

Maschinengestützte organische Synthese

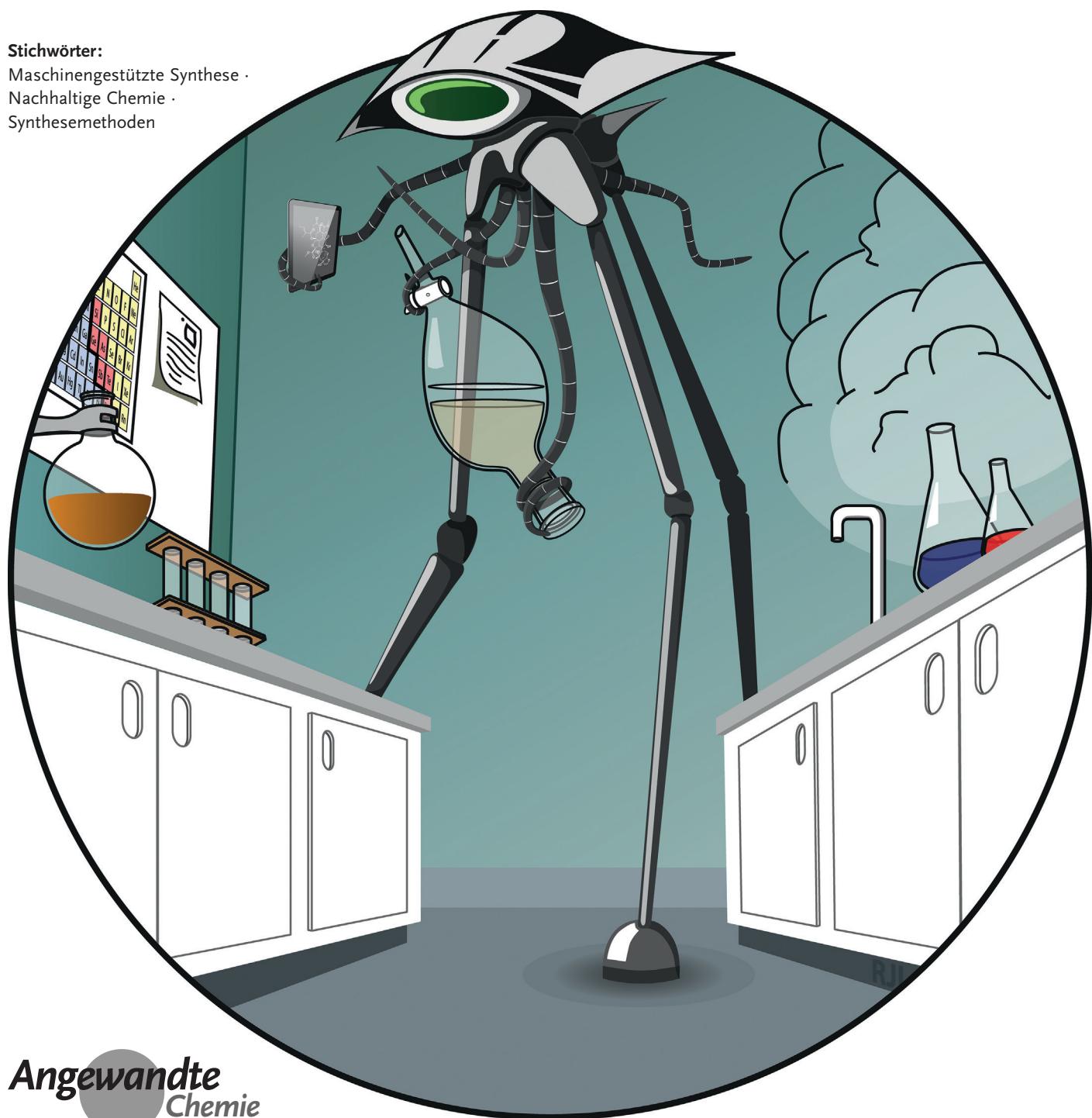
Steven V. Ley,* Daniel E. Fitzpatrick, Rebecca M. Myers, Claudio Battilocchio und Richard. J. Ingham

Stichwörter:

Maschinengestützte Synthese ·

Nachhaltige Chemie ·

Synthesemethoden



In diesem Aufsatz beschreiben wir, welche Konsequenzen der zunehmende Einsatz von Maschinen für organische Syntheseprogramme haben wird, wobei wir einen besonderen Schwerpunkt auf praktische Fragen des Reaktor-Designs legen. In dem sich rasch verändernden und vielschichtigen Umfeld eines Forschungslabors ist eine modulare Ausstattung erforderlich, um hohe und tiefe Temperaturen und Drücke, Enzyme, Mehrphasensysteme, Schlämme, Gase und Organometallverbindungen in Einklang zu bringen. Um spezialisierte Reaktionsverfahren wie elektrochemische und photochemische Umsetzungen zu vereinfachen, wurden weitere Techniken entwickelt. All diese Teilgebiete halten Chancen und Herausforderungen bereit.

1. Einleitung

In unserem ersten Aufsatz zu diesem Thema^[1] haben wir uns bemüht, Argumente dafür zu liefern, warum unsere Syntheselaboratorien sich durch die Übernahme maschinengestützter Vorgehensweise im Hinblick auf eine effektivere Nutzung unseres Personals ändern müssen. Die Betrachtung der Synthese als ein ganzheitliches System und die Kombination der Chemie mit Ingenieurwissenschaften und Informatik steigern ihre Sicherheit und Effizienz. Gleichzeitig eröffnen sich neue Entdeckungsmöglichkeiten. Unsere moderne Welt entwickelt sich rasch weiter. Das „Internet der Dinge“ (IoT) bietet zuvor unvorstellbare Möglichkeiten und Dienstleistungen durch die Verknüpfung von Geräten über das Internet.^[2] Die Kommunikation zwischen Maschinen und neuronalen Netzwerken wird ein Bestandteil eines jeden zukünftigen Labors sein. Die Beschaffung und Auswertung von „Big Data“, kombiniert mit der Entwicklung von kostengünstigen Mikroprozessoren^[3] und Robotern zur Materialbearbeitung, weist den Weg in die Zukunft der Entwicklung und Optimierung chemischer Prozesse.

Mehr als je zuvor sind die Fähigkeiten von Synthesechemikern in einem ständig wachsenden Spektrum an Forschungsfeldern gefragt. Entsprechend werden die erforderlichen Fertigkeiten von Routine- und Wiederholungsaufgaben über die Maßstabsvergrößerung bis hin zu Mehrstufensynthesen komplexer Strukturen reichen. All diese Aufgabenbereiche werden sich nur verbessern lassen, wenn neue strategisch wichtige Reaktionen und neue technologische Voraussetzungen entwickelt werden.^[4] Dies ist nach wie vor eine arbeitsintensive Aufgabe, die in hohem Maße auf Übung, Planung, Erfahrung, Beobachtung und Interpretation beruht. Die Erzeugung funktioneller Moleküle, die auf diesem Planeten bisher unbekannt sind, ist ein Handwerk, das auf seinem höchsten Niveau zu einer wahren Kunst wird.

Maschinen können diesen Prozess nur unterstützen und sind niemals vollständig dazu in der Lage, die Fähigkeiten eines innovativen Laborchemikers zu automatisieren, sie können diesem aber helfen, mehr Zeit zum Nachdenken und für das Design neuer Prozesse zu gewinnen. Der erste Aufsatz „Organische Synthese: Vormarsch der Maschinen“^[1] konzentrierte sich weitgehend auf die Verwendung von Maschinen in der Forschung im Zusammenhang mit weiterverar-

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	10261
2. Überkritische fluide Systeme	10262
3. Handhabung von Gasen	10263
4. Extremtemperaturen	10266
5. Enzyme	10268
6. Handhabung von Schlämmen	10269
7. Handhabung von Organometallverbindungen	10271
8. Elektrokatalytische Reaktoren	10272
9. Photokatalytische Reaktoren	10273
10. Zusammenfassung und Ausblick	10273

beitenden Prozessen, einschließlich der Handhabung von Materialien und Analysemethoden. In diesem zweiten Aufsatz setzen wir den Schwerpunkt auf Ereignisse, die zum Zeitpunkt der Reaktion ablaufen, und auf die Lösung von Problemen und die Handhabung von Komponenten bei komplexen Synthesen. Wir beschreiben unsere Sichtweise zu Schwierigkeiten, die mithilfe von maschinengestützten Vorgehensweisen umgangen wurden, basierend auf sowohl neuer Literatur als auch unseren eigenen Arbeiten.

Während bisherige Artikel dieser Art dazu neigen, Ergebnisse zu betonen, konzentrieren wir uns hier stärker auf praktische Probleme, insbesondere solche, die bei der Entwicklung von Durchflussreaktoren und kontinuierlichen Verfahren und der zugehörigen Ausrüstung auftreten (Abbildung 1). Wir heben die speziellen Anforderungen von Maschinen hervor, die die Handhabung von überkritischen Fluiden und die sichere Verwendung anderer reaktiver Gase auferlegt. Ebenfalls von Bedeutung ist es, eine Ausstattung zu besitzen, die bei extremen Temperaturen und Drücken arbeiten kann. Darüber hinaus werden auch Enzyme in Reaktionsystemen immer allgemeiner angewendet. Die mit Schlämmen, Organometallverbindungen und anderen Gefahrstoffen oder luftempfindlichen Materialien im Zusammenhang stehenden Schwierigkeiten erfordern die Entwicklung von Maschinen, die aber zunehmend kommerziell verfügbar werden. Außerdem beobachten wir ein wiederauflebendes Interesse an elektro- und photochemischen Prozes-

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

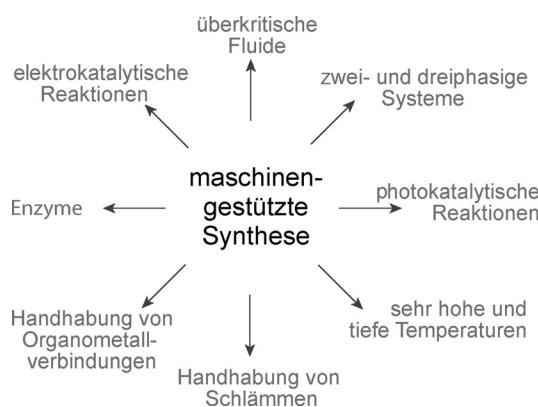


Abbildung 1. Das Thema der maschinengestützten organischen Synthese wurde in diesem Aufsatz in acht Abschnitte unterteilt.

sen, die wiederum zu Innovationen beim Reaktordesign führen. Jedes dieser Gebiete bietet seine eigenen Herausforderungen und Probleme, denen man sich, wie hier be-



Steven Ley ist seit 1992 Professor der Chemie an der Universität Cambridge. Er promovierte an der Universität Loughborough unter der Anleitung von Professor Harry Heaney und war Postdoktorand bei Professor Leo Paquette (Ohio State) und dann bei Professor Derek Barton (Imperial College). Er wurde 1975 zum Lecturer am Imperial College ernannt, 1983 zum Professor befördert und 1989 zum Direktor. Er wurde 1990 zum Mitglied der Royal Society (London) gewählt und war 2000–2002 Präsident der Royal Society of Chemistry. Er veröffentlichte über 800 Publikationen und wurde mit mehr als 50 bedeutenden Preisen ausgezeichnet.



Daniel Fitzpatrick erwarb 2012 einen Bachelor in Chemie und Materialwissenschaften an der Universität Auckland. Im gleichen Jahr wurde er mit einem Woolf-Fisher-Stipendium ausgezeichnet, das ihm seit Oktober 2013 eine Promotion an der Universität Cambridge unter der Anleitung von Professor Steven Ley ermöglicht. Seine Forschungen vereinen Chemie und Chemieingenieurwesen mit besonderem Augenmerk auf fortschrittlichen Kontrollsystmen und Trennungsverfahren.



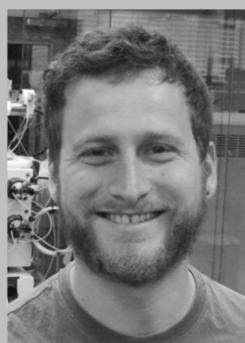
Rebecca Myers studierte Chemie am Imperial College (1994–1997) und promovierte in organischer Chemie an der Universität Cambridge unter der Anleitung von Professor Chris Abell (1997–2001). Seit 2004 arbeitet sie als Postdoktorandin im Arbeitskreis von Professor Ley; 2010 wurde sie zum Senior Research Associate befördert. Darüber hinaus ist sie stellvertretende Direktorin des Cambridge Ph.D. Training Program in chemischer Biologie und molekularer Medizin.

schrieben, durch die Nutzung zukunftsweisender Maschinen gestellt hat.

2. Überkritische fluide Systeme

Wenn ein Lösungsmittel wie CO_2 Bedingungen jenseits seines kritischen Punkts ausgesetzt wird, nimmt dieses einen überkritischen Zustand an, und seine Eigenschaften ändern sich auf solche Weise, dass es nicht als einfache Flüssigkeit oder als einfaches Gas klassifiziert werden kann. Die Dichte und die Viskosität dieses Fluids hängen stark von der Temperatur und dem Druck ab, und deswegen kann eine geringe Änderung der Bedingungen das Reaktionsverhalten wie die Löslichkeit der Reagenzien stark beeinflussen. Diese Eigenschaften bieten Forschern die einzigartige Möglichkeit, Experimente in einer chemisch unterschiedlichen und in hohem Maße einstellbaren Umgebung auszuführen.

Naturgemäß erfordern Reaktionen, die in einem überkritischen Fluid durchgeführt werden, eine umfangreiche Nutzung von Maschinen zur Aufrechterhaltung der Bedingungen, um das System im überkritischen Zustand zu halten. Diese Maschinerie ermöglicht die Unterstützung einer großen Vielfalt an bekannten Reaktionen wie Suzuki-Miyaura-Kupplungen,^[5] Hydrierungen^[6] und Veresterungen^[7] zusätzlich zu denjenigen, die mit ungewöhnlichen Lösungsmitteln einhergehen, wie 1,1,1,2-Tetrafluorethan.^[8] In den meisten Fällen handelt es sich bei dem für Reaktionen unter überkritischen Bedingungen verwendeten Lösungsmittel um Kohlendioxid oder Wasser, eine Tatsache, die überkritischen Systemen den Ruf verschafft hat, umweltverträglicher zu sein als herkömmliche Systeme.^[9] Tatsächlich wurde in einem



Claudio Battilocchio beendete 2008 sein Studium der medizinischen Chemie an der Universität Sapienza. Er promovierte in pharmazeutischen Wissenschaften bei Professor Mariangela Biava und erforschte die Entwicklung neuer molekularer Hybride. Er war Gastdoktorand am Innovative Technology Centre (ITC) der Universität Cambridge (2011), wo er an der Entwicklung nachhaltiger Prozesse mithilfe von Durchflusschemie arbeitete. Claudio kehrte 2012 in die Gruppe von Professor Ley zurück und kooperiert derzeit als Postdoktorand im Rahmen des gemeinschaftlichen Open Innovation Programmes mit Pfizer.



Richard Ingham studierte Naturwissenschaften an der Universität Cambridge und schloss mit einer Masterarbeit im Bereich der Naturstoffsynthese ab. Im Anschluss daran arbeitete er sechs Monate bei Cyclofluidic Ltd an Durchfluss-Synthesen, bevor er 2010 an das Innovative Technology Centre (ITC) in Cambridge zu Professor Steven Ley zurückkehrte. Während seiner Promotion konzentrierte er sich auf den Zusammenschluss von Software und Technologien zur Durchführung von Mehrstufensynthesen unter Durchflussbedingungen.

kürzlich erschienenen Bericht für die Hydrodechlorierung der Ozon-abbauenden Verbindung Chlordifluormethan eine katalytische Reaktion in CO_2 genutzt, um die höchste jemals beschriebene Ausbeute und Selektivität für die Umsetzung zu Difluormethan zu erreichen, eine gegenüber Ozon inerte Substanz.^[10] Allerdings ist aufgrund der Korrosivität des Systems beim Betrieb unter überkritischen Bedingungen mit CO_2 eine regelmäßige Wartung der Ausrüstung erforderlich.

Da es mehrere Übersichten zu Spezialmaschinen^[11] und -verfahren^[12] gibt, die überkritische Reaktionssysteme aus halten, beschränken wir unsere Diskussion hier auf Arbeiten, die wir besonders hervorheben möchten.

Die im Arbeitskreis von Poliakoff in Nottingham durch geführten Arbeiten zu überkritischen Fluiden sind wohlbekannt und wurden seit ihrer Veröffentlichung vielfach zitiert. Die Gruppe nimmt ausführlich Bezug auf Hilfsmittel und Methoden, die eine Erhöhung der Produktivität von Forschern in Bereichen wie der automatisierten Optimierung von Reaktionen ermöglichen (wie in unserem vorhergehenden Aufsatz^[1] beschrieben).

In einer neuen Studie wurden zur Durchführung einer kontinuierlichen Photooxidation in der Synthese eines gegen Malaria wirkenden Trioxans für einen von drei Schritten maßgeschneiderte Geräte eingesetzt.^[13] Ein Allylalkohol wurde mit 5,10,15,20-Tetrakis(pentafluorphenyl)porphyrin (TPFPP) und einem cyclischen Keton (als Cosolvens zum Lösen des TPFPP und als Reagens im nächsten Schritt) in einen Strom aus CO_2 und O_2 gepumpt, bevor die Inhaltsstoffe beim Durchlaufen von zwei Saphir-Rohrreaktoren mithilfe von UV-LEDs bestrahlt wurden (Abbildung 2). Für die Hydroperoxidprodukte wurde eine Ausbeute von 86 % (eine Verbesserung gegenüber dem Batch-Verfahren) und eine *syn*-Selektivität von 85 % beschrieben.

In einer weiteren Studie stellte dieselbe Gruppe einen aus mehreren Säulen bestehenden Reaktor vor, der es den Forschern ermöglichte, die Produktbildung durch Änderung der Säulenbedingungen in Echtzeit zu schalten.^[14] Zwei Füllkörpersäulen wurden hintereinander angeordnet, eine enthielt Kupferchromat und die andere Pd/C, und beide waren mit einer eigenen H_2 -Zufuhr ausgestattet. Ein Furfural-haltiger Zustrom (Abbildung 3 a) wurde vor dem Eintritt in die erste

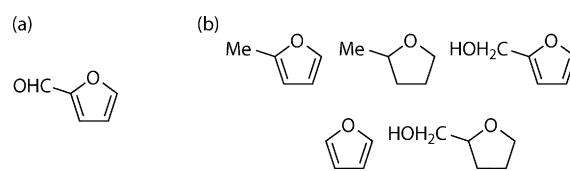


Abbildung 3. a) In einem Doppelsäulen-System wurde neben H_2 Furfural als Zustrom verwendet. b) Produkte der Hydrierung von Furfural unter überkritischen Bedingungen.

Säule mit CO_2 vermischt. Durch eine Anpassung der Säulentemperaturen und der Menge an jeder Säule zugeführtem H_2 konnte eine Reihe von Produkten (Abbildung 3b) in Ausbeuten > 80 % gebildet werden.

Außerdem nutzten sie ein überkritische Bedingungen unterstützendes System zur Durchführung von Reaktionen unter extremen Bedingungen.^[15] Während der Synthese von ϵ -Caprolactam aus 6-Aminocapronitril wurden die Reaktorbedingungen bei einer Temperatur von 400 °C und einem Druck von 400 bar gehalten. Der unter diesen Bedingungen erzielte Umsatz (etwa 94 %) war deutlich höher als bei einer traditionellen, auf Cyclohexanon basierenden Route (3–6 %).

In einer anderen Studie wurde eine Plattform für Reaktionen mit überkritischen Fluiden entwickelt, die eine präzise Kontrolle der Bedingungen und eine Automatisierung mittels Verwendung eines computergestützten Systems umfasste, zusätzlich zu einem Chromatographie-Element für überkritische Fluide für die Online-Analyse.^[16] Durch die Eingliederung dieser maschinengestützten Vorgehensweise gelang es, durch Variation der Bedingungen ohne großen Zeitaufwand wertvolle Erkenntnisse über das experimentelle System zu gewinnen. Das System war sowohl für den Labormaßstab als auch für den Pilotmaßstab geeignet.

Es ist wichtig, dass für die präparative Arbeit im größeren Maßstab diverse Vorrichtungen zum Druckablass und zur Reduktion notwendig sind. Darüber hinaus kann die Dispersion der Komponenten Schwierigkeiten bereiten. Wirtschaftliche Vorteile können durch die Rückgewinnung und Wiederverwertung des CO_2 am Ende des Reaktionssystems erreicht werden, insbesondere, wenn es sich um Prozesse im Großmaßstab handelt.

3. Handhabung von Gasen

Beim Einsatz reaktiver Gase ist eine spezielle Ausstattung nötig, um Druckänderungen und für mehrphasige Systeme charakteristische Strömungsformen handhaben zu können. Häufig auftretende Reaktionen in einem Forschungslabor können in zwei Hauptkategorien eingeteilt werden: Zweiphasige (Gas-flüssig- oder Gas-fest-Systeme) und dreiphasige (Gas-flüssig-fest-Systeme). Entsprechend haben wir unsere Diskussion zu diesem Thema bezüglich neuer Entwicklungen in diesen Gebieten eingeteilt.

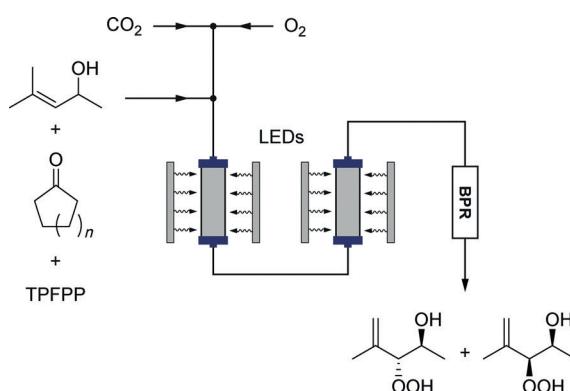


Abbildung 2. Kontinuierliche Photooxidation in überkritischem CO_2 zur Synthese von antimalarisch wirkenden Trioxanen. In Reihe geschaltete Saphir-Reaktoren mit UV-LEDs dienten zur Bestrahlung der Reagentien mit UV-Licht.

3.1. Zweiphasige Systeme

Üblicherweise wird die Durchmischung von Gasen und Flüssigkeiten durch direkte Injektionstechniken erreicht, bei denen Gas in den Strom einer Lösung gepumpt oder eingeblasen wird, was im Fall von Batch-Reaktionen zur Blasenbildung führt und im Fall von Durchflussreaktionen zu einer alternierenden zweiphasigen Strömung. Modernere Vorgehensweisen nutzen Membranen zum Auflösen eines Gases in einer flüssigen Phase, um eine Durchmischung der Reagenzien herbeizuführen. Ein Aufsatz beschreibt die Anwendung eines solchen Ansatz für Mikroreaktoren.^[17]

Unser Arbeitskreis entwickelte 2010 ein neues Reaktordesign, das den Kontakt zwischen Gasen und Flüssigkeiten in Systemen, die unter Druck stehen, mithilfe einer halbdurchlässigen aus Teflon AF-2400 hergestellten Membran vereinfacht.^[18] Frühe Entwürfe basierten auf einer Membran, die in einer unter Druck stehenden Kammer mit einem großen Gasvolumen untergebracht war. Bei der Durchführung von Reaktionen mit Gefahrstoffen wie Ozon ist ein solch großes Totvolumen an reaktivem Gas unerwünscht. Daher wurde die Reaktorkonfiguration zu einem Rohr-in-Rohr-System modifiziert, in dem das Membranrohr im Inneren eines Rohrs mit größerem Durchmesser angeordnet wurde. In diesem Fall wurde die Lösung durch die Mitte des inneren Rohrs gepumpt, während unter Druck gesetztes Gas durch die ringförmigen Bereiche zwischen der Membran und dem äußeren Rohr gepumpt wurde oder umgekehrt (Abbildung 4). Hierdurch wird das Gasvolumen innerhalb des Reaktors stark verringert, was Sicherheitsrisiken vermindert.

Nachfolgend berichteten wir über die Verwendung dieses Systems für Heck-Kreuzkupplungen zur Synthese von Styrol^[19] (C_2H_4), für die Paal-Knorr-Pyrrolsynthese^[20] (NH_3), für die Synthese von Thioharnstoffen^[21] und Fanetizol^[22] (NH_3), für die Synthesegas-vermittelte Hydroformylierung von Styrolen^[23] (CO und H_2) ebenso wie für routinemäßige Carboxylierungen^[24] (CO_2), Hydrierungen^[25] (H_2) und Glaser-Kupplungen^[26] (O_2). Außerdem zeigten wir in einer

Untersuchung durch die Kombination aus In-line-FTIR-Messungen der CO-Konzentrationen *in situ*^[27] und in einer anderen durch die Verwendung festphasengestützter Reagenzien,^[28] wie Arbeitssysteme für Carbonylierungen mithilfe einer maschinengestützten Vorgehensweise deutlich verbessert werden können. Durch die Verknüpfung dieser Vorrichtungen waren wir in der Lage, auf einfache Weise Entgasungen durchzuführen oder mehrere Gase miteinander zu kombinieren, was neue Synthesemöglichkeiten eröffnete.

Andere Arbeitskreise verwendeten ähnliche Rohr-in-Rohr-Systeme zur Entwicklung diverser Reaktionen. Leadbeater und Mercadante führten so beispielsweise eine Palladium-katalysierte Alkoxy carbonylierung durch.^[30] Im Inneren eines Edelstahlrohrs wurde ein gasdurchlässiges Membranrohr angebracht, um eine bessere Wärmeübertragung und eine gesteigerte Festigkeit zu gewährleisten sowie die Temperaturmessung des Flüssigkeitsrohrs über ein Thermoelement zu ermöglichen, das sich in direktem Kontakt mit dem Membranrohr befindet. Durch das Zentrum des Membranrohrs wurde CO gepumpt, während durch den ringförmigen Bereich zwischen der Membran und dem Stahlrohr in entgegengesetzter Richtung eine Lösung aus Ethanol oder Propanol, einem Aryliodid, Diazabicycloundecen (DBU) und Palladium(II)-acetat ($Pd(OAc)_2$) gepumpt wurde. Mit diesem System gelang es, bei 120°C und in Gegenwart von 0.5 Mol-% $Pd(OAc)_2$ das Iodid zu 91–99% in den entsprechenden Ester umzusetzen. Die Forscher merkten an, dass der Einsatz des Membransystems ihnen eine deutliche Zeiterparnis einbrachte und das Volumen an erforderlichem CO bei verminderter Katalysatorvergiftung und sicherer Reaktionsführung minimierte.

In jüngerer Zeit wurde ein Membran-basiertes Rohr-in-Rohr-System eingesetzt, um den Einsatz von In-line-FTIR-Analysen und einem Gasdurchfluss-Messgerät zur Kontrolle des Gasverbrauchs in einem Mikrofluidikreaktor zu testen,^[31] ähnlich unserer zuvor beschriebenen Arbeit. Diese Hilfsmittel ermöglichen die Einspeisung einer genau festgelegten Gasmenge in den Reaktor und somit die Kontrolle der Stöchiometrie innerhalb des Flüssigkeitsstroms.

Durch die Verwendung gasdurchlässiger Membranen wurde die Sicherheit bei der Handhabung von Gefahrstoffen wie Diazomethan deutlich verbessert. Mittels der In-situ-Erzeugung, dem Transport und der Reaktion von Diazomethan (CH_2N_2) in einem auf einer Membran basierenden Mikroreaktorsystem (Abbildung 5) gelang es, eine Vielzahl an Methylierungen durchzuführen, ohne irgendeine CH_2N_2 -Menge aufrechterhalten zu müssen.^[32] Ein ähnliches Membransystem wurde von der gleichen Gruppe auch für die Durchführung einer Heck-Reaktion mit O_2 beschrieben.^[33]

Die bisher erwähnten Reaktionen waren auf Gas-flüssig-Wechselwirkungen ausgerichtet. Wir behandeln nun zwei neue Untersuchungen zu Gas-fest-Systemen; die letzte Permutation zweiphasiger Systeme werden wir ausklammern (Flüssig-fest-Wechselwirkungen), da mehrere unter diesen Bedingungen funktionierende Systeme an anderer Stelle dieses Aufsatzes beschrieben sind.

Es wurde über die Verwendung eines Wirbelschichtreaktors für die photokatalytische Bildung von Styrol aus Ethylbenzol über sulfatiertem $MoO_x/\gamma-Al_2O_3$ berichtet.^[34]

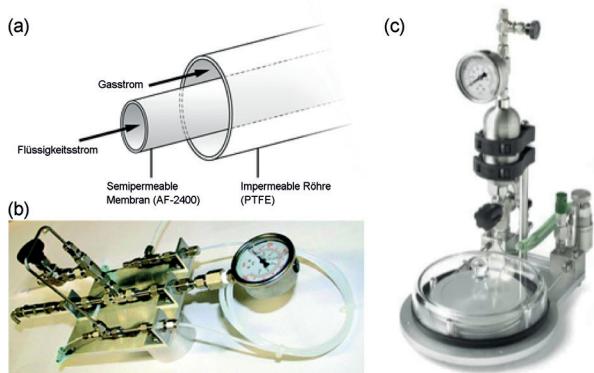


Abbildung 4. a) Ringförmige Rohr-in-Rohr-Durchflussbereiche. Das halbdurchlässige Membranrohr ist im Inneren einer undurchlässigen PTFE-Außenschicht angeordnet. b) Zur Vereinfachung von Gas-flüssig-Reaktionen verwendeter Reaktorprototyp.^[27] Wiedergabe mit Genehmigung der Royal Society of Chemistry. c) Der Gastropod-Reaktor von Cambridge Reactor Design, ein auf der Grundlage dieser Arbeit entwickeltes kommerziell erhältliches Bauelement.^[29]

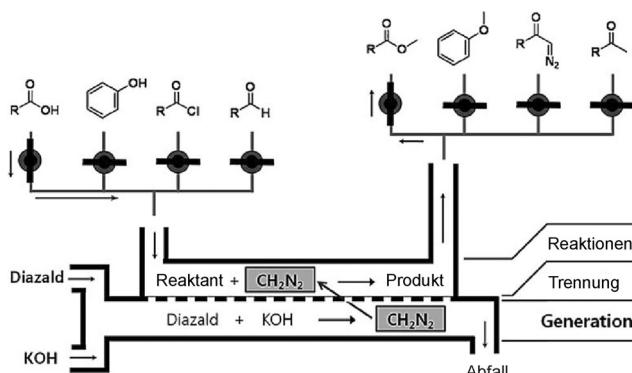


Abbildung 5. Verschiedene Reaktionen, die Kim et al. mithilfe eines Membran-Mikroreaktors zur Vereinfachung der Erzeugung und des nachfolgenden Verbrauchs von Diazomethan durchführten.^[32]

Ethylbenzol und Wasserdampf wurden mithilfe von zwei temperaturgesteuerten Sättigern in einen Gasstrom aus O_2 und N_2 eingespeist. Dieses Gemisch wurde dann in eine beheizte Reaktionskammer gepumpt, in der Feststoffpartikel bestehend aus einem Katalysator und Siliciumdioxid mit UVA-LED-Modulen bestrahlt wurden (Abbildung 6). Die aufwärts gerichtete Gasbewegung in der Reaktionskammer fluidisierte die Partikelschicht und verursachte eine turbulente Strömung sowie eine hervorragende Durchmischung der gasförmigen mit der festen Phase. Durch diesen Aufbau des Systems wurde die Selektivität des Katalyseprozesses bis auf 100% verbessert, und zwar unter weniger harschen Bedingungen als zuvor beschrieben.

Eine andere Studie untersuchte die Auswirkungen der Reaktorbeschaffenheit auf die Leistung der Wirbelschicht für die Erzeugung von Phenol durch Oxidation von Benzol.^[35] Es wurden drei Schichtarten getestet: Beim ersten Reaktor handelte es sich um einen herkömmlichen Ein-Zonen-Wirbelschichtreaktor, in dem alle Reaktanten gleichzeitig in das System eingespeist wurden (Abbildung 7a), der zweite enthielt eine aus zwei Zonen bestehende Schicht, in die N_2 und

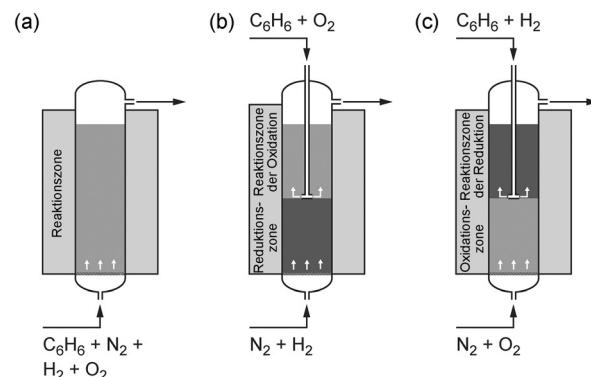


Abbildung 7. Die Leistung verschiedener Apparaturen wurde für ein Wirbelschichtsystem verglichen. a) Alle Gase wurden durch eine Einleitungsstelle zugefügt. b) Ein Zwei-Zonen-Injektionssystem mit von unten zugeführten gasförmigen Stickstoff- und Wasserstoffströmen und von oben zugeführtem Benzol und Sauerstoff. c) Ein ähnliches Zwei-Zonen-Injektionssystem mit vertauschten Wasserstoff- und Sauerstoffzugängen.

H_2 von unten und Benzol und O_2 in der Mitte eingeleitet wurden (Abbildung 7b), und der dritte hatte ebenfalls eine zweizonige Form, aber mit vertauschten Einspeisungspunkten für O_2 und H_2 (Abbildung 7c). Als fester Katalysator wurde in allen Fällen $Pt-VO_x/SiO_2$ verwendet. Durch die Anpassung der Position des Gaseinlasses und somit der Reaktionsselektivität in dem Zwei-Schicht-System wurde festgestellt, dass es möglich war, allein über den Einspeisungspunkt Gemische von Phenol, Cyclohexanon und Cyclohexan mit varierender Zusammensetzung zu bilden. Phenol konnte mit 100% Selektivität erhalten werden, wenn die Sauerstoff-Injektion auf halber Schichthöhe erfolgte (Abbildung 7b). In statischen Batch-Reaktorsystemen wäre es nicht möglich gewesen, all diese dynamischen Parameter zu evaluieren.

3.2. Dreiphasige Systeme

In den meisten dreiphasigen Systemen, sicherlich den am häufigsten im Zusammenhang mit der organischen Synthese auftretenden, laufen chemische Transformationen an der Grenzfläche zwischen der gasförmigen und der flüssigen Phase ab, während der Feststoff als Katalysator wirkt. Entsprechend wird die Feststoffkomponente immobilisiert (beispielsweise in einer Füllkörperkolonne) während das Gas und die Flüssigkeit die Teilchen umfließen. In einigen Fällen, üblicherweise wenn eine Desaktivierung des Katalysators beobachtet wird, wird die feste Phase nicht immobilisiert, sondern nach Durchlaufen eines Regenerierungskreislaufs wieder in das Reaktionssystem eingeführt; kontinuierliche Prozesse dieser Art sind in Forschungslaboren allerdings selten vorzufinden und werden daher hier nicht diskutiert.

Im Labormaßstab bildet die kontinuierliche Hydrierung einen der gängigsten unter dreiphasigen Bedingungen ablaufenden Prozesse. Da dieses Gebiet bereits früher beschrieben wurde,^[36] werden wir hier nur einen unserer eigenen Berichte zur Verwendung eines kommerziell erhältlichen HEL-FlowCAT-Festbett-Rieselstromreaktors hervorheben (Abbildung 8).^[37] Im Rahmen dieser Untersuchung wurde

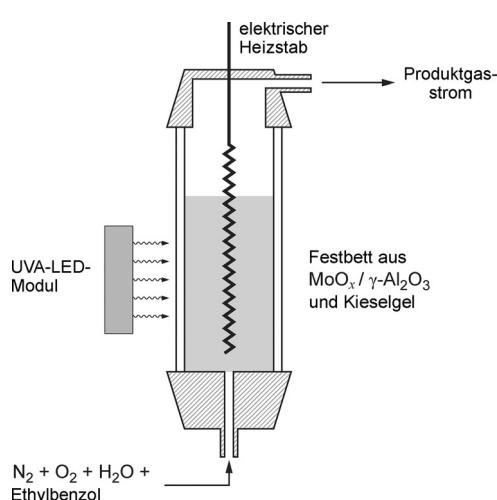


Abbildung 6. Ein photokatalytischer Reaktor, in dem ein Gasstrom zur Fluidisierung der Katalysatorpartikel für die Bildung von Styrol aus Ethylbenzol diente.



Abbildung 8. Der HEL-FlowCAT-Rieselreaktor wurde zur Hydrierung von Nicotinsäureethylester über einem Festbettkatalysator verwendet.

Nicotinsäureethylester vollständig über einem Katalysator-Festbett hydriert, das entweder aus $\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3$ oder aus $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ bestand. Die besten Ergebnisse wurden erzielt, wenn eine 2.0 M Lösung aus Nicotinsäureethylester bei einer Temperatur von 160 °C über 4 g eines Rhodium-haltigen Katalysators mit 0.6 mL min^{-1} H_2 (100 bar) gepumpt wurden. Unter diesen Bedingungen gelang es, 530 g Ausgangsmaterial in 6.5 h umzusetzen (das entspricht ca. 2 kg Tag $^{-1}$). Es ist offensichtlich, dass ein solcher Laboraufbau eine Fülle an Möglichkeiten hinsichtlich der Skalierbarkeit eröffnet, die mit einer Standardlaborausstattung nicht erreicht werden könnte.

4. Extremtemperaturen

4.1. Tiefe Temperaturen

Die Handhabung von Reaktionen bei extremen Temperaturen bringt ihre eigenen Herausforderungen mit sich. Zum Erreichen kryogener Temperaturen für die Batch-Chemie, beispielsweise bei Reaktionen metallorganischer Intermediate, ist es üblich, Teile der Laborglasgeräte beispielsweise in Aceton-Trockeneis-Mischungen einzutauchen. Dies erfordert Verbrauchsmaterialien in Form von festem CO_2 und bringt Sicherheitsrisiken durch Überlaufen mit sich. Bei längeren Reaktionen müssen die Verbrauchsmaterialien in regelmäßigen Abständen ersetzt werden, um sicherzustellen, dass die Kühlung aufrechterhalten wird. Diese Aufgabe kann sowohl eine Ablenkung darstellen als auch einen erheblichen Mehraufwand mit sich bringen, insbesondere, wenn im Laufe eines Arbeitstages zahlreiche Reaktionen beobachtet werden müssen. Für Batch-Reaktionen stehen Kryostaten zur Verfügung, ihre Anwendung ist aber auf kleinere Maßstäbe beschränkt.

Auch wir haben Reaktionen bei tiefen Temperaturen durch Eintauchen von Reaktorwindungen in Kältebäder kontrolliert, um aber Reaktionen bei kryogenen Temperaturen im größeren Maßstab auf kontinuierliche Weise ohne das Ersetzen von Verbrauchsmaterialien durchführen zu können, mussten neue Aufbauten entwickelt werden.

Die Lösung hierfür kam in Form eines elektrischen Kühlgeräts, in dem die Temperatur eines Metallrohrs im Kontakt mit einer Kühlplatte auf den erwünschten Sollwert gesenkt wird.^[38] Ein Rohrwendelreaktor aus Metall wird um dieses Rohr angeordnet, während eine abnehmbare doppelwandige Glaskuppel die Wärmeübertragung von der Laborumgebung auf die Reaktorwindung minimiert. Diese als „Polar Bear“ bezeichnete Maschine wurde sowohl für die mehrteilige als auch für die kontinuierliche Synthese zahlreicher Boronsäureester aus *n*-Butyllithium, einem Arylhalogenid und einem Bor-Elektrophil (PinBO*i*Pr) eingesetzt. Das System kann für unbestimmte Zeiträume Temperaturen bis zu –89 °C beibehalten, während das Design des Außenmantels ein bemerkbares Einfrieren der Durchflussschläuche verhindert. Erst vor kurzem nutzten wir diesen Aufbau zusammen mit einem Vapourtec-R2-Element für einen zweiteiligen diastereoselektiven Fluorierungsprozess^[39] und stellten eine modulare Durchflusssplattform für tiefe Temperaturen vor, mit deren Hilfe verschiedene Reaktionen ausgeführt wurden.^[40]

Mit einer Weiterentwicklung des „Polar Bear“, dem „Polar Bear Plus“ (Abbildung 9), können die Bedingungen innerhalb eines größeren Temperaturbereichs – von –40 °C bis +150 °C – genau aufrechterhalten werden.^[41] Miniaturisierte Kompressoren ermöglichen eine Verringerung der Größe des Geräts um über 89% und seines Gewichts von 65 kg auf 12 kg. Durch die modulare Beschaffenheit der

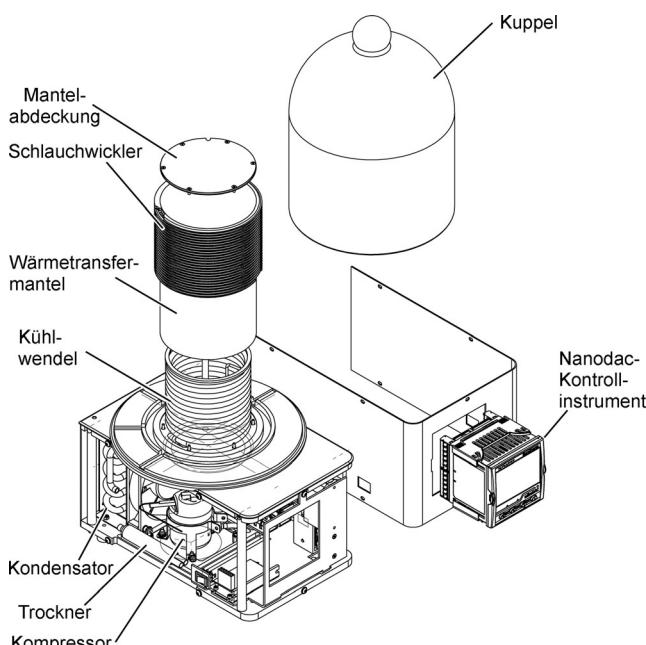


Abbildung 9. Eine Explosionszeichnung des Polar Bear Plus von Cambridge Reactor Design zeigt die Kühlsschleifen und andere Schlüsselkomponenten.^[29]

Wärme- und der Kühlplatte in diesem System lässt sich das Element für Batch- und Durchflussreaktionen nutzen, ebenso wie als Rührkesselreaktor-System (CSTR). Unsere Gruppe verwendete diesen Apparat zur Synthese von Thioharnstoff in einer Rohr-in-Rohr-Gas-Spulen-Bauform mit Ammoniak und für die Durchfluss-Synthese von Fanetizol.^[22]

Auch das in Abschnitt 6 detaillierter beschriebene Multijet-Oscillating-Disc-Mikroreaktorsystem (MJOD) wurde unter kryogenen Bedingungen eingesetzt. Ein Forscherteam stellte bei Temperaturen zwischen -50°C und -75°C in einer Durchfluss-Synthese Phenylboronsäuren her; als Kühlmittel wurde Ethanol verwendet, das durch Wärmetauscher und durch einen Reaktormantel gepumpt wurde.^[42] Dieses System veranschaulicht, wie mithilfe mehrerer unterschiedlicher maschinengestützter Vorgehensweisen, von der Handhabung von Schlämmen bis hin zur Verarbeitung bei kryogenen Temperaturen, Transformationen möglich werden, die zuvor fehlschlugen.

Yoshida et al. führten eine Mikrofluidik-Methode zur Kontrolle von energiereichen Prozessen bei tiefen Temperaturen ein, die speziell auf Reaktionen im Bereich der Organolithiumchemie abzielt.^[43] Ihr Design umfasst eine Reihe an Mikro-Mischbereichen, die dank ihrer Einfachheit zu einer verbesserten Effizienz innerhalb des Reaktors führten. Mikrokanäle schufen ein für eine Durchmischung bei erhöhter Durchflusgeschwindigkeit geeignetes Umfeld, was eine schnelle und genaue Kontrolle der Reaktionsabläufe ermöglichte.

Eine der interessantesten Entwicklungen auf diesem Gebiet war der effiziente Einsatz von Mikrofluiden zur Vereinfachung schneller Reaktionen von Lithiumspezies in Gegenwart üblicherweise als inkompatibel betrachteter funktioneller Gruppen, ohne Schutzgruppen zu benötigen. Dieses Beispiel belegt eindeutig die Vorteile der Verwendung von Mikrogeräten.^[44] Vor kurzem wurde über ein weiteres wichtiges Beispiel berichtet, das das Prinzip zur Kontrolle von in hohem Maße instabilen chiralen metallorganischen Intermediaten zeigt und eine Vorschrift für die asymmetrische Carbolithierung von Eninen zur Verfügung stellt.^[45]

4.2. Hohe Temperaturen

Die vorteilhaften thermischen Eigenschaften von Durchfluss-Systemen ermöglichen eine genaue Temperaturkontrolle innerhalb eines Reaktors – ein Punkt, der in einem Aufsatz zur Verwendung von Mikrofluidiksystemen unter hohen Temperaturen und Drücken zur Prozessintensivierung diskutiert wurde.^[46] Außerdem ist der Betrieb von Reaktoren bei hohen Temperaturen ein Schlüsselement des „Novel Process Window“.^[47] Dieses Konzept beschreibt, wie ungewöhnliche Reaktionsverläufe zur Maximierung der Leistung in einen chemischen Prozess eingegliedert werden können.

Die am häufigsten verwendeten Reaktorsysteme, die in anderen Abschnitten beschrieben wurden (beispielsweise die von Vapourtec und Uniqsis hergestellten), gestatten die Durchführung von Experimenten bei Temperaturen, die für die überwiegende Mehrheit der chemischen Reaktionen ausreichen. Hier erfolgt daher nur eine kurze Erläuterung, die

auf Entwicklungen begrenzt ist, bei denen es sich unserer Meinung nach um andere oder neue Methoden handelt.

Beim Erhitzen von Lösungsmitteln auf Temperaturen oberhalb ihres Siedepunkts muss der Druck berücksichtigt werden, um einem Versagen des Reaktormaterials vorzubeugen.^[48] Dies gilt insbesondere für durch Mikrowellen beheizte Behälter, bei denen die zugeführte Energie direkt von den Reaktanten und Lösungsmitteln absorbiert wird, was zu einer lokalen Überhitzung und raschen exothermen Reaktionen führen kann. Die Gruppe von Organ entwickelte ein Gegendruck-Regelsystem, das den Einsatz ihres zuvor beschriebenen Mikrowellensystems im kontinuierlichen Durchfluss bei Drücken oberhalb von 73 bar ermöglichte.^[49] (Der Siedepunkt von Wasser liegt bei diesem Druck bei 288°C .) Zur Aufrechterhaltung des Drucks wird ein Gas anstelle eines mechanischen Bauelements verwendet, und somit ist dieses System ideal für Umsetzungen, in denen Niederschläge ausfallen oder traditionelle Gegendruck-Regelsysteme schädlichen Substanzen ausgesetzt sind. Unsere Gruppe berichtete vor kurzem über ein ähnliches Gerät, das zur Regulation des Gegendrucks von Feststoff-haltigen Strömen genutzt werden kann.^[50]

Eines der ersten Beispiele zur Verwendung von Mikrowellen in der organischen Synthese stammt aus dem Jahr 2006 und beschreibt die Entwicklung eines mit einem Mikrowellen(MW)-Reaktor ausgestatteten Durchflusskapillarsystems (Abbildung 10).^[51] Die Verwendung dieses kapillaren MW-Reaktors erwies sich seitdem als effektiv bei einer Vielzahl von Kreuzkupplungen und nukleophilen Substitutionen.^[52]

Dieses System wurde kürzlich weiterentwickelt, und es wurden weitere Eigenschaften zur Vereinfachung von Reaktionen bei hohen Temperaturen und Drücken ergänzt. Zwei Hochdruck-Spritzenpumpen, ein Reaktorrohr innerhalb eines Hohlleiters (dem Mikrowellensbereich) und ein Kontrollelement, das eine genaue Überwachung des Drucks ermöglicht, wurden in die Anlage eingebaut. Seine Wirksamkeit wurde anhand einer Claisen-Umlagerung und der Synthese von Benzimidazol gezeigt.^[49]

Eine effektive Alternative zu Mikrowellenmethoden bietet das induktive Erwärmen von Reaktionen auf hohe

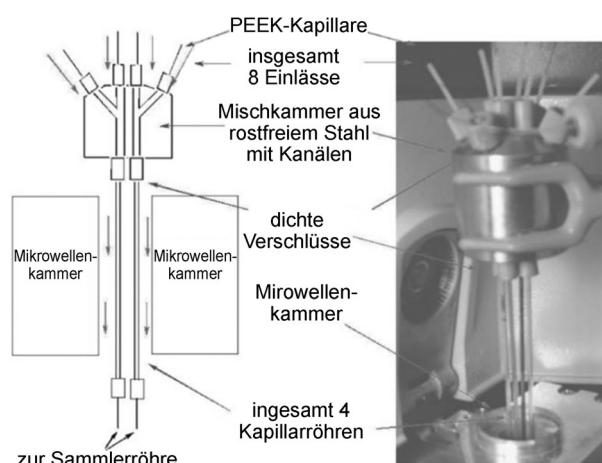


Abbildung 10. Skizze und Photographie des ersten kapillaren Mikrowellen-Durchflussreaktors. Nachgedruckt aus Lit. [51].

Temperaturen. Kirschning und Mitarbeiter verwendeten Siliciumdioxid-beschichtete superparamagnetische Nanopartikel und Stahlkugelchen in Festbett-Durchflussreaktoren zum raschen Erreichen hoher Temperaturen unter Einwirkung eines induktiven Magnetfelds (Abbildung 11).^[53]

Induktiv beheizte Mesofluidik-Anlagen erwiesen sich als sehr effektiv bei der Durchführung zahlreicher Reaktionen, wie Kondensationen zur Heterocyclensynthese, Transferhydrierungen, pericyclischen Reaktionen, Kreuzkupplungen und Oxidationen sowie für die Synthese pharmazeutisch relevanter Verbindungen.^[53,54]

Die Beschichtung von Metallnanopartikeln mit Kohlenstoff ist als Mittel zur Erhöhung der Stabilität gegen Zersetzungsprozesse wie der Oxidation von Interesse. Es wurde über einen Verbrennungsreaktor berichtet, der die Herstellung von Kohlenstoff-beschichteten Kupfernanoartikeln vereinfacht (Abbildung 12).^[55] Hierzu wurde eine Lösung aus



Abbildung 11. Induktives System für das maschinengestützte Erhitzen der Säule eines kontinuierlichen Durchflussreaktors. Übernommen aus Lit. [54a].

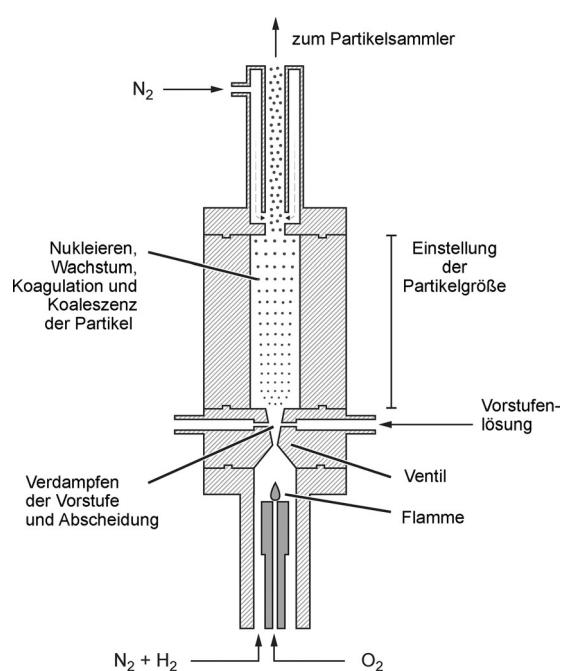


Abbildung 12. Skizze eines Verbrennungsreaktors für die Produktion von Metallnanopartikeln aus einer Vorstufenlösung. Die Partikelgröße kann durch eine Anpassung der Dimensionen der inneren Kammer beeinflusst werden.

Kupferformiat, einer kostengünstigen Vorstufe, in einen sich schnell bewegenden Strom aus den Produkten der Verbrennung eines Überschusses an Wasserstoff mit Sauerstoff unter Stickstoffatmosphäre injiziert. Bei den hohen Temperaturen dieses Gasstroms (etwa 600 °C) verdampfte Wasser aus den Tropfen der Vorstufe und hinterließ feste Partikel aus Cu(HCO₃)₂, das sich anschließend zu CuO und Cu₂O zersetzen. In dem Wasserstoff-reichen Gasstrom wurden diese oxidischen Produkte unter Bildung von Cu⁰ reduziert. Gleichzeitig führte die Reduktion der Zersetzungprodukte (CO und CO₂) zur Abscheidung von Kohlenstoff auf der Oberfläche der Kupfernanoartikel. Durch Anpassung der Reaktorgröße gelang es, die Verweildauer zu beeinflussen und somit die Endgröße der Nanopartikel. Die Entwicklung dieser Maschine machte eine genaue Kontrolle der Produkteigenschaften möglich, was mit herkömmlichen Batch-Methoden nicht so einfach gewesen wäre.

Plasmareaktoren sind nützliche Instrumente zur Synthese von Materialien unter noch extremeren Bedingungen. Es wurde ein Hochdruck-Mikrowellenreaktor (180–240 Torr) beschrieben, der freistehende Diamantschichten auf Siliciumsubstraten produziert.^[56] Bei einem Betrieb unter extremen Temperaturen (950–1150 °C) war es möglich, Diamant von hervorragender Qualität mit einer Wachstumsgeschwindigkeit von 21 µm Stunde⁻¹ zu erzeugen. Andere vor kurzem beschriebene Plasmareaktoren wurden für die Synthese von Kohlenstoffnanoröhren eingesetzt,^[57] die Bildung von Synthesegas^[58] und die Erzeugung von H₂.^[59]

5. Enzyme

Kein modernes Syntheselabor, sei es auf den Labor- oder den Industriemaßstab ausgerichtet, sollte in Unkenntnis sein über die spezielle Reaktivität von Enzymen in diversen Biotransformationen. Weitere Möglichkeiten ergeben sich, wenn auf Maschinen basierende kontinuierliche Verarbeitungsverfahren mittels Immobilisierung,^[60] gezielte Entwicklungsmethoden^[61] und Mikrofluidikverfahren eingesetzt werden.^[62]

In einem frühen Beispiel aus unseren eigenen Laboratorien zeigten wir, dass ein Ferulasäureamid, das seinerseits in einer Durchflussanlage hergestellt wurde, unter In-line-UV/Vis-Überwachung durch eine Kartusche, die immobilisierte Meerrettichperoxidase enthält, weitergeleitet werden kann, sodass es zu dem Naturstoff Grossamid dimerisiert (Abbildung 13). In diesem Prozess entstehen eine neue C-O- und eine neue C-C-Bindung, die wir mit herkömmlichen Reagenzien nicht bilden konnten.^[63] Das Enzym wurde durch gleichzeitiges Durchspülen mit H₂O₂-Harnstoff-Komplex und Natriumdihydrogenphosphat-Puffer in Aceton/Wasser (1:4) regeneriert.

Ein Artikel erläuterte jüngst maschinengestützte gekoppelte chemische und chemoenzymatische Reaktionen im Durchflussverfahren sowie deren Vor- und Nachteile und mögliche zukünftige Entwicklungen auf diesem Gebiet.^[64] Andere konzentrierten sich auf das Reaktordesign, insbesondere auf mikrostrukturierte Elemente mit Enzymen für verbesserte Biotransformationen.^[65] Ein neuartiger Mikroreaktor wurde entworfen, der heterogene Reaktionen bei bis zu

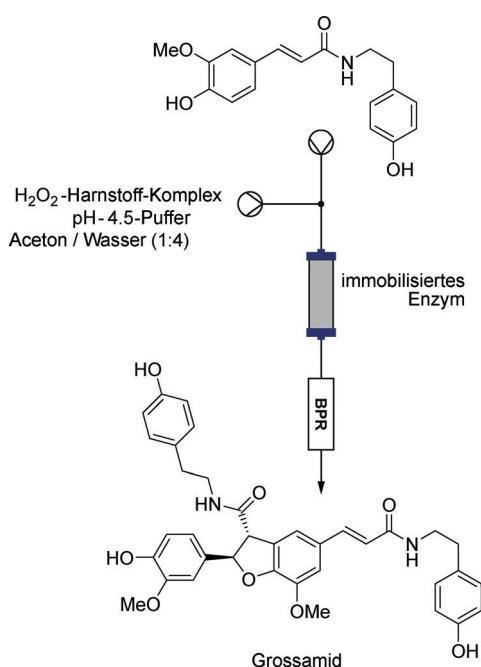


Abbildung 13. Synthese des Naturstoffs Grossamid mithilfe immobilisierter Meerrettichperoxidase.

100 °C in Toluol im kontinuierlichen Betrieb ermöglicht, einschließlich der Ringöffnung und Polymerisation von ϵ -Caprolacton.^[66] In einem Festbett-Durchflussreaktor konnten außerdem Phosphorylierungen von Alkoholen unter Verwendung kostengünstiger Pyrophosphate als Übertragungsagentien ausgeführt werden.^[67] Noch interessanter war ein dreistufiger Kaskadenprozess im Durchflussreaktor, der Kohlenhydrate über eine Sequenz aus Phosphorylierung und Dephosphorylierung im Gramm-Maßstab liefern konnte (Abbildung 14).^[68]

Enzymatische und chemische Schritte wurden im Durchflussverfahren zu weiteren dreistufigen Kaskadenprozessen verknüpft, die zu 1-Monoacylglycerol führten. Von Interesse war hier nicht die Komplexität des Verfahrens, sondern eher, dass die mit *Rhizomucor miehei* beladene Kartusche bis zu 18mal wiederverwertet werden konnte, ohne signifikant an Aktivität einzubüßen.^[69]

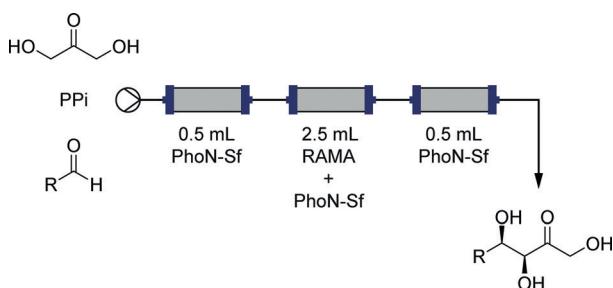


Abbildung 14. Für die Synthese von Kohlenhydraten wurde ein aus drei Kartuschen bestehendes Durchfluss-System verwendet. Die mittlere Kartusche kann zur Einstellung der Chiralität des Endprodukts umgeschaltet werden.

Das Recycling des Enzyms unter Beibehaltung von mehr als 80 % an Produktivität nach jeder von acht Aufbereitungen von *Candida-antartica*-Lipase B (CaLB) mit einer ionischen Flüssigkeitsphase und einer Membrantrennung im Laufe der Lipase-katalysierten Isoamylacetat-Synthese gelingt ebenfalls in einem geeigneten Mikrofluidikreaktor.^[70] Der gesamte Bereich der Mikroreaktoren, in denen nichtwässrige Medien für biokatalytische Prozesse verwendet werden, wurde vor kurzem zusammengefasst.^[71]

Ein Festbett-Mikroreaktor in Kombination mit auf Siliciumdioxid immobilisierter Acetylacetoin-Synthase (AAS) aus *Bacillus licheniformis* (Abbildung 15) setzte Diketone mit hohem Enantiomerenüberschuss in Gegenwart von Thiamindiphosphat (ThDP) zu β -Ketohydroxyestern um.^[72]

Bei der Synthese von Theanin, einer einfachen Aminosäure, erwies sich ein auf Glutaminase basierendes eingeschlossenes Enzymsystem als am effektivsten (Abbildung 16).^[73]

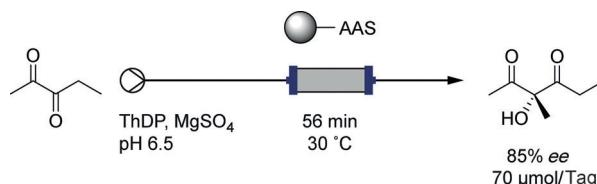


Abbildung 15. Synthese eines β -Ketohydroxyesters aus einem Diketon mithilfe immobilisierter Acetylacetoin-Synthase.

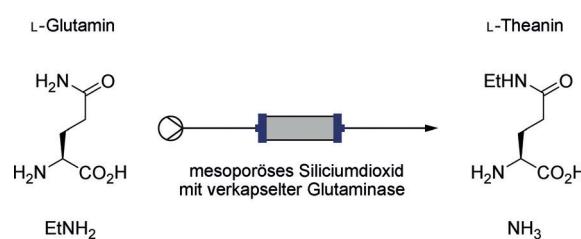


Abbildung 16. Im Laufe der Synthese von Theanin kam verkapselfte Glutaminase zum Einsatz. Die verbesserte Temperaturkontrolle eines solchen Reaktorsystems führte zu einer höheren Enzymaktivität.

Die hohe Enzymaktivität wurde der genauen lokalen Temperaturkontrolle des Mikroreaktors im Vergleich zum Batch-Verfahren zugeschrieben.^[73]

Dieser Arbeit schlossen sich detailliertere Untersuchungen unter Verwendung rekombinanter von *Pseudomonas nitroreducens* abgeleiteter Glutaminase-SBA-Mikrokügelchen-Verbundstoffe an, die noch einmal die genaue Kontrolle der Reaktionsparameter bei kontinuierlichen Durchflussprozessen in diesem neuartigen Mikroreaktors demonstrierten.^[74]

6. Handhabung von Schlämmen

Durch die verbreitete Einführung durchflusschemischer Plattformen in Forschung und Entwicklung konzentrieren wir uns mehr und mehr auf die Lösung der häufigsten Probleme im Laboralltag. Beispielsweise können in vielen Reaktionen Feststoffteilchen auftreten oder entstehen – als Ausgangs-

material, Intermediat, Nebenprodukt oder Endprodukt. Einige innovative Vorgehensweisen und Diskussionen zu neuen Ausrüstungen für die Handhabung von Feststoffen im kontinuierlichen Durchfluss wurden detailliert in einem Aufsatz beschrieben, der die Bemühungen zur Bewältigung dieses Problems veranschaulicht.^[75]

Besondere Herausforderungen bei vorgeschalteten Prozessen sind das Verständnis und die Handhabung heterogener Strömungen und Reaktionen. Interessanterweise unterscheiden sich diese kaum von den Herausforderungen bezüglich der laminaren Strömungen im Mikro- und Mesomaßstab, denen die Erdgas- und Erdölindustrie gegenübersteht, die es gewohnt ist, mit Feststoffteilchen umzugehen.

Neben den Schwierigkeiten, die im Allgemeinen durch in einer Strömung mitgeführte Feststoffteilchen entstehen, sind auch solche infolge von Abscheidung, Wachstum und Überbrückung auf Oberflächen von Bedeutung, beispielsweise an Gegendruckregulatoren oder in und um In-line-Analysegeräte herum, ebenso wie in kleinen Gauche-Transferschläuchen. Häufig lassen sich diese Probleme durch Einführung zusätzlicher solubilisierender Stoffe in den Strom unmittelbar vor der problematischen Stufe oder durch eine Art von In-line-Durchmischung vermeiden.

Da dieses Thema vor kurzem zusammengefasst wurde, werden wir nur zwei alternative Vorgehensweisen zur Handhabung von Feststoffen in Strömungen erörtern. Die erste bezieht sich auf gängige Reaktionen, bei der Salze entstehen, und wird beispielsweise durch die Synthese vieler pharmazeutischer Wirkstoffe repräsentiert. Unsere Gruppe nutzte 2011 einen kommerziell erhältlichen Schüttelzellreaktor („agitated cell reactor“ Coflore ACR, Abbildung 17a) zur Bildung des Hydroiodids von *N*-Iodomorpholin, einer Quelle von elektrophilem Iod und somit einem nützlichen

Reagens für Iodierungen, über die Reaktion von Morpholin mit Iod (Abbildung 17b).^[76]

Eine 0.1M Lösung des Hydroiodids von *N*-Iodomorpholin wurde mit einer Geschwindigkeit von 12 mL min^{-1} gebildet (entsprechend einer Ausbeute von 94 %), was hochgerechnet einer Produktionskapazität von etwa $3.8 \text{ kg Woche}^{-1}$ entspricht.

Die im Vergleich zu analogen Batch-Prozessen erzielten hervorragenden Ergebnisse waren auf die überlegene Leistungsfähigkeit des Schüttelzellreaktors beim Durchmischen der Reagentien zurückzuführen. Das Mischen erfolgt durch eine Querbewegung, und es sind keine Mischspiralen erforderlich, um Feststoffteilchen in Suspension zu halten. Bei dem Reaktor handelt es sich um ein speziell entwickeltes Durchflusssystem, das auf dem Prinzip des kontinuierlichen Tankreaktors basiert (CSTR). Es ist mit einem Reaktionsblock ausgestattet, der auf einem sich seitwärts bewegenden Schüttelmotor befestigt ist, und der Block selbst enthält frei bewegliche Teile. Durch die querlaufende Mischbewegung werden Probleme einer zentrifugalen Trennung vermieden, die mit herkömmlichen, auf Rotation beruhenden Durchmischungsverfahren für Materialien unterschiedlicher Dichte einhergehen. Ein anderer Coflore-Reaktor, in dem Rohre anstelle von Zellen eingesetzt werden, wurde für die Maßstabsvergrößerung von biokatalytischen Oxidaseprozessen genutzt.^[77]

Auf einem anderen Prinzip als der querlaufenden Bewegung des Coflore-ACR beruht die Entwicklung einer weiteren interessanten Methode: Der Multijet-Oscillating-Disc-Mikroreaktor (MJOD; Abbildung 18) wurde speziell für die Durchflusschemie im Millimaßstab entwickelt.^[78] Der MJOD ist mit einem Oszillatork ausgerüstet, der das Multijet-Reaktorrohr der Plattenanordnung in Längsrichtung des Reaktors (axial) mit einstellbarer Amplitude und Frequenz vorwärts und rückwärts bewegt, analog einem Kolbenmotor

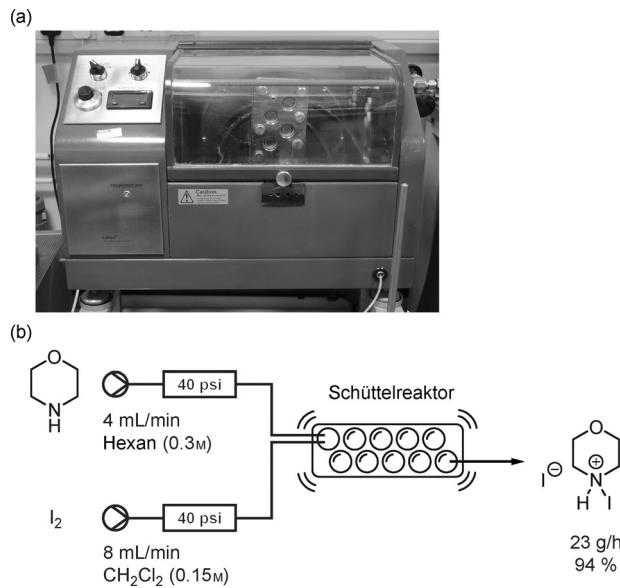


Abbildung 17. a) Der Coflore ACR wird für Reaktionen eingesetzt, an denen Schlämme beteiligt sind oder bei denen signifikante Niederschlagsmengen entstehen. b) Herstellung eines Hydroiodids unter Verwendung der Apparatur.

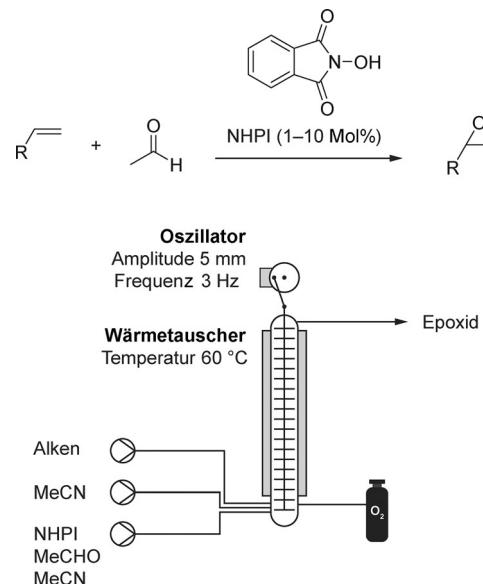


Abbildung 18. Der Multijet-Oscillating-Disc-Mikroreaktor (MJOD) fördert durch die axiale Bewegung einer Auseinanderfolge aus perforierten Scheiben in einem Flüssigkeitsstrom eine exzellente Durchmischung.

mit mehreren Kolbenböden auf einem einzigen Schaft. Jeder Kolbenboden (die Platten) ist mit mehreren Düsen ausgestattet. Ungefähr 60–100 perforierte Platten sind in gleichen Abständen auf dem Schaft des MJOD-Elements befestigt. Über Zulaufleitungen mit Rückschlagventilen werden die Reaktanten mit hohem Druck durch die Löcher gepresst. Wenn das Spray in die Reaktionskammer eintritt, sinkt die Durchflussgeschwindigkeit, was die Bildung von Wirbeln fördert, und somit eine verbesserte Durchmischung zur Folge hat.

Die Entwickler des MJODs berichten über Ergebnisse zur Verwendung dieses Mischelements für eine beachtliche Reihe an nützlichen Reaktionen, wie die Haloform- und die Nef-Reaktion, die nukleophile aromatische Substitution, die Paal-Knorr-Pyrrolsynthese, Reduktionen mit NaBH_4 , O-Allylierungen, Suzuki-Kreuzkupplungen, die Hofmann-Umlagerung und N-Acetylierungen. Es folgte ein interessantes Beispiel zur Verwendung der MJOD in einer organokatalytischen Minisci-Epoxidierung von Olefinen, die effizienter verlief als im Batch-Modus und bei kontinuierlichem Durchfluss eine Produktionskapazität von ungefähr 80 g Tag⁻¹ bot.^[79]

7. Handhabung von Organometallverbindungen

Das Fehlen ökonomisch praktikabler Verfahrensstrategien, die verständlicherweise noch stark auf Mehrzweckreaktoren für Batch-Verfahren beruhen, erschwert die stärkere Nutzung von Organometallkatalysatoren und metallorganischen Reagentien. Daher wurden diese von der chemischen Industrie weitgehend als spezielle Hilfsmittel genutzt. Die verwendeten Metalle sind teuer, und außerdem gibt es Probleme mit der Reinheit der Produkte, der Toxizität, der Abtrennung und der Rückgewinnung des Katalysators. Die Einführung eines kontinuierlichen Durchflussverfahrens für Reaktionen mit Organometallverbindungen bietet vorteilhafte stationäre Bedingungen in jedem Schritt, wie konstante Temperaturen, Durchflussgeschwindigkeiten und Substratkonzentrationen. Dennoch bleiben einige Schwierigkeiten bei der Durchführung bestehen, beispielsweise die Entwicklung eines geeigneten Katalysators, einer effektiven Strategie zur Trennung von Katalysator und Produkt und eine realisierbare Strategie für die Synthese im kontinuierlichen Durchfluss.

Es wurden zahlreiche Vorgehensweisen mit nahezu kritischen und kritischen Fluiden erörtert.^[80] Außerdem wurde eine Auswahl an interessanten Reaktionen mit metallbasierten Reagenzien und Katalysatoren in Syntheseprozessen mit Plattformen für die Durchflusschemie erläutert, einschließlich der Diskussion von Katalysatoren ohne Träger und Katalysatoren für ionische Flüssigphasen, Dendrimeren und magnetischen Nanopartikeln.^[81] Darüber hinaus wurden in

einem sehr neuen Aufsatz Methoden diskutiert, die für die Trennung und die Wiederverwertung von Katalysatoren in homogenen organokatalytischen Systemen eingesetzt werden können.^[82]

Unsere Gruppe beschrieb 2012 erstmals den bahnbrechenden Einsatz der Mettler-Toledo ReactIR-Durchflusszelle im Mikromaßstab als Hilfsmittel für die In-line-Analytik zur Konzeption einer neuen Vorgehensweise in der Durchflusschemie zur praktischen Herstellung von nicht kommerziell erhältlichen Grignard-Reagentien.^[83] Wir veranschaulichten diese Strategie durch die Synthese funktionalisierter Aryl-Mg-Verbindungen über den LiCl-vermittelten Halogen-Metall-Austausch von Aryliodiden und -bromiden in einer Vapourtec-R2/R4+-Reaktoranlage (Abbildung 19). Diese Arbeit zeigte auch, wie die Einführung einer maschinengestützten Vorgehensweise im Durchflussverfahren durch eine schnelle Durchmischung und eine effektive Wärmeübertragung ein effektives System zur Handhabung stark exothermer Reaktionen bildete.

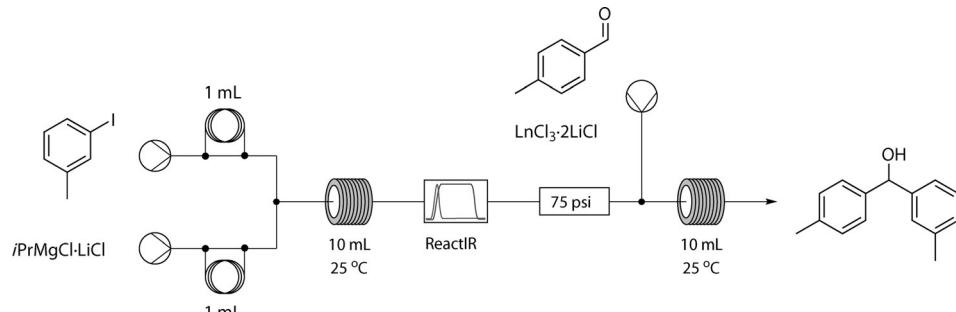


Abbildung 19. Kombination aus einem R2/R4+-Reaktorsystem und FlowIR zur effektiven Handhabung von Organometallverbindungen in Reaktionen im kontinuierlichen Durchfluss.

Im Bereich der Arine ist ein Zugang zu 2-Trimethylsilyl-phenyltriflat-Vorstufen erforderlich. Allerdings gibt es hierzu nur wenige und etwas heikle Vorschriften, die auf herkömmlichen Synthesemethoden beruhen. Ein Schritt ist dabei eine durch *n*-Butyllithium ausgelöste Brook-Umlagerung, die oftmals von Nebenreaktionen begleitet wird. Diese konnten durch die Ausführung der Synthese dieser wertvollen Vorstufen als Durchflussverfahren vermieden werden.^[84]

Die Metallierung funktionalisierter Pyridine, Pyrimidine, Thiophene, Thiazole und hochempfindlicher funktionalisierter Acrylate mithilfe des nichtnukleophilen TMPPMgCl-LiCl bot einen effizienteren Zugang zu Materialien, einschließlich denjenigen, die nicht unter Batch-Bedingungen erzeugt werden konnten.^[85]

Darüber hinaus wurden andere nützliche Bausteine wie Ketone direkt aus CO_2 und Organolithium- oder Grignard-Reagentien über einen dreistufigen Prozess in einem Fluss-System hergestellt.^[86]

Diese repräsentativen Beispiele aus der neueren Literatur zeigen, wie Durchflussverfahren den Zugang zu Organometallverbindungen und deren Eingliederung in die Synthese vereinfacht haben, doch viele der Beispiele sind auf einfache Reaktionen oder die Herstellung von Vorstufen begrenzt. Nachdem nun spezialisierte kommerziell erhältliche Um-

wälzpumpen zur Verfügung stehen, die speziell für die Durchflusschemie einsetzbar sind, ist eine größere Komplexität an Produkten zu erwarten.

Wir berichteten 2013 über die erste nennenswerte Anwendung einer Umwälzpumpe, die mit gleichmäßigen Durchflussgeschwindigkeiten und bei erhöhtem Druck pumpte, um einen reproduzierbaren Zugang zu metallorganischen Reagentien im Multigramm-Maßstab unter Verwendung luftempfindlicher Reagentien herzustellen.^[87] Dies ermöglichte eine Synthese des Brustkrebs-Medikaments Tamoxifen in Mengen, die zur Behandlung von 20000 Patienten pro Produktionstag ausreichen.

Die Erzeugung von Organolithiumspezies in Mikrofluidsystemen wurde von Yoshida und Mitarbeitern umfangreich entwickelt. Diese Gruppe legte die Grundlagen für das Konzept der „Flash Chemistry“, das in direktem Bezug zu diesen Transformationen steht, die vorwiegend bei tiefen Temperaturen ausgeführt werden (siehe Abschnitt 4.1).^[88]

8. Elektrokatalytische Reaktoren

Die Eingliederung elektrochemischer Syntheseverfahren in die Durchflusschemie, was den Einsatz von Elektronen und anderen reaktiven Spezies wie Carbanionen, Carbokationen und Radikalen ermöglicht, wurde durch die Entwicklung spezieller Reaktoren möglich. Diese elektrochemischen Durchfluss-Mikroreaktoren wurden so entworfen, dass Hot-Spots eliminiert wurden, da die zwischen den Elektroden fließende Reaktionslösung eine homogene Stromdichte herbeiführt. Für eine Elektrolyse mit konstantem Strom bilden feste ungeteilte Platte-an-Platte-Zellen das einfachste Design. Außerdem gibt es ungeteilte Füllkörperzellen ebenso wie höher entwickelte, auf geteilten Zellen basierende Mikroreaktoren für Prozesse, bei denen die beiden Elektrodenkammern getrennt zu halten sind. Die vielen verschiedenen Designs dieser effizienten elektrochemischen Mikroreaktoren wurden vor kurzem detailliert erörtert,^[89] ebenso wie die Herstellungsverfahren und die Materialien, die zur Verkleinerung elektrochemischer Geräte für Durchflussverfahren verwendet wurden.^[90]

Bedingt durch den auf Durchflusssystemen basierenden, verbesserten Zugang zu elektrochemischen Reaktionen ist die Akzeptanz durch Forscher rasch gewachsen, die an der Nutzung dieser einfacher zu erzeugenden reaktiven Spezies interessiert waren.

Unsere Gruppe beschrieb vor kurzem, wie eine elektrochemische Shono-Oxidation im Durchflussverfahren als Schlüsselschritt einen effizienten Zugang zu mehreren nichtnatürlichen Analoga des Alkaloids Nazlinin ermöglichte (Abbildung 20).^[91] Durch die Einbindung eines elektrochemischen Prozesses mithilfe eines kommerziell erhältlichen Bauelements (Abbildung 21) reichten in diesem Fall substochiometrische Mengen an Elektrolyt (20 Mol-%) zur Auslösung der notwendigen Reaktionen aus.

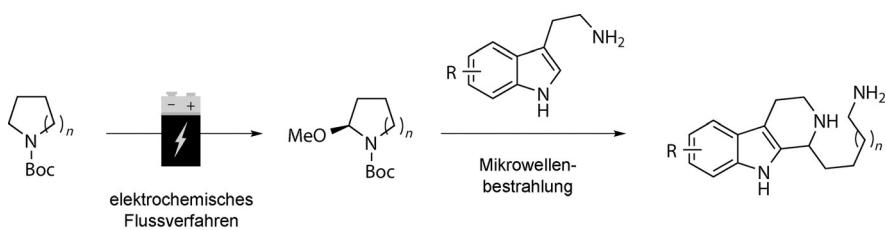


Abbildung 20. Synthese von Nazlinin und nichtnatürlichen Kongeneren über einen zweistufigen elektrokatalysierten Mikrowellenprozess.



Abbildung 21. Das kommerziell erhältliche elektrokatalytische Asia-Reaktorsystem von Syrris.

Elektrochemische Reaktionen im kontinuierlichen Durchflussverfahren erwiesen sich auch in einem Mikrofluidiksystem zur Nachahmung einer „First-Pass“-Oxidation durch die Leber mittels CYP 450 als vorteilhaft.^[92] Dieser rasche Prozess diente außerdem zur Analyse von Metaboliten mehrerer kommerziell erhältlicher Wirkstoffe (Diclofenac, Tolbutamid, Primidon, Albendazol und Chlorpromazin). Die Studie demonstriert, wie elektrochemische Durchflussverfahren in Synthese- und Screening-Programme integriert werden konnten, die sich auf die Beurteilung neuer Wirkstoffgerüste konzentrieren; in diesem Fall wurde, vor weiteren Tests *in vitro* und insbesondere *in vivo*, die Oxidationsanfälligkeit geprüft.

Ein weiteres Beispiel für das Design und die Anwendung eines Reaktors liefert ein elektrochemisches Durchflussverfahren zur benzylischen Methoxylierung (4-Elektronen-Produkt) und Oxidation (6-Elektronen-Produkt) mithilfe einer modularen, auf Platten basierenden Mikrofluidikzelle (Abbildung 22).^[93] Dieses Beispiel ist deswegen interessant, weil es demonstriert, wie eine Elektrolyse mit konstantem Strom, speziell im Durchflussverfahren, die Kontrolle oder im besten Fall die Regulierung der Überoxidation des Substrats durch Entfernen der gewünschten Produkte ermöglicht.

Es wurde über eine ortsspezifische Abspaltung der Iso nicotinyloxycarbonyl-Gruppe von Amino-, Thiol- und Hydroxygruppen durch elektrochemische Reduktion berichtet, wobei aufgrund der kurzen Reaktionszeiten wegen des sehr kleinen Abstands der Platinelektroden eine Unterscheidung

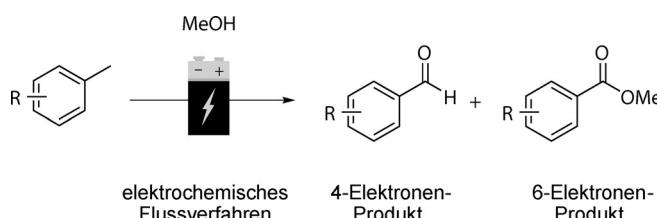


Abbildung 22. Benzylische Methoxylierung und Oxidation mithilfe einer modularen auf einer Platte basierenden Mikrofluidikzelle.

zwischen O- und S-iNoc-Gruppen einerseits und N-iNoc-Resten andererseits gelang.^[94]

9. Photokatalytische Reaktoren

Die Verwendung von Photonen als Energiequelle für Reaktionen wurde bereits in mehreren Übersichten zusammengefasst, die sich mit Anwendungen von kontinuierlichen Durchflussverfahren^[95] bis hin zu von Organometallverbindungen vermittelten Synthesen^[96] beschäftigen. Entsprechend begrenzen wir unsere Diskussion zu photochemischen Reaktoren auf solche Veröffentlichungen, die sich direkt irgendwie auf neue Reaktortypen oder Maschinen beziehen.

Eine aktuelle Studie untersuchte die Effizienz von fünf Reaktordesigns für En-Reaktionen mit Singulett-Sauerstoff. Die getesteten Systeme (Abbildung 23) wurden so ausgewählt, dass sie einen Einblick in die Parameter für das Design von Mikroreaktoren für photokatalysierte Reaktionen gaben, und umfassten einen Tauchreaktor (Batch-Modus), einen ringförmigen Umlaufreaktor und drei auf Mikrochips basierende Reaktionssysteme. Dabei führten die hervorragende Durchmischung und das große Oberfläche/Volumen-Verhältnis in den Mikroreaktoren zu einer effizienteren Produktbildung bei der Oxygenierung von α -Pinen zu Pinocarvon.^[97]

Ein anderes Team beschrieb die Entwicklung eines photochemischen Systems, in das zur Erhöhung des Reaktionsdurchflusses verschiedene verstellbare Filter eingebaut werden können.^[98] Durch Variation der UV-Wellenlänge und der Sensibilisatoren, der Temperatur und des Lösungsmittels gelang für unterschiedlichste Substrate ein effektiveres mehrdimensionales

Reaktionsscreening als mithilfe von herkömmlichen Methoden.

10. Zusammenfassung und Ausblick

Zusammen mit unserem vorausgegangenen Aufsatz^[1] gibt dieser Aufsatz einen Gesamteindruck davon, wie auf Maschinen basierende Technologien unsere tägliche Arbeit in modernen Forschungslaboren beeinflussen können. Diese „maschinengestützte“ Vorgehensweise ermöglicht eine Verbesserung des Syntheseprozesses, indem sie ein produktives Umfeld für Entdeckungen schafft. Die Fähigkeit zur Optimierung von Experimenten und zur rascheren Maßstabsvergrößerung bietet eine größere Kontinuität über unterschiedliche Arbeitssysteme hinweg. Trotzdem werden diese Methoden von Teilen der chemischen Fachwelt mit Zurückhal-

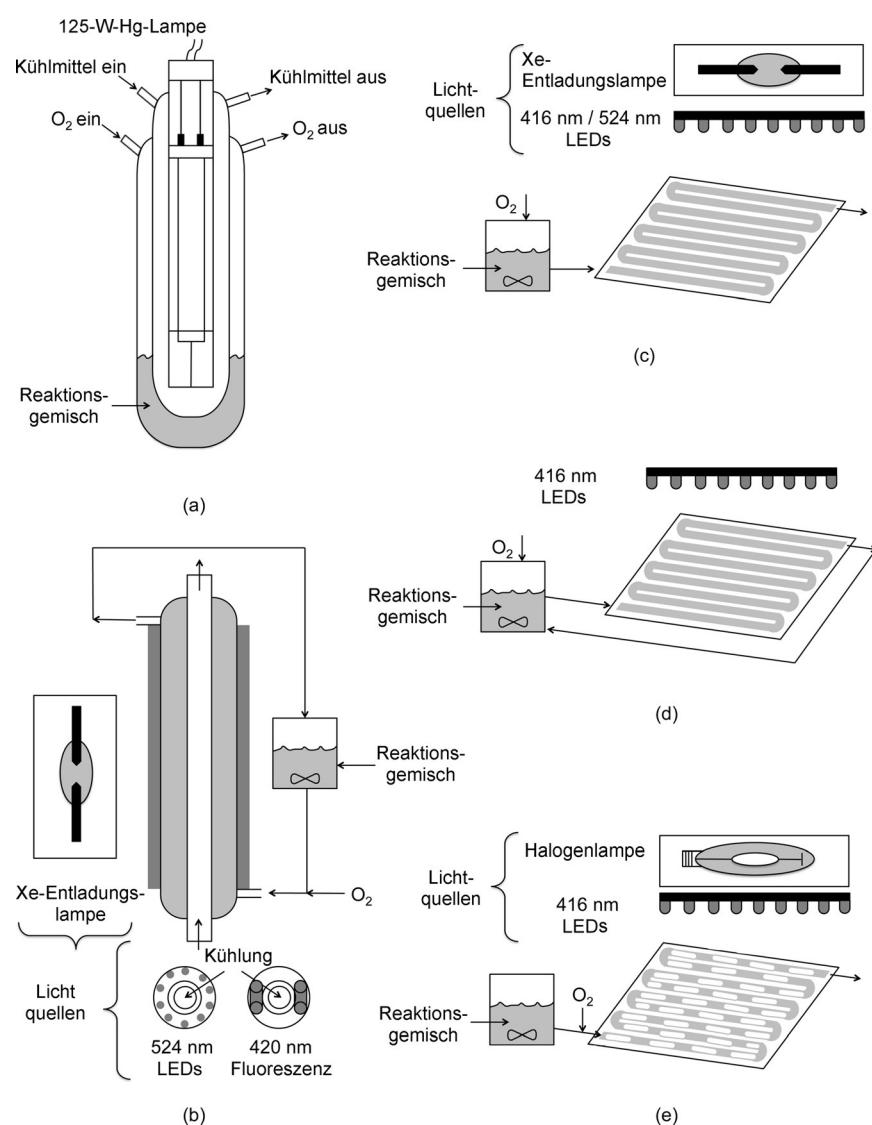


Abbildung 23. Untersuchung der Leistungen von fünf Reaktorkonfigurationen: a) ein Tauchreaktor im Batch-Modus; b) ein ringförmiger Umlaufreaktor; c) ein einlagiger Mikrofluidikreaktor; d) ein Umlauf-Mikrofluidikreaktor und e) ein zweiphasiges einlagiges Mikrofluidiksystem. Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [97]. Copyright 2014, American Chemical Society.

tung beobachtet, weil ihr Einsatz eine massive Änderung der Synthesephilosophie mit sich bringt. Mit der Zeit werden viele der arbeitsintensiven Aufgaben und Datenbearbeitungen aber zwangsläufig an Maschinen abgegeben werden. Noch interessanter wird es aber sein, die Anwendung entsprechender intelligenter Technologien zu verfolgen. Das „Internet der Dinge“, rechnergestützte Möglichkeiten, fortgeschrittenes Ingenieurwesen, tragbare Geräte und Implantate werden auf alles einen Einfluss haben. Kontinuierliche Prozesse, In-line-Analytik sowie die Rückkopplung und Kontrolle von Informationen werden dabei helfen, eine nachhaltigere Agenda voranzutreiben. Unserer Ansicht nach müssen sich die Hilfsmittel ebenso wie die Synthesemethoden von dem Punkt, an dem wir uns heute befinden, hin zu einer neuen Stufe an Möglichkeiten und Verantwortung bewegen.

Wir danken für die Unterstützung durch das UK Engineering and Physical Sciences Research Council (S.V.L. und R.M.M.), den Woolf Fisher Trust (D.E.F.) und Pfizer Worldwide Research and Development (C.B., R.J.I.).

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10122–10136
Angew. Chem. **2015**, *127*, 10260–10275

- [1] S. V. Ley, D. E. Fitzpatrick, R. J. Ingham, R. M. Myers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3449–3464; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 3514–3530.
- [2] Für weitere Informationen zum Internet der Dinge siehe: http://www.mckinsey.com/insights/high_tech_telecoms_internet/the_internet_of_things.
- [3] Die beliebtesten Mikrocomputer für IoT-Anwendungen umfassen den Arduino (<http://www.arduino.cc>) und den Raspberry Pi (<http://www.raspberrypi.org>).
- [4] A. Kirschning, W. Solodenko, K. Mennecke, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5972–5990.
- [5] G. A. Leeke, B. Al-Duri, J. P. K. Seville, C. J. Smith, C. K. Y. Lee, A. B. Holmes, I. F. McConvey, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 144–148.
- [6] X. Meng, H. Cheng, S. Fujita, Y. Hao, Y. Shang, Y. Yu, S. Cai, F. Zhao, M. Arai, *J. Catal.* **2010**, *269*, 131–139.
- [7] Y.-T. Tsai, H. Lin, M.-J. Lee, *Bioresour. Technol.* **2013**, *145*, 362–369.
- [8] F. Guzmán-Lagunes, A. López-Luna, M. Gimeno, E. Bárzana, *J. Supercrit. Fluids* **2012**, *72*, 186–190.
- [9] a) T. Adschiri, Y.-W. Lee, M. Goto, S. Takami, *Green Chem.* **2011**, *13*, 1380; b) A. Loppinet-Serani, C. Aymonier, F. Cansell, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2010**, *85*, 583–589.
- [10] J.-M. Ha, D. Kim, J. Kim, S. K. Kim, B. S. Ahn, J. W. Kang, *Chem. Eng. J.* **2012**, *213*, 346–355.
- [11] a) S. Marre, Y. Roig, C. Aymonier, *J. Supercrit. Fluids* **2012**, *66*, 251–264; b) P. Lozano, E. García-Verdugo, S. V. Luis, M. Puechault, M. Vaultier, *Curr. Org. Synth.* **2011**, *8*, 810–823; c) X. Han, M. Poliakoff, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1428–1436.
- [12] S. C. Stouten, T. Noël, Q. Wang, V. Hessel, *Chem. Eng. Prog.* **2014**, *83*, 26–32.
- [13] J. F. B. Hall, R. A. Bourne, X. Han, J. H. Earley, M. Poliakoff, M. W. George, *Green Chem.* **2013**, *15*, 177–180.
- [14] J. G. Stevens, R. A. Bourne, M. V. Twigg, M. Poliakoff, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8856–8859; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9040–9043.
- [15] C. Yan, J. Fraga-Dubreuil, E. García-Verdugo, P. A. Hamley, M. Poliakoff, I. Pearson, A. S. Coote, *Green Chem.* **2008**, *10*, 98–103.
- [16] U. Hintermair, C. Roosen, M. Kaever, H. Kronenberg, R. Thelen, S. Aey, W. Leitner, L. Greiner, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1275–1280.
- [17] T. Noël, V. Hessel, *ChemSusChem* **2013**, *6*, 405–407.
- [18] a) M. O’Brien, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1596–1598; b) M. Brzozowski, M. O’Brien, S. V. Ley, A. Polyzos, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 349–362.
- [19] S. L. Bourne, P. Koos, M. O’Brien, B. Martin, B. Schenkel, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Synlett* **2011**, 2643–2647.
- [20] P. B. Cranwell, M. O’Brien, D. L. Browne, P. Koos, A. Polyzos, M. Peña-López, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5774–5779.
- [21] D. L. Browne, M. O’Brien, P. Koos, P. B. Cranwell, A. Polyzos, S. V. Ley, *Synlett* **2012**, *23*, 1402–1406.
- [22] J. C. Pastre, D. L. Browne, M. O’Brien, S. V. Ley, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1183–1191.
- [23] S. Kasinathan, S. L. Bourne, P. Tolstoy, P. Koos, M. O’Brien, R. Bates, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Synlett* **2011**, 2648–2651.
- [24] A. Polyzos, M. O’Brien, T. P. Petersen, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1190–1193; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1222–1225.
- [25] M. O’Brien, N. Taylor, A. Polyzos, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1250–1257.
- [26] T. P. Petersen, A. Polyzos, M. O’Brien, T. Ulven, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *ChemSusChem* **2012**, *5*, 274–277.
- [27] P. Koos, U. Gross, A. Polyzos, M. O’Brien, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6903–6908.
- [28] U. Gross, P. Koos, M. O’Brien, A. Polyzos, S. V. Ley, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6418–6430.
- [29] Für weitere Informationen siehe: <http://www.cambridgereactordesign.com/>.
- [30] M. A. Mercadante, N. E. Leadbeater, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6575–6578.
- [31] J. J. F. van Gool, S. A. M. W. van den Broek, R. M. Ripken, P. J. Nieuwland, K. Koch, F. P. J. T. Rutjes, *Chem. Eng. Technol.* **2013**, *36*, 1042–1046.
- [32] R. A. Maurya, C. P. Park, J. H. Lee, D.-P. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5952–5955; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6074–6077.
- [33] C. P. Park, D.-P. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10102–10106.
- [34] D. Sannino, V. Vaiano, P. Ciambelli, *Res. Chem. Intermed.* **2013**, *39*, 4145–4157.
- [35] M. P. Gimeno, J. Soler, J. Herguido, M. Menéndez, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2010**, *49*, 6810–6814.
- [36] M. Irfan, T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *ChemSusChem* **2011**, *4*, 300–316.
- [37] T. Ouchi, C. Battilocchio, J. M. Hawkins, S. V. Ley, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1560–1566.
- [38] D. L. Browne, M. Baumann, B. H. Harji, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3312–3315.
- [39] K. Nakayama, D. L. Browne, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Synlett* **2013**, *24*, 1298–1302.
- [40] a) J. A. Newby, D. W. Blaylock, P. M. Witt, R. M. Turner, P. L. Heider, B. H. Harji, D. L. Browne, S. V. Ley, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1221–1228; b) J. A. Newby, D. W. Blaylock, P. M. Witt, J. C. Pastre, M. K. Zacharova, S. V. Ley, D. L. Browne, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1211–1220.
- [41] D. L. Browne, B. H. Harji, S. V. Ley, *Chem. Eng. Technol.* **2013**, *36*, 959–967.
- [42] D. Sleveland, H.-R. Bjørsvik, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1121–1130.
- [43] J. Yoshida, Y. Takahashi, A. Nagaki, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9896–9904.
- [44] H. Kim, A. Nagaki, J. Yoshida, *Nat. Commun.* **2011**, *2*, 264.
- [45] Y. Tomida, A. Nagaki, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3744–3747.
- [46] T. Razzaq, C. O. Kappe, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1274–1289.

[47] a) V. Hessel, D. Kralisch, N. Kockmann, T. Noël, Q. Wang, *ChemSusChem* **2013**, *6*, 746–789; b) S. C. Stouten, T. Noël, Q. Wang, V. Hessel, *Aust. J. Chem.* **2013**, *66*, 121–130.

[48] a) I. R. Baxendale, J. J. Hayward, S. V. Ley, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2007**, *10*, 802–836; b) M. Baumann, I. Baxendale, S. V. Ley, *Synlett* **2008**, 2111–2114.

[49] J. M. Sauks, D. Mallik, Y. Lawryshyn, T. Bender, M. Organ, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1310–1314.

[50] B. J. Deadman, D. L. Browne, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Chem. Eng. Technol.* **2015**, *38*, 259–264.

[51] G. Shore, S. Morin, M. G. Organ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2761–2766; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2827–2832.

[52] a) E. Comer, M. G. Organ, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8160–8167; b) Q. Zang, S. Javed, D. Hill, F. Ullah, D. Bi, P. Porubsky, B. Neuenswander, G. H. Lushington, C. Santini, M. G. Organ, P. R. Hanson, *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 456–459; c) Q. Zang, S. Javed, P. Porubsky, F. Ullah, B. Neuenswander, G. H. Lushington, F. Z. Basha, M. G. Organ, P. R. Hanson, *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 211–217; d) S. Achanta, V. Lautard, R. Paugh, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12797–12800.

[53] S. Ceylan, L. Coutable, J. Wegner, A. Kirschning, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1884–1893.

[54] a) J. Hartwig, S. Ceylan, L. Kupracz, L. Coutable, A. Kirschning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9813–9817; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9995–9999; b) S. R. Chaudhuri, J. Hartwig, L. Kupracz, T. Kodanek, J. Wegner, A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3530–3538; c) L. Kupracz, A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3375–3380; d) L. Kupracz, A. Kirschning, *J. Flow Chem.* **2013**, *3*, 10–16.

[55] W. J. Scharmach, R. D. Buchner, V. Papavassiliou, P. Pacouloute, M. T. Swihart, *Aerosol Sci. Technol.* **2010**, *44*, 1083–1088.

[56] K. W. Hemawan, T. A. Grotjohn, D. K. Reinhard, J. Asmussen, *Diamond Relat. Mater.* **2010**, *19*, 1446–1452.

[57] K. Bystrov, M. C. M. van de Sanden, C. Arnas, L. Marot, D. Mathys, F. Liu, L. K. Xu, X. B. Li, A. V. Shalpegin, G. De Temmerman, *Carbon* **2014**, *68*, 695–707.

[58] V. Grigaitienė, V. Snapkauskienė, P. Valatkevičius, A. Tamasiūnas, V. Valinčius, *Catal. Today* **2011**, *167*, 135–140.

[59] N. Bundaleska, D. Tsyanov, R. Saavedra, E. Tatarova, F. M. Dias, C. M. Ferreira, *Int. J. Hydrogen Energy* **2013**, *38*, 9145–9157.

[60] K. Ariga, Q. Ji, T. Mori, M. Naito, Y. Yamauchi, H. Abe, J. P. Hill, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6322–6345.

[61] a) M. T. Reetz, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12480–12496; b) M. T. Reetz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 138–174; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 144–182.

[62] V. Hessel, J. Tibhe, T. Noël, Q. Wang, *Chem. Biochem. Eng. Q.* **2014**, *28*, 167–188.

[63] I. R. Baxendale, C. M. Griffiths-Jones, S. V. Ley, G. K. Tranmer, *Synlett* **2006**, 427–430.

[64] R. Yuryev, S. Strompen, A. Liese, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1449–1467.

[65] a) J. M. Bolivar, J. Wiesbauer, B. Nidetzky, *Trends Biotechnol.* **2011**, *29*, 333–342; b) J. M. Bolivar, B. Nidetzky, *Chim. Oggi/Chem. Today* **2013**, *31*, 50–54.

[66] S. Kundu, A. S. Bhangale, W. E. Wallace, K. M. Flynn, C. M. Guttman, R. A. Gross, K. L. Beers, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6006–6011.

[67] L. Babich, A. F. Hartog, M. A. van der Horst, R. Wever, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6604–6609.

[68] L. Babich, A. F. Hartog, L. J. C. van Hemert, F. P. J. T. Rutjes, R. Wever, *ChemSusChem* **2012**, *5*, 2348–2353.

[69] I. Itabaiana, I. C. R. Leal, L. S. M. Miranda, R. O. M. A. Souza, *J. Flow Chem.* **2013**, *3*, 122–126.

[70] U. Novak, P. Žnidarsič-Plazl, *Green Process. Synth.* **2013**, *2*, 561–568.

[71] P. Žnidarsič-Plazl, *Chim. Oggi/Chem. Today* **2014**, *32*, 54–60.

[72] P. P. Giovannini, O. Bortolini, A. Cavazzini, R. Greco, G. Fantin, A. Massi, *Green Chem.* **2014**, *16*, 3904–3915.

[73] S. Matsuura, T. Yokoyama, R. Ishii, T. Itoh, E. Tomon, S. Hamakawa, T. Tsunoda, F. Mizukami, H. Nanbu, T. Hanaoka, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7058–7060.

[74] S. Matsuura, M. Chiba, E. Tomon, T. Tsunoda, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 9021–9030.

[75] R. L. Hartman, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 870–887.

[76] D. L. Browne, B. J. Deadman, R. Ashe, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 693–697.

[77] G. Gasparini, I. Archer, E. Jones, R. Ashe, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1013–1016.

[78] L. Liguori, H.-R. Bjørsvik, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 997–1009.

[79] R. Spaccini, L. Liguori, C. Punta, H.-R. Bjørsvik, *ChemSusChem* **2012**, *5*, 261–265.

[80] U. Hintermair, G. Franciò, W. Leitner, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3691–3701.

[81] T. Chinnusamy, S. S. Yudha, M. Hager, P. Kreitmeier, O. Reiser, *ChemSusChem* **2012**, *5*, 247–255.

[82] I. V. Gürsel, T. Noël, Q. Wang, V. Hessel, *Green Chem.* **2015**, *17*, 2012–2026.

[83] T. Brodmann, P. Koos, A. Metzger, P. Knochel, S. V. Ley, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1102–1113.

[84] B. Michel, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2684–2687.

[85] T. P. Petersen, M. R. Becker, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7933–7937; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8067–8071.

[86] J. Wu, X. Yang, Z. He, X. Mao, T. A. Hatton, T. F. Jamison, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8416–8420; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8556–8560.

[87] P. R. D. Murray, D. L. Browne, J. C. Pastre, C. Butters, D. Guthrie, S. V. Ley, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1192–1208.

[88] J.-i. Yoshida, *Flash Chemistry: Fast Organic Synthesis in Microsystems*, Wiley, Hoboken, NJ, **2008**.

[89] K. Watts, A. Baker, T. Wirth, *J. Flow Chem.* **2014**, *4*, 2–11.

[90] F. J. del Campo, *Electrochem. Commun.* **2014**, *45*, 91–94.

[91] M. A. Kabeshov, B. Musio, P. R. D. Murray, D. L. Browne, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4618–4621.

[92] R. Stalder, G. P. Roth, *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 1119–1123.

[93] G. P. Roth, R. Stalder, T. R. Long, D. R. Sauer, S. W. Djuric, *J. Flow Chem.* **2013**, *3*, 34–40.

[94] K. Arai, T. Wirth, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1377–1381.

[95] a) Y. Su, N. J. W. Straathof, V. Hessel, T. Noël, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10562–10589; b) J. P. Knowles, L. D. Elliott, K. I. Booker-Milburn, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2025–2052; c) K. Gilmore, P. H. Seeberger, *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 410–418.

[96] N. Hoffmann, *ChemSusChem* **2012**, *5*, 352–371.

[97] K. N. Loponov, J. Lopes, M. Barlog, E. V. Astrova, A. V. Malkov, A. A. Lapkin, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1443–1454.

[98] V. I. Martin, J. R. Goodell, O. J. Ingham, J. A. Porco, A. B. Beeler, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3838–3846.

Eingegangen am 18. Februar 2015

Online veröffentlicht am 16. Juli 2015

Übersetzt von Dr. Farina Schill, Göttingen