität hin zum gewünschten 1,4-Cycloaddukt erzielt. Die Reaktion konnte mit den reinen Reagentien ausgeführt werden, wenn der Kapillarmikroreaktor auf einer Temperatur oberhalb des Schmelzpunkts des Produkts gehalten wurde. Der behandelte Strom wurde anschließend mit MeCN oder MeOH verdünnt, bevor er einen Gegendruckregler passierte, und nach Abkühlen wurde das kristalline Produkt im Sammelbehälter erhalten.<sup>[25]</sup> Azide sind bekanntermaßen wärmeempfindlich und zersetzen sich schnell bei erhöhten Temperaturen unter Stickstoffentwick-



**Schema 2.** Synthese von APIs oder fortgeschrittenen Zwischenprodukten unter High-T/p-Bedingungen und kontinuierlichem Durchfluss.

lung. Mit einer auf 10 min eingestellten Verweilzeit konnte die katalysatorfreie Umsetzung bei einer Reaktionstemperatur von 210 °C trotzdem durchgeführt werden, und das Triazol-Produkt **5** wurde in hervorragender Ausbeute erhalten (86 %).<sup>[25]</sup> Mit dem intensivierten Verfahren wurde die Produktivität im Vergleich zu einem früher veröffentlichten, diskontinuierlichen Verfahren um drei Zehnerpotenzen erhöht.<sup>[25]</sup> Ein alternatives kupferkatalysiertes Verfahren wurde vor kurzem durch die Gruppe von Jamison beschrieben<sup>[26]</sup> und wird in Abschnitt 4.5.4 detailliert behandelt.

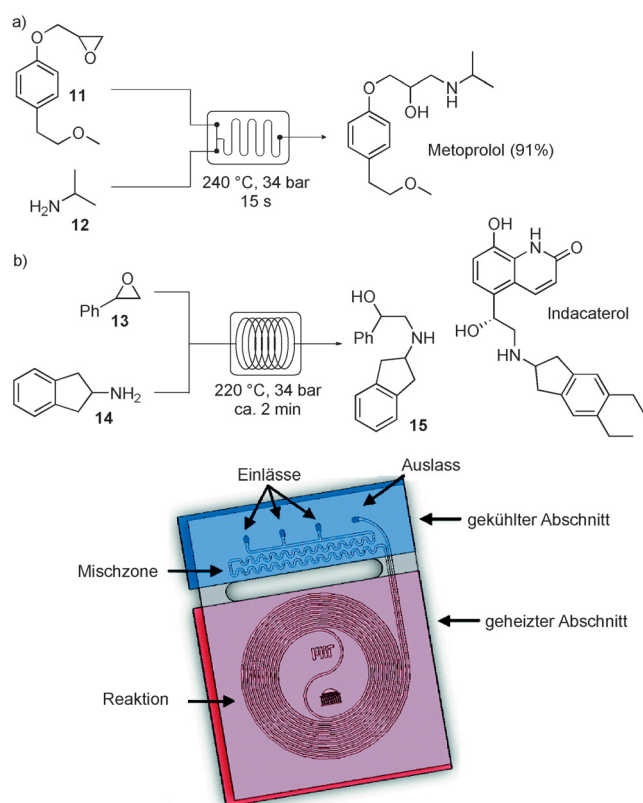
Jamison und Mitarbeiter berichteten kürzlich über die Synthese/Reinigung von Diphenhydraminhydrochlorid unter kontinuierlichem Durchfluss (Schema 2b).<sup>[27]</sup> Die Verbindung ist der pharmazeutische Wirkstoff in rezeptfreien Antihistaminika wie Benadryl, Zzzquil, Tylenol PM und Unisom. Der weltweite Bedarf liegt bei über 100 Tonnen pro Jahr. Im Durchflussverfahren wurden pures geschmolzenes Chlordiphenylmethan (**6**) und pures *N,N*-Dimethylaminoethanol (**7**) in einem stöchiometrischen Verhältnis von 1:1 bei 175 °C in einen dickwandigen Rohrreaktor aus Perfluoralkoxyalkan (PFA) gepumpt, wodurch der gewünschte API als geschmolzenes Hydrochloridsalz gebildet wurde.<sup>[27]</sup> Heiße wässrige NaOH-Lösung wurde mit dem Reaktionsstrom zusammengeführt, um das Ammoniumsalz zu neutralisieren, und nach Entspannen des unter Druck stehenden Systems wurde Hexan zugegeben, um das neutralisierte Amin **8** zu extrahieren.<sup>[27]</sup> Danach wurden die zwei Phasen in einem Flüssig/Flüssig-Membranabscheider getrennt, und zuletzt

wurde das Produkt mit Salzsäure aus der organischen Phase in einer Gesamtausbeute von 90 % ausgefällt. Im Durchflusssystem mit einem Innenvolumen von 750  $\mu$ L wurden pro Stunde 2.4 g des API gebildet.<sup>[27]</sup>

Eine kontinuierliche Hochtemperatur-Durchflusssynthese der 4-substituierten Imidazole **10a** und **10b** stellten Chemiker von Eli Lilly vor (Schema 2c).<sup>[28]</sup> Die Cyclisierung eines Modellketoamids mit Ammoniumacetat in kleinem Maßstab verlief in einem verschlossenen Rohr zufriedenstellend. Nach dem Scale-up in herkömmlichen Glasapparaturen verringerte sich die Reaktionsgeschwindigkeit jedoch deutlich, und wegen der Freisetzung von Ammoniak aus dem Reaktionsgemisch bei erhöhten Temperaturen waren mehrere Ammoniumacetatzugaben erforderlich.<sup>[28]</sup> Außerdem wurden während der Cyclisierung des Ketoamids **9a** große Mengen an Oligomeren gebildet, wenn die Reaktion bei niedrigen Temperaturen (< 70 °C) durchgeführt wurde. Dementsprechend nahm die Produktreinheit bei größeren Maßstäben in diskontinuierlichen Reaktoren ab, da sich die Aufheizzeiten verlängerten. Im Gegensatz zu den diskontinuierlichen Versuchen ließ sich die Reaktion in Edelstahl-Pfropfenströmungsreaktoren (PFR, plug flow reactors) mit Innenvolumina von 4.5 mL bis 7.1 L bei 140 °C sehr gut reproduzieren. Eine Menge von 55 kg des Ketoamids **9a** wurde in dem 7.1-L-Reaktor über 141 h unter GMP-Bedingungen („good manufacturing practice“) umgesetzt (theoretische Verweilzeit: 90 min). Für die finale Durchflussreaktion wurden das *N*-Methyl-Derivat **9b** und Ammoniumacetat in Methanol als Lösungsmittel in einem T-Mischer zusammengeführt und in einem 221 mL PFR bei 140 °C erhitzt (11 min Verweilzeit). Das entsprechende Imidazol **10b** wurde in einer isolierten Ausbeute von 80 % erhalten.<sup>[28]</sup> Anschließend wurde die Boc-Schutzgruppe des Imidazols in einem 221 mL PFR in MeOH/THF unter überkritischen Bedingungen bei 270 °C und 70 bar thermisch abgespalten. Bei einer gemessenen Verweilzeit von 9.4 min wurde das entschützte Rohimidazol **10b** in nahezu quantitativen Ausbeuten erhalten.<sup>[28]</sup>

Chemiker des MIT zeigten die Bedeutung eines verkleinerten Dampfraums auf, indem sie die Hochtemperatur-Aminolyse von Epoxiden in diskontinuierlichen Mikrowellen- und kontinuierlichen Durchflussmikroreaktorsystemen verglichen.<sup>[29,30]</sup> Bei niedrigsiedenden Aminen funktionierte die Umsetzung besser in dem unter Druck stehenden Mikroreaktor, aufgrund der Eliminierung des verfügbaren Dampfraums im Mikroreaktor und der damit einhergehenden Verringerung der Aminmenge in der Dampfphase. Da das Amin flüchtiger als das Lösungsmittel war, verringerte sich durch das Verdampfen desamins dessen Konzentration

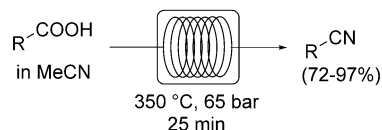




**Scheme 3.** High-T/p-Aminolysen. Abdruck des Reaktorbilds mit Genehmigung aus Lit. [29]. Copyright 2010, American Chemical Society.

in Lösung, wodurch die Effizienz der Reaktion herabgesetzt wurde. Danach wurde die Durchflussaminolyse zur Herstellung von Metoprolol, einem selektiven 1-Adrenorezeptorenblocker, angewendet (Schema 3a).<sup>[29]</sup> Eine vollständige Umsetzung wurde bei 240 °C mit einer Verweilzeit von nur 15 s unter Anwendung eines Gegendruckreglers bei 34 bar erreicht. Unter diesen Bedingungen kann ein einfacher 120- $\mu$ L-Mikroreaktor  $7.0 \text{ g h}^{-1}$  Metoprolol liefern.<sup>[29]</sup> Das gleiche Verfahren konnte auch erfolgreich zur Herstellung einer Vorstufe in der Synthese von Indacaterol eingesetzt werden.<sup>[29]</sup> Diese Reaktion wurde mittels Aminolyse von Styroloxid (**13**) mit 2-Aminoindan (**14**) als Modell für die Synthese von Indacaterol weiter untersucht (Schema 3b).<sup>[30]</sup> Die Aktivierungsenergie für die Bildung des gewünschten Produkts **15** ist höher als für die Bildung des Regioisomers und für die nachfolgende Aminolyse, was darauf hinweist, dass bei der Durchführung dieser Reaktion bei der höchstmöglichen Temperatur neben der Beschleunigung der Reaktion eine Verbesserung der Selektivität erreicht werden sollte. Die Umsetzung wurde im 120- $\mu$ L-Mikroreaktor eingehend untersucht, bei der Optimierung wurde eine Gesamtmenge von weniger als 5 g Styroloxid (**13**) und 2-Aminoindan (**14**) verbraucht. Unter Anwendung der optimierten Bedingungen wurde das Verfahren danach in einem Edelstahl-Rohrreaktor (12.5 mL) mit 100fachem Scale-up durchgeführt. Bei einer Reaktionstemperatur von 220 °C wurden 163 mL des Reaktionsgemischs innerhalb von 30 min umgesetzt, wodurch 9 g des gewünschten Produkts mit einem Umsatz von 100 % und einer HPLC-Ausbeute von 78 % gebildet wurden.<sup>[30]</sup>

Ein markantes Beispiel einer High-T/p-Reaktion ist die nichtkatalysierte Umsetzung von Carbonsäuren zu Nitrilen mit Acetonitril als Lösungsmittel/Reagens (Schema 4).<sup>[31]</sup> Die Säure-Nitril-Austauschreaktion erfordert Temperaturen über

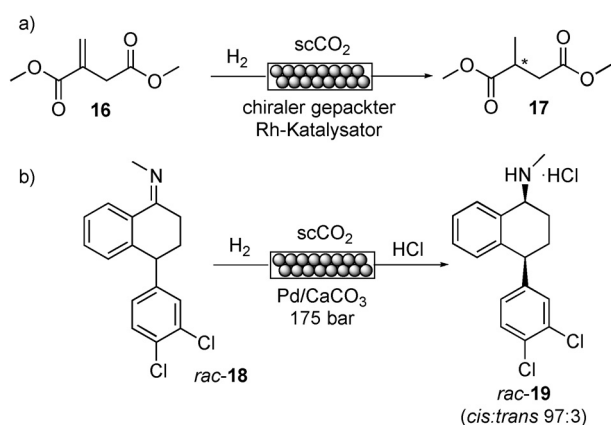


**Scheme 4.** Säure-Nitril-Austauschreaktion unter High-T/p-Bedingungen und kontinuierlichem Durchfluss.

300 °C, um die beabsichtigte Umwandlung mit präparativ nützlichen Geschwindigkeiten zu realisieren, und ist deshalb von geringem praktischen Nutzen. Die Umsetzung verlief jedoch gut in einem Edelstahl-Kapillarreaktor mit Verweilzeiten von 25 min in überkritischem MeCN bei 350 °C und 65 bar.<sup>[31]</sup> Trotz der extremen Reaktionsbedingungen verlief die Reaktion außergewöhnlich glatt, und verschiedene funktionelle Gruppen wurden toleriert (Schema 4).

Fluide in der Nähe oder oberhalb ihres kritischen Punkts besitzen gewöhnlich besondere physikalische und chemische Eigenschaften.<sup>[32]</sup> So können beispielsweise die Dichte, die Viskosität und der Diffusionskoeffizient von überkritischen Lösungsmitteln sowie die Löslichkeit von Chemikalien durch Variieren von Druck und Temperatur leicht eingestellt werden. Da das Prozessfenster kontinuierlicher Durchflussreaktoren oft in einem Temperaturbereich bis zu 350 °C und einem Druckbereich bis zu 250 bar liegt, kann bei vielen organischen Lösungsmitteln ein überkritischer Zustand erreicht werden.<sup>[11]</sup> Bei Kohlendioxid wird der überkritische Zustand unter relativ milden Bedingungen erreicht ( $T_c = 31.1 \text{ °C}$ , 73.9 bar), überkritisches Kohlendioxid ( $\text{scCO}_2$ ) gehört deshalb zu den am häufigsten verwendeten überkritischen Fluiden. Der Einsatz von  $\text{scCO}_2$  beim kontinuierlichen Durchfluss hat sich nunmehr bei chemischen Verfahren wie Hydrierung, Hydroformylierung und Kondensation recht gut etabliert.<sup>[32–34]</sup> Leitner und Mitarbeiter demonstrierten kürzlich die enantioselektive kontinuierliche Durchflusshydrierung des Dimethylitaconats **16** über einen Rhodium-Komplex vom Schrock-Osborn-Typ mit überkritischem Kohlendioxid als mobile Phase (Schema 5a).<sup>[33]</sup> Der Hydrierkatalysator war in einer ionischen Flüssigkeit in einem Festbettreaktor (5 mL Volumen) gebunden. Bei einer Reaktionstemperatur von 40 °C (120 bar) wurden Umsatzzahlen von  $> 100\,000$  und eine Raum-Zeit-Ausbeute von  $750 \text{ g L}^{-1} \text{ h}^{-1}$  erzielt.<sup>[33]</sup>

In ähnlicher Weise untersuchten Poliakoff und Mitarbeiter in Zusammenarbeit mit Forschern von AstraZeneca die Hydrierung von racemischem Sertralinimin (**18**) in einem Festbettreaktor unter Verwendung von  $\text{scCO}_2$  als Lösungsmittel (Schema 5b).<sup>[34]</sup> (4*S*)-Sertralinimin (**18**) ist ein Zwischenprodukt in der Synthese von *cis*-(1*S*,4*S*)-Sertralinhydrochlorid (**19**). Das Sertralinhydrochlorid ist der Wirkstoff in Zoloft, einem Arzneimittel zur Behandlung von Depression und Angststörungen. Die besten Ergebnisse wurden mit einem Pd/CaCO<sub>3</sub>-Katalysator bei einer Reaktionstemperatur von 40 °C (175 bar) erzielt. Unter optimierten Bedingungen



**Scheme 5.** Kontinuierliche Durchflusshydrierungen in Festbettreaktoren mit scCO<sub>2</sub> als mobile Phase.

für die Hydrierung wurden Dechlorierung und Dehydrierung nahezu vollständig unterdrückt, wodurch eine Chemoselektivität von > 99 % erzielt wurde. Racemisches Sertralin wurde mit hervorragender Diastereoselektivität mit einem *cis/trans*-Verhältnis von 97:3 gebildet.<sup>[34]</sup>

Mittlerweile stehen Reaktoren aus druck- und korrosionsbeständigem Rohrmaterial zur Verfügung, die bei Temperaturen weit über 300 °C und Drücken bis zu 280 bar betrieben werden können und in denen Wasser im nah- oder überkritischen Zustand erzeugt werden kann.<sup>[35]</sup>

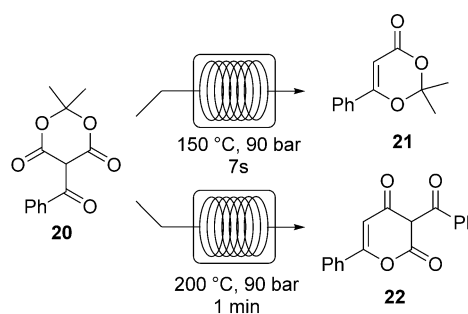
### 3.2. Betrieb unter sehr hohen Drücken

In den oben beschriebenen Beispielen ist Druck wichtig, um ein Lösungsmittel im flüssigen Zustand zu halten oder die Konzentration eines Gases in einer flüssigen Phase zu erhöhen (siehe dazu auch die folgenden Abschnitte). Die Geschwindigkeitskonstante oder die Gleichgewichtskonstante einer Reaktion hängt in der Regel nur schwach vom Druck in dem Druckbereich ab, der normalerweise in Syntheselabors angewendet wird. Oberhalb von etwa 1 kbar wird der Druck jedoch auch bei reinen Flüssigphasenreaktionen zu einem entscheidenden Reaktionsparameter, mit dem sowohl die Geschwindigkeit als auch das Gleichgewicht beeinflusst werden können.<sup>[36]</sup> Im Allgemeinen steht die Druckabhängigkeit der Gleichgewichtskonstante mit einer Änderung des Molvolumens ( $\Delta V$ ) in Zusammenhang, wenn Reaktanten in Produkte umgewandelt werden. Ebenso ist die Druckabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstante mit dem Aktivierungsvolumen ( $\Delta V^\ddagger$ ) verbunden. Reaktionen, die mit einem negativen Aktivierungsvolumen verbunden sind, können durch Erhöhung des Drucks beschleunigt werden, und das Gleichgewicht wird bei Umwandlungen mit einem negativen molaren Reaktionsvolumen auf die Seite der Produkte verschoben.<sup>[36]</sup> Die Anwendung des kontinuierlichen Durchflusses unter sehr hohen Drücken steht jedoch noch am Anfang.<sup>[37]</sup>

### 3.3. Hochtemperatur/Niederdruck-Betrieb

Bei der Flash-Vakuum-Thermolyse oder der Flash-Vakuum-Pyrolyse (FVP) wird ein Substrat unter Vakuum bei sehr hohen Temperaturen (typischerweise 200–1100 °C) durch ein heißes Rohr destilliert oder sublimiert, danach werden die Produkte in einer Kühlfalle aufgefangen.<sup>[38]</sup> Durch den niedrigen Druck werden nachteilige intermolekulare Nebenreaktionen vermieden, und der kontinuierliche Durchfluss gewährleistet, dass einzelne Moleküle nur über eine sehr kurze Zeit (in der Größenordnung von Millisekunden) in der heißen Reaktionszone verweilen.<sup>[38]</sup> Unter Anwendung dieser Methode können selbst hochreaktive Substanzen ohne Zersetzung gequenchet werden, was die Isolierung und/oder spektroskopische Charakterisierung von reaktiven Zwischenprodukten und kurzlebigen Molekülen ermöglicht. Darüber hinaus wird die FVP auch als nützliches Synthesewerkzeug für die Herstellung vieler interessanter Klassen stabiler Verbindungen eingesetzt, deren Herstellung auf andere Weise oft schwierig ist.<sup>[38]</sup>

Eine erhebliche Einschränkung der klassischen FVP-Methode stellt jedoch die Anforderung dar, dass das Substrat bei niedrigen Drücken flüchtig sein muss, da sich schwerflüchtige Vorstufen bei Erhitzen im Zulaufrohr nur zersetzen. Außerdem ist das Scale-up bei der FVP schwierig. In einigen Fällen ist es möglich, die gleichen Produkte wie in einem üblichen FVP-Experiment zu erhalten, indem die Reaktion in der Lösungsphase in einem inerten Lösungsmittel unter kontinuierlichen Durchflussbedingungen („Flash-Durchflussspyrolyse“) durchgeführt wird.<sup>[39]</sup> Die Kombination des High-T/p-Potenzials mit dem starken Erhitzungs- und Abkühlungsvermögen ist dabei entscheidend bei der Durchführung dieser Versuche. Tatsächlich wurde gezeigt, dass unter Anwendung eines High-T/p-Durchflussverfahrens in der Flüssigphase die thermische Zersetzung der Benzoyl-Meldrumsäure **20** so abgestimmt werden kann, dass durch präzise Steuerung der Verweilzeit und Temperatur entweder das 1,3-Dioxin-4-on-Zwischenprodukt **21** oder das Oxoketen-Dimer **22** erhalten wird (Schema 6).<sup>[39]</sup> Bei einer Reaktionstemperatur von 150 °C (90 bar Gegendruck) dauerte die vollständige Zersetzung der Benzoyl-Meldrumsäure nur 7 s, wobei das Acylketen-Aceton-Addukt **21** mit einer Selektivität nahe 90 % gebildet wurde.<sup>[39]</sup> Bei 200 °C mit einer Verweilzeit von 1 min wurde hingegen das Dimer **22** mit fast vollständiger Selektivität (ca. 98 %) gebildet.<sup>[39]</sup>



**Scheme 6.** High-T/p-Pyrolyse von Meldrumsäure in der Flüssigphase unter kontinuierlichem Durchfluss.



Basierend auf der Arrhenius-Gleichung [ $k(T) = A \cdot \exp(-E_a/RT)$ ] sind mit steigender Temperatur in der Regel deutliche Geschwindigkeitserhöhungen zu erwarten. Das führt bei einem vorgegebenen Durchsatz zu einer geringeren Stellfläche des Reaktionsbehälters und verbessert somit die Sicherheit und Wirtschaftlichkeit des Verfahrens. Darüber hinaus ermöglicht die Anwendung von extremen oder ungewöhnlichen Reaktionsbedingungen eine vollkommen neue oder „off-road“-Chemie.<sup>[40]</sup> In den folgenden Abschnitten werden viele weitere Beispiele von Reaktionen unter ungewöhnlichen Prozessbedingungen erörtert.

## 4. Gefährliche Chemie

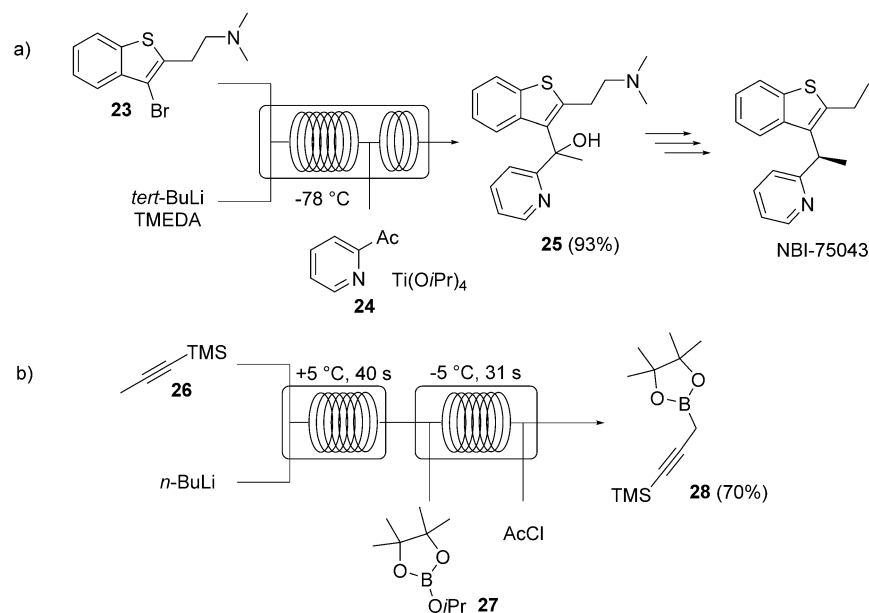
### 4.1. Sehr schnelle und/oder exotherme Reaktionen

Bei schnellen oder stark exothermen Reaktionen kann der Stoff- und Wärmeübergang zum limitierenden Faktor werden.<sup>[41]</sup> In diesen Fällen müssen Reagentien gewöhnlich langsam zum Reaktionsgemisch hinzudosiert werden, oder das Gemisch muss verdünnt oder abgekühlt werden, um die Reaktionsgeschwindigkeiten zu verringern und einen ausreichenden Wärmeübergang zu gewährleisten. Die Geschwindigkeit des Wärmeübergangs ist direkt proportional zur Oberfläche ( $\sim d^2$ ), während die in einer exothermen Reaktion erzeugte Wärme proportional zum Volumen des Reaktors ( $\sim d^3$ ) ist. Deshalb wird das Abführen der Wärme beim Scale-up zunehmend schwieriger, und immer längere Zugabezeiten sind erforderlich, um die Temperatur auf einem akzeptablen Niveau zu halten. Ein instruktives Beispiel demonstrierten Chemiker von Neurocrine Biosciences und IRIX Pharmaceuticals (Schema 7a).<sup>[42]</sup> Während der Synthese von NBI-75043, einem Histaminrezeptor-Antagonisten, der für die Behand-

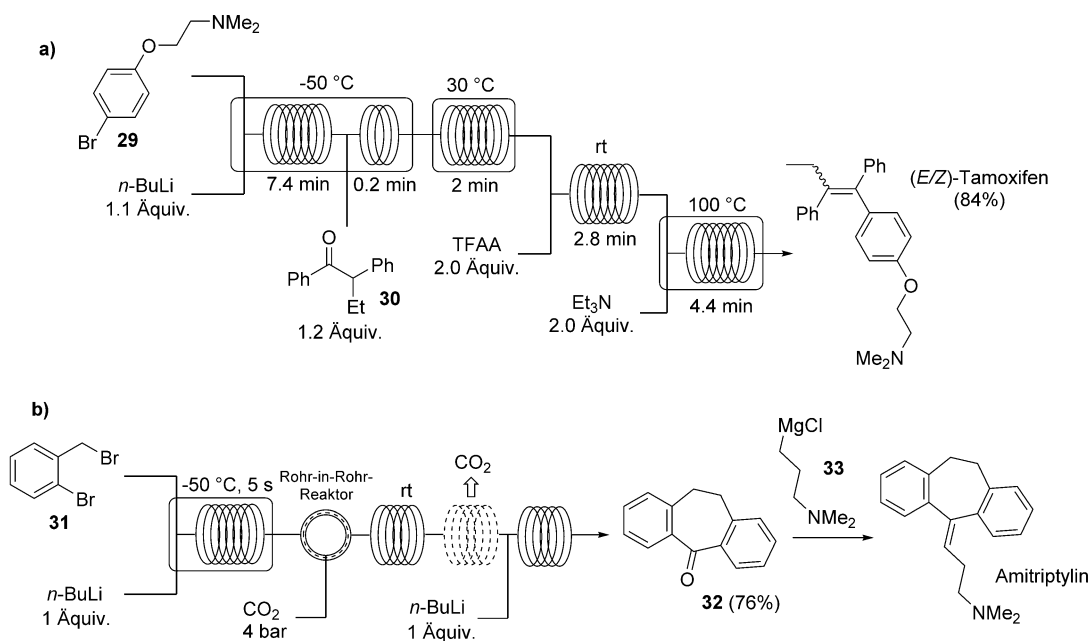
lung von Insomnie getestet wurde, waren eine Lithium-Halogen-Austauschreaktion an Verbindung **23** und eine nachfolgende Addition an 2-Acetylpyridin (**24**) erforderlich.<sup>[42]</sup> Diskontinuierlich in kleinem Maßstab liefen die Reaktionen gut ab, doch aufgrund des exothermen Charakters dieser beiden Schritte wäre die Zugabezeit in größerem Maßstab außergewöhnlich lang. Daher wurde die Umsetzung in Edelstahl-Rohrreaktoren unter kontinuierlichem Durchfluss durchgeführt. Eine Lösung von *t*BuLi und Trimethylethylendiamin (TMEDA) wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  in einem statischen Mischer mit einer Lösung der Verbindung **23** zusammengeführt. Das Gemisch durchströmte einen ersten Rohrschlangenreaktor, der in ein Bad auf  $-78^\circ\text{C}$  eingetaucht war, und wurde anschließend mit einem Strom von 2-Acetylpyridin (**24**) und  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  in einem zweiten T-Mischer zusammengeführt. Das Lithium-Derivat von **23** reagierte in einem zweiten Rohrreaktor mit Acetylpyridin, ehe das behandelte Gemisch in einem gerührten Behälter mit Methanol gesammelt wurde. Unter optimierten Bedingungen wurde das gewünschte Produkt **25** mit einem Umsatz von 93 % erhalten (Schema 7a).<sup>[42]</sup>

In ähnlicher Weise entwickelten Forscher von Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals eine Synthese des Borolans **28**, einem vielseitigen Reagens für ortsspezifische Propargylierungen von Carbonyl- und Iminverbindungen (Schema 7b).<sup>[43]</sup> Die diskontinuierliche Reaktion verlief in kleinem Maßstab recht zufriedenstellend, doch die Ausbeuten verringerten sich stark mit längeren Zeiten der Zudosierung des intermediären lithiierten Derivats von **26** zum Borat **27**.<sup>[43]</sup> Es war somit unwahrscheinlich, dass ein diskontinuierliches Verfahren zur Herstellung des Propargylborolans **28** reproduzierbare und zufriedenstellend Ausbeuten in größerem Maßstab liefern würde. Ein kontinuierliches Durchflussverfahren konnte hingegen gut vom Labormaßstab auf den Produktionsmaßstab übertragen werden. Insgesamt wurden 318 kg des Propargylborolans mit einer Reinheit von  $> 91\%$  hergestellt.<sup>[43]</sup>

Vor kurzem konzipierten Ley und Mitarbeiter eine mehrstufige kontinuierliche Durchflusssynthese von (*E/Z*)-Tamoxifen, einer zur Behandlung von Östrogenrezeptor-positivem Brustkrebs eingesetzten Verbindung (Schema 8a).<sup>[44]</sup> Im Verfahren wurde eine Reihe nacheinander ablaufender synthetischer Umwandlungen unter Verwendung von fünf Pumpen und fünf Rohrschlangenreaktoren genutzt, wobei vier unterschiedliche Temperaturregimes angewendet wurden. Die Abfolge wurde mit einer Lithium-Halogen-Austauschreaktion unter kontinuierlichem Durchfluss durch Zusammenführung der vorgekühlten Lösungen des Bromarens **29** und von *n*-Butyllithium eingeleitet. Das Gemisch durchlief bei  $-50^\circ\text{C}$  eine erste Verweilschleife, danach wurde



Schema 7. Lithium-Austauschreaktionen und Folgereaktionen unter kontinuierlichem Durchfluss.



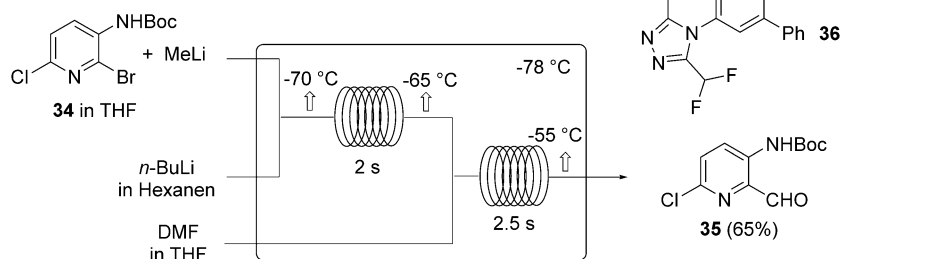
**Schema 8.** Beispiele mehrstufiger Synthesen von APIs mit *n*-Butyllithium.

der Austrittstrom inline mit dem Keton **30** gequenchet, das durch eine Grignard-Reaktion in einem getrennten Durchflussverfahren hergestellt wurde.<sup>[44]</sup> Das Gemisch passierte eine kurze Verweilschleife und wurde anschließend in einer nachgeschalteten Schleife auf 30 °C erwärmt, um die Addition des Lithiumarens an das Keton abzuschließen. Das Lithiumalkoholat wurde danach mit einem vierten Strom von Trifluoressigsäureanhydrid bei Umgebungstemperatur acetyliert, im Anschluss erfolgte eine durch Triethylamin vermittelte Eliminierung unter Bildung des Endprodukts in einem fünften Rohrschlangenreaktor bei 100 °C. Um das Sieden des Lösungsmittelgemischs zu verhindern, wurde das gesamte System über einen Gegendruckregler mit einem Druck bis zu 7 bar beaufschlagt. Die Synthese wurde über 80 min kontinuierlich betrieben, wodurch 12.4 g reines (E/Z)-Tamoxifen mit einem E/Z-Verhältnis von 25:75 in 84% Ausbeute, bezogen auf das Arylbromid **29**, erhalten wurden. Das entspricht der Wirkstoffmenge zur Behandlung eines Patienten über mehr als 900 Tage.<sup>[44]</sup>

In ähnlicher Weise umfasste die mehrstufige Synthese von Amitriptylin durch Kirschning und Mitarbeiter drei aufeinanderfolgende Lithium-Halogen-Austauschreaktionen (Schema 8b).<sup>[45]</sup> 1-Brom-2-bromomethylbenzol (**31**) und 1 Äquiv. *n*-Butyllithium wurden in den Reaktor gepumpt, wodurch das Zwischenprodukt [(2-Bromphenethyl)phenyl]lithium über eine Wurtz-Kupplung und eine sich anschließende zweite Halogen-Lithium-Austauschreaktion gebildet wurde. Danach wurde das Lithium-Zwischenprodukt mit Kohlendioxid gequenchet, ehe weiteres *n*-Butyllithium zugemischt wurde, und das tricyclische Keton **32** wurde in einer isolierten Gesamtausbeute von 76% erhalten.<sup>[45]</sup> Um Kohlendioxid in das System einzubringen, verwendeten die Autoren ein Gaszuführungsmodul. Das Modul besteht aus zwei Kammern, wobei sich in der einen Kammer die flüssige Phase und in der anderen Kammer die gasförmige Phase

befindet, die durch eine gasdurchlässige Teflonmembran voneinander getrennt sind. Die Technik wurde durch Ley und Mitarbeiter entwickelt und wird in den folgenden Abschnitten näher erörtert. Eine zweite gasdurchlässige Membran wurde verwendet, um überschüssiges Kohlendioxid aus dem Gemisch zu entfernen, bevor die zweite Charge *n*-Butyllithium eingebracht wurde (Schema 8b). Die Synthese von Amitriptylin wurde durch Addition des Grignard-Reagens **33** an das Keton **32** unter kontinuierlichem Durchfluss und nachfolgende Hochtemperatur-Dehydratisierung (30 s, 200 °C) abgeschlossen.<sup>[45]</sup>

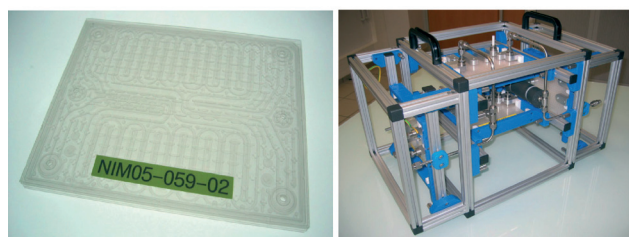
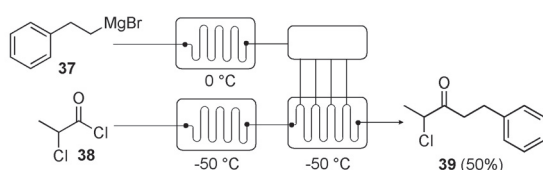
Durchflussbedingungen wurden bei relativ vielen Reaktionen von Organolithiumverbindungen und ähnlichen metallorganischen Verbindungen angewendet.<sup>[46]</sup> Chemiker von Merck nutzten ein Durchflussverfahren zur Formylierung von **34** bei ihrer mehrstufigen Synthese des allosterischen Akt-Kinase-Inhibitors **36** im Kilogramm-Maßstab (Schema 9).<sup>[47]</sup> Die gesamte Synthese umfasste 17 konvergente Reaktionsschritte, darunter 10 Schritte in der längsten linearen Sequenz, und erforderte keine Chromatographie. Zur kontinuierlichen Durchflussformylierung wurde eine Lösung des Lithiumamids von **34** in THF aus dem Amin und MeLi vorgebildet. Die Lösung wurde in einen Edelstahl-Rohrreaktor mit einem Innendurchmesser von 6.35 mm eingegeben, der in ein Trockeneis/Aceton-Bad eingetaucht war. Der Amidstrom wurde mit *n*BuLi gemischt, wodurch das Dianion in einem ersten Verweilrohr gebildet wurde, das danach mit der eingebrachten DMF/THF-Lösung zusammengeführt wurde. Der Produktstrom wurde zuletzt zur Neutralisation und Aufarbeitung in eine wässrige Quenchlösung geleitet.<sup>[47]</sup> Selbst bei dem enormen Gesamtdurchfluss von 175 mL min<sup>-1</sup> wurde die wirksame Kühlung des Systems noch aufrechterhalten, und das Reinheitsprofil des Aldehyd-Produkts **35** übertraf das des diskontinuierlichen Verfahrens.<sup>[47]</sup> Ein Durchlauf im präparativen Maßstab wurde über eine Stunde durchgeführt, wobei



Schema 9. Durchflusssynthese des Pyridylaldehyds **35**.

das aus 1 kg des Bromids **34** abgeleitete Lithiumamid verbraucht wurde.<sup>[47]</sup>

Eine Arbeitsgruppe bei Lonza führte einen zweistufigen Prozess aus Lithiumaustausch und Kupplungsreaktion unter kontinuierlichem Durchfluss durch und stellte ungefähr 700 kg eines nicht näher beschriebenen Produkts her.<sup>[48]</sup> Im Vergleich zur diskontinuierlichen Herstellung wurden Kosteneinsparungen von ca. 9 % kalkuliert.<sup>[48]</sup> In Zusammenarbeit von Lonza und Corning wurde außerdem ein kontinuierlicher Mikroreaktor für eine sehr schwierige, besonders exotherme und schnelle Grignard-Addition von stöchiometrischen Mengen an Phenylethylmagnesiumbromid (**37**) an 2-Chlorpropionylchlorid (**38**) entwickelt (Schema 10).<sup>[49]</sup> Die



Schema 10. Oben: Reaktion eines Grignard-Reagens mit einem Acylchlorid. Links unten: Glasmikrostruktur. Rechts unten: Multi-Injektionsreaktor, mit dem in dieser speziellen Reaktion pro Woche 100 kg des Endprodukts hergestellt werden können. Die jährliche Produktionskapazität von fünf Reaktoren beträgt 25 Tonnen. Abdruck der Bilder mit Genehmigung aus Lit. [49a]. Copyright 2008, Wiley-VCH.

Ausbildung von Überhitzungszonen oder ein ungenügendes Vermischen und folglich ein stöchiometrisches Ungleichgewicht führen zu einer Reihe von Nebenprodukten. Um die Reaktion unter Kontrolle zu halten und die Selektivität zu maximieren, wurde ein Multiinjektionsreaktor entwickelt, der die herkömmliche diskontinuierliche Technik der tropfenweisen Zugabe eines Reagens nachbildet. Der Mikrore-

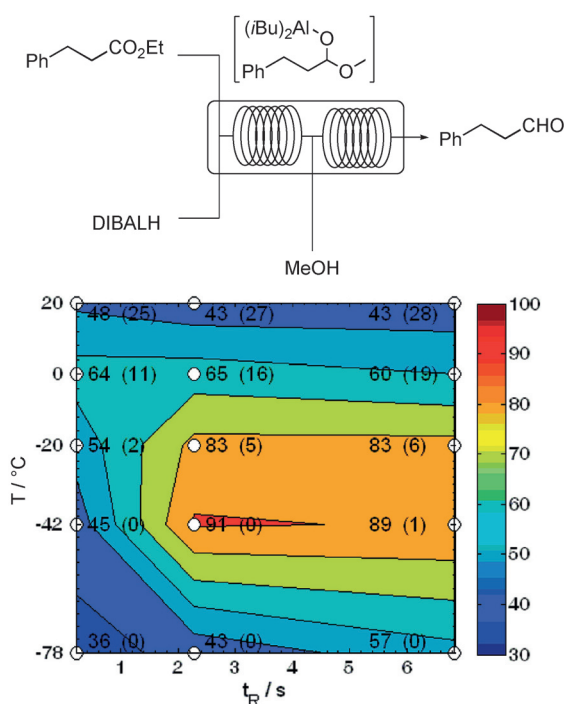
aktor verfügte über vier Injektionspunkte sowie über Misch- und Verweilzonen an jedem Injektionspunkt. Die Einsatzstoffe für die Grignard-Addition wurden zur Injektion an den vier Einlaufstellen auf vier Dosierungen aufgeteilt, während das Acylchlorid direkt in den Multiinjektionsreaktor injiziert wurde (Schema 10). Die Ausbeute dieser spezifischen Reaktion betrug 50 %. Bei einer Konzentration der Reagentien von etwa 10 Gew.-% in den Zuführlösungen können mit dem Reaktor

pro Woche 100 kg des Endprodukts **39** hergestellt werden (Schema 10).<sup>[49]</sup>

Besonders erwähnenswert in diesem Zusammenhang sind die wegweisenden Beiträge der Gruppe von Yoshida.<sup>[14,50]</sup> In zahlreichen Veröffentlichungen wurden verschiedene Lithium-Halogen-Austauschreaktionen zur Synthese sehr instabiler Aryllithium-Zwischenprodukte aufgezeigt.<sup>[50]</sup> Die Aryllithium-Zwischenprodukte wurden bei  $-70^{\circ}\text{C}$  in Verweilzeiten bis hinab zu 1.5 ms gebildet und anschließend durch Zusatz eines Elektrophils sofort gequencht.<sup>[50]</sup> Eine größere Zersetzung der intermediären Aryllithium-Reagentien konnte in der Weise verhindert werden, dass ihre Verweilzeit im Mikroreaktor durch Zuführung in eine Elektrophil-haltige Quenchlösung präzise gesteuert wurde. Diese Vorgehensweise wurde außerdem bei Moffatt-Swern-Oxidationen bei Raumtemperatur im Mikromol-Maßstab demonstriert.<sup>[51]</sup> Swern-Oxidationen werden typischerweise unter  $-50^{\circ}\text{C}$  diskontinuierlich durchgeführt, um die exotherme Zersetzung des als Zwischenprodukt gebildeten „aktivierten“ Dimethylsulfoxids (DMSO) durch eine Pummerer-Umlagerung zu verhindern. In Yoshidas Studie wurde das Sulfoniumion in einem Mikromischer aus Trifluoressigsäureanhydrid und DMSO bei Temperaturen bis zu  $20^{\circ}\text{C}$  gebildet, danach wurde das Gemisch mit dem Alkohol und mit Triethylamin in zwei weiteren Mikromischern unter Bildung der Carbonylverbindung zusammengeführt.<sup>[51]</sup> Von anderen wurden ähnliche Strategien angewendet, um Swern-Oxidationen bei ungewöhnlich hohen Reaktionstemperaturen durchzuführen.<sup>[52,53]</sup> Kemperman und Mitarbeiter nutzten beispielsweise ein analoges Verfahren für die Synthese von 4-Androsten-13,17-dion aus Testosteron bei  $-20^{\circ}\text{C}$  im Labormaßstab mit einem Durchsatz bis zu  $117\text{ g L}^{-1}\text{ h}^{-1}$  unter optimierten Bedingungen.<sup>[53]</sup>

Eine ähnliche Methode im Mikroreaktor konnte außerdem für die partielle Reduktion von Carbonsäureestern zu Aldehyden mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H; Schema 11) eingesetzt werden.<sup>[54,55]</sup> Diese Reaktion geht normalerweise mit einer erheblichen Überreduktion des Alkohols einher, und es wird deshalb in der Regel vorgezogen, den Ester vollständig zum Alkohol zu reduzieren und dann den Alkohol selektiv zum Aldehyd zurückzuoxidierten. Wiederum kann das Reaktionsgemisch in Mikroreaktoren präzise gequencht werden, wenn die Menge des gewünschten Zwi-





**Schema 11.** In kontinuierlichen Durchflussmikroreaktoren können hochreaktive Zwischenprodukte erzeugt und direkt gequenchet werden, wodurch stabile Zwischenprodukte bzw. Produkte gebildet werden. Oben: Selektive Reduktion von Estern zu Aldehyden mit DIBAL-H. Unten: Konturdiagramm, das den Einfluss der Reaktionstemperatur ( $T$ ) und der Verweilzeit ( $t_R$ ) auf die Aldehydmenge zeigt. Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [54a]. Copyright 2012, American Chemical Society.

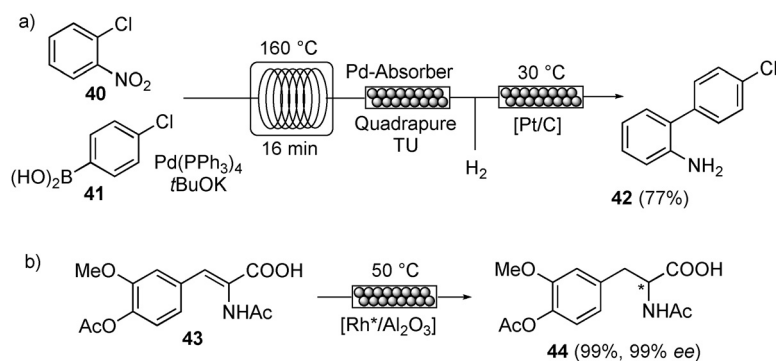
schenprodukts oder Produkts das Maximum erreicht (Schema 11). Webb und Jamison erzielten eine im Wesentlichen vollständige Umsetzung und vollkommene Aldehydselektivität mit Verweilzeiten unter 50 ms bei einer nominalen Temperatur von  $-78^\circ\text{C}$ .<sup>[54]</sup> Bemerkenswerterweise betrug der extrapolierte Durchsatz pro Tag 10.4 mol Ausgangsstoff unter Verwendung eines Reaktors mit einem Innenvolumen von nur 23  $\mu\text{L}$ .<sup>[54]</sup> Wie von Ducry und Roberge aufgezeigt, sind derartige Umsetzungen in diskontinuierlichen Reaktoren im industriellen Maßstab praktisch unmöglich, da die begrenzte Halbwertszeit des Organoaluminium-Zwischenprodukts nicht vereinbar ist mit den längeren Dosiszeiten, die zur Aufrechterhaltung eines isothermen Betriebs erforderlich sind.<sup>[55]</sup>

## 4.2. Hydrierung

Die katalytische Hydrierung ist eine der wirkungsvollsten Reaktionen in der organischen Synthesechemie, da sie die Reduktion vieler funktioneller Gruppen unter relativ milden Bedingungen und oftmals mit hoher Chemo-, Regio- und Stereoselektivität ermöglicht.<sup>[56]</sup> Zahlreiche heterogene und homogene Katalysatoren mit hoher Hydrierungsaktivität sind verfügbar, und der Anwendungsbereich der Hydrierungsreaktionen hat sich stark erweitert.<sup>[56]</sup> Zudem ist molekularer Wasserstoff leicht erhältlich, kostengünstig und nicht toxisch.

Allerdings ist Wasserstoff hochentzündlich und bildet über einen besonders großen Bereich brennbare oder explosionsfähige Gemische mit Luft und hat eine außerordentlich niedrige Zündenergie. Die Verbrennungsgeschwindigkeit ist um eine Zehnerpotenz höher als bei anderen entzündlichen Brennstoff-Luft-Gemischen, was auf das hohe Explosionspotenzial von Wasserstoff und die Schwierigkeiten bei der Eindämmung von Wasserstoffbränden verweist.

Bei Hydrierungsreaktionen ist der Transport des Wasserstoffs zum Katalysator oft der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, und eine wirksame Durchmischung ist wichtig, um den schnellen  $\text{H}_2$ -Transport aus der Gasphase zum Katalysator zu fördern. Transportlimitierungen führen dazu, dass Gas/flüssig-Reaktionen wesentlich komplexer als Einphasenreaktionen und grundsätzlich schwer zu skalieren sind. Da die Löslichkeit von Wasserstoff in organischen Lösungsmitteln gewöhnlich gering ist, ist außerdem Hochdruckbetrieb erforderlich, damit die Hydrierung mit ausreichender Geschwindigkeit abläuft. Zudem ist die Hydrierung exotherm, sodass eine effiziente Wärmeabführung gewährleistet werden muss. Viele dieser Prozessschwierigkeiten werden natürlich durch Anwendung der kontinuierlichen Durchflusstechnologie adressiert. Entsprechend haben kontinuierliche Durchflusshydrierungen weitreichende Anwendung in der chemischen Industrie gefunden und konnten sich seit der Einführung kommerzieller Hochdruck-Hydrierapparaturen auch schnell in organischen Syntheselaboratorien etablieren.<sup>[57]</sup> Durchflusshydrierungen werden gewöhnlich in Festbettektoren über heterogenen Katalysatoren durchgeführt.<sup>[58]</sup> Aufgrund der sehr großen Grenzflächen und der kurzen Diffusionswege in diesen Reaktoren wird ein besonders wirksamer Kontakt zwischen der Gas-, Flüssig- und Festphase hergestellt. Da das Substrat kontinuierlich durch das Katalysatorbett strömt, können außerdem außergewöhnlich hohe Katalysator/Substrat-Verhältnisse erzielt werden. Die Trennung des Katalysators vom Produkt ist nicht von Bedeutung, da Hydrierungsreaktionen in der Regel vollkommen heterogene Prozesse sind und der Austritt der Metalle aus dem Bett nicht nennenswert ist. Demzufolge sind die nach der Hydrierung erhaltenen Produkte gewöhnlich frei von verunreinigenden Reagentien. Zahlreiche Veröffentlichungen, in denen Reaktionen in kommerziell erhältlichen Hydrierapparaturen im Labormaßstab beschrieben werden, demonstrieren den Nutzen und die Auswirkungen auf die Synthese.<sup>[58–60]</sup> Ein interessantes Beispiel ist die zweistufige Durchflusssynthese von 2-Amino-4'-chlorbiphenyl (**42**), einem Schlüsselzwischenprodukt bei der industriellen Herstellung des Fungizids Boscalid (Schema 12a).<sup>[59]</sup> Die Umsetzung umfasst eine anfängliche palladiumkatalysierte Hochtemperatur-Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von 1-Chlor-2-nitrobenzol (**40**) mit 4-Chlorphenylboronsäure (**41**) und eine nachfolgende Hydrierung zum Anilin **42**. Das dargestellte diskontinuierliche Verfahren der Suzuki-Kupplung erforderte bei  $65\text{--}100^\circ\text{C}$  Reaktionszeiten von 8 bis 18 h bis zum Abschluss.<sup>[59]</sup> Durch Voroptimierung der Reaktion in einem diskontinuierlichen Mikrowellenreaktor und weitere Abstimmung in einem Hochdruck-Durchflussmikrorohrreaktor wurde die Reaktionszeit bei einer Reaktionstemperatur von  $160^\circ\text{C}$  auf 15 min verringert, wodurch 4'-Chlor-2-nitrobiphe-



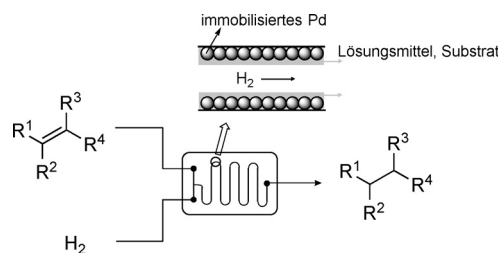
Schema 12. Hydrierung in Festbettreaktoren.

nyl in einer Ausbeute von ca. 90 % erhalten wurde.<sup>[59]</sup> Für die darauffolgende Hydrierung musste das Palladium von der Suzuki-Reaktion entfernt werden, um eine palladiumkatalysierte reduktive Dehalogenierung zu vermeiden. Dies wurde dadurch bewirkt, dass der Reaktionsstrom aus dem Kuppungsschritt direkt durch eine Kartusche mit einem makroporösen Thioharnstoff(TU)-Harz (QuadraPure) geleitet wurde, um das Pd-Metall aus der Lösung zu entfernen. Die Nitroverbindung wurde anschließend in einer kommerziellen Durchflusshydrierapparatur bei 30 °C über Pt/C hydriert, um 2-Amino-4'-chlorbiphenyl (**42**) in einer Gesamtausbeute von 77 % zu erhalten (Schema 12a).<sup>[59]</sup>

Die asymmetrische Hydrierung verschiedener (Z)-α-Acetamidozimtsäure-Derivate, wie der L-DOPA-Vorstufe **43**, über einem Rhodium-Katalysator mit einem chiralen hybriden Phosphan-Phosphoramidit-Liganden wurde von Bakos und Mitarbeitern demonstriert (Schema 12b).<sup>[60]</sup> Der Rhodium-Komplex wurde auf einem mesoporösen Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Träger unter Verwendung von Phosphorwolframsäure als Verankerungsreagens immobilisiert, danach wurde der immobilisierte Katalysator als Festbettreaktor in einer handelsüblichen Durchflusshydrierapparatur genutzt. Die Umsetzung erfolgte kontinuierlich über 6 h unter Bildung des Produkts mit einem Umsatz von über 99 % und einer Enantioselektivität von > 99 %.<sup>[60]</sup>

Eine Alternative zu Festbettreaktoren ist die direkte Immobilisierung des Katalysators an den Kanalwänden eines kontinuierlichen Durchflussmikroreaktors. Es gibt eine Reihe von Methoden zur Fixierung von Katalysatoren an Kanälen, darunter Polymerbeschichtungen, Immobilisierung von Nanopartikeln und direkte Abscheidung von Metallen auf den Kanaloberflächen.<sup>[61,62]</sup> In einem bahnbrechenden Beitrag von Kobayashi und Mitarbeitern wurde Palladium in einem Glasmikrokanalreaktor mit rechteckigem Querschnitt (200 μm × 100 μm) immobilisiert.<sup>[61]</sup> Die Durchflüsse von Wasserstoff und Substrat wurden so eingestellt, dass die Flüssigkeit auf der Oberfläche der Kanäle transportiert wurde, während das Gas die Mitte der Kanäle durchströmte (ringförmige Strömung). Unter Anwendung dieses Systems liefen die Hydrierungsreaktionen bei Atmosphärendruck und Raumtemperatur innerhalb einer Verweilzeit von 2 min ab. Die reinen Produkte wurden durch einfaches Verdampfen des Lösungsmittels erhalten (Schema 13).<sup>[61]</sup>

Mit homogenen Katalysatoren ist die Enantioselektivität oft höher und besser voraussagbar. Außerdem können sich bei fixierten Katalysatoren im Laufe der Zeit die katalytische Aktivität sowie das Reinheitsprofil und die Enantioselektivität der Reaktion verändern. Dann ist ein detailliertes Verständnis der Abbaukinetik erforderlich, damit der Katalysator rechtzeitig ausgetauscht werden kann. Kontinuierliche Durchflusshydrierungen mit stabilen, homogenen Katalysatoren könnten somit bevorzugt werden. Derartige Reaktionen können in Hochdruck-Durchflussrohrreaktoren mit gas-flüssig-segmentierter Strömung realisiert werden. Diese Me-

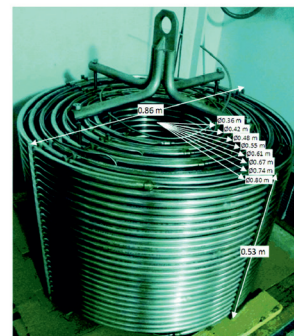
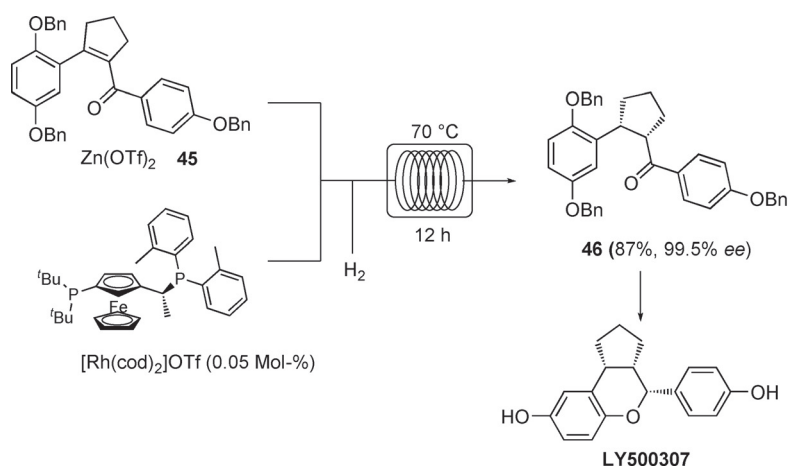


Schema 13. Hydrierung mit dem auf der Kanaloberfläche immobilisierten Katalysator.

thode nutzten Chemiker von Eli Lilly zur Synthese von **46**, dem vorletzten Zwischenprodukt bei der Herstellung von LY500307, einem wirksamen, selektiven Östrogenrezeptor-β-Agonisten (Schema 14).<sup>[63]</sup> Die Synthese umfasste die kontinuierliche asymmetrische Hochdruck-Hydrierung des Ketons **45** mit Rhodium-Josiphos-Katalysator und Zn(OTf)<sub>2</sub> als Promotor. Für die Reaktion im Pilotmaßstab wurde ein 73-L-Rohrschlangenreaktor eingesetzt (Schema 14). Die asymmetrische Hydrierung war gekoppelt mit einer nachgelagerten kontinuierlichen Aufarbeitung, die Flüssig/flüssig-Extraktion in einer dreistufigen Mischer-Scheider-Einheit, halbkontinuierliche Lösungsmittel-Extraktion, kontinuierliche Kristallisation und Filtration umfasste. Das Produkt **46** wurde mit einer Enantioselektivität von > 99 % ee erhalten.<sup>[63]</sup>

Eine dazwischenliegende Methode ist die Anwendung kontinuierlicher Gas/flüssig/fest-Suspensionsreaktoren.<sup>[64]</sup> Bei diesem Verfahren ist keine Abnahme der Katalysatoraktivität mit der Zeit zu erwarten, trotzdem kann der Katalysator durch eine nachfolgende Filtration immer noch leicht vom Reaktionsgemisch abgetrennt werden. Wichtig ist, dass die mit Mikroreaktoren verbundenen Vorteile, wie ein verbesserter Stoff- und Wärmeübergang, erhalten bleiben.<sup>[64]</sup>

In Gas/flüssig-Reaktionen wird der Gasdurchfluss gewöhnlich mit einem kalibrierten Massendurchflussregler reguliert, und Gas- und Flüssigkeitszuführungsströme werden in einem geeigneten Mischer zusammengeführt, der dem Kartuschen- oder Verweilreaktor vorgeschaltet ist. Eine praktische Laborvorrichtung zur Sättigung von Flüssigkeiten mit Gasen wurde im Laboratorium von Ley entwickelt.<sup>[65]</sup> Die Vorrichtung basiert auf einer Rohr-in-Rohr-Anordnung, wobei das Innenrohr aus Teflon AF-2400 besteht.<sup>[65]</sup> Teflon



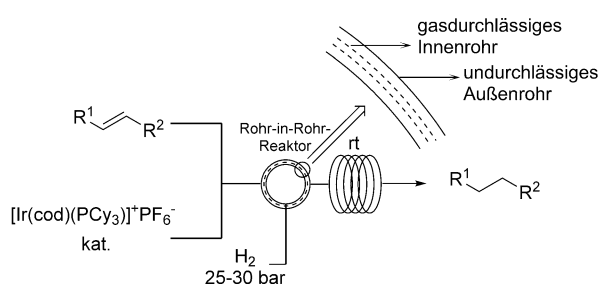
**Schema 14.** Hydrierung mit homogenen Katalysatoren. Abdruck des Reaktorbilds mit Genehmigung aus Lit. [63]. Copyright 2012, American Chemical Society.

AF-2400 ist ein Copolymer aus Tetrafluorethylen und Perfluordimethyldioxolan und besitzt eine hochporöse, amorphe Struktur, während die chemische Beständigkeit bzw. mechanische Festigkeit mit der von normalem PTFE vergleichbar ist. Dementsprechend dient das Rohr aus Teflon AF-2400 als robuste, hydrophobe, permeable Membran, deren Selektivität das Passieren unterschiedlichster Gase, aber nicht von Flüssigkeiten, ermöglicht. Diese Membran wird von einem dickwandigen undurchlässigen Außenrohr (z. B. aus PTFE oder Edelstahl) umhüllt. Üblicherweise wird das Gas (z. B.  $\text{CO}$ ,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2$ , Ethen, Ethin oder  $\text{SO}_2$ ) zwischen dem Außen- und Innenrohr geleitet. Das Gas passiert die semipermeable Membran und löst sich in der darin transportierten Flüssigkeit.<sup>[65–67]</sup> Dieser Aufbau wird hauptsächlich dazu genutzt, das eingebrachte flüssige Reagens mit dem gasförmigen Reagens zu sättigen, bevor der mit Gas gesättigte Flüssigkeitsstrom in einem nachfolgenden Festbettreaktor oder Rohrschlangenreaktor erwärmt wird (Schema 15).<sup>[66,67]</sup> Eine alternative Ausführung, bei der das gasförmige Reagens im Innenrohr

### 4.3. Oxidationen mit $\text{O}_x$ -Spezies

#### 4.3.1. Luft, Sauerstoff

Aufgrund der geringen Kosten und der nur unerheblichen Umweltauswirkungen wären Sauerstoff und Luft nahezu ideale Oxidationsmittel. Hocheffiziente Verfahren zur Herstellung von Grundchemikalien durch Flüssigphasenoxidationen mit  $\text{O}_2$  wurden entwickelt, und verschiedene Basischemikalien werden in sehr großem Maßstab durch aerobe Oxidation von Ausgangsstoffen auf Erdölbasis produziert, wie Cyclohexanol/Cyclohexanon (KA-Öl), Cumolhydroperoxid, *tert*-Butylhydroperoxid/*tert*-Butylalkohol oder Terephthalsäure. Von Bedeutung ist, dass im vergangenen Jahrzehnt eine Auswahl vielseitiger, selektiver und milder Verfahren zur aeroben Oxidation von komplexen organischen Molekülen entwickelt wurde, beispielsweise Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden oder Ketonen oder oxidative C-O-, C-N-, und C-C-Kupplungen.<sup>[70]</sup> Reaktionen mit gasförmigem Sauerstoff sind mit besonderen Sicherheitsrisiken und Prozessschwierigkeiten verbunden. Die Reaktionen verlaufen im Allgemeinen stark exotherm, und es kann schwierig sein, die Reaktionswärme abzuführen. Die daraus folgenden nichtisothermen Bedingungen verringern die Reaktionsselektivität und Produktqualität und stellen erhebliche Sicherheitsrisiken dar. Es gibt beträchtliche Risiken des thermischen Durchgehens, und in Abhängigkeit von Zusammensetzung, Temperatur und Druck kann sich das Reaktionsgemisch spontan entzünden. Die Durchflussmikroreakorteknologie stellt ein Instrument dar, um die exotherme Reaktion zu steuern und somit die Überoxidation von empfindlichen Produkten zu minimieren. Darüber hinaus werden die Bildung explosiver Gasphasengemische und die Möglichkeiten der Selbstentzündung auf ein Minimum herabgesetzt, da der Dampfraum des Reaktors erheblich verkleinert wird. Die für kontinuierliche Durchflussoxidationen eingesetzten Verfahren entsprechen im Prinzip den bei Hydrierungen erörterten Verfahren. Das eingeleitete flüssige Reagens wird mit dem zugeführten Gas gemischt, danach passiert der zusammengeführte Strom ein Katalysatorbett oder einen Verweilreaktor.



**Schema 15.** Hydrierung mit einem Rohr-in-Rohr-Reaktor als Gaszuführungsmodul.<sup>[66]</sup> cod = Cyclooctadienyl.

geführt wird, ermöglicht das Erwärmen des flüssigen Einsatzgutes im Außenraum.<sup>[68]</sup> Die im Handel erhältliche Gasbeschickungsvorrichtung hat in den vergangenen Jahren verschiedenartigste Anwendungen gefunden, wie in den folgenden Abschnitten aufgezeigt.<sup>[65,69]</sup>



Hochdruck-Festbettreaktoren wurden ausgiebig angewendet, um die aerobe Oxidation oder mit  $O_2$  ablaufende Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden und Ketonen zu untersuchen. Gute Umsätze in einem Durchlauf und eine hohe Aldehydselektivität wurden mit verschiedenen trägergebundenen Katalysatoren, darunter  $Ru/Al_2O_3$ ,<sup>[71]</sup>  $Fe_2O_3/SiO_2$ ,<sup>[72]</sup> oder Palladium auf unterschiedlichen Trägern,<sup>[73]</sup> sowohl in  $scCO_2$  als auch in herkömmlichen Lösungsmitteln erzielt. Über die beschriebenen Laufzeiten wurde gewöhnlich keine Desaktivierung des Katalysators oder Herauslösung von Metall beobachtet.<sup>[71–73]</sup> In einfachen Fällen können daher nur durch Verdampfen des Lösungsmittels die Produkte in hohen Ausbeuten erhalten werden, oder die behandelte Lösung kann direkt in einem nachgeschalteten Prozess eingesetzt werden, ohne dass verunreinigende Katalysatoren oder Reagentien im Reaktionsstrom sind. Forscher vom Imperial College London demonstrierten in Zusammenarbeit mit Pfizer diesen Ansatz in einer Sequenz aus Oxidation und Wittig-Reaktion.<sup>[71]</sup>

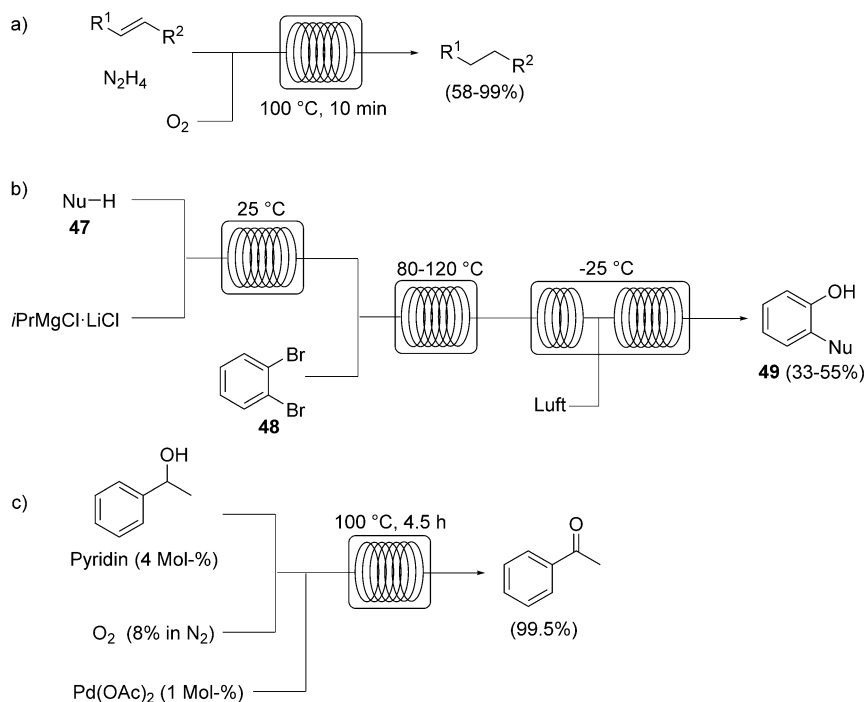
Eine katalysatorfreie Bildung von Diimid durch Oxidation von Hydrazinmonohydrat ( $N_2H_4 \cdot H_2O$ ) mit molekularem Sauerstoff wurde kürzlich in einem PFA-Rohrreaktor vollzogen (Schema 16a).<sup>[74]</sup> Diimid wurde in Gegenwart eines

lylether, Halogene und Cbz-Schutzgruppen, widerstanden den angewendeten Bedingungen problemlos, und die Alkane wurden in nahezu quantitativen Ausbeuten erhalten.<sup>[74]</sup>

Einen analogen Aufbau nutzte die Gruppe von Jamison zur Monooxygenierung von Grignard-Reagentien mit gasförmigem  $O_2$  oder mit Luft (Schema 16b).<sup>[75]</sup> Bei einer Reihe von Phenolen, die elektronenziehende oder elektronenschiebende Gruppen enthielten, wurden bei einer Temperatur von  $-25^\circ C$  bis  $+25^\circ C$  nach einer Verweilzeit von 3.4 min (17 bar) Ausbeuten um 50–90 % erzielt. Danach wurde die Synthese auf eine vorgelagerte In-situ-Bildung der Arylmagnesiumspezies ausgedehnt, die von 1,2-Dibrombenzol (**48**),  $iPrMgCl \cdot LiCl$  und einem Nukleophil **47** ausging. Bei  $80$ – $120^\circ C$  wurden aus dem Dibrombenzol und dem Isopropylmagnesiumchlorid Didehydrobenzole als Zwischenprodukte gebildet, und die anschließende Addition des Nukleophils führte zur Arylmagnesiumspezies. Die aerobe Monooxygenierung lieferte schließlich die Phenole **49** in einer Gesamtausbeute von ca. 50 % über die drei Stufen des kontinuierlichen Durchflussverfahrens (Schema 16b).<sup>[75]</sup>

In den letzten Jahren wurde ein breites Spektrum von wirksamen aeroben Oxidationen unter Einsatz von homogenen Palladium-Katalysatoren entwickelt.<sup>[70]</sup> Diese Reaktionen haben in der Synthese einen beachtlichen Anwendungsbereich und Nutzen.<sup>[70]</sup> Die Stabilität des Palladium-Katalysators hängt jedoch empfindlich von der Konzentration an gelöstem Sauerstoff ab, und selbst kurzzeitige Perioden einer schlechten Vermischung von Gas und Flüssigkeit können zur Zersetzung des Katalysators durch die irreversible Agglomeration der homogenen  $Pd^0$ -Spezies zu metallischem Palladium führen. Diese Besonderheit macht  $Pd$ -katalysierte aerobe Oxidationen eher unvereinbar mit Betriebschwankungen und stellt ein erhebliches Problem beim Scale-up eines diskontinuierlichen Verfahrens dar. Stahl und Mitarbeiter konnten jedoch in Zusammenarbeit mit Chemikern von Eli Lilly die  $Pd$ -katalysierte Oxidation von 1-Phenylethanol mit verdünntem  $O_2$  (8 % in  $N_2$ ) in einem 7-L-Rohrreaktor im Kilogramm-Maßstab unter Bildung von Acetophenon in nahezu quantitativer Ausbeute durchführen (Schema 16c).<sup>[76]</sup>

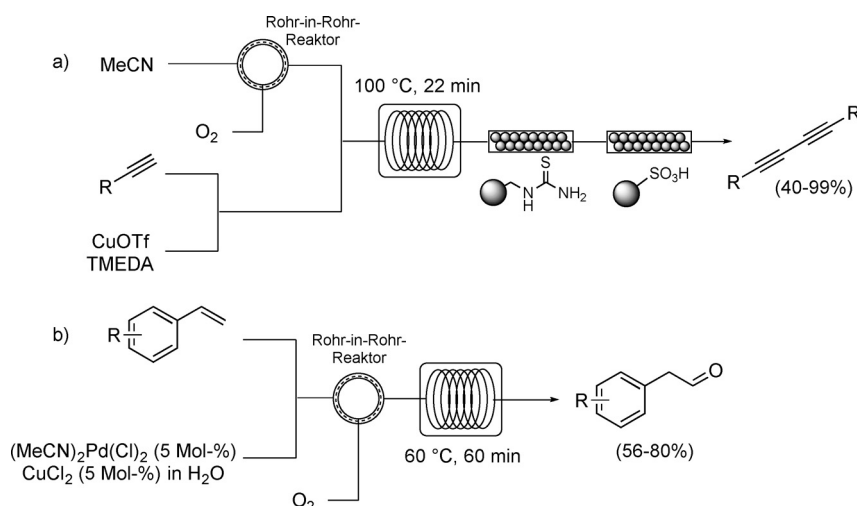
Eine kupferkatalysierte Glaser-Hay-Homokupplung von Acetylenen unter kontinuierlichem Durchfluss wurde von Ley und Mitarbeitern beschrieben (Schema 17a).<sup>[77]</sup>  $O_2$  wurde dem Reaktionsgemisch unter Verwendung der Rohr-in-Rohr-Gasbeschickungsvorrichtung zugeführt, danach durchlief die gasgesättigte Lösung bei  $100^\circ C$  einen Rohrreaktor. Kupfer und die Amin-Base wurden anschließend aus dem Durchflussstrom entfernt, indem dieser Kartuschen mit Harnstoff bzw. Sulfonsäure auf einem Polymerträger passierte. Die 1,3-Butadiene wurden in bis zu



**Schema 16.** Aerobe Oxidation oder Oxidation mit  $O_2$  unter kontinuierlichem Durchfluss.

Alkens gebildet und direkt als Wasserstoffübertragungsagens zur Reduktion des Alkens zum entsprechenden Alkan genutzt. Bei verschiedenen Alkenen ermöglichte dieses Gas/Flüssig-Verfahren nach Verweilzeiten von nur 10–30 min ( $100^\circ C$ ) unter Einsatz von 4–5 Äquiv. der Hydrazin-Vorstufe eine vollständige Umsetzung und eine perfekte Selektivität. Einige funktionelle Gruppen, die in Übergangsmetallkatalysierten Hydrierungen reduktionsempfindlich sind, wie Si-

wurde von Ley und Mitarbeitern beschrieben (Schema 17a).<sup>[77]</sup>  $O_2$  wurde dem Reaktionsgemisch unter Verwendung der Rohr-in-Rohr-Gasbeschickungsvorrichtung zugeführt, danach durchlief die gasgesättigte Lösung bei  $100^\circ C$  einen Rohrreaktor. Kupfer und die Amin-Base wurden anschließend aus dem Durchflussstrom entfernt, indem dieser Kartuschen mit Harnstoff bzw. Sulfonsäure auf einem Polymerträger passierte. Die 1,3-Butadiene wurden in bis zu



**Schema 17.** Oxidation mit einem Rohr-in-Rohr-Reaktor als Gaszuführungsmodul.

quantitativen Ausbeuten isoliert, wobei gewöhnlich keine Chromatographie erforderlich war.<sup>[77]</sup> Eine ähnliche Methode wurde erfolgreich bei der Wacker-Oxidation von Styrolen unter Bildung von Arylacetaldehyden als Anti-Markownikoff-Produkte angewendet (Schema 17b).<sup>[78]</sup> Mit 5 Mol-%  $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$  und 5 Mol-%  $\text{CuCl}_2$  in *t*BuOH/Toluol als Lösungsmittel wurden bei 60 °C innerhalb einer Verweilzeit von einer Stunde eine vollständige Umsetzung und eine gute Selektivität erzielt (56–80 % Ausbeute).<sup>[78]</sup>

#### 4.3.2. Singulett-Sauerstoff

Singulett-Sauerstoff ( $^1\text{O}_2$ ) kann entweder durch chemische Prozesse erzeugt werden oder durch Photoanregung von molekularem Sauerstoff in Gegenwart eines Photosensibilisators, was üblicher ist.<sup>[79]</sup> Obwohl Singulett-Sauerstoff in der modernen organischen Synthese sehr breite Anwendung findet, hat sich sein Einsatz in der pharmazeutischen Industrie in großem Maßstab als schwierig erwiesen. Beim Einsatz von herkömmlichen diskontinuierlichen Reaktoren gibt es verschiedene Einschränkungen beim Scale-up, die allgemein mit photochemischen Reaktionen und speziell mit Reaktionen des Singulett-Sauerstoffs in Zusammenhang stehen.<sup>[7]</sup> Gemäß dem Lambert-Beerschen Gesetz nimmt die Effizienz der photochemischen Reaktion exponentiell ab, wenn die Weglänge oder Konzentration des Substrats bzw. Katalysators erhöht wird. Folglich ist es schwierig, zufriedenstellende Ergebnisse in den mit großtechnischen Verfahren kompatiblen Maßstäben und Konzentrationen zu erhalten.<sup>[7]</sup> Darüber hinaus ist  $^1\text{O}_2$  hochreaktiv, und Explosionsrisiken müssen beachtet werden.

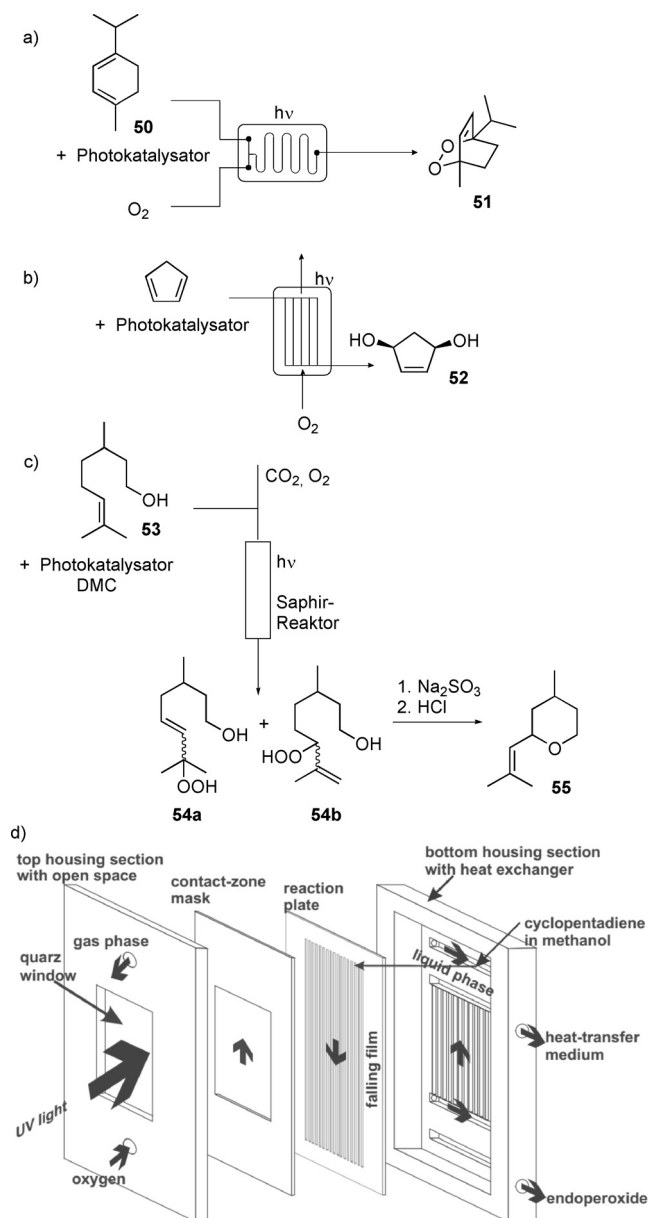
Mehrere Autoren haben die Anwendung von kontinuierlichen Durchflussmikroreaktoren zur Erzeugung und Nutzung von Singulett-Sauerstoff beschrieben. So entwickelten de Mello und Mitarbeiter einen Glasmikroreaktor mit 50  $\mu\text{m}$  tiefen Kanälen zur Erzeugung von  $^1\text{O}_2$  (Schema 18a).<sup>[80]</sup> Eine Lösung von Bengalrosa und dem Terpin **50** in Methanol sowie ein Sauerstoffstrom wurden in den Reaktor eingeleitet und mit einer Wolframlampe bestrahlt. Da

die effektive optische Weglänge in den Mikrokanälen nur einige  $\mu\text{m}$  betrug, konnte eine ungewöhnlich hohe Konzentration an Sensibilisator ( $5 \times 10^{-3} \text{ M}$ ) eingesetzt werden, wodurch nach einer Verweilzeit (Bestrahlungszeit) von weniger als 5 s eine Umwandlung von  $\alpha$ -Terpinen (**50**) in Ascaridol (**51**) von > 80 % erreicht wurde. Aufgrund des kleinen Innenvolumens des Mikroreaktors war die Produktivität allerdings ziemlich gering ( $0.18 \mu\text{mol min}^{-1}$ ).<sup>[80]</sup>

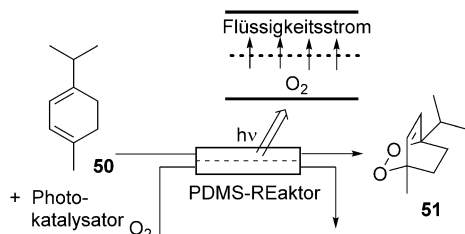
Ein Fallfilmmikroreaktor, der am Institut für Mikrotechnik in Mainz entwickelt wurde, wurde von Jähnisch und Mitarbeitern genutzt, um die [4+2]-Cycloaddition von  $^1\text{O}_2$  an Cyclopentadien durchzuführen (Schema 18b).<sup>[81]</sup> Die Reaktionsplatte hatte 32 parallele Mikrokanäle mit einer Tiefe von 300  $\mu\text{m}$ . Cyclopentadien und Bengalrosa in MeOH wurden zum oberen Teil der Reaktorplatte befördert und strömten anschließend infolge der Schwerkraft im Reaktor nach unten. Der Sauerstoff wurde im Gegenstrom zur Flüssigkeit zugeführt. Dieser Aufbau führte zu einem Flüssigkeitsfilm von 20  $\mu\text{m}$  und einer Gas/flüssig-Grenzfläche von  $20000 \text{ m}^2 \text{ m}^{-3}$ . Nach Reduktion des intermediären Endoperoxids wurde 4-Cyclopenten-1,4-diol (**52**) in 20 % Ausbeute isoliert.<sup>[81]</sup>

Die Auswahl an zulässigen Lösungsmitteln für Reaktionen mit Singulett-Sauerstoff ist sehr begrenzt. Herkömmlich werden diese Reaktionen in nicht brennbaren Lösungsmitteln wie  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$  oder  $\text{CCl}_4$  durchgeführt, doch aus ökologischer Sicht sind diese Lösungsmittel nicht mehr tragbar. Chemiker der University of Nottingham berichteten über die Synthese von Ascaridol (**51**) in  $\text{scCO}_2$ .<sup>[82]</sup> In einem typischen Experiment wurden flüssiges  $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$  und der organische Reaktant mit dem Photosensibilisator 5,10,15,20-Tetrakis(pentafluorphenyl)porphyrin in ein Saphirrohr gepumpt, das in einer Edelstahlhalterung untergebracht war. Eine quantitative Umsetzung wurde bei einem einzigen Durchlauf durch den Reaktor erreicht. Der Photoreaktor arbeitete über 8 h mit gleichbleibender Leistung ohne merkliche Ablagerungen im Saphirrohr, wobei 96 mL von **51** erhalten wurden. Mit Dimethylcarbonat (DMC) als Hilfslösungsmittel konnte dieses Verfahren auf die Oxidation von Citronellol (**53**) ausgedehnt werden (Schema 18c). Die Reaktion liefert ein Gemisch der Hydroperoxide **54a** und **54b**, beide können nach Reduktion und Ansäuern in Rosenoxid (**55**) umgewandelt werden. Dazu wurde das ausfließende Reaktionsgemisch direkt in einer wässrigen Lösung von  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  aufgefangen, um die Hydroperoxide zu den entsprechenden Alkoholen zu reduzieren. Durch nachfolgendes Ansäuern der wässrigen Phase mit HCl wurde **55** als Gemisch aus *cis*- und *trans*-Isomer mit einer Selektivität von 98 % erhalten.<sup>[82]</sup>

Kim und Mitarbeiter entwickelten Mehrkanalmikroreaktoren aus gasdurchlässigem Polydimethylsiloxan (PDMS) und erforschten deren Anwendung in Gas/flüssig-Reaktionen (Schema 19).<sup>[83]</sup> In einer typischen Zweikanalanordnung wird durch den einen Kanal die eingegebene Flüssigkeit trans-



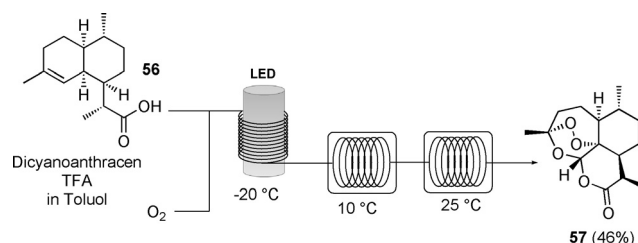
**Schema 18.** a–c) Nutzung von  $^1\text{O}_2$  in verschiedenen kontinuierlichen Durchflussreaktoren. d) Darstellung eines Fallfilmreaktors. Abdruck der Reaktorzeichnung mit Genehmigung aus Lit. [81]. Copyright 2005, Wiley-VCH.



**Schema 19.** Prinzip des Zweikanalmikroreaktors. Der Kanal für den Flüssigkeitstransport wurde mit einer Beschichtung aus Polyvinylsilan geschützt.<sup>[83]</sup>

portiert, während durch den anderen Kanal oft ein Gas geleitet wird. Das Gas diffundiert durch die PDMS-Membran, welche die beiden Kanäle voneinander trennt, womit eine kontinuierliche Zuführung der gasförmigen Reagentien gewährleistet wird. PDMS ist einigermaßen beständig in polaren organischen Lösungsmitteln wie DMF, DMSO oder Acetonitril, aber viele herkömmliche unpolare Lösungsmittel diffundieren in das Polymermaterial PDMS und führen zum Quellen des Materials. Die Beständigkeit des Reaktors kann durch Beschichtung der äußeren Flächen des Flüssigkeitskanals mit einem geeigneten Polymer erhöht werden.<sup>[83]</sup> Da Mikroreaktoren aus PDMS durchlässig für sichtbares Licht sind, konnten sie für En-Reaktionen und Cycloadditionen mit Singulett-Sauerstoff eingesetzt werden (Schema 19).<sup>[83]</sup>

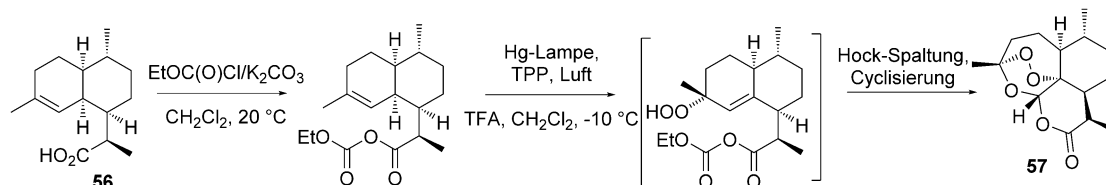
Die Gruppe von Seeberger verwendete einen einfachen Rohrreaktor zur Durchführung der En-Reaktion von Citronellol (**53**) und  $^1\text{O}_2$ .<sup>[84]</sup> Schlauchmaterial aus fluoriertem Ethylenpropylen (FEP) mit einem Innenvolumen von 14 mL wurde um einen photochemischen Schenk-Reaktor gewickelt, der mit einer Mitteldruck-Quecksilberlampe (450 W) ausgerüstet war. Unter Anwendung dieses Aufbaus wurde mit Tetraphenylporphyrin (TPP) als Photosensibilisator nach einer Verweilzeit von 48 s eine Umsetzung von Citronellol von über 95 % erzielt und nach Reduktion der intermediären Hydroperoxide ein Gemisch der entsprechenden Alkohole in einem Verhältnis von etwa 1:1 in 88 % Ausbeute ( $2.5 \text{ mmol min}^{-1}$ ) isoliert.<sup>[84]</sup> Diese Methode erwies sich für viele weitere En-Reaktionen und auch Cycloadditionen mit  $^1\text{O}_2$  als geeignet.<sup>[84]</sup> Ein ähnlicher Photoreaktor wurde kürzlich für den photochemischen Schlüsselschritt in der mehrstufigen Synthese von Artemisinin (**57**) genutzt (Schema 20).<sup>[85,86]</sup> Artemisinin ist gegenwärtig der effektivste Wirkstoff gegen Ma-



**Schema 20.** Fließschema des Durchflussreaktors für die kontinuierliche Synthese von Artemisinin.

laria, doch seine Verfügbarkeit aus natürlichen Quellen ist beschränkt. Die Semisynthese geht von Dihydroartemisininsäure (**56**) aus, die wiederum durch Hydrierung der leicht zugänglichen Artemisininsäure hergestellt werden kann. Im Mittelpunkt der Synthese von Artemisinin steht eine En-Reaktion von Dihydroartemisininsäure mit Singulett-Sauerstoff. Der Reaktion folgen die Spaltung der Sauerstoff-Sauerstoff-Bindung (Hocksche Spaltung) und schließlich die Addition von Triplett-Sauerstoff. Das löst eine spontane Kaskade von Kondensationsreaktionen aus, die schließlich zur Bildung der Endoperoxid-Gruppe von Artemisinin führt (Schema 20). Die gesamte Reaktionsfolge wurde letztendlich in Form eines einzigen, vollkommen kontinuierlichen che-





**Scheme 21.** Verfahren von Sanofi zur Herstellung von Artemisinin aus Dihydroartemisininsäure. TPP = Tetraphenylporphyrin.

mischen Prozesses vollzogen, der keine Reinigung oder Aufarbeitung von Zwischenprodukten erforderte. Dihydroartemisininsäure (**56**), der Photosensibilisator (Dicyan-anthracen) und Trifluoressigsäure in Toluol wurden mit einem Strom von Sauerstoffgas gemischt und passierten den Photoreaktor bei  $-20^{\circ}\text{C}$ .<sup>[85]</sup> Danach wurde das Gemisch in einem weiteren Rohrreaktor erwärmt, um sowohl die säurekatalysierte Hocksche Spaltung als auch die nachfolgende Oxidation mit Triplett-Sauerstoff und die damit einhergehende Kondensation zum Endprodukt zu vollziehen. Reines Artemisinin wurde nach einer Gesamtverweilzeit von ca. 12 min in dem Durchflusssystem in einer isolierten Ausbeute von 46 % erhalten.<sup>[85]</sup> In einer Folgearbeit beschrieben die Autoren die mehrstufige kontinuierliche Synthese verschiedener von Artemisinin abgeleiteter APIs.<sup>[87]</sup>

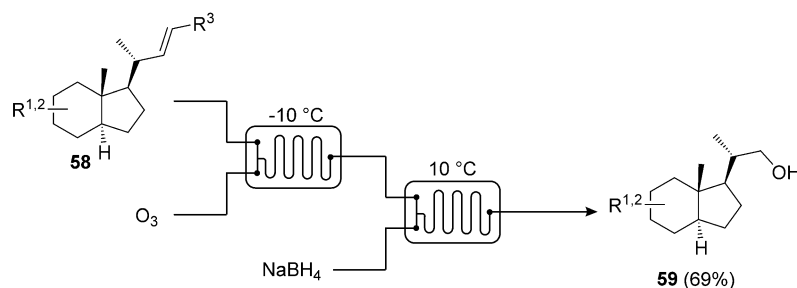
Eines der wenigen Beispiele eines diskontinuierlichen großtechnischen Verfahrens mit Singulett-Sauerstoff ist die vor kurzem von Sanofi entwickelte photochemische Oxygenierung zur Herstellung von Artemisinin (**57**) aus Artemisininsäure (Schema 21).<sup>[88]</sup> Im Verfahren von Sanofi wurde, ausgehend von Artemisininsäure, reines, kristallines Artemisinin (**57**) in einer Gesamtausbeute von 55 % isoliert. In der Industrieanlage der Sanofi-Niederlassung in Garesio (Italien) werden seit 2013 kommerzielle Mengen an Artemisinin produziert. Für 2014 wurde eine Produktion von 60 Tonnen Artemisinin mit einer durchschnittlichen Chargengröße von 370 kg an isoliertem Artemisinin erwartet. Wie die Autoren jedoch zeigten, könnte ein Photooxidationsschritt in einem kontinuierlichen Durchflusssystem anstatt in einem halbkontinuierlichen Verfahren vorteilhaft sein, womit zukünftig weitere Prozessoptimierungen möglich wären.<sup>[88]</sup>

#### 4.3.3. Ozon

Ozonolysereaktionen gehen gewöhnlich einher mit der Bildung explosiver Gemische von Sauerstoff/Ozon mit Lösungsmitteldampf in der Gasphase und außerdem mit der Bildung explosiver Ozonide und/oder Hydroperoxide in der Flüssigphase. Darüber hinaus bedingt die besondere Reaktivität von Ozon gegenüber vielen funktionellen Gruppen, in Verbindung mit der geringen Löslichkeit von Ozon in vielen Lösungsmitteln, dass die Reaktion selbst bei sehr niedrigen Temperaturen normalerweise durch den Stoffübergang limitiert wird. Die erste Ozonolyse organischer Verbindungen in einem Mikroreaktor wurde 2006 von Jensen und Mitarbeitern

veröffentlicht.<sup>[89]</sup> Der Mikroreaktor bestand aus 16 einzelnen Mikrokanälen (600  $\mu\text{m}$  Breite, 300  $\mu\text{m}$  Tiefe und 23 mm Länge). Die Reaktionslösungen wurden dem Mikroreaktor mittels einer Spritzenpumpe zugeführt, während der  $\text{O}_3$ -Strom durch einen Massendurchflussregler gesteuert wurde (6–7 %  $\text{O}_3$  in  $\text{O}_2$ ). Das behandelte Reaktionsgemisch wurde sofort mit einer Quenchlösung gequencht und mit Stickstoffgas verdünnt. Die Reaktorausführung wurde mit einfachen Modellreaktionen wie der Oxidation von Triethylphosphit, Octylamin oder 1-Decen evaluiert. Mit im Wesentlichen stöchiometrischen Mengen an Ozon und bei Kontaktzeiten bis zu 1 s bei Raumtemperatur wurden eine nahezu vollständige Umsetzung und hohe Selektivität (bis zu 100 %) erzielt.<sup>[89]</sup>

Jähnisch und Mitarbeiter entwickelten eine vollkommen kontinuierliche zweistufige Reaktionsfolge zur Synthese von Vitamin-D-Analoga, bestehend aus der Ozonolyse einer Doppelbindung und anschließender Reduktion (Schema 22).<sup>[90]</sup> Beide Schritte wurden in eine kontinuierliche Durchflussmikroanlage mit einem Fünfkanaalmikroreaktor (Innenvolumen von jeweils 14  $\mu\text{L}$ ) als Kernstück integriert.



**Scheme 22.** Fließschema der Ozonolyse in Mikroreaktoren.

Für die zweistufige Reaktionsfolge wurden die Substratlösung in  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sowie  $\text{O}_3/\text{O}_2$  bei ca.  $-10^{\circ}\text{C}$  in den Fünfkanaalmikroreaktor dosiert. Mit einer Mikrodurchflusszelle für die Online-FTIR-Analyse und Online-Prozessüberwachung, die in der Nähe des Reaktorauslasses eingebaut war, konnte die Bildung des Aldehyds und einer Peroxidspezies verfolgt werden. Danach wurde das behandelte Reaktionsgemisch durch einen Gasabscheider geleitet. Die flüssige Phase wurde mit einem Gemisch aus  $\text{NaBH}_4$  in DMF zusammengeführt, und der Strom durchlief weiter einen zweiten Fünfkanaalmischer und ein 5-m-Verweilzeitmodul. Unter optimierten Bedingungen wurde ein Substratdurchsatz von  $1.2 \text{ mmol min}^{-1}$  erreicht. Das Reaktionsgemisch wurde

über 5.5 min aufgefangen, und nach Säulenchromatographie wurden 2.9 g des gewünschten Produkts erhalten (69 % Ausbeute). Das entspricht einer Produktivität von  $0.76 \text{ kg d}^{-1}$  des isolierten Alkohols **59**.<sup>[90]</sup>

Neben Mikroreaktoren wurden Durchflusskapillar- und Durchflussrohrreaktoren für die kontinuierliche Durchflussozonolyse angewendet. Ein geeignetes, universell einsetzbares System für die kontinuierliche Durchflussozonolyse für Anwendungen im Labormaßstab wurde 2011 vorgestellt.<sup>[91]</sup> Der Reaktor zur Durchflussozonolyse wurde für die Ozonolyse bei Atmosphärendruck bei einer Temperatur von  $-25^\circ\text{C}$  bis Raumtemperatur entwickelt. Zur  $\text{O}_3$ -Zuführung wurde ein  $\text{O}_2$ -Gaszylinder genutzt. Das erzeugte Ozon wurde mit einem internen Messgerät quantitativ erfasst und passierte zum Einmischen in den vorgekühlten Substratzulauf eine Teflonfritte. Die Ozonolyse erfolgte anschließend in einem 4-mL-Teflonschlauch, der um ein Kühlelement gewickelt war. Nach Durchlaufen der Reaktionsschleife wurde das Reaktionsgemisch mit einer Quenchlösung gequench, die über zwei zusätzliche Spritzenpumpen zugeführt wurde.<sup>[91]</sup>

Trotz der Risiken und Schwierigkeiten, die mit Ozonreaktionen verbunden sind, wurden in den letzten Jahren mehrere Verfahren im industriellen Maßstab unter Verwendung von Ozon zur Synthese von pharmazeutischen Zwischenprodukten entwickelt.<sup>[92]</sup> Die meisten dieser Reaktionen gehen mit einer Spaltung der Alken-Doppelbindung einher. Diese Reaktionen wurden herkömmlich mit Schwermetalloxiden wie Permanganat oder Chromsäure durchgeführt. Da selbst Spuren von Metallen in pharmazeutischen oder kosmetischen Produkten unzulässig sind, ist eine sorgfältige und aufwendige Reinigung erforderlich. Deshalb bildet es einen großen Anreiz, herkömmliche Oxidationsverfahren durch Ozonolyse abzulösen, da das Expertenwissen und die Ausrüstung zur Durchführung dieser Reaktionen im Großmaßstab jetzt verfügbar sind. Ein eindrucksvolles Beispiel ist die Ozonolyse von Chrysanthemummonocarbonsäureester (**60**) durch Lonza (Schema 23a).<sup>[93]</sup> Nach Optimierung des Ver-

Stunde etwa 50–100 g des Produkts in einer Ausbeute von ca. 80 % und mit einer Reinheit höher als 98 % gebildet.<sup>[94]</sup>

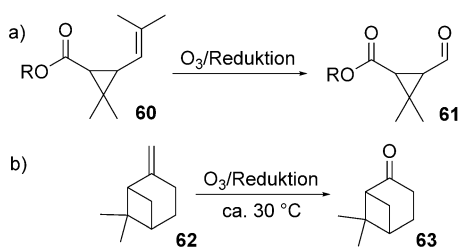
#### 4.3.4. $\text{H}_2\text{O}_2$ , HOX

Das Redoxpotenzial von Wasserstoffperoxid für die Teilreaktion  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$  beträgt ca. 1.8 V, demnach wäre zu erwarten, dass  $\text{H}_2\text{O}_2$  ein sehr starkes Oxidationsmittel ist.<sup>[95]</sup> Wasserstoffperoxid an sich ist jedoch ein relativ schwaches Oxidationsmittel. Deshalb wird Wasserstoffperoxid in der Industrie hauptsächlich als relativ mildes, nichtselektives radikalisches Oxidationsmittel in Arbeitsgängen wie Bleichen von Papier, Zellulose und Textilien eingesetzt.<sup>[95]</sup> Bei Reaktionen, die von stärkerer Bedeutung für die organische Synthese sind, wie Epoxidierungen oder Baeyer-Villiger-Oxidationen, muss Wasserstoffperoxid aktiviert werden. Das wird typischerweise durch Umwandlung von Wasserstoffperoxid in Peroxysäuren in einem vorausgehenden Schritt erreicht. 2009 wurde erstmals ein Vor-Ort-Verfahren in einem kontinuierlichen Durchflussmikroreaktor zur Herstellung von Peroxyessigsäure aus Essigsäure, Wasserstoffperoxid und Schwefelsäure als Katalysator demonstriert.<sup>[96]</sup> Die Produktionskapazität des Mikroreaktors mit einem Innenvolumen von weniger als 10 mL betrug 10 kg Peroxyessigsäure pro Stunde.<sup>[96]</sup>

Alternativ dazu wurden Methoden zur In-situ-Erzeugung der Peroxysäuren aus den Carbonsäuren und Wasserstoffperoxid entwickelt und bei der Prileschajew-Reaktion und Hydrolyse von Cyclohexen zu *trans*-1,2-Cyclohexandiol in einem Flüssig/flüssig-Zweiphasensystem unter kontinuierlichem Durchfluss angewendet (Schema 24a).<sup>[97]</sup> Nach einer Verweilzeit von 1 min bei  $50^\circ\text{C}$  wurde im Epoxidierungsschritt eine vollständige Umsetzung erzielt, und nach Hydrolyse wurde das Cyclohexandiol in 86 % Ausbeute isoliert.<sup>[97]</sup>

Zweiphasenreaktionen profitieren stark von dem guten Mischvermögen und dem großen Oberfläche/Volumen-Verhältnis von Mikroreaktoren mit kleinem Durchmesser. Die Zweiphasensynthese von *tert*-Butylperoxypivalat (**65**) aus einer wässrigen Lösung von *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) und KOH sowie aus unverdünntem Pivaloylchlorid (**64**) unter Durchflussbedingungen wurde von Illg und Mitarbeitern untersucht (Schema 24b).<sup>[98]</sup> Bei segmentierter Strömung erhöhten sich mit steigendem Durchfluss bei einer konstanten Verweilzeit von 42 s ( $10^\circ\text{C}$ ) der Umsatz und die Ausbeute von 16 % auf 47 %. Das kann zurückgeführt werden auf eine Verstärkung der internen Zirkulationen innerhalb der nicht vermischbaren Segmente bei höheren Durchflüssen und dementsprechend auf einen verbesserten Stoffübergang zwischen den flüssigen Phasen. Durch Erhöhung der Reaktionstemperatur auf  $70^\circ\text{C}$  war es möglich, die Prozesszeit auf 31 s zu verringern, und das Produkt wurde in einer maximalen Ausbeute von 67 % erhalten (Schema 24b).<sup>[98]</sup>

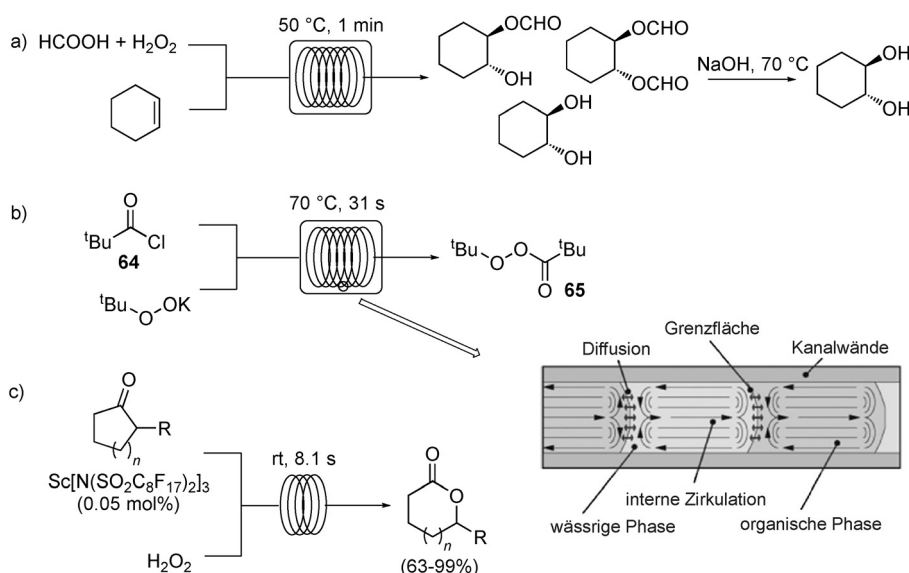
In ähnlicher Weise konnte eine Scandium-katalysierte Baeyer-Villiger-Zweiphasenoxidation in 30-proz. wässriger Wasserstoffperoxidlösung und Trifluortoluol als Lösungsmittel bei Raumtemperatur in einem Mikroreaktor mit einem Kanaldurchmesser von ca.  $30 \mu\text{m}$  nach Reaktionszeiten von nur einigen Sekunden abgeschlossen werden (Schema 24c).<sup>[99]</sup> Verschiedene einfache Ketone, darunter 2-Me-



Schema 23. Industrielle Ozonolyse in Mikroreaktoren.

fahrens wurden in einem 450-L-Schleifenreaktor im kontinuierlichen Betrieb pro Tag 0.5 t des Produkts **61** hergestellt.<sup>[93]</sup>

Auf ähnliche Weise beschrieben Chemiker bei Dishman Group die von  $\beta$ -Pinen (**62**) ausgehende Synthese von Nopinon (**63**) (Schema 23b).<sup>[94]</sup> Nopinon ist ein Schlüsselzwischenprodukt in der Herstellung des Prostaglandinrezeptor-Antagonisten S-5751. In einem Mikroreaktor wurden pro

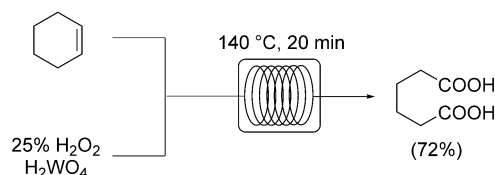


**Schema 24.** Oxidationen mit  $\text{XO}_2\text{H}$  unter Bedingungen einer Flüssig/flüssig-segmentierten Strömung. Abdruck der Reaktorzeichnung mit Genehmigung aus Lit. [98]. Copyright 2011, Elsevier.

thylcyclopentanone und 2-Methylcyclohexanon, wurden mit hoher Regioselektivität und ohne nennenswerte Hydrolyse in die entsprechenden Lactone umgewandelt.<sup>[99]</sup>

In einer Reihe wegweisender Veröffentlichungen haben Sato und Noyori verschiedene oxidative Umwandlungen mit Wasserstoffperoxid als Oxidationsmittel unter Verwendung von  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  als Katalysator beschrieben.<sup>[100]</sup> Insbesondere berichteten Sato, Aoki und Noyori 1998 über eine lösungsmittelfreie direkte Oxidation von Cyclohexen zu Adipinsäure.<sup>[101]</sup> Adipinsäure ist der Grundbaustein einer Reihe von Produkten, jährlich werden weltweit etwa 3 Millionen Tonnen Adipinsäure hergestellt. Der in Noyoris Verfahren eingesetzte Wolframat-Katalysator bildet einen wasserlöslichen Peroxo-Komplex, der sich in wässriger  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung löst. Die Löslichkeit von Cyclohexen in Wasser ist hingegen äußerst gering, deshalb erfordert die Oxidation von Cyclohexen einen Stoffübergang zwischen den Phasen, ehe die Reaktanten in Kontakt kommen. Demzufolge wird zum Reaktionsgemisch gewöhnlich Ammoniumhydrogensulfat als Phasentransferkatalysator (PTC) hinzugegeben, um einen ausreichenden Kontakt zwischen dem hydrophoben Substrat und dem hydrophilen Reagens und Katalysator herzustellen.<sup>[100,101]</sup> Ein PTC-freies Verfahren wurde im Pilotmaßstab in kontinuierlichen Rührkesselreaktoren mit Wolframsäure ( $\text{H}_2\text{WO}_4$ ) als Katalysator sowie  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und  $\text{H}_3\text{PO}_4$  als Promotoren durchgeführt.<sup>[102]</sup> Allerdings wurde für die Oxidation bei einer Reaktionstemperatur von  $90^\circ\text{C}$  eine Reaktionszeit von 10 h benötigt. Somit wären ziemlich große Reaktoren erforderlich, um eine industriell relevante Produktivität zu erzielen. Ein kontinuierliches Hochtemperatur-Durchflussverfahren zur Synthese von Adipinsäure führte dagegen zur vollständigen Oxidation von Cyclohexen zu Adipinsäure nach einer Verweilzeit von 20 min bei einer Reaktionstemperatur von  $140^\circ\text{C}$  mit nur 1 Mol-%  $\text{H}_2\text{WO}_4$ .<sup>[103]</sup> Reines Cyclohexen und eine Lösung von Wolframsäure in 25-proz. wässriger  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung wurden in zwei getrennten Zulauf-

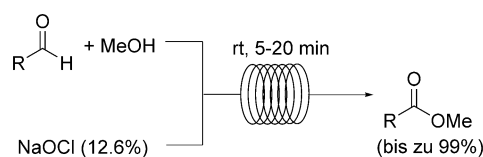
strömen in einen T-Mischer gepumpt (Schema 25). Die resultierenden zweiphasigen Flüssigkeitssegmente strömten in ein 25-mL-Verweilrohr aus PFA. Nach wenigen Minuten im Verweilreaktor wurde das Gemisch vollkommen homogen, da Cyclohexen zu polaren, besser wasserlöslichen Produkten oxidiert wurde. Das Gemisch passierte das Verweilrohr und trat über einen Gegendruckregler, der auf  $80^\circ\text{C}$  gehalten wurde, aus dem Reaktor aus. Nachdem das behandelte Gemisch den Gegendruckregler verlassen hatte, schied sich sofort die Adipinsäure ab, und die reine Säure wurde durch Filtration und Waschen mit kalter 1N HCl isoliert. Die Reaktion wurde über 1 h laufen gelassen, und nach einem einfachen Fil-



**Schema 25.** Kontinuierliche Durchflusssynthese von Adipinsäure.<sup>[103]</sup>

trationsschritt wurden 12 g reine, kristalline Adipinsäure erhalten (84 mmol; 72 %).<sup>[103]</sup> Eine analoge Durchflusssynthese von Adipinsäure durch Oxidation von unverdünntem Cyclohexen mit wässriger Wasserstoffperoxidlösung wurde von Hessel und Mitarbeitern beschrieben.<sup>[104]</sup> Im Verfahren wurden  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  als Katalysator und  $[\text{CH}_3-(n-\text{C}_8\text{H}_{17})_3\text{N}]\text{HSO}_4$  als Phasentransferkatalysator eingesetzt. Eine verbesserte Vermischung wurde durch Anwendung eines Festbettreaktors mit Glaskugeln erreicht.<sup>[104]</sup>

Die Gruppe von Jamison berichtete über eine kontinuierliche Durchflussoxidation in einem Flüssig/flüssig-Zweiphasensystem unter Verwendung einer wässrigen Natriumhypochloritlösung (12.6 %) als stöchiometrisches Oxidationsmittel, von Ethylacetat als organisches Lösungsmittel und von Tetrabutylammoniumbromid als Katalysator (Schema 26).<sup>[105]</sup> Mit dem Verfahren konnten nach Verweilzeiten von 20–30 min bei Raumtemperatur sekundäre Alkohole zu Ketonen mit guten Selektivitäten oxidiert werden. In

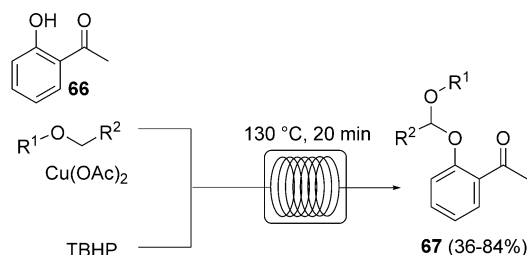


**Schema 26.** Kontinuierliche Durchflussoxidation mit Natriumhypochlorit in einem Zweiphasensystem.



der Regel wurden primäre Alkohole und Aldehyde in Gegenwart von 10 Äquiv. MeOH direkt zu Methylestern oxidiert. Benzylalkohole, die Gruppen mit starker und schwacher elektronenschiebender Wirkung aufweisen, konnten jedoch nach Verweilzeiten von 5–15 min in guten Ausbeuten selektiv zu Aldehyden oxidiert werden.<sup>[105]</sup>

Reddy und Mitarbeiter entwickelten eine homogene dehydrierende Kreuzkupplung mit *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) als Oxidationsmittel (Schema 27).<sup>[106]</sup> Mit dem Verfahren können sowohl 2-carbonylsubstituierte Phenole **66** als

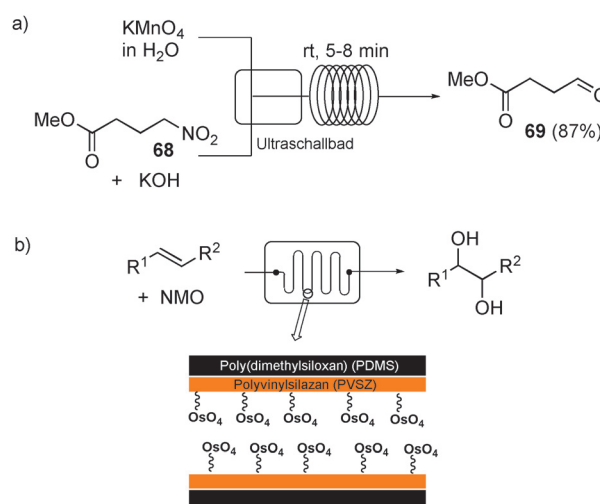


**Schema 27.**  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ -katalysierte dehydrierende Kreuzkupplung von 2-carbonylsubstituierten Phenolen mit Ethern.

auch  $\beta$ -Ketoester mit einfachen Ethern unter Bildung der Acetal-Produkte **67** gekuppelt werden. Die Reaktion wurde mit  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  als Katalysator im entsprechenden Ether als Lösungsmittel durchgeführt und erforderte ca. 3 h Erhitzen unter Rückfluss, um gute Ausbeuten zu erzielen. Ein offensichtliches Sicherheitsproblem ergibt sich aus der Kombination eines Peroxids mit Ethern bei hohen Temperaturen. Deshalb wurde versucht, die Synthese auf ein kontinuierliches Durchflussformat zu übertragen.<sup>[106]</sup> Für die kontinuierliche Durchflussreaktion wurden eine Lösung des Kupfer-Katalysators und des Substrats 2-Hydroxyacetophenon (**66**) in Ether als Lösungsmittel sowie im Handel erhältliches TBHP in Decan durch einen statischen Mischer aus Glas hindurchgeleitet und anschließend in einem Rohrschlangenreaktor bei 130 °C erhitzt. Mit einer Verweilzeit von 20 min wurden eine ähnliche Umsetzung und Ausbeute wie unter diskontinuierlichen Mikrowellenbedingungen erreicht (Schema 27).<sup>[106]</sup>

#### 4.3.5. Metalloxide

Eine durch Kaliumpermanganat vermittelte, als Nef-Reaktion ablaufende Oxidation von Nitroalkanen zu den entsprechenden Aldehyden in einem Durchflussrohrreaktor wurde im Laboratorium von Ley durchgeführt (Schema 28a).<sup>[107]</sup> Obwohl stöchiometrischen Mengen an Braunstein-Niederschlag während der Reaktion gebildet wurden, wurde eine Verstopfung des Reaktors durch Eintauchen des T-Mischers und des Anfangsteils des folgenden Rohrreaktors in ein Ultraschallbad verhindert. Das heterogene Reaktionsgemisch wurde dann durch den restlichen Rohrschlangenreaktor gepumpt und trat in Form einer feinen Suspension aus dem Durchflusssystem aus. Mit 0.8 Äquiv.  $\text{KMnO}_4$  wurden verschiedene Nitroalkane nach einer Verweilzeit von 5–8 min bei Raumtemperatur in die Aldehyde umgewandelt.



**Schema 28.** Oxidationen mit Metalloxiden.

Mit 2 Äquiv. Permanganat wurden die Aldehyde direkt zu den Carbonsäuren oxidiert.<sup>[107]</sup>

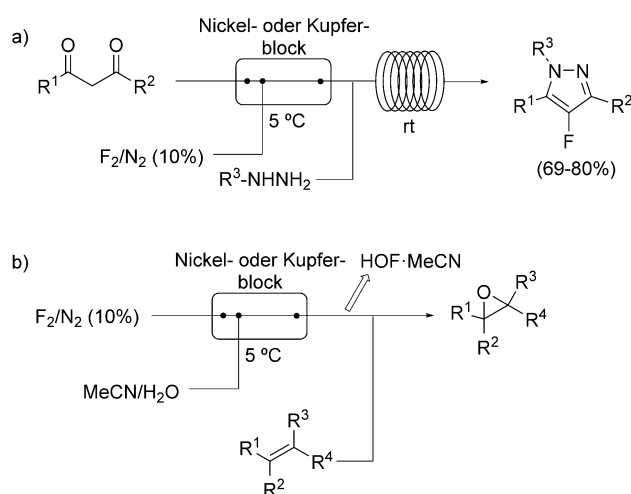
Kim und Mitarbeiter immobilisierten  $\text{OsO}_4$  in einem Mikrokanalreaktor aus PDMS (Schema 28b).<sup>[108]</sup> Der Mikroreaktor wurde mit Polyvinylsilazan beschichtet, um die chemische Beständigkeit zu erhöhen und die kovalente Anlagerung von Poly(4-vinylpyridin)-NCO an die Kanalwand über Urethanbrücken zu ermöglichen. Die tertiären Stickstoffatome in *para*-Stellung zur Pyridin-Wiederholungseinheit konnten für die Immobilisierung von  $\text{OsO}_4$  genutzt werden. Der so vorbereitete Mikroreaktor wurde danach für Dihydroxylierungsreaktionen mit *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid als stöchiometrisches Oxidationsmittel eingesetzt. Eine Verweilzeit von 10 min im Mikroreaktor mit einem Innenvolumen von ca. 40  $\mu\text{L}$  reichte aus, um bei Raumtemperatur vollständige Umsetzungen zu erzielen, die zu einer Produktivität von etwa  $1.0 \text{ mmol h}^{-1}$  führten (Schema 28b). Der Reaktor wurde über 10 h kontinuierlich betrieben, ohne dass sich die katalytische Leistung verringerte. Ebenso konnte die Spaltung der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung mit  $\text{NaIO}_4$  als stöchiometrisches Oxidationsmittel bei Raumtemperatur in Reaktionszeiten von ca. 7 min abgeschlossen werden.<sup>[108]</sup>

#### 4.4. Halogenierungsreaktionen

Halogenierungsreaktionen bilden eine verbreitete Klasse von Umwandlungen in der organischen Synthesechemie. Die Einführung von Chlor-, Brom- und Iodatomen in organische Moleküle ist oft erforderlich, um während der Synthese von Feinchemikalien reaktive Zwischenprodukte zu erzeugen. Außerdem gewinnt die Einführung von Fluor in organische Verbindungen bei der Herstellung von Agrochemikalien und Arzneimitteln zunehmend an Bedeutung, da die so erhaltenen Verbindungen typischerweise verbesserte biologische Eigenschaften aufweisen, wie erhöhte Lipophilie, Bioverfügbarkeit und metabolische Stabilität. Die kostengünstigste und atomökonomischste Halogenierungsmethode umfasst als

Reagentien elementare Halogene in Form zweiatomiger Moleküle ( $X_2$ ) oder die entsprechenden Halogenwasserstoffe (HX). Allerdings sind diese Reagentien schwierig zu handhabende, korrosive und hochtoxische Stoffe. Das eindrucksvollste Beispiel ist elementares Fluor ( $F_2$ ), ein hochgiftiges, farbloses Gas. Die extreme Reaktivität dieser Verbindung führt dazu, dass sie besonders schwierig zu handhaben und zu lagern ist. Da sie sogar mit Silicium und Quarz reagiert, werden für Behälter speziell entwickelte Metalllegierungen benötigt, um die Lagerung von Gemischen von mit Stickstoff verdünntem Fluor zu ermöglichen.

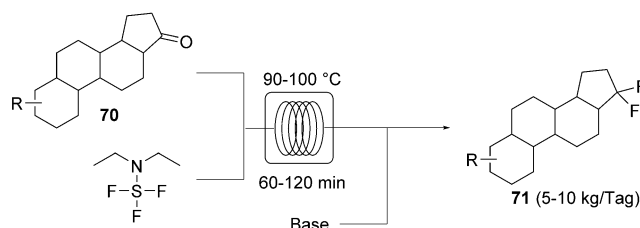
Die Mikroreakorteknologie hat sich als nützliches Instrument für Halogenierungsreaktionen erwiesen. Selbst Fluorierungsreaktionen mit elementarem Fluor können in Mikroreaktoren sicher und kontrollierbar durchgeführt werden, wie durch die umfassenden Beiträge von Chambers, Sanford und anderen demonstriert wurde.<sup>[109–113]</sup> In der bahnbrechenden Arbeit von Chambers und Spink wurde ein aus einem Nickel- oder Kupferblock gefertigter Mikroreaktor beschrieben, der speziell für die Durchführung von Fluorierungsreaktionen mit elementarem Fluor entwickelt wurde.<sup>[112]</sup> Der Reaktor zeigte eine hervorragende Leistungsfähigkeit bei der Fluorierung von  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen.<sup>[112]</sup> Derartige Fluorierungen liefern in Makrosystemen normalerweise nur sehr geringe Umsätze.<sup>[113]</sup> In einer neueren Veröffentlichung wurde der gleiche Reaktor für die zweistufige Synthese von 4-Fluorpyrazol-Derivaten eingesetzt (Schema 29a).<sup>[114]</sup> Nach der Fluorierung der  $\beta$ -Dicarbonylverbindung wurde ein organisches Hydrazin über einen T-Mischer



Schema 29. Reaktionen mit elementarem Fluor.

in das System eingebracht, wodurch die gewünschten fluorierten Pyrazole in guten Ausbeuten gebildet wurden.<sup>[114]</sup> Die In-situ-Erzeugung des hochwirksamen Oxidationsmittels HOF·MeCN aus Fluorgas und wässrigem Acetonitril wurde in einem analogen Mikroreaktor durchgeführt.<sup>[115]</sup> Eine spontane Reaktion von HOF·MeCN mit Alkenen bei Raumtemperatur lieferte die entsprechenden Epoxide in hervorragenden Ausbeuten (Schema 29b).<sup>[115]</sup>

Auch alternative, leichter handhabbare Fluorierungsmittel wie Selectfluor und Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) wurden für Fluorierungsreaktionen im Durchfluss verwendet.<sup>[116]</sup> DAST ist eine flüchtige, korrosive Verbindung, die heftig mit Wasser reagiert und sich bei Erwärmung unter Bildung explosiver Verbindungen zersetzt. Eine interessante Anwendung von DAST wurde bei der geminalen Difluorierung des 17-Ketosteroids **70** von Bayer Schering Pharma erschlossen (Schema 30).<sup>[117]</sup> Das halbkontinuierliche Verfahren

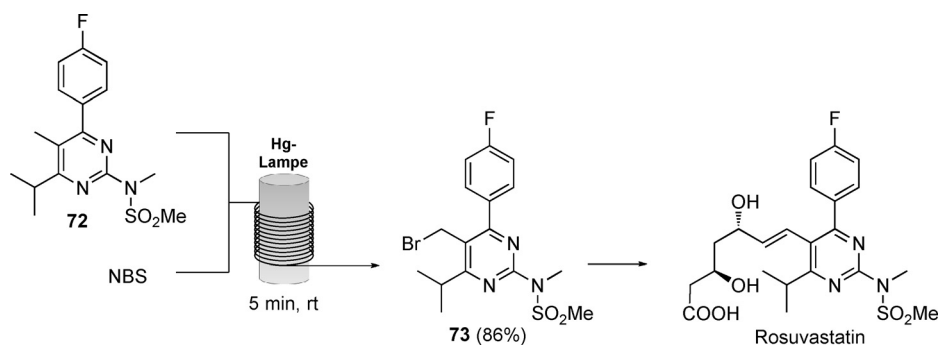


Schema 30. Fluorierung mit DAST.

führte bei 90 °C zu einer relativ langsamen Reaktion unter gleichzeitiger Zersetzung von DAST. Demgegenüber konnte mit einem 500-mL-Rohrreaktor ein Durchflussverfahren mit einer Produktivität von 5–10 kg des gewünschten Difluor-Derivats **71** pro Tag sicher ausgeführt werden.<sup>[117]</sup>

Ähnlich wurden  $Cl_2$ -Gas und  $Br_2$  für die direkte Chlorierung bzw. Bromierung organischer Verbindungen mittels Mikroreaktoren eingesetzt.<sup>[118,119]</sup> Typischerweise werden das in einem geeigneten Lösungsmittel gelöste Substrat und das elementare Halogen als getrennte Zulaufströme unter Verwendung eines entsprechenden Mischers in den Reaktor geleitet. Ein ähnlicher experimenteller Aufbau wurde in einem kontinuierlichen Durchflussverfahren zur Photobromierung von Benzylverbindungen mit NBS als Bromquelle genutzt.<sup>[120]</sup> Der Rohrreaktor wurde aus Schlauchmaterial aus lichtdurchlässigem FEP gefertigt, das um eine haushaltsübliche Kompaktleuchtstofflampe gewickelt wurde. Dieser Aufbau war für die selektive Monobromierung eines breiten Spektrums von Benzylsubstraten bei Temperaturen von 0–60 °C in Verweilzeiten von 13–50 min geeignet.<sup>[120]</sup> Časar und Mitarbeiter verwendeten einen ähnlichen Photorohrreaktor zur Synthese einer 5-(Brommethyl)pyrimidin-Vorstufe von Rosuvastatin, einem hauptsächlich zur Behandlung von Dyslipidämie eingesetzten Wirkstoff (Schema 31).<sup>[121]</sup> Der Photoreaktor wurde unter Verwendung von FEP-Schlauchmaterial mit einem Innendurchmesser von 0.8 mm und einer Mittel-druck-Quecksilberlampe (150 W) aufgebaut. Nach einer Verweilzeit von 5 min im Photoreaktor wurde ein Umsatz von 98 % erzielt, und nach Umkristallisieren wurden 86 % des gewünschten Produkts **73** isoliert. Dagegen wurde unter Anwendung der gleichen Quecksilberlampe (150 W) im diskontinuierlichen Betrieb im 200-mmol-Maßstab eine Reaktionszeit von 13 h benötigt. Die Produktivität des 18-mL-Photoreaktors betrug 58.3 mmol Produkt pro Stunde.<sup>[121]</sup>

Ein Beispiel für die Monoiodierung aromatischer Verbindungen im Durchfluss präsentierte die Gruppe von Yoshida.<sup>[122]</sup> Das elektrophile  $I^+$ -Ion wurde durch anodische



**Schema 31.** Lichtinduzierte Bromierung einer Benzylverbindung unter kontinuierlichem Durchfluss.

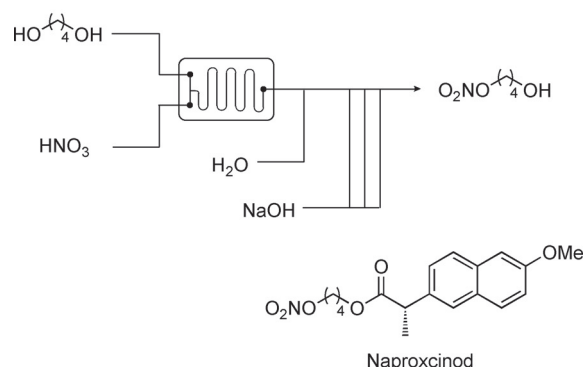
Oxidation von  $I_2$  in MeCN erzeugt. Die gebildete aktive  $(MeCN)_2I^+$ -Spezies reagierte mit Dimethoxybenzolen, wodurch die entsprechenden iodierten Benzole erhalten wurden.<sup>[122]</sup>

#### 4.5. Gefährliche Reaktionen mit Stickstoffverbindungen

##### 4.5.1. Nitrierungen

An einigen der verheerendsten Störfälle in der chemischen Industrie waren Nitrierungsreaktionen beteiligt.<sup>[123]</sup> Salpetersäure, das gängigste Nitrierungsmittel, ist sowohl ein hochkorrosiver Stoff als auch ein starkes Oxidationsmittel. Außerdem sind die Nitrierungsgemische und oft auch die Nitrierungsprodukte empfindlich und neigen zu heftiger Zersetzung. Da Nitrierungen normalerweise bei Reaktionstemperaturen durchgeführt werden, die in der Nähe der Temperatur des Durchgehens der Reaktion liegen, ist die starke Exothermie dieser Reaktionen besonders problematisch.<sup>[123]</sup> Durch die bessere Kontrolle der Reaktionsbedingungen in Mikroreaktoren wird die Sicherheit erhöht und werden Nebenreaktionen unterdrückt.<sup>[124–126]</sup> Es überrascht daher nicht, dass kontinuierliche Durchflussnitrierungen beträchtliche Anwendung gefunden haben und jetzt mehrere Anlagen zur großtechnischen kontinuierlichen Nitrierung in Betrieb sind.<sup>[124, 125]</sup> Insbesondere wurde in Zusammenarbeit von IMM und der Xi'an Huian Chemical Industrial Group ein Mikroreaktorsystem für die kontinuierliche Herstellung von etwa  $10 \text{ kg h}^{-1}$  Nitroglycerin entwickelt. Da das Nitroglycerin ausschließlich für die medizinische Anwendung bestimmt ist, müssen strenge Qualitätsanforderungen erfüllt werden, und die Herstellung muss unter GMP-Bedingungen erfolgen.<sup>[124]</sup> Ein neuerer umfassender Übersichtsartikel behandelt den gegenwärtigen Stand kontinuierlicher Durchflussnitrierungen.<sup>[125]</sup> Ein beeindruckendes Beispiel einer kontinuierlichen Durchflussnitrierung im Produktionsmaßstab liefert DSM mit der Bildung eines Nitrat-Bausteins in der Synthese von Naproxen, einem entzündungshemmenden Wirkstoff (Schema 32).<sup>[127]</sup> Die Reaktion beginnt mit dem Mischen der Salpetersäure mit der Substrat/Lösungsmittel-Emulsion in einem Mikroreaktorsystem von Corning. Die Mikroreaktoreinheit gewährleistet das für den Nitrierungsschritt erforderliche Wärmeübergangs- und Mischvermögen. Am Ende der Verweilzeit wird das Reaktionsgemisch durch Hinzufügen von Wasser verdünnt, danach wird das Gemisch durch

schrittweise Zugabe von Natriumhydroxid teilweise neutralisiert, um es für die nachgeschaltete Weiterbehandlung zu stabilisieren (Schema 32). Auch in diesem Stadium ist intensives Mischen der nicht miteinander mischbaren organischen und wässrigen Phase für eine ausreichende Neutralisierung und wirksame Abführung der bei Verdünnung und Neutralisierung freiwerdenden Wärme entschei-

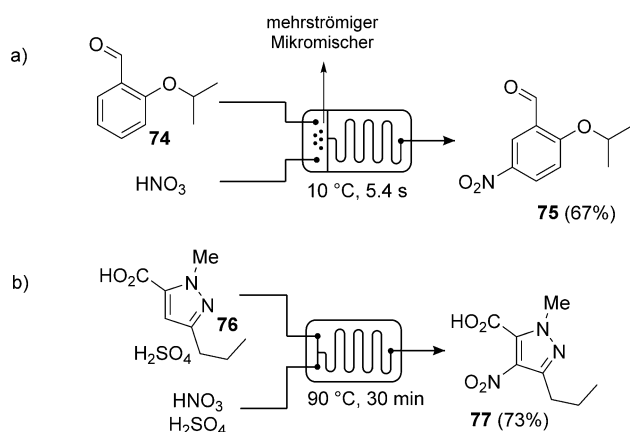


**Schema 32.** Produktionseinheit aus vier identischen Reaktormodulen für die kontinuierliche Nitrierung und zugehöriges Reaktionsschema. Abdruck des Reaktorbilds mit Genehmigung aus Lit. [127b]. Copyright 2009, American Chemical Society.

dend.<sup>[127]</sup> Der Reaktor hatte ein Innenvolumen unter 150 mL und eine Prozesskapazität von etwa  $13 \text{ kg h}^{-1}$  in diesem speziellen Nitrierungsschritt. Die Anzahl der einzelnen Reaktormodule wurde danach erhöht, wodurch eine Produktionseinheit mit einer Gesamtkapazität von ca.  $100 \text{ kg h}^{-1}$  entstand (Schema 32).<sup>[127]</sup>

Ein diskontinuierliches Verfahren zur Nitrierung von 2-Isopropoxybenzaldehyd (**74**) mit roter rauchender Salpetersäure wurde von Olszewski und Mitarbeitern entwickelt (Schema 33a).<sup>[128]</sup> Ein Versuch, die Reaktion auf ein Kilo-



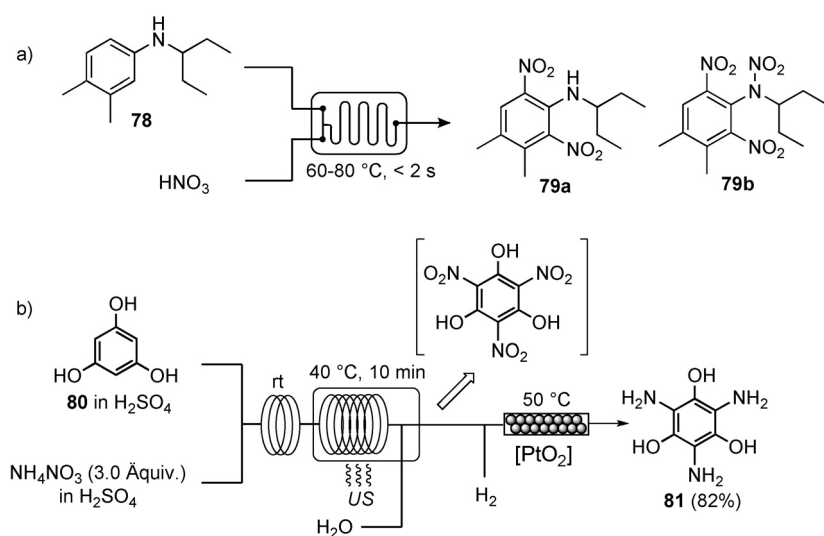


**Schema 33.** Kontinuierliche Durchflussnitrierungen in Mikroreaktoren.

gramm zu skalieren, führte zu einer deutlichen Abnahme der Reaktionsselektivität und Ausbeute (30 %), aufgrund der weniger wirksamen Vermischung und der verringerten Kühlleistung in diesem Maßstab.<sup>[128]</sup> Ein im Eigenbau gefertigter kontinuierlicher Durchflussmikroreaktor aus Silicium/Glas mit integriertem Mikromischer, 75- $\mu$ L-Reaktionskanal, Kühlkammer und fünf Miniatur-Temperatursensoren lieferte nach Verweilzeiten von nur 5.4 s das Produkt in 67 % Ausbeute. Insgesamt wurden 26 g des Produkts in 2 h hergestellt.<sup>[128]</sup>

In ähnlicher Weise wurde ein CYTOS- Mikroreaktionssystem aus Edelstahl (70 mL) zur Nitrierung der Pyrazol-5-carbonsäure **76** eingesetzt, um **77** – ein Schlüsselzwischenprodukt in der Synthese von Sildenafil – zu erzeugen (Schema 33b).<sup>[129]</sup> Das Verfahren wurde bei 90 °C mit einer Verweilzeit von 30 min durchgeführt, wodurch ein Durchsatz von 5.5 g h<sup>-1</sup> erzielt wurde.<sup>[129]</sup>

Für die Synthese der als Herbizid eingesetzten Dinitroverbindung **79** sind zwei Nitrierungsschritte erforderlich (Schema 34a). Im herkömmlichen zweistufigen Verfahren wird das Anilin **78** mit verdünnter Salpetersäure nitriert, und



**Schema 34.** Mehrstufige Nitrierungen unter kontinuierlichem Durchfluss.

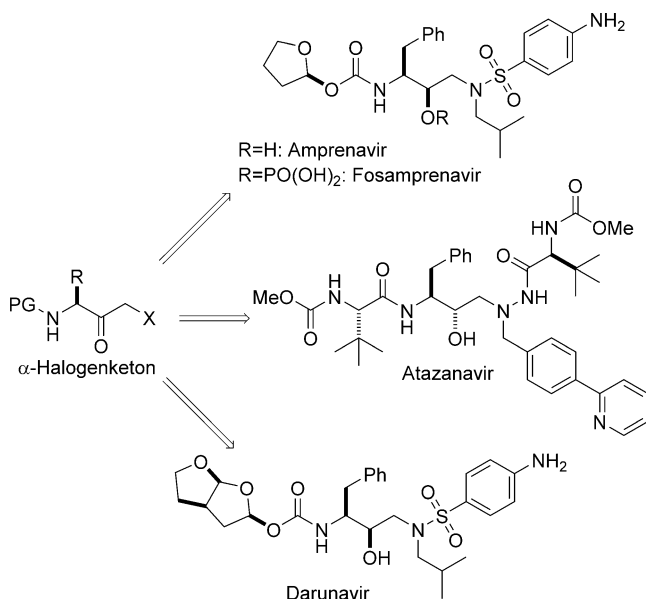
nach Abtrennung wird die als Zwischenprodukt gebildete Mononitroverbindung weiter mit konzentrierter Salpetersäure behandelt. Chen und Mitarbeiter demonstrierten, dass unter Anwendung der Mikroreaktortechnologie die Konzentration des Nitrierungsgemischs sicher erhöht werden kann.<sup>[130]</sup> Beim Durchflussverfahren in einem 0.2-mL-Mehrkanalmikroreaktor wurden beide Nitrierungen ohne Isolierung des Zwischenprodukts mit 65-proz. Salpetersäure bei Temperaturen von 60–80 °C und Verweilzeiten von weniger als 2 s durchgeführt.<sup>[130]</sup> Der kontinuierliche Durchlauf über 1 h lieferte 0.54 kg der Produkte **79a** und **79b** in einer Gesamtausbeute von 97 %. Das entspricht einem Tagesausstoß von ca. 13 kg bei einem einzelnen Mikroreaktor mit einem Gesamtinnenvolumen von etwa 200  $\mu$ L.<sup>[130]</sup>

Sogar drei aufeinanderfolgende Nitrierungen sind für die Synthese von Trinitrophenol (TNPG) erforderlich. Die nachfolgende Hydrierung führt zur Bildung von Triaminophenol (81), einem Zwischenprodukt in der Synthese bestimmter wirksamer Reagentien, die mit Kationen Chelate bilden. In diesem Beispiel verläuft die erste Nitrierung des sehr elektronenreichen Phenols (**80**) außergewöhnlich schnell und exotherm, außerdem ist TNPG eine sehr instabile und explosive Verbindung. Deshalb wurde ein Durchflussverfahren zur Nitrierung und anschließenden Hydrierung entwickelt (Schema 34b).<sup>[131]</sup> Eine Lösung von Phenol (**80**) in Schwefelsäure und eine Lösung von NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> in Schwefelsäure wurden in einem statischen T-Mischer gemischt, und die vereinigte Lösung passierte bei Raumtemperatur ein erstes Verweilkapillarrohr mit einem Innendurchmesser von 1 mm. Das erste Verweilkapillarrohr führt die bei der anfänglichen Nitrierung erzeugte Wärme ab und verhindert ein thermisches Durchgehen. Die Verweilzeit für die nachfolgenden langsameren Nitrierungen wurde bei 40 °C durch ein zweites Verweilrohr (1.6 mm Innendurchmesser) gewährleistet. So gebildetes TNPG ist nicht löslich in Schwefelsäure und scheidet sich aus dem Reaktionsgemisch ab. Deshalb wurde das zweite Verweilrohr in ein thermostatisiertes Ultraschallbad eingetaucht, um ein Zusetzen zu verhindern. Der behandelte Strom wurde danach mit einem Wasserstrom zusammengeführt, um die Reaktion zu quenchen und abgeschiedenes TNPG wieder zu lösen. Die homogene Lösung wurde schließlich mit H<sub>2</sub> über PtO<sub>2</sub> in einer Hochdruck-Festbett-Hydrierapparatur direkt hydriert, dabei wurde **81** in einer Gesamtausbeute von 82 % gebildet.<sup>[131]</sup>

#### 4.5.2. Diazoverbindungen

Diazomethan, CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, ist ein flüchtiger, toxischer und kanzerogener Stoff (Siedepunkt von Diazomethan: –23 °C). Die hohe Reaktivität und die sehr starke Neigung zur explosiven Zersetzung führen dazu, dass Diazomethan schwierig zu handhaben ist, und haben dessen verbreitete Anwendung in Labor und Industrie stark eingeschränkt. Dennoch ist Diazomethan ein besonders vielseitiger und wirksamer C1-Baustein in

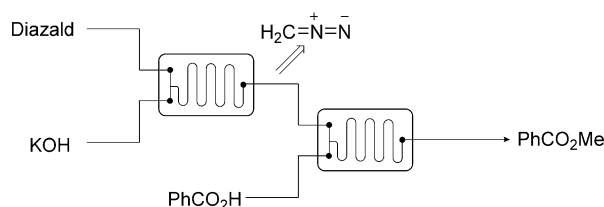
der organischen Synthese. Reaktionen mit Diazomethan laufen gewöhnlich sehr schnell und glatt ab, wobei oft Stickstoff als einziges Nebenprodukt gebildet wird. Diazomethan ist ein besonders reaktives Methylierungsmittel für verschiedene Nukleophile und eröffnet außerdem einen eleganten und kurzen Weg zur Umwandlung von Carbonsäuren und Ketonen in die entsprechenden höheren Homologen. Das Interesse in der chemischen Industrie an Reaktionen mit Diazomethan ist in den letzten Jahren deutlich gestiegen, insbesondere wegen seiner Verwendung in der Synthese von modernen HIV-Protease-Inhibitoren (Abbildung 3). Viele



**Abbildung 3.** HIV-Protease-Inhibitoren, die sich von  $\alpha$ -Halogenketonen ableiten.

der viralen Protease-Inhibitoren der neuen Generation, die für die Behandlung von HIV zugelassen sind, enthalten im mittleren Kern eine chirale Aminoalkohol-Struktur (Abbildung 3). Wenn auch eine Reihe industrieller Synthesen zum Aufbau dieser Struktur entwickelt wurden, so ist doch die von geschützten Aminosäuren und Diazomethan ausgehende Synthese in einer modifizierten Arndt-Eistert-Reaktion der direkteste und kostengünstigste Weg. Diese Methode ist auch attraktiv, weil die Reaktion mit Diazomethan die chirale Integrität der Aminosäure nicht beeinträchtigt.

Bildung und Verwendung von Diazo- und Diazoniumverbindungen in Mikroreaktoren wurden von mehreren Gruppen erforscht, und darüber wurde kürzlich ein Überblick gegeben.<sup>[132]</sup> Ein einfaches Durchflussverfahren zur Erzeugung und In-situ-Umsetzung von Diazomethan umfasst einen Zulaufstrom mit einem geeigneten *N*-Nitrosoamin und einen zweiten Zulaufstrom einer Kaliumhydroxidlösung. Die beiden Ströme werden in einem Mikroreaktor zusammengeführt, wodurch Diazomethan gebildet wird. Ein dritter Zulaufstrom wird anschließend in den Reaktor eingemischt, um das Substrat mit Diazomethan in das Folgeprodukt zu überführen. Dieses Verfahren wurde erfolgreich für die Methylierung von Benzoesäuren eingesetzt (Schema 35).<sup>[133]</sup> Aller-



**Schema 35.** In-situ-Erzeugung und Verbrauch von Diazomethan.

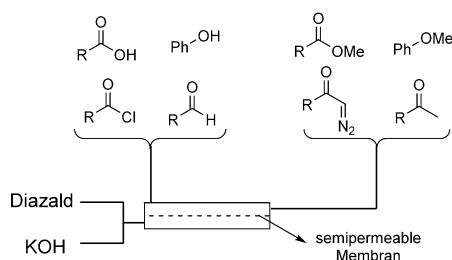
dings ist ein Säureüberschuss erforderlich, um die zur Bildung von Diazomethan verwendete Base zu neutralisieren.

Ein industrielles kontinuierliches Durchflussverfahren zur Herstellung organischer Lösungen von Diazomethan wurde 1998 von Aerojet veröffentlicht.<sup>[134]</sup> Ein Strom eines *N*-Methyl-*N*-nitrosoamins in einem organischen Lösungsmittel wird mit einem Strom einer wässrigen anorganischen Base zusammengeführt. Die wässrige und die organische Phase werden absetzen gelassen, danach werden die Phasen getrennt. Diazomethan wird kontinuierlich in Form einer organischen Lösung gewonnen und kann für eine anschließende Reaktion direkt in einen diskontinuierlichen oder einen weiteren kontinuierlichen Durchflussreaktor eingeleitet werden. Die Erzeugung von Diazomethan kann außerdem mit einem vorgeschalteten kontinuierlichen Durchflussverfahren zur Herstellung der Nitrosoverbindung aus ungefährlichen *N*-Methylverbindungen und wässriger Natriumnitritlösung gekoppelt werden.<sup>[134–136]</sup> Über ein ähnliches Verfahren auf Basis eines kontinuierlichen Membranabscheiders berichtete DSM.<sup>[136]</sup> Die organische Phase mit Diazomethan passiert eine hydrophobe Membran, während die wässrige Phase des Reaktionsgemischs, einschließlich der Abfallsalze, durch die Membran zurückgehalten und in eine Quenchlösung geleitet wird.<sup>[136]</sup>

Die aktivierten Säuren, die für die Arndt-Eistert-Reaktion oder verwandte Reaktionen benötigt werden, sind äußerst wasser- und basenempfindlich. Bei diesen Reaktionen ist es deshalb unumgänglich, dass Diazomethan ausreichend gereinigt ist. Proctor und Warr von Phoenix Chemicals beschrieben ein kontinuierliches Durchflussverfahren, mit dem pro Jahr bis zu 60 Tonnen wasserfreies Diazomethan erzeugt werden können.<sup>[137,138]</sup> Diazomethan wurde aus einem Zuführungsstrom von *N*-Methyl-*N*-nitroso-*p*-toluolsulfonamid (Diazald) in einem hochsiedenden Lösungsmittel (DMSO) und einem zweiten Zuführungsstrom von Kaliumhydroxid in Wasser erzeugt. Das Diazomethangas wurde kontinuierlich mit einem Stickstoffstrom aus der wässrigen Lösung in einen Reaktionsbehälter gestrippt, wo es in einer nachgeschalteten Reaktion verbraucht wurde.<sup>[137,138]</sup> Die großtechnische Diazomethan-Anlage ist seit einigen Jahren ohne Störfälle in Betrieb, und mit ihr konnten Produkte in Tonnenmengen hergestellt werden.<sup>[138]</sup>

Kim und Mitarbeiter nutzten den Zweikanalmikroreaktor aus PDMS (vgl. Schema 19), um Erzeugung, Trennung und Verbrauch von Diazomethan in einem kontinuierlichen Durchflussmikrosystem (60  $\mu$ L Verweilvolumen) zu verknüpfen.<sup>[139]</sup> Der Mikroreaktor bestand aus zwei parallelen Kanälen, die durch eine gasdurchlässige, 45  $\mu$ m dicke PDMS-Membran voneinander getrennt waren. Diazomethan wurde

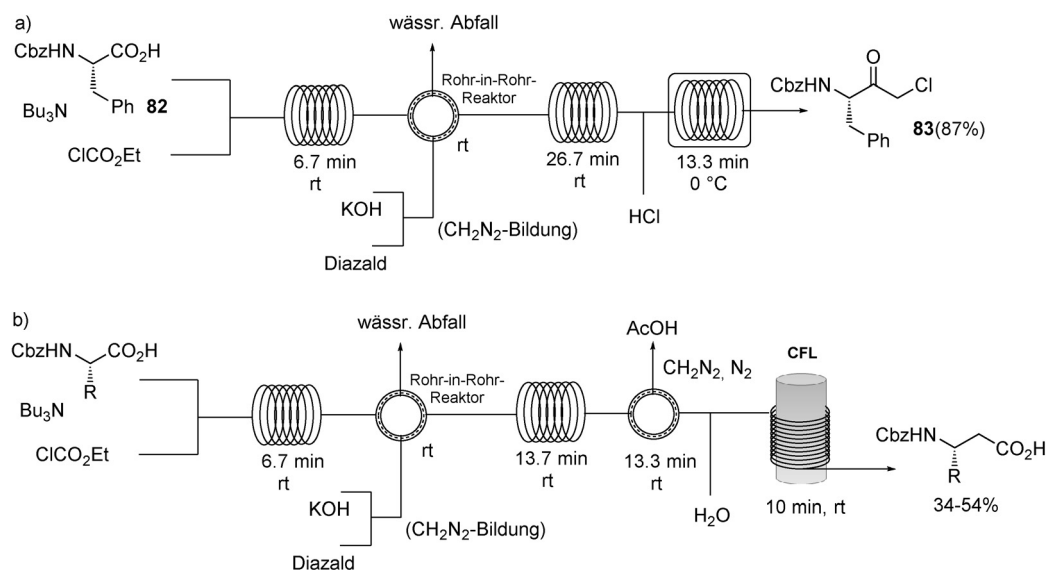
aus Diazald und KOH in dem unteren Kanal erzeugt, und gasförmiges Diazomethan diffundiert durch die Membran in den oberen Kanal, wo es mit dem darin transportierten Substrat reagiert. Die Diffusion von Diazomethan in die Wandungen des Zweikanalreaktors wurde durch Beschichtung der Kanäle mit einem Polyvinylsilazan-Polymer verhindert. Verschiedene Reaktionen, darunter die Synthese eines Diazoketons aus dem entsprechenden Benzoylchlorid, wurden im oberen Kanal durchgeführt. Der Reaktor lieferte die gewünschten Produkte in hervorragenden Ausbeuten mit Durchsätzen um 1 mmol pro Tag (Schema 36).<sup>[139]</sup>



**Schema 36.** Zweikanalmikroreaktor mit Membran für Erzeugung, Abtrennung und Reaktionen von Diazomethan.

Durch Kopplung von Synthese, Trennung und Verbrauch in einer einzigen Einheit werden Transport- oder Diffusionswege verkürzt und somit die Zersetzung des instabilen Diazomethan-Reagens unterbunden. Darüber hinaus wird durch die bedarfsmäßige Erzeugung von Diazomethan eine Gefährdung des Menschen vermieden, da die Notwendigkeit entfällt, diese gefährliche Verbindung zu lagern. Ein analoges Verfahren unter Einsatz eines handelsüblichen Rohr-in-Rohr-Reaktors ermöglichte die Erzeugung von wasserfreiem Diazomethan im Labormaßstab in Mengen von mmol pro Stunde.<sup>[140]</sup> Das Innenrohr der Vorrichtung mit einem Innenvolumen von 2 mL bestand aus dem hydrophoben, gasdurchlässigen Material Teflon AF-2400 und war mit einem dickwandigen undurchlässigen Außenrohr aus PTFE (3.2 mm Außendurchmesser) umhüllt. Diazomethan wurde im Innenrohr aus einer methanolischen Lösung von Diazald und einer Lösung von KOH erzeugt, während die Substratlösung im Außenraum aufgenommen und zur Reaktion gebracht wurde. Es reichten 2 Äquiv. Diazald im Innenrohr aus, um

eine vollständige Umsetzung bei Veresterungen, Cyclopropanierungen und [2+3]-Cycloadditionen mit Durchsätzen um 1.8 mmol h<sup>-1</sup> zu erreichen. Die Anordnung wurde später erweitert, um in einer vollkommen kontinuierlichen mehrstufigen Reaktionsfolge die direkte Umwandlung geschützter  $\alpha$ -Aminosäuren in die entsprechenden  $\alpha$ -Chlorketone zu bewirken (Schema 37a).<sup>[141]</sup> Eine Verweilschleife und ein T-Mischer wurden dem Außenrohr des Rohr-in-Rohr-Reaktors vorgeschaltet, und eine weitere Verweilschleife und ein zusätzliches T-Stück wurden dem Reaktor nachgeschaltet (Schema 37a). Das Aktivierungsmittel und die Aminosäure **82** wurden mit zwei Spritzenpumpen in das System gepumpt. Das gemischte Anhydrid wurde bei Raumtemperatur in der ersten Verweilschleife gebildet und passierte den Außenraum des Rohr-in-Rohr-Reaktors. Im Rohr-in-Rohr-Reaktor gelangte ein kontinuierlicher Strom von wasserfreiem Diazomethan aus dem Innenrohr zum Anhydrid. Die Bildung des Diazoketons wurde in einer zweiten Verweilschleife abgeschlossen, bevor das Gemisch bei 0 °C mit einem Überschuss einer etherischen HCl-Lösung schließlich gequenchet wurde. HCl zerstörte jegliches überschüssiges Diazomethan und reagierte in einer dritten Verweilschleife mit dem Diazoketon unter Bildung des gewünschten  $\alpha$ -Chlorketons **83**. Das reine  $\alpha$ -Chlorketon **83** wurde gesammelt und durch Chromatographie in einer Produktausbeute von 87 % nach der dreistufigen



**Schema 37.** Erzeugung und Verbrauch von wasserfreiem Diazomethan in einem Rohr-in-Rohr-Reaktor.

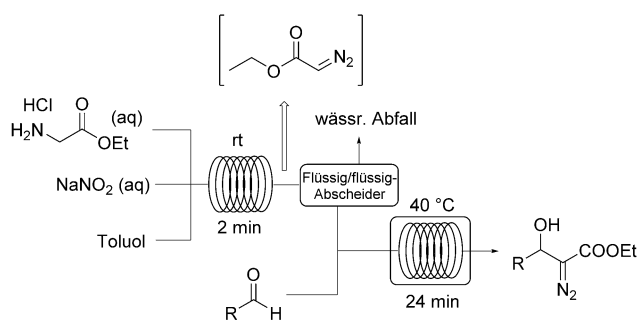
Reaktionsfolge unter kontinuierlichem Durchfluss isoliert. Das System wurde über ca. 4.5 h kontinuierlich betrieben, wodurch 1.84 g des enantiomerenreinen  $\alpha$ -Chlorketons **83** erhalten wurden.<sup>[141]</sup> Ein modifiziertes System ermöglichte die vierstufige Synthese von  $\beta$ -Aminosäuren aus den entsprechenden geschützten  $\alpha$ -Aminosäuren (Schema 37b).<sup>[142]</sup> Eine Wolff-Umlagerung der Diazoketone unter Abfangen der intermediären Ketene mit Wasser lieferte  $\beta$ -Aminosäuren aus  $\alpha$ -Aminosäuren. Die Wolff-Umlagerung wurde entweder in einem Photoreaktor photochemisch durchgeführt oder wurde



alternativ katalysiert durch  $\text{Ag}_2\text{O}$  als Füllung in einem Kartuschenreaktor.<sup>[142]</sup> Es wurde ein zusätzliches Rohr aus gasdurchlässigem Teflon AF-2400 zwischen der zweiten Verweilschleife und dem Photoreaktor eingefügt, um jeglichen Diazomethanüberschuss und außerdem den während der Diazoketonbildung gebildeten Stickstoff zu entfernen (Schema 37b). Das gasdurchlässige Rohr wurde in eine alkoholische Essigsäurelösung eingetaucht, um sofort jegliches hindurchdiffundierendes Diazomethan abzufangen. Die kontinuierliche Durchflussanordnung wurde genutzt, um verschiedene  $\beta$ -Aminosäuren aus den entsprechenden N-geschützten  $\alpha$ -Aminosäuren mit Gesamtausbeuten um 50 % nach Säulenchromatographie herzustellen (Schema 37b).<sup>[142]</sup>

Als weniger explosiver Ersatz für Diazomethan kann bei bestimmten Anwendungen (Trimethylsilyl)diazomethan ( $\text{TMSCHN}_2$ ) eingesetzt werden, und seine Verwendung in kontinuierlichen Durchflussreaktoren wurde von mehreren Gruppen untersucht.<sup>[143]</sup>  $\text{TMSCHN}_2$  ist eine im Handel erhältliche, transportierbare Flüssigkeit, die jedoch aufgrund ihres hohen Preises und ihrer begrenzten Reinheit noch keine generelle und weitverbreitete Akzeptanz als sicherer Ersatzstoff für Diazomethan gefunden hat.

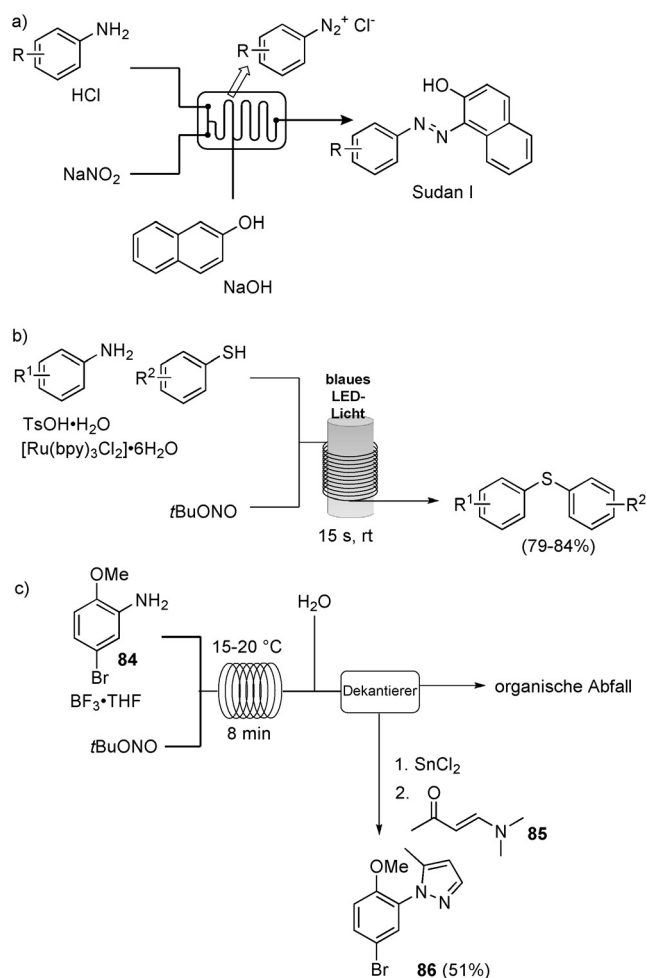
Ähnlich wie Diazomethan ist Ethyldiazoacetat (EDA) ein wichtiges Synthon in der organischen Chemie. Diese Verbindung kann durch Umsetzung von Glycinethylester mit Natriumnitrit in Wasser als Lösungsmittel hergestellt werden. Chemiker von DSM synthetisierten Ethyldiazoacetat in einer Reihe von Corning-Mikroreaktormodulen, in denen eine angesäuerte wässrige Lösung von Glycinethylesterhydrochlorid mit einer wässrigen Lösung von Natriumnitrit gemischt wurde.<sup>[136]</sup> Ethyldiazoacetat wurde sofort nach seiner Bildung in ein organisches Lösungsmittel extrahiert, und die organische Phase wurde kontinuierlich von der wässrigen Phase abgetrennt.<sup>[136]</sup> In ähnlicher Weise extrahierten Kim und Mitarbeiter Ethyldiazoacetat mit Toluol aus der wässrigen Reaktionslösung und verwendeten einen Mikroabscheider mit einer PTFE-Membran zur Abtrennung der organischen Phase.<sup>[144]</sup> Ethyldiazoacetat wurde sofort in kontinuierlichen nachgelagerten Reaktionen eingesetzt, wie der Addition von Aldehyden zur Bildung von  $\alpha$ -Hyoxydiazoverbindungen (Schema 38).<sup>[144]</sup>



**Schema 38.** Erzeugung, Abtrennung und Umsetzung von Ethyldiazoacetat mit verschiedenen Aldehyden innerhalb einer Kaskade.

#### 4.5.3. Diazoniumverbindungen

Mit Diazoniumsalzen verbundene Schwierigkeiten ergeben sich vorwiegend aus der thermischen Instabilität von Diazonium-Zwischenprodukten und der Entwicklung großer Mengen an Stickstoffgas bei vielen ihrer Umwandlungen (z.B. Sandmeyer-Reaktionen oder verwandte Reaktionen). Die Verwendung von Diazoniumsalzen in der Industrie unterliegt daher generell strengen Sicherheitsvorkehrungen. Die Bildung von Diazoniumsalzen und ihre nachfolgende In-situ-Umwandlung in Mikroreaktoren wurden erstmals 2002 von de Mello und Mitarbeitern beschrieben.<sup>[145]</sup> Ein Zustrom von Anilin und  $\text{HCl}$  wurde mit einem Natriumnitrit-Zustrom in einem Nanochip mit einem Gesamtinnenvolumen von 2.55  $\mu\text{L}$  zusammengeführt. In einer ersten integrierten Verweileinheit wurde das Diazoniumchlorid gebildet, das in einer zweiten Verweileinheit sofort mit einer Lösung von  $\beta$ -Naphthol und Natriumhydroxid unter Bildung des Azofarbstoffs Sudan I reagierte (Schema 39a).<sup>[145,146]</sup> In einer nachfolgenden Arbeit verwendete die Gruppe Isoamylnitrit, um in einer modifizierten Sandmeyer-Reaktion unter nichtwässrigen Bedingungen Arylchloride aus Anilinen zu synthetisieren.<sup>[147]</sup> Die Online-Raman-Spektroskopie ermöglichte den Nachweis

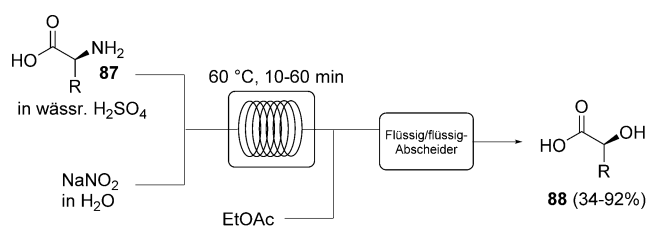


**Schema 39.** In-situ-Diazotierung und Reaktionen im kontinuierlichen Durchfluss.

des Verschwindens des Anilins und die dynamische Optimierung der Reaktionsbedingungen.<sup>[147]</sup> Ähnliche Reaktorausführungen wurden von anderen Gruppen für Reaktionen genutzt, die mit der Bildung von Aryldiazoniumsalzen als Zwischenprodukte einhergehen, darunter Sandmeyer-Reaktionen,<sup>[148]</sup> Meerwein-Arylierung<sup>[149]</sup> und Heck-Reaktionen.<sup>[150]</sup> Ein besonders interessantes Beispiel ist die kontinuierliche Durchflusssynthese von Arylsulfiden über eine photokatalytische Stadler-Ziegler-Reaktion.<sup>[151]</sup> Eine Lösung des Anilins, eines Thiois und des Photokatalysators [Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O] wurde mit einer Lösung von *tert*-Butylnitrit zusammengeführt. Danach passierte das Gemisch einen Kapillarmikroreaktor, der mit blauem LED-Licht bestrahlt wurde (Schema 39b). In dem 460-μL-Photoreaktor war nur eine Verweilzeit von 15 s erforderlich, um vollständige Umsetzungen zu erzielen, und es konnten bis zu ca. 14 mmol h<sup>-1</sup> Produkt in einer Ausbeute um 80 % isoliert werden.<sup>[151]</sup>

Chemiker bei Pfizer veröffentlichten eine vierstufige Synthese eines *N*-Arylpyrazols.<sup>[152]</sup> *N*-Arylpyrazol- oder *N*-Alkylpyrazol-Einheiten liegen in mehreren Blockbuster-Wirkstoffen vor, zu denen Celecoxib, Rimonabant, Sildenafil und der vor kurzem zugelassene Wirkstoff Crizotinib zur Behandlung von Lungenkrebs gehören. Die Synthese bei Pfizer begann mit der Diazotierung des Anilins **84** durch Zusammenführung eines Anilin/BF<sub>3</sub>·THF-Gemischs mit *tert*-Butylnitrit (Schema 39c). Die Bildung des Diazoniumfluorborats war nach einer Verweilzeit von 8 min in einem 400-mL-Pfropfenströmungsreaktor aus PTFE abgeschlossen. Um jegliche Verunreinigungen und überschüssiges *tert*-Butylnitrit aus dem Diazotierungsschritt zu entfernen, wurde das ausfließende Reaktionsgemisch mit einem Wasserstrom gemischt, und das zweiphasige Gemisch strömte zur Phasentrennung in einen Dekantierer mit Steigröhrchen aus Glas. Die organische Phase wurde als Abfallstrom kontinuierlich abgezogen, während die wässrige Phase in einen diskontinuierlich betriebenen Reaktionsbehälter mit SnCl<sub>2</sub> geführt wurde. Die Reduktion mit Zinn(II)-chlorid lieferte das entsprechende Hydrazin, das wiederum in einer anschließenden Eintopfreaktion mit dem Ketoenamin **85** unter Bildung des gewünschten *N*-Arylpyrazols **86** reagierte.<sup>[152]</sup> Nach einer Verweilzeit von ca. 3 min in der Reaktionsrohrschlange aus PTFE begann das Diazoniumsalz aus dem Gemisch auszukristallisieren. Dennoch berichteten die Autoren über einen kontinuierlichen Betrieb über etwa 8 h ohne Druckaufbau durch Feststoffagglomeration, sodass Kilogramm-Mengen des gewünschten Stoffs synthetisiert wurden.<sup>[152]</sup>

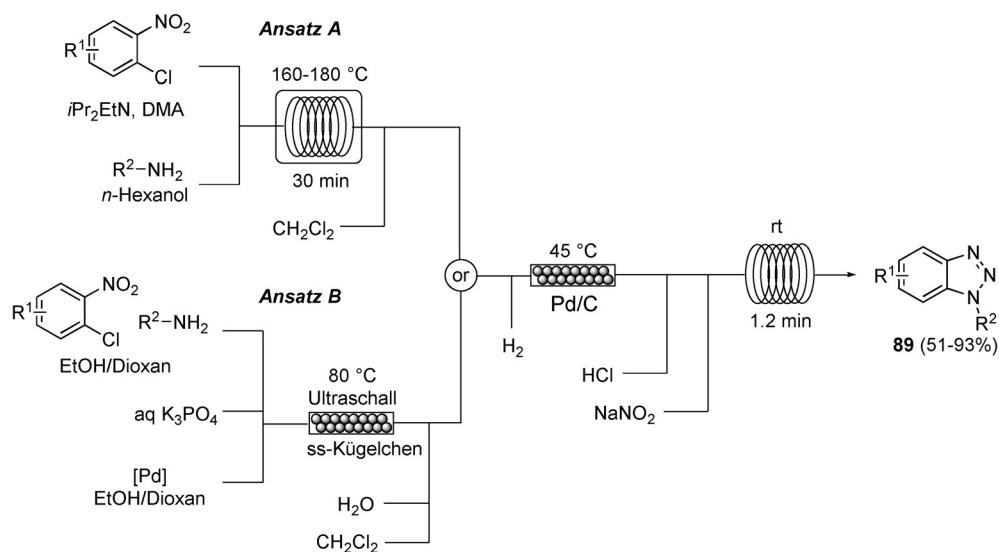
Ley und Mitarbeiter beschrieben eine wirksame stereoselektive Synthese



Schema 40. Durchflussdiazotierung mit mehreren Extraktionen.

von  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren (**88**) aus den entsprechenden natürlich vorkommenden  $\alpha$ -Aminosäuren (Schema 40).<sup>[153]</sup> Eine Lösung der Aminosäure **87** in wässriger Schwefelsäure und eine wässrige Natriumnitritlösung wurden in den Durchflussreaktor eingebracht. Bei einer Reaktionstemperatur von 60 °C war die Diazotierung nach 10–60 min beendet, bevor die Hydroxycarbonsäure durch mehrere automatisierte kontinuierliche Extraktionen isoliert wurde. Die reinen (*R*)-Hydroxycarbonsäuren wurden nach Trocknen und Einengen der organischen Phase in Ausbeuten um 90 % erhalten. Mit Valin als Substrat wurde die Umsetzung im 20-g-Maßstab über einen Zeitraum von 24 h ohne manuellen Eingriff durchgeführt.<sup>[153]</sup> Das sich aus diesem Prozess ableitende *R*-Enantiomer von Hydroxyvalin wurde als Ausgangsstoff für Leys Totalsynthese von (–)-Enniatin B genutzt.<sup>[154]</sup>

Eine mehrstufige kontinuierliche Durchflusssynthese von 1-substituierten Benzotriazolen (**89**), die von Chlornitrobenzolen und Aminen ausgeht, wurde von Buchwald und Chen entwickelt.<sup>[155]</sup> Die Reaktionsfolge begann mit einer C-N-Bindungsbildung von Chlornitrobenzolen mit Aminen (Schema 41). In Abhängigkeit von den elektronischen Eigenschaften des Chlornitrobenzols wurde die Bildung der C-N-Bindung entweder durch nukleophile aromatische Substitution in einem Hochtemperatur-Rohrschlangenreaktor oder durch Pd-katalysierte C-N-Kreuzkupplung einer zweiphasigen Lösung von Substrat, Base und Palladium-Katalysator in einem mit Edelstahlkugeln gefüllten Festbettreaktor bei



Schema 41. Mehrstufige Synthese von 1-substituierten Benzotriazolen.

80 °C erreicht. In beiden Fällen wurde die Lösung direkt mit H<sub>2</sub>-Gas gemischt, und die resultierende gas/flüssig-segmentierte Strömung passierte einen Pd/C-Festbettreaktor (Schema 41). Danach wurde der Reaktionsstrom mit wässriger HCl-Lösung und wässriger NaNO<sub>2</sub>-Lösung zusammengeführt, um die Diazotierung des Amins und die Cyclisierung zum substituierten Benzotriazol zu vollziehen. Die Reinigung des Rohgemischs durch Säulenchromatographie lieferte die gewünschten Produkte in Ausbeuten von 51–93 %.<sup>[155]</sup>

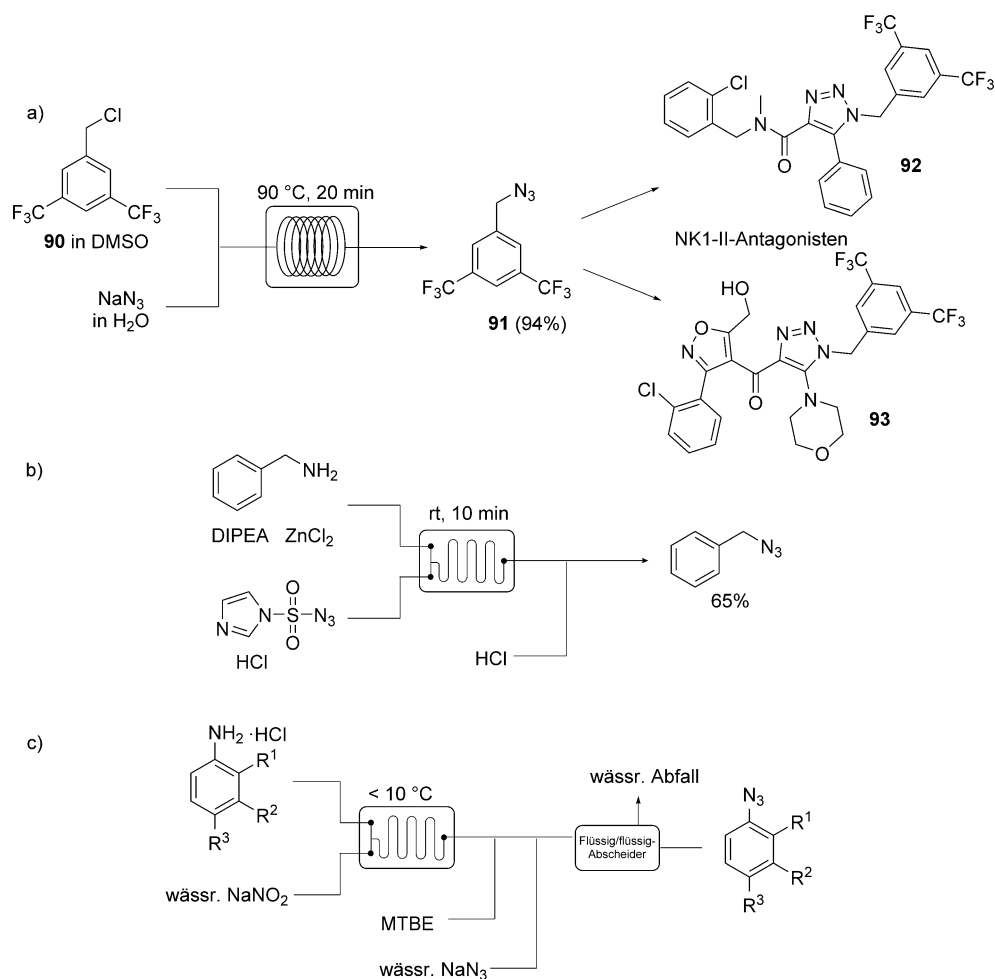
#### 4.5.4. Stickstoffwasserstoffsäure, Azide

Azide gehören zu den reaktivsten organischen Gruppen, und ihre Bildung erfordert gewöhnlich stark toxische und explosive Reagentien. Insbesondere Stickstoffwasserstoffsäure (HN<sub>3</sub>) selbst ist eine sehr flüchtige (Siedepunkt: 37 °C), explosive und toxische Verbindung (vergleichbar mit HCN). Demzufolge hat HN<sub>3</sub> in heutigen Laboratorien eine relativ geringe Bedeutung als Reagens, und äußerste Sorgfalt ist immer dann erforderlich, wenn bei einer Reaktion die Bildung von HN<sub>3</sub> erwartet wird. Es ist nicht überraschend, dass in den letzten Jahren zahlreiche kontinuierliche Durchflussverfahren mit Aziden beschrieben wurden. Im Gegensatz zu einem herkömmlichen diskontinuierlichen Reaktor kann ein Durchflussreaktor weitgehend flüssigkeitsgefüllt betrieben werden, wodurch potenziell explosiver Dampfdruck vermieden wird. In Verbindung mit den kleinen Innenvolumina von Durchflussreaktoren ermöglicht das Reaktionen mit Aziden/HN<sub>3</sub> relativ sicher und bei Temperaturen, die in üblichen diskontinuierlich betriebenen Behältern nicht realisierbar wären, durchzuführen.

Chemiker von Eli Lilly benötigten große Mengen des Azids **91** für die Synthese der Triazole **92** und **93**, Verbindungen mit starker Wirkung als NK1-Antagonisten (Schema 42a).<sup>[156]</sup> Die anfänglichen diskontinuierlichen Reaktionen wurden mit dem Benzylchlorid **90** und NaN<sub>3</sub> in einem zweiphasigen DMSO/H<sub>2</sub>O-Gemisch durchgeführt. Die Umsetzung war bei 40 °C unter optimierten Bedingungen in einem gut gerührten diskontinuierlichen Reak-

tor innerhalb von 3 h abgeschlossen. Allerdings zeigten sich Einschränkungen beim Stoffübergang, als die Reaktion im 250-mL-Maßstab in einem üblichen mechanisch gerührten Glasreaktor vollzogen wurde. Danach wurden die Reaktionsbedingungen modifiziert, um eine kontinuierliche Durchflusssynthese des gewünschten Azids zu ermöglichen. In einem 20-mL-Edelstahlrohrreaktor mit einem Innendurchmesser von ca. 0.6 mm konnte die Umsetzung bei einer Reaktionstemperatur von 90 °C durchgeführt werden, wodurch sich die Reaktionszeit auf 20 min verringerte. 25 g des Benzylchlorids **90** wurden innerhalb einer Betriebszeit von 3 h in das Azid umgewandelt (94 % Ausbeute).<sup>[156]</sup>

Die Bildung von Benzylazid aus Benzylamin unter Verwendung von Imidazol-1-sulfonylazidhydrochlorid als Diazotransfer-Reagens wurde durch Rutjes und Mitarbeiter beschrieben.<sup>[157]</sup> Erste Optimierungsreaktionen wurden in einem 92-µL-Glasmikroreaktor mit zwei integrierten Mischern und einer Verweileinheit durchgeführt (Schema 42b). Eine Lösung von Benzylamin, Diisopropylamin (DIPEA) und ZnCl<sub>2</sub> wurde mit einer zweiten Lösung von Imidazol-1-sulfonylazidhydrochlorid zusammengeführt. Nachdem das Gemisch die Verweileinheit passiert hatte, wurde es in einem zweiten Mischer mit einer Lösung von HCl in Ethylacetat



Schema 42. Kontinuierliche Durchflusssynthese von Aziden.



gequencht. In dem Mikroreaktor wurden 60 multivariate Optimierungsexperimente durchgeführt, wobei nur 400 mg Benzylamin verbraucht wurden. Die optimierten Bedingungen wurden anschließend angewendet, um in einem 20-mL-Edelstahlreaktor 1.4 g Benzylamin zu verarbeiten.<sup>[157]</sup>

Forscher bei Aldrich setzten ein kontinuierliches Verfahren zur Synthese von aromatischen Aziden ausgehend von den entsprechenden Anilinen ein (Schema 42c).<sup>[158]</sup> Zuerst wurde das Diazoniumsalz in einem Glasmikroreaktor aus den wässrigen Zuströmen von Anilinhydrochlorid und Natriumnitrit generiert. Danach wurden ein organisches Lösungsmittel und wässrige Natriumazidlösung eingebracht, um das Diazoniumsalz in das Azid umzuwandeln. Der behandelte Strom wurde schließlich gesammelt, und die organische Phase wurde abgetrennt. Die organische Phase enthielt die Azide in einer Reinheit von > 95 % in Konzentrationen von etwa 0.5 M. Typischerweise wurde ein Durchlauf über 5–6 h vollzogen, wobei 100–200 g des Azids gebildet wurden.<sup>[158]</sup>

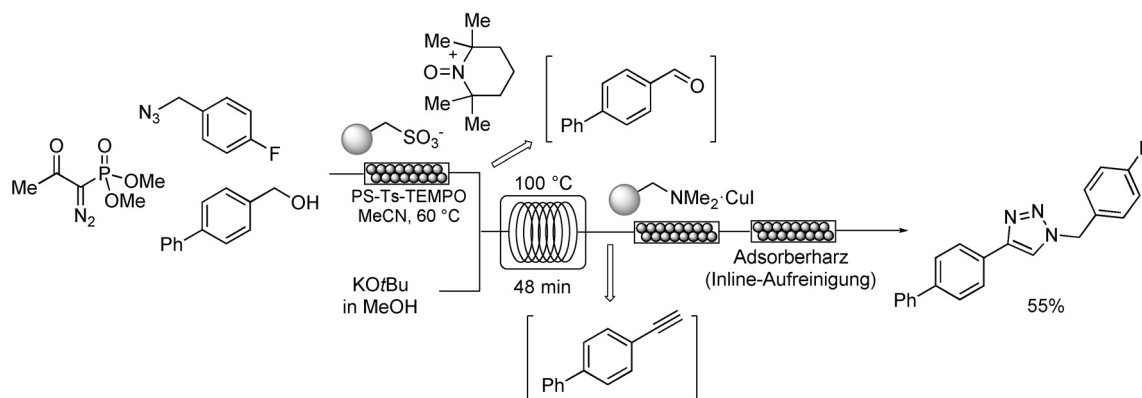
Azide sind die Schlüsselintermediate bei der Synthese von Triazolen über die kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC). Verschiedene Verfahren zur Durchführung der CuAAC in Mikroreaktoren wurden veröffentlicht, bei den meisten davon werden immobilisierte Kupfer(I)-Quellen verwendet.<sup>[159]</sup> Ein beeindruckendes Beispiel einer mehrstufigen Synthese von 1,2,3-Triazolen wurde von Ley und Mitarbeitern präsentiert.<sup>[160]</sup> Ausgehend von Aldehyden oder Alkoholen konnte die Gruppe durch eine kontinuierliche Abfolge von Umsetzung und Reinigung Triazole synthetisieren. Aldehyde wurden innerhalb einer Verweilzeit von 30 min bei 100 °C in einem 10-mL-Rohrreaktor aus PFA mit dem Bestmann-Ohira-Reagens in die homologen Alkine überführt. Die Herstellung der Alkine war dann mit einer In-situ-Erzeugung der Aldehyde aus den entsprechenden Alkoholen gekoppelt und außerdem mit der nachfolgenden direkten Umwandlung der Alkine in Triazole durch Addition von Benzylazid (Schema 43).<sup>[160]</sup> Der behandelte Strom wurde einer Inline-Reinigung in einer Reihe von Adsorberkartuschen unterzogen (Schema 43). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, die Kristallisation lieferte das gewünschte 1,2,3-Triazol in einer Gesamtausbeute von 55 %.<sup>[160]</sup>

Trotz der attraktiven Vorteile von katalytischen Festbettreaktoren, wie einfache Abtrennung des Katalysators,

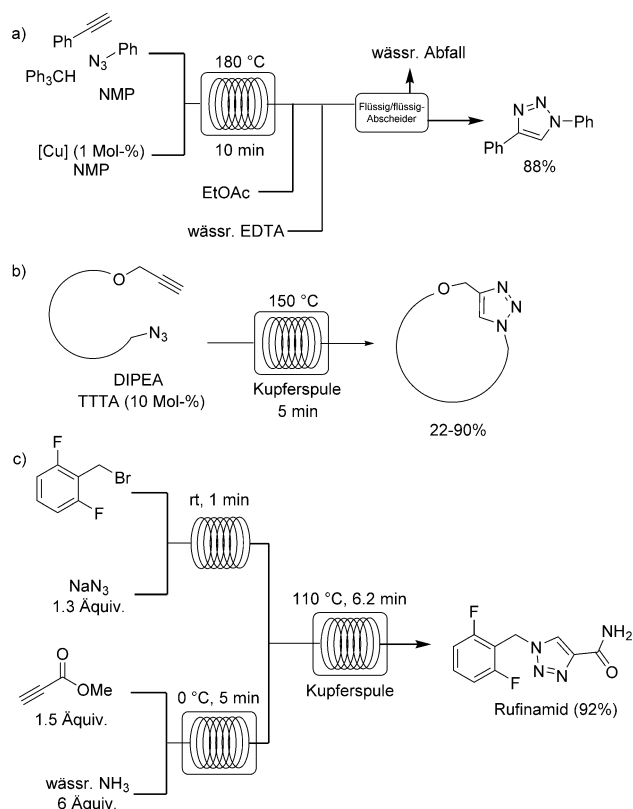
gibt es klare Anhaltspunkte dafür, dass die CuAAC mit einer homogenen Cu(I)-Spezies im Katalysezyklus verbunden ist und somit Kupfer allmählich aus dem Katalysatorbett herausgelöst wird.<sup>[161]</sup> Das Kupfer kann mittels Kartuschen mit immobilisierten Metalladsorboren inline aus dem Reaktionsstrom entfernt werden.<sup>[159–161]</sup> Das ist eine wirksame Reinigungstechnik, die Adsorberkartuschen müssen jedoch regelmäßig ausgetauscht werden, wodurch das Durchflussverfahren unterbrochen wird. Deshalb wird oft die CuAAC mit homogenen Kupfer-Katalysatoren bevorzugt. Hessel und Mitarbeiter untersuchten eingehend die CuAAC unter High-T/p-Bedingungen.<sup>[25,162]</sup> Mit  $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$  als Katalysator konnten für die Reaktion von Phenylazid mit Phenylacetylen in einem Rohrreaktor aus PFA bei 180 °C nach einer Verweilzeit von 10 min mit nur 1 Mol-% Katalysator hervorragende Ausbeuten erzielt werden (88 % Ausbeute).<sup>[162]</sup> Das Reaktionsgemisch wurde inline mit Ethylacetat und einer wässrigen EDTA-Lösung gequencht, danach wurden die zwei Phasen in einem Flüssig/flüssig-Membranabscheider getrennt (Schema 44a). Durch Extraktion mit EDTA wurde der Kupfergehalt in der organischen Phase nach nur einem Extraktionsschritt auf 159 ppm gesenkt.

Ein interessantes Verfahren zur Durchführung der CuAAC wurde von Bogdan und Sach vorgestellt.<sup>[163]</sup> Die CuAAC wurde im Durchflussbetrieb unter Verwendung einer Kupferrohrschlange als Reaktor durchgeführt.<sup>[163,164]</sup> Insbesondere wurden erfolgreiche Cycloadditionen ohne eine zusätzliche Kupferquelle bei Temperaturen von ca. 150 °C mit DMF/H<sub>2</sub>O-Gemischen als Lösungsmittel vollzogen. Unter Anwendung dieses Verfahrens wurden unterschiedlichste triazolhaltige Makrocyclen, die aus 12- bis 31-gliedrigen Ringen bestanden, nach einer Verweilzeit von 5–10 min in guten bis hervorragenden Ausbeuten (22–90 %) synthetisiert (Schema 44b).<sup>[164]</sup> Das in der Kupferrohrschlange erzielte hohe Makrocyclus/Dimer-Verhältnis wurde auf einen „Pseudoverdünnungseffekt“ infolge der großen Kupferoberfläche zurückgeführt.<sup>[164]</sup>

Mittels einer Kupferrohrschlange realisierte Jamison die Totalsynthese von Rufinamid unter kontinuierlichem Durchfluss, ausgehend von einem difluorsubstituierten Benzylbromid, Natriumazid und Methylpropiolat (Schema 44c, vgl. Schema 2a).<sup>[26]</sup> Difluorbenzylazid wurde aus dem entsprechenden Difluorbenzylbromid und Natriumazid herge-



**Schema 43.** Mehrstufige Durchflusssynthese von 1,2,3-Triazolen.



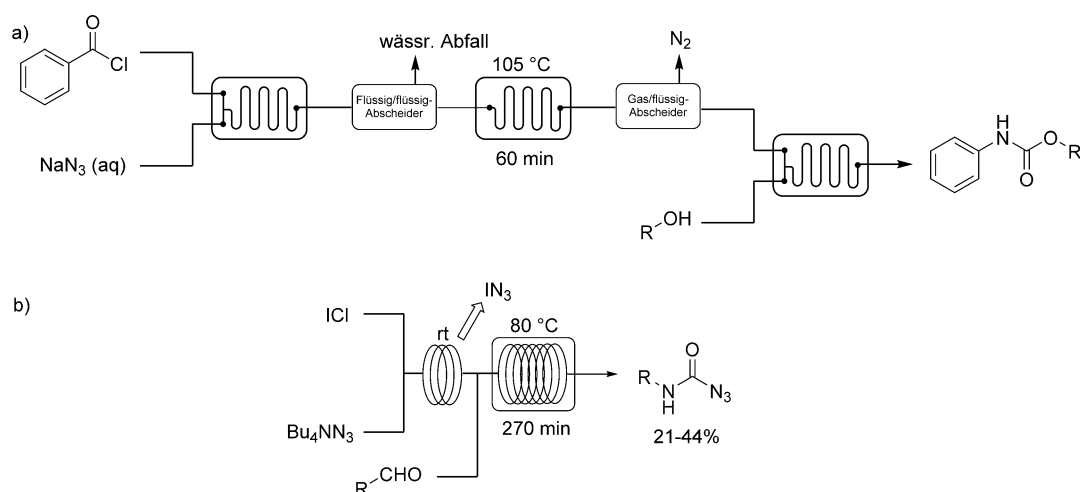
**Schema 44.** Kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloadditionen. TTTA = Tris-((1-*tert*-butyl-1*H*-1,2,3-triazolyl)methyl)amin.

stellt, während anderweitig teures und instabiles Propiolamid aus Methylpropiolat und wässriger Ammoniaklösung gebildet wurde. Die beiden Zuströme wurden zusammengeführt, und der vereinigte Strom passierte bei 110 °C eine Kupferrohrschlange. Die durchschnittliche Gesamtverweilzeit betrug 11 min, und Rufinamid wurde in einer Gesamtausbeute von 92 % erhalten.<sup>[26]</sup>

Jensen und Mitarbeiter integrierten die Synthese von Acylaziden, die Curtius-Umlagerung und das anschließende Quenchen in einem mehrstufigen Durchflussmikroreaktor-system (Schema 45a).<sup>[165]</sup> Dem ersten Schritt, der Reaktion von wässriger Natriumazidlösung mit Benzoylchlorid in Toluol unter Phasentransferbedingungen unter Bildung des organischen Azids, folgte direkt eine kontinuierliche Trennung der wässrigen und organischen Phase in einem Membran-Mikroabscheider. Die Bildung der Isocyanate aus den Acylaziden im zweiten Reaktionsschritt wurde durch Erhitzen des Azids auf 105 °C über 60 min in einem üblichen Mikroreaktor oder alternativ in einem Festbettreaktor mit einer festen Säure als Katalysator vollzogen. Der freigesetzte Stickstoff wurde in einem zweiten Abscheider entfernt, und durch Mischen des erzeugten Isocyanats mit einem Alkohol in einem dritten Mikroreaktor wurde schließlich das Carbamat gebildet. Bei Durchflüssen der wässrigen und organischen Reagentien von 1  $\mu\text{L min}^{-1}$  betrug die Produktivität des Mikroreaktors etwa 80–120 mg pro Tag (Schema 45a).<sup>[165]</sup> Auch wenn die Produktivität gering ist, könnte der Reaktor tagelang ununterbrochen betrieben werden, um präparativ relevante Mengen herzustellen.

Dagegen synthetisierten Wirth und Brandt Carbamoylazide, indem sie von aromatischen Aldehyden und  $\text{IN}_3$  ausgingen (Schema 45b).<sup>[166]</sup>  $\text{IN}_3$  wurde in einem Mikroreaktor aus einem Iodchlorid-Strom und einer Lösung von Tetrabutylammoniumazid ( $\text{Bu}_4\text{NN}_3$ ) in situ erzeugt. Danach wurde in den Reagentsstrom ein Aldehyd eingeleitet. Die zusammengeführten Ströme passierten ein beheiztes Kapillarrohr mit einem Innenvolumen von 196  $\mu\text{L}$ . Das als Zwischenprodukt gebildete Acylazid lagerte sich in einer Curtius-Umlagerung zu dem entsprechenden Isocyanat um. Schließlich wurden durch eine Reaktion mit überschüssigem  $\text{Bu}_4\text{NN}_3$  stabile Carbamoylazide erhalten.<sup>[166]</sup>

Ähnlich wie Triazole können Tetrazole durch eine 1,3-dipolare Huisgen-Cycloaddition von Aziden an Nitrile synthetisiert werden. Das Interesse an der Tetrazol-Chemie ist in den vergangenen Jahren zusehends gewachsen, vor allem wegen der Rolle der Tetrazol-Einheit als metabolisch stabiler



**Schema 45.** Synthese und Umlagerung von Acylaziden.

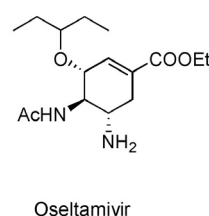
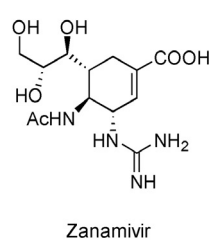
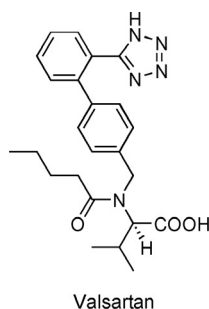
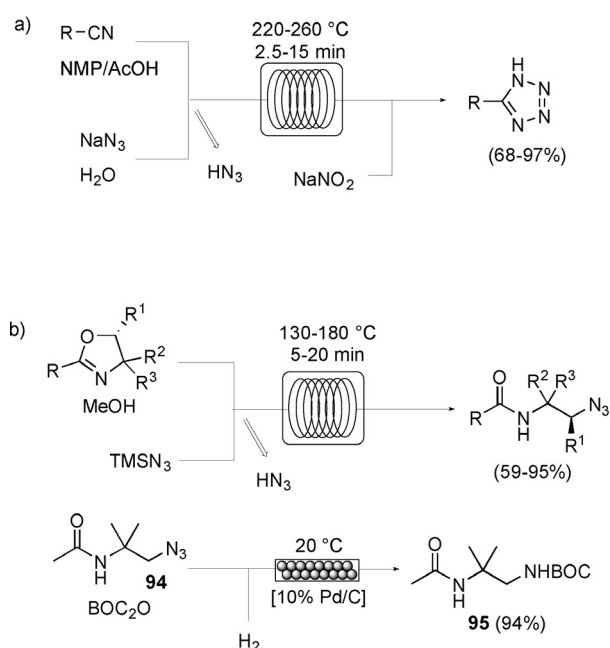
Ersatz für die Carbonsäure-Funktionalität in pharmazeutischen Wirkstoffen. Vor allem ist das Biphenyl-Tetrazol-Motiv ein entscheidendes Strukturelement bei Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, darunter Losartan, Valsartan, Candesartan, Irbesartan und Olmesartan. 2010 wurde ein kontinuierliches Hochtemperatur-Durchflussverfahren für die 1,3-dipolare Cycloaddition von Stickstoffwasserstoffsäure an Nitrile veröffentlicht.<sup>[167]</sup> Die flüchtige und explosive Stickstoffwasserstoffsäure wurde durch Mischen von wässriger Natriumazidlösung und Essigsäure in einem geeigneten Mischer in situ erzeugt und danach durch Addition an Nitrile in einem nachfolgenden beheizten Rohrreaktor verbraucht (Schema 46a).<sup>[167]</sup> Der Strom nach der Umsetzung wurde in

18.9 g h<sup>-1</sup> 5-Phenyltetrazol erreicht (89 % Ausbeute).<sup>[167]</sup> Ein ähnliches High-T/p-Verfahren für die Synthese von Tetrazolen wurde durch die Gruppe von Jamison beschrieben.<sup>[168]</sup>

Eine vergleichbare Strategie wurde bei der Synthese von *N*-(2-Azidoethyl)acylamiden aus Oxazolinen verfolgt (Schema 46b).<sup>[169]</sup> Die Ringöffnung von Oxazolinen mit einem anorganischen Azid ist ein Schlüsselschritt in der Herstellung von Neuraminsäure-Analoga, wie den Neuraminidase-Hemmern Zanamivir und Oseltamivir. Stickstoffwasserstoffsäure wurde aus einem Zustrom von unverdünntem Trimethylsilylazid (TMSN<sub>3</sub>) und einem zweiten Zustrom des Substrats in MeOH erzeugt. Durch Solvolyse von TMSN<sub>3</sub> mit MeOH wurde Stickstoffwasserstoffsäure gebildet, und die anschlie-

ßende S<sub>N</sub>2-Ringöffnung der Oxazoline mit Stickstoffwasserstoffsäure lieferte die gewünschten *N*-(2-Azidoethyl)acylamide. Die Autoren koppelten die Reaktion mit einer direkten Hydrierung der Azide unter Bildung der selektiv monoacylierten Diamine. Um die Wanderung der *N*-Acetyl-Gruppe nach der Hydrierung zu verhindern, wurde das Azid **94** mit Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc<sub>2</sub>O) gemischt, um die neu gebildete Aminogruppe durch Bildung des Boc-geschützten *N*-(2-Aminoethyl)acylamids **95** abzuschirmen (Schema 46b).<sup>[169]</sup>

Ein Hochtemperaturverfahren zur kontinuierlichen Durchflussthermolysen von Azidoacrylaten zur Synthese von Indolen veröffentlichte die Gruppe von Seeberger (Schema 47).<sup>[170]</sup> Die Umsetzung war bei 220 °C in einem 2-mL-Edelstahlreaktor nach Verweilzeiten von nur 12 s abgeschlossen. Zur Herstellung des Pyrrols **96**, einer Vorstufe eines D-Aminosäureoxidase(DAAO)-Hemmers, wurde die Reaktion über 21 min ablaufen gelassen, wodurch 8.5 g des gewünschten Stoffes gebildet wurden.<sup>[170]</sup> In ähnlicher Weise wurde die Photolyse von Arylaziden in Gegenwart von Wasser unter Bildung von 3*H*-Azepinonen beschrieben.<sup>[171]</sup>



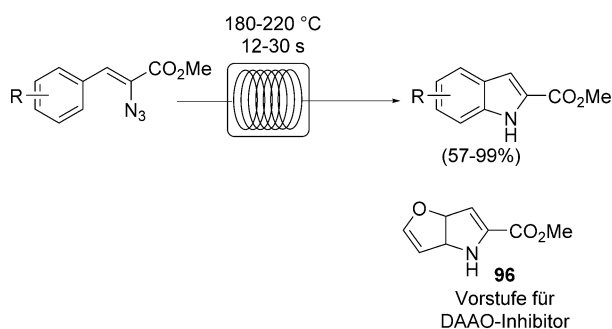
**Schema 46.** Kontinuierliche Durchflussreaktionen mit in situ erzeugter Stickstoffwasserstoffsäure.

einem Wärmetauscher thermisch gequench, und nicht verbrauchte Stickstoffwasserstoffsäure wurde im ausfließenden Produktstrom sofort mit wässriger  $NaNO_2$ -Lösung zerstört. Die Cycloadditionen wurden normalerweise bei Temperaturen von 220 °C vollzogen, bei Verweilzeiten um 10 min wurden vollständige Umsetzungen erzielt. Mit Benzonitril als Modells substrat konnte die 1,3-dipolare Cycloaddition jedoch bei einer Reaktionstemperatur von 260 °C sicher durchgeführt werden, wodurch die Reaktionszeit – ohne Beeinträchtigung der Produktreinheit oder der isolierten Ausbeute – auf nur 2.5 min herabgesetzt wurde. Beim Einsatz eines Rohrreaktors (ca. 10 mL) wurden eine Produktivität von

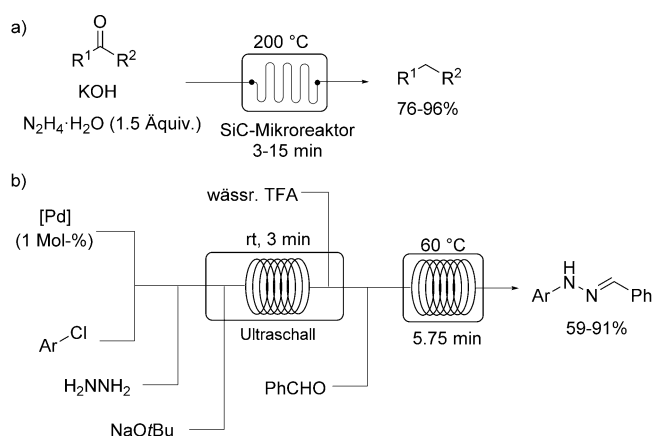
#### 4.5.5. Hydrazin

Die hohe Toxizität von Hydrazin ( $N_2H_4$ ), zusammen mit der hohen Verbrennungswärme und Korrosivität, führt dazu, dass die Verwendung in großem Maßstab problematisch ist. Allerdings ist Hydrazin ein leicht verfügbares, starkes bifunktionelles Nukleophil und Reduktionsmittel. Es kondensiert mit verschiedenen bifunktionellen Elektrophilen, wobei nützliche Heterocyclen wie Indole, Pyrazole und Triazole gebildet werden, die Schlüsselbausteine für die Herstellung eines breiten Spektrums von Pharmazeutika sind. Jensen und Mitarbeiter nutzten einen 470- $\mu$ L-Mikroreaktor aus Siliciumcarbid (SiC), um eine Wolff-Kishner-Reduktion durch-





**Schema 47.** Thermolyse von organischen Tetrazolen und Aziden.



**Schema 48.** Hydrazin als Reagens in kontinuierlichen Durchflussreaktionen.

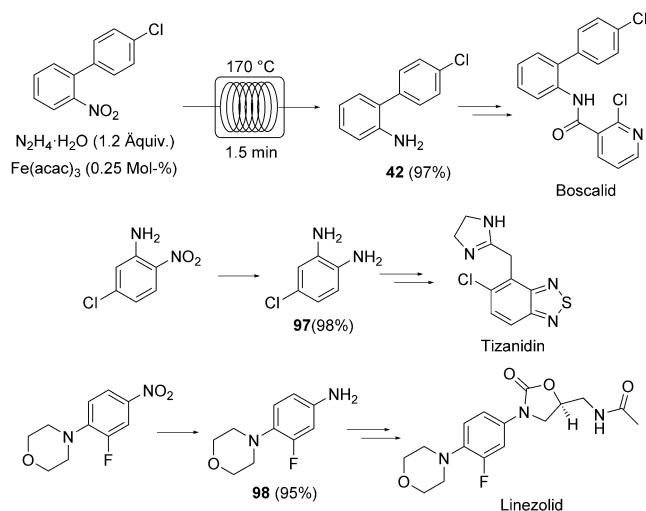
zuführen (Schema 48a).<sup>[172]</sup> Siliciumcarbid ist ein weitgehend korrosionsbeständiges Material, das außerdem eine ausgezeichnete Wärmebeständigkeit und Wärmeleitfähigkeit aufweist. Die Reaktionen wurden bei 200 °C mit nur 1.5 Äquiv. Hydrazinhydrat und 3 Äquiv. KOH durchgeführt. Eine Verweilzeit von 3–15 min genügte, um die Carbonyl-Funktionalität verschiedener Ketone in die Methylengruppe umzuwandeln (83–96 % Ausbeute). So wurden beispielsweise bei der Umsetzung von Benzophenon eine tägliche Produktivität von 15.1 g und eine hervorragende Raum-Zeit-Ausbeute von 61.9 kg L<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> erzielt. Die im Mikroreaktor benötigte Reaktionszeit ist gegenüber den üblichen Reaktionszeiten in herkömmlichen diskontinuierlichen Reaktoren um etwa zwei Zehnerpotenzen kleiner. Diese außergewöhnliche Produktivität ist möglich aufgrund der Kombination von hoher physikalischer und chemischer Stabilität des Reaktormaterials neben dem nicht vorhandenen Reaktordampfraum in dem unter Druck stehenden System.<sup>[172]</sup>

Eine direkte palladiumkatalysierte C-N-Kreuzkupplung von Arylchloriden mit Hydrazin wurde durch die Gruppe von Buchwald entwickelt (Schema 48b).<sup>[173]</sup> So wurden Lösungen von Präkatalysator, Arylchlorid, Hydrazin und Base nacheinander zugemischt und bei Raumtemperatur in eine erste Verweileinheit eingeleitet. Die Verweileinheit wurde in ein Ultraschallbad eingetaucht, um ein Zusetzen infolge der

Abscheidung von Natriumchlorid während der Kupplungsreaktion zu verhindern. Nach Verlassen der Verweileinheit wurde das Gemisch mit einem Strom von wässriger TFA-Lösung vereinigt, um Natriumchlorid zu lösen und eine nachfolgende Hydrazonbildung zu katalysieren. Das Reaktionsgemisch wurde schließlich inline mit einem Benzaldehyd zusammengeführt und durchlief bei 60 °C eine zweite Verweileinheit. Die anschließende Aufarbeitung und Reinigung führten zu den gewünschten Hydrazonen in einer Ausbeute von 59–95 %. In ähnlicher Weise lieferte eine Cyclokondensation mit  $\beta$ -Diketonen (anstatt Aldehyden) direkt 1-Arylpyrazole in guten Ausbeuten (> 69 %).<sup>[173]</sup>

Die kontinuierliche Durchflusssynthese von 1*H*-Pyrazolen aus Hydrazinmonohydrat und 1,3-Diketonen wurde durch Haswell und Mitarbeitern beschrieben.<sup>[174]</sup>

Unter Verwendung eines Mikrowellenreaktors als geeignetes Instrument für Screening und Optimierung von Reaktionen in kleinem Maßstab wurde eine selektive eisenkatalysierte Reduktion von Nitroarenen zu Anilinen mit Hydrazinhydrat als stöchiometrisches Reduktionsmittel entwickelt.<sup>[175]</sup> Die Reaktion führte zu im Wesentlichen quantitativen Umsetzungen und Ausbeuten nach einer Reaktionszeit von 2–8 min bei 150 °C mit nur 0.25 Mol-% Fe(acac)<sub>3</sub> als Präkatalysator und einem 20-proz. Überschuss an N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O. Aus Fe(acac)<sub>3</sub> wurden durch Reduktion mit Hydrazin in situ Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanokristalle gebildet. Die hochaktiven Nanokristalle katalysierten danach die selektive Reduktion der Nitrogruppe. Anschließend wurde die Reaktion erfolgreich auf ein kontinuierliches Durchflussformat übertragen. Mit Nitrobenzol als Modells substrat war die Umsetzung in einem 20-mL-Edelstahlreaktor bei 150 °C nach 1.5 min abgeschlossen. Wichtig ist, dass der in situ gebildete kolloidale Fe-Nanokatalysator während der Durchflusssynthese in Lösung blieb, sich aber wenige Minuten, nachdem die Reaktionslösung den Gegendruckregler verlassen hatte, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanokristalle zu aggregieren und abzuscheiden begannen. Eine einfache Filtration des behandelten Gemischs zur Abtrennung von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> und eine anschließende Filtration durch einen Kieselgelpfropfen zur Entfernung von überschüssigem Hydrazin und Wasser lieferten nach Verdampfen des Lösungsmittels die Anilin-Produkte in hervorragenden Ausbeuten und Reinheiten. Das Durchflussverfahren wurde danach zur Herstellung von 4-Chlor-2'-aminobiphenyl (**42**) als Zwischenprodukt in der Synthese von Boscalid durch selektive Reduktion der entsprechenden Nitroverbindung eingesetzt (Schema 49; siehe auch Schema 12a zur selektiven Hydrierung mit H<sub>2</sub>). Bei einer Reaktionstemperatur von 170 °C konnten innerhalb einer Betriebszeit von 7–8 min 7.9 g des reinen Anilin-Produkts hergestellt werden (97 % Ausbeute).<sup>[175]</sup> Unter Anwendung des gleichen Verfahrens wurden die Aniline **97** und **98** – Zwischenprodukte in der Synthese von Tizanidin und Linezolid – aus den entsprechenden Nitroarenen synthetisiert (Schema 49). In beiden Fällen wurden für die gewünschte Aminoverbindung eine hervorragende Ausbeute und Selektivität erzielt. In einer nachfolgenden Arbeit wurden die Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanokristalle auf basischem Aluminiumoxid immobilisiert und in eine Kartusche gefüllt. Die Katalysator-Kartusche konnte für die Reduktion von Nitroverbindungen mit Hydrazin unter kontinuierlichem Durchfluss genutzt werden,



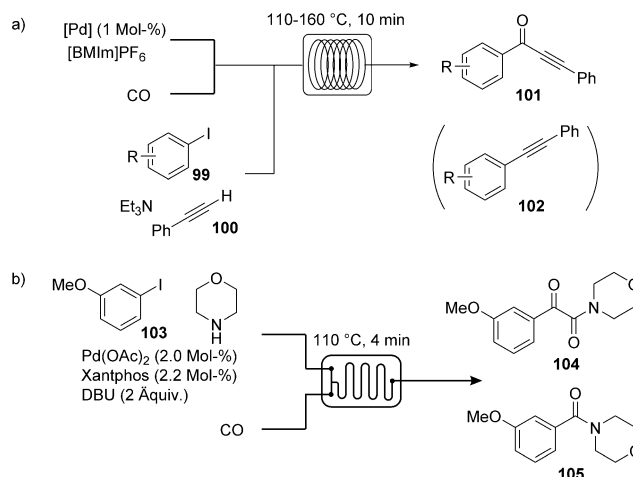
**Schema 49.**  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -katalysierte Reduktionen mit Hydrazin.

ohne ersichtliches Herauslösen über eine Laufzeit von mehreren Stunden.<sup>[176]</sup>

#### 4.6. Reaktionen mit toxischen und/oder reaktiven niedermolekularen Kohlenstoffverbindungen

##### 4.6.1. Kohlenmonoxid

Kohlenmonoxid ist ein sehr nützlicher C1-Baustein für die Synthese von Aldehyden, Ketonen, Carbonsäuren und Carbonsäure-Derivaten. Tatsächlich gehören durch Platinmetalle katalysierte Carbonylierungsreaktionen zu den mengenmäßig größten Verfahren in der industriellen homogenen Katalyse. Beispiele sind die Carbonylierung von Propen zur Herstellung von *n*-Butanal und die Carbonylierung von Methanol zur Herstellung von Essigsäure. Wegen der Toxizität und Flüchtigkeit von gasförmigem CO greifen akademische Laboratorien und die Feinchemikalienindustrie jedoch oft auf geeignetere, häufig feste Kohlenmonoxid-Vorstufen zurück.<sup>[177]</sup> Wie an verschiedenen Stellen dieses Aufsatzes erörtert, stellen kontinuierliche Durchfluss- und Mikroreakortechnologien eine einfache Möglichkeit zur genauen Dosierung gasförmiger Reagentien in einen Flüssigkeitszulaufstrom dar und ermöglichen darüber hinaus den Hochdruckbetrieb sowie einen effizienten Gas/flüssig-Stoffübergang. Einen Mikrodurchflussreaktor für palladiumkatalysierte carbonylierende Sonogashira-Kupplungen und Amidierungen in einer ionischen Flüssigkeit (IL, ionic liquid) als Lösungsmittel demonstrierte die Gruppe von Ryu (Schema 50a).<sup>[178]</sup> Die ionische Flüssigkeit mit dem Pd-Katalysator wurde zuerst mit CO gemischt, das mittels einer Kohlenmonoxid-Gasflasche und eines Massendurchflussreglers eingeleitet wurde, und anschließend mit den Substraten **99** und **100** in zwei aufeinanderfolgenden Mikromischern. Der Mehrphasenstrom (ionische Flüssigkeit/Substrat/CO) trat dann in einen beheizten Kapillarrohrreaktor ein. Reaktionen im Mikroreaktor verliefen wesentlich glatter als diskontinuierliche Reaktionen unter ansonsten gleichen Bedingungen und lieferten die Acetylenketone **101** als einzige Produkte. Mit einem dis-



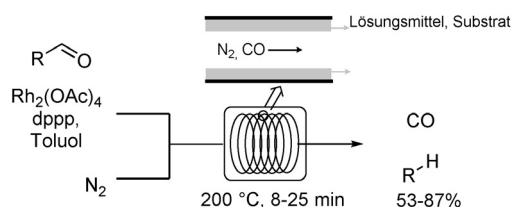
**Schema 50.** Gas/flüssig-Carbonylierung unter kontinuierlichem Durchfluss. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, Xantphos = 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen, [BMIm] $\text{PF}_6$  = 1-Butyl-3-methylimidazoliumhexafluorophosphat.

kontinuierlichen Verfahren wurden dagegen erhebliche Mengen des Produkts der Sonogashira-Kupplung (**102**) gebildet. Bei der Reaktionstemperatur löste sich die Substratphase in der IL-Phase, während die Löslichkeit von CO in der viskosen ionischen Flüssigkeit sehr gering war.<sup>[178]</sup> Demzufolge wird die Selektivität der Reaktion durch die Wirksamkeit der Diffusion von CO in die Flüssigkeitssegmente beeinflusst. Die im Mikroreaktor erzielte große Gas/flüssig-Grenzfläche verhinderte die Verarmung an Kohlenmonoxid in der flüssigen Phase, wodurch die Bildung des Nebenprodukts **102** unterdrückt wurde. Der wirksame Gas/flüssig-Austausch in Mikroreaktoren kann nicht ohne Weiteres in mechanisch gerührten diskontinuierlichen Reaktoren reproduziert werden.<sup>[178]</sup>

In ähnlicher Weise führten Buchwald und Jensen eine Pd-katalysierte Aminocarbonylierung von Morpholin mit dem Aryliodid **103** oder einem Arylbromid in einem 78- $\mu\text{L}$ -Mikroreaktor durch (Schema 50b).<sup>[179]</sup> Im Gegensatz zu herkömmlichen diskontinuierlichen Umsetzungen nahe Atmosphärendruck wurden bei der Aminocarbonylierung im Mikroreaktor bei erhöhten CO-Drücken neben dem Amid **105** erhebliche Mengen des  $\alpha$ -Ketoamids **104** gebildet.<sup>[179]</sup> Eine Erhöhung der Temperatur begünstigte die Bildung des Amids, während erhöhte CO-Drücke die Bildung des  $\alpha$ -Ketoamids förderten.<sup>[179]</sup>

De Mello und Mitarbeiter untersuchten die Pd-katalysierte Aminocarbonylierung bei ringförmiger und segmentierter Strömung.<sup>[180]</sup> Obwohl durch eine ringförmige Strömung eine große Grenzfläche zwischen der Gas- und der Flüssigphase erzeugt wird, führt das geringe effektive Verweilvolumen der flüssigen Phase im Mikrokanal zu kurzen Verweilzeiten der flüssigen Reagentien. Eine segmentierte Strömung hingegen ermöglicht in der Regel eine bessere Steuerung der Reaktionszeit.

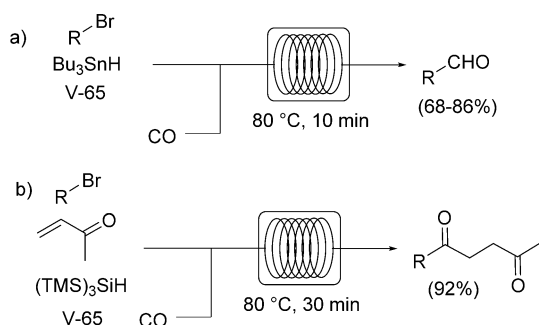
Demgegenüber wurde eine rhodiumkatalysierte Tsuji-Wilkinson-Decarbonylierung am günstigsten bei einer ringförmigen Strömung vollzogen (Schema 51).<sup>[181]</sup> Die Rhodium-



**Schema 51.** Decarbonylierung von Aldehyden unter kontinuierlichem Durchfluss mit Stickstoff als Strippgas.

vermittelte Decarbonylierung läuft gewöhnlich selbst bei Temperaturen in der Nähe der Raumtemperatur wirksam ab. Bei diesem Verfahren wird jedoch neben dem decarbonylierten Produkt ein stabiler Rhodiumcarbonyl-Komplex gebildet. Anfängliche Versuche, das System katalytisch zu machen, scheiterten, weil der elektronenverarmte Rh-CO-Komplex nicht an der oxidativen Addition an die C-H-Bindung des Aldehyds beteiligt ist und die Abspaltung des CO-Liganden zur Bildung der aktiven Spezies bei Temperaturen unter 220 °C nicht mit signifikanter Reaktionsgeschwindigkeit abläuft. Bei der High-T/p-Decarbonylierung unter kontinuierlichem Durchfluss wurde das während der Reaktion freigesetzte Kohlenmonoxid mit einem kontinuierlichen Stickstoffstrom aus dem Gemisch gestrippt, wodurch das Gleichgewicht auf die Produktseite verschoben und der aktive Katalysator regeneriert wurde. Bei ringförmiger Strömung wurde CO mit dem N<sub>2</sub>-Strom durch das Zentrum des Rohrs mitgeführt, während der Flüssigkeitszustrom als dünner ringförmiger Film an der Wandung des Kanals entlanglief. Dieses Verfahren ermöglichte die katalytische Decarbonylierung verschiedener Aldehyde mit Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> als Präkatalysator und 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan (dppp) als Ligand innerhalb von Verweilzeiten von nur 8–25 min bei 200 °C in Toluol als Lösungsmittel (Schema 51).<sup>[181]</sup>

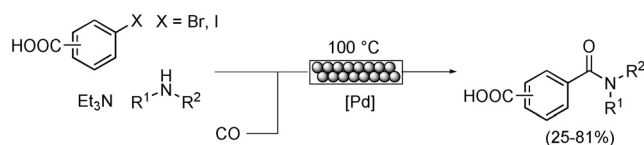
Neben übergangsmetallkatalysierten Carbonylierungen wurden radikalische Reaktionen von Alkylhalogeniden mit CO-Gas und einem Stannan in Mikrodurchflussreaktoren durchgeführt (Schema 52).<sup>[182]</sup> Thermisch induzierte radikalische Carbonylierungen erfordern gewöhnlich hohe CO-Partialdrücke und eine ausreichende Gas/flüssig-Vermischung, um eine genügend hohe Konzentration an Kohlenmonoxid in der Umgebung der radikalischen Zentren zu gewährleisten, damit ein vorzeitiges Quenchen durch das Stannan verhindert



**Schema 52.** Radikalische Carbonylierungen in einem kontinuierlichen Mikrodurchflusssystem.

wird. Für die Durchflussreaktionen wurde eine Lösung, die ein aliphatisches Halogenid, Bu<sub>3</sub>SnH oder (TMS)<sub>3</sub>SiH als Radikalvermittler und schnell zerfallendes 2,2'-Azobis(2,4-dimethylvaleronitril) (V-65) als Radikalinitiator enthielt, mit einem CO-Strom gemischt und bei 80 °C in den Reaktor eingebracht. Eine Reihe von radikalischen Carbonylierungen, darunter Dreikomponentenkupplungen mit Methylvinylketon und Acrylnitril als Radikalfänger, wurde in Verweilzeiten von 10–30 min mit hervorragenden Ausbeuten realisiert (Schema 52).<sup>[182]</sup>

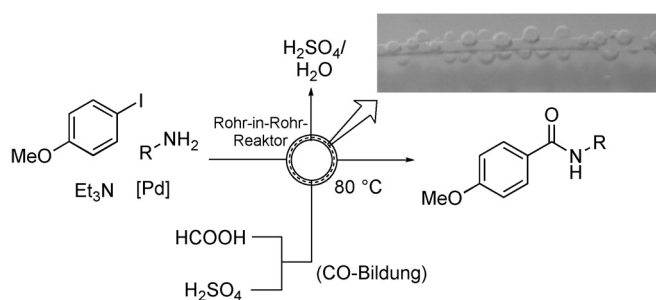
Long und Mitarbeiter verwendeten einen Festbettreaktor für palladiumkatalysierte Aminocarbonylierungen.<sup>[183]</sup> Der Palladium-Phosphan-Komplex wurde kovalent an das Silica-Trägermaterial gebunden, danach wurde das Material in ein 45 cm langes PTFE-Rohr gepackt. Der Reaktor wurde für die Synthese von radioaktiv markierten Amiden über carbonylierende Kreuzkupplung mit <sup>11</sup>CO verwendet. Da <sup>11</sup>CO nur eine kurze Halbwertszeit (20.4 min) hat, sind schnelle Reaktionen erforderlich. Es wurden gute radiochemische Ausbeuten (> 64 %) und Reinheiten (> 93 %) der Rohprodukte nach Verweilzeiten von ca. 10 min erzielt.<sup>[183]</sup> Unter Anwendung einer Katalysator-Kartusche, die mit Tetrakis(triphenylphosphan)palladium auf einem Polymerträger gefüllt war, und eines CO-Drucks von 30 bar vollzogen Csajágyi und Mitarbeiter eine selektive Aminocarbonylierung innerhalb von Verweilzeiten von nur ca. 2 min bei 100 °C.<sup>[184]</sup> Die Produkte wurden nach Säulenchromatographie in mäßigen bis guten Ausbeuten isoliert (Schema 53).<sup>[184]</sup>



**Schema 53.** Aminocarbonylierungen in einem Festbettreaktor.

Kreuzkupplungen unter kontinuierlichem Durchfluss in Festbettreaktoren mit immobilisierten Katalysator-Liganden-Systemen haben in den letzten Jahren weite Verbreitung gefunden. Da am Katalysezyklus bei derartigen Umwandlungen jedoch eine homogene Pd<sup>II</sup>-Spezies beteiligt ist, wird der Übergangsmetallkatalysator in der Regel aus dem Katalysatorbett austreten.<sup>[185]</sup> Dieser Effekt wird häufig nur ersichtlich, wenn Versuche über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden.<sup>[185]</sup> Daher dürfte insbesondere bei Versuchen in größerem Maßstab die Verwendung eines homogenen Katalysators bzw. Präkatalysators in Verbindung mit einer geeigneten Technologie der Katalysatorregenerierung bevorzugt werden.<sup>[186]</sup>

Ryu und Mitarbeiter beschrieben die Erzeugung und den Verbrauch von Kohlenmonoxid in einem Rohr-in-Rohr-Reaktor.<sup>[187]</sup> Das Innenrohr war aus gasdurchlässigem Teflon AF-2400 hergestellt, das Außenrohr aus Edelstahl. Kohlenmonoxid wurde im Innenrohr durch Dehydratisierung von Ameisensäure in Schwefelsäure bei erhöhten Temperaturen erzeugt (Morgan-Reaktion). Das Kohlenmonoxid diffundierte durch die Membran und wurde im Außenraum durch die Aminocarbonylierung von 4-Iodanisol verbraucht

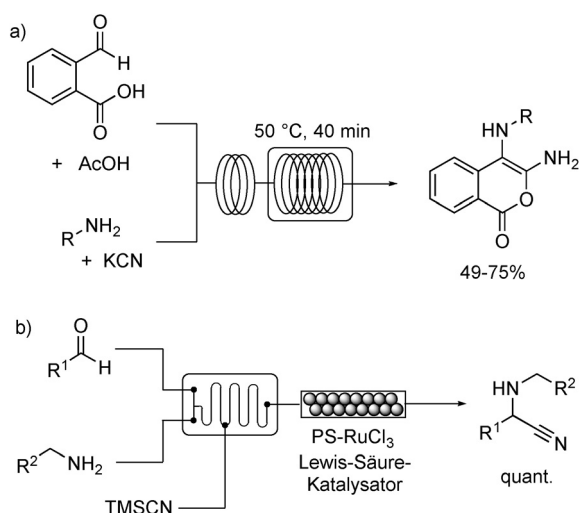


**Schema 54.** Carbonylierungsreaktion mit ex situ erzeugtem Kohlenmonoxid in einem Rohr-in-Rohr-Reaktor. Einschub: Detailsicht des semipermeablen Rohrs aus Teflon AF-2400, durch das CO-Blasen in das Reaktionsgemisch freigesetzt werden. Abdruck des Bilds mit Genehmigung aus Lit.[187]. Copyright 2013, American Chemical Society.

(Schema 54). Bei einer Reaktionstemperatur von 80 °C war eine Verweilzeit von ca. 160 min im Außenraum erforderlich. Aufgrund des sehr begrenzten Verweilvolumens des Außenraums war der Durchsatz des Systems ziemlich gering (ca. 1 mmol pro Tag).<sup>[187]</sup>

#### 4.6.2. Cyanide und Isocyanide

Die In-situ-Erzeugung und Verwendung von Blausäure (HCN) in einem kontinuierlichen Durchflusssystem kann durch Mischen einer anorganischen Cyanid-Quelle, wie Kaliumcyanid, mit einer zugeführten Säurelösung realisiert werden. Die erzeugte Blausäure kann anschließend in einer nachfolgenden Reaktion verbraucht werden. Dieses Verfahren nutzte die Gruppe von Stevens für Strecker-Reaktionen<sup>[188]</sup> und Mehrkomponentenreaktionen vom Strecker-Typ.<sup>[189]</sup> Zur Synthese von 3-Amino-4-(arylamino)-1*H*-isochromen-1-on wurde ein Zustrom von 2-Formylbenzoesäure und Essigsäure mit einer methanolischen KCN-Lösung in einem Mikroreaktor zusammengeführt (Schema 55a).<sup>[189]</sup> Eine Strecker-Reaktion, die mit einem intramolekularen nukleophilen Ringschluss einherging, in einer nachfolgenden



**Schema 55.** In-situ-Erzeugung und Verwendung von Blausäure.

45-mL-Verweilschleife bei 50 °C lieferte nach 40 min die gewünschten Isochromen-1-one in einer Produktausbeute von 49–75 % (Schema 55a).<sup>[189]</sup>

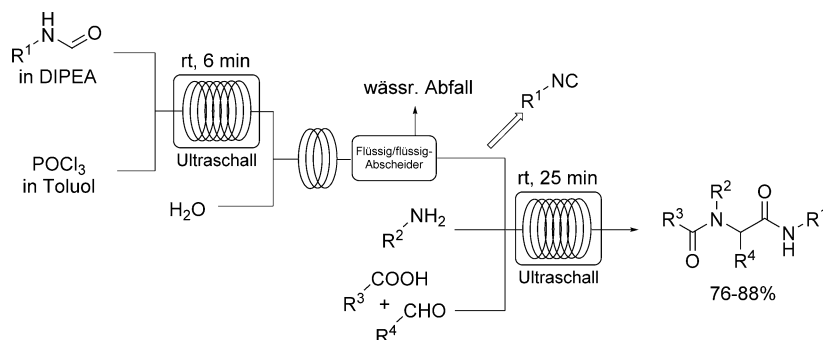
Wiles und Watts verwendeten Trimethylsilylcyanid (TMSCN) in einem Mikroreaktor aus Borosilikatglas für die Synthese von  $\alpha$ -Aminonitrilen aus Aminen und Aldehyden in einer Strecker-Reaktion (Schema 55b).<sup>[190]</sup> Zuerst wurden Aldehyd und Amin im Mikroreaktor gemischt, wodurch sich das Aldimin in einem Mikrokanal bildete. Danach wurde TMSCN in den Reaktor eingebracht, und das vereinigte Gemisch passierte ein Katalysatorbett mit einer an einen Polymerträger gebundenen Lewis-Säure. Bei Anwendung dieser zweistufigen Strategie wurde keine konkurrierende Cyanhydrinbildung beobachtet, und nach Verdampfen des Lösungsmittels wurden die  $\alpha$ -Aminonitrile in quantitativen Ausbeuten isoliert.<sup>[190]</sup> Dieses Verfahren war geeignet für die Synthese einer kleinen Bibliothek mit 51  $\alpha$ -Aminonitrilen (Schema 55b).<sup>[191]</sup>

Ein ähnliches Verfahren wie das für die Erzeugung und Reinigung von Ethyldiazoacetat entwickelte (vgl. Schema 38), wurde von Kim und Mitarbeitern zur Herstellung von Isocyaniden angewendet, einer Klasse von Verbindungen mit einem äußerst unangenehmen Geruch.<sup>[192]</sup> Ein Zustrom mit dem Amid und Diisopropylethylamin (DIPEA) und ein POCl<sub>3</sub>-Zustrom in Toluol wurden zusammengeführt und bei Raumtemperatur durch eine Verweilschleife gepumpt (Schema 56). Die Verweilschleife wurde in ein Ultraschallbad eingetaucht, um die Abscheidung von unlöslichem *i*Pr<sub>2</sub>NEt·HCl zu verhindern. Die Dehydratisierung des Amids war nach 6 min abgeschlossen. Danach wurde Wasser zugegeben, um wasserlösliches *i*Pr<sub>2</sub>NEt·HCl und wasserlösliche Phosphatsalze zu entfernen, und die zwei Phasen wurden schließlich getrennt. Die gereinigte Toluollösung des Isocyanids wurde direkt in nachgelagerten Reaktionen eingesetzt, darunter die Passerini-Dreikomponentenreaktion und die Ugi-Vierkomponentenreaktion (Schema 56). Nach Verweilzeiten von nur 13–25 min wurden Ausbeuten um 80 % erzielt.<sup>[192]</sup>

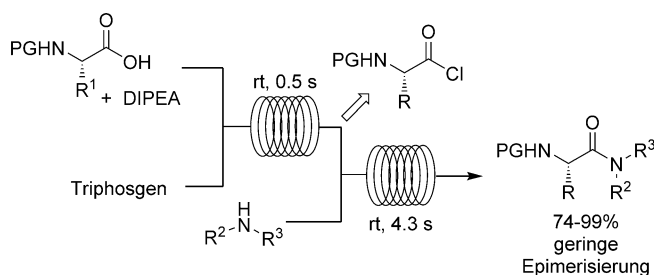
#### 4.6.3. Phosgen

Phosgen ist selbst in kleinen Mengen stark humantoxisch, deshalb erfordert der Umgang mit Phosgen ganz besondere Sicherheitsvorkehrungen. Industriell wird Phosgen hergestellt, indem ein gasförmiges Gemisch aus Kohlenmonoxid und Chlor im annähernd stöchiometrischen Verhältnis über gekörnte Aktivkohle geleitet wird. Phosgen wird in der Regel sofort vor Ort verwendet, z.B. zur Herstellung von Isocyanaten. Somit muss die Chemikalie nicht gelagert werden, und jegliche Transportwege können kurz gehalten werden. In Forschungslaboratorien wird Phosgen kaum eingesetzt. Die Bildung von Säurechloriden aus geschützten Aminosäuren, Triphosgen und DIPEA in einem Mikrodurchflusssystem wurde durch die Gruppe von Takahashi demonstriert (Schema 57).<sup>[193]</sup> Phosgen wurde vermutlich aus diesem Gemisch als Zwischenprodukt gebildet und reagierte sofort mit der Carbonsäure unter Bildung des Säurechlorids. Die vollständige Umsetzung zum Säurechlorid erforderte bei Raumtemperatur nur 0.5 s. Anschließend wurde die aktive Spezies





**Schema 56.** In-situ-Erzeugung, Extraktion, Abtrennung und Umsetzung von Isocyaniden.



**Schema 57.** Peptidsynthese durch schnelle und starke Aktivierung von Carbonsäuren mit Triphosgen.

sofort mit Aminen, wie *N*-Methylaminosäuren, gequench, wodurch nach Verweilzeiten von 4.3 s bei Umgebungstemperatur Amide oder Dipeptide in Ausbeuten von > 74 % erhalten wurden. Durch sorgfältige Steuerung der Verweilzeit des hochaktiven Säurechlorids konnte die Racemisierung in allen Fällen auf unter 3 % begrenzt werden (Schema 57).<sup>[193]</sup> Bei der Aktivierung von Säuren mit Phosgen oder Triphosgen werden grundsätzlich nur CO<sub>2</sub> und HCl als Abfallprodukte gebildet, daher hat die Verwendung von Phosgen oder Triphosgen wesentliche Vorteile gegenüber herkömmlichen Kupplungsverfahren.

#### 4.7. Sonstige Reaktionen

Wie verschiedene Beispiele in diesem Aufsatz belegen, ermöglicht der Einsatz von Hochleistungsmaterialien in Reaktoren und die Anwendung leistungsfähiger Reaktorausführungen die High-T/p-Prozessführung selbst von hochkorrosiven Reaktionsmedien. Der hohe Durchsatz und der relativ einfache Aufbau von Mikroreaktoren ermöglichen die Verwendung von ungewöhnlichen, möglicherweise teuren oder schwierig zu bearbeitenden Reaktormaterialien, die sonst in herkömmlichen Großreaktoren nicht einsetzbar wären.

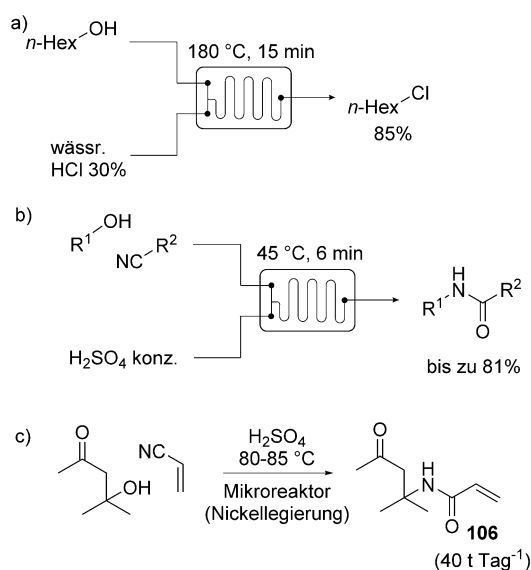
Ein kürzlich veröffentlichtes Beispiel ist die direkte nichtkatalysierte Chlordehydroxylierung von *n*-Alkylalkoholen mit hochkorrosiver Salzsäure (Schema 58a).<sup>[194]</sup> Die Reaktion wurde mit den unverdünnten Alkoholen und 30-proz. wässriger Salzsäure in einem Mikroreaktor aus Boro-

silikat mit einem Innenvolumen von 1 mL durchgeführt. Während 1-Butanol und konzentrierte wässrige Salzsäure bei Raumtemperatur eine homogene Phase bilden, sind die langkettigeren Alkohole zunehmend schlechter mit wässriger Salzsäure mischbar. Trotzdem wurde mit *n*-Hexanol das entsprechende Chlorid in einer weitgehend quantitativen Umsetzung innerhalb einer Reaktionszeit von 15 min bei 180 °C bei segmentierter Strömung erhalten, und das Produkt wurde durch Phasentrennung des behandelten Stroms in 85 % Ausbeute isoliert.<sup>[194]</sup> In ähnlicher Weise wurde die Chlordehydroxylierung

mit Chlorwasserstoffgas in Gas/flüssig-Reaktionen beschrieben.<sup>[195]</sup>

Eine Ritter-Reaktion unter kontinuierlichem Durchfluss mit konzentrierter Schwefelsäure wurde von Wirth und Mitarbeitern vorgestellt.<sup>[196]</sup> Eine Reaktionslösung mit einem sekundären oder tertiären Alkohol und 1–1.5 Äquiv. des Nitrils in Essigsäure als Lösungsmittel wurde mit 85-proz. Schwefelsäure zusammengeführt. Die entsprechenden Amide wurden nach einer Verweilzeit von 6 min bei einer Reaktionstemperatur von 45 °C in guten Ausbeuten erhalten (Schema 58b). Mit Natriumcyanid als HCN-Quelle wurden mit diesem Verfahren Formamide aus tertiären Alkoholen gebildet.<sup>[196]</sup>

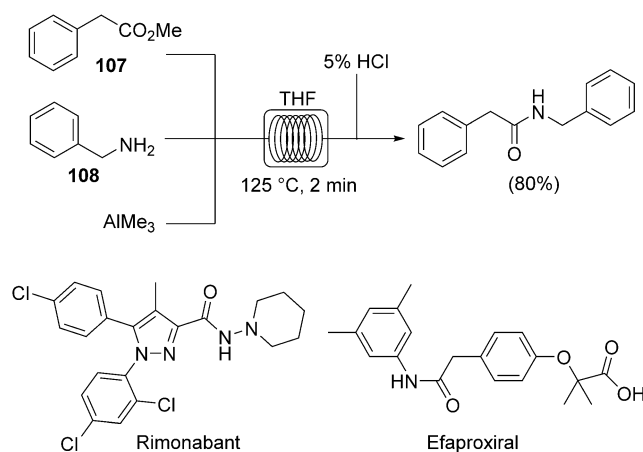
Bei DSM wurde eine exotherme Ritter-Reaktion in einem Durchflussreaktor aus Metall durchgeführt, der vom Institut für Mikroverfahrenstechnik, Karlsruhe, entwickelt wurde.<sup>[197]</sup> Die Reaktion wurde für die selektive Herstellung des Acrylamidmonomers **106** genutzt (Schema 58c). Aufgrund der hohen Wärmeübergangsleistung des kontinuierlichen Reaktors waren Zersetzung und Teerbildung reduziert, und die Ausbeuten stiegen von 55 % auf 78 %. Mit dem Reaktor



**Schema 58.** Kontinuierliche Durchflussreaktionen mit konzentrierten Säuren.

konnten pro Stunde 1–2 t des Reaktionsgemischs erzeugt werden.<sup>[197]</sup>

Seeberger und Mitarbeiter beschrieben eine direkte Amidbindungsbildung aus Estern und Aminen unter Verwendung von hochpyrophorem und schwierig zu handhabendem Trimethylaluminium als Vermittler.<sup>[198]</sup> Durch anfängliche Optimierung in einem Mikrowellenreaktor wurde die Reaktionszeit bei 130 °C in THF als Lösungsmittel von 4–16 h auf nur 2 min verringert. Das Verfahren wurde danach auf ein kontinuierliches Durchflussformat in einem 16-mL-Rohrreaktor übertragen.<sup>[198]</sup> Die drei Reaktanten wurden in äquimolaren Mengen in einen einfachen X-Mischer eingebracht, und das Gemisch wurde am Ende inline mit einer HCl-Lösung gequencht. Die Umsetzungen wurden normalerweise im 8-mmol-Maßstab durchgeführt, dabei wurden mit den meisten Substraten die Amide in Ausbeuten von > 70 % erhalten. Mit den Substraten **107** und **108** wurde die Reaktion auf 0.2 mol skaliert, ohne dass die Reaktionsbedingungen modifiziert werden mussten (Schema 59). Das Verfahren fand



**Schema 59.** Durch Trimethylaluminium vermittelte Synthese von Amiden.

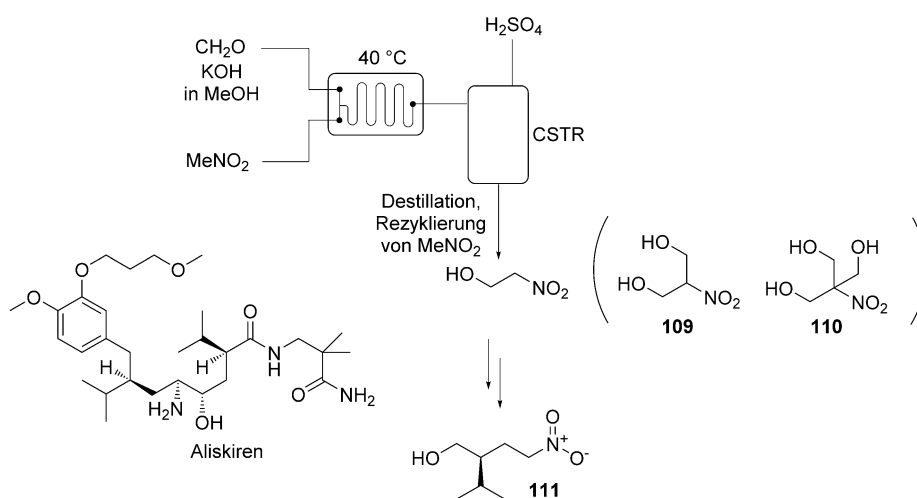
Anwendung bei der Synthese der pharmazeutischen Wirkstoffe Rimonabant und Efaproxiral.<sup>[198]</sup>

In Zusammenarbeit von Lonza und Novartis wurde eine Miniplant-Anlage für die Synthese von 2-Nitroethanol aus Formaldehyd und Nitromethan aufgebaut (Schema 60).<sup>[199]</sup> Nitroethanol wurde als Zwischenprodukt in der Synthese von (*S*)-2-Isopropyl-4-nitrobutan-1-ol (**111**) benötigt. Kilogramm-Mengen dieser Verbindung waren bei der Entwicklung einer Synthese von Aliskiren erforderlich. Da niedere Nitroalkane potenziell explosiv sind, wurde ein kontinuierliches Durchflussverfahren für die Er-

zeugung von Nitroethanol entwickelt. Zuerst wurde Paraformaldehyd mit Kaliumhydroxid depolymerisiert, danach wurde die erhaltene homogene Lösung in einem Mikroreaktor mit Nitromethan zusammengeführt. Ein Überschuss an Nitromethan ist wichtig, um eine gute Selektivität zu 2-Nitroethanol zu erzielen und die weitere Umsetzung von Nitroethanol mit Formaldehyd unter Bildung des Diols **109** bzw. des Triols **110** zu unterbinden. Daher ist die Rückführung von Nitromethan erforderlich, damit das Verfahren wirtschaftlich gesehen attraktiv wird. Die Henry-Reaktion wurde in einem Mikroreaktor bei 40 °C innerhalb einer Verweilzeit von wenigen Minuten vollzogen. Da Nitromethan mit Kaliumhydroxid explosive Salze bildet, wurde das Gemisch anschließend in einem kontinuierlichen Rührkesselreaktor (CSTR, continuous stirred tank reactor) mit konzentrierter Schwefelsäure angesäuert, bevor überschüssiges Nitromethan durch Destillation entzogen wurde. Nitromethan wurde schließlich kondensiert und in den Prozess zurückgeführt. Ein CSTR war der für den Neutralisationsschritt am besten geeignete Reaktor, da er den Umgang mit festem K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ermöglichte. In der Miniplant-Anlage wurden insgesamt mehr als 5 kg 2-Nitroethanol in Ausbeuten um 90 % hergestellt.<sup>[199]</sup>

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Der kontinuierliche Betrieb eines Reaktors ist wohl die geeignetste Technik, um große Mengen eines Produkts einheitlich, stabil und sicher herzustellen. Die hier erörterten Systeme – in diesem Aufsatz etwas lose als Mikroreaktoren bezeichnet – umfassen Reaktoren mit Kanaldurchmessern von < 100 µm (d.h. Mikroreaktoren) bis zu wenigen Millimetern (Meso- bzw. Millireaktoren) und arbeiten bei Durchflüssen von wenigen µL min<sup>-1</sup> bis zu vielen mL min<sup>-1</sup>. Aufgrund der hervorragenden Stoff- und Wärmeübergangsleistung von Reaktoren mit kleinem Durchmesser und der relativ kleinen Reaktorvolumina sind diese Systeme besonders geeignet für sehr schnelle und exotherme Reaktionen



**Schema 60.** Synthese von 2-Nitroethanol in einer kontinuierlichen Miniplant-Anlage, die Umsetzung und Aufarbeitungsoperationen in sich vereint.

oder für den High-T/p-Betrieb. Außerdem ermöglicht die räumliche Auflösung des chemischen Prozesses entlang des Reaktionskanals des Durchflussreaktors ein sehr schnelles Variieren der Reaktionsbedingungen und eine präzise Steuerung der Reaktionszeit. Mehrere Reaktionsschritte und Aufarbeitungsverfahren können in einem einzigen System zusammengeführt werden, wodurch Reaktionen ermöglicht werden, die über sehr instabile, reaktive oder explosive Zwischenprodukte ablaufen.

Im Allgemeinen verfügen Syntheschemiker über eine Fülle von Reagentien und chemischen Umwandlungen, jedoch erfordert der atomökonomischste und kürzeste Syntheseweg oft problematische Reaktionsbedingungen oder Reagentien (vgl. Abbildung 2). Es erscheint sinnvoll, primär Technik und geeignete Technologien zur Verringerung der mit einem chemischen Prozess verbundenen Risiken einzusetzen, anstatt gefährliche Chemie durch potenziell teuren und langen alternativen Synthesewegen zu vermeiden. Es sollte betont werden, dass durch Einsatz von Mikroreaktoren nicht nur bestimmte vorhandene API-Synthesewege verbessert werden können – das volle Potenzial dieser Technologie wird sich offenbaren, wenn die Chemie gleich von Anfang an speziell für den Durchfluss ausgelegt und entwickelt wird. Tatsächlich können vollkommen neue chemische Wege und Reaktionsbedingungen, die in herkömmlichen diskontinuierlichen Anlagen kaum realisierbar sind, in Erwägung gezogen werden. Darüber hinaus könnten Verfahrensentwicklung und Scale-up durch Nutzung kontinuierlicher Durchflussreaktoren schon ab den frühen Phasen einer Wirkstoffentwicklung forciert werden.

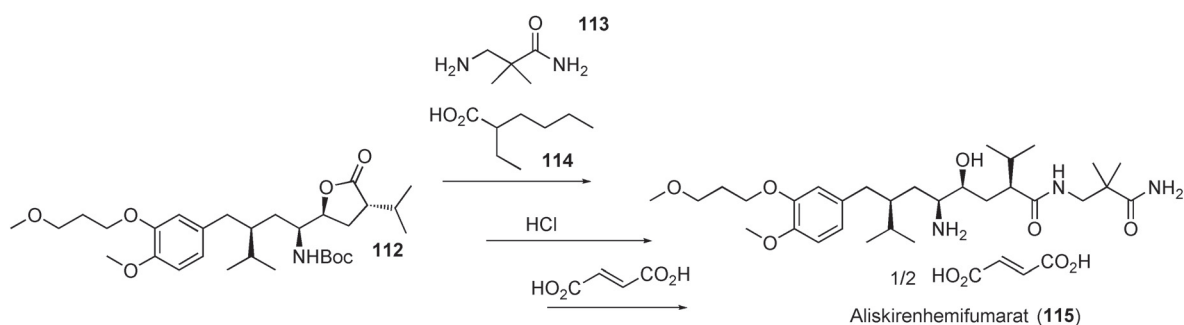
Wenn auch in der gegenwärtigen Herstellung von Pharmazeutika und Feinchemikalien die diskontinuierliche Prozessführung bei weitem dominiert, wurden in den letzten Jahren verschiedene Beispiele von Reaktionen im kommerziellen Maßstab, die in kontinuierlichen Durchflussreaktoren durchgeführt wurden, veröffentlicht. Die kontinuierliche Prozessführung in Mikro- oder Mesoreaktoren stellt ein wichtiges Instrument der Prozessintensivierung und -automatisierung dar, bietet aber außerdem die in der Feinchemikalienindustrie erforderliche Flexibilität. Die Anwendung „exotischer“ Reagentien und extremer Prozessbedingungen („Off-road“-Bedingungen) in Verbindung mit moderner Reaktortechnologie verspricht kleinere Stellflächen der Anlagen, geringere Ausrüstungs- und Produktionskosten, weniger Abfälle und Emissionen sowie höhere Sicherheit. Somit scheint es offensichtlich, dass in naher Zukunft viele großtechnische diskontinuierliche Verfahren, bei denen Tausende Kilogramm potenziell korrosiver, toxischer oder explosiver Chemikalien über längere Zeit gemischt und gerührt werden müssen, durch kontinuierliche Verfahren ersetzt werden.

Ein aktuelles, sehr aktives Forschungsgebiet ist die Integration einzelner Verfahrensschritte in der Synthese eines kritischen Zwischen- oder Endprodukts zu einer einzigen kontinuierlichen Produktionslinie.<sup>[15]</sup> In diesem Zusammenhang demonstrierten Seiberger und Mitarbeiter kürzlich robuste, geschlossene Chemie-Module für gängige Synthesen (Oxidation, Olefinierung, Michael-Addition, Hydrierung und Verseifung).<sup>[200]</sup> In jedem Modul wurde eine spezielle Reaktion zusammen mit einer geeigneten Reinigung vollzogen.

Durch Verknüpfung dieser Module in der entsprechenden Reihenfolge wurden drei verschiedene Klassen von Molekülen hergestellt ( $\beta$ -Aminosäuren,  $\gamma$ -Aminosäuren und  $\gamma$ -Lactame). Unter Anwendung dieses Verfahrens wurden fünf pharmazeutische Wirkstoffe, die in Generika oder patentgeschützten Arzneimitteln enthalten sind, in guten Gesamtausbeuten erhalten (49–75 %).<sup>[200]</sup> Die Einbindung aller Grundoperationen – darunter Mischen von Reagentien, mehrere chemische Umwandlungen, Inline-Analyse bzw. Echtzeitanalyse, Trennungen und Aufarbeitungen – in einen kontinuierlichen Prozess ist sicherlich ein anspruchsvolles Unterfangen und erfordert die ganzheitliche Optimierung mehrerer Arbeitsgänge. Ein erstes Modellverfahren für die ununterbrochene, kontinuierliche End-to-End-Produktion von Fertigarzneimitteln in Tablettenform wurde vom Novartis-MIT Center for Continuous Manufacturing präsentiert.<sup>[8]</sup> Das Verfahren begann mit dem Zusammenführen des reinen, geschmolzenen chemischen Zwischenprodukts **112** mit dem Amin **113** und dem Säurekatalysator **114** (Schema 61). Der Umsetzung schlossen sich Inline-Extraktion, Phasentrennung in einem Flüssig/flüssig-Membranabscheider und nachfolgende kontinuierliche Kristallisation/Filtration an. Die Reaktion verlief über eine säurekatalysierte Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit konzentrierter HCl, das Quenchen mit NaOH und eine zweite kontinuierliche Aufarbeitung. Eine danach folgende reaktive Kristallisation mit Fumarsäure lieferte das Endprodukt Aliskirenhemifumarat (**115**) als gereinigtes Salz. Durch kontinuierliche Trocknung und Formulierung wurden Tabletten mit einheitlichem Aussehen und vergleichbarer Größe und Dosierung wie die handelsüblichen Tabletten erhalten. Der Gesamtdurchsatz der kontinuierlichen Anlage entsprach  $2.7 \times 10^6$  Tabletten pro Jahr. Die Anzahl der Grundoperationen konnte auf 14 verringert werden, ausgehend von 21 Grundoperationen im diskontinuierlichen Verfahren, und die Verweilzeit in der Anlage war um fast eine Zehnerpotenz geringer als die Summe der für das diskontinuierliche Verfahren benötigten Durchlaufzeiten (47 h gegenüber ca. 300 h). Die gesamte Anlage hatte eine Stellfläche von nur  $2.4 \text{ m} \times 7.3 \text{ m}$  und war vollständig in einem containerartigen Aufbau untergebracht (Schema 61).<sup>[8]</sup>

Bei derartigen kontinuierlichen Produktionsanlagen entfällt nicht nur die Lagerung von chemischen Zwischenprodukten oder deren Transport zu verschiedenen Grundoperationen oder Anlagen. Durch abgeschlossene End-to-End-Produktionsanlagen mit kleiner Stellfläche könnten auch Lieferketten rationalisiert und verkürzt werden, indem Arzneimittel oder andere kritische Produkte bedarfsgerecht und vor Ort geliefert werden, wann und wo sie am dringendsten benötigt werden. Zweifellos wird es noch ein langer Weg sein, ehe komplexe Arzneimittel in integrierten Einheiten in Kühlschrankgröße (oder noch kleiner) mit hoher Prozessintensivierung überall auf der Welt kurzfristig routinemäßig produziert werden können, doch vielleicht liegt das nicht mehr in so weiter Ferne.<sup>[201,202]</sup>





**Schema 61.** Integrierte kontinuierliche End-to-End-Produktionsanlage für die Synthese von Aliskiren. Der Einschub zeigt die formulierten Tabletten. Abdruck des Bildes mit Genehmigung aus Lit. [8a]. Copyright 2013, Wiley-VCH.

## Danksagung

Die Forschungen zur Durchflusschemie in unseren Laboratorien in den letzten zehn Jahren wurden großzügig unterstützt durch die Christian Doppler Forschungsgesellschaft (CDG) und verschiedene Partner in der Industrie, darunter Lonza, DPx, Microinnova, ThalesNano, Anton Paar, Eli Lilly, Bayer Pharma, BASF und Clariant. Wir danken Dr. D. Dallinger für das Korrekturlesen des Manuskripts.

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 6688–6728  
*Angew. Chem.* **2015**, 127, 6788–6832

- [1] Für eine Diskussion zur kontinuierlichen Prozessführung in der pharmazeutischen Industrie siehe: a) L. Malet-Sanz, F. Susanne, *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 4062; b) P. Poehlauer, J. Colberg, E. Fisher, M. Jansen, M. D. Johnson, S. G. Koenig, M. Lawler, T. Laporte, J. Manley, B. Martin, A. O’Kearney-McMullan, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, 17, 1472; c) A. M. Thayer, *Chem. Eng. News* **2014**, 92(21), 13; d) P. Poehlauer, J. Manley, R. Broxterman, B. Gregertsen, M. Ridemark, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, 16, 1586; e) C. Jiménez-González, P. Poehlauer, Q. B.

Broxterman, B.-S. Yang, D. A. Ende, J. Baird, C. Bertsch, R. E. Hannah, P. Dell’Orco, H. Noorman, S. Yee, R. Reintjens, A. Wells, V. Massonneau, J. Manley, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, 15, 900.

- [2] Für eine weitere Diskussion zur kontinuierlichen Prozessführung in der pharmazeutischen Industrie, siehe: I. R. Baxendale, R. D. Braatz, B. K. Hodnett, K. F. Jensen, M. D. Johnson, P. Scharrat, J.-P. Sherlock, A. J. Florence, *J. Pharm. Sci.* **2015**, 104, 781.
- [3] Für umfassende Abhandlungen zur Mikroreaktortechnologie und kontinuierlichen Durchflusstechnologie siehe: a) *Flow Chemistry* (Hrsg.: F. Darvas, V. Hessel, G. Dorman), De Gruyter, Berlin, **2014**; b) *Microreactors in Preparative Chemistry* (Hrsg.: W. Reschetilowski), Wiley-VCH, Weinheim, **2013**; c) *Microreactors in Organic Synthesis and Catalysis*, 2. Aufl. (Hrsg.: T. Wirth), Wiley-VCH, Weinheim, **2013**; d) *Handbook of Micro Reactors* (Hrsg.: V. Hessel, J. C. Schouten, A. Renken, Y. Wang, J.-i. Yoshida), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**; e) *Chemical Reactions and Processes under Flow Conditions* (Hrsg.: S. V. Luis, E. Garcia-Verdugo), RSC Green Chemistry, **2010**.
- [4] Neuere allgemeine Übersichten zur Durchflusschemie: a) K. F. Jensen, B. J. Reizmana, S. G. Newman, *Lab Chip* **2014**, 14, 3206; b) R. L. Hartman, J. P. McMullen, K. F. Jensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7502; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 7642;



- c) N. G. Anderson, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 852; d) I. R. Baxendale, L. Brocken, C. J. Mallia, *Green Process. Synth.* **2013**, *2*, 211; e) I. R. Baxendale, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2013**, *88*, 519; f) M. Baumann, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Mol. Diversity* **2011**, *15*, 613; g) R. J. Ingham, C. Battilocchio, D. E. Fitzpatrick, E. Sliwinski, J. M. Hawkins, S. V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 144; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 146.
- [5] Übersichten mit dem Fokus auf nachhaltiger Chemie: a) C. Wiles, P. Watts, *Green Chem.* **2012**, *14*, 38; b) C. Wiles, P. Watts, *Green Chem.* **2014**, *16*, 55; c) S. G. Newman, K. F. Jensen, *Green Chem.* **2013**, *15*, 1456; d) J.-i. Yoshida, H. Kim, A. Nagaki, *ChemSusChem* **2011**, *4*, 331.
- [6] Übersichten, in denen Beispiele für die kontinuierliche Prozessführung erörtert werden: a) P. Plouffe, A. Macchi, D. M. Roberge in *Flow Chemistry, Fundamentals, Bd. 1.* (Hrsg.: F. Darvas, V. Hessel, G. Dorman), De Gruyter, Berlin, **2014**, S. 139; b) I. Dencic, V. Hessel in *Microreactors in Organic Synthesis and Catalysis*, 2. Aufl. (Hrsg.: T. Wirth), Wiley-VCH, Weinheim, **2013**, S. 373.
- [7] Für andere Themengebiete siehe beispielsweise: a) Durchflussphotochemie: Y. Su, N. J. W. Straathof, V. Hessel, T. Noel, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10562; b) Durchflusselektrochemie: K. Watts, A. Baker, T. Wirth, *J. Flow Chem.* **2014**, *4*, 2; c) Synthese von Radiopharmazeutika: A. M. Elizarov, *Lab Chip* **2009**, *9*, 1326; d) Materialchemie: R. M. Myers, D. E. Fitzpatrick, R. M. Turner, S. V. Ley, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12348; e) asymmetrische Synthese: D. B. Zhao, K. L. Ding, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 928; f) Biokatalyse: J. M. Bolivar, B. Nidetzky, *Green Process. Synth.* **2013**, *2*, 541; g) Naturstoffsynthese: J. C. Pastre, D. L. Browne, S. V. Ley, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8849.
- [8] a) 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; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12585; b) 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. Jamison, K. F. Jensen, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 402.
- [9] T. Rodrigues, P. Schneider, G. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5750; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5858.
- [10] a) V. Hessel, D. Kralisch, N. Kockmann, T. Noël, Q. Wang, *ChemSusChem* **2013**, *6*, 746; b) V. Hessel, D. Kralisch, N. Kockmann, *Novel Process Windows*, Wiley-VCH, Weinheim, **2014**.
- [11] T. Razzaq, C. O. Kappe, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1274.
- [12] a) D. Reay, C. Ramshaw, A. Harvey, *Process Intensification – Engineering for Efficiency, Sustainability and Flexibility*, Elsevier, Oxford, **2008**; b) A. Górak, A. I. Stankiewicz, *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* **2011**, *2*, 431.
- [13] a) B. J. Reizman, K. F. Jensen, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1770; b) J. S. Moore, K. F. Jensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 470; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 480; c) R. A. Skilton, A. J. Parrott, M. W. George, M. Poliakoff, R. A. Bourne, *Appl. Spectrosc.* **2013**, *67*, 1127; d) M. F. Roberto, T. I. Dearing, S. Martin, B. J. Marquardt, *J. Pharm. Innovation* **2012**, *7*, 69; e) S. E. Hamilton, F. Mattrey, X. Bu, D. Murray, B. McCullough, C. J. Welch, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 103; f) 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.
- [14] J.-i. Yoshida, *Flash Chemistry: Fast Organic Synthesis in Microsystems*, Wiley, Chichester, **2008**.
- [15] Übersichten zu mehrstufigen kontinuierlichen Verfahren: a) D. Webb, T. F. Jamison, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 675; b) D. T. McQuade, P. H. Seeberger, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6384; c) B. Ahmed-Omer, D. A. Barrow, T. Wirth, *ARKIVOC* **2011**, *4*, 26.
- [16] K. Jähnisch, V. Hessel, H. Löwe, M. Baerns, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 406; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 410.
- [17] N. Kockmann, D. M. Roberge, *Chem. Eng. Technol.* **2009**, *32*, 1682.
- [18] D. A. Crowl, J. F. Louvar, *Chemical Process Safety: Fundamentals with Applications*, 3. Aufl., Prentice-Hall, Upper Saddle River, **2012**.
- [19] a) C. O. Kappe, A. Stadler, D. Dallinger, *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2012**; b) *Microwaves in Organic Synthesis* (Hrsg.: A. de L. a Hoz, A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, **2012**.
- [20] Neuere Übersicht, in der die Überführung von diskontinuierlichen Mikrowellenverfahren in kontinuierliche Durchflussverfahren beschrieben wird („Mikrowelle/Durchfluss-Modell“): T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11956.
- [21] M. Damm, T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 215.
- [22] R. Morschhäuser, M. Krull, C. Kayser, C. Boberski, R. Bierbaum, P. A. Püschner, T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *Green Process Synth.* **2012**, *1*, 281.
- [23] a) J. M. Sauks, D. Mallik, Y. Lawryshyn, T. Bender, M. Organ, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1310; b) For related examples, see: K. Engen, J. Sävmarker, U. Rosenström, J. Wannberg, T. Lundbäck, A. Jenmalm-Jensen, M. Larhed, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1582.
- [24] a) T. Razzaq, T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *Chem. Eng. Technol.* **2009**, *32*, 1702; b) T. Razzaq, T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1321; c) H. Kobayashi, B. Driessen, D. J. G. P. van Osch, A. Talla, S. Ookawara, T. Noël, V. Hessel, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2885; d) U. Tilstam, T. Defrance, T. Giard, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 321; e) T. Iwasaki, J.-i. Yoshida, *Macromolecules* **2005**, *38*, 1159.
- [25] S. Borukhova, T. Noel, B. Metten, E. de Vos, V. Hessel, *ChemSusChem* **2013**, *6*, 2220.
- [26] P. Zhang, M. G. Russell, T. F. Jamison, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1567.
- [27] D. R. Snead, T. F. Jamison, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2822.
- [28] S. A. May, M. D. Johnson, T. M. Braden, J. R. Calvin, B. D. Haeblerle, A. R. Jines, R. D. Miller, E. F. Plocharczyk, G. A. Rener, R. N. Richey, C. R. Schmid, R. K. Vaid, H. Yu, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 982.
- [29] M. W. Bedore, N. Zaborenko, K. F. Jensen, T. F. Jamison, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 432.
- [30] N. Zaborenko, M. W. Bedore, T. F. Jamison, K. F. Jensen, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 131.
- [31] D. Cantillo, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10567.
- [32] X. Han, M. Poliakoff, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1428.
- [33] U. Hintermair, G. Franciò, W. Leitner, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4538.
- [34] P. Clark, M. Poliakoff, A. Wells, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2655.
- [35] Neuere Beispiele: a) E. Garcia-Verdugo, Z. Liu, E. Ramirez, J. Garcia-Serna, J. Fraga-Dubreuil, J. R. Hyde, P. A. Hamley, M. Poliakoff, *Green Chem.* **2006**, *8*, 359; b) C. Yan, J. Fraga-Dubreuil, E. Garcia-Verdugo, P. A. Hamley, M. Poliakoff, I. Pearson, A. S. Coote, *Green Chem.* **2008**, *10*, 98; c) J. Fraga-Dubreuil, M. Poliakoff, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 1971; d) J. Fraga-Dubreuil, E. Garcia-Verdugo, P. A. Hamley, E. M. Vaqueiro, L. M. Dudd, I. Pearson, D. Housley, W. Partenheimer, W. B. Thomas, K. Whiston, M. Poliakoff, *Green Chem.* **2007**, *9*, 1238.
- [36] *High Pressure Chemistry: Synthetic, Mechanistic, and Supercritical Applications* (Hrsg.: R. van Eldik, F.-G. Klärner), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.

- [37] Übersichten: a) W. Verboom, *Chem. Eng. Technol.* **2009**, *32*, 1695; b) F. Benito-López, R. J. M. Egberink, D. N. Reinhoudt, W. Verboom, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10023.
- [38] a) C. Wenstrup, *Aust. J. Chem.* **2014**, *67*, 1150; b) H. McNab, *Aldrichimica Acta* **2004**, *37*, 19.
- [39] D. Cantillo, H. Sheibani, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2463.
- [40] G. M. Keserü, T. Soós, C. O. Kappe, *Chem. Sov. Rev.* **2014**, *43*, 5387.
- [41] N. Kockmann, *Transport Phenomena in Micro Process Engineering*, Springer, Berlin, **2008**.
- [42] T. D. Gross, S. Chou, D. Bonneville, R. S. Gross, P. Wang, O. Campopiano, M. A. Ouellette, S. E. Zook, J. P. Reddy, W. J. Moree, F. Jovic, S. Chopade, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 929.
- [43] D. R. Fandrick, F. Roschangar, C. Kim, B. J. Hahm, M. H. Cha, H. Y. Kim, G. Yoo, T. Kim, J. T. Reeves, J. J. Song, Z. Tan, B. Qu, N. Haddad, S. Shen, N. Grinberg, H. Lee, N. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1131.
- [44] P. R. D. Murray, D. L. Browne, J. C. Pastre, C. Butters, D. Guthrie, S. V. Ley, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1192.
- [45] L. Kupracz, A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3375.
- [46] Weitere ausgewählte Beispiele in Zusammenhang mit der Synthese von APIs: a) X. Zhang, S. Stefanick, F. J. Villani, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 455; b) E. Riva, S. Gagliardi, M. Martinelli, D. Passarella, D. Vigo, A. Rencurosi, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3242; c) 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; d) E. Riva, A. Rencurosi, S. Gagliardi, D. Passarella, M. Martinelli, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6221; e) B. Pieber, T. Glasnov, C. O. Kappe, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 13430.
- [47] P. Grongsaard, P. G. Bulger, D. J. Wallace, L. Tan, Q. Chen, S. J. Dolman, J. Nyrop, R. S. Hoerrner, M. Weisel, J. Arredondo, T. Itoh, C. Xie, X. Wen, D. Zhao, D. J. Muzzio, E. M. Bassan, C. S. Shultz, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1069.
- [48] N. Kockmann, M. Gottspöner, B. Zimmermann, D. M. Roberge, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7470.
- [49] a) P. Barthe, C. Guermeur, O. Lobet, M. Moreno, P. Woehl, D. M. Roberge, N. Bieler, B. Zimmerman, *Chem. Eng. Technol.* **2008**, *31*, 1146; b) D. M. Roberge, N. Bieler, M. Mathier, M. Eyholzer, B. Zimmermann, P. Barthe, C. Guermeur, O. Lobet, M. Moreno, P. Woehl, *Chem. Eng. Technol.* **2008**, *31*, 1155.
- [50] a) J.-i. Yoshida, A. Nagaki, T. Yamadayoshida, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7450; b) J.-i. Yoshida, *Drug Discovery Today* **2013**, *10*, 53; c) H. Kim, A. Nagaki, J.-i. Yoshida, *Nat. Commun.* **2011**, *2*, 264; d) J.-i. Yoshida, Y. Takahashi, A. Nagaki, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9895.
- [51] T. Kawaguchi, H. Miyata, K. Ataka, K. Mae, J.-i. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2413; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2465.
- [52] a) J. R. McConnell, J. E. Hitt, E. D. Daus, T. A. Rey, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 940; b) P. J. Nieuwland, K. Koch, N. van Harskamp, R. Wehrens, J. C. M. van Hest, F. P. J. T. Rutjes, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 799.
- [53] J. J. M. van der Linden, P. W. Hilberink, C. M. P. Kronenburg, G. J. Kemperman, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 911.
- [54] a) D. Webb, T. F. Jamison, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 568; b) D. Webb, T. F. Jamison, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2465.
- [55] L. Ducry, D. M. Roberge, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 163.
- [56] a) P. N. Rylander, *Hydrogenation Methods*, Academic Press, New York, **1990**; b) P. N. Rylander, *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, **1979**; c) S. Nishimura, *Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis*, Wiley-Interscience: New York, **2001**.
- [57] Übersicht zu kontinuierlichen Durchflusshydrierungen: M. Irfan, T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *ChemSusChem* **2011**, *4*, 300.
- [58] Ausgewählte neuere Anwendungen von Festbettreaktoren für die kontinuierliche Durchflusshydrierung: a) M. Baumann, I. R. Baxendale, C. H. Hornung, S. V. Ley, M. V. Rojo, K. A. Roper, *Molecules* **2014**, *19*, 9736; b) R. J. Ingham, C. Battilocchio, J. M. Hawkins, S. V. Ley, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 641; c) M. J. Fink, M. Schön, F. Rudroff, M. Schnürch, M. D. Mihovilovic, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 724; d) S. Lou, P. Dai, S. E. Schaus, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9998; e) M. Irfan, E. Petricci, T. Glasnov, M. Taddei, C. O. Kappe, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1327.
- [59] T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3089.
- [60] S. Balogh, G. Farkas, J. Madarász, A. Szöllösy, J. Kovács, F. Darvas, L. Ürgé, J. Bakos, *Green Chem.* **2012**, *14*, 1146.
- [61] J. Kobayashi, Y. Mori, K. Okamoto, R. Akiyama, M. Ueno, T. Kitamori, S. Kobayashi, *Science* **2004**, *304*, 1305.
- [62] Weitere Beispiele von Hydrierungsreaktionen mit einem an den Kanalwänden immobilisierten Katalysator: a) T. Haywood, P. W. Miller, *ChemCatChem* **2014**, *6*, 1199; b) R. Lin, X. Ma, T. R. Fielitz, S. O. Obare, R. Y. Ofoli, *Catal. Commun.* **2012**, *18*, 168; c) J. J. W. Bakker, M. M. P. Zieverink, R. W. E. G. Reintjens, F. Kapteijn, J. A. Moulijn, M. T. Kreutzer, *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1155; d) O. Trapp, S. K. Weber, S. Bauch, T. Baecker, W. Hofstadt, B. Spliethoff, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4657; e) A. Iles, M. Habgood, A. J. de Mello, R. C. R. Wootton, *Catal. Lett.* **2007**, *114*, 71.
- [63] M. D. Johnson, S. A. May, J. R. Calvin, J. Remacle, J. R. Stout, W. D. Diserod, N. Zaborenko, B. D. Haeberle, W.-M. Sun, M. T. Miller, J. Brennan, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1017.
- [64] a) D. I. Enache, G. J. Hutchings, S. H. Taylor, R. Natividad, S. Raymahasay, J. M. Winterbottom, E. H. Stitt, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, *44*, 6295; b) D. I. Enache, G. J. Hutchings, S. H. Taylor, E. H. Stitt, *Catal. Today* **2005**, *105*, 569; c) D. I. Enache, G. J. Hutchings, S. H. Taylor, S. Raymahasay, J. M. Winterbottom, M. D. Mantle, A. J. Sederman, L. F. Gladden, C. Chatwin, K. T. Symonds, E. H. Stitt, *Catal. Today* **2007**, *128*, 26; d) B. Buisson, S. Donegan, D. Wray, A. Parracho, J. Gamble, P. Caze, J. Jorda, C. Guermeur, *Chim. Oggi-Chem. Today* **2009**, *27*, 12; e) A.-K. Liedtke, F. Bornette, R. Philippe, C. de Bellefon, *Chem. Eng. J.* **2013**, *227*, 174.
- [65] a) M. O'Brien, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1596; b) für eine Übersicht, siehe: M. Brzozowski, M. O'Brien, S. V. Ley, A. Polyzos, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 349.
- [66] M. O'Brien, N. Taylor, A. Polyzos, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1250.
- [67] S. Newton, S. V. Ley, E. C. Arc, D. M. Grainger, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1805.
- [68] M. A. Mercadante, C. B. Kelly, C. X. Lee, N. E. Leadbeater, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1064.
- [69] Zu einer theoretischen Modellierung der Gastransporteigenschaften der Teflon AF-2400-Apparatur: L. Yang, K. F. Jensen, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 927.
- [70] a) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, G.-J. ten Brink, A. Dijkman, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 774; b) S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3400; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3480; c) S. S. Stahl, *Science* **2005**, *309*, 1824.
- [71] N. Zotova, K. Hellgardt, G. H. Kelsall, A. S. Jessiman, K. K. (M.) Hii, *Green Chem.* **2010**, *12*, 2157.
- [72] D. Obermayer, A. M. Balu, A. A. Romero, W. Goessler, R. Luque, C. O. Kappe, *Green Chem.* **2013**, *15*, 1530.
- [73] a) Z. Hou, N. Theyssen, A. Brinkmann, K. V. Klementiev, W. Grünert, M. Bühl, W. Schmidt, B. Spliethoff, B. Tesche, C. Weidenthaler, W. Leitner, *J. Catal.* **2008**, *258*, 315; b) M. Caravati, J.-D. Grunwaldt, A. Baiker, *Appl. Catal. A* **2006**, *298*, 50; c) G. Jenzer, T. Mallat, A. Baiker, *Catal. Lett.* **2001**, *73*, 5.
- [74] a) B. Pieber, S. T. Martinez, D. Cantillo, C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10241; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 10431;

- b) B. Pieber, T. Glasnov, C. O. Kappe, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4368.
- [75] Z. He, T. F. Jamison, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3353; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 3421.
- [76] X. Ye, M. D. Johnson, T. Diaio, M. H. Yates, S. S. Stahl, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1180.
- [77] T. P. Petersen, A. Polyzos, M. O'Brien, T. Ulven, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *ChemSusChem* **2012**, *5*, 274.
- [78] S. L. Bourne, S. V. Ley, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1905.
- [79] P. R. Ogilby, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3181.
- [80] R. C. R. Wootton, R. Fortt, A. J. de Mello, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 187.
- [81] K. Jähnisch, U. Dingerdissen, *Chem. Eng. Technol.* **2005**, *28*, 426.
- [82] R. A. Bourne, X. Han, M. Poliakoff, M. W. George, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5322; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5426.
- [83] a) C. P. Park, R. A. Maurya, J. H. Lee, D.-P. Kim, *Lab Chip* **2011**, *11*, 1941; b) R. A. Maurya, C. P. Park, D.-P. Kim, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1158.
- [84] F. Lévesque, P. H. Seeberger, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5008.
- [85] D. Kopetzki, F. Levesque, P. H. Seeberger, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5450.
- [86] F. Lévesque, P. H. Seeberger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1706; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1738.
- [87] K. Gilmore, D. Kopetzki, J. W. Lee, Z. Horváth, D. T. McQuade, A. Seidel-Morgenstern, P. H. Seeberger, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12652.
- [88] J. L. Turconi, F. Griollet, R. Guevel, G. Oddon, R. Villa, A. Geatti, M. Hvala, K. Rossen, R. Göller, A. Burgard, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 417.
- [89] Y. Wada, M. A. Schmidt, K. F. Jensen, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2006**, *45*, 8036.
- [90] S. Hübner, U. Bentrup, U. Budde, K. Lovis, T. Dietrich, A. Freitag, L. Küpper, K. Jähnisch, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 952.
- [91] M. Irfan, T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 984.
- [92] S. G. Van Ornum, R. M. Champeau, R. Pariza, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2990.
- [93] M. Nobis, D. M. Roberge, *Chim. Oggi-Chem. Today* **2011**, *29*, 57.
- [94] M. Exner, H. Pluim, P. Dyer-Smith, *Chim. Oggi-Chem. Today* **2011**, *29*, 59.
- [95] C. W. Jones, *Applications of Hydrogen Peroxide and Derivatives*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1999**.
- [96] a) F. Ebrahimi, E. Kolehmainen, I. Turunen, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 965; b) F. Ebrahimi, E. Kolehmainen, P. Oinas, V. Hietapelto, I. Turunen, *Chem. Eng. J.* **2011**, *167*, 713.
- [97] a) A. Hartung, M. A. Keane, A. Kraft, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10235; siehe auch: b) B. A. M. W. van den Broek, R. Becker, F. Kössl, M. M. E. Delville, P. J. Nieuwland, K. Koch, F. P. J. T. Rutjes, *ChemSusChem* **2012**, *5*, 289.
- [98] T. Illg, V. Hessel, P. Löb, J. C. Schouten, *Chem. Eng. J.* **2011**, *167*, 504.
- [99] a) K. Mikami, Md. N. Islam, M. Yamanaka, Y. Itoh, M. Shinoda, K. Kudo, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3681; b) K. Mikami, M. Yamanaka, Md. N. Islam, T. Tono, Y. Itoh, M. Shinoda, K. Kudo, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 592.
- [100] a) R. Noyori, M. Aoki, K. Sato, *Chem. Commun.* **2003**, 1977; b) Y. Kon, Y. Ono, T. Matsumoto, K. Sato, *Synlett* **2009**, 1095.
- [101] K. Sato, M. Aoki, R. Noyori, *Science* **1998**, *281*, 1646.
- [102] Y. Wen, X. Wang, H. Wei, B. Li, P. Jin, L. Li, *Green Chem.* **2012**, *14*, 2868.
- [103] M. Damm, B. Gutmann, C. O. Kappe, *ChemSusChem* **2013**, *6*, 978.
- [104] M. Shang, T. Noel, Q. Wang, V. Hessel, *Chem. Eng. Technol.* **2013**, *36*, 1001.
- [105] A. B. Leduc, T. F. Jamison, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1082.
- [106] G. S. Kumar, B. Pieber, K. R. Reddy, C. O. Kappe, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6124.
- [107] J. Sedelmeier, S. V. Ley, I. R. Baxendale, M. Baumann, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3618.
- [108] K. C. Basavaraju, S. Sharma, R. A. Maurya, D.-P. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6735; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6867.
- [109] Übersicht zu kontinuierlichen Durchflussfluorierungen: H. Amii, A. Nagaki, J.-i. Yoshida, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2793.
- [110] a) N. de Mas, A. Günther, M. A. Schmidt, K. F. Jensen, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2003**, *42*, 698; b) K. Jähnisch, M. Baerns, V. Hessel, W. Ehrfeld, V. Haverkamp, H. Löwe, C. Wille, A. Guber, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *105*, 117.
- [111] C. B. McPake, G. Sandford, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 844.
- [112] R. D. Chambers, R. C. H. Spink, *Chem. Commun.* **1999**, 883.
- [113] R. D. Chambers, M. P. Greenhall, J. Hutchinson, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1.
- [114] J. R. Breen, G. Sandford, D. S. Yufit, J. A. K. Howard, J. Fray, B. Patel, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1048.
- [115] C. B. McPake, C. B. Murray, G. Sandford, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1674.
- [116] a) T. Gustafsson, R. Gilmour, P. H. Seeberger, *Chem. Commun.* **2008**, 3022; b) M. Baumann, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Synlett* **2008**, *12*, 2111; c) M. Baumann, I. R. Baxendale, L. J. Martin, S. V. Ley, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6611; d) D. Cantillo, O. de Frutos, J. A. Rincon, C. Mateos, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8486.
- [117] U. Budde, *Statuskolloquium Mikroverfahrenstechnik*, Deutsche Bundesstiftung Umwelt, Osnabrück, **2007**.
- [118] a) H. Ehrlich, D. Linke, K. Morgenschweis, M. Baerns, K. Jähnisch, *Chimia* **2002**, *56*, 647; b) H. Matsubara, Y. Hino, M. Tokizane, I. Ryu, *Chem. Eng. J.* **2011**, *167*, 567.
- [119] a) P. Löb, V. Hessel, H. Klefenz, H. Löwe, K. Mazanek, *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 767; b) R. Becker, S. A. M. W. van den Broek, P. J. Nieuwland, K. Koch, F. P. J. T. Rutjes, *J. Flow Chem.* **2012**, *2*, 87; c) T. Fukuyama, M. T. Rahman, N. Kamata, M. Tokizane, Y. Fukuda, I. Ryu, *J. Flow Chem.* **2013**, *3*, 4.
- [120] D. Cantillo, O. de Frutos, J. A. Rincon, C. Mateos, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 223.
- [121] D. Šterk, M. Jukič, Z. Časar, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 145.
- [122] K. Midorikawa, S. Suga, J.-i. Yoshida, *Chem. Commun.* **2006**, 3794.
- [123] J. Barton, R. Rogers, *Chemical Reaction Hazards*, IChemE, Trowbridge, **1997**.
- [124] A. M. Thayer, *Chem. Eng. News* **2005**, *83*, 43.
- [125] A. A. Kulkarni, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 405.
- [126] a) L. Ducry, D. M. Roberge, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7972; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 8186; b) J. Pelleter, F. Renaud, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 698; c) C. E. Brocklehurst, H. Lehmann, L. L. Vecchia, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1447.
- [127] a) S. Braune, P. Pöchlauer, R. Reintjens, S. Steinhöfer, M. Winter, O. Lobet, R. Guidat, P. Woehl, C. Guermeur, *Chim. Oggi-Chem. Today* **2009**, *27*, 26; b) A. M. Thayer, *Chem. Eng. News* **2009**, 87(11), 17.
- [128] P. Knapkiewicz, K. Skowerski, D. E. Jaskólska, M. Barbasiewicz, T. K. Olszewski, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1430.
- [129] G. Panke, T. Schwalbe, W. Stirner, S. Taghavi-Moghadam, G. Wille, *Synthesis* **2003**, 2827.
- [130] Y. Chen, Y. Zhao, M. Han, C. Ye, M. Danga, G. Chen, *Green Chem.* **2013**, *15*, 91.
- [131] D. Cantillo, M. Damm, D. Dallinger, M. Bauser, M. Berger, C. O. Kappe, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1360.



- [132] a) B. J. Deadman, S. G. Collins, A. R. Maguire, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2289; b) S. T. R. Mueller, T. Wirth, *ChemSusChem* **2015**, *8*, 245.
- [133] a) M. Struempel, B. Ondruschka, R. Daute, A. Stark, *Green Chem.* **2008**, *10*, 41; b) E. Rossi, P. Woehl, M. Maggini, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1146.
- [134] T. G. Archibald, F. Oaks, J. C. Barnard, S. Springs, H. F. Reese, „Continuous process for diazomethane from an *N*-methyl-*N*-nitrosoamine and from methylurea through *N*-methyl-*N*-nitrosoarea“. (Aerojet-General Corporation). U.S. Patent 5,854,405, **1998** (CAN130:83188).
- [135] M. Struempel, B. Ondruschka, A. Stark, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 1014.
- [136] P. Poehlauer, *Chim. Oggi-Chem. Today* **2012**, *30*, 51.
- [137] L. D. Proctor, A. J. Warr, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 884.
- [138] L. Proctor, *Industrialisation of Diazomethane – The Application of Flow Technology Towards Hazardous Chemistry*, **2006**. [http://www.chemspecevents.com/europe/images/uploads/chemsource/4\\_-1\\_Proctor.pdf](http://www.chemspecevents.com/europe/images/uploads/chemsource/4_-1_Proctor.pdf). Chemsources 2006, Elements of Success – P. Si, F. & N. Homepage von ChemSpec Events (abgerufen am 4. September 2014).
- [139] R. A. Maurya, C. P. Park, J. H. Lee, D.-P. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5952; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6074.
- [140] F. Mastronardi, B. Gutmann, C. O. Kappe, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5590.
- [141] V. D. Pinho, B. Gutmann, L. S. M. Miranda, R. O. M. A. de Souza, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1555.
- [142] V. D. Pinho, B. Gutmann, C. O. Kappe, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 37419.
- [143] a) L. J. Martin, A. L. Marzinzik, S. V. Ley, I. R. Baxendale, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 320; b) P. Pollet, E. D. Cope, M. K. Kassner, R. Charney, S. H. Terrett, K. W. Richman, W. Dubay, J. Stringer, C. A. Eckert, C. L. Liotta, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2009**, *48*, 7032.
- [144] R. A. Maurya, K.-I. Min, D.-P. Kim, *Green Chem.* **2014**, *16*, 116.
- [145] R. C. R. Wootton, R. Fortt, A. J. de Mello, *Lab Chip* **2002**, *2*, 5.
- [146] Weitere Anwendungen von Mikroreaktoren für die Synthese von Azofarbstoffen in verschiedenen Maßstäben: a) H. Salimi-Moosavi, T. Tang, D. J. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8716; b) H. Hisamoto, T. Saito, M. Tokeshi, A. Hibara, T. Kitamori, *Chem. Commun.* **2001**, 2662; c) C. Wille, H.-P. Gabski, Th. Haller, H. Kim, L. Unverdorben, R. Winter, *Chem. Eng. J.* **2004**, *101*, 179; d) H. Pennemann, S. Forster, J. Kinkel, V. Hessel, H. Löwe, L. Wu, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 188; e) P. M. Günther, F. Möller, T. Henkel, J. M. Köhler, G. A. Groß, *Chem. Eng. Technol.* **2005**, *28*, 52.
- [147] R. Fortt, R. C. R. Wootton, A. J. de Mello, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 762.
- [148] a) L. Malet-Sanz, J. Madrzak, S. V. Ley, I. R. Baxendale, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5324; b) L. Malet-Sanz, J. Madrzak, R. S. Holvey, T. Underwood, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7263; c) Z. Yu, Y. Lv, C. Yu, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1669.
- [149] N. Chernyak, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12466.
- [150] B. Ahmed-Omer, D. A. Barrow, T. Wirth, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3352.
- [151] X. Wang, G. D. Cuny, T. Noël, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7860; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8014.
- [152] B. Li, D. Widlicka, S. Boucher, C. Hayward, J. Lucas, J. C. Murray, B. T. O’Neil, D. Pfisterer, D. Samp, J. VanAlsten, Y. Xiang, J. Young, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 2031.
- [153] D. X. Hu, M. O’Brien, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4246.
- [154] D. X. Hu, M. Bielitz, P. Koos, S. V. Ley, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4077.
- [155] M. Chen, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4247; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4341.
- [156] M. E. Kopach, M. M. Murray, T. M. Braden, M. E. Kobierski, O. L. Williams, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 152.
- [157] M. M. E. Delville, P. J. Nieuwland, P. Janssen, K. Koch, J. C. M. van Hest, F. P. J. T. Rutjes, *Chem. Eng. J.* **2011**, *167*, 556.
- [158] M. Weber, G. Yilmaz, G. Wille, *Chim. Oggi-Chem. Today* **2011**, *29*, 8.
- [159] a) C. D. Smith, I. R. Baxendale, S. Lanners, J. J. Hayward, S. C. Smith, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1559; b) I. R. Baxendale, S. V. Ley, A. C. Mansfield, C. D. Smith, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4017; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4077; c) S. Ceylan, T. Klande, C. Vogt, C. Friese, A. Kirschning, *Synlett* **2010**, 2009; d) C. O. Kappe, E. Van der Eycken, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1280.
- [160] I. R. Baxendale, S. V. Ley, A. C. Mansfield, C. D. Smith, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4017; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4077.
- [161] M. Fuchs, W. Goessler, C. Pilger, C. O. Kappe, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 323.
- [162] A. C. Varas, T. Noël, Q. Wang, V. Hessel, *ChemSusChem* **2012**, *5*, 1703.
- [163] A. R. Bogdan, N. W. Sach, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 849.
- [164] a) A. R. Bogdan, K. James, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14506; b) A. R. Bogdan, K. James, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4060.
- [165] H. R. Sahoo, J. G. Kralj, K. F. Jensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5704; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5806.
- [166] J. C. Brandt, T. Wirth, *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, 30.
- [167] a) B. Gutmann, J.-P. Roduit, D. Roberge, C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7101; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7255; b) B. Gutmann, D. Obermayer, J.-P. Roduit, D. M. Roberge, C. O. Kappe, *J. Flow Chem.* **2012**, *1*, 8.
- [168] P. B. Palde, T. F. Jamison, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3525; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3587.
- [169] B. Gutmann, J.-P. Roduit, D. Roberge, C. O. Kappe, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13146.
- [170] A. G. O’Brien, F. Lévesque, P. H. Seeberger, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2688.
- [171] F. R. Bou-Hamdan, F. Lévesque, A. G. O’Brien, P. H. Seeberger, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1124.
- [172] S. G. Newman, L. Gu, C. Lesniak, G. Victor, F. Meschke, L. Abahmane, K. F. Jensen, *Green Chem.* **2014**, *16*, 176.
- [173] A. DeAngelis, D.-H. Wang, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3434; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3518.
- [174] C. Wiles, P. Watts, S. J. Haswell, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 28.
- [175] a) D. Cantillo, M. Baghbanzadeh, C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10190; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10337; b) D. Cantillo, M. M. Moghaddam, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4530.
- [176] M. M. Moghaddam, B. Pieber, T. Glasnov, C. O. Kappe, *ChemSusChem* **2014**, *7*, 3122.
- [177] L. R. Odell, F. Russo, M. Larhed, *Synlett* **2012**, *23*, 685.
- [178] M. T. Rahman, T. Fukuyama, N. Kamata, M. Sato, I. Ryu, *Chem. Commun.* **2006**, 2236.
- [179] E. R. Murphy, J. R. Martinelli, N. Zaborenko, S. L. Buchwald, K. F. Jensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1734; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1764.
- [180] a) X. Gong, P. W. Miller, A. D. Gee, N. J. Long, A. J. de Mello, R. Vilar, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2768; b) P. W. Miller, N. J. Long, A. J. de Mello, R. Vilar, J. Passchier, A. Gee, *Chem. Commun.* **2006**, 546.
- [181] B. Gutmann, P. Elsner, T. Glasnov, D. M. Roberge, C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11557; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 11741.
- [182] T. Fukuyama, M. T. Rahman, N. Kamata, I. Ryu, *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, DOI: 10.3762/bjoc.5.34.
- [183] P. W. Miller, N. J. Long, A. J. de Mello, R. Vilar, H. Audrain, D. Bender, J. Passchier, A. J. Gee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2875; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2933.
- [184] C. Csajági, B. Borcsék, K. Niesz, I. Kovács, Z. Székelyhidi, Z. Bajkó, L. Ürge, F. Darvas, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1589.



- [185] a) D. Cantillo, C. O. Kappe, *ChemCatChem* **2014**, *6*, 3286; b) R. Greco, W. Goessler, D. Cantillo, C. O. Kappe, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1303.
- [186] T. Noel, S. L. Buchwald, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5010.
- [187] C. Brancour, T. Fukuyama, Y. Mukai, T. Skrydstrup, I. Ryu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2794.
- [188] T. S. A. Heugebaert, B. I. Roman, A. De Blieck, C. V. Stevens, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4189.
- [189] D. R. J. Acke, C. V. Stevens, *Green Chem.* **2007**, *9*, 386.
- [190] C. Wiles, P. Watts, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 1001.
- [191] C. Wiles, P. Watts, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5597.
- [192] S. Sharma, R. A. Maurya, K.-I. Min, G.-Y. Jeong, D.-P. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7564; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7712.
- [193] a) S. Fuse, Y. Mifune, T. Takahashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 851; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 870; b) S. Fuse, N. Tanabe, T. Takahashi, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12661.
- [194] B. Reichart, G. Tekautz, C. O. Kappe, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 152.
- [195] a) P. Tundo, P. Venturello, E. Angeletti, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 2157; b) P. Tundo, M. Selva, *Green Chem.* **2005**, *7*, 464; c) P. Tundo, *Pure. Appl. Chem.* **2012**, *84*, 441.
- [196] a) J. C. Brandt, S. C. Elmore, R. I. Robinson, T. Wirth, *Synlett* **2010**, 3099; b) L. Audiger, K. Watts, S. C. Elmore, R. I. Robinson, T. Wirth, *ChemSusChem* **2012**, *5*, 257.
- [197] I. Dencic, V. Hessel in *Microreactors in Organic Synthesis and Catalysis*, 2. Aufl. (Hrsg.: T. Wirth), Wiley-VCH, Weinheim, **2013**, S. 435; I. Dencic, V. Hessel in *Microreactors in Organic Synthesis and Catalysis*, 2. Aufl. (Hrsg.: T. Wirth), Wiley-VCH, Weinheim, **2013**, S. 436.
- [198] T. Gustafsson, F. Pontén, P. H. Seeberger, *Chem. Commun.* **2008**, 1100.
- [199] D. M. Roberge, C. Noti, E. Irle, M. Eyholzer, B. Rittiner, G. Penn, G. Sedelmeier, B. Schenkel, *J. Flow Chem.* **2014**, *4*, 26.
- [200] D. Ghislieri, K. Gilmore, P. H. Seeberger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 678; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 688.
- [201] Die Defense Advanced Research Projects Agency (DARPA) hat im Rahmen des Programms „Battlefield Medicin“ das Forschungsprojekt „Pharmacy on Demand (PoD)“ ausgeschrieben, in dem die kontinuierliche End-to-End-Produktion von durch die Food and Drug Administration (FDA) zugelassenen Arzneimitteln unter Einsatz miniaturisierter Systeme beabsichtigt ist. Für weitere Details siehe: E. J. Choi, G. S. F. Ling, *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* **2014**, *68*, 312.
- [202] Für weitere Beispiele für kontinuierliche API-Synthesen, die in diesem Aufsatz nicht behandelt wurden, siehe: a) (*R*)-Rolipram: T. Tsubogo, H. Oyamada, S. Kobayashi, *Nature* **2015**, *520*, 329; b) Ibuprofen: D. R. Snead, T. F. Jamison, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 983; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 997; c) Vildagliptin: L. Pellegatti, J. Sedelmeier, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 551; d) Doravirine: D. R. Gauthier, Jr., B. D. Sherry, Y. Cao, M. Journet, G. Humphrey, T. Itoh, I. Mangion, D. M. Tschaen, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1353; e) Taxadienone: S. G. Krassutsky, S. H. Jacobo, S. R. Tweedie, R. Krishnamoorthy, A. S. Filatov, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 284; f) Telmisartan: A. Martin, A. Siamaki, K. Belecki, B. Gupton, *J. Flow. Chem.* DOI: 10.1556/JFC-D-15-00002; g) Efavirenz: C. A. Correia, K. Gilmore, D. T. McQuade, P. H. Seeberger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4945; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5028.

Eingegangen am 21. September 2014  
Online veröffentlicht am 18. Mai 2015  
Übersetzt von Kerstin Mühle, Chemnitz