

Entwicklung von Mehrstufensynthesen unter Durchflussbedingungen

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

genehmigte Dissertation

von

M.Sc. Lukas Peter Kupracz

geboren am 04.06.1985 in Kamienna Góra (Polen)

2015

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2011 bis August 2014 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Referent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Koreferent: Prof. Dr. Mike Boysen

Tag der Promotion: 20.02.2015

Gewidmet meinen Eltern

Dorota und Jan Kupracz

„Schön ist, was wir sehen;

Schöner, was wir wissen;

Am schönsten, was wir nicht fassen.“

Niels Stensen

Zusammenfassung

Lukas Peter Kupracz

Entwicklung von Mehrstufensynthesen unter Durchflussbedingungen

Schlagworte: Mikroreaktoren – Induktives Heizen – Durchflusschemie – Mehrstufensynthesen – Hochtemperatur-/Hochdruckreaktionen – Lithierungen – polymergebundene Reagenzien – Heterocyclen – Nanokatalyse – kombinierte Mutasyntese

In den letzten Jahren hat sich der Einsatz von Durchflusssystemen als interessante und leistungsstarke Technologie, sowohl für die Industrie als auch für die akademische Forschung, entwickelt. Die Durchflusssynthese besitzt eine Reihe von Vorteilen gegenüber der herkömmlichen absatzweisen Synthese im Kolben. Hierzu gehören der gute Wärme- und Massentransport, die gleichbleibende Qualität der Produkte, die kontinuierliche Synthese oder die Möglichkeit der Automatisierung. Ein besonderer Vorteil ergibt sich durch die einfache Implementierung von weiteren Technologien in ein Durchflusssystem.

In der vorliegenden Dissertation wurde das Konzept der Durchflusschemie mit weiteren Synthesetechnologien kombiniert um damit verschiedene Mehrstufensynthesen zu etablieren und die sich daraus ergebenden Vorteile aufzuzeigen.

Durch die Weiterentwicklung des induktiv beheizbaren Durchflusssystems konnte gezeigt werden, dass Hochfrequenzinduktion und Durchflusschemie eine ideale Kombination für Hochtemperatursynthese ist. Diese konnte in einer CLAISEN-Umlagerung und in der thermischen Isomerisierung von Pinen in superkritischem Ethanol gezeigt werden.

Eine kontinuierliche Durchflusssynthese zur Herstellung des tricyclischen Antidepressiva (TCA) Amitriptylin wurde entwickelt. Die Vorteile der Durchflusschemie in der Handhabung von metallorganischen Verbindungen und der Durchführung von Reaktionen mit Gasen konnte gezeigt werden. Die kontinuierliche Mehrfachlithierung gefolgt von einer Carboxylierung und die thermische Wassereliminierung durch induktives Heizen sind die Schlüsselschritte dieser Mehrstufensynthese.

Des Weiteren war es möglich, festphasengebundene Reagenzien in Mehrstufensynthesen unter Durchflussbedingungen zu verwenden. Die Durchflusssynthese von Vinylaziden mit stabilem polymergebundenen Iodazid-Äquivalent zur 1,2-Funktionalisierung von Alkenen wurde beschrieben. Der letzte Schritt beinhaltet die Bildung von Vinyltriazolen durch eine Kupfer-katalysierte HUISGEN-Cycloaddition mit elementarem Kupfer. In einem anderen zweistufigen Syntheseprotokoll erfolgte die BARLUENGA-Kupplung von Aldehyden und Ketonen über die Tosylhydrazone als Intermediat mit Arylboronsäuren zu den entsprechenden Arylierungsprodukten.

Es wurden erste Reaktionen mit immobilisierten Rutheniumhydroxid- und Gold-Nanopartikeln als Katalysatorsysteme unter Durchflussbedingungen durchgeführt. Hierbei wurden die Umsetzungen von Nitrilen zu Amiden und die Oxidation von Alkoholen untersucht.

Abschließend wurde die Kombination von Durchflusssynthese und Mutasyntese als neues Konzept eingeführt. Nach ersten Versuchen wurde über geeignete Reaktionsbedingungen diskutiert und als möglicher Prozess eine *catch-and-release* -Methode entwickelt.

Abstract

Lukas Peter Kupracz

Development of Multistep Synthesis under flow conditions

Keywords: microreactors – inductive heating – flow chemistry – multistep synthesis – high temperature/ high pressure reactions – lithiation – polymer-supported reagents – heterocycles – nanocatalysis – combined mutasynthesis

In recent years the use of flow systems in synthetic chemistry has been developed as an interesting and powerful technology for industry as well as an academic research. Flow chemistry has a number of advantages compared to conventional batch synthesis in a flask. This includes good heat and mass transfer, the consistent quality of the products, continuous multistep synthesis or the possibility of automation. A particular advantage is the simple implementation of additional technologies in a flow system.

In this thesis the concept of flow chemistry was combined with other synthetic technologies to establish various multistep syntheses and to show the resulting benefits.

By further development of the inductively heated flow system it was shown that high frequency inductive heating and flow chemistry are an ideal match for high temperature synthesis. This was demonstrated in the CLAISEN rearrangement and in the thermal isomerisation of pinen in supercritical ethanol.

A continuous flow protocol for the preparation of the tricyclic antidepressant (TCA) amitriptyline is reported. The advantages of flow chemistry when handling organometallic agents as well as when performing reactions with gases are demonstrated. Continuous multilithiation combined with carboxylation and thermolytic water elimination by inductive heating are key features of the multistep protocol.

Furthermore, it was possible to use solid phase-bound reagents in multi-step syntheses under flow conditions. The flow synthesis of vinyl azides with aryl boronic acids to yield the corresponding arylation products was described by use of stabile polymer-bound iodine azid equivalent to 1,2-functionalization of alkenes. The last step involved the formation of vinyl triazoles by a copper-catalyzed HUISGEN- cycloaddition with elemental copper. In another two-step synthesis protocol BARLUENGA-coupling of tosylhydrazones derived from aldehydes or ketones was performed with aryl boronic acids to the corresponding arylation products.

The first reactions with immobilized rutheniumhydroxide nanoparticles and gold nanoparticles were performed as catalytic systems under flow conditions. Here, the conversion of nitriles to amides and the oxidation of alcohols were examined.

Finally, the combination of flow synthesis and mutasynthesis was introduced as a new concept. After initial experiments suitable reaction conditions were discussed. A *catch-and-release* method of the mutasynthon was developed as a possible process.

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungen und Vorbemerkungen.....	1
1.1	Abkürzungsverzeichnis	1
2	Einleitung.....	4
2.1	Durchflusssynthese.....	4
2.2	Heiztechnologien.....	7
2.3	Physikalische Grundlagen zum induktiven Heizen	9
3	Zielsetzung.....	15
4	Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse	16
4.1	Allgemeine Vorbemerkungen	16
4.2	Systementwicklung	16
4.2.1	Pumpen.....	16
4.2.2	Reaktor	17
4.2.3	Photoreaktor	20
4.2.4	<i>Tube-in-tube</i> -Reaktor	23
4.2.5	Induktor und Generator	24
4.2.6	Heizmaterial	27
4.3	Thermische Reaktionen unter Durchflussbedingungen:.....	32
4.3.1	CLAISEN-Umlagerung	32
4.3.2	Thermische Isomerisierung von Terpenen in superkritischem Ethanol	34
4.4	Kontinuierliche Durchflusssynthese von Amitriptylin.....	40
4.4.1	Synthese des Dibenzosuberon	41
4.4.2	GRIGNARD-Reaktion und thermische Eliminierung.....	46
4.5	Durchflusssynthese von Vinylaziden und deren Verwendung in der Kupferkatalysierten HUISGEN-Cycloaddition.....	51
4.5.1	Synthese der Vinylazide	51
4.5.2	Kupfer-katalysierte HUISGEN- Cycloaddition (CuAAC)	57
4.5.3	Photochemische und thermische Synthese von <i>2H</i> -Azirinen im Durchfluss	61
4.6	C,C-Kupplungsreaktionen auf Basis von Tosylhydrazonen.....	65
4.7	Nanokatalyse	73
4.7.1	Rutheniumhydroxid-Nanopartikel vermittelte Synthese von Amidinen aus Nitrilen.....	73
4.7.2	Gold-Nanopartikel vermittelte Oxidation mit Sauerstoff von Alkoholen	76
4.8	Mutasynthonsynthese unter Durchflussbedingungen für die kombinierte Mutasynthese	82
5	Zusammenfassung und Ausblick	96
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	96
5.2	Ausblick	100
6	Experimenteller Teil	103

Inhaltsverzeichnis

6.1	Generelle Aspekte	103
6.2	Thermische Reaktionen.....	108
6.2.1	Thermische Isomerisierung von (+)- α -Pinen (17).....	109
6.3	Reaktionen mit Festphasengebunden Reaktionen	109
6.3.1	Allgemeine Vorschrift zur Iodoazidierung von Alkenen 32 unter Durchflussbedingungen	109
6.3.2	Allgemeine Vorschrift zur zweistufigen Darstellung von Vinylaziden 34 unter Durchflussbedingungen	111
6.3.3	Allgemeine Vorschriften zur kupferkatalysierten HUISGEN-Typ Cycloaddition unter Durchflussbedingungen	115
6.3.4	Allgemeine Vorschrift zur photoinduzierten Synthese von 2 <i>H</i> -Azirinen 44 unter Durchflussbedingungen.	118
6.3.5	Allgemeine Vorschrift zur thermischinduzierten Synthese von 2 <i>H</i> -Azirine 44 unter Durchflussbedingungen.	119
6.3.6	Regeneration des polymergebundenen Iodat(I)-Komplexes unter Durchflussbedingungen	120
6.3.7	Regeneration des polymergebundenen DBU unter Durchflussbedingungen	121
6.3.8	Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von <i>N</i> -Tosylhydrazonen 53 aus Carbonylverbindungen unter Durchflussbedingungen	121
6.3.9	Allgemeine Vorschrift für die BARLUENGA-Kupplung zwischen Boronsäuren und <i>N</i> - Tosylhydrazon unter Durchflussbedingungen.	122
6.3.10	Allgemeine Vorschrift für die Zweistufensynthese von 1-1'-Diarylkane 5 ausgehend von Carbonylverbindungen und Boronsäuren unter Durchflussbedingungen.....	122
6.4	Amitriptylin-Synthese	131
6.4.1	Mehrstufensynthese von 10,11-Dihydro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>a,d</i>][7]annulen-5-on (23) unter Durchflussbedingungen	131
6.4.2	Darstellung der 1 M 3-(<i>N,N</i> -Dimethylamino)-propylmagnesiumchlorid-Lösung	132
6.4.3	Synthese von 5-(3-(Dimethylamino)propyl)-10,11-dihydro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>a,d</i>] [7]annulen-5-ol (26) unter Durchflussbedingungen	132
6.5	Nanokatalyse	135
6.5.1	Darstellung von Rutheniumhydroxid-Nanopartikel auf MAGSILICA® (MAGSILICA®@ Ru _x OH)	135
6.5.2	Darstellung von Rutheniumhydroxid-Nanopartikel auf Stahlkugeln (Stahlkugeln@SiO ₂ @Ru _x OH).....	135
6.5.3	Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Amiden aus Nitril unter wässrigen Bedingungen.....	136

Inhaltsverzeichnis

6.5.4	Immobilisierung von Gold-Nanopartikeln auf Stahlkugeln (Stahlkugeln@SiO ₂ -NH ₂ @Au):	137
6.5.5	Allgemeine Vorschrift für die Gold-Nanopartikel vermittelte Oxidation von Alkoholen durch Sauerstoff im induktiv beheizten Durchflusssystem.	138
6.6	Kombinierte Mutasyntese.....	140
6.6.1	Allgemeine Vorschrift zur Durchflusssynthese von Heteroazolestern unter Durchflussbedingungen	140
6.6.2	Allgemeine Vorschrift zur basischen Verseifung von Heteroazolestern.....	141
6.6.3	Allgemeine Vorschrift zur Verseifung von Heterazolestern mit Amberlyst A26 in einem <i>catch-and-release</i> Verfahren	142
6.6.4	Allgemeine Vorschrift zur Verfütterung von AHBA in einem <i>catch-and-release</i> -Verfahren.	142
6.6.5	Darstellung von 5-Aminothiophen-3-carbonsäure unter Durchflussbedingungen.....	143
7	Anhang.....	144

1 Abkürzungen und Vorbemerkungen

1.1 Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
AD	Außendurchmesser
Aq.	wässrig
Äq.	Äquivalente
<i>B</i>	magnetische Flussdichte
Br.	breit
bzw.	beziehungsweise
c	Konzentration
Cbz	Benzyloxycarbonyl
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>
d	Tag(e)
<i>d</i>	Schichtdicke
DC	Dünnschichtchromatographie
δ	chemische Verschiebung
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DIPEA	<i>N,N'</i> -Di- <i>iso</i> -proylethylamin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>E</i>	elektrische Feld
ED	Ethylendiamin
EE	Essigsäureethylester
Et	Ethyl
ϵ_r	Dielektrizitätskoeffizienten
ESI	Elektronenspray Ionisation
<i>et al.</i>	et alii
<i>f</i>	Frequenz
FEP	Fluorethylen-Propylen
g	Gramm
GYP	<i>Glucose-Yeast Extract-Peptide</i>
h	Stunde(n)
<i>H</i>	magnetischen Feldstärke
H_c	Koerzitivfeldstärke
<i>HF</i>	Hochfrequenz

Abkürzungen und Vorbemerkungen

HMBC	<i>heteronuclear multiple quantum coherence</i>
HPLC	<i>High-performance liquid chromatography</i>
HR	hoch aufgelöst (<i>high resolution</i>)
HRMS	hoch aufgelöste Massenspektrometrie
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
Hz	Hertz
l	Länge
ID	Innendurchmesser
u	Spannung
IR	Infrarot
J	skalare Kopplungskonstante
$J(x)$	Stromdichte an der Stelle x
max	Maximal
k	kilo
k	BOLZMANN-Konstante
K	Anisotropiekonstante,
L	Liter
λ	Wellenlänge
m	milli oder Meter
MF	Mittelfrequenz
M	molar
M	Magnetisierung
μ	mikro
μ_0	Permeabilität im Vakuum
μ_r	relative Permeabilität
Me	Methyl
min	Minuten
MS	Massenspektrometrie
μw	Mikrowelle
m/z	Masse pro Ladung
n	nano
NMR	Kernresonanzspektroskopie (<i>nuclear magnetic resonance</i>)
Nr.	Nummer
P	Leistung
PE	Petrolether
PEEK	Polyetheretherketon
pH	negativer dekadischer Logarithmus der

Abkürzungen und Vorbemerkungen

	Wasserstoffionenkonzentration
ppm	<i>parts per million</i>
PTFE	Polytetrafluorethylen
pwm	Pulsweitenmodulation
Q	elektrische Ladung
R _F	Retentionsfaktor
R	Widerstand
RT	Raumtemperatur
Smp.	Schmelzpunkt
^t Bu	<i>tert</i> -Butyl
THF	Tetrahydrofuran
t _R	Retentionszeit (Verweilzeit)
UV	Ultraviolett
v	Flussrate
V	Volt
W	Watt
z.B.	zum Beispiel
°C	Grad Celsius
%	Prozent
®	registrierte Warenmarke (<i>registered trade mark</i>)

2 Einleitung

2.1 Durchflusssynthese

Der Einsatz von Durchflussreaktoren zur Durchführung von Reaktionen unter kontinuierlichen Bedingungen hat sich zu einer interessanten Technologie in der Wissenschaft und Industrie entwickelt.¹ Dabei erfolgt die Reaktion nicht absatzweise (Batch) in einem Kolben sondern in einem kontinuierlichen Prozess mit einem oder mehreren Substratströmen, welche in einem Durchflussreaktor zur Reaktion gebracht werden. Die Stöchiometrie der einzelnen Substrate wird durch die Konzentrationen und Flussraten der einzelnen Substratströme bestimmt. Die benötigte Reaktionszeit ist abhängig von der Verweilzeit, welche durch die Geometrie des Reaktors und die verwendete Flussrate gegeben ist. Das Konzept der Durchflusssynthese ist schon seit Langem bekannt und besonders in der Industrie etabliert. Viele großtechnische Prozesse werden kontinuierlich in Durchflussreaktoren durchgeführt. Aus dieser Prozessführung ergeben sich einige Vorteile, wozu die Verminderung von Totzeiten, die gleichbleibende Qualität der Produkte oder die einfache Automatisierung des Prozesses gehören. Dieses Konzept der Durchflusssynthese wurde für die organische Synthese aufgegriffen und in den Labormaßstab überführt. Die verwendeten Reaktoren werden grob in Mikroreaktoren (ID < 1 mm) und Mesoreaktoren (bis zu ID = 100 mm) unterteilt. In den letzten Jahren ist das Interesse an Durchflussreaktionen stark gestiegen, was sich besonders in der Anzahl an kommerziell erhältlichen Durchflusssystemen zeigt.

Die Vorteile, besonders für die Synthesechemie, welche sich durch den Einsatz von Durchflusssystemen ergeben wurden in der Literatur intensiv diskutiert.² Ein besonderer Vorteil ist die einfache Implementierung von weiteren Technologien und Methoden in einen Durchflussprozess. Besonders durch die Kombination der Durchflusssynthese als *enabling technology* mit anderen Technologien kann eine Synthese optimiert werden und es können Ausbeuten, Selektivitäten und Produktivität erhöht werden.³ Dieses führt zu einer besseren Nutzung der vorhandenen Ressourcen und kann Prozesse vereinfachen. Generell sind Kombinationen mit festphasen-unterstützten

¹ Ausgewählte Übersichtsartikel über Durchflusssynthese der letzten Jahre: a) J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 17–57; b) R. Yuryev, S. Strompen, A. Liese, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1449–1467; c) J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4583 – 4592; d) J. P. McMullen, K. F. Jensen, *Annu. Rev. Anal. Chem.* **2010**, *3*, 19–42; e) J.-i. Yoshida, H. Kim, A. Nagaki, *ChemSusChem* **2011**, *4*, 331–340; f) D. Webb, T. F. Jamison, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 675–680; g) S. Marre, K. F. Jensen, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1183–1202; h) T. Illg, P. Löb, V. Hessel, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3707–3719; i) J.-i. Yoshida, *Chem. Rec.* **2010**, *10*, 332–341; j) C. G. Frost, L. Mutton, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1687–1703; k) X. Y. Mak, P. Laurino, P. H. Seeberger, *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, No. 19.

² R. L. Hartman, J. P. McMullen, K. F. Jensen. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 7502–7519.

³ a) K. M. Dawood, A. Kirschning. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12121–12130; b) A. Kirschning, W. Solodenko, K. Mennecke. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5972–5990; c) B. P. Mason, K. E. Price, J. L. Steinbacher, A. R. Bogdan, D. T. McQuade. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2300–2318.

Reaktionen, neuen Heiztechniken, oder neuen Reaktortypen bekannt. Durch die Implementierung dieser Konzepte in mehrstufigen Durchflusssystemen kann noch eine höhere Syntheseeffizienz erreicht werden, da Intermediate nicht isoliert werden müssen sondern direkt weiter umgesetzt werden.⁴ Die Entwicklung eines Mehrstufenprozesses ist eine Herausforderung, da die einzelnen Reaktionen aufeinander abgestimmt werden müssen. Die Wahl der Lösemittel, Reagenzien und Reaktoren ist von besonderer Wichtigkeit. Eindrucksvoll wurde dieses von LEY am Beispiel des Proteinkinaseinhibitor Imatinib (**1**) gezeigt, welcher zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie eingesetzt wird (Abbildung 1). Alle Syntheseschritte erfolgten unter Durchflussbedingungen und durch die Verwendung von festphasengebundenen Reagenzien und Scavengern konnte der Wirkstoff in hoher Reinheit, ohne chromatographische Reinigungsschritte, synthetisiert werden. Durch die Verwendung von Durchflussapparaturen konnte das manuelle Handling stark vereinfacht werden.⁵ Ein weiteres Beispiel ist die kontinuierliche Mehrstufensynthese des Neuroleptikums Olanzapin (**2**) (Zyprexa®).⁶ Sie umfasst drei Reaktionen mit induktivem Heizen und zwei kontinuierlich betriebene Reinigungsoperationen. Der Vergleich mit dem Batchprozess zeigte eine höhere Produktivität.

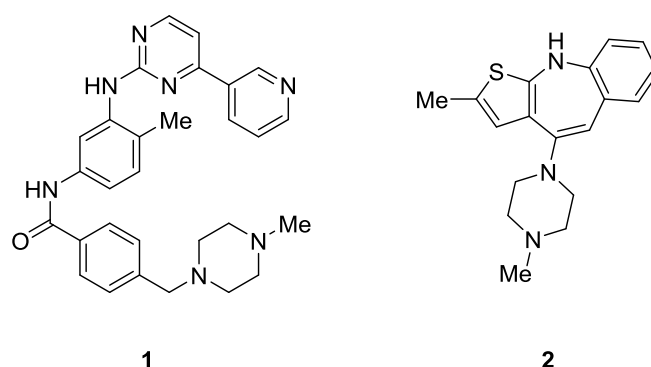


Abbildung 1: Imatinib (links) und Olanzapin (rechts)

Der Einsatz von Mehrstufendurchflusssynthesen in der Entwicklung von neuen Wirkstoffen wurde am Beispiel der Chemokin-Rezeptor Liganden **3** (CCR8-Liganden) demonstriert.⁷ In einer dreistufigen kontinuierlichen Durchflusssynthese wurde eine Produktbibliothek erzeugt und diese auf ihre biologische Aktivität untersucht (Schema 1). Im ersten Schritt erfolgte eine *N*-Alkylierung des Cbz-geschützten Piperazins **4** mit dem Benzylbromid **5**. Danach erfolgte eine Entschützung mit Wasserstoff

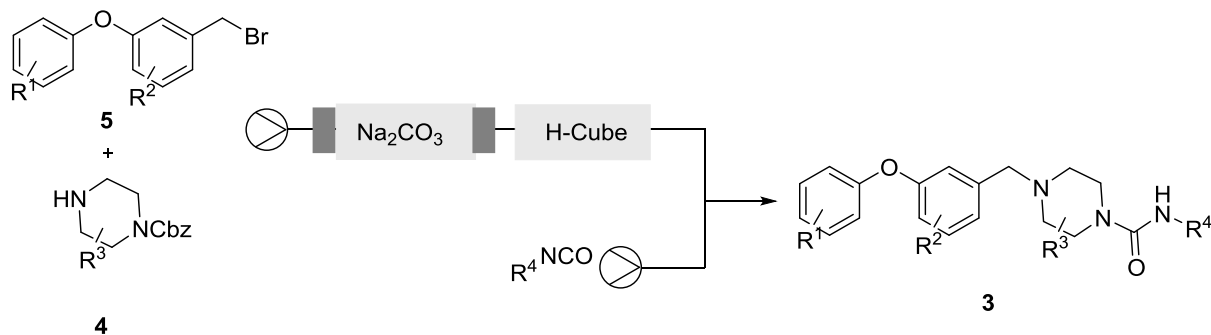
⁴a) I. R. Baxendale, C. Hornung, S. V. Ley, J. d. M. M. Molina, A. Wikström, *Aust. J. Chem.* **2013**, *66*, 131-144; b), *7*, 1449-1467; c) D. Webb, T. F. Jamison, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 675-680; d) S. Marre, K. F. Jensen, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1183-1202;

⁵ M. D. Hopkin, I. R. Baxendale, S. V. Ley. *Chem. Commun.* **2010**, 2450–2452.

⁶ J. Hartwig, S. Ceylan, L. Kupracz, L. Coutable, A. Kirschning. *Angew. Chem.* **2013**, *52*, 9813-9817.

⁷ T. P. Petersen, S. Mirsharghi, P. C. Rummel, S. Thiele, M. M. Rosenkilde, A. Ritzén, T. Ulven. *Chemistry* **2013**, *19*, 9343–9350.

über Palladium auf Aktivkohle im kommerziell erhältlichen H-CUBE. Der Produktstrom wurde in ein offenes Gefäß geleitet um überschüssigen Wasserstoff und Kohlenstoffdioxid zu entfernen. Anschließend erfolgte die Reaktion mit dem Isocyanat zum Produkt. Es war kein Lösemittelwechsel nötig und es konnte auf Scavengerreagenzien verzichtet werden.



Schema 1: Dreistufige kontinuierliche Durchflusssynthese von Chemokin-Rezeptor Liganden **3**

Neben der akademischen Forschung findet die Durchflusssynthese auch Anwendung in der pharmazeutischen Industrie, besonders in der Entwicklung neuer Wirkstoffe. PFIZER untersucht hierbei geeignete Reaktionen und versuchte die Durchflusssynthese in verschiedenen Entwicklungs- und Prozessstufen zu implementieren.⁸ Somit soll die Durchflusssynthese sowohl in der Entdeckung neuer Wirkstoffkandidaten eingesetzt werden als auch in der Produktion in Pilotanlagen. Es soll eine stärkere Verzahnung der einzelnen Entwicklungsstufen erreicht werden.

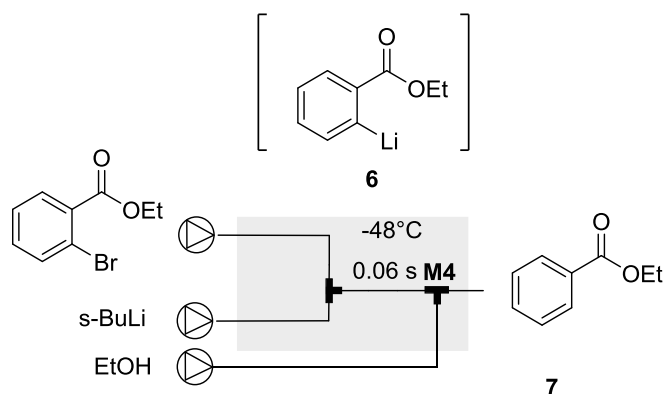
Die Synthese und die weitere Umsetzung von reaktiven und kurzlebigen Intermediaten ist im Vergleich zu Batchprozessen unter Durchflussbedingungen besser zu realisieren und führt meistens zu höheren Ausbeuten und besseren Selektivitäten. Dies liegt daran, dass nur sehr kleine Mengen des reaktiven Intermediaten gebildet werden und diese unter kontrollierten Bedingungen abreagieren.

Diese Bedingungen sind gegeben durch die Verweilzeit bzw. Durchflussrate und Temperatur. In Pionierarbeiten von YOSHIDA wurde eindrucksvoll der kontrollierte Lithium-Halogen-Austausch mit anschließendem *in-situ* Abfangen der Aryllithium-Spezie mit unterschiedlichen Elektrophilen in einem Mikrostrukturreaktor demonstriert.⁹ Durch die Verwendung eines Mikrostrukturreaktors (ID < 1 mm) ist es möglich, durch die Länge des Reaktors und die eingestellte Flussrate die Verweilzeit exakt zu bestimmen. Die Temperatur lässt sich aufgrund des kleinen Durchmessers im Reaktor über

⁸ L. Malet-Sanz, F. Susanne. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4062–4098.

⁹ a) H. Usutani, Y. Tomida, A. Nagaki, H. Okamoto, T. Nokami, J.-i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3046-3047; b) A. Nagaki, N. Takabayashi, Y. Tomida, J.-i. Yoshida, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3937-3940; c) A. Nagaki, Y. Uesugi, Y. Tomida, J.-i. Yoshida, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1064-1069; d) A. Nagaki, Y. Takahashi, S. Yamada, C. Matsuo, S. Haraki, Y. Moriwaki, S. Kim, J.-i. Yoshida, *J. Flow Chem.* **2012**, *2*, 70-72.

ein externes Heiz- oder Kühlmedium einstellen.¹⁰ YOSHIDA ist es gelungen estersubstituierte Aryllithiumverbindungen **6** unter Durchflussbedingungen zu generieren und sie mit unterschiedlichen Elektrophilen umzusetzen (Schema 2).¹¹ Dabei ist die Erzeugung dieser Intermediate mit elektrophilen Gruppen wie Estern, Nitro- oder Cyano-Gruppe schwierig, da sie selber sehr schnell mit nucleophilen Aryllithiumverbindungen reagieren. Erfolgt aber das Abfangen mit Ethanol nach 0.06 s Verweilzeit kann der entsprechende Ester **7** mit (>87%) isoliert werden. Wird die Verweilzeit auf 6.3 s erhöht sinkt die Ausbeute auf unter 50%. Diese kurzen Reaktionszeiten und schnellen Mischvorgänge sind nur sehr schwer unter Batch-Bedingungen zu realisieren. Mit dieser Reaktionsführung können neue Reaktionswege genutzt werden um neue Synthesestrategien zu etablieren.



Schema 2: Durchflusssystem für den Br-Li Austausch.

2.2 Heiztechnologien

Das Heizen von Reaktionslösungen ist für eine Vielzahl von chemischen Reaktionen essenziell und gehört somit zu einer der wichtigsten Grundoperationen der organischen Chemie. Besonders in der Kombination mit Durchflusschemie wurden in den letzten Jahrzehnten eine Reihe von neuen Heiztechnologien entwickelt. Die effektive Nutzung der bereitstehenden Energie und der Anspruch, das Reaktionsmedium schnell und homogen zu erwärmen, sind Herausforderungen, die hier im Mittelpunkt stehen. Das schnelle Aufheizen eines Reaktionsstroms ist vor allem in Mesostrukturreaktoren bei hohen Flussraten eine besondere Herausforderung. Verwendete Heiztechniken in der Durchflusssynthese sind Ölbäder, konvektives Heizen durch heiße Luft, elektrische Widerstandsheizung, Mikrowellenstrahlung oder magnetische Induktion. Besonders das Heizen eines Reaktors mit Hilfe eines Ölbads ist eine einfach zu realisierende Technologie, wobei der Reaktor in ein Ölbad gelegt wird und es ist möglich Temperaturen bis zu 210°C zu erreichen. Das Erwärmen eines Reaktors über konvektives Heizen oder Widerstandsheizen findet Anwendung in einigen kommerziell erhältlichen Mikroreaktorsystemen und in der Erwärmung von Festbettreaktoren. Bei all diesen Heiztechniken wirkt die Wärmeenergie von der Außenfläche des Reaktors und somit ist

¹⁰ J.-i. Yoshida, *Chem. Record* **2010**, *10*, 332-341.

¹¹ A. Nagaki, H. Kim, J. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7822.

die Erwärmung der Reaktionslösung von Wärmeleitung und -konvektion abhängig. Folglich kann sich bei einem Reaktor mit großem Durchmesser bei laminarer Strömung ein axialer Temperaturgradient aufbauen und somit keine homogene Erwärmung wirken. Im Gegensatz dazu wird bei der Erwärmung über Mikrowellenstrahlen das Reaktionsmedium direkt erwärmt. Die Temperatur ist hierbei abhängig von der Wechselwirkung der Mikrowellenstrahlung mit dem verwendeten Lösemittel und ist beschrieben über den relative Dielektrizitätskoeffizienten ϵ_r des Materials. Es ergibt sich folgende absorbierte Leistung P :

$$P = 2\pi \cdot f \cdot \epsilon_r \cdot E^2 \quad (1)$$

bei einer konstanten Frequenz f und Reaktionsvolumen V . Somit ist das Heizen mit Hilfe von Mikrowellenstrahlung stark abhängig vom gewählten Lösemittelsystem. Einige organische Lösemittel haben eine sehr kleine Dielektrizitätskonstante und können nur schlecht mit Mikrowellenstrahlung erwärmt werden (Tabelle 1). Bei vielen unpolaren Lösemitteln trifft keine oder nur eine geringe Erwärmung ein.¹² Hier kann nur der Zusatz von mikrowellenabsorbierenden Materialien, wie Siliziumcarbid, zur Erwärmung führen.

Tabelle 1: Mikrowellenabsorption organischer Lösemittel¹²

Lösemittel	Temperaturerhöhung ^a [°C min ⁻¹]	Siedepunkt [°C]	Dielektrizitätskonstante ϵ_r
<i>n</i> -Hexan	0°C	68°C	1.9
Cyclohexan	0°C	80°C	2.0
Diethylether	6°C	35°C	5.2
1,4-Dioxan	8°C	101°C	2.2
Dichlormethan	24°C	40°C	5.0
Ethylacetat	25°C	77°C	6.0
Wasser	28°C	100°C	78.5
Aceton	40°C	56°C	20.7
Methanol	45°C	65°C	32.6
Methylpropyl- keton	54°C	103°C	15.5
1-Propanol	61°C	97°C	20.0

^aMikrowellenleistung: 300 Watt für 60 sec, Lösemittelvolumen: 50 mL.

¹² R. N. Gedye, F. E. Smith, K. C. Westaway. *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 17–26.

Zusätzlich ist die Verwendung von Mikrowellenstrahlung technisch anspruchsvoll und eine geeignete Abschirmung der Strahlung ist nötig. Weiterhin sind Reaktoren aus Metall nicht geeignet, sodass Materialien wie Glas oder Keramik verwendet werden müssen. Eine Alternative ist die Verwendung von magnetischer Induktion als Heizkonzept. Hierbei wird ein geeignetes Material als Festbettschüttung in einem Reaktor in einem oszillierenden Magnetfeld erwärmt. Die Erwärmung ist kaum abhängig vom gewählten Lösemittelsystem, nur vom verwendeten Heizmaterial. Im Gegensatz zur Mikrowellenstrahlung ist keine Abschirmung nötig, da keine gefährliche Strahlung entsteht. Diese kontaktfreie Heizmethode besitzt generell einen effektiven Leistungsübertrag im Vergleich zu anderen Heizmethoden, sodass auch die benötigte Energie sehr effizient umgesetzt werden kann (Tabelle 2).

Tabelle 2: Leistungsdichten verschiedener Wärmeübertragungsarten¹³

Erwärmungsart	Leistungsübertragung [W cm^{-2}]
Konvektion	0.5
Strahlung	8
Wärmeleitung	20
Flamme	1000
Induktionserwärmung	30000

Bisher wurde diese Technik vor allem in der Metallindustrie zum Erwärmen von großen Metallwerkstücken verwendet. Die Anwendungen beinhalten das Biegen von Rohren, Kleben, Schweißen oder Sintern.¹³ Weiterhin wird es für das industrielle Schmelzen von Stahl oder Eisen verwendet oder in der Erwärmung von Kunststoff- oder Gummiteilen. Besonders das schnelle Aufheizen und Abkühlen sind Vorteile, aufgrund derer diese Technologie erfolgreich in vielen industriellen Anwendungen genutzt wird.

Ein weiteres Anwendungsgebiet findet sich in der Therapie gegen Krebserkrankungen. Hierbei werden induktiv heizbare Nanopartikeln in den Tumor injiziert und dann in einem induktiven Feld erwärmt.¹⁴ Diese Hyperthermieanwendung führt zu einer Zerstörung von Krebszellen und kann die konventionelle Krebstherapie unterstützen.

2.3 Physikalische Grundlagen zum induktiven Heizen

Ein Körper in einem magnetischen Feld H ist der magnetischen Flussdichte B ausgesetzt. Die magnetische Induktion ist dabei gegeben durch:

¹³ D. Liedtke, *Wärmebehandlung von Eisenwerkstoffen I: Grundlagen und Anwendungen*, Expert-Verlag, Renningen, **1991**.

¹⁴ A. Jordan, R. Scholz, K. Maier-Hauff, M. Johannsen, P. Wust, J. Nadobny, H. Schirra, H. Schmidt, S. Deger, S. Loening, W. Lanksch, R. Felix, *J. Magn. Magn. Mater.* **2001**, 225, 118.

$$B = \mu_0(H + M) \quad (2)$$

Mit μ_0 ist die Permeabilität im Vakuum und M die Magnetisierung des Körpers. Unter Berücksichtigung der relativen Permeabilität ergibt sich für die magnetische Flussdichte B :

$$B = \mu_0\mu_r(H + M) \quad (3)$$

Die relative Permeabilität μ_r charakterisiert den Einfluss eines Materials auf ein magnetisches Feld und ist abhängig von den spezifischen Eigenschaften des Materials. Aufgrund des Verhaltens in einem magnetischen Feld, lassen sich die Materialien in folgende Gruppen einteilen. a) Materialien mit $\mu_r < 1$ sind diamagnetisch. Stoffe wie Kupfer, Silber oder Bismuth erniedrigen die magnetische Feldstärke. b.) Stoffe wie Aluminium oder Sauerstoff mit $\mu_r > 1$ sind paramagnetisch und nur magnetisch in Anwesenheit eines magnetischen Feldes. Im Gegensatz zu paramagnetischen Materialien besitzen ferromagnetische Materialien wie Eisen, Nickel oder Kobalt eine starke Magnetisierung ($\mu_r \gg 1$). Sie behalten eine Restmagnetisierung (Remanenz) auch nach dem Entfernen eines äußeren Magnetfeldes. Die ferromagnetischen Eigenschaften können bei Erreichen der stoffspezifischen CURIE-Temperatur T_C verschwinden (Tabelle 3).

Tabelle 3: CURIE-Temperatur T_C verschiedener Metalle

Material	CURIE-Temperatur T_C [°C]
Kobalt	1130
Eisen	770
Eisenoxid	622
Nickel	358

Das theoretische Prinzip des induktiven Heizens basiert auf der Wirkung des oszillierenden Magnetfeldes auf einen Körper. Unter diesen Bedingungen führen unterschiedliche Gründe zu einer Erwärmung des Materials. In einem elektrischen Leiter wird durch ein oszillierendes externes Magnetfeld ein elektrischer Fluss induziert, welcher zu Wirbelströmen auf der Oberfläche führt. Dieser induzierte Strom führt zu einer Widerstandserwärmung, welche JOULE-Wärme Q genannt wird. Es gilt mit R als Widerstand des elektronenleitenden Körpers.

$$Q = I^2 R t \quad (4)$$

Die induktive Leistung P_{ind} , welche eine wichtige Kenngröße beim induktiven Heizen ist, spiegelt die Effektivität der induzierten Energie wieder und ist reziprok abhängig vom Widerstand.

$$P_{ind} = \frac{u_{ind}^2}{R} = \frac{(2\pi f \mu H A)^2}{R} \quad (5)$$

f ist die Frequenz des alternierenden Magnetfeldes in Hz und A die Fläche des Körpers. Für nicht ferromagnetische Materialien, wie Kupfer oder Aluminium ist die JOULE-Wärme der Hauptmechanismus der Erwärmung. Nach dem LENZ'schen-Gesetz erzeugt der induzierte Strom ein weiteres Magnetfeld, welches im Inneren des Leiters zu weiteren Wirbelströmen führt die entgegengerichtet zum Erzeugerstroms fließen. Dieser Effekt führt zu einer Abschwächung des Wirbelstroms im Inneren eines Leiters. So dass die Wirbelströme nur auf der Oberfläche mit einer definierten Tiefe wirken und nur in diesen Bereichen eine Erwärmung stattfindet. Die Stromdichte J nimmt exponentiell ab und ist auf der Oberfläche ($x=0$) am höchsten.

$$J(x) = J_{max} e^{-\frac{x}{\delta}} \quad (6)$$

$$\delta = \sqrt{\frac{\rho}{\pi \mu_r f}} \quad (7)$$

Die Skintiefe δ ist durch Gleichung 7 gegeben, dabei ist ρ der spezifische Widerstand. Generell kann man sagen, dass bei der Skintiefe δ die Stromdichte auf 37% ihres Maximums abgesunken ist. Dieser Skineffekt ist abhängig von der Frequenz f des Magnetfeldes und hat besonders bei hohen Frequenzen einen Einfluss auf die Erwärmung (Abbildung 2). Da der spezifische Widerstand, sowie die Permeabilität von der Temperatur abhängen, erhöht sich die Eindringtiefe mit der Temperatur.

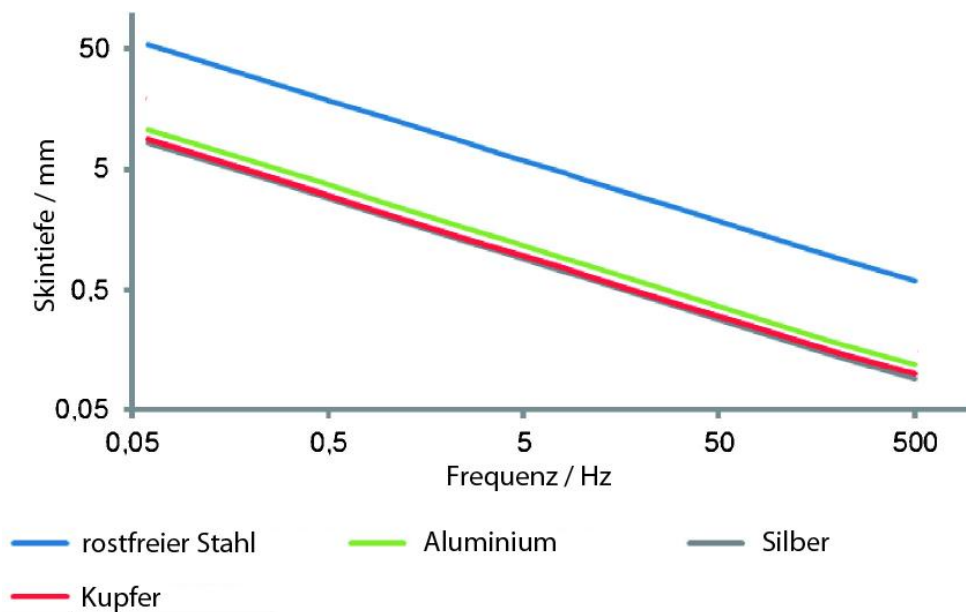


Abbildung 2: Berechnete Skintiefen unterschiedlicher Materialien bei 20°C.

Der zweite Effekt, welcher zu Erwärmung führt, basiert auf den ferromagnetischen Eigenschaften einiger Materialien. Wird ein ferromagnetischer Stoff in ein Magnetfeld mit der Magnetfeldstärke H gebracht, richten sich die Spins der Elektronen in den WEISS-Bezirken parallel zum externen Magnetfeld aus. Hierbei sind die WEISS-Bezirke auf der Oberfläche mit der gleichen magnetischen Orientierung. Die Sättigungsmagnetisierung ist abhängig von der Stärke des magnetischen Feldes und der magnetischen Permeabilität. Wird nun ein oszillierendes Magnetfeld verwendet, kommt es zu einer ständigen Neuausrichtung der Spins, was zu Reibungseffekten führt, welche als Wärmeenergie abgegeben werden. Beim Durchlaufen des Nullpunktes $H=0$ bleibt eine Restmagnetisierung B_r (Remanenz) bestehen. Es wird eine Koerzitivfeldstärke H_c benötigt um die Magnetisierung aufzuheben. (Abbildung 3) Bei erneuter Umkehr der Feldstärke wird der untere Teil der Hysteresekurve durchlaufen.

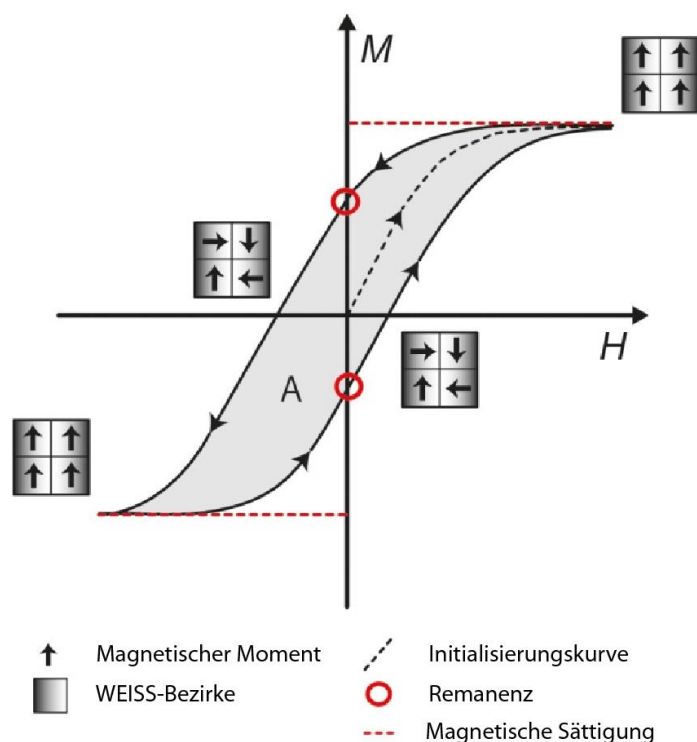


Abbildung 3: Hysteresekurve eines ferromagnetischen Stoffes.

Die Fläche, die sich zwischen der Hysteresekurve bildet ist proportional zur abgegebenen Wärme bei der Hysterese. So kommt es bei Materialien mit hoher Remanenz (hartmagnetisch) und einer hohen Koerzitivfeldstärke zu einer starken Erwärmung. Bei weichmagnetisierbaren Materialien mit niedriger Remanenz und niedriger Koerzitivfeldstärke ist nur eine geringe Erwärmung zu erwarten. Generell ist auch hier die Erwärmung proportional abhängig von der gewählten Frequenz.

Da die Leistung bei der Widerstandserwärmung mit dem Quadrat der Frequenz ansteigt ist die Hystereseerwärmung besonders bei hohen Frequenzen nicht mehr signifikant. Weiterhin ist noch zu

erwähnen, dass eine Hystereseerwärmung nur bis zur CURIE-Temperatur des ferromagnetischen Materials auftritt.

Zwei weitere Effekte treten besonders bei Nanopartikeln (<100 nm) auf: Mit abnehmender Partikelgröße von ferromagnetischen Materialien ist die Ausbildung von mehreren WEISS-Bezirken energetisch ungünstig. Folglich existieren unter einem kritischen Partikelvolumen keine Bezirksgrenzen mehr, sodass jedes Nanopartikel nur eine magnetische Domäne besitzt mit einem eigenen magnetischen Moment. Die Anisotropieenergie ist kleiner als die thermische Energie ($KV_m < kT$), sodass schon eine thermische Anregung zu Relaxationseffekten führt. Solche Partikel sind superparamagnetisch und solche Eigenschaften treten abhängig vom Material für Partikel auf, die zwischen 3- 50 nm groß sind. Superparamagnetische Partikel weisen keine magnetische Remanenz auf und somit keine Hysterese (Abbildung 4).

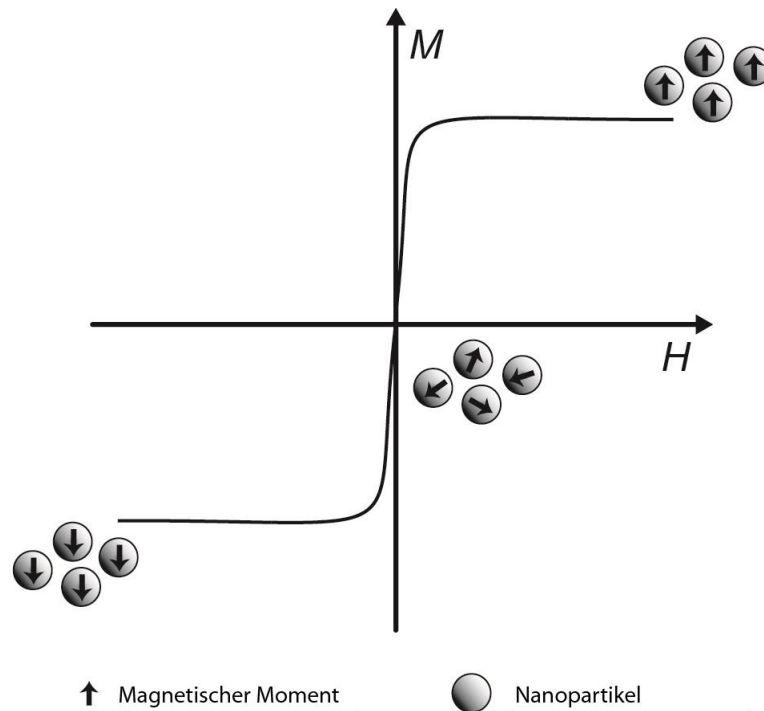


Abbildung 4: Magnetisches Verhalten von superparamagnetischen Nanopartikel

Die Wärmefreisetzung der Nanopartikel in einem magnetischen Feld beruht auf der Relaxation des magnetischen Moments. Dabei wird zwischen der NEEL- und der BROWN Relaxation unterschieden. Der NEEL-Mechanismus beschreibt die Ausrichtung des magnetischen Moments im Partikel durch Umklappen des Moments. Im Gegensatz dazu ist die BROWN-Relaxation, die Rotation des gesamten Partikels im magnetischen Feld bis der magnetische Moment in Feldrichtung orientiert ist. Die NEEL-Relaxationszeit τ_N ist abhängig von der anisotropischen Energie KV_m und der thermischen Energie k_bT :

$$\tau_N = e^{\frac{KV_m}{k_bT}} \quad (8)$$

K ist die Anisotropiekonstante, V_m das Partikelvolumen und k_b die BOLZMANN-Konstante. Die BROWN-Relaxationzeit τ_B ist gegeben durch die Gleichung 9.

$$\tau_B = \frac{3V_{hyd}}{k_b T} \eta \quad (9)$$

Hier beschreibt η die Viskosität des Umgebungsmediums und V_{hyd} das hydrodynamische Partikelvolumen. Es ergibt sich aus beiden Mechanismen eine effektive Relaxationszeit τ_{eff} , welche durch Gl. 10 beschrieben ist.

$$\tau_{eff} = \frac{\tau_B \tau_N}{\tau_B + \tau_N} \quad (10)$$

Welche der beiden Mechanismen dominieren ist abhängig von Partikelgröße, Partikelzusammensetzung und Viskosität des Mediums.

Es ergibt sich eine Abhängigkeit von der Relaxationszeit und der Frequenz des oszillierenden Magnetfeldes. So hat die Wahl der Frequenz einen Einfluss auf die Erwärmung der Partikel. ROSENSWEIG berechnete die Leistungsfreisetzung P_{nano} von Nanoferritpartikel (Nanopartikel aus Eisenoxid) mit

$$P_{nano} = \mu_0 \pi \chi_0 H_0^2 \frac{2\pi f \tau_{eff}}{1 + (2\pi f \tau_{eff})^2} \quad (11)$$

χ_0 ist die Gleichgewichtssuszeptibilität und ist äquivalent zur Permeabilität. Somit ist der Grad der Erwärmung kontrollierbar durch die gewählte Frequenz und Feldstärke H . Generell ist für die Erwärmung die Zusammensetzung der Partikel, Partikelgröße und Grad der Polydispersion wichtig. Partikel mit einer niedrigen Polydispersion zeigen bessere Heizeigenschaften.

3 Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Umsetzung von organisch-chemischen Reaktionen unter Durchflussbedingungen. Hierbei soll besonders die Kombination der Durchflusschemie mit anderen bekannten Technologien etabliert werden und die daraus folgenden Vorteile für die organische Chemie herausgearbeitet werden. Es soll gezeigt werden, dass die Durchflusschemie ein leistungsstarkes Werkzeug für die Organische Synthese sein kann.

Das von SASCHA CEYLAN¹⁵ und JENS WEGNER¹⁶ entwickelte Induktionskonzept für Durchflussreaktionen soll weiterentwickelt werden und durch die Verwendung von Hochfrequenzinduktion soll die Durchführung von Hochtemperaturreaktionen ermöglicht werden. Eine geeignete Anlage soll ausgelegt werden. Hierzu müssen geeignete Reaktoren und weitere Komponenten entwickelt werden, die sowohl den hohen Temperaturen, als auch den hohen Drücken standhalten. Im ersten Schritt sollen die vorhandenen Heizmaterialien, wie MAGSILICA® und Stahlkugeln auf ihr Heizverhalten unter Hochfrequenzbedingungen untersucht werden. Abschließend sollen geeignete Reaktionen gefunden werden, die für das System etabliert werden können.

Des Weiteren soll die Kombination dieser Technologie mit anderen Technologien untersucht werden um das Anwendungspotenzial des induktiven Heizens auszuweiten. Es sollen festphasengebundene Reagenzien in Durchflusssystemen Anwendung finden. Hierbei sollen polymergebundene Iodat – Komplexe, Basen oder elementares Kupfer als Reagenz verwendet werden. Als weitere Katalysatorsysteme sollen Gold- und Ruthenium-Nanopartikel auf Stahloberflächen untersucht werden. Hierbei soll ein geeignetes Immobilisierungsverfahren etabliert werden und deren Aktivität in verschiedenen Reaktionen unter Durchflussbedingungen untersucht werden.

In einem weiteren Teilprojekt soll die bekannte Kolbensynthese von Amitriptylin, einem Antidepressivum, in eine mehrstufige Durchflusssynthese überführt werden. Hierbei sollen sowohl Hochtemperaturreaktionen als auch metallorganische Reaktionen implementiert werden. Das Ziel ist es, im Vergleich zur klassischen Synthese im Kolben, eine verbesserte Reaktionsführung und eine höhere Ausbeute und Produktivität zu erreichen.

Abschließend soll die Kombination von Durchfluss- und Mutasyntese untersucht werden. Es sollen geeignete Reaktionen entwickelt werden, durch die eine vorgeschaltete Durchflusssynthese direkt vor eine Mutasyntese implementiert werden kann. Aus der Kombination dieser chemischen und biotechnologischen Verfahrens ergeben sich eine Reihe von Herausforderungen, welche diskutiert und geeignete Lösungsansätze entwickelt werden sollen.

¹⁵ S. Ceylan, Dissertation, *Entwicklung eines Induktionsheizkonzepts für Durchflussreaktoren und Untersuchungen zur Palladium-katalysierten Umpolungsallylierung*, 2011, Leibniz Universität Hannover.

¹⁶ J. Wegner, Dissertation, *“Enabling Technologien“ in der organischen Synthese: Induktives Heizen und Durchflussreaktionen – Totalsynthese von Millingtonine A*, 2012, Leibniz Universität Hannover.

4 Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse

4.1 Allgemeine Vorbemerkungen

Die Grundlagen, besonders zur Entwicklung eines Induktionsheizkonzeptes für die Durchflussreaktoren, wurden zuvor von CEYLAN und WEGNER im Arbeitskreis gelegt. Es wurde die Verwendung von MAGSILICA[®] und Stahlkugeln als induktives Heizmaterial in einem Mittelfrequenzfeld (15-25kHz) etabliert. Mit diesem System konnte eine Reihe von verschiedenen Reaktionen durchgeführt werden und das Potenzial des Induktiven Heizens in der Synthesechemie gezeigt werden.

4.2 Systementwicklung

Die Entwicklung und Optimierung von neuen Durchflusssystemen stellt eine große Herausforderung dar. Im Rahmen der Verwendung dieser ergeben sich verschiedene Anforderungen. Neben verfahrenstechnischen Fragen, kommen sicherheitstechnische Überlegungen und die Bedienbarkeit der Anlage hinzu. Es muss gewährleistet werden, dass eine lange kontinuierliche und konstante Prozessführung gegeben ist, sodass eine effektive und einfache Synthese möglich ist.

Der Aufbau und die Wahl der einzelnen Systemkomponenten sind stark von den gewählten Reaktionsbedingungen und Stoffeigenschaften abhängig und müssen individuell für jede neue Fragestellung neu entwickelt oder optimiert werden. Besonders für die Durchführung von Reaktionen unter Hochtemperatur- und Hochdruckbedingungen ergeben sich für das Durchflusssystem hohe Anforderungen an das Material. Für die Umsetzung von Mehrstufenprozessen ist es nötig, dass alle Durchflusskomponenten aufeinander abgestimmt sind und so eine optimale Reaktionsführung gegeben ist.

Die wichtigsten Komponenten, welche verwendet wurden, werden im Folgenden erläutert.

4.2.1 Pumpen

Als Pumpen können generell verschiedene Typen, abhängig von ihrer Anwendung eingesetzt werden. Standardmäßig wurden HPLC-Pumpen der Firma KNAUER¹⁷ verwendet (Abbildung 5). Sie erlauben einen konstanten kontinuierlichen Fluss und können Druckverlusten im Reaktionssystem entgegenwirken. Es ist möglich, die Pumpen bis zu einem maximalen Förderdruck von bis zu 300 bar zu betreiben. Durch die Wahl des Pumpenkopfs lässt sich der Flussratenbereich einstellen. Bei der Verwendung eines 10 mL Pumpenkopfes sind theoretisch Flussraten von 0,001 bis 10 mL min⁻¹ möglich; dabei hat sich gezeigt dass die Flussrate jedoch besonders bei höheren Drücken (>50 bar)

¹⁷ Dr. Ing. Knauer GmbH, Hegauer Weg 38, 14163 Berlin; siehe auch www.knauer.net.

nicht langsamer als 0.05 mL min^{-1} sein sollte. Bei einem 50 mL Pumpenkopf sind Flussraten von $40\text{--}50 \text{ mL min}^{-1}$ möglich. Durch die Verwendung eines keramischen Pumpenkopfes ist es möglich, ein breites Spektrum an Lösemittel zu verwenden. Gegebenenfalls müssen die Dichtungen von Zeit zu Zeit ausgetauscht werden. Ein integrierter Drucksensor zeigt den aktuellen Förderdruck an, sodass Verstopfungen oder Leckagen im Durchflusssystem schnell erkannt werden können. Weiterhin erlauben diese Pumpen die Steuerung über ein externes Signal, was jedoch nicht Ziel dieser Arbeit war.

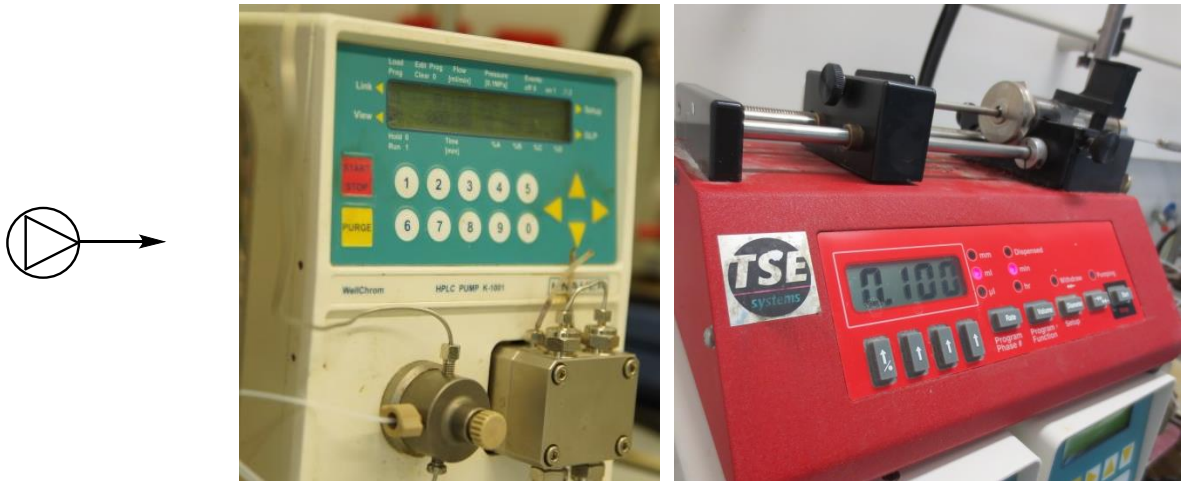


Abbildung 5: Fließsymbol Pumpe (links,) HPLC-Pumpe (mitte), Spritzenpumpe (rechts)

Die Verwendung von Spritzenpumpen ist sehr einfach und eine kostengünstige Alternativen zu anderen Pumpensystem. Es ist möglich, präzise sehr kleine Volumenströme ($0.73 \mu\text{L h}^{-1}$ bis 1699 mL h^{-1}) einzustellen. Dies kann besonders bei sehr langsamen Reaktionen oder bei kleinen Reaktorvolumen von Vorteil sein. Weiterhin kommt die Reaktionslösung nicht in Kontakt mit dem Pumpenmaterial, sodass das Material nicht durch aggressive Chemikalien beeinflusst wird. So kann jedes beliebige Lösemittelsystem verwendet werden, wenn geeignete Spritzen zum Einsatz kommen. Der Austausch von Reaktionslösungen funktioniert somit sehr schnell und der schnelle Einsatz der Pumpen ist möglich. Die Pumpen können nur in einem Druckbereich bis zu 1 bar verwendet werden und sind somit nur für eine Reaktionsführung unter Atmosphärenbedingungen geeignet. Weiterhin können sie nur für diskontinuierliche Durchflussreaktionen verwendet werden, da die Reaktionslösung limitiert ist auf das Volumen der verwendeten Spritze. Neuere Systeme erlauben aber auch hier einen kontinuierlichen Betrieb. Durch eine parallele Anordnung von zwei Pumpen ist es möglich die Reaktionslösung aus einem Vorratsgefäß anzusaugen und somit einen kontinuierlichen Fluss zu erzeugen.

4.2.2 Reaktor

Besonders die Wahl des Reaktors ist abhängig von den Reaktionsbedingungen, den technischen Möglichkeiten und somit für eine erfolgreiche Umsetzung chemischer Reaktion entscheidend. Durch

den modularen Aufbau des Durchflusssystems ist es sehr einfach, neue Reaktoren zu integrieren. Im Rahmen dieser Arbeit wurden unterschiedlichste Reaktoren verwendet und entwickelt, dabei ist die Wahl des Reaktors abhängig von den Reaktionsbedingungen, besonders von Temperatur, Druck und chemischer Stabilität.

In früheren Arbeiten wurden Glasreaktoren entwickelt, die in verschiedenen Größen zu Verfügung standen (Abbildung 6). Sie können als Schüttreaktoren verwendet werden. Sie halten jedoch keine hohen Drücke aus, sind aber auf Grund des Glasmaterials stabil gegenüber vielen Chemikalien.

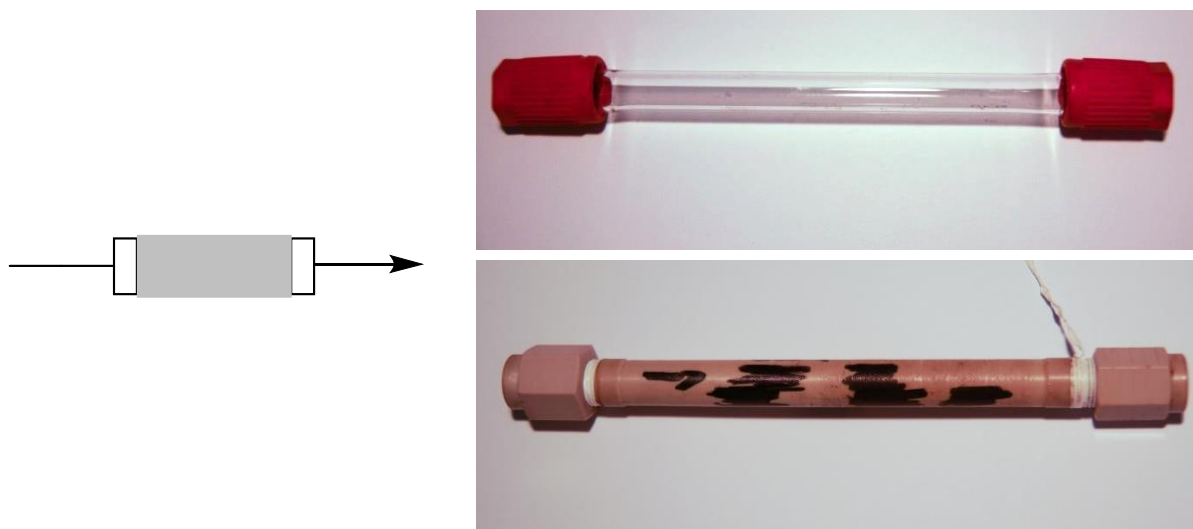


Abbildung 6: Fließsymbol Kartuschenreaktor (links), Kartuschenreaktor aus Glas (ID= 5.3 mm, AD= 8.0 mm, Heizzone 120 mm) (rechts oben) und aus PEEK Glas (ID= 8.5 mm, AD= 11.0 mm, Heizzone 120 mm) (rechts unten).

Reaktoren aus PEEK (Polyethylethylketon), basieren auf einem Hochleistungskunststoff, welcher mechanisch stabil und resistent gegenüber Chemikalien ist. Die Verschraubungen werden mit Teflonband abgedichtet und somit ist der Reaktor bis zu einem Druck von 15 bar und Temperaturen von bis zu 200°C verwendbar. Das Material selber lässt sich nicht induktiv erwärmen, kann aber durch geeignete Schüttungen für die induktive Erwärmung verwendet werden.

Um nun höhere Temperaturen und Drücke zu verwenden wurde ein Keramikreaktor entwickelt (Abbildung 7). Das Keramikrohr wurde von KLEIN & BECKER GmbH & Co. KG hergestellt. Es besteht aus hochreinem Al_2O_3 (AD= 10mm, ID= 6 mm, l= 120 mm) und ist für Drücke bis 100 bar ausgelegt. Die Anschlüsse erfolgten durch HPLC-Säulen Endfittings (Valco) aus Edelstahl über eine 1/16“ Kapillare mit 10-32 UNF Verschraubungen. Die konischen Endfittings besitzen Ferrulen aus Polyimid oder Edelstahl. Die Reaktoren konnten mit Temperaturen bis 300°C ohne Verformung verwendet werden, jedoch konnten aufgrund der verwendeten Fittings nur Drücke von bis zu 30 bar realisiert werden. Dies liegt an der konischen Quetschverbindung zwischen Keramikrohr und Dichtung, die aufgrund der Verwendung verschiedener Materialien nicht ideal zusammenhalten. Bei einem höheren Verschraubungsdrücken kann es zu Rissen im Keramikrohr führen.



Abbildung 7: Kartuschenreaktor aus Keramik (AD= 10mm, ID= 6 mm, l= 120 mm).

Um noch höhere Drücke zu realisieren können Reaktoren aus Edelstahl verwendet werden (Abbildung 8). Hierbei kann das Keramikrohr durch ein Edelstahlrohr ersetzt werden. Diese Reaktoren können mit bis zu 600°C und 250 bar verwendet werden. Sie lassen sich induktiv erwärmen, können aber auch mit einem Heizmaterial wie Stahlkugeln gefüllt werden um eine homogenere Erwärmung zu erzeugen. Alternativ wurden leere HPLC-Säulen verwendet, die geeignete Anschlüsse für unser Durchflusssystem haben und druckstabil bis zu 300 bar sind.



Abbildung 8: Kartuschenreaktor aus Edelstahl (AD= 10mm, ID= 8 mm, l= 120 mm).

Ein weiterer Reaktortyp, welcher für thermische Reaktionen verwendet wurden, ist der Kapillarreaktor (Abbildung 9). Er besteht aus einem dünnen Schlauch (ID= 1 mm), welcher aufgerollt wird. Dieser Reaktortyp ist sehr einfach herzustellen und erlaubt durch die Wahl der Länge ein definiertes Reaktorvolumen zu erzeugen. Dieser Reaktortyp erlaubt auch bei langsamen Flussraten ein gutes Fließverhalten, da durch den kleinen Durchmesser eine laminare Strömung gegeben ist. Die Verwendung eines PTFE-Schlauches erlaubt Drücke von 20 bar und Temperaturen von 150°C. Edelstahlkapillare können mit Drücken von bis zu 200 bar und Temperaturen von bis zu 500°C verwendet werden. Dieser Reaktortyp kann sehr gut in Reaktionen bei niedrigen Temperaturen verwendet werden. Durch den kleinen Durchmesser und dem guten Volumen-/ Oberflächenverhältnis lassen sich Reaktionsströme sehr schnell abkühlen.



Abbildung 9: Fließsymbol Wickelreaktor (links), Wickelreaktor aus PTFE (ID= 1 mm) mit Verschraubungen (mitte), Wickelreaktoren aus Edelstahl (ID= 1 mm) mit Verschraubungen (rechts).

4.2.3 Photoreaktor

Die Induzierung chemischer Reaktionen durch Einwirkung von Licht ist ein interessantes und wichtiges Reaktionswerkzeug in der organischen Chemie. Es sind viele verschiedene Reaktionen, wie Cycloadditionen, photochemische Umlagerungen oder Cyclisierungen bekannt. Die Photochemie erlaubt somit eine Reihe von verschiedenen Transformationen, die unter thermischen Bedingungen kaum möglich sind.¹⁸ Geeignete Apparaturen für photochemische Reaktionen sind seit vielen Jahrzehnten etabliert und finden besonders im Labormaßstab Verwendung. Standardmäßig werden Quecksilberdampflampen verwendet, welche über einen Glasmantel wassergekühlt werden. Die verwendeten Reaktionskolben sind aus Pyrex (>300 nm) oder Quarzglas (>254 nm). Bei größeren Reaktionskolben wird die Lichtquelle direkt in die Reaktionslösung eingetaucht. Besonders für industrielle Maßstäbe ergeben sich hieraus einige technische Probleme, wie unter anderem die Abführung der entstehenden Wärme. Eine weitere Limitierung ergibt sich beim up-scalen von Batchprozessen aufgrund der Absorption des Lichtes durch die Reaktionslösung. Es gilt nach dem LAMBERT-BEER-Gesetz für die Intensität I

$$I = I_0 \cdot 10^{-\varepsilon_{\lambda}cd} \quad (12)$$

Die Intensität nimmt somit exponentiell mit der Schichtdicke d ab. Somit ist bei der Verwendung von großen Reaktionsgefäßen keine einheitliche Bestrahlung gegeben, was zu längeren Reaktionszeiten und der Bildung von Nebenprodukten führen kann.

¹⁸ N. Hoffmann. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052–1103.

Hier kann die Kombination mit der Durchflusschemie einige Lösungsansätze für diese Probleme liefern.¹⁹ Durchflussapparaturen erlauben im Photoreaktor eine gleichmäßige Bestrahlung über die gesamte Reaktionszeit. Die Bestrahlungszeit kann über die Durchflussgeschwindigkeit und das Reaktorvolumen bestimmt werden. Weiterhin kann ein einziger Reaktor sowohl für die Umsetzung von sehr kleinen Mengen bis zu mehreren Kilogramm verwendet werden. Niedrig konzentrierte Reaktionslösungen können somit effektiv umgesetzt werden, was besonders Nebenreaktionen wie unerwünschte Homodimerisierung oder Polymerisation unterdrückt. Durch die Verwendung von kleinen Reaktionskanälen (0.2 mm - 1 mm) sind hohe Lichtintensitäten zu erreichen.

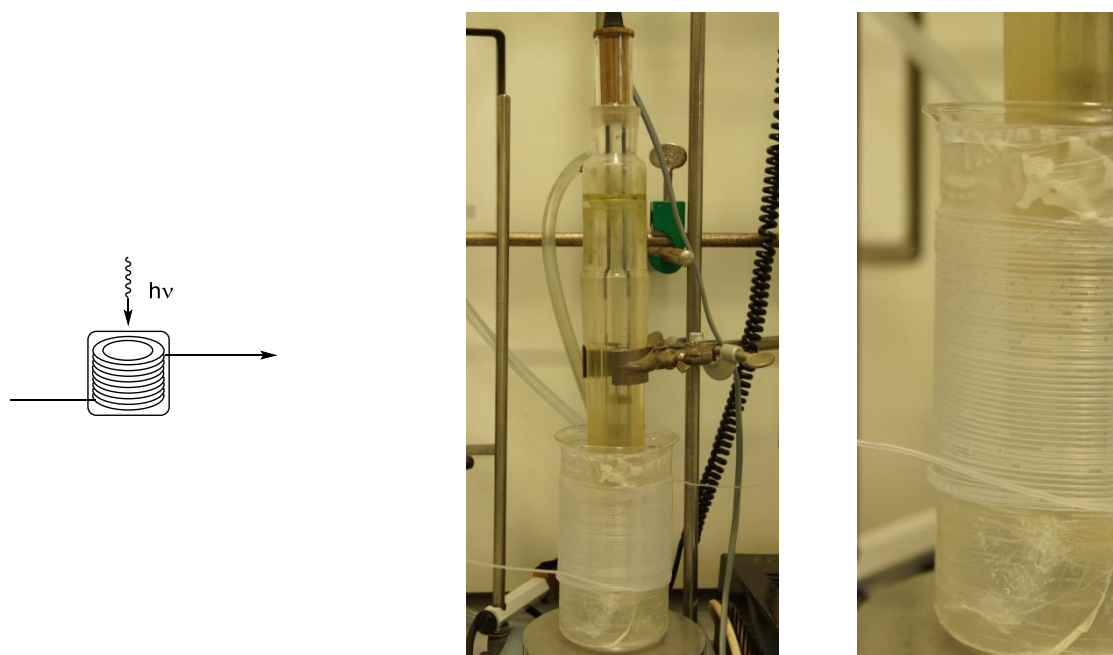


Abbildung 10: Fließsymbol Photodurchflussreaktor (links), Photodurchflussreaktor mit Quecksilberdampfampe (mitte), FEP-Schlauch (ID= 0.75 mm, V= 3.0 mL) auf Pyrex-Filter.

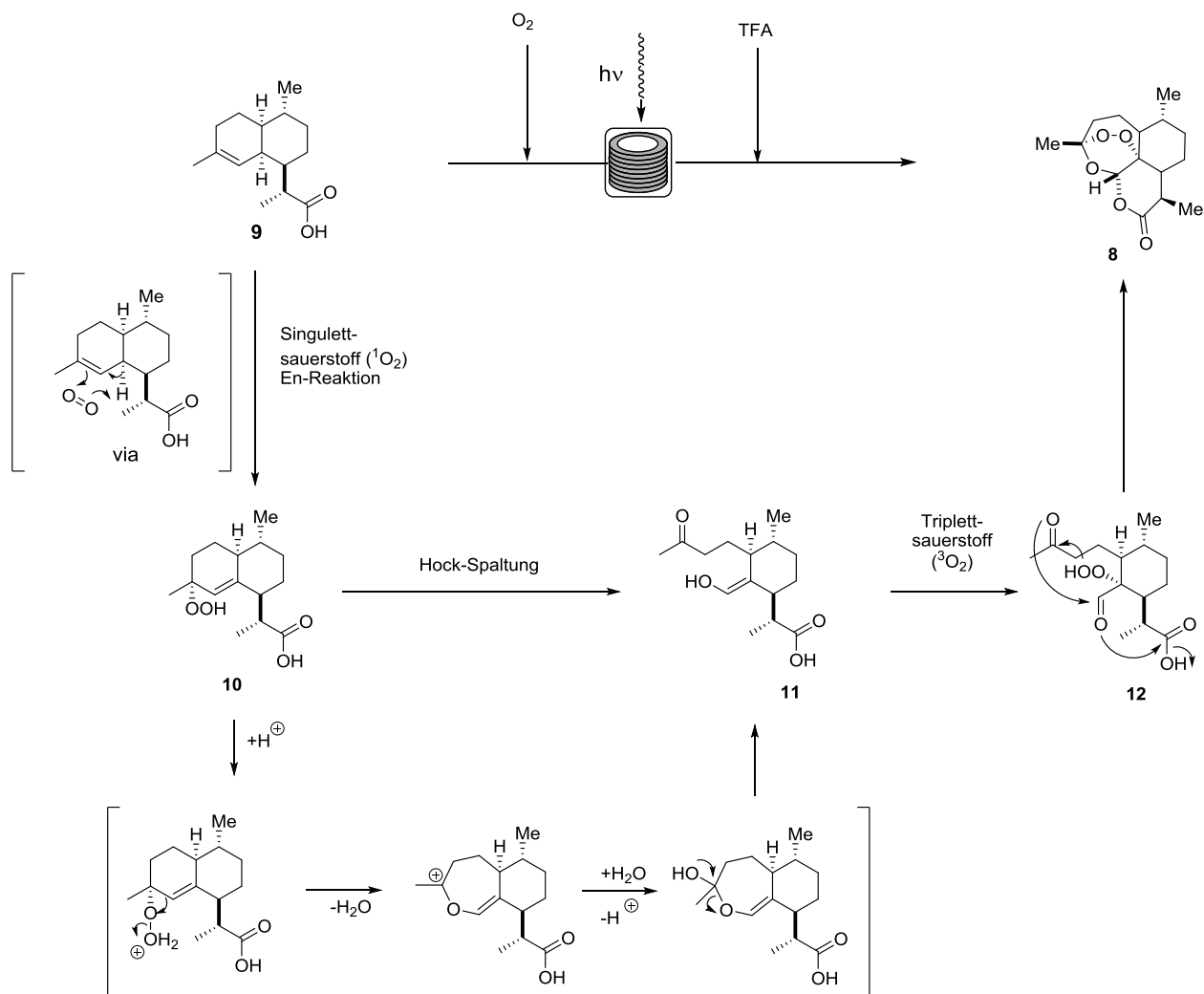
Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Photoreaktor verwendet, welcher von BOOKER-MILBURN²⁰ entwickelt wurde und in verschiedenen photochemischen Reaktionen²¹ Verwendung fand (Abbildung 10).

¹⁹ a) H. Kawanami, K. Matsushima, M. Sato, Y. Ikushima. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5221–5224; b) Knowles, J. P.; Elliott, L. D.; Booker-Milburn, K. I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2025–2052; c) Oelgemöller, M. *Chem. Eng. Technol.* **2012**, *35*, 1144–1152; d) Y. Su, Straathof, Natan J W, V. Hessel, T. Noël. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10562–10589.

²⁰ Hook, Benjamin D A, W. Dohle, P. R. Hirst, M. Pickworth, M. B. Berry, K. I. Booker-Milburn. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7558–7564.

²¹ a) V. K. Aggarwal, G. Fang, C. G. Kokotos, J. Richardson, M. G. Unthank. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11297–11303; b) M. D. Lainchbury, M. I. Medley, P. M. Taylor, P. Hirst, W. Dohle, K. I. Booker-Milburn. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6497–6505; c) M. Hurevich, J. Kandasamy, B. M. Ponnappa, M. Collot, D. Kopetzki, D. T. McQuade, P. H. Seeberger. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1794–1797; d) F. R. Bou-Hamdan, F. Lévesque, A. G. O'Brien, P. H. Seeberger. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2011**, *7*, 1124–1129.

Ein bemerkenswertes und leistungsstarkes Beispiel zeigten SEEBERGER et al., welche eine photochemische Synthese von Artemisinin (**8**), einen Antimalariamittel, unter Durchflussbedingungen realisierte.²² Als Ausgangsverbindung wurde Dihydroartemisinsäure (**9**) verwendet, die durch Hydrierung von Artemisininsäure oder direkt durch Fermentation mit gentechnisch veränderten Hefen gewonnen werden kann. Diese wird in einer kontinuierlichen photochemischen Umwandlung zuerst über eine Singulett-sauerstoff-induzierte En-Reaktion und anschließender Addition von Triplett-sauerstoff zum Peroxid **10**. Der Singulett-sauerstoff wird im Reaktor *in-situ* erzeugt. In einer HOCK-Spaltung wird die Sauerstoff-Sauerstoff-Bindung unter saurer Katalyse gespalten. Im letzten Schritt erfolgt die Oxidation mit Triplett-sauerstoff zum Artemisinin (**8**). Diese Mehrstufensynthese konnte in einem einzigen Durchflusssystem realisiert werden und eine Gesamtausbeute von 49% erreicht werden.



Schema 3: Artemisinin-Synthese unter Durchflussbedingungen nach SEEBERGER.

²² F. Lévesque, P. H. Seeberger, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1738–1741.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Reaktor bestehen aus einem Glaszylinder verwendet, welcher aus Pyrex-Glas besteht und mit einem lichtdurchlässigen Perfluorethylenpropylen-Copolymer (FEP) Schlauch (ID= 0.75mm, V= 3 mL) umwickelt war. Eine Quecksilbermitteldruckdampfampe wurde in den Zylinder eingebracht, sodass eine Bestrahlung des Schlauches erfolgen konnte. Der Glaszylinder wurde mit Aluminiumfolien ummantelt um die Bestrahlung zu intensivieren und eine Abschirmung zu erreichen. Dieses System konnte auch von außen über ein Wasser oder Ölbad auf bis zu 100°C erwärmt werden.

4.2.4 *Tube-in-tube*-Reaktor

Mit Hilfe eines *tube-in-tube*-Reaktors ist es möglich in einem Durchflusssystem unterschiedliche Gase in den Reaktionsstrom einzuleiten und sie somit als Reagenz für unterschiedliche Reaktionen zu Verfügung zu stellen (Abbildung 11). Der von LEY und Mitarbeitern entwickelte Reaktor besteht aus einem Teflon AF-2400-Schlauch (AD = 0.8 mm, ID= 0.6 mm), welcher durch einen PTFE-Schlauch verläuft. Dieses Teflon Copolymer ist semipermeabel und durchlässig für Gase. Für organische Lösemittel sind sie undurchlässig, sodass ein Gas aus dem äußeren Schlauch in den inneren Schlauch diffundieren kann und so für eine Reaktion bereitsteht. Dieses System erlaubt die Verwendung von verschiedenen Gasen. Es sind Beispiele mit Kohlenstoffmonoxid, Kohlenstoffdioxid, Wasserstoff, Sauerstoff, Ammoniak und Ethylen beschrieben. Der Gaseintrag ist abhängig vom Gasdruck und dem Flussgedruck jedoch nicht von einem eingestellten Durchflussmeter. Es wird somit auch eine Bläschenbildung im Reaktionsstrom vermieden, was eine bessere Vermischung erlaubt und der Verbrauch an Gas minimiert wird.

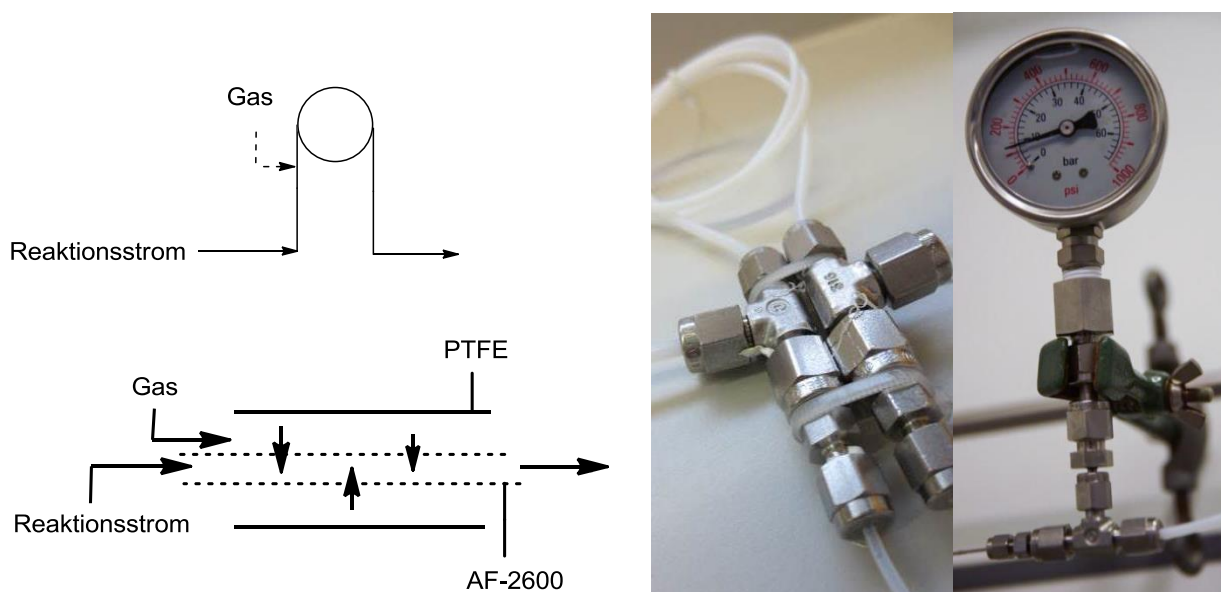
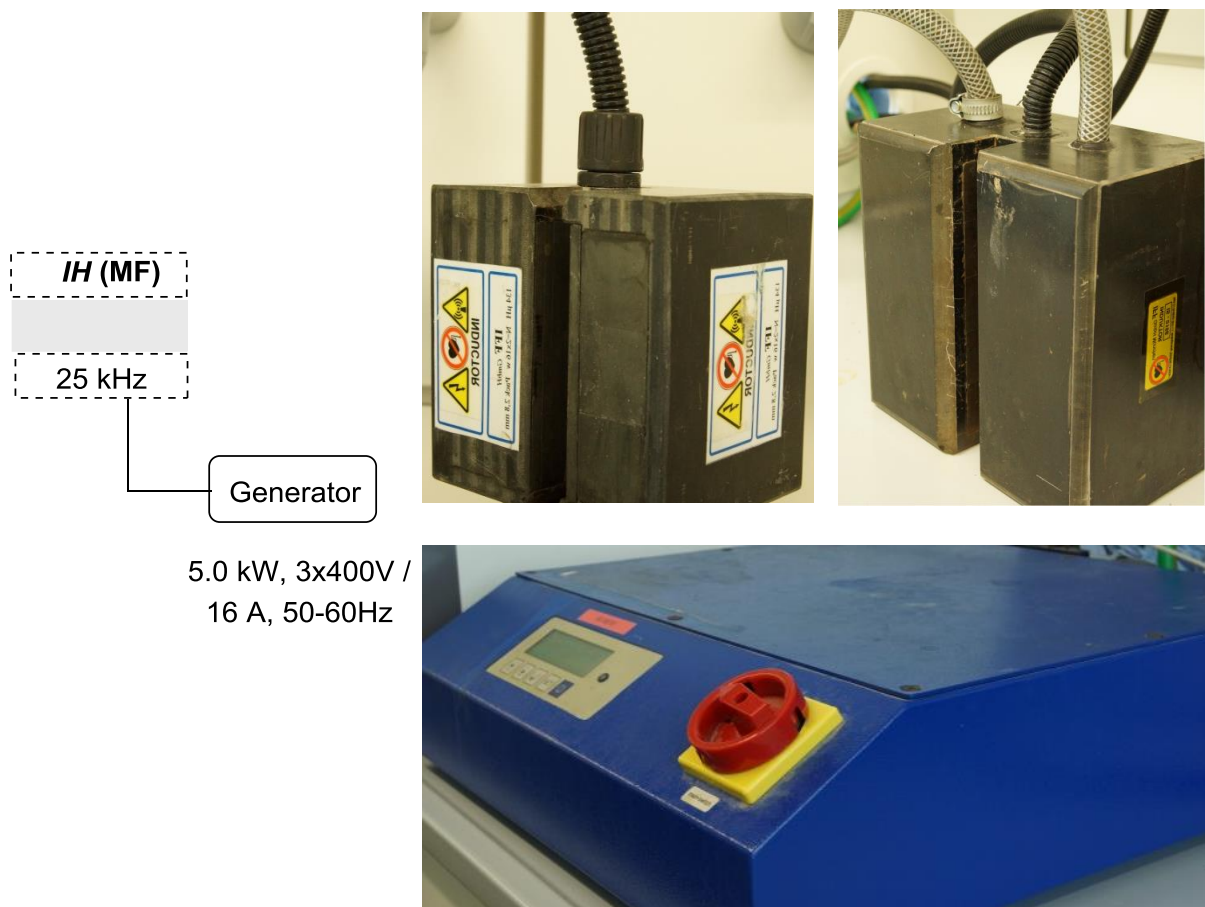


Abbildung 11: Fließsymbol *tube-in-tube*-Reaktor (links oben), Schematische Darstellung des inneren Aufbaus (links unten), *tube-in-tube* Reaktor mit Gasanschluss (mitte), Manometer zur Gasdruckmessung (rechts).

4.2.5 Induktor und Generator

Für das induktive Heizen standen mehrere Generatoren und Induktoren zur Auswahl. Für den Mittelfrequenzbereich (10 bis 25 kHz) wurde ein wassergekühlter Generator Typ EW5 von der Firma IFF mit einer DC-Typenleistung von 5.0 kW verwendet (Abbildung 12). Die Anregungsfrequenz ist stufenlos einstellbar und die eingetragene Leistung wird über eine Pulsweitenmodulation (pwm) gesteuert. Die pwm ist von 100 bis 1000 promille (ppm) einstellbar, jedoch sollte bei Dauerbetrieb der Wert nicht über 600 ppm liegen. Die dazugehörigen Induktoren bestehen aus einem Ferritkern, der mit einer Kupferspule umwickelt ist. In der Mitte des Induktors ist ein Spalt für die Reaktoren in dem ein homogenes Feld erzeugt wird. Es stehen zwei Induktoren zur Verfügung, der erste besitzt einen Spaltdurchmesser von 12 mm und der zweite ist mit 21 mm für größere Reaktoren geeignet.



5.0 kW, 3x400V /
16 A, 50-60Hz

Abbildung 12: Fließsymbol Induktor mit Generator (links), Mittelfrequenzinduktor (MF) (10-25 kHz) kleine Ausführung mit 12 mm Spaltmaß (mitte oben), große Ausführung mit 30 mm Spaltmaß (rechts oben)

Für die Verwendung von Hochfrequenz (200 kHz bis zu 1000 kHz) wurden Hochfrequenz-Umrichter der Firma HIMMELWERK Typ HU2000PLUS mit 2kW Ausgangsleistung verwendet (Abbildung 13). Die eingetragene Leistung kann auch hier über eine Pulsweitenmodulation im Bereich von 5-99% eingestellt werden.

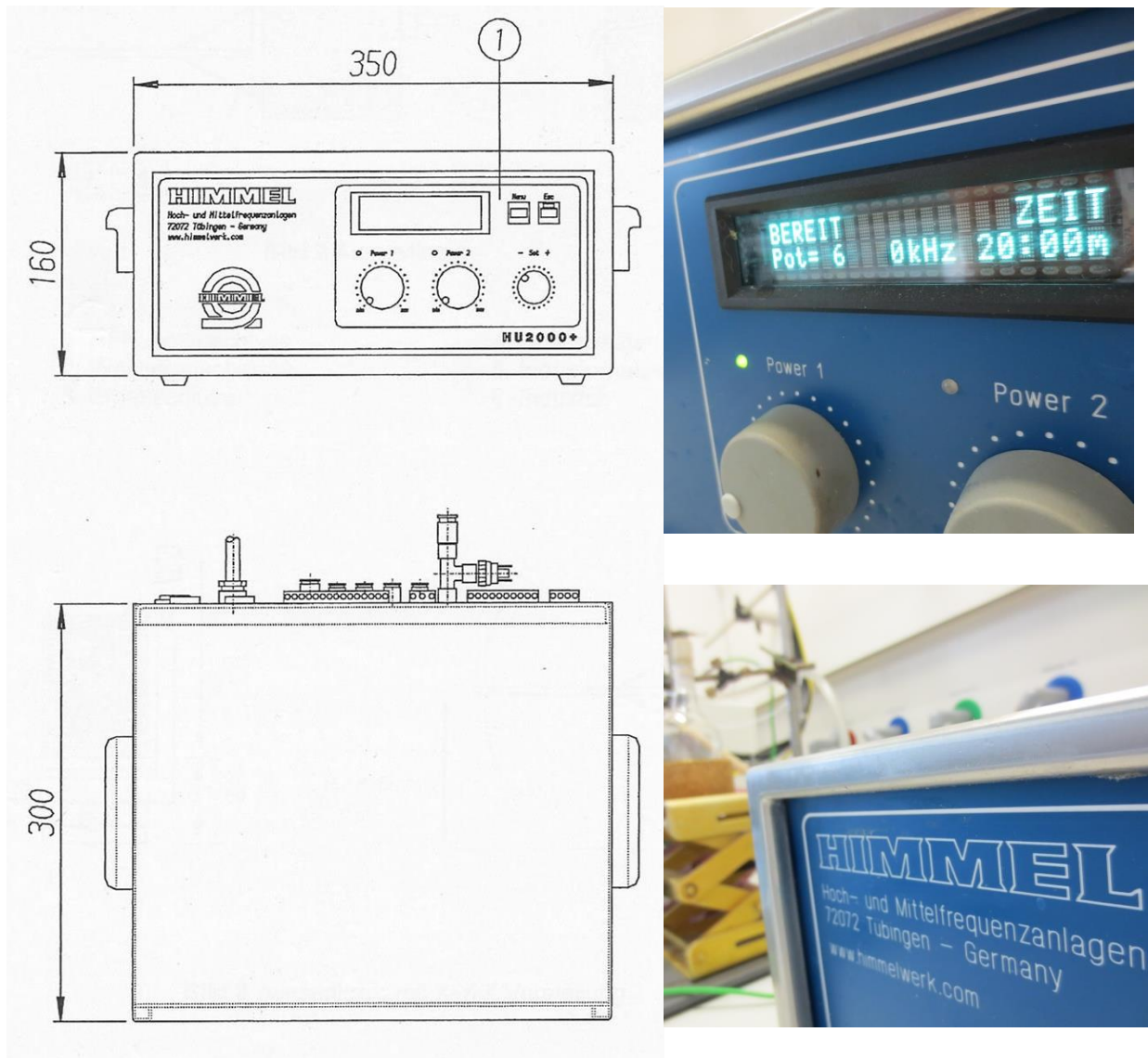


Abbildung 13: Hochfrequenz-Generator (HF) HF-Generator HIMMEL HU2000 (550 kHz – 1000 kHz)

Die Frequenz kann hier nicht frei gewählt werden und ist abhängig von der verwendeten Induktorgeometrie (Abbildung 14). Sie wird dabei über einen Schwingkreis erzeugt, welcher vereinfacht aus einem Kondensator mit der Kapazität C und einer Spule mit der Induktivität L besteht.

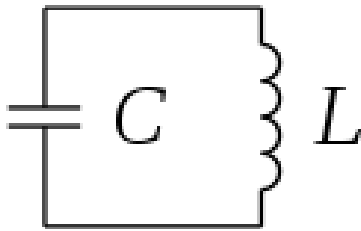


Abbildung 14: Schematische Darstellung eines Schwingkreises (links) und verwendeter Hochfrequenzinduktor (rechts).

Es gilt für die Schwingkreisfrequenz f_0 :

$$f_0 = \frac{1}{2\pi\sqrt{LC}} \quad (13)$$

Die Induktivität L der Spule ist abhängig von der Geometrie und dem Aufbau der Spule. Für eine gewickelte Spule mit n Windungen kann die Induktivität L näherungsweise über folgende Formel berechnet werden.

$$L \approx \mu_0 \mu_r n^2 \frac{A}{l} \quad (14)$$

Dabei ist l die Länge der Spule und A die Querschnittsfläche. μ_0 ist die magnetische Feldkonstante mit $\mu_0 = 1,2466 \cdot 10^{-6}$ Vs/Am. Die relative Permeabilität μ_r ist abhängig vom gewählten Heizmaterial in der Spule und hat somit einen Einfluss auf die Induktivität und die Schwingfrequenz. Für eine zylindrische Spule ergibt sich mit dem Durchmesser d folgende Gleichung für die Induktivität L_{zylin} :

$$L_{zylin} \approx \mu_0 \mu_r n^2 \frac{\pi d^2}{4l} \quad (15)$$

Die Näherung gilt nur für lange Spulen mit $l > d$, weiterhin ist die Induktivität abhängig von der Dicke der Spule, der Windungsdichte und des Spulenmaterials.

Die verwendeten Generatoren arbeiten in einem Frequenzbereich von 250-500 kHz oder von 550 – 1000 kHz. Es ist nötig, die Spulen und die Kondensatoren so zu wählen, dass sich eine Schwingfrequenz in diesen Bereichen einstellt. Wird die Grenzfrequenz über- bzw. unterschritten schaltet sich der Generator aus.

Die verwendete Induktorspule besteht aus zwei parallel geschalteten, zylindrisch gewickelten Kupferspulen, welche von innen wassergekühlt werden. Sie besitzen jeweils drei Windungen und haben einen Außendurchmesser von 18 mm (ID= 12 mm) und eine Gesamtlänge von 52 mm.

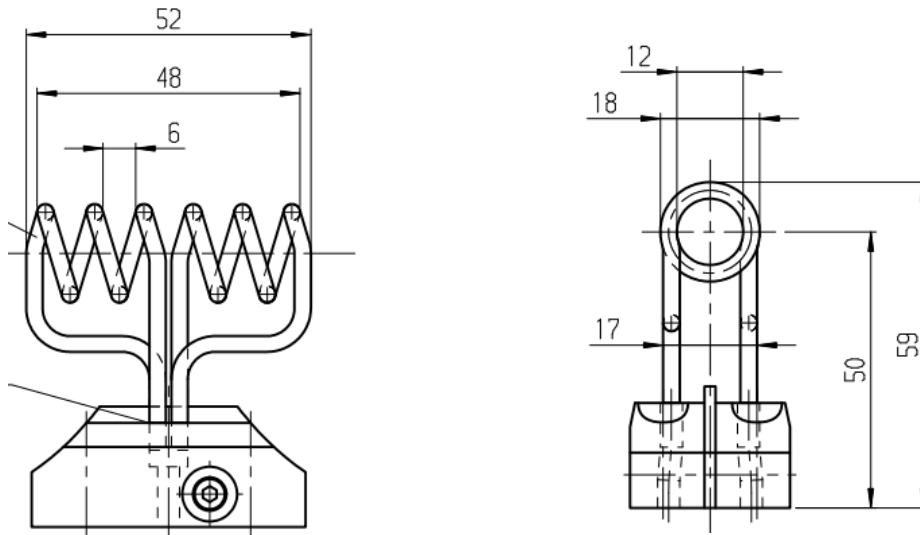


Abbildung 15: Ausmaße der verwendeten Hochfrequenzspule.

Nach Gleichung 15 ergibt sich für jede Teilspule eine Induktivität von:

$$L \approx \mu_0 \mu_r n^2 \frac{\pi a^2}{4l} = 0.117 \mu H \quad (16)$$

Da beide Spulen parallel geschaltet sind, gilt für die Gesamtinduktivität L_{ges} :

$$L_{ges} = \frac{L_1 L_2}{L_1 + L_2} = 0.0585 \mu H \quad (17)$$

Mit der Gleichung 13 kann nun die Schwingungsfrequenz berechnet werden. Mit einem eingebauten Kondensator mit der Kapazität $C = 660 \text{ nF}$ ergibt sich folgende Frequenz:

$$f_0 = \frac{1}{2\pi\sqrt{LC}} = 810 \text{ kHz} \quad (18)$$

4.2.6 Heizmaterial

Als Heizmaterialien wurden unterschiedliche Stoffe eingesetzt. Zum einem wurde MAGSILICA[®] der Firma Evonik verwendet (Abbildung 16). Hierbei handelt es sich um Eisenoxidnanopartikel mit einer Größe kleiner als 40 nm. Sie besitzen eine Kieselgelhülle, welche sie stabilisiert und Agglomeration verhindert. Weiterhin führt die Hülle zu einer chemischen Stabilität gegenüber vielen

Chemikalien. Der ferritische Kern besteht aus einem Gemisch aus Maghemit ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) und Magnetit (Fe_3O_4). Auf Grund der Größe besitzen sie superparamagnetische Eigenschaften und lassen sich durch ein oszillierendes Magnetfeld erwärmen.

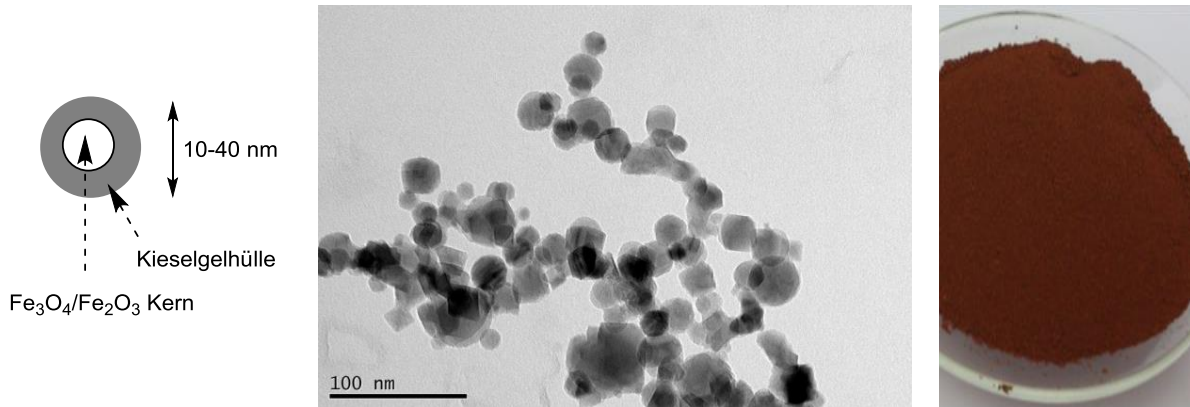


Abbildung 16: Schematischer Aufbau von MAGSILICA®-Partikel (links), TEM-Aufnahmen von MAGSILICA® (mitte), Foto von MAGSILICA® (rechts).

Als weiteres Heizmaterial wurden Stahlkugeln verwendet (Abbildung 17). Sie werden als Festbettschüttung in einen Reaktor gefüllt. Sie bestehen aus AISI 420-C Stahl (Tabelle 4) und besitzen einen Durchmesser von 0.4 mm und 0.8 mm. Bis jetzt konnte gezeigt werden, dass bei einer Mittelfrequenz beide Heizmaterialien angeregt werden und als Heizmaterial für die organische Chemie verwendet werden können. Nun wurde die Heizleistung abhängig von der Frequenz und dem Induktor verglichen.

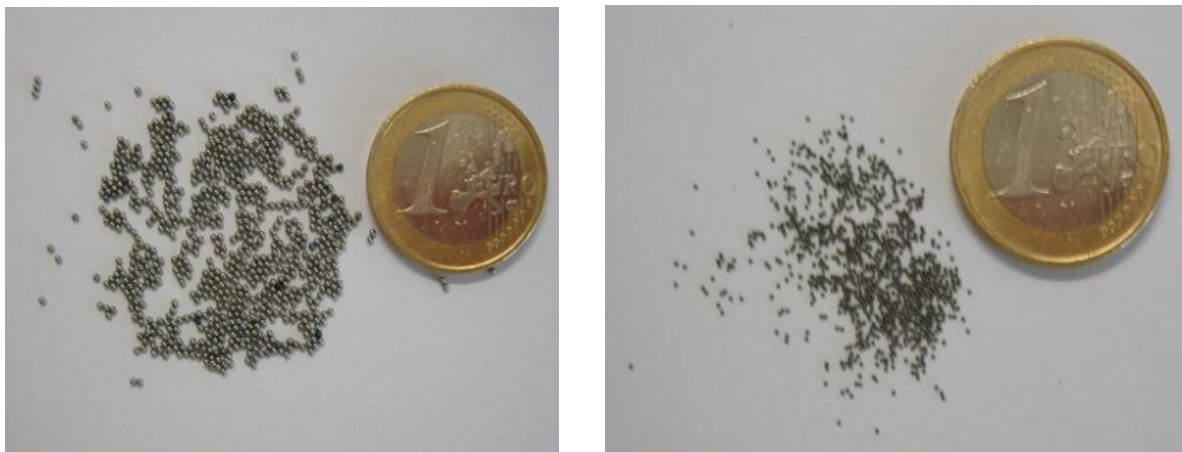


Abbildung 17: Stahlkugeln ($\text{Ø}= 0.8 \text{ mm}$) (links), Stahlkugeln ($\text{Ø}= 0.04 \text{ mm}$) (rechts)

Tabelle 4: Zusammensetzung von AISI 420-C Stahl

Material	Gehalt
Kohlenstoff	0.42 - 0.50%
Chrom	12.5 - 14.5%
Mangan	1.0% maximal
Sillicium	1.0% maximal
Schwefel	0.025% maximal
Phosphor	0.025% maximal
Molybdän	0.40 - 0.65% maximal
Nickel	1% maximal
Kupfer	0.3% maximal

Üblicherweise kann durch ein stärkeres Magnetfeld (H) und eine höhere Frequenz (f) die induzierte Wärme in den meisten Materialien gesteigert werden. Hierfür wurden unterschiedliche magnetische oder leitfähige Materialien in einem oszillierenden Mittel- (15–25 kHz) sowie Hochfrequenzmagnetfeld (300-550 kHz oder 780–800 kHz) in einem Mikrowellengefäß erwärmt. Um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden alle Versuche mit maximaler Leistung durchgeführt, und die Temperatur wurde mithilfe eines IR-Pyrometers an der Glasoberfläche gemessen (Abbildung 18).

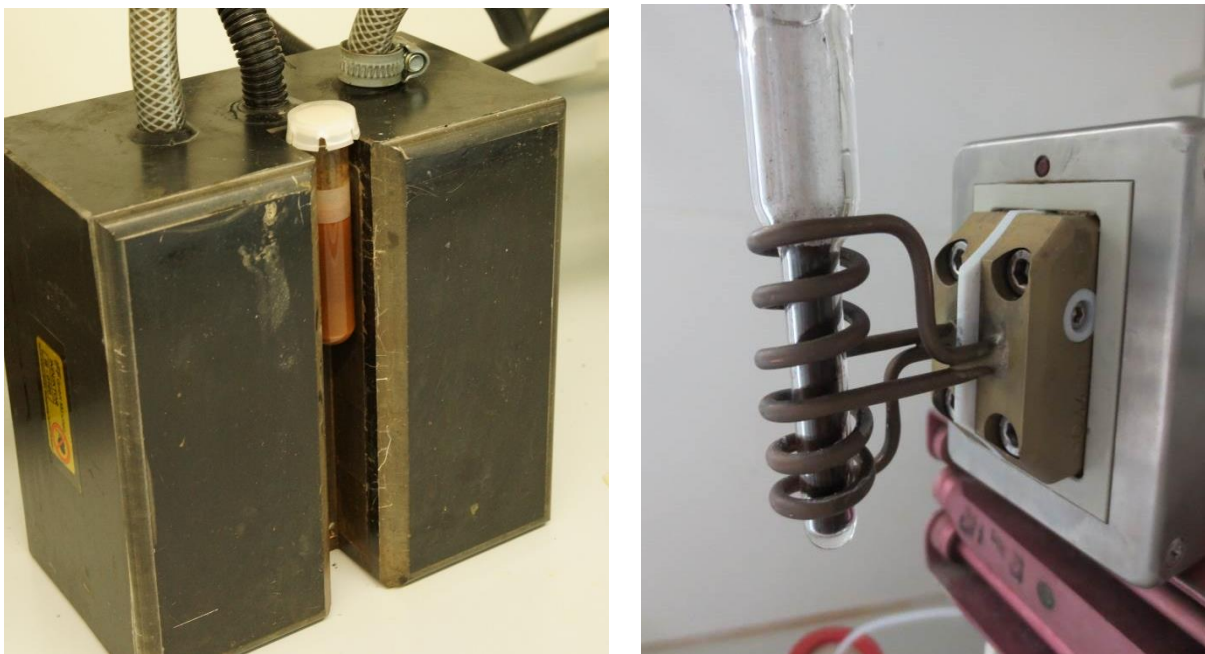


Abbildung 18: Aufbau zur Bestimmung der induktiven Heizeigenschaften unter Mittelfrequenz (links) und Hochfrequenz (rechts).

Mit MAGSILICA[®] 300 wurde nach weniger als einer Minute im Hochfrequenzfeld eine Temperatur von über 300 °C erreicht. Im Unterschied dazu war die Mittelfrequenzinduktion ineffizient. Grundsätzlich ist die genaue Bestimmung der Temperatur mit Schwierigkeiten verbunden, da nur die Temperatur der Reaktoroberfläche, aber nicht jene des Heizmaterials selbst gemessen werden kann (Abbildung 19, links).

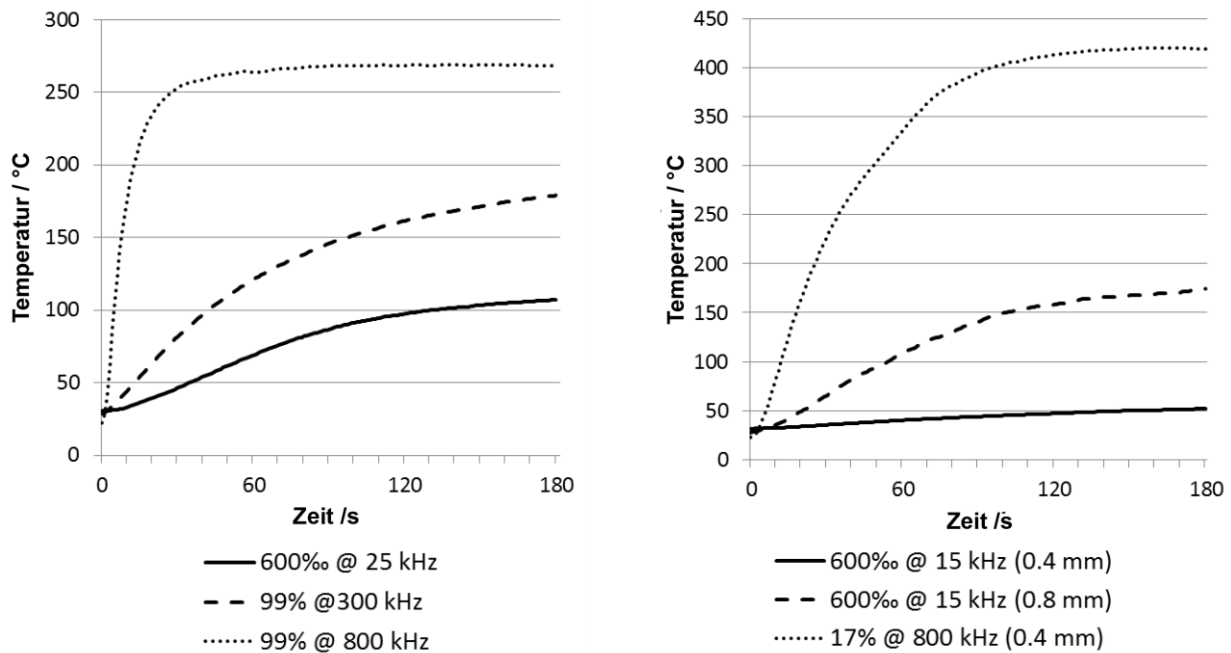


Abbildung 19: Heizprofil von MAGSILICA[®] (links) und Stahlkugeln (rechts) bei verschiedenen Frequenzen.

Bis jetzt konnten nur Stahlkugeln mit einem Durchmesser von 0.8 mm im Mittelfrequenzfeld Verwendung finden, da kleinere Stahlkugeln nur unbefriedigend erwärmt werden.

Jedoch zeigten diese Stahlkugeln mit einem Durchmesser von 0.4 mm ein besonderes Verhalten im *HF*-Feld, da sie auf Temperaturen über 400 °C erhitzt werden konnten (Abbildung 19, rechts). Dabei war die eingestrahlte Leistung nur 17%. Hier zeigen sich die Vorteile der Hochfrequenzheizung. Obwohl die Ausgangsleistung des Hochfrequenzgenerators nur 2 kW ist und die maximale Leistung des Mittelfrequenzgeräts 5 kW ist, sind höhere Temperaturen erreichbar. Der Grund liegt im Skineffekt und dem dadurch induzierten Strom. Bei niedrigen Frequenzen ist die Eindringtiefe viel größer, was dazu führt, dass bei kleinen Körpern, ein Großteil der Energie nicht absorbiert wird und verloren geht. Bei hohen Frequenzen ist die Stromdichte auf der Oberfläche höher und somit ergibt sich eine größere JOULE-Wärme. Sowohl die Stahlkugeln mit einem Durchmesser von 0.4 mm als auch die Kugeln mit 0.8 mm sind sehr gut im *HF*-Feld erwärmbare. Da aber die kleineren Kugeln ein besseres Volumen zum Oberflächenverhältnis haben besitzen sie in einem Reaktor eine größere Heizfläche.

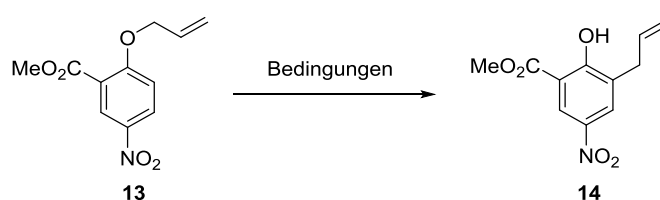
Generell hat sich gezeigt, dass besonders mit Hilfe von Hochfrequenz sehr hohe Temperaturen schnell und leicht zu erreichen sind und somit eine leistungsstarke Methode zur Verfügung steht, um Hochtemperaturreaktionen durchzuführen.

4.3 Thermische Reaktionen unter Durchflussbedingungen:

4.3.1 CLAISEN-Umlagerung

Die Vorteile des induktiven Heizens mit MAGSILICA[®] sollten im ersten Schritt anhand der CLAISEN-Umlagerung des Allylarylethers **13** in einem Druckgefäß demonstriert werden (Tabelle 5). Die Reaktion läuft bei 200 °C ab, jedoch ist der Umsatz bei konventionellem Heizen nicht vollständig. Das Heizen in einem geschlossenen Gefäß im Ölbad ergab nach 2 h eine Ausbeute an isoliertem Produkt von nur 17 % des Umlagerungsproduktes **14**. Im Unterschied dazu führte die Mikrowellenbestrahlung oder das induktive Heizen unter ähnlichen Bedingungen zu Ausbeuten von 38 bzw. 39 %. Es ist bemerkenswert, dass unter Hochfrequenzbedingungen ein fast vollständiger Umsatz bei 205 °C und kürzeren Reaktionszeiten erreicht wurde, während bei 225 °C ein hoher Anteil an Zersetzung zu beobachten war. Unter Hochfrequenzbedingungen erhitzen sich die Nanopartikel offensichtlich wesentlich stärker, was zu einer Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit an der Partikeloberfläche führt.

Tabelle 5: CLAISEN-Umlagerung des Allylphenylethers mit verschiedenen Heizarten.

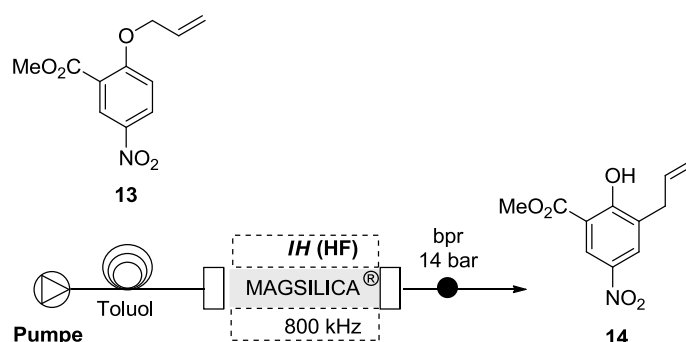


Heizart	Bedingungen ^a	Ausbeute [%] ^b
Ölbad	200 °C, Toluol, 120 min	17
μw -Bestrahlung	Si/C, 200 °C, Toluol, 120 min	38
<i>IH (MF)</i>	25 kHz, 200 °C, MAGSILICA [®] , Toluol, 120 min	39
<i>IH (HF)</i>	800 kHz, 205 °C, ^d MAGSILICA [®] , Toluol, 20 min	89
<i>IH (HF)</i>	800 kHz, 225 °C, ^d MAGSILICA [®] , Toluol, 20 min	Zersetzung

Reaktionsbedingungen: Allylether **13** (100 mg, 0.42 mmol) in Toluol (2 mL); ^a Die Experimente wurden bei 200 °C in einem geschlossenen Gefäß, weit über dem Siedepunkt von Toluol, durchgeführt; ^b isolierte Ausbeute; ^c μw Bestrahlung wurde in Gegenwart von SiC durchgeführt, da Toluol nur eine geringe Absorption von Mikrowellenstrahlung besitzt; Temperaturmessung: μw - und Ölbadtemperatur wurden durch einen Temperatursensor gemessen; *IH*-Temperaturmessung erfolgt durch ein IR-Pyrometer auf der Reaktoroberfläche; ^d Einstellung erfolgt durch die Leistungseinstrahlung.

Im nächsten Schritt soll nun ein System etabliert werden, das die Realisierung der CLAISEN-Reaktion unter Durchflussbedingungen erlaubt. Hierfür wurde ein Keramikreaktor mit MAGSILICA[®] befüllt und in den HF-Induktor eingespannt. Zwischen der Pumpe und dem Reaktor wurde ein 6-Wege-Ventil mit Mittelinjektion und *Sample-Loop* von 5 mL installiert, sodass eine definierte Menge an Startmaterial in den Reaktionsfluss injiziert werden konnte. Hinter dem Reaktor wurde ein statisches Rückdruckventil installiert um Reaktionen auch über den Siedepunkt des Lösemittels durchzuführen (Tabelle 6).

Tabelle 6: CLAISEN-Umlagerung des Allylphenylethers mit induktivem Heizen unter Hochfrequenzbedingungen (HF) im Durchfluss.



Eintrag ^[a]	Leistung	T ^[b] [°C]	v [mL min ⁻¹]	Verweilzeit [min]	Umsatz ^[c] (Ausbeute) ^[d]
1	21%	180	1	2	9%
2	33%	202	1	2	25%
3	45%	216	1	2	58%
4	60%	242	0.5	4	95% (91%)
5	60%	233	1	2	71%
6	70%	250	1	2	teilweise Zersetzung
7	80%	252	2	1	Zersetzung

^a Reaktionsbedingungen: Allylether (100 mg, 0.42 mmol) in Toluol (2 mL), v= 0.5 mL min⁻¹, V= 3 mL,

^b Gemessen auf der Reaktoroberfläche mit einem IR-Pyrometer; ^c bestimmt über GC-MS; ^d isolierte Ausbeute.

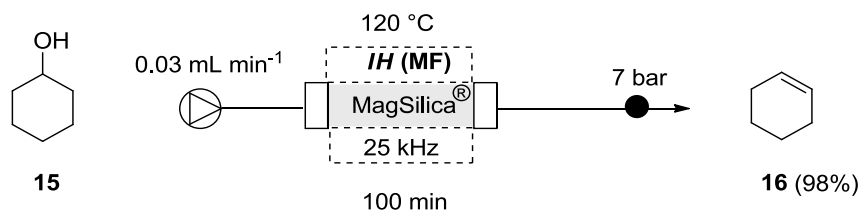
Das Produkt konnte bei einer Flussgeschwindigkeit von 0.5 mL min⁻¹ und einer Temperatur von 240 °C mit vollständigem Umsatz und hoher Ausbeute (91 %) isoliert werden (Eintrag 4). So ist es gelungen, eine thermisch induzierte Reaktion unter Durchflussbedingungen zu realisieren, welche unter klassischen Kolbenbedingungen im Ölbad nur mit schlechten Umsätzen durchführbar ist.

Ein weiteres Beispiel ist die Eliminierung von Wasser aus Cyclohexanol (**15**). Unter Durchflussbedingungen war es möglich bei 120°C Reaktortemperatur mit MAGSILICA[®] Cyclohexen (**16**) zu synthetisieren (Schema 4). Der Nachweis erfolgte über NMR-Spektroskopie.

Hierbei sind sicher zwei Gründe zu herauszuziehen, warum diese Reaktion unter diesen Bedingungen so gut funktionierte. Einerseits sind es die hohen Temperaturen, die durch die Induktion erreicht werden können. In einem Batchversuch mit MAGSILICA[®] war es nicht möglich, bei ähnlichen

Temperaturen die Eliminierung zu beobachten. Man muss davon ausgehen, dass die Temperatur auf der Oberfläche der Nanopartikel viel heißer ist als die gemessene Temperatur.

Zweitens besitzt MAGSILICA[®] eine Kieselgelschicht, welche einen sauren Charakter besitzt und vermutlich die Eliminierung somit katalysiert.



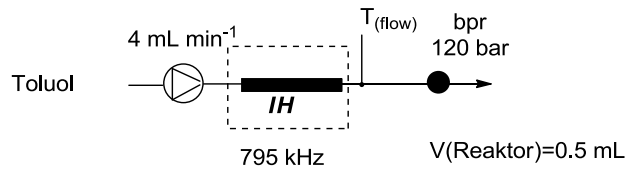
Schema 4: Eliminierung von Wasser unter thermischen Durchflussbedingungen mit MAGSILICA[®].

MAGSILICA[®] ist ein ideales Heizmaterial und ist in Kombination mit induktiver Erwärmung unter Hochfrequenzbedingungen ein leistungsstarkes Werkzeug für die Realisierung von thermischen Reaktionen. Auf Grund seiner großen Oberfläche ist eine schnelle Erwärmung der Reaktionslösung möglich. Jedoch kann die Temperatur der Nanopartikel nur schlecht gemessen werden. Die hier beschriebenen Experimente lassen aber darauf schließen, dass die Temperatur der Nanopartikel viel höher sein muss als die gemessene Temperatur auf der Reaktoroberfläche. Ein weiterer Nachteil kann der saure Charakter der Kieselgeloberfläche sein. Dieser kann besonders bei höheren Temperaturen einen negativen Einfluss auf die Reaktion haben und auch zu Adsorptionseffekten führen.

4.3.2 Thermische Isomerisierung von Terpenen in superkritischem Ethanol

Der Einsatz des zuvor beschriebenen Keramikreaktors ist limitiert und nur bis zu einem Druck von 20 bar möglich. Für höhere Temperaturen benötigt man ein Reaktorsystem, welches eine höhere Druckstabilität besitzt. Damit sollte es dann möglich sein, auch Reaktionen unter überkritischen bzw. nahüberkritischen Bedingungen durchzuführen. Hierfür kommen Reaktoren aus Stahl zum Einsatz.

Es wurde ein Reaktor ($l = 63$ mm, $ID = 4$ mm, $V = 1.5$ mL) aus Hastelloy C in den Induktor eingeführt. Der Anschluss an die Pumpe erfolgte über eine Stahlkapillare mit passenden Fittingschrauben aus Edelstahl. Hinter dem Reaktor wurde ein Wärmetauscher installiert. Hierbei wird eine innere Kapillare mit dem heißen Reaktionsstrom in einem Rohr im Gleichstromverfahren durch einen Wasserstrom abgekühlt. Erst danach kann der abgekühlte Reaktionsstrom hinter einem Rückdruckventil aufgefangen werden. Beim Rückdruckventil handelt es sich um zwei in Reihe geschaltete statische Rückdruckventile mit jeweils 60 bar, sodass ein Gesamtdruck von 120 bar aufgebaut werden kann. Die Reaktionstemperatur wurde an zwei Stellen gemessen. Die erste Messung erfolgte über ein IR-Pyrometer auf der Oberfläche des Reaktors (T_{Reaktor}). Der zweite Messpunkt lag direkt am Ausgang des Reaktors (T_{Fluss}). Hier wurde über ein K-Element die Temperatur der Reaktionslösung direkt nach dem Austritt aus dem Reaktor gemessen (Schema 5).



Schema 5: Fließschema Hochtemperaturdurchflussanlage (oben), Druckreaktor (Heizzone= 50 mm, ID= 4 mm, $V = 0.4$ mL) (unten links), Wärmetauscher ($V = 0.5$ mL), Rückdruckventil (zwei in Reihe installiert, 120 bar) (unten rechts).

Um nun die Heizleistung zu testen wurde Wasser und Toluol durch das System gepumpt und der Reaktor induktiv bei 795 kHz erwärmt. Es wurde eine Flussrate von 3 mL min^{-1} eingestellt, was eine Verweilzeit von 8 s entsprach. Nach Erreichen eines konstanten Flusses wurden der *HF*-Generator und die Temperaturmessung gestartet.

Schon bei einem Leistungseintrag von 5% konnte sowohl Toluol als auch Wasser sehr gut erhitzt werden. Für Toluol wurde nach 2 min eine konstante Temperatur erreicht (Abbildung 21). Die Durchflusstemperatur lag bei $T_{\text{Fluss}} = 200^\circ\text{C}$. Für Wasser ergab sich bei gleichem Leistungseintrag eine Durchflusstemperatur $T_{\text{Fluss}} = 160^\circ\text{C}$ (Abbildung 20). Vermutlich ist durch die höhere Wärmekapazität von Wasser die gemessene Temperatur niedriger als bei Toluol. Bei einer eingestrahelten Leistung von 20% konnten bei Toluol Temperaturen bis über 500°C erreicht werden (Abbildung 22). Hierbei lag die Aufheizzeit des Reaktors bei 2 min. Die Realisierung von höheren Temperaturen war nicht möglich, da dann die Zersetzung von Toluol beobachtet wurde.

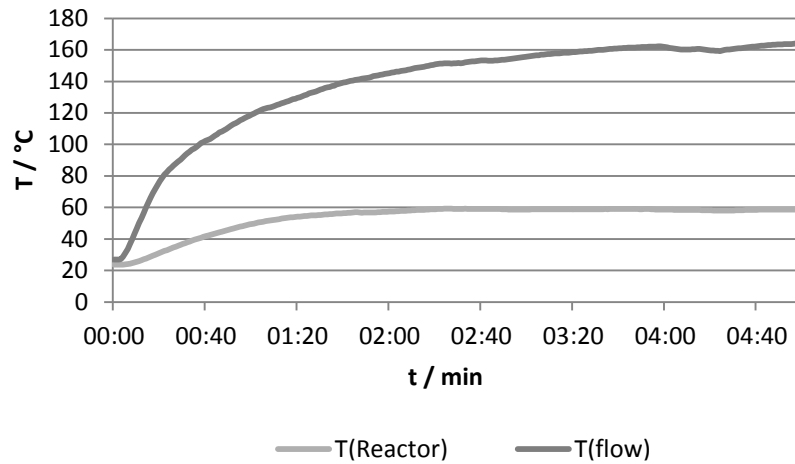


Abbildung 20: Heizprofil von Wasser in der Hochtemperaturdurchflussanlage.

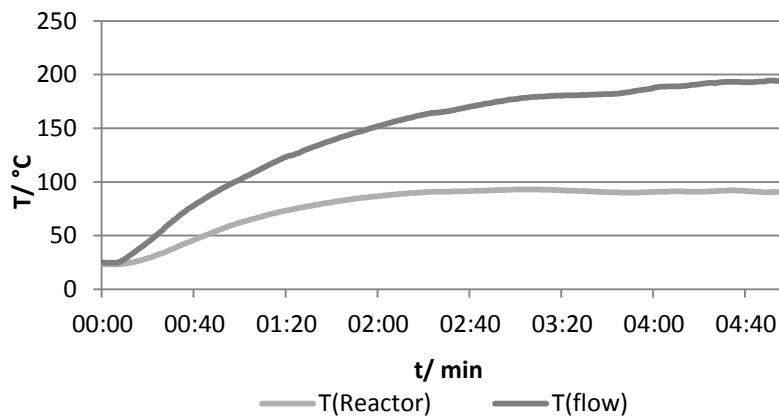


Abbildung 21: Heizprofil von Toluol in der Hochtemperaturdurchflussanlage.

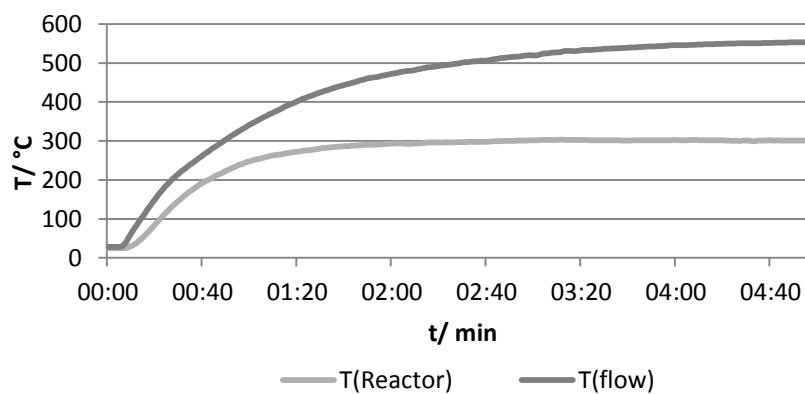


Abbildung 22: Heizprofil von Toluol in der Hochtemperaturdurchflussanlage.

Bei diesen Versuchen konnte eine Differenz zwischen T_{Reaktor} und T_{Fluss} beobachtet werden, die abhängig war von der Flussgeschwindigkeit und der Temperatur. Bei sehr hohen Fließgeschwindigkeiten und damit verbundenen kurzen Heizzeiten ist die gemessene Temperatur des Reaktionsstroms höher als die gemessene Reaktortemperatur. Dies liegt daran, dass der

Reaktionsstrom die Wärme sehr schnell abführt und die Reaktoroberfläche abkühlt. Im nächsten Schritt wurde der Reaktor weiter verkleinert. Es wurde eine Kapillare aus Hastelloy C (l= 50 mm, ID= 1 mm, V= 0.04 mL) verwendet. Mit diesem Reaktor war es möglich, mit einer Verweilzeit von 0.5 s den Reaktionsstrom auf über 400°C zu erwärmen. Hier zeigte sich das große Potenzial dieser Technologie für die Durchführung von Reaktionen bei hohen Temperaturen. Somit ergibt sich mit diesem System eine Alternative zur Flash Vakuum Pyrolyse (FVP)²³ um Reaktionen bei hohen Temperaturen (400-800°C) und bei kurzer Verweilzeit (<1 s) durchzuführen. Im Gegensatz zur FVP ist bei diesem Durchflusssystem eine kontinuierliche Reaktionsführung einfacher zu realisieren und die Verweilzeiten besser zu kontrollieren. Kappe verglich Pyrolyse-Reaktionen im FVP bei Hochvakuum (3-10 mbar) in der Gasphase mit Hochdruckflüssigkeitspyrolyse (>100 bar) unter Durchflussbedingungen. Er konnte zeigen, dass Reaktionen von der FVP auf die Hochdruckflüssigkeitspyrolyse (FFP) übertragbar sind und gleiche Reaktionsprodukte erzeugt werden können.²⁴ Er verwendete dafür das kommerziell erhältliche Durchflusssystem THALESNANO X-Cube Flash. Der Edelstahlwickelreaktor (V= 4-16 mL) wird über eine Widerstandsheizung auf bis zu 350°C erwärmt.

Ein weiterer Vorteil der Hochdrucktemperaturdurchflusssynthese ist die Möglichkeit der Erzeugung von superkritischen Bedingungen. Stoffe besitzen dabei ab einer kritischen Temperatur und einem kritischen Druck besondere Eigenschaften, welche zum Teil die Eigenschaften von Gasen und Flüssigkeiten vereinen.²⁵ Dabei bilden sich bei einer Erhöhung des Druckes keine Phasengrenzen aus. Sie besitzen bessere Lösungseigenschaften mit anderen Stoffen, niedrige Viskosität oder eine höhere Dichte. Eines der bekanntesten Beispiele ist superkritisches Kohlendioxid, welches für Extraktionen oder Reaktionen Verwendung findet.²⁶ Es ist preiswert, ungiftig und leicht abtrennbar. Verfahrenstechnisch ist es recht einfach herzustellen, da sein kritischer Punkt (T= 31°C, 74 bar) relativ niedrig liegt.

Auch klassische organische Lösemittel können unter kritischen Bedingungen verwendet werden (Tabelle 7). Dabei sind die kritischen Bedingungen zwar höher, aber besonders die Verwendung von Wasser oder Alkoholen als Lösemittel ist sehr interessant.²⁷

²³ a) Brown, R. F. C. *Pyrolytic methods in organic chemistry: Application of flow and flash vacuum pyrolytic techniques*; Academic Press, New York, **1980**. b) G. Seybold. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 365–373. c) M. Karpf. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 414–430.

²⁴ D. Cantillo, H. Sheibani, Kappe, C. Oliver. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2463–2473.

²⁵ D. Bolmatov, V. V. Brazhkin, K. Trachenko. *Nat Commun* **2013**, *4*, 2331.

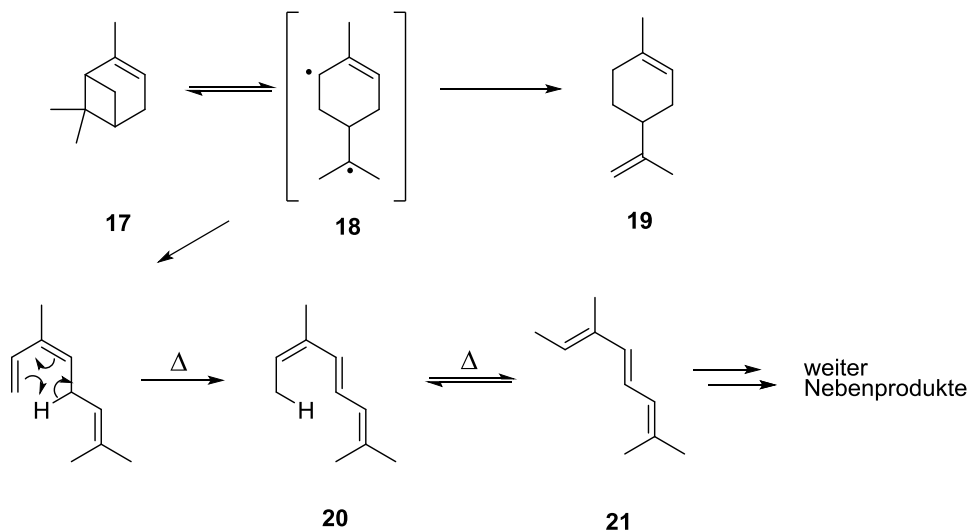
²⁶ a) B. Subramaniam, R. A. Rajewski, K. Snavely. *J Pharm Sci* **1997**, *86*, 885–890. b) W. Leitner. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 746–756. c) P. Licence, J. Ke, M. Sokolova, S. K. Ross, M. Poliakoff. *Green Chem.* **2003**, *5*, 99–104. d) R. A. Bourne, R. A. Skilton, A. J. Parrott, D. J. Irvine, M. Poliakoff. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 932–938.

²⁷ a) Jessop, P. G.; Leitner, W., Eds. *Chemical Synthesis Using Supercritical Fluids*, 1., Auflage, neue Ausg; Wiley-VCH, Weinheim, **2008**. b) P. E. Savage. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 603–622. c) K. Byrappa, S. Ohara, T. Adschiri. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2008**, *60*, 299–327.; d) T. Adschiri, Y.-W. Lee, M. Goto, S. Takami. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1380.

Tabelle 7: Kritische Eigenschaften unterschiedlicher Lösemittel.²⁸

Lösemittel	Kritische Temperatur	Kritischer Druck	Kritische Dichte
	[°C]	[bar]	[g cm ⁻³]
Kohlendioxid	31	73.8	0.469
Wasser	374°C	221	0.322
Methanol	239	81	0.272
Ethanol	240°C	61	0.276
Aceton	235°C	47	0.278
Ethan	32°C	49	0.203

Daraufhin wurde die thermische Isomerisierung von Terpenen in superkritischem Ethanol untersucht. Hierbei wurde auf die Isomerisierung von α -Pinen (**17**) eingegangen. Die literaturbekannte Synthese erfolgt in einem konventionell beheizbaren Durchflussreaktor mit 14 mL Volumen und mittleren Verweilzeiten von 140 s.²⁹

**Schema 6:** Vermuteter Mechanismus der Thermischen Isomerisierung von α -Pinen

Die Isomerisierung erfolgt vermutlich über eine diradikalische Zwischenstufe **18** (Schema 6). Dabei kann das Diradikal irreversibel über zwei Wege weiterreagieren. Einerseits kann es zur Bildung von Limonen **19** kommen, auf der anderen Seite kann durch radikalische Ringöffnung das Trien gebildet werden. Unter thermischen Bedingungen kommt es weiter zu einer [1,5]-sigmatropen Umlagerung

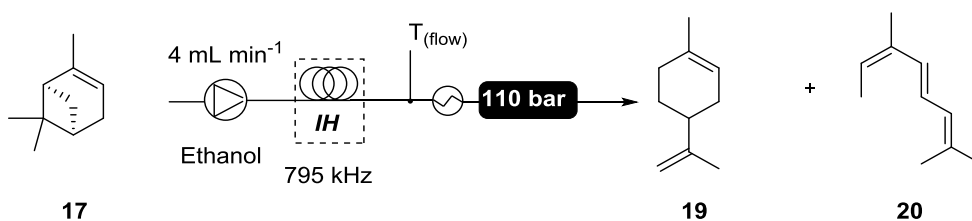
²⁸R. C. Reid, J. M. Prausnitz, B. E. Poling: The Properties of Gases and Liquids, McGraw-Hill Book Company, New York, 4th edition, **1987**.

²⁹A. Yermakova, A. M. Chibiryayev, I. V. Kozhevnikov, P. E. Mikenin, V. I. Anikeev. *Chemical Engineering Science* **2007**, *62*, 2414–2421.

und zur Bildung des konjugierten *4E-6Z*-Alloocimen (*neo*-Alloocimen **20**). Dieser Trien kann reversibel zum *4E-6E*-Isomerisieren (Alloocimen **21**). Weitere Nebenprodukte können durch längere Reaktionszeiten aus Alloocimen entstehen.³⁰

Unter *HF*-induktivem Heizen wurde ein Stahlreaktor ($l= 60$ mm, $ID= 3$ mm, $V= 0.42$ mL) verwendet. Eine Lösung aus (+)- α -Pinen in Ethanol (0.1 M) wurde durch den Reaktor gepumpt. Es konnten Temperaturen von bis zu 500°C eingesetzt werden, dann fand eine starke Zersetzung statt. Es wurden unterschiedliche Reaktionsbedingungen verwendet, wobei die entstandenen Reaktionslösungen über GC-MS-Analytik vermessen wurden und die Identifizierung der einzelnen Verbindungen über einen Vergleich der massenspektrometrischen Spektren über eine interne Datenbank erfolgte (Tabelle 8).

Tabelle 8: Thermische Isomerisierung von (+)- α -Pinen (**17**) in superkritischem Ethanol unter induktiven Heizbedingungen.



Eintrag	Flussrate [mL min ⁻¹]	T _(flow) [°C]	Ausbeute ^a 19	Ausbeute ^a 20	Umsatz
1	2.0	270	4%	5%	14%
2	2.0	305	22%	25%	79%
3	2.0	339	42%	45%	92%
4	2.0	363	3%	6%	Zersetzung
5	3.0	343	23%	20%	53%
6	3.0	354	37%	29%	85%
7	3.0	383	4%	3%	Zersetzung

Es ist möglich, die Ergebnisse aus der Literatur mit dieser Anlage zu reproduzieren. Es entstand ein Gemisch aus Limonen (**19**) und *neo*-Alloocemen (**20**) bei einem Umsatz von bis zu 92%. Die Bildung von Alloocemen (**21**) wurde nicht beobachtet. Vermutlich war durch die kürzeren Verweilzeit ($t= 12$ s) die Bildung des Alloocemen aus *neo*-Alloocemen nicht begünstigt. Die besten Ergebnisse konnten bei einer Flussrate von 2 mL min⁻¹ und einer Temperatur von $T= 339^{\circ}\text{C}$ erreicht werden. Höhere Temperaturen führten zur Zersetzung der Produkte und eine Reihe von weiteren nicht zu

³⁰ A. M. Chibiryayev, V. I. Anikeev, A. Yermakova, P. E. Mikenin, I. V. Kozhevnikov, O. I. Sal'nikova. *Russ Chem Bull* **2006**, 55, 987–992.

identifizierenden Produkten entstand. Da keine weiteren Untersuchungen erfolgten, kann keine Aussage über die Stereochemie gemacht werden.

4.4 Kontinuierliche Durchflusssynthese von Amitriptylin

Amitriptylin (**22**) gehört zu der Gruppe der tricyclischen Antidepressiva (TCA) und war bis zur Entdeckung der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer das meist verabreichte Antidepressivum weltweit. Weiterhin findet es Anwendung in der Prophylaxe der Migräne und des Spannungskopfschmerzes, bei Angstzuständen und bei einigen Symptomen der Schizophrenie in der Kombination mit Angstzuständen.³¹ Amitriptylin (**22**) besitzt eine starke Wirkung auf den Serotonintransporter und eine moderate Wirkung auf den Norepinephrintransporter.³² Es hemmt ferner Natrium-, Calcium- und Kaliumkanäle.³³

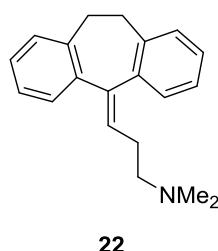


Abbildung 23: Amitriptylin (**22**)

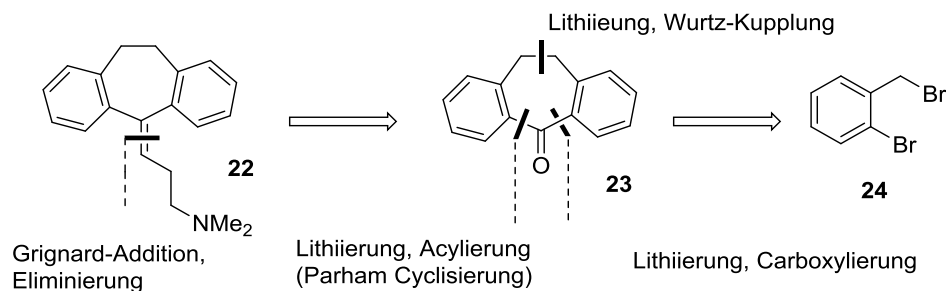
Eine Reihe von publizierten Synthesen des Amitriptylins basieren auf der Darstellung des symmetrischen Dibenzosuberone Grundgerüsts **23**. Hierbei ergibt sich ein Zugang zum 10,11-Dihydro-5H-dibenzo[*a,d*]cyclohepten-5-on (**22**) durch eine Eintopf PARHAM-Cyclisierung. Der erste Schritt ist hierbei eine WURTZ-ähnliche Dimerisierungsreaktion eines lithiierten Benzylbromids. Nach einem weiteren Lithium-Bromid-Austausch erfolgt eine Monocarboxylierung mit gasförmigem Kohlendioxid als Elektrophil. Das resultierende Benzoesäure-Derivat **25** cyclisiert nach einer Lithiierung am letzten Arylbromid zum Dibenzosuberone (**23**). Das Keton kann nun in einer GRIGNARD-Reaktion zum tertiären Alkohol **26** überführt werden. Der letzte Schritt ist eine Eliminierung von Wasser unter sauren Bedingungen. Hierbei wird das Carbinol in alkoholischer Salzsäure mehrere Stunden erhitzt, was zur Bildung des Hydrochloridsalzes **22·HCl** führt.

³¹ E. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie ; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie*, 9. Ausgabe.; WVG, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **2008**

³² F. Hall, J. Schwarzbaum, M. Perona, J. Templin, M. Caron, K.-P. Lesch, D. Murphy, G. Uhl. *Neuroscience* **2011**, *175*, 315–327.

³³ a) J. J. Pancrazio, G. L. Kamatchi, A. K. Roscoe, C. Lynch. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **1998**, *284*, 208–214; b) I. Zahradnik, I. Minarovic, A. Zahradnikova, *J. Pharmacol.*

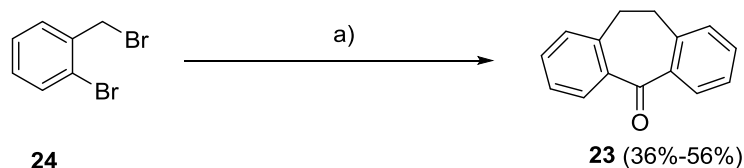
Exp. Therap. **2008**, *324*, 977–984. c) M. A. Punke, P. Friederich, *Anesth. Analg.* **2007**, *104*, 1256–1264.



Schema 7: Retrosynthese von Amitriptylin (**22**).

4.4.1 Synthese des Dibenzosuberons

Bevor nun die Durchflusssynthese etabliert werden sollte, wurde zuerst die beschriebene Synthese im Glaskolben reproduziert. Die Synthese des Dibenzosuberons (**23**) benötigt unter Batch-Bedingungen sehr niedrige Temperaturen. Die Bildung des 2-(2-Bromphenethyl)phenyllithiums erfolgt aus 1-Brom-2-(brommethyl)benzol (**24**) mit einem Äquivalent *n*-Butyllithium bei -100°C . Danach wurde im Verlauf von 1.5 Stunden Kohlenstoffdioxid in die Reaktionslösung eingeleitet und die Reaktionslösung anschließend auf Raumtemperatur erwärmt (Schema 8). Das überschüssige Kohlenstoffdioxid wurde entfernt indem für 1.5 Stunden ein Stickstoffstrom durch die Reaktionslösung geleitet wurde. Anschließend wurde erneut auf -100°C abgekühlt und *n*-Butyllithium zugegeben. Nach 30 min bei -100°C und 6 h bei Raumtemperatur konnte das Keton (**23**) mit 38% Ausbeute isoliert werden. Hierbei konnte auch nach mehrmaligem Wiederholen die Literatursausbeute von 56% nicht erreicht werden.³⁴ Es zeigt sich, dass die Durchführung dieser Batchsynthese ein hohes Maß an präparativen Optimierungen erfordert und die Ausbeuten doch nur moderat sind.

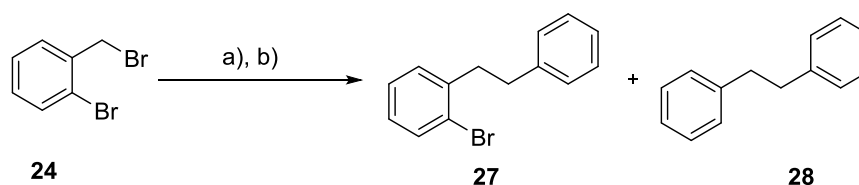


Schema 8: Kolbensynthese von Dibenzosuberon; Bedingungen: a) 1. *n*-BuLi, THF, -100°C , 1 h, 2. CO_2 , -100°C - RT, 1.5 h, 3. *n*-BuLi, THF, -100°C - RT, 6 h.

Der Schlüsselschritt dieser Reaktion ist die Bildung des 2-(2-Bromphenethyl)phenyllithiums, sodass weitere Versuche unter Kolbenbedingungen durchgeführt wurden (Tabelle 9).

Tabelle 9: Untersuchung zur WURTZ-Kupplung unter Kolbenbedingungen

³⁴ D. C. Reames, D. A. Hunt, C. K. Bradsher. *Synthesis* **1980**, 1980, 454–456.



Eintrag	T [°C]	Ausbeute ^a 27	Ausbeute ^a 28
1	0	6%	55%
2	-40	13%	78%
3	-90	59%	43%
4	-100	62%	31%

Bedingungen: a) 1 Äq. *n*-BuLi, THF, 30 min, b) MeOH; ^a bestimmt über GC-MS.

Hierfür wurde das Dibromid **24** in THF unter starkem Rühren bei unterschiedlichen Temperaturen vorgelegt und mit *n*-Butyllithium umgesetzt. Die entstandene Lithiumspezies wurde mit Methanol hydrolysiert und das Produktgemisch gaschromatographisch untersucht. Bei einer Reaktionstemperatur von -100°C wurde neben dem gewünschten Arylbromid **27**, die Bildung von 1,2-Diphenylethan (**28**) als Nebenprodukt mit einer Ausbeute von 31% beobachtet (Tabelle 9, Eintrag 4). Bei höheren Temperaturen war die Bildung des Nebenproduktes sogar begünstigt. Dieses zeigt, dass die Lithiumspezies sich sehr schnell bildet und so eine tiefe Temperatur und eine schnelle Durchmischung der Reaktionslösung notwendig sind. Generell ist diese Beobachtung stark einschränkend für diese Synthese, besonders im Hinblick auf up-scale Verfahren.

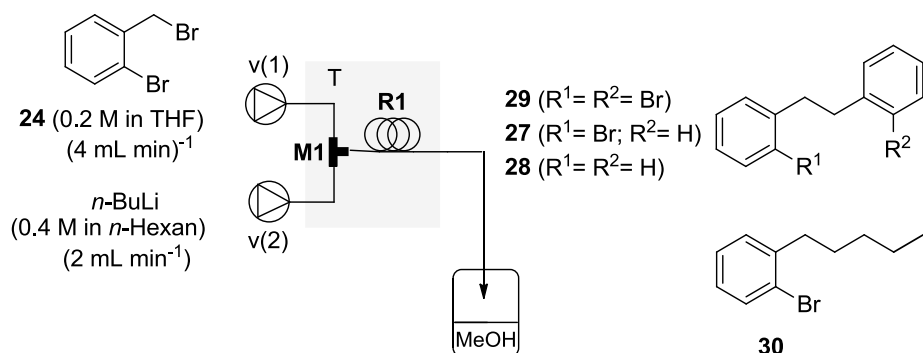
Im nächsten Schritt wurde die Reaktion unter Durchflussbedingungen durchgeführt. Hierbei wurde eine Lösung des Dibromids **24** (0.20 M, $v(1)= 4 \text{ mL min}^{-1}$) in THF mit einer Lösung aus *n*-Butyllithium (0.4 M, $v(1)= 2 \text{ mL min}^{-1}$) in *n*-Hexan in einem T-Mixer **M1** ($\varnothing= 0.4 \text{ mm}$; PEEK) vermischt und durch einen Kapillarreaktor **R1** ($\varnothing= 1 \text{ mm}$, $V= 0.5 \text{ mL}$; Edelstahl) gepumpt. Der Reaktionsstrom wurde abschließend mit Methanol hydrolysiert. Im Temperaturbereich von -90°C bis Raumtemperatur konnte die Bildung eines Gemisches von verschiedenen Verbindungen detektiert werden (Tabelle 10). Neben den bekannten Verbindungen 1-Brom-2-phenylethylbenzol (**27**) und Diphenylethan (**28**) wurde ebenfalls das Dibromid **29** erhalten. Überraschenderweise konnte als weiteres Produkt 1-Brom-2-pentylbenzol (**30**) isoliert werden, welches aus der direkten Substitution von *n*-Butyllithium mit dem Edukt resultiert. Es zeigte sich hier, dass die Durchführung von Reaktionen unter Durchflussbedingungen, im Vergleich zur Kolbenreaktion, zu anderen Produkten führen kann. Im nächsten Schritt wurde der Einfluss des Innendurchmessers vom T-Mixer (Abbildung 24) für die Lithiierung und WURTZ-Typ Reaktion untersucht. Hierbei hat sich gezeigt, dass ein kleinerer Innendurchmesser ($\varnothing= 0.25 \text{ mm}$) die Bildung des gewünschten Arylbromids **27** begünstigt (Tabelle 11).



Abbildung 24: Verwendete T-Mischer mit ID= 0.4 mm, 1 mm und 0.25 mm (von links), T-Mischer mit ID= 0.4 mm mit 10-32 UNF Verschraubung und konischer Bohrung.

So war es möglich, bei einer Temperatur von -50°C und einer Verweilzeit von 5 s das Produkt **27** in sehr guter Ausbeute von 79% zu isolieren. Der kleinere Durchmesser erlaubt eine schnellere Durchmischung der beiden Reaktionsströme und somit eine bessere Kontrolle der Reaktionsbedingungen auch bei höheren Temperaturen.

Tabelle 10: Untersuchung zur WURTZ-Kupplung unter Durchflussbedingungen



A. Einfluss der Temperatur						
T	t	Ausbeute [%] ^a				
[$^{\circ}\text{C}$]	[sec]	24	29	27	28	30
RT	5	0	37	26	2	29
0	5	0	24	47	4	23
-20	5	0	19	54	4	20
-50	5	0	16	60	3	10
-70	5	0	14	69	3	7
-90	5	0	10	76	3	4

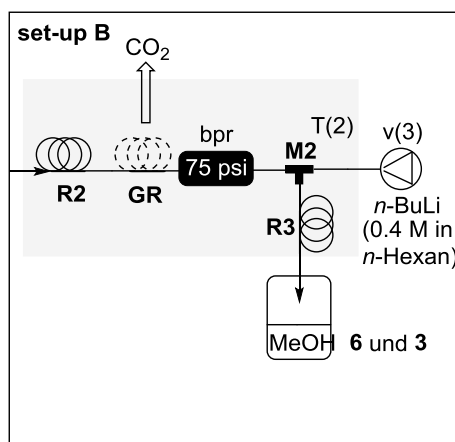
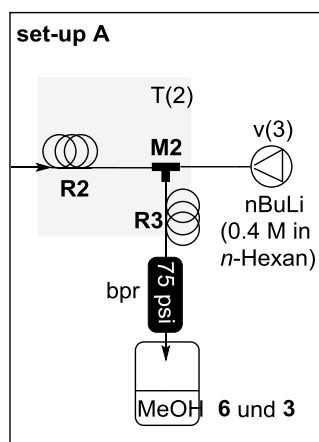
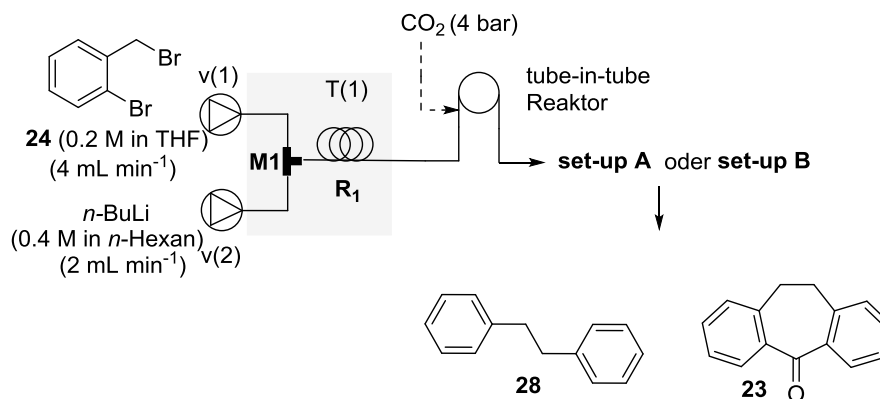
Tabelle 11: Untersuchung zur WURTZ-Kupplung unter Durchflussbedingungen

B. Einfluss des verwendeten T-Mischers (T= -50°C)					
Mischer M1	Ausbeute [%] ^b				
Ø [mm]	24	29	27	28	30
Edelstahl, 1.0	8	25	3	0	59
PEEK, 0.4	0	16	60	3	10
Edelstahl, 0.25	0	5	82 (79) ^b	4	6

^a Bestimmung über GC-MS; ^b isolierte Ausbeute.

Mit diesen Ergebnissen konnte nun die kontinuierliche Mehrstufendurchflusssynthese von 10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*a,d*][7]annulen-5-on (**23**) realisiert werden. Hierbei wurde direkt hinter dem Reaktor **R1** ein *tube-in-tube*-Reaktor installiert, welcher den Reaktionsstrom mit Kohlendioxid anreichert, sodass in einem weiteren Kapillarreaktor **R2** (Ø= 1 mm, V= 0.5 mL; PTFA) die Carboxylierung erfolgen konnte. Eine zweite Lösung mit *n*-Butyllithium (0.4 M in *n*-Hexan) wurde über einen Mixer **M2** (Ø= 0.4 mm) mit dem Reaktionsstrom aus **R2** vereinigt und durch **R3** (Ø= 1 mm, V= 0.5 mL; PTFE) geleitet. Alle Proben wurden zum Schluss in einem Kolben mit Methanol hydrolysiert.

Die Carboxylierung in **R2** verlief bei den verwendeten Durchflussraten bei -50°C nur unvollständig, da das Keton **23** in geringen Ausbeuten erhalten werden konnte und stattdessen die Bildung des 1,2-Diphenylethans beobachtet wurde. Wenn jedoch die Reaktortemperatur auf Raumtemperatur erhöht wurde, verbesserte sich die Ausbeute des Ketons **23**. Weiterhin konnte beobachtet werden, dass auch bei Erhöhung der Flussrate für *n*-Butyllithium [$v(3)$] eine Verbesserung der Ausbeute zu beobachten war. Ein Überschuss an *n*-Butyllithium ist nötig, da das im Reaktionsstrom gelöste restliche Kohlendioxid vermutlich mit dem *n*-Butyllithium selber reagiert und somit verbraucht wird. Um dieses Problem zu lösen wurde ein weiterer Aufbau (set-up B) mit einem Entgaser **GR** entwickelt. Der Reaktionsstrom fließt nach **R2** durch einen Teflon AF-2400 Schlauch (50cm), sodass der Großteil des gelösten Gases den Reaktionsstrom verlassen konnte, bevor die nächste Reaktion stattfand. Auch das Rückdruckventil wurde hinter **GR** platziert und nicht erst hinter **R3**. Mit diesem Aufbau war es möglich die Äquivalente an *n*-Butyllithium zu reduzieren und die Ausbeuten zu verbessern. Mit Hilfe dieses Durchflusssystems konnte das Keton **23** ausgehend vom Dibromid **24** bei einer Gesamtverweilzeit von 33 s bei -50°C mit einer isolierten Ausbeute von 76% (126.6 mg min⁻¹, 0.61 mmol min⁻¹) erhalten werden.

Tabelle 12: Untersuchung zur Synthese von Dibenzosuberone (**23**) unter Durchflussbedingungen.


Aufbau A					
Eintrag	T(1)	T(2)	v(3) [mL min ⁻¹]	Ausbeute ^a	
	[°C]	[°C]		23	28
1	-50	-50	2.5	11%	21%
2	-50	-50	3.0	19%	20%
3	-50	-50	3.5	23%	24%
4	-50	-50	3.7	24%	25%
5	-50	-50	4.0	35%	20%
6	-50	RT	2.1	35%	18%
7	-50	RT	2.5	51%	20%
8	-50	RT	4.0	62%	15%
				(50%) ^b	
Aufbau B					
9	-50	RT	2.1	62%	9%
10	-50	RT	2.5	75%	8%
11	-50	RT	3.0	79%	5%
				(76%) ^b	

^a Bestimmung über GC-MS; ^b isolierte Ausbeute.

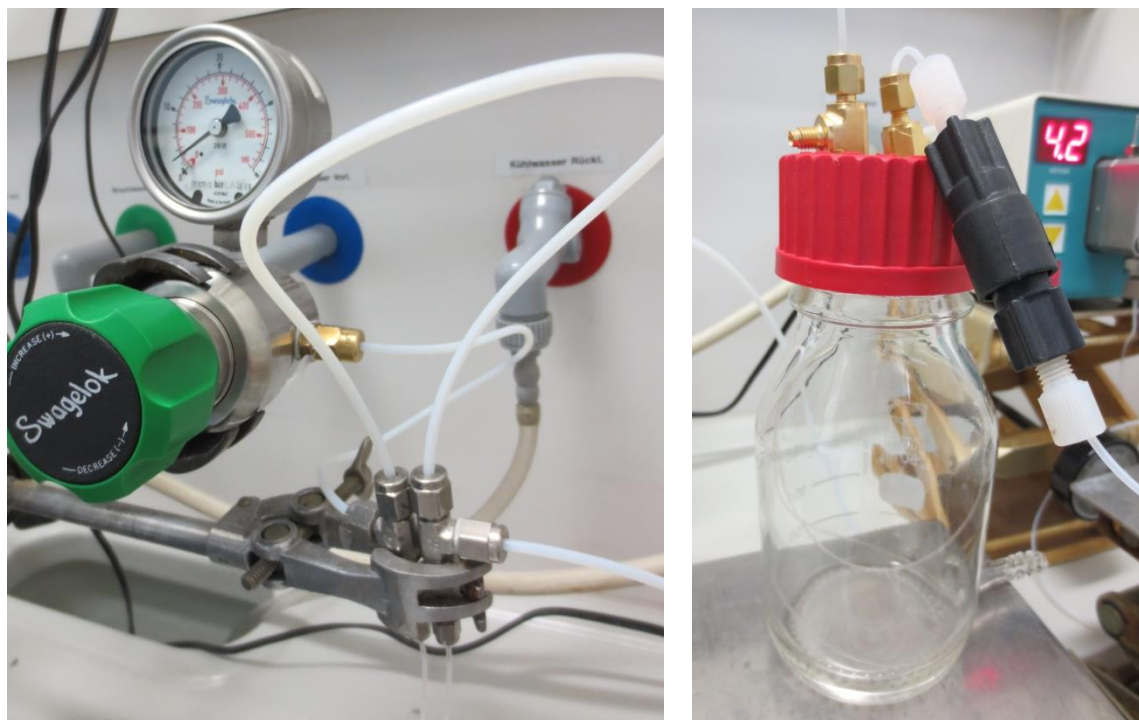
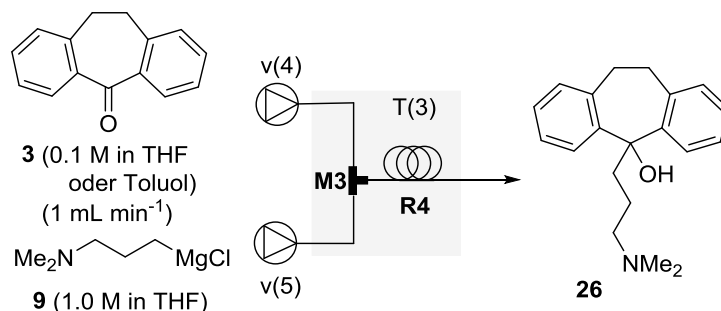


Abbildung 25: *tube-in-tube*-Reaktor (ID= 0.8 mm, V= 1 mL, Teflon AF-2400) (links), *gas remover* GR (ID= 0.8 mm, V= 1 mL, Teflon AF-2400) (rechts).

4.4.2 GRIGNARD-Reaktion und thermische Eliminierung

Im nächsten Schritt wurde die GRIGNARD-Addition unter Durchflussbedingungen durchgeführt. Eine Lösung des Ketons **23** und [3-(Dimethylamino)propyl]magnesium-chlorid (**95**) wurden über einen T-Mixer **M3** (\varnothing = 0.4 mm, PEEK) vereint und durch einen Kapillarreaktor **R4** (\varnothing = 1 mm, V= 0.5 mL, PTFE) gepumpt. Die Hydrolyse erfolgte am Ende des Reaktors durch das Einleiten der Reaktionslösung in einen Kolben mit Methanol. Die besten Ergebnisse wurden bei der Verwendung von 1.5 Äquivalenten GRIGNARD-Reagenz in THF oder Toluol bei Raumtemperatur erreicht. Unter diesen Bedingungen lag die Verweilzeit bei ungefähr 30 s (Tabelle 12).

Tabelle 13: GRIGNARD-Reaktion zum tertiären Alkohol.

Eintrag	Lösemittel	T(3) [°C]	v(5) [mL min ⁻¹]	Ausbeute 26 ^b
1	THF	0	0.1	67%
2	THF	0	0.15	78%
3	THF	RT	0.15	80%
4	Toluol	RT	0.15	77%

Im letzten Schritt ergibt die Eliminierung des tertiären Alkohols **26** mit HCl (7 M) in Ethanol das Amitriptylin Hydrochlorid (**22·HCl**) mit einer Ausbeute von 63%. Jedoch sind die verwendeten Bedingungen sehr korrosiv und würden zu einem starken Verschleiß von Reaktormaterial und Pumpen führen. So wurde versucht die Eliminierung unter Hochtemperatur- und Hochdruckbedingungen durchzuführen und unter Verwendung von induktivem Heizen. Für diese Reaktion wurde ein Festbettreaktor (l= 60 mm, Ø= 4 mm, V= 0.3 mL, Edelstahlstahl) verwendet, welcher mit Stahlkugeln (Ø= 0.8 mm) gefüllt war (Abbildung 26).

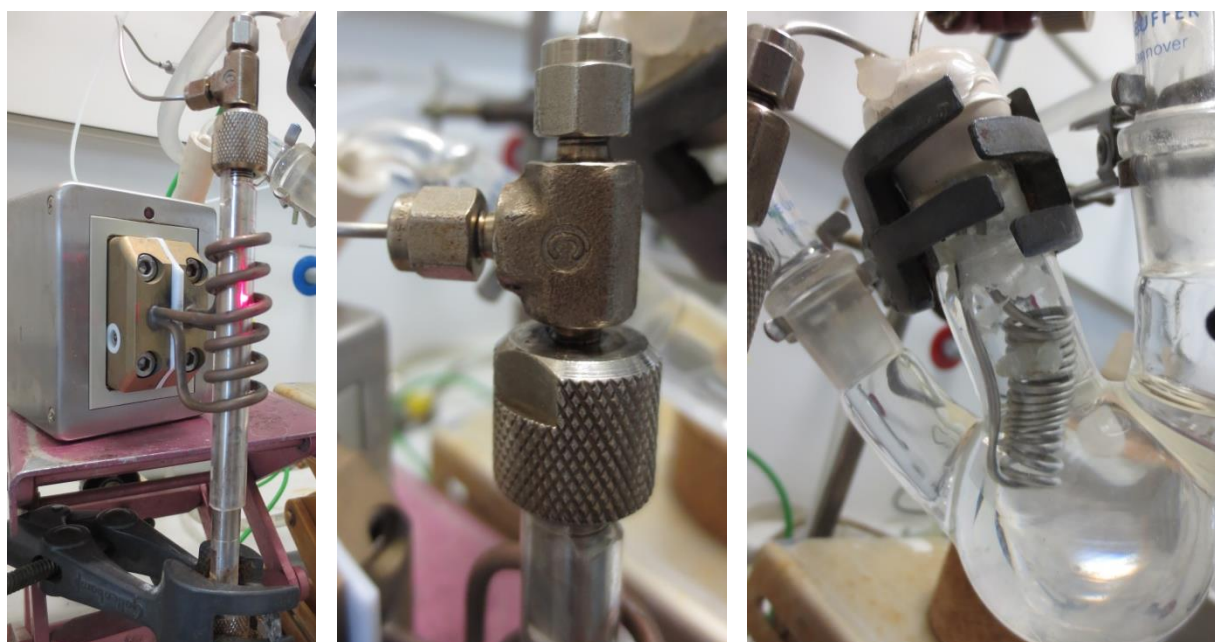
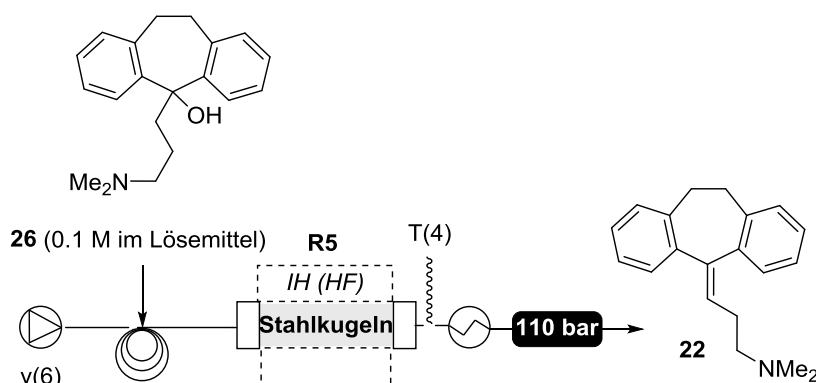


Abbildung 26: Temperaturmessung über IR Pyrometer auf der Reaktoroberfläche (links) und über ein K-Element im Reaktionsstrom (mitte), Wärmetauscher (rechts).

Ein *inject-loop* zwischen Pumpe und Reaktor erlaubte das Einbringen einer definierten Menge an Edukt in den Reaktionsstrom. Die Temperatur des Reaktionsstromes wurde über ein K-Element am Ende des Reaktors gemessen. Mit Hilfe eines Wärmeaustauschers ($\varnothing = 1.0$ mm, $V = 0.5$ mL, Edelstahlkapillare) vor dem Rückdruckventil wurde der Reaktionsstrom schnell auf Raumtemperatur abgekühlt.

Überraschenderweise führte die Eliminierung von Wasser in Ethanol bei 200°C (810 kHz, 8% Leistung) und 110 bar in der Abwesenheit von Säure zu sehr guten Ausbeuten von 78% (Tabelle 14, Eintrag 1). Auch in Toluol konnte die Eliminierung beobachtet werden. Vermutlich läuft die Reaktion in Ethanol etwas besser ab, da unter diesen Bedingungen Ethanol einen stärker sauren Charakter besitzt³⁵ und so die Reaktion katalysiert. Im Vergleich dazu zeigten die Reaktionen unter Batchbedingungen im Ölbad keinen Umsatz nach mehrstündigem Erwärmen (Tabelle 13, Eintrag 3 und 4).

Tabelle 14: Thermische Eliminierung unter Durchflussbedingungen.



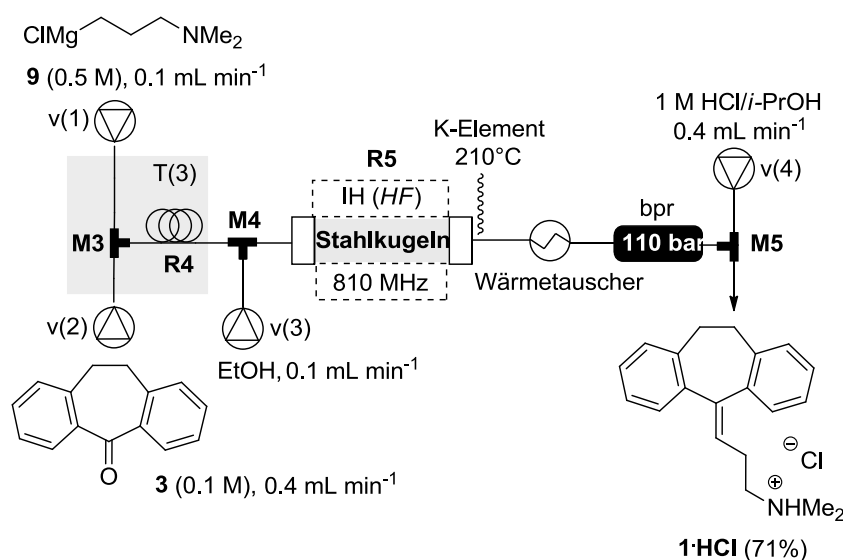
Eintrag	Bedingungen	v(6) [mL min ⁻¹]	t [sec]	T(4) [°C]	Ausbeute 22 ^c
1	Ethanol (Durchfluss) ^a	0.5	36	200	78%
2	Toluol (Durchfluss) ^a	0.5	36	200	69%
3	THF (Kolben) ^b	--	20 h	150 ^b	0% ^d
4	Toluol (Kolben) ^b	--	20 h	190 ^b	0% ^d

³⁵ J. Lu, E. C. Boughner, C. L. Liotta, C. A. Eckert. *Fluid Phase Equilibria* **2002**, 198, 37–49.

^a Durchflussbedingungen: Kartuschenreaktor **R5** (l= 60 mm, Ø= 4 mm, Edelstahl, V= 0.3 mL gefüllt mit Stahlkugeln (Ø= 0.8 mm.), *IH(HF)* (8%, 810 kHz); ^b Ölbad, 2 mL einer 0.1 M Lösung von **8** in einem Mikrowellenglas; ^c isolierte Ausbeute; ^d kein Umsatz.

Nachdem geeignete Bedingung für die GRIGNARD- und Eliminierungsreaktion unter Durchflussbedingungen gefunden worden sind, wurde versucht die Implementierung beider Reaktionen in einem Mehrstufenprozess zu etablieren (Schema 9).

Dabei wurde das GRIGNARD-Produkt aus **R4** durch das Einleiten von Ethanol portioniert und das resultierende Carbinol wurde direkt in den induktiv erwärmten Festbettreaktor **R5** (V= 0.3 mL, Verweilzeit= 30 s) gepumpt. Am Ende wurde der Reaktionsstrom mit dem Rohprodukt in **M5** mit einer 1 M Lösung von HCl in Isopropanol vermischt, sodass sich das Hydrochloridsalz von Amitriptylin bildete. Nach mehrmaliger Umkristallisation (Ethanol/Ether) konnte das Produkt **22·HCl** in hoher Reinheit (<98%, GC-MS) mit 71% (8.91 mg min⁻¹, 0.028 mmol min⁻¹) isoliert werden.



Schema 9: Kontinuierliche zweistufige Durchflusssynthese von Amitriptylinhydrochlorid; Bedingungen: **M3** (Ø= 0.4 mm, PEEK), **R4** (Ø= 1 mm, V= 0.5 mL, PTFE); **M4** (Ø= 0.4 mm, PEEK), **R5** (l= 60 mm, Ø= 4 mm, Edelstahl, gefüllt mit Stahlkugeln (Ø= 0.8 mm, V= 0.3 mL), *IH(HF)* (8%, 810 kHz), Wärmetauscher(V= 0.5 mL), **M5** (Ø= 0.4 mm, PEEK).

Die Salzbildung am Ende der Reaktion hat einige Vorteile. Ein kristallines Produkt wird erhalten, welches durch Umkristallisation gereinigt werden kann und keine weitere chromatographische Reinigung benötigt. Weiterhin ist Hydrochloridform die kommerziell erhältliche Variante des Amitriptylins im Rahmen medizinischer Applikation.

Insgesamt war es möglich, das tricyclische Antidepressivum Amitriptylin in einer Mehrstufendurchflusssynthese zu synthetisieren. Der Prozess besteht sowohl aus Tieftemperatur- als auch aus Hochtemperaturreaktionen die durch die Anwendung von Durchflusssynthese ideal

implementiert werden konnten. Die Mikroreaktorsynthese konnte erfolgreich in der Erzeugung und Reaktion von reaktiven Intermediaten wie Organolithiumspezies verwendet werden. Weiterhin konnten Hochtemperaturreaktionen mit einer kurzen Verweilzeit in die Reaktionssequenz integriert werden.

4.5 Durchflusssynthese von Vinylaziden und deren Verwendung in der Kupferkatalysierten HUISGEN-Cycloaddition

4.5.1 Synthese der Vinylazide

Azide gehören zu den vielseitigsten funktionellen Gruppen in der organischen Chemie und Ihre Reaktivität und Herstellung sind gut erforscht.³⁶ Im Gegensatz dazu ist die Synthese und Verwendung von Vinylaziden **34** nicht so weit bekannt, obwohl durch die zusätzliche Alkenfunktionalität eine Reihe von Folgereaktionen möglich sein sollte. Eine der ersten synthetischen Studien an Vinylazide wurde von L'ABBÉ bereits 1975 durchgeführt.³⁷ Jedoch sind seitdem nur sehr wenige Anwendungen bekannt, welche auf dieser potenziell sehr interessanten funktionellen Gruppe beruhen. In der letzten Zeit entwickelte YU eine Pyrazolsynthese ausgehend von Vinylaziden³⁸. CHIBA verwendete Vinylazide in einer Mn(III)-vermittelten Synthese von Azaheterocyclen.³⁹ Weiterhin können Vinylazide in die entsprechenden 2*H*-Azirine durch Thermolyse oder alternativ durch Photolyse umgewandelt werden.⁴⁰ Die hochreaktiven Azirine können weiter als Dipolarphile, Dienophile, Elektrophile oder Nukleophile⁴¹ weiterreagieren und somit den Zugang zu Oxazole und Isooxazole⁴² ermöglichen. Zusätzlich werden 2*H*-Azirine auch in der HEMETSBERGER-Reaktion für die Synthese von Indolen verwendet.⁴³

Jedoch sind einfache und sichere Methoden zur Herstellung von Vinylaziden selten, da in den meisten Fällen toxische und explosive Zwischenstufen entstehen. Das am häufigsten verwendete Verfahren zur Synthese von Vinylaziden beruht auf ein zweistufigen Prozess, welche von HASSNER entwickelt wurde (Schema 10).⁴⁴ Es wird hierbei zuerst aus dem Alken **32** das Iodazid **33** erzeugt, welches dann unter basischen Bedingungen nach Eliminierung von HI zum Vinylazid **34** reagiert. Im ersten Schritt wird hierbei *in-situ* aus Natriumazid und Iodchlorid in Dichlormethan oder in einem anderen polarem Lösungsmittel Iodazid (IN₃) erzeugt, welches hochexplosiv ist.

³⁶ S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188–5240.

³⁷ G. L'Abbé *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 831–838.

³⁸ H. Zou, H. Zhu, J. Shao, J. Wu, W. Chen, Giulianotti, M. A., Y. Yu. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4887–4891.

³⁹ Y.-F. Wang, Toh, K. K., Ng, E. P. J., S. Chiba. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6411–6421; Ng, E. P. J., Y.-F. Wang, S. Chiba. *Synlett* **2011**, 783–786.

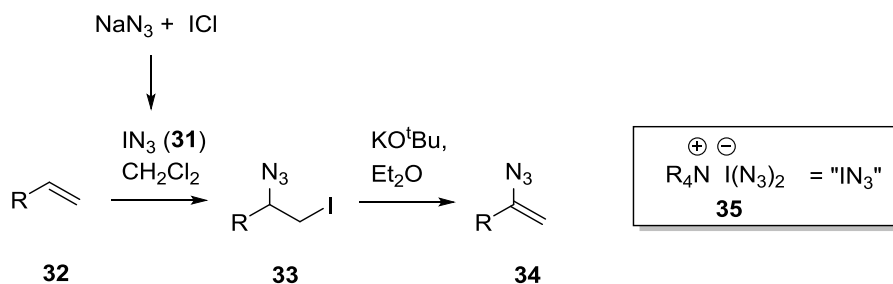
⁴⁰ Å. Sjöholm Timén, E. Risberg, P. Somfai. *Tetrahedron Lett* **2003**, *44*, 5339–5341.

⁴¹ F. Palacios, Ochoa de Retana, A. M., Martínez de Marigorta, E., de los Santos, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2401–2414.

⁴² S. Brahma, Ray, J. K. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 311–317.

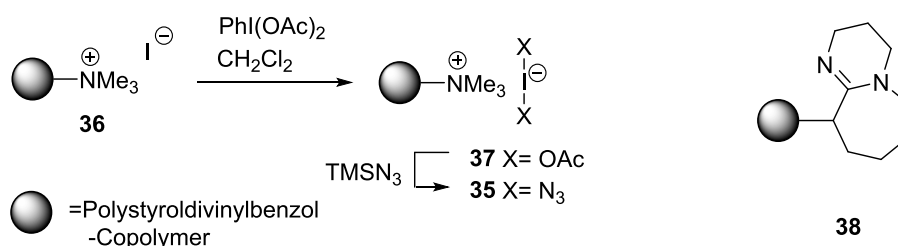
⁴³ Gilchrist, T. L. *Aldrichimica Acta* **2001**, *34*, 51–55.

⁴⁴ A. Hassner, Fowler, F. W. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2686–2691.



Schema 10: Synthese von Vinylaziden **34** nach HASSNER (links), nicht explosives Iodazid-Analogon **35**.

In diesem Zusammenhang gelang es der Gruppe KIRSCHNING ein Iodazid-Transferreagenz zu entwickeln, welches auf einem Ammoniumiodat (I)-Komplex **35** basiert und somit kein hochexplosives Iodazid generiert werden muss.⁴⁵ Das festphasengebundene Reagenz kann ausgehend von einem Ionenaustauscher Harz basierend auf Amberlyst A-26 in drei Stufen hergestellt werden. Die Umsetzung von (Diacetoxyiodoso)benzol mit dem polymergebundenen Iodid **36** führt vermutlich zur Bildung des festphasengebundenen Di(acetyloxy)iodat(I) **37**, welches dann nach Behandlung mit Trimethylsilylazid zum festphasengebundenen Bis(azido)iodat(I) **35** reagiert. Dieses Reagenz verhält sich chemisch wie immobilisiertes Iodazid, jedoch ist es nicht explosiv und lässt sich mehrere Wochen ohne Aktivitätsverlust lagern.⁴⁶



Schema 11: Darstellung des festphasengebundenen Bis(azido)iodat(I)-Reagenz **35** und des kommerziell erhältlichen festphasengebundenen 1,8-Diaza-[5.4.0]bicyclo-7-undecen (PS-DBU) **38**.

Dieses milde Reagenz zur 1,2-Azidoiodierung von Alkenen wurde im Rahmen dieser Arbeit als Festbettreagenz unter Durchflussbedingungen verwendet. Eine Lösung des Alkens **32** in Dichlormethan (0.2M) wurde bei Raumtemperatur durch ein Festbettreaktor (l= 120 mm, ID= 8.5 mm, Glas), welcher mit dem Reagenz **35** (5 g, theoretische Beladung 3.5 mmol/g) gefüllt ist, gepumpt. Höhere Temperaturen und andere Lösungsmittel führten zur Zerstörung des Polymers oder zur Bildung von Nebenprodukten. Es konnten eine Reihe von verschiedenen β -Iodoaziden **33** synthetisiert werden (Tabelle 15). Die daraus resultierenden Ausbeuten waren moderat bis sehr gut und waren mit den Ausbeuten der Kolbensynthese vergleichbar. Bei den verwendeten Flussraten ergaben sich

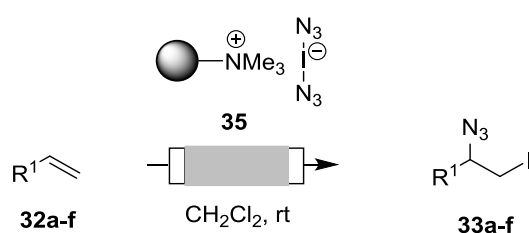
⁴⁵ A. Kirschning, Hashem, M. A., H. Monenschein, L. Rose, K.-U. Schönning. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6522–6526.

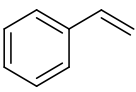
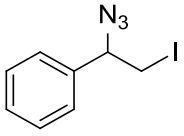
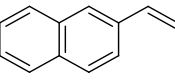
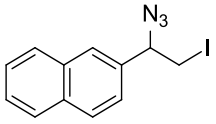
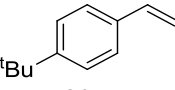
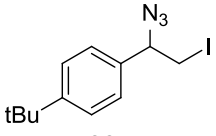
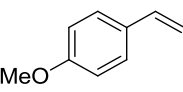
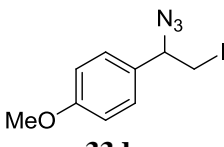
⁴⁶ A. Kirschning, H. Monenschein, C. Schmeck. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2720–2722.

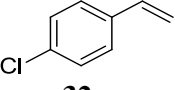
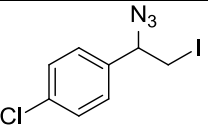
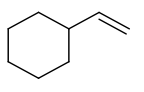
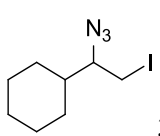
Verweilzeiten von 1.5 bis 3.5 Stunden und waren somit kürzer als die Reaktionszeiten unter Kolbenbedingungen.

Die gute Regioselektivität der 1,2- Addition beruht mechanistisch auf der Bildung des stabileren Carbeniumions nach dem elektrophilen Angriff der Iodospezies. Im Fall von aliphatischen Alkenen ohne Arylsubstituenten wurden längere Reaktionszeiten benötigt, die durch die Verwendung von mehr Äquivalenten des funktionalisierten Polymers **35** verkürzt werden konnten. Jedoch kann bei großen Überschüssen an **35** die Diazidoverbindung als Nebenprodukt entstehen, welche vermutlich nach einer zweiten nukleophilen Substitution des Azidions an dem Iodazid entsteht.

Tabelle 15: Iodoazidierung von Alkenen **32** unter Durchflussbedingungen durch Verwendung von festphasengebundenen Bis(azido)iodat(I)-Reagenz **35**.



Eintrag	Substrat	Flussrate [mL min ⁻¹]	Äq. 5 ^a	Produkt (Racemat)	Ausbeute Durchfluss ^b	t _{Kolben} (Ausbeute) ^b
1	 32a	0.05	5	 33a	98%	15 h (97%)
2	 32b	0.04	5	 33b	91%	20 h (95%)
3	 32c	0.03	5	 33c	61%	
4	 32d	0.02	5	 33d	75%	

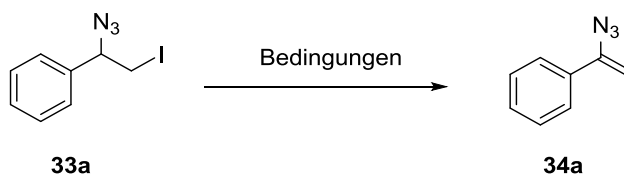
5		0.02	6		78% ^c
	32e			33e	
6		0.02	7		70% ^d
	32f			33f	

^a Fünf Äquivalente basieren auf der theoretischen Beladung der Ammoniumgruppen von Amberlyst[®] A-26;

^b isolierte Ausbeute; ^c enthält ca. 12% Startmaterial; ^d enthält 15% des Diazoproduktes.

Im nächsten Schritt sollte nun die Eliminierungsreaktion untersucht werden. In der Literatur wird Kaliumtertbutylat als Base verwendet, welche in Diethylether unter Kolbenbedingungen zu guten Ausbeuten führt. Da die erste Synthesestufe in Dichlormethan durchgeführt wurde, wurde versucht, die Eliminierung, im gleichen Lösungsmittel durchzuführen, um eine spätere Verknüpfung beider Reaktionen im Durchfluss zu realisieren. Hierbei hat sich gezeigt, dass sich unter diesen Bedingungen das Startmaterial zersetzt. Dichlormethan ist hier in Kombination mit Kaliumtertbutylat ungeeignet, da vermutlich eine starke Base mit dem Lösungsmittel reagiert. So war es notwendig, die Reaktionsbedingungen zu optimieren und besonders eine geeignete Base zu finden. Die besten Ergebnisse konnten mit organischen stickstoffhaltigen Basen erzielt werden (Tabelle 15, Eintrag 5-8). Neben der 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) in Dichlormethan führte auch die Verwendung der polymergebundenen Variante von DBU **38** zu vergleichbaren Ausbeuten. Diese Bedingungen konnten auch auf ein Durchflusssystem übertragen werden. Der Umsatz war quantitativ bei einer Flussrate von 0.04 mL min⁻¹, welche auf den ersten Reaktionsschritt abgestimmt ist.

Tabelle 16: Optimierung der Eliminierung zum Vinylazid **34** unter Kolbenbedingungen (Eintrag 1-7) und unter Durchflussbedingungen.



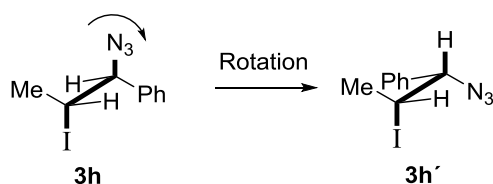
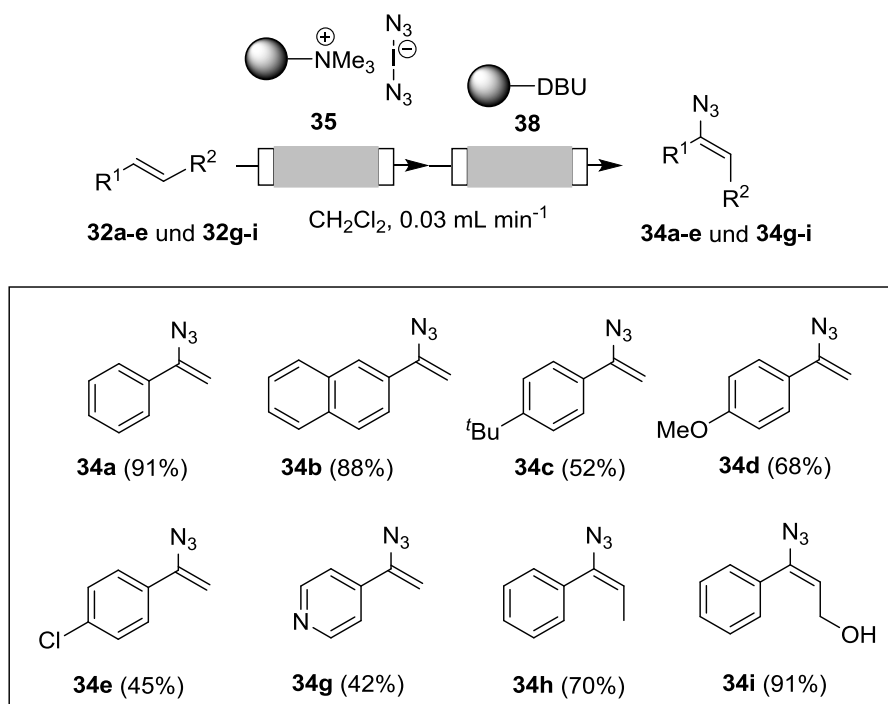
Eintrag	Base	Lösemittel	T [°C]	T [h]	Ausbeute ^a
1	1.5 Äq. KO ^t Bu	Et ₂ O	Rt	2	95%
2	1.5 Äq. KO ^t Bu	CH ₂ Cl ₂	Rt	2	Zersetzung
3	5 Äq. K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	rt	18	5%

Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse

4 ^b	5 Äq. K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	60	18	23%
5	2.5 Äq. DIPEA ^c	DMF	60	2	92%
6	2 Äq. DBU	CH ₂ Cl ₂	rt	1.5	92%
7	2 Äq. PS-DBU ^d	CH ₂ Cl ₂	rt	1.5	93%
8 ^e	2 Äq. PS-DBU	CH ₂ Cl ₂	rt	0.04 mL min ⁻¹	99%

^a isolierte Ausbeute; ^b Reaktion wurde in einem Mikrowellenglas im Ölbad durchgeführt; ^c DIPEA= Diisopropylethylamin; ^d PS-DBU= festphasengebundenes 1,8-Diaza-[5.4.0]bicyclo-7-undecen (**38**); ^e Durchflussbedingungen: Kartuschenreaktor (l= 120 mm, ID= 8.5 mm, Glas) befüllt mit Reagenz **38** (0.5 g; theoretische Beladung= 1.15 mmol g⁻¹)

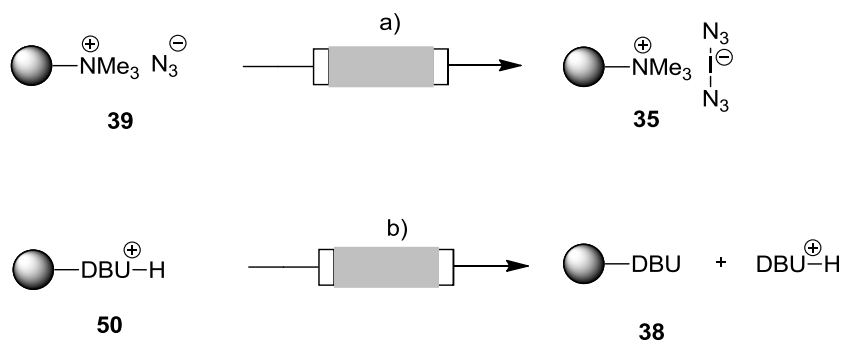
Schließlich war es möglich, beide Durchflussreaktionen zu verbinden. Hierfür wurden zwei Festbettreaktoren mit den polymergebundenen Reagenzien verwendet. Dieser Aufbau erlaubt die Synthese von Vinylaziden **34** ausgehend von Alken **32** in einem Schritt. Die Isolierung der zum Teil empfindlichen β -Iodoazide war somit nicht nötig und es konnte eine bessere Gesamtausbeute erreicht werden. Es war keine weitere Aufarbeitung oder Abtrennung von überschüssigen Reagenzien nötig. Bei der Reaktion von (*E*)-konfigurierten Alkenen erhält man ausschließlich Vinylazide mit einer *syn*-Orientierung der Alkyl-/Arylsubstituenten. Die entsprechende Orientierung konnte mit Kern-Overhauser-Effekt (NOE) Experimenten bestätigt werden. Die Stereochemie dieser Addition-Eliminierungs-Kaskade kann durch eine erste *anti*-Addition von Iodazid an die π -Bindung erklärt werden. Nach einer Rotation entlang der C,C- σ -Bindung (von **33h** zu **33h'**) ergibt sich eine *anti*-Orientierung zwischen einem Wasserstoff- und einem Iodsubstituenten, welche die basenvermittelte Eliminierung zum *syn*-Produkt ermöglicht.



Schema 12: Zweistufensynthese von Vinylaziden unter Durchflussbedingungen. Reaktionsbedingungen: $v = 0.03 \text{ mL min}^{-1}$, CH_2Cl_2 .

Sowohl das Polymer **35** als auch die festphasengebundene Base **38** lassen sich nach der Reaktion durch ein einfaches Verfahren im Reaktor regenerieren. Hierbei erfolgt der Prozess unter Durchflussbedingungen, sodass der Reaktionsaufbau nicht stark verändert werden muss und eine Automatisierung relativ einfach zu implementieren ist.

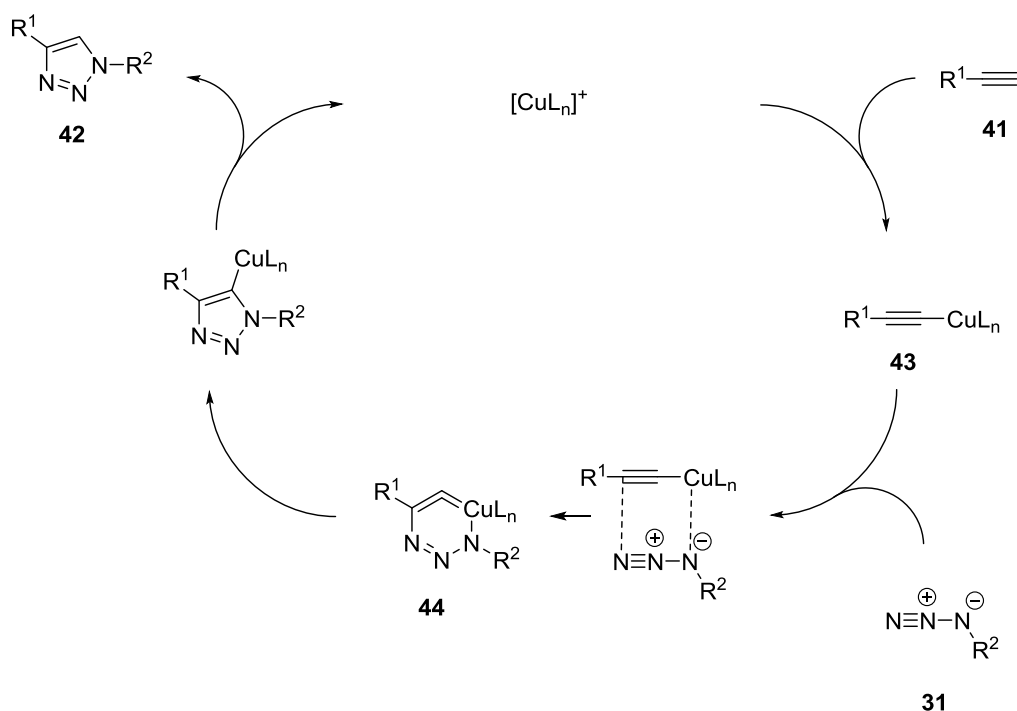
Das Iodazid-Reagenz liegt nach der Reaktion als Azid beladenes Polymer **39** vor (Schema 13). Im ersten Schritt wird eine Lösung aus NaI in Wasser durch den Reaktor geleitet; dieses führt zu einem Ionenaustausch des Azids gegen ein Iodid. Anschließend erfolgt die Oxidation zum Bisacetoxyiodat(I)-Komplex mit Diacetoxyiodbenzol. Zum Schluss wurde eine Lösung aus Trimehtylsilylazid in Dichlormethan durch den Reaktor gepumpt, nach anschließendem Waschen mit Dichlormethan wurde das aktive Polymer **35** erhalten. Die protonierte Form von PS-DBU könnte durch Behandlung mit einer 1M Lösung von DBU im Durchfluss wieder zum PS-DBU regeneriert werden. Beide regenerierten Reagenzien konnten mehrfach wiederverwendet werden, ohne dass eine Reaktivitätsabnahme beobachtet wurde.



Schema 13: Regeneration vom Polymer **5** und **8**; a) 1. NaI (6 eq), H₂O, 0.2 mL min⁻¹ 2. PhI(OAc)₂ (1.5 eq), CH₂Cl₂, 0.06 mL min⁻¹ 3. TMSN₃ (2.6 Äq), CH₂Cl₂ 0.1 mL min⁻¹; b) 1 M DBU (5 Äq), CH₂Cl₂, RT, 0.5 mL min⁻¹.

4.5.2 Kupfer-katalysierte HUISGEN- Cycloaddition (CuAAC)

Die Kupfer-katalysierte HUISGEN- Cycloaddition (CuAAC) ist eine allgemeine und nützliche Methode zur Synthese von 1,4-disubstituierten-1,2,3-Triazolen **42** und basiert auf der 1,3-dipolaren Cycloaddition von Alkinen **41** und Aziden **31**.⁴⁷ Die 1,3-dipolare Cycloaddition entwickelte sich zu einem wichtigen Reaktionstyp und hat auch in der Synthese von biologischen verwendeten Materialien Verwendung gefunden.⁴⁸



Schema 14: Kupfer-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition nach HUISGEN/SHAPLESS.

⁴⁷ M. Meldal, Torme, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015.

⁴⁸ R. J. Pieters, Rijkers, Dirk T. S., Liskamp, Rob M. J. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26*, 1181–1190.

Durch die Verwendung von Kupferreagenzien ist es möglich, die 1,3-dipolare Cycloaddition unter milden Bedingungen in Verbindung mit verbesserten Regioselektivitäten durchzuführen (Schema 14).⁴⁹ Die Kupferspezies reagiert hierbei anfänglich mit dem Alkin **41** und bildet ein terminales Kupferacetylid **43**. Danach koordiniert **43** an das Azid **31**, welches als 1,3-Dipol wirkt. Die Cycloaddition erfolgt über einen 6-gliedrigen Übergangszustand, welcher zum Kupferintermediat **44** führt. Nach Protonierung bildet sich das 1,4- substituierte Triazol **42** aus.

Neben Kupfer(I)-Reagenzien ist auch elementares Kupfer (0), wie Kupferdraht⁵⁰ oder Kupfer auf Aktivkohle⁵¹, als Katalysator für die CuAAC bekannt. BOGDAN et al. kombinierte diese Methode mit der Durchfluschemie, indem er einen konventionell heizbaren Kapillarreaktor aus Kupfer verwendete.⁵² Daraufhin wurde in unserem Arbeitskreis erfolgreich die Durchführung der CuAAC mit Hilfe von Kupferdraht und induktivem Heizen in einem Durchflusssystem realisiert.⁵³ Ein wesentlicher Vorteil dieser Methode ist, dass das Kupfer durch das induktive Feld direkt erwärmt wird, was zu einer höheren Reaktivität als bei konventionellem Heizen führt. Mit dieser Methode soll nun auch die Kupfer-katalysierte HUISGEN-Cycloaddition mit Vinylaziden untersucht werden, da diese Reaktion noch nicht in der Literatur bekannt ist.

Es wurde eine Reihe von Experimenten durchgeführt, um die optimalen Bedingungen der Triazolbildung zu finden. Hierfür wurde ein Festbettreaktor aus Glas mit Kupfer gefüllt und induktiv erwärmt (Tabelle 16). Die Temperaturmessung erfolgte auf der Reaktoroberfläche mit einem IR-Pyrometer. Als Testsubstrate wurde 2 - (1-Aza) naphthalin (**34b**) und Phenylacetylen (**41a**) verwendet. Als beste Kupferquelle haben sich Kupferspäne gezeigt, da hier auf Grund der größeren Oberfläche ein vollständiger Umsatz erreicht werden konnte. Höhere Durchflussgeschwindigkeiten (>0.05 mL min⁻¹) führten zu niedrigeren Umsätzen und bei höhere Temperaturen (>80°C) konnte der Zerfall des Startmaterials beobachtet werden. In DMF konnten im Vergleich zu anderen Lösemittel die besten Ergebnisse erreicht werden. Die Zugabe von Base, wie DIPEA, oder CuSO₄, um die Menge an aktiver Kupferspezies zu erhöhen, brachte keine Vorteile in der Reaktionsausbeute.

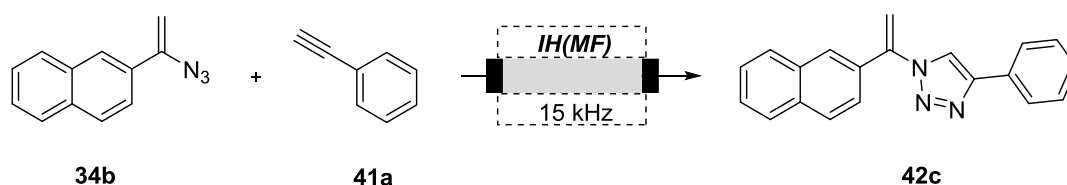
⁴⁹ H. C. Kolb, Finn, M. G., Sharpless, K. Barry. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056–2075.

⁵⁰ Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., Sharpless, K. B. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708–2711.

⁵¹ Lipshutz, B. H., Taft, B. R. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8415–8418.

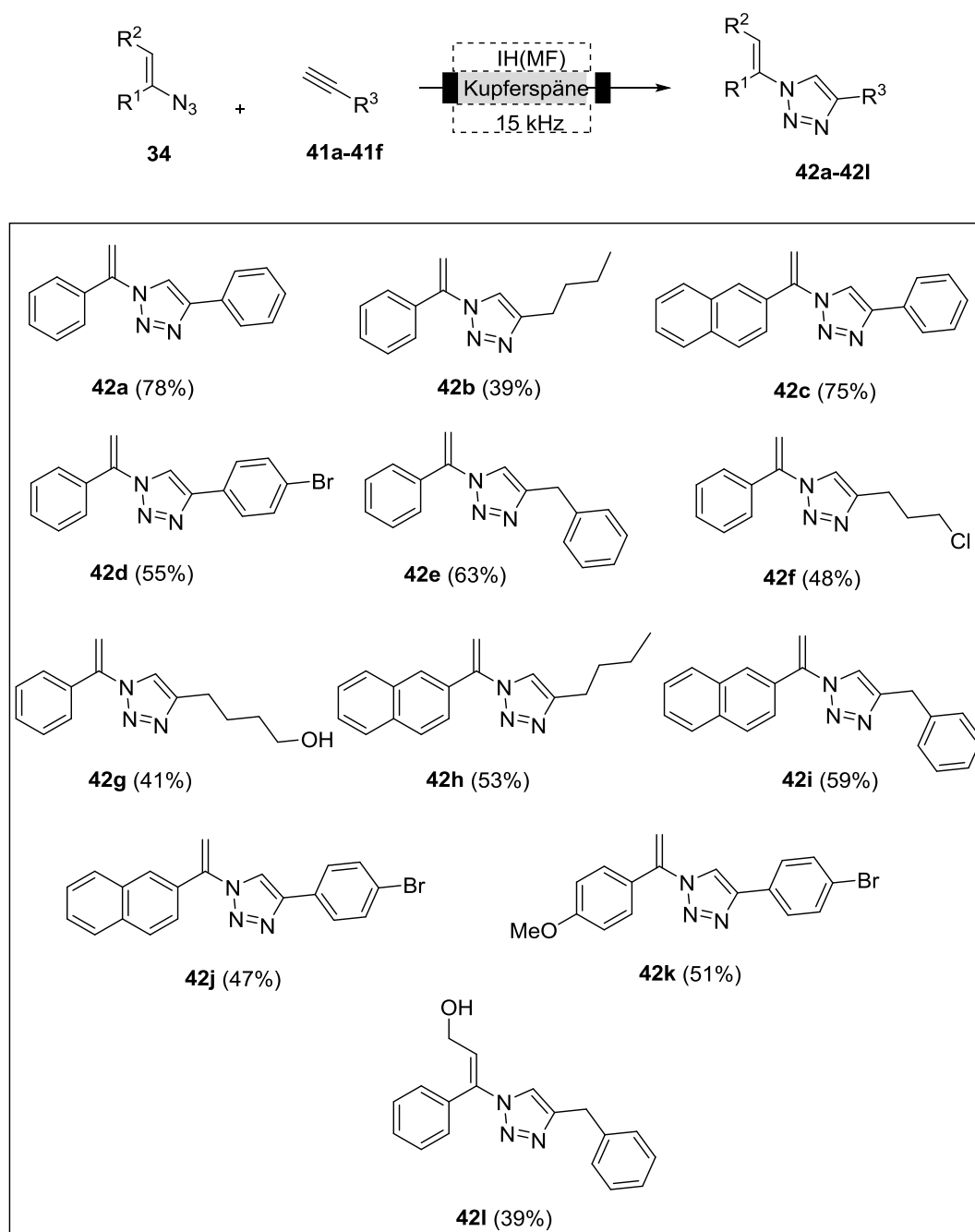
⁵² A. R. Bogdan, N. W. Sach. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 849–854.

⁵³ S. Ceylan, T. Klande, C. Vogt, C. Friese, A. Kirschning. *Synlett* **2010**, 2009–2013.

Tabelle 17: Optimierung des Kupfer-vermittelten HUISGEN-Typs: Cycloaddition in einem induktiv beheizten Durchflussreaktor.

Eintrag	Katalysator	Lösemittel	Flussrate [mL min ⁻¹]	T [°C]	Ausbeute 42c
1	Kupferdraht	DMF	0.04	70	32%
2	Kupferspäne	DMF	0.04	80	72%
3	Kupferspäne	DMF	0.07	80	44%
4	Kupferspäne	DMF	0.04	100	23%
5	Kupferspäne	DMF	0.04	110	10%
6	Kupferspäne	Aceton	0.04	80	59%
7	Kupferspäne	Dioxan	0.04	80	55%
8	Kupferspäne / 0.2 eq. CuSO ₄	DMF : H ₂ O / 1:1	0.04	80	58%
9	Kupferspäne / 1 eq. DIPEA	DMF	0.04	80	68%

Mit diesen optimierten Reaktionsbedingungen konnten einige Alkyl- und Aryl-substituierte Triazole dargestellt werden. Die Ausbeuten waren von moderat bis gut. Arylsubstituierte Alkine zeigten hierbei die besten Ergebnisse. Auch die Umsetzung von terminalen Alkylsubstituierten Alkinen war erfolgreich. In allen Umsetzungen konnte das Vinylazid nicht reisoliert werden, unter den Reaktionsbedingungen kommt es zum Teil auch zur Zersetzung des Vinylazids. Hier ist die Reaktion abhängig von der thermischen Stabilität der Vinylazide.



Schema 15: Synthese von Triazolen durch die Verwendung induktiv beheizter Kupferspäne in einem Durchflussreaktor; Bedingungen: : Kartuschenreaktor (l= 120 mm, ID= 8.5 mm, Glas, gefüllt mit Kupferspänen (12 g), 70°C *IH(MF)* (15kHz), Vinylazid **34** (0.3 mmol) und Alken **41** (0.45 mmol) in DMF (0.5mL), $v= 0.04 \text{ mL min}^{-1}$.

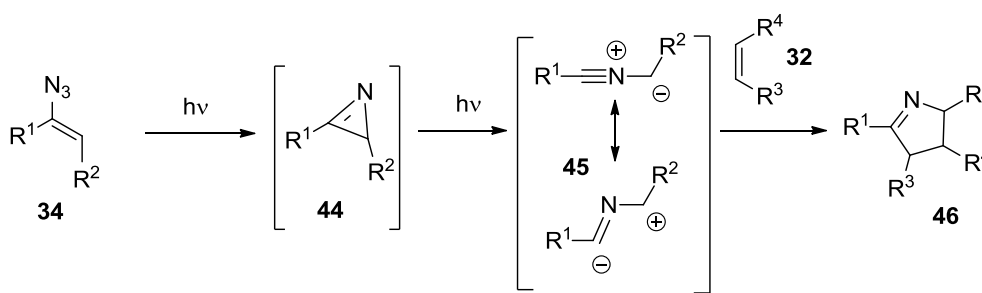
Generell wäre eine andere Synthesesequenz auch denkbar, das heißt nach der Iodazidierung könnte vor der Eliminierung die Cycloaddition durchgeführt werden. Jedoch hat es sich gezeigt, dass die Cycloaddition nicht in Dichlormethan funktioniert und generell die Ausbeuten mit dem Iodazid schlechter sind.

Zusammenfassend erlaubt diese Methode die Darstellung von Vinylaziden ausgehend von Alkenen in einem Zweistufenprozess. Durch den Einsatz der polymergebundenen Reagenzien ist eine einfache

und sichere Synthesedurchführung ohne Verwendung von gefährlichem und explosivem Iodazid möglich. Die anschließende kupfervermittelte Cycloaddition ist unter induktiven Bedingungen bei Verwendung von elementarem Kupfer durchführbar. Die Verwendung von festphasengebundenen Reagenzien erleichtert die Aufarbeitung der Reaktionslösung, da keine überschüssigen Reagenzien entfernt werden müssen und erlaubt eine einfache Regenerierung der Reagenzien unter Durchflussbedingungen.

4.5.3 Photochemische und thermische Synthese von 2*H*-Azirinen im Durchfluss

Eine weitere Anwendung für die Vinylazide ist die Synthese von 2*H*-Azirinen **44**. Hierbei erfolgt nach Stickstoffabspaltung über ein Vinylnitren die Bildung des 3-Rings. Diese Reaktion kann sowohl unter thermischer als auch unter photochemischer Induzierung stattfinden. Die 2*H*-Azirine lassen sich unter photochemischen Bedingungen zum Nitrilylid **45** öffnen, welche als 1,3 Dipole reagieren können.



Schema 16: Darstellung von 2*H*-Azirinen **X** ausgehend von Vinylaziden, Ringöffnung zu Nitrilyliden und deren Anwendung in 1,3-dipolaren Reaktionen.

Im Folgenden wurde die Synthese in einem Durchflusssystem sowohl unter thermischen als auch unter photochemischen Bedingungen durchgeführt und beide Verfahren miteinander verglichen (Abbildung 27). Die thermische Reaktion erfolgte durch induktives Heizen (15 kHz). Es wurde ein Kapillarreaktor (ID= 1.0 mm, V= 1.0 mL) aus Edelstahl verwendet. Um eine ausreichende Erwärmung zu erreichen wurde der Reaktor auf einen zylindrischen Stahlkern aufgewickelt. Ein Rückdruckventil (250 psi) erlaubte Temperaturen über den Siedepunkt des Lösemittels. Der Photoreaktor bestand aus einem FEP-Schlauch (Ø= 0.75 mm, V= 3.0 mL) und einer Mitteldruck-Quecksilberlampe (type TQ 150, λ= 190–600 nm).

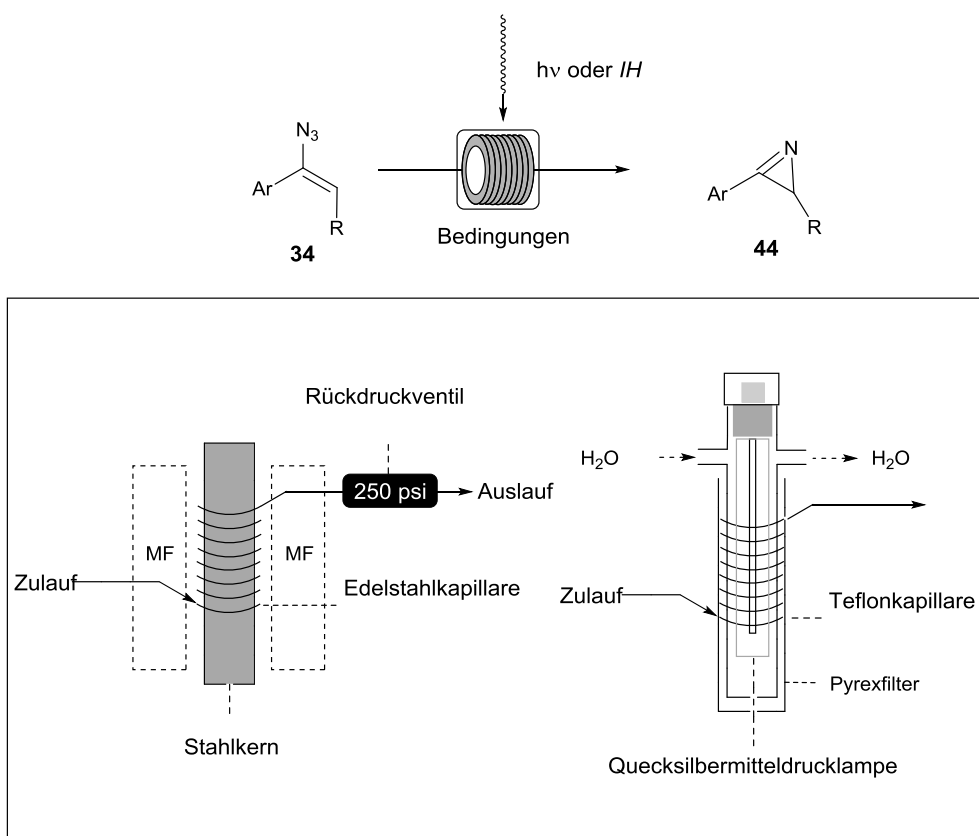
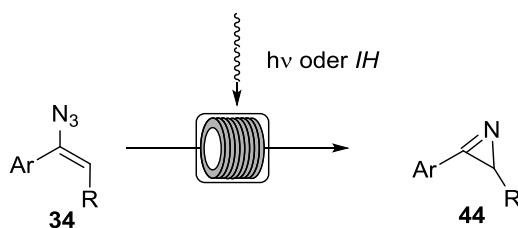
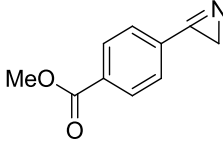
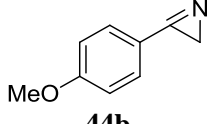
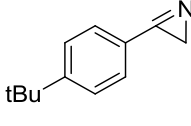
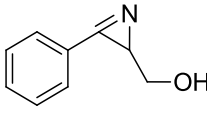


Abbildung 27: Schematische Aufbau der Durchflusssysteme zur Synthese von 2H-Azirin **44** unter induktivem Heizen (links) und unter photochemischen Bedingungen (rechts).

Generell war es möglich, sowohl unter thermischen als auch unter photochemischen Bedingungen die 2H-Azirine zu erhalten. Unter thermischen Bedingungen war es möglich, bei 190°C nach 1 min Verweilzeit in Dichlormethan einen vollständigen Umsatz zu erreichen (Tabelle 18). Die isolierten Ausbeuten lagen in den meisten Fällen über 70%. Jedoch konnten bei höheren Temperaturen oder kleineren Durchflussraten Zersetzungsprodukte beobachtet werden, sodass nur ein kleines Reaktionsfenster gegeben ist. Die photochemische Umsetzung benötigte zwar längere Reaktionszeiten, jedoch waren die Ausbeuten besser und die Reinheit der Produkte höher. Besonders bei thermisch empfindlichen Produkten, wie dem Alkohol **44g**, führt die photochemische Reaktion zu besseren Ausbeuten. Weiterhin ist der Aufbau des Photoreaktors technisch einfacher, da die Notwendigkeit eines Rückdruckventils entfällt.

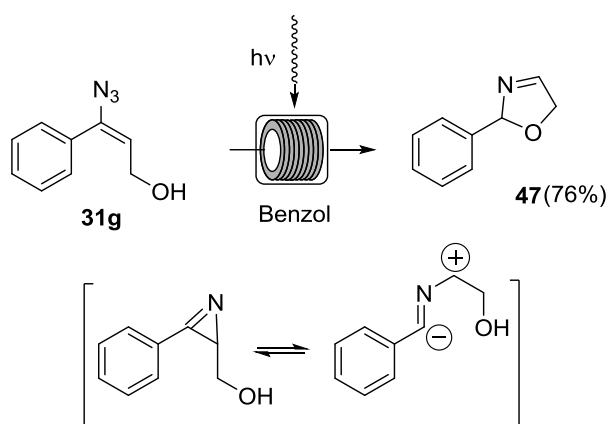
Tabelle 18: Kontinuierliche Synthese von 2H-Azirine **44** unter induktivem Heizen und photochemischen Bedingungen.

Eintrag	Produkt	Bedingungen ^b		Ausbeute ^c	
		<i>Hv</i>	<i>hν</i>	<i>IH</i>	<i>IH</i>
1	 44a	Toluol, 10 min, RT	97%	CH ₂ Cl ₂ , 1 min, 190°C	82%
2	 44b	Toluol, 10 min, RT	90%	CH ₂ Cl ₂ , 1 min, 190°C	79%
3	 44d	Toluol, 10 min RT	92%	CH ₂ Cl ₂ , 1 min, 190°C	72%
4	 44g	Toluol, 10 min RT	95%	CH ₂ Cl ₂ , 1 min, 190°C	42% ^d

^a induktives Heizen Durchflussbedingungen: CH₂Cl₂, 1 min (Verweilzeit), 190 °C; ^b Photochemische Durchflussbedingungen: Toluol, 10 min (Verweilzeit), RT; ^c isolierte Ausbeute; ^d Zersetzung unter den verwendeten Reaktionsbedingungen.

Wird nun die Bestrahlungszeit im Photoreaktor verlängert, kommt es zur *in-situ* Bildung von Nitrilyliden. Im Fall des Alkohols **44** erfolgt dann ein intramolekulares Abfangen des Yilds durch die nucleophile Hydroxylgruppe. Das gebildete 2,5- Dihydrooxazol **47** konnte in einer Ausbeute von 76% erhalten werden. Die besten Ergebnisse konnten in Benzol mit einer Reaktionskonzentration von $c = 0.01$ M und einer Verweilzeit von 4 h erreicht werden (Schema 17). Höhere Konzentrationen führten zu niedrigeren Ausbeuten.

Die Verwendung von Nitrilyden nach Photoaktivierung von Vinylaziden für die [3+2]-Cycloaddition wurde von CLUDIUS-BRANDT ausführlich untersucht.⁵⁴



Schema 17: Darstellung von 2,5-Dihydrooxazol **47** unter Durchflussbedingungen, Bedingungen: $c = 0.01\text{M}$, $v = 0.02\text{ mL min}^{-1}$

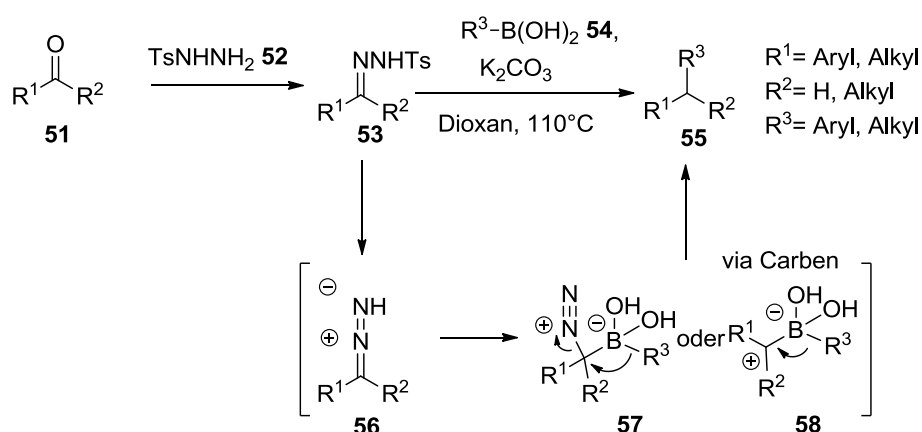
⁵⁴ S. Cludius-Brandt, L. Kupracz, A. Kirschning. *Beilstein J Org Chem* **2013**, 9, 1745–1750.

4.6 C,C-Kupplungsreaktionen auf Basis von Tosylhydrazonen

Reaktionen, die zur Bildung neuer C,C-Verknüpfungen führen, gehören zu den wichtigsten Reaktionen in der organischen Synthesechemie, da sie eine größere Diversität im Produkt erlauben. Hier besitzen besonders Kreuzkupplungsreaktionen unter metallorganischer Katalyse eine entscheidende Rolle. Die meisten Katalysatoren basieren hierbei auf Palladium, Platin, Nickel oder Kupfer.

BARLUENGA *et al.* entwickelten eine unter basischen Bedingungen metallfreie C,C-Kreuzkupplung zwischen Tosylhydrazonen und Boronsäuren.⁵⁵ Ausgehend von Aldehyden oder Ketonen ergibt sich hieraus ein sehr nützlicher neuer Zugang zu Arylierungsprodukten, welche ausgehend von Carbonylverbindungen sonst nur über längere Syntheserouten darstellbar sind.⁵⁶

Tosylhydrazone **53** reagieren normalerweise unter basischen Bedingungen und Erwärmung zur Bildung der entsprechenden Diazoverbindung. Diese können dann über eine Carben-Zwischenstufe in einer Eliminierung oder Dimerisierungsreaktion weiterreagieren, welche als BAMFORD-STEVENSON-Reaktion bekannt ist.⁵⁷ In Gegenwart einer Arylboronsäure **54** kann jedoch eine reduktive Arylierung stattfinden. BARLUENGA schlägt hierfür zwei mögliche Reaktionsmechanismen vor. Im ersten Schritt wird unter basischen Bedingungen die Bildung der Diazoverbindung **56** vermutet. Ausgehend davon bildet sich über einen assoziativen Weg das Boronat **57**. Alternativ wäre ein dissoziativer Mechanismus denkbar, bei dem sich zuerst das Carben bildet und dieses danach mit der Boronsäure zum Zwitterion **58** weiterreagiert. In beiden Fällen führt eine Arylwanderung zu einer Alkylboronsäure, welche über eine Protodeborierung zum Produkt **55** hydrolysiert wird.



Schema 18: Reduktive Kupplung von Tosylhydrazonen **53** mit Boronsäuren **54** nach BARLUENGA *et al.* und der vermutete Mechanismus.⁴⁹

⁵⁵ J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, F. Aznar, C. Valdés. *Nature Chem* **2009**, *1*, 494–499.

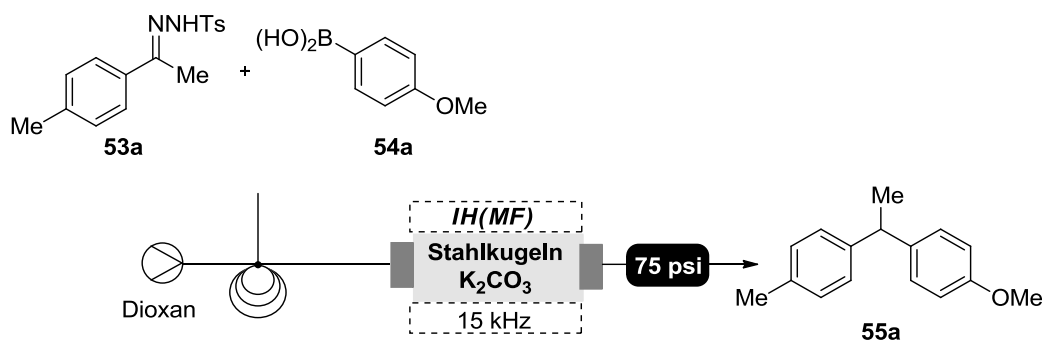
⁵⁶ J. Barluenga, G. Lonzi, L. Riesgo, M. Tomás, L. A. López. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18138–18141.

⁵⁷ W. R. Bamford, T. S. Stevens. *J. Chem. Soc.* **1952**, 4675.

In früheren Arbeiten des Arbeitskreises KIRSCHNING konnte eine Reihe von verschiedenen Tosylhydrazonen synthetisiert und die Umsetzung mit verschiedenen Boronsäuren verwirklicht werden.⁵⁸ Hierbei wurde die generelle Verwendbarkeit dieser Reaktion im Rahmen der Wirkstoffforschung untersucht.

Darauf aufbauend sollte nun ein Durchflusssyntheseprotokoll für diese Reaktion erarbeitet werden. Hierfür wurde ein Durchflusssystem mit einem Festbettreaktor (l= 120 mm, ID= 9 mm, PEEK) verwendet, welcher mit Stahlkugeln ($\varnothing= 0.8$ mm) und K_2CO_3 (4 w%) gefüllt war. Das Heizen erfolgte unter induktiven Bedingungen [IH(MF) (15 kHz)]. Es zeigte sich, dass die idealen Reaktionsbedingungen von der thermischen Stabilität der Tosylhydrazone **53** abhängig sind und so bei Reaktionstemperaturen über 120°C Zerfallsprodukte auftreten, sodass die isolierten Ausbeuten von Produkt **55** abnehmen (Tabelle 19, Eintrag 7-8).

Tabelle 19: Optimierung der BARLUENGA-Reaktion unter induktivem Heizen in einem Durchflusssystem.



Eintrag	Durchflussrate [mL min ⁻¹]	Verweilzeit [min]	T [°C]	Ausbeute ^a
1	0.5	6.6	100	28% ^b
2	0.2	16.5	100	59% ^b
3	0.1	33	100	74%
4	0.05	66	100	85%
5	0.1	33	80	5% ^b
6	0.1	33	120	91%
7	0.1	33	140	85%
8	0.1	33	160	77% ^c
9 ^d	-	120	110	93%

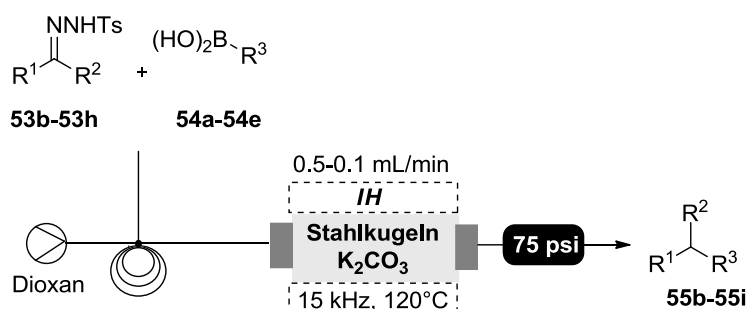
Reaktionsbedingungen: Kartuschenreaktor (l= 120 mm, ID= 9 mm, PEEK) befüllt mit Stahlkugeln (0.8 mm, ~28 g) und K_2CO_3 (1 g), Reaktorvolumen= 3.3 mL, *N*-Tosylhydrazone **3** (0.2 mmol) und Boronsäure **4** (0.3

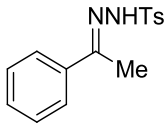
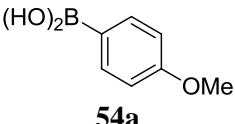
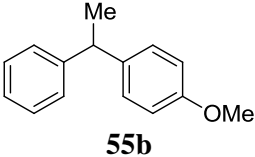
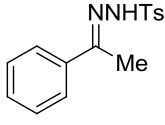
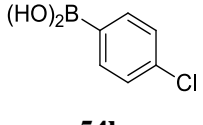
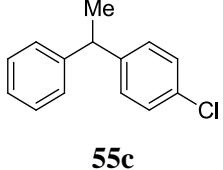
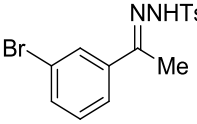
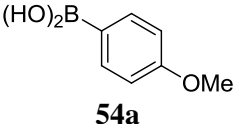
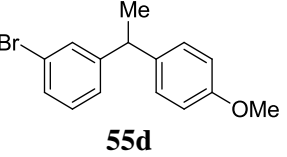
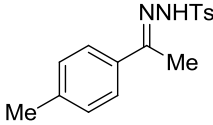
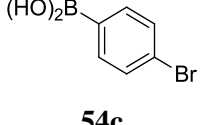
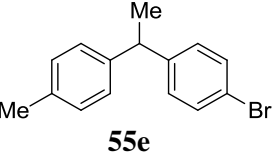
⁵⁸ L. Kupracz, Masterarbeit, " *Biologisch relevante Wirkstoffe durch neue C,C-Verknüpfungsreaktionen auf Basis von Tosylhydrazonen*, 2010, Leibniz Universität Hannover.

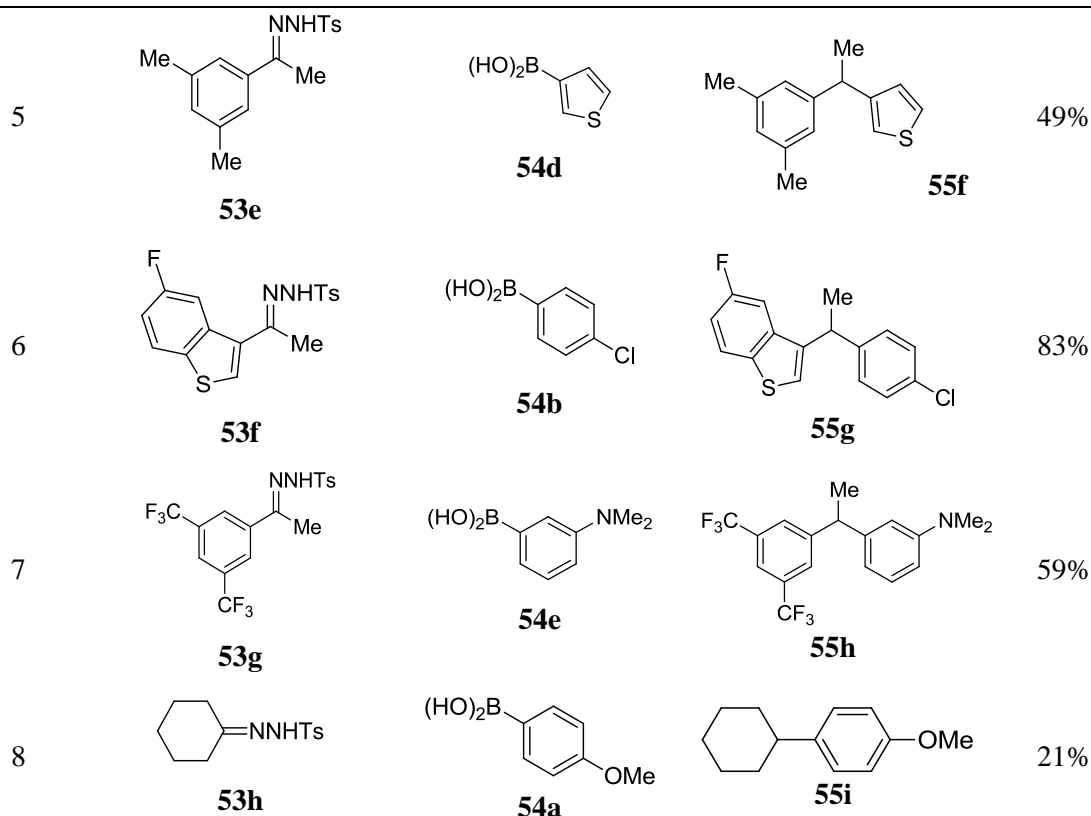
mmol) in Dioxan (2 mL); ^a isolierte Ausbeute; ^b vollständiger Umsatz nach LC-MS; ^c Zersetzung des *N*-Tosylhydrazons **53** nach LC-MS; ^d Kolbenbedingungen im Ölbad: *N*-Tosylhydrazon **53** (0.2 mmol) und Boronsäure **54** (0.3 mmol) in Dioxan (2 mL), 120 min.

Bei niedrigen Temperaturen oder kürzeren Verweilzeiten war die Umsetzung nicht vollständig (Tabelle 19, Eintrag 1-5). Im Vergleich zum Batchexperiment (Tabelle 19, Eintrag 9) und BARLUENGA's Arbeiten konnten bei kürzeren Verweilzeiten vergleichbare Ausbeuten erreicht werden. Unter den optimierten Bedingungen wurde eine kleine Bibliothek an Arylprodukten **55** synthetisiert. Der vollständige Umsatz wurde mittels Dünnschichtchromatographie überprüft. Nach beendeter Reaktion wurde nur das Lösemittel destillativ entfernt, sowie das Produkt gegebenenfalls chromatographisch gereinigt.

Tabelle 20: BARLUENGA-Reaktion von *N*-Tosylketohydrazonen **53** unter induktivem Heizen in einem Durchflusssystem.

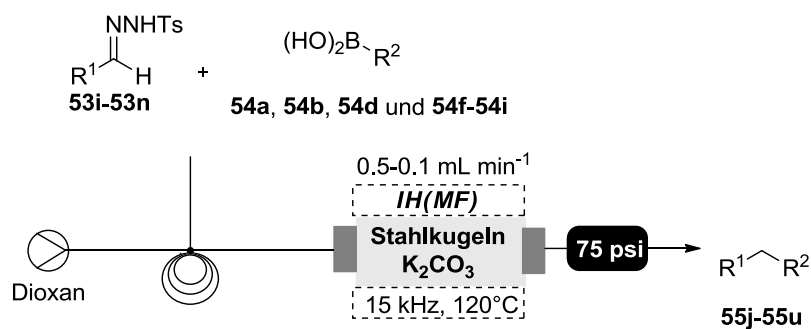


Eintrag	Tosylhydrazone	Boronsäure	Produkt	Ausbeute ^a
1	 53b	 54a	 55b	84%
2	 53b	 54b	 55c	78%
3	 53c	 54a	 55d	80%
4	 53d	 54c	 55e	85%

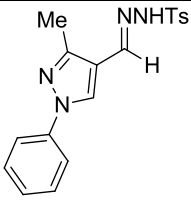
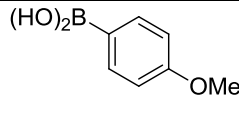
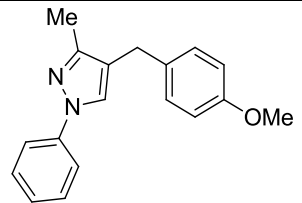
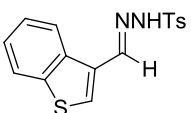
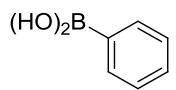
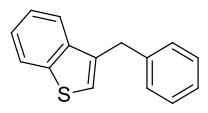
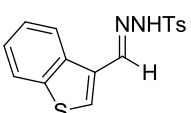
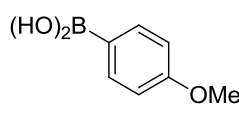
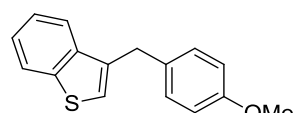
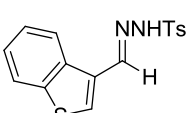
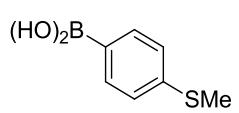
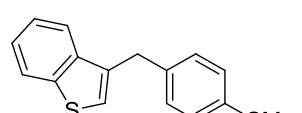
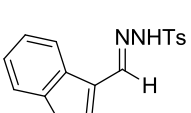
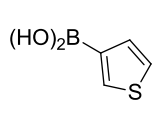
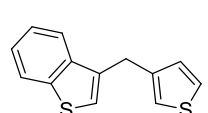
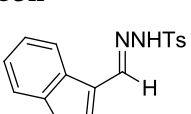
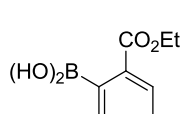
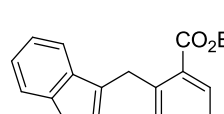


Reaktionsbedingungen: Kartuschenreaktor (l= 120 mm, ID= 9 mm, PEEK) befüllt mit Stahlkugeln (0.8 mm, ~28 g) und K_2CO_3 (1 g), Reaktorvolumen= 3.3 mL, N-Tosylhydrazon **53** (0.2 mmol) und Boronsäure **54** (0.3 mmol) in Dioxan (2 mL); ^a isolierte Ausbeute.

Die Umsetzung von Aldehyd-N-hydrazonen **53** konnte auch erfolgreich durchgeführt werden. (Tabelle 21) Hierbei ist es gelungen unterschiedliche substituierte Aromaten zu verwenden. Besonders die Reaktion mit Benzo[*b*]thiophentosylhydrazon (**53n**) ergab mit unterschiedlichen Boronsäuren sehr gute Ausbeuten

Tabelle 21: BARLUENGA-Reaktion von Aldehyd-*N*-hydrazonen **53** unter induktivem Heizen in einem Durchflusssystem.

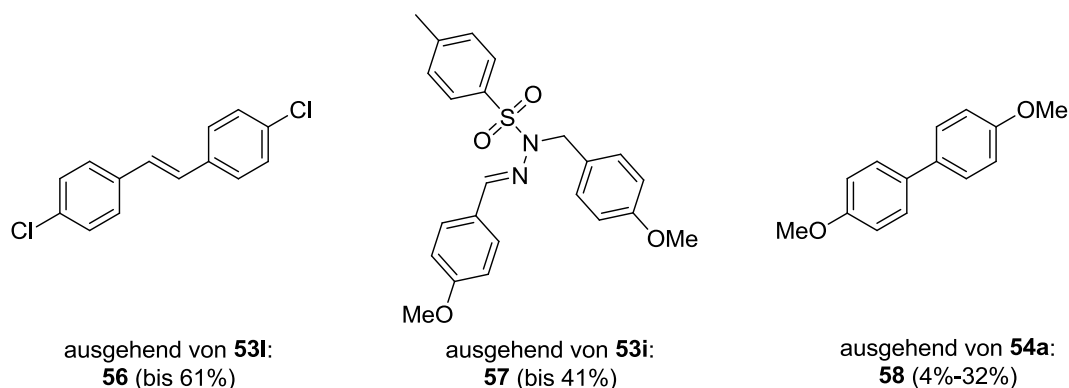
Eintrag	Tosylhydrazone	Boronsäure	Produkt	Ausbeute ^a
1	 53i	 54f	 55j	69%
2	 53i	 54a	 55k	70%
3	 53j	 54a	 55l	87%
4	 53k	 54a	 55m	72%
5	 53k	 54b	 55n	73%
6	 53l	 54d	 55o	55%

7	 <p>53m</p>	 <p>54a</p>	 <p>55p</p>	80%
8	 <p>53n</p>	 <p>54g</p>	 <p>55q</p>	93%
10	 <p>53n</p>	 <p>54a</p>	 <p>55r</p>	95%
11	 <p>53n</p>	 <p>54h</p>	 <p>55s</p>	86%
12	 <p>53n</p>	 <p>54d</p>	 <p>55t</p>	58%
13	 <p>53n</p>	 <p>54i</p>	 <p>55u</p>	62%

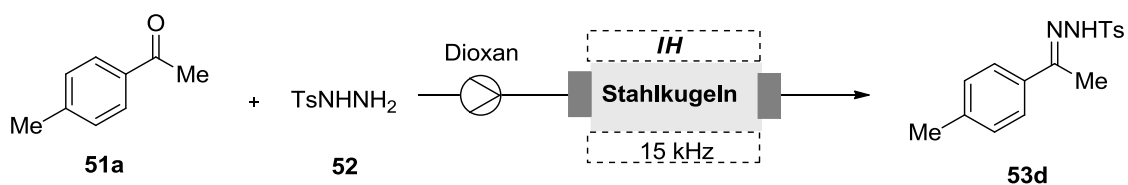
Reaktionsbedingungen: Kartuschenreaktor (l= 120 mm, ID= 9 mm, PEEK) befüllt mit Stahlkugeln (0.8 mm ~28 g) und K_2CO_3 (1 g), Reaktorvolumen= 3.3 mL, *N*-Tosylhydrazon **53** (0.2 mmol) und Boronsäure **54** (0.3 mmol) in Dioxan (2 mL); ^a isolierte Ausbeute.

Die Ausbeuten hängen stark von der Stabilität der Tosylhydrazone und deren Carbenzwischenstufe ab, sodass bei Verwendung von weniger reaktiven Boronsäuren mehrere Nebenprodukte über Dünnschichtchromatographie und LC-MS detektiert werden konnten. Einige Nebenprodukte wurden isoliert und über NMR-Experimente aufgeklärt (Abbildung 28). Das Dimer **56** resultiert vermutlich aus der Reaktion des Carbenintermediats, welches sich aus dem Tosylhydrazon **53i** bildete. Alternativ kann das Carben direkt in die *N-H*-Bindung insertieren und das *N*-alkylierte Hydrazon **57i** bilden.⁵⁹ Ein drittes Nebenprodukt, ergibt sich aus der Homokupplung der Boronsäure **54a** bei denen sich Biarylsysteme **58a** bilden.

⁵⁹ Fulton, J. Robin, V. K. Aggarwal, J. de Vicente. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005, 1479–1492.


Abbildung 28: Isolierte Nebenprodukte unter nicht optimierten Reaktionsbedingungen.

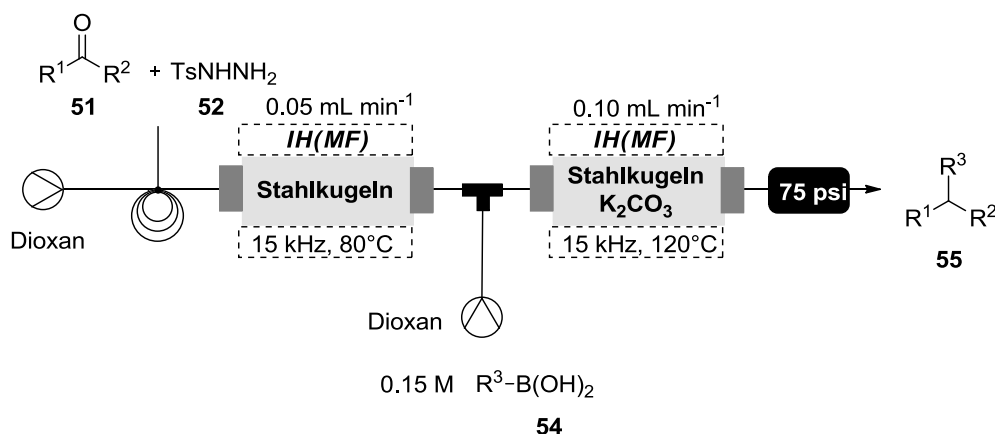
Um eine Mehrstufensynthese zu realisieren, wurde die Hydrazonbildung unter Durchflussbedingungen in einem Festbettreaktor bei induktivem Heizen untersucht. (Tabelle 22)

Tabelle 22: Synthese von Tosylhydrazon **53a** unter Durchflussbedingungen.


Eintrag	Flussrate [mL min ⁻¹]	Verweilzeit [min]	T [°C]	Ausbeute ^a
1	0.2	15	80	92%
2	0.1	30	80	93%
3	0.05	60	80	92%

^aBasierend auf ein Reaktorvolumen von 3 mL ;^b isolierte Ausbeute.

Die Reaktion verlief für das 4-Methylacetophenonhydrazon (**53a**) in Dioxan mit vollem Umsatz. Die Verweilzeit betrug 15 min, damit ergab sich eine Flussrate von 0.2 mL min⁻¹. Auch bei niedrigeren Flussraten, welche auf den zweiten Prozess abgestimmt waren, konnten gleiche Ausbeuten erzielt werden, ohne dass Nebenprodukte entstanden. Somit sollte es möglich sein einen zweistufigen Prozess zu etablieren da die Tosylhydrazonbildung nicht zeitbestimmend auf die Gesamtreaktion ist.

Tabelle 23: Zweistufige Durchflusssynthese von 1,1'-Diaryllalkane **55 a-g** ausgehend vom Ketonen bzw. Aldehyden und Boronsäuren **54**.

Eintrag	Ketone/ Aldehyde	Produkt	Reaktions- zeit ^a	Aus- beute ^b	
1	 51a	 54a	 55a	150 min 21 h	87% 84%
2	 51b	 54a	 55s	150 min	88%
3	 51c	 54b	 55o	150 min	60%

^a basierend auf eine berechnete Gesamtverweilzeit von 93 min; ^b isolierte Ausbeute.

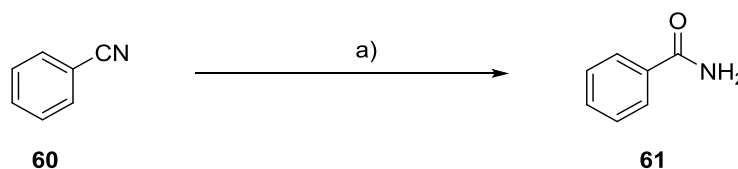
Mit den beiden optimierten Verfahren der einzelnen Reaktionen war es nun möglich, eine kontinuierliche Mehrstufensynthese zur Herstellung von 1,1'-Diaryllalkanen **55** ausgehend von Ketonen oder Aldehyden und Tosylhydrazid zu etablieren. Hierbei wurden die zwei induktiv erhitzten Reaktoren verbunden. Nach dem ersten Reaktor wurde über einen T-Mixer (1.0 mm) eine Lösung der Boronsäure in Dioxan zugemischt. Ausgehend vom Keton oder Aldehyd war es möglich mit sehr guten Gesamtausbeuten die 1,1'-Diaryllalkane **55** zu erhalten. Abschließend wurde die Reaktion in einem größeren Maßstab durchgeführt. Nach einer Reaktionszeit von 21 h konnte das Produkt ohne nennenswerte Unterschiede in der Ausbeute isoliert werden, dabei konnte **55a** in 10 g Maßstab synthetisiert werden.

4.7 Nanokatalyse

4.7.1 Rutheniumhydroxid-Nanopartikel vermittelte Synthese von Amiden aus Nitrilen

In der Literatur ist ein Verfahren zur Immobilisierung von Rutheniumhydroxid-Nanopartikeln auf kieselgelbeschichteten Eisenoxidnanopartikeln beschrieben.⁶⁰ Dieser in einem Eintopfverfahren synthetisierte Katalysator wurde bei der Umsetzung von Nitrilen zu Amiden unter neutralen wässrigen Bedingungen eingesetzt.

Aufbauend auf dieser Arbeit wurde MAGSILICA[®] als Trägermaterial für Rutheniumhydroxid-Nanopartikel untersucht. Hierfür wurde MAGSILICA[®] in Wasser suspendiert und unter starkem Rühren Ruthenium(III)chlorid zugegeben. Nach einer Stunde Rühren wurde langsam Ammoniumhydroxid-Lösung (25%) zugegeben bis der pH-Wert bei ca. 10 lag. Nach weiteren 24 h wurden die Nanopartikel mit Hilfe eines Magneten von der Lösung getrennt und mehrfach mit Wasser und Aceton gewaschen. Abschließend wurde der Katalysator bei 50°C im Hochvakuum getrocknet. Die Aktivität des Katalysators wurde in der Hydrolyse von Benzotrinitril (**60**) in Wasser untersucht. Es hat sich gezeigt, dass in der Mikrowelle nach einer Stunde Reaktionszeit ein vollständiger Umsatz zum Amid **61** erfolgte. Die Aufarbeitung geschieht durch magnetische Abtrennung des Katalysators. Das Produkt fiel beim Abkühlen der Reaktionslösung als farbloser Feststoff aus. Somit konnten die Ergebnisse aus der Literatur mit MAGSILICA[®] reproduziert werden. MAGSILICA[®] ist demnach ein geeignetes Trägermaterial für Nanokatalysatoren.



Schema 19: Auf MAGSILICA[®] immobilisierte Rutheniumhydroxid-Nanopartikel vermittelte Synthese von Amiden aus Nitrilen. Reaktionsbedingungen: a) MAGSILICA[®]@Ru(OH)_x, H₂O, 120°C, 30 min.

Mit diesen Ergebnissen sollte die Immobilisierung von Rutheniumhydroxid-Nanopartikeln auf Stahlkugeln etabliert werden. Hierfür musste zuerst die Stahloberfläche für die Anhaftung der Nanopartikel mit einer Silikatschicht präpariert werden. Eine Variante zur Abscheidung einer Kieselgelschicht auf einer Oberfläche stellt die Plasmabehandlung der Oberfläche mit Hexamethyldisiloxan (HMDSO) als zugeleiteter *Precursor* dar. Bei Anwesenheit von Sauerstoff kommt es zu Oxidationsprozessen, die zur Bildung von Silanolgruppen führen. Hierbei wird bei Atmosphärendruckplasma HMDSO verdampft und dem Plasmastrom zugesetzt. Diese Technologie wurde von LENA MÖLLER zur Funktionalisierung von Titanoberflächen verwendet.⁶¹ Es wurde eine

⁶⁰ Baig, R B Nasir, R. S. Varma. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6220–6222.

⁶¹ L. Möller, Dissertation, “ *Funktionalisierung von Oberflächen und Hyaluronsäure-basierte Hydrogele für die Anwendung in der regenerativen Medizin*, **2012**, Leibniz Universität Hannover.

statische Düse mit *Precursor*-Zustrom sowie N₂ als Trägergas verwendet. Formiergas (N₂/H₂ 90/10) diente als Ionisationsgas. Die Betriebsparameter sind in Tabelle 23 zu finden:

Tabelle 24: Parameter Plasma-Behandlung von Metalloberflächen

Parameter	
Frequenz	23 Hz
Stromstärke	11.1 A
Spannung	250 V
Puls-Pause-Verhältnis	100
Abstand Oberfläche-Plasmadüse	7 mm
Geschwindigkeit des Verfahrtsch	10 m min ⁻¹
Ionisationsgasstrom	3000 L h ⁻¹
Trägergasstrom	200 L h ⁻¹
<i>Precursor</i> -Strom	2 mL min ⁻¹

Die Plasmabehandlung der Stahlkugeln wurde in einem Zweihalskolben mit 10 mL Volumen durchgeführt, in dem die Stahlkugeln vorgelegt wurden. Der Kolben wurde in die Plasmaanlage eingespannt (Abbildung 23). Durch den Plasmastrahl kam es im Kolben zu einer Verwirbelung der Stahlkugeln, was zu einer gleichmäßige Beschichtung führte. Außerdem wurde der Kolben über einen Druckluftstrom von außen gekühlt, um die entstehende Wärme abzuleiten.

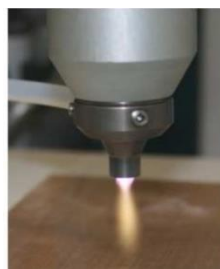
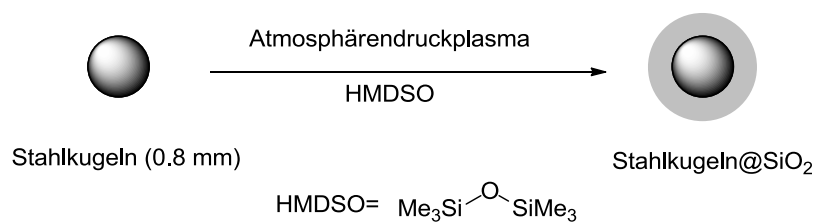


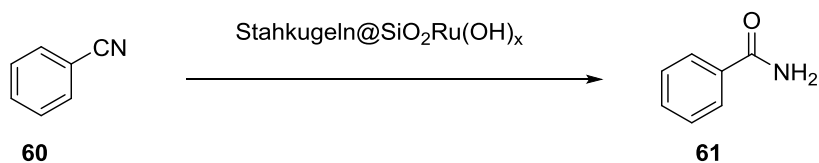
Abbildung 29: Atmosphärendruckplasmavermittelte Silikatisierung von Stahlkugeln (oben), statische Düse für einen Ionenstrom von 3000 L h⁻¹ mit *Precursor*-Zustrom (links unten), Reaktor für die Behandlung der Stahlkugeln mit Plasma (rechts unten).

Die Behandlung bestand aus 20 s Bestrahlung gefolgt von 10 s Pause. Diese Prozedur wurde 5-mal wiederholt.

Für die Beladung wurden die Stahlkugeln in Wasser gegeben und unter Rühren RuCl_3 hinzugegeben. Nach einer Stunde wurde langsam Ammoniumhydroxid-Lösung (25%) zugegeben bis der pH-Wert bei ca. 10 lag. Dabei konnte beobachtet werden, dass ein schwarzer Feststoff ausfiel. Hierbei handelt es sich vermutlich um die Rutheniumhydroxid-Nanopartikel. Es wurde bei Raumtemperatur für weitere 24 h gerührt, danach wurden die Stahlkugeln magnetisch abgetrennt und mehrfach mit Wasser und Aceton gewaschen.

Die hergestellten immobilisierten Rutheniumhydroxid-Nanopartikel wurden auf ihre Aktivität untersucht. Dazu wurden die Stahlkugeln mit Benzonitril in Wasser unter Mikrowellenbedingungen erwärmt. (Tabelle 25) Es hat sich gezeigt, dass die Stahlkugeln als immobilisierte Katalysatoren verwendet werden können. Eine Vergleichsprobe mit nicht-funktionalisierten Stahlkugeln zeigte keine Reaktion. Der Katalysator konnte mehrfach unter Batchbedingungen verwendet werden ohne dass eine Abnahme der Katalysatoraktivität zu beobachten war. Im nächsten Schritt wurde die Reaktion unter induktivem Heizen durchgeführt (*MF*). Auch hier konnte ein vollständiger Umsatz beobachtet werden.

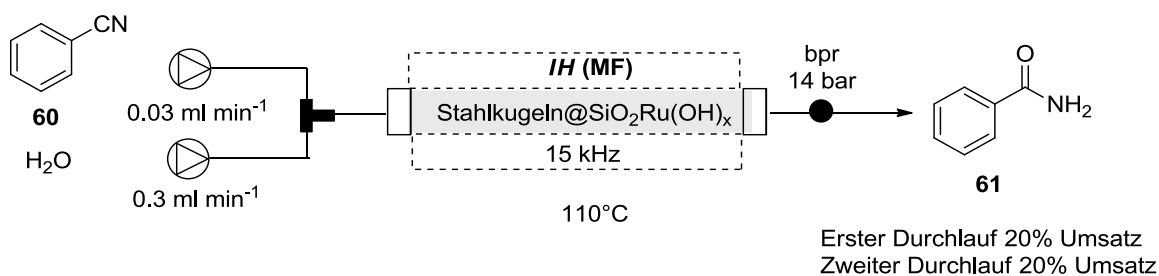
Tabelle 25: Rutheniumhydroxid-Nanopartikel vermittelte Hydratisierung von Nitrilen zu Amin.



Eintrag	Bedingung	Temperatur [°C]	Reaktionszeit [min]	Ausbeute
1	μw Erwärmung	130	15	33%
2	μw Erwärmung	130	30	98%
3	μw Erwärmung	130	30	98%
	nach 5 Durchgängen			
4	<i>IH (MF)</i>	110	30	96%

Reaktionsbedingungen: Benzonitril **60** (0.1 mmol) in Wasser (5 mL).

Abschließend sollte ein Durchflusssystem etabliert werden, um den Katalysator in einem kontinuierlichen Prozess zu verwenden und seine Leistungsfähigkeit zu untersuchen. Das Benzonitril wird hierbei über einen T-Mischer (0.25 mm) mit Wasser vereint. Da Benzonitril nicht in Wasser löslich ist, kann vorher keine homogene Lösung in Wasser hergestellt werden. Durch die Verwendung eines Mischers ist es möglich eine gleichmäßige Emulsion zu erzeugen, welche in den Reaktor eingeleitet werden kann. Im Reaktor wird die Reaktionslösung durch das Festbett und die Temperatur gut durchmischt.



Schema 20: Rutheniumhydroxid-Nanopartikel vermittelte Hydratisierung vom Nitril **60** zu Amid **61**.

Bei einer Reaktortemperatur von 110°C konnte ein Umsatz von 20% erreicht werden. (Schema 20) Hierbei wurde die Reaktionslösung noch warm aufgefangen um ein Auskristallisieren des Produktes im Reaktor zu verhindern. Dieses führt sonst zum Verstopfen des Reaktors und so zu einem Ausfall des Systems. Auch die Konzentration an Nitril, musste angepasst werden um ein Verstopfen des Reaktors zu verhindern. Um den Umsatz zu erhöhen, wurde versucht, die Reaktionstemperatur zu erhöhen. Jedoch konnte bei 150°C kein Umsatz beobachtet werden. Auch eine weitere Reaktion bei 110°C zeigte keine Aktivität des Katalysators. Es wird vermutet, dass bei höheren Temperaturen die Kieselgelschicht auf den induktiv erwärmten Stahlkugeln nicht stabil ist und durch den Reaktionsstrom abgespült wird. Nach dem Öffnen des Reaktors konnte ein weißer Feststoff am Ausgang des Reaktors beobachtet werden, welcher sowohl in Wasser als auch in organischen Lösemitteln nicht löslich war.

4.7.2 Gold-Nanopartikel vermittelte Oxidation mit Sauerstoff von Alkoholen

Die Oxidation von Alkoholen gehört zu den wichtigsten chemischen Reaktionen und ist besonders im industriellen Umfeld ein wichtiger Syntheseprozess.⁶² Die bekanntesten Oxidationsverfahren verwenden stöchiometrische Mengen an Oxidationsmittel, dazu gehören Chrom- oder hypervalente Iodreagenzien. Alternativ ist es möglich, katalytisch tetra-*n*-Butylammoniumper Ruthenat (TPAP)⁶³ oder stabile *N*-Oxylradikale (TEMPO)⁶⁴ in Anwesenheit von Cooxidantien zu verwenden. Die größten Nachteile sind hierbei die Kosten des katalytischen Systems, die Toxizität und die Abtrennung von Nebenprodukten. Die Verwendung von elementarem Sauerstoff als Oxidationsmittel kann eine preiswerte Alternative sein. Weiterhin ist Sauerstoff ungiftig und als einziges Nebenprodukt entsteht

⁶² V. Ley; A. Madin, B. M. Trost, I. Fleming, In: *Comprehensive Organic Synthesis*; vol 7, Pergamon Press, Oxford, **1991**, pp. 305–327.

⁶³ S. V. Ley; J. Norman, W. P. Griffith; S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 7, 639.

⁶⁴ a) R. A. Sheldon, I. W. C.E. Arends, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1051–1071; b) R. V. Stevens, K. T. Chapman, H. N. Weller, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2030–2032; c) M. Shibuya, M. Tomizawa, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4715–4718; d) A.-K. C. Schmidt, C. B. W. Stark, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 4164–4167.

Wasser. Die metallkatalytische Aktivierung von Sauerstoff für Oxidationsreaktionen ist bekannt.⁶⁵ Hier ist besonders die Verwendung von Nanopartikeln als Katalysatoren interessant. Gold-Nanopartikel können als heterogener Katalysator verwendet werden, besonders in der Oxidation von Alkoholen und Stickstoffverbindungen.⁶⁶ Ihre katalytische Aktivität ist stark abhängig von ihrer Größe und Form.⁶⁷ In unserem Arbeitskreis ist es gelungen Gold-Nanopartikel auf MAGSILICA[®] zu immobilisieren und diesen Katalysator in der Oxidation von verschiedenen Alkoholen mit Sauerstoff erfolgreich zu verwenden. Die Reaktion konnte unter Durchflussbedingungen und induktivem Heizen durchgeführt werden.⁶⁸

Die Immobilisierung erfolgte über ein *deposition-precipitation*-Verfahren.⁶⁹ Generell sind die Partikelgröße, die Größenverteilung und der Grad der Beladung abhängig von den Reaktionsbedingungen während der Herstellung. Wichtig sind der gewählte pH-Wert, die Konzentration, die Trägeroberfläche oder die Kalzinierungstemperatur für die Immobilisierung.⁷⁰ Die erzeugten Gold-Nanopartikel konnten abhängig von den gewählten Reaktionsbedingungen mit einer Größe von 2.5 nm bzw. 5.8 nm erzeugt werden. Die Beladung lag bei 0.60 Gew.-% bzw. 0.69 Gew.-%.

Dieses Protokoll sollte nun verwendet werden, um Gold-Nanopartikel auf Stahlkugeln zu immobilisieren und sie in der Oxidationsreaktion einzusetzen. Im ersten Schritt wurde auf den Stahlkugeln mit Hilfe eines Atmosphärendruckplasmas und HMDSO eine Kieselgelschicht und somit eine terminale Silanolgruppe generiert. Nach Umsetzung mit APTES sollte unter Ethanol-Abspaltung eine Amin-Funktionalisierung auf der Oberfläche erzeugt werden.⁷¹ Dazu wurden die Plasma-behandelten Stahlkugeln in Toluol vorgelegt, mit APTES versetzt und ohne Rühren 100 h refluxiert. Jedoch konnte die anschließende IR-Messung keine eindeutigen Banden für das Vorhandensein von Propylamino-Gruppen zeigen. Da aber dieses Herstellungsverfahren schon für Titanoberflächen etabliert worden ist, wurde davon ausgegangen, dass die Funktionalisierung erfolgreich war.

Im nächsten Schritt wurden die funktionalisierten Stahlkugeln in einer wässrigen H₂AuCl₄ mehrere Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. (Schema 21) Die verwendete Konzentration betrug

⁶⁵ Übersichtsartikel: a) M. Besson, P. Gallezot, *Catalysis Today* **2000**, *57*, 127–141; b) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, G.-J. ten Brink, A. Dijkman, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 774–781; c) T. Mallat, A. Baiker, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3037–3058; d) B.-Z. Zhan, A. Thompson, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2917–2935; e) M. J. Schultz, M. S. Sigman, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8227–8241; f) T. Matsumoto, M. Ueno, N. Wang, S. Kobayashi, *Chem.-Asian J.* **2008**, *3*, 196–214; g) C. Parmeggianni, F. Cardona, *Green Chem.* **2012**, *14*, 547–564.

⁶⁶ a) T. Amaya, T. Ito, T. Hirao, *Tet. Lett.* **2013**, *54*, 2409–2411; b) J. Mielby, S. Kegnæs, P. Fristrup, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 1037–1047; c) C. D. Pina, E. Falletta, M. Rossi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 350; d) A. Corma, H. Garcia, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2096–2126;

⁶⁷ M. Chen, W. Goodman, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1860.

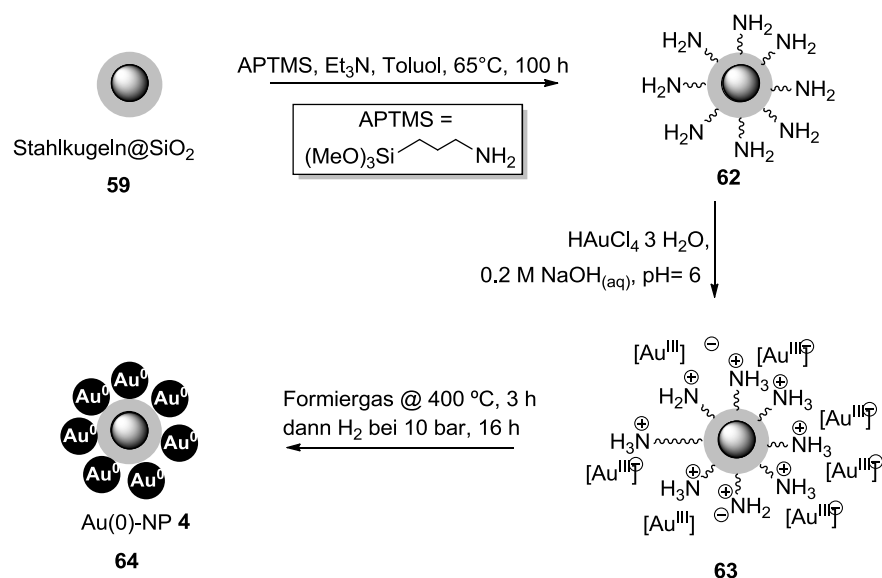
⁶⁸ S. Roy Chaudhuri, J. Hartwig, L. Kupracz, T. Kodanek, J. Wegner, A. Kirschning *Adv. Synth. Catal.* **2014**, akzeptiert.

⁶⁹ G. C. Bond, D. T. Thompson, *Catal. Rev. Sci. Eng.* **1999**, *41*, 319–388.

⁷⁰ N. Zheng, G. D. Stucky, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14278–14280.

⁷¹ M. Ortega-Muñoz, J. Lopez-Jaramillo, F. Hernandez-Mateo, F. Santoyo-Gonzalez. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2410–2420.

1.0 Gew.-%. Der pH-Wert wurde mit Hilfe von wässriger Natriumhydroxid-Lösung auf pH= 6 eingestellt. Unter diesen Bedingungen sollten die Aminogruppen positiv geladen sein und so zu einer besseren Koordination der negativen Goldkomplexionen ($[\text{Au}(\text{OH})_x\text{Cl}_{4-x}]^{-1}$) führen sollte. Weiterhin zeigten Untersuchungen, dass Aminofunktionalitäten auf Oberflächen generell zu einer stärkeren Interaktion zwischen Metallionen und Oberflächen führen, als eine einfache Adsorption auf einer nicht funktionalisierten Oberfläche.^[37b] Der letzte Schritt war nun die Reduktion der Goldionen zu Gold(0). Hierfür wurden zwei Verfahren angewendet. Zuerst erfolgte die Reduktion unter Formiergas ($\text{N}_2:\text{H}_2$ /80:20) bei 400°C in einem Ofen für 3h. Danach wurde der Katalysator in einem Autoklaven unter Wasserstoffatmosphäre (10 bar) reduziert.



Schema 21: Herstellung von immobilisierten Gold-Nanopartikeln auf Stahlkugeln.

Die Anwesenheit von Gold auf der Oberfläche sollte über Röntgenphotoelektronenspektroskopie (XPS) nachgewiesen werden. Jedoch konnten die erwarteten Signale nicht beobachtet werden. Dieses kann an den erwarteten Partikelgrößen liegen, welche sehr klein sind und dadurch die Messung erschweren. Die Beladung konnte über Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-MS) bestimmt werden. Die Beladung lag bei 167.0 ppm (RSD= 59%) bzw. 0.0167 Gew.-%. Wird die Oberfläche von MAGSILICA[®] mit der berechneten Oberfläche der Stahlkugeln verglichen, zeigt sich, dass MAGSILICA[®] aufgrund seiner Nanostruktur eine größere Oberfläche besitzt. (Tabelle 26) Somit ist die Beladung bezogen auf die Trägermasse bei MAGSILICA[®] höher. Jedoch wird die immobilisierte Menge an Goldkatalysator auf die verfügbare Oberfläche bezogen, ergibt sich für die Stahloberfläche eine höhere Beladungsdichte. Ein Grund ist sicher der verwendete Überschuss an Goldreagenz bei der Immobilisierung der Stahlkugeln. Hier konnte nur knapp 2% der eingesetzten Menge auf der Oberfläche abgelegt werden. Bei der Immobilisierung auf MAGSILICA[®] konnte 60% der eingesetzten Katalysatormenge auf die Oberfläche gebracht werden.

Der hergestellte Katalysator sollte nun in der Oxidation von Alkoholen auf seine Aktivität getestet werden. Hierbei wurde ein vergleichbarer Aufbau, wie bei den früheren Arbeiten mit MAGSILICA[®]

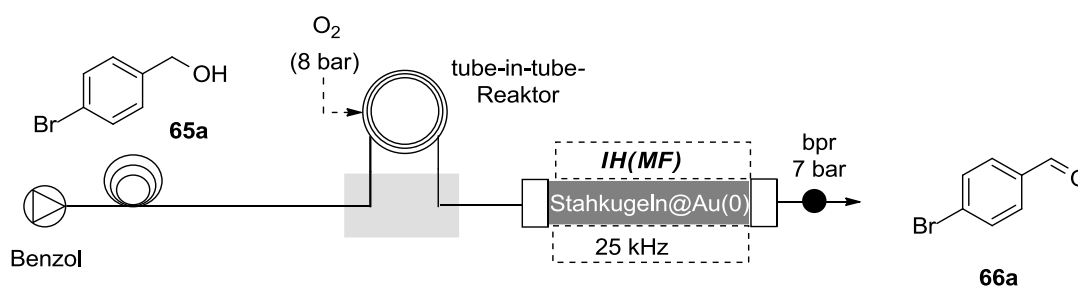
gewählt. Ein PEEK-Reaktor wurde mit den funktionalisierten Stahlkugeln (30 g) befüllt. Hieraus ergab sich eine verwendete Menge an Goldkatalysator von 5 mg. In den Versuchen mit MAGSILICA[®] wurden ca. 6 mg Gold pro Reaktor verwendet somit ist es möglich beide Katalysatorsysteme besser zu vergleichen.

Tabelle 26: Vergleich zwischen MAGSILICA[®] und Stahlkugeln.

Eigenschaften	MAGSILICA [®]	Stahlkugeln (Ø= 0.8 mm)
Oberfläche m ² g ⁻¹	35 m ² g ⁻¹ (BET-Messung)	9.67*10 ⁻⁴ m ² g ⁻¹ (Berechnet)
Reagenzmenge Gew.-%	1.0%	1.0%
Beladung Gew.-%	0.60%	0.0167%
Beladung [m _{Kat} / A _{Träger}] g m ⁻²	0.0171	17.27

Der Reaktor wurde induktiv erwärmt (*MF*), und ein *tube-in-tube*-Reaktor mit einem Sauerstoffdruck von 8 bar wurde vor dem Reaktor installiert. Als Testreaktion wurde die Umsetzung von 4-Brombenzaldehyd (**65a**) in Benzol untersucht. Zuerst wurden die Reaktionsbedingungen bezüglich Temperatur und Durchflussrate optimiert. Das Startmaterial wurde in Benzol gelöst und über ein *injekt-loop* in das System eingespritzt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösemittel destillativ entfernt und der Umsatz per ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

Tabelle 27: Optimierung der Gold-Nanopartikel katalysierten Oxidation von Alkohol **65a** mit Sauerstoff.



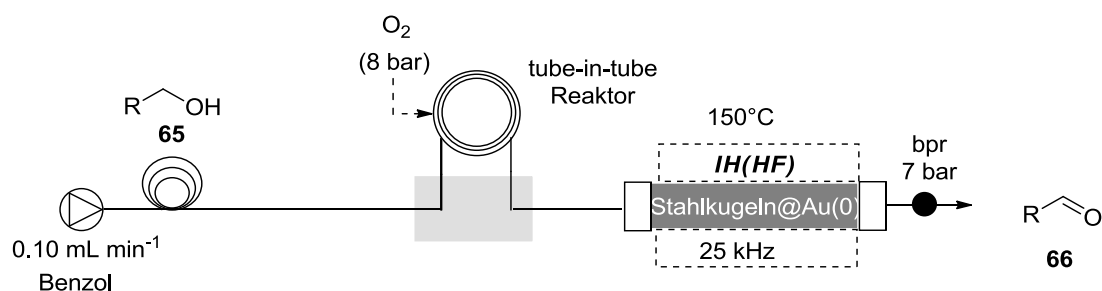
Eintrag	Flussrate [mL min ⁻¹]	T [°C]	Umsatz ^b	Ausbeute ^a
1	0.2	90	20%	-
2	0.2	100	35%	-
3	0.2	125	55%	-
4	0.1	125	100%	92%

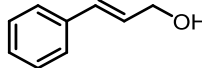
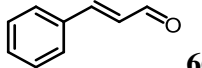
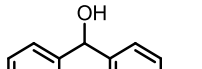
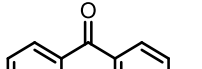
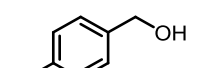
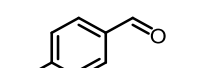
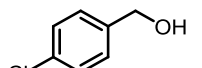
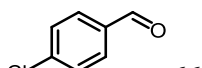
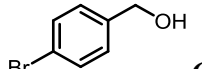
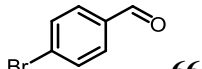
Reaktionsbedingungen: 4-Brombenzoesäure **65a** (70 mg) in Benzol (4 mL); ^a isolierte Ausbeute; ^b über GC-MS bestimmt

Bei 90°C und einer Flussrate von 0.2 mL min⁻¹ konnte nur ein Umsatz von 22% beobachtet werden. Durch die Erhöhung der Temperatur konnte der Umsatz erhöht werden. Bei einer Flussrate von 0.1 mL min⁻¹ (Verweilzeit 60 min) konnte ein vollständiger Umsatz erreicht werden. Weiterhin wurde keine Überoxidation zur korrespondierenden Benzoesäure beobachtet. Da das Rohprodukt noch Verunreinigung zeigte, wurde eine chromatographische Trennung durchgeführt. Danach konnte der Aldehyd mit 92% Ausbeute isoliert werden.

Mit den optimierten Bedingungen wurden weitere Alkohole unter Durchflussbedingungen oxidiert. (Tabelle 28)

Tabelle 28: Gold-Nanopartikel katalysierte Oxidation von Alkoholen **65** mit Sauerstoff.



Eintrag	Substrat	Produkt	T [°C]	Umsatz	Ausbeute ^a
1	 65b	 66b	125	100%	81%
2	 65c	 66c	125	100%	87%
3	 65d	 66d	125	39%	-
4	 65e	 66e	150	5%	-
5 ^a	 65a	 66a	125	12%	-

^a zweiter Lauf nach Reaktion bei 150°C.

Für den Zimtalkohol **65b** und den Diphenylalkohol **65c** konnte die Oxidation mit vollständigem Umsatz durchgeführt werden und die isolierten Ausbeuten waren gut (Tabelle 28, Eintrag 1,2). Bei der Umsetzung des 4-Chlorbenzylalkohol **65d** wurde bei einer Temperatur von 125°C keine vollständige Reaktion beobachtet. Um nun den Umsatz bei gleicher Flussrate zu erhöhen wurde die Reaktortemperatur auf 150°C eingestellt. Jedoch zeigte die anschließende Analyse nur Spuren an Produkt (Tabelle 28, Eintrag 4). Der Großteil der Probe bestand aus undefinierten Zersetzungsprodukten und Edukt. Auch die Aktivität des Katalysators nahm stark ab. Eine

Testreaktion mit dem 4-Brombenzylalkohol (**65a**) bei 125°C zeigte kaum Umsatz (Tabelle 28, Eintrag 5). Die erhöhten Temperaturen führten zur Zersetzung des Startmaterials und des Katalysators. Vermutlich ist die Kieselgelschicht nicht stabil genug, sodass sie sich mit den Gold-Nanopartikeln von den Stahlkugeln löste und durch den Lösemittelstrom aus dem Reaktor gespült wurde. Hierbei können die Oberflächen der Stahlkugeln viel heißer sein, als die gemessene Temperatur auf der Reaktoraußenfläche. Weiterhin kann die Bildung von Hotspots zu lokaler Überhitzung von einzelnen Flächen führen.

4.8 Mutasyntonsynthese unter Durchflussbedingungen für die kombinierte Mutasyntese

Die Darstellung neuer Naturstoffderivate ist ein wichtiges Aufgabengebiet der Synthesechemie, da durch neue Analoga pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften verbessert werden können. Eine mögliche Methode ist hierbei die Totalsynthese, wobei dieser Zugang aufgrund der Komplexität vieler Naturstoffe eine Herausforderung und präparativ aufwendig ist. Eine weitere Möglichkeit zur Gewinnung von Naturstoffderivaten ist die Mutasyntese⁷². Hierbei handelt es sich um einen biotechnologischen Ansatz, bei dem die Biosynthese der Naturstoffproduzenten verwendet wird. Bei der Mutasyntese werden Mutanten der Naturstoffproduzenten verwendet, bei denen einzelne Schritte der Biosynthese deaktiviert sind. Dieses erlaubt das Zufüttern von chemisch verwandten Substraten, sogenannten Mutasyntonen, welche dann durch die Biosynthese zum Naturstoffderivat prozessiert werden. Da einzelne Enzyme inaktiv sind, wird das natürliche Intermediat nicht erzeugt und so ergibt sich keine Konkurrenz zum Mutasynton. Mit Hilfe der Mutasyntese ist es möglich, Bibliotheken aus Naturstoffderivaten herzustellen, welche idealerweise pharmakologisch verbesserte Eigenschaften besitzen können.⁷³

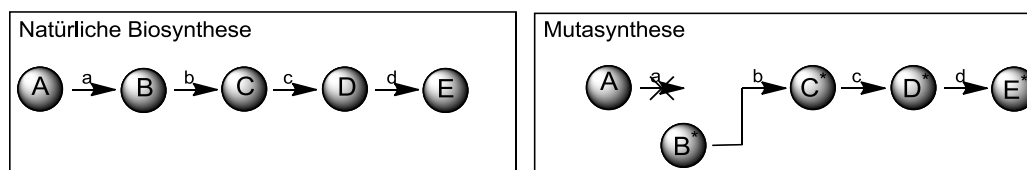


Abbildung 30: Prinzip der Mutasyntese (rechts) im Vergleich zur natürlichen Biosynthese (links), A-D: Intermediate der Biosynthese, E: Naturstoff, B*: Mutasynton, E*: Naturstoffderivat, a-d: Enzyme.

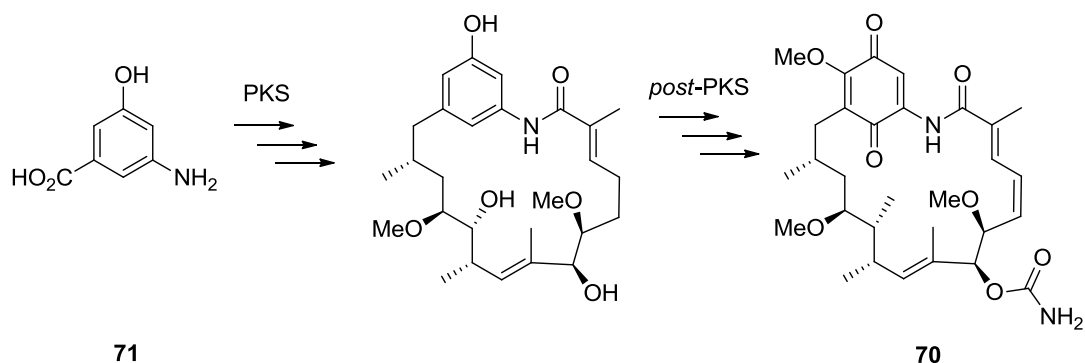
Eine in diesem Kontext wichtige Verbindung ist das Geldanamycin **70**, welches zur Familie der Benzochinon-Ansamycin-Antibiotika gehört. Es wurde zuerst 1970 aus dem Bakterienstamm *Streptomyces hygroscopicus var. geldanus var. nova* isoliert.⁷⁴

Die Biosynthese erfolgt größtenteils durch einen Multi-Enzymkomplex, der modularen Polyketidsynthase des Typ I (PKS). Als PKS-Startbaustein dient 3-Amino-5-hydroxybenzoesäure (**71**) (AHBA). Nach dem Aufbau der Polyketid-Kette erfolgt die Abspaltung und Makrolactambildung über eine Amidsynthese zum Progeldanamycin. Nach mehreren *post*-PKS-Modifizierungen wird das biologisch aktive Geldanamycin gebildet.

⁷² K. L. Rinehart. *Pure and Applied Chemistry* **1977**, *49*, 1361–1384.

⁷³ a) S. Weist, R. D. Süßmuth. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, *68*, 141–150; b) A. Kirschning, F. Taft, T. Knobloch. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3245–3259.

⁷⁴ C. DeBoer, P. A. Meulman, R. J. Wnuk, D. H. Peterson. *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 442–447.



Schema 22: Schematische Darstellung der Biosynthese von Geldanamycin (**70**).

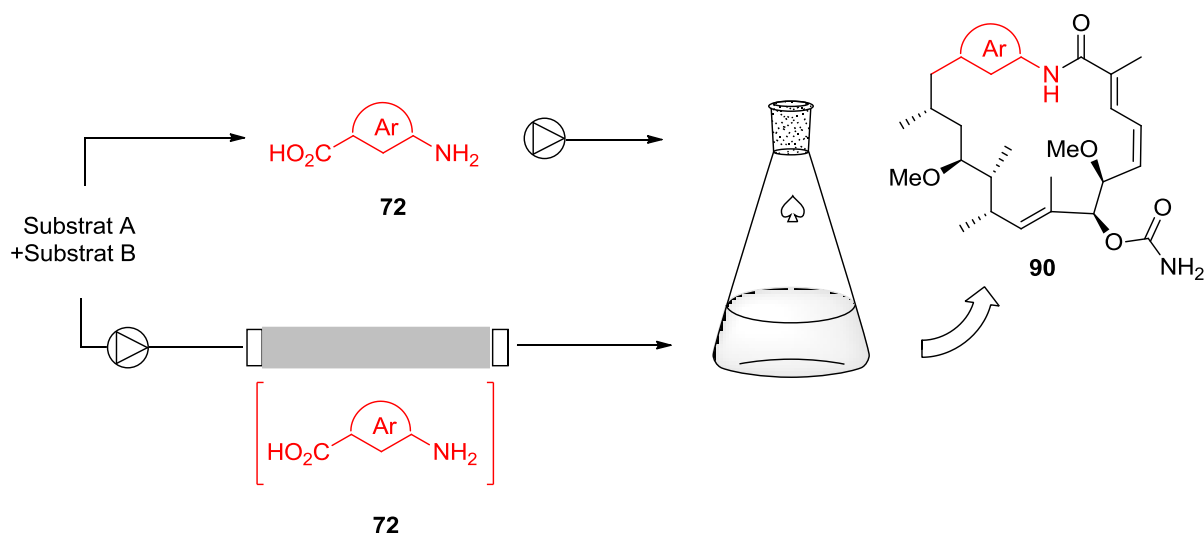
Geldanamycin (**70**) zeigt eine antikanzerogene Wirkung, welche auf die spezifische Bindung zu Hsp90 beruht.⁷⁵ Trotz seiner guten Antikrebswirkung, ist eine klinische Anwendung nicht möglich, da pharmakinetische und pharmakologische Eigenschaften zu schlecht sind. Neben geringer Stabilität und zu hoher Lipophilie besitzt Geldanamycin eine hohe Lebertoxizität. Somit besteht ein Interesse an der Herstellung von neuen Geldanamycin-Derivaten, welche praktikable Anwendungen in der klinischen Therapie finden könnten.

Im Fall des Geldanamycins konnte mit Hilfe der Mutasyntese schon eine Reihe von verschiedenen Derivaten erzeugt werden. Hierbei wurde eine Blockmutante verwendet, bei der Biosynthese des Startbausteins AHBA blockiert ist. Somit war es möglich, verschiedene AHBA-Analoga als Startbaustein in die Biosynthese einzubauen.⁷⁶

Das allgemeine Vorgehen beginnt mit einer klassischen Kolbensynthese des gewünschten Mutasynthons **72**. Nach der Reaktion und Isolierung wird das Mutasynton in Wasser/DMSO gelöst und über mehrere Tage kontinuierlich in die Fermentation gegeben. Zum Schluss wird der Naturstoff aus der Fermentationslösung extrahiert und chromatographisch getrennt. Wird nun die Synthese des Mutasynthons unter Durchflussbedingungen durchgeführt, sollte es möglich sein, die Zufütterung in die Fermentation direkt durchzuführen. (Schema 23) Somit wird das synthetisierte Mutasynton direkt für die Fermentation bereitgestellt, ohne dass eine Isolierung nötig ist.

⁷⁵ a) L. Whitesell, E. G. Mimnaugh, B. de Costa, C. E. Myers, L. M. Neckers. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1994**, *91*, 8324–8328.; b) C. E. Stebbins, A. A. Russo, C. Schneider, N. Rosen, F. Hartl, N. P. Pavletich. *Cell* **1997**, *89*, 239–250; c) J. Franke, S. Eichner, C. Zeilinger, A. Kirschning *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 1299–1323..

⁷⁶ a) H. G. Menzella, T.-T. Tran, J. R. Carney, J. Lau-Wee, J. Galazzo, C. D. Reeves, C. Carreras, S. Mukadam, S. Eng, Z. Zhong, Timmermans, Pieter B M W M, S. Murli, G. W. Ashley. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1518–1521; b) S. Eichner, H. G. Floss, F. Sasse, A. Kirschning. *Chembiochem* **2009**, *10*, 1801–1805; c) S. Eichner, T. Eichner, H. G. Floss, J. Fohrer, E. Hofer, F. Sasse, C. Zeilinger, A. Kirschning. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1673–1679.



Schema 23: Prinzip der klassischen Mutasythese mit Kolbensynthese (oben), kombinierte Mutasythese mit Durchflusssynthese (unten).

Es ergibt sich hierbei sowohl für die chemische Synthese als auch für die Fermentation eine besondere Herausforderung, denn beide Prozesse müssen aufeinander abgestimmt werden. Die Durchführung der chemischen Synthese muss unter biokompatiblen Bedingungen erfolgen. Hierbei ist die Wahl der Lösemittel und der Reagenzien essentiell. Weiterhin sollten Reaktionen gewählt werden, die keine toxischen Nebenprodukte erzeugen und in guten Ausbeuten erfolgen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden erste Möglichkeiten und Grenzen dieser Kombination eines chemischen und eines biotechnologischen Prozesses untersucht. Neben der Verwendung von AHBA-Analoga für die fermentative Synthese von Geldanamycin-Derivaten konnte HERMANE zeigen, dass auch Heteroaromate als Startbausteine Verwendung finden können.⁷⁷ Hierbei zeigen Verbindungen mit einem 1,3-Funktionsabstand zwischen Säure und Amin die beste Verfügbarkeit für den Organismus. Heterocyclen gehören zu einer wichtigen Gruppe von chemischen Verbindungen und viele pharmazeutische Wirkstoffe besitzen heterocyclische Strukturen.⁷⁸ Von besonderem Interesse sind hierbei Heterocyclen mit einem 5-gliedrigen⁷⁹ und 6-gliedrigen⁸⁰ Ring. Es gibt vielfältige Synthesestrategien und viele von ihnen sind auch unter Durchflussbedingungen beschrieben.⁸¹

⁷⁷ J. Hermane, Dissertation, *Synthetische und mutasythetische Zugänge zu neuen Hsp90 Inhibitoren*, 2013, Leibniz Universität Hannover.

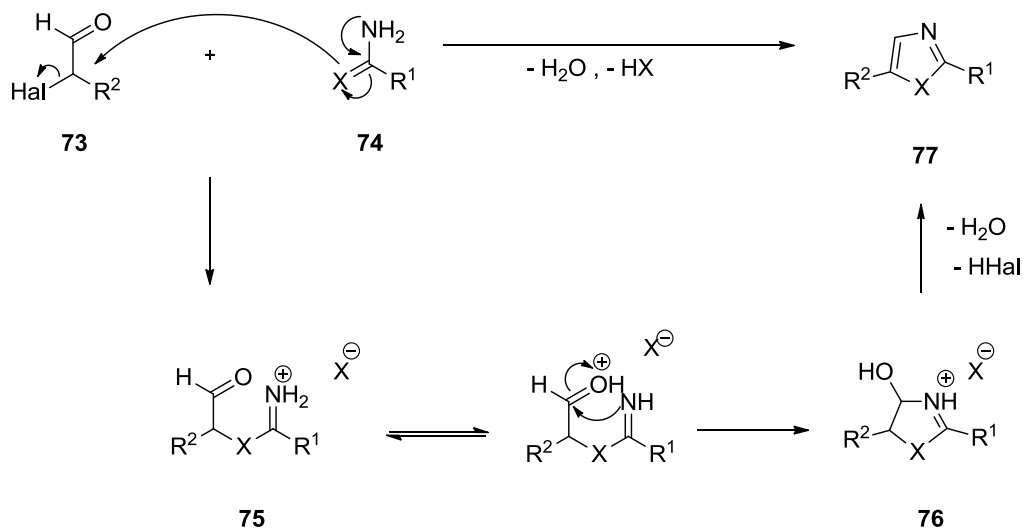
⁷⁸ A) T. Eicher, S. Hauptmann. *Chemie der Heterocyclen: Struktur, Reaktionen und Synthesen*; Thieme, Stuttgart, 1994; b) A. Gomtsyan. *Chem Heterocycl Comp* 2012, 48, 7-10.

⁷⁹ M. Baumann, I. R. Baxendale, S. V. Ley, N. Nikbin. *Beilstein J Org Chem* 2011, 7, 442–495.

⁸⁰ M. Baumann, I. R. Baxendale. *Beilstein J Org Chem* 2013, 9, 2265–2319.

⁸¹ T. N. Glasnov, Kappe, C. Oliver. *J. Heterocyclic Chem.* 2011, 48, 11–30.

Ein geeigneter Zugang zu 5-gliedrigen Heterocyclen ergibt sich durch die HANTZSCH-Synthese. Es handelt sich hierbei um die Cyclokondensation von α -Halogencarbonyl-Verbindungen **73** mit Thioamiden ($X=S$) **74**. (Schema 24)



Schema 24: Cyclokondensation von α -Halogencarbonyl-Verbindungen nach HANTZSCH.⁷⁰

Im ersten Schritt erfolgt die nukleophile Substitution des Halogens der α -Halogencarbonyl-Verbindung **73**. Das entstandene Isothiuroniumsalz **75** cyclisiert nach Protonenwanderung zum Hydroxy-Heteroazolin **76**. In einem protischen Lösemittel reagiert es unter säurekatalysierter Eliminierung zum substituierten Heteroazol **77**; dabei wird Wasser eliminiert. Die HANTZSCH-Synthese existiert in vielen Varianten.⁷⁰

Um nun geeignete Muthasynthone zu erhalten, sollten verschiedene Harnstoff-Derivate mit Brompyruvatmethylester (**78**) zu 2-aminosubstituierten Heteroazolen **79** umgesetzt werden. Als Durchflussapparatur wurde ein einfacher Aufbau gewählt. Als Reaktor kam ein Wickelreaktor (ID= 1 mm, V= 3 mL, PTFE) zum Einsatz, welcher in einem Ölbad auf die Reaktionstemperatur erwärmt wird. Die Reaktionen wurden in Ethanol durchgeführt. Dafür wurden die Edukte in Ethanol gelöst und durch den Reaktor gepumpt. Bei den verwendeten Temperaturen, welche über dem Siedepunkt des Lösemittels lagen, war es nötig ein Rückdruckventil (7 bar) zu verwenden. Nach erfolgter Reaktion wurde das Lösemittel destillativ entfernt und das Rohprodukt per Gaschromatographie und NMR-Spektroskopie untersucht.

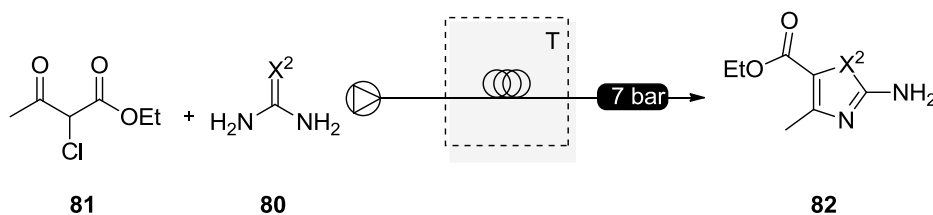
Tabelle 29: Durchflusssynthese von Heteroazolester **79**.

Reaction scheme showing the synthesis of heteroazole ester **79** from bromopyruvate ester **70** and heteroamides **80**. The reaction is carried out in a flow reactor under 7 bar pressure, yielding products **79a**, **79b**, **79c**, and **79d**.

Eintrag	Substrat	Produkt	Umsatz	Ausbeute ^a
1	 80a	 79a	100%	81%
2	 80b	 79b	68%	87%
3	 80c	 79c	0%	-
4	 80d	 79d	0%	-

^a isolierte Ausbeute.

Die Umsetzung von Thioharnstoff **80a** mit Brompyruvatmethylester (**78**) bei 100°C führte bei vollständigem Umsatz zum Thiazol **79a**. (Tabelle 29, Eintrag 1) Die Reaktion mit Harnstoff (**80b**) gelang nur in einer Umsetzung von 68%. Bei der Verwendung von Selenoharnstoff (**80c**) kam es unter den verwendeten Reaktionsbedingungen zu keiner Produktbildung. (Eintrag 3) Die gaschromatographische Untersuchung zeigte keinen Umsatz. Bei der Reaktion mit Guanidin (**80d**) wurde zuerst Guanidinhydrochlorid in wässriger Natriumhydroxidlösung (1 M) bei Raumtemperatur gerührt, extrahiert und bei vermindertem Druck getrocknet. Das erhaltene Guanidin wurde dann für die Reaktion verwendet. Unter den beschriebenen Bedingungen konnte jedoch kein Produkt isoliert werden. Es konnte nur die Zersetzung der Startmaterialien beobachtet werden. Vermutlich ist die Basizität von Guanidin zu hoch, sodass die Reaktion nicht begünstigt ist.

Tabelle 30: Durchflusssynthese von methyl-substituierten Heteroazolester **81**.

Eintrag	Substrat	Produkt	Umsatz	Ausbeute ^a
1	 80a	 82a	100%	97%
2	 80b	 82b	95%	87%
3	 80c	 82c	98%	92%

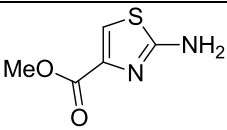
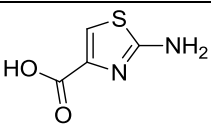
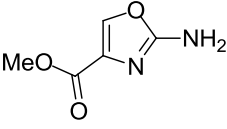
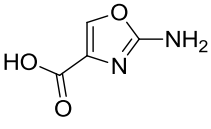
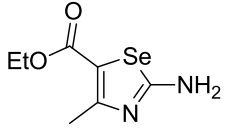
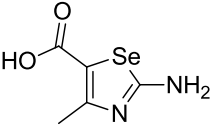
^a isolierte Ausbeute.

Neben den 2,4-disubstituierten Heteroaromaten, wäre auch eine 2,5-Substitution möglich, da auch hier ein 1,3-Abstand zwischen der Aminogruppe und der Estergruppe vorliegen würde (Tabelle 30). In diesem Fall wurden die Harnstoff-Derivate **80** mit dem halogen-substituierten β -Ketoester **81** umgesetzt.

Das Thiazol-Derivat **82a** konnte in sehr guter Ausbeute bei vollständigem Umsatz erhalten werden. (Eintrag 1) Auch das Oxazol-Derivat **82b** ließ sich mit einer Ausbeute von 87% erzeugen. Auch das Selenazol-Derivat **82c** ließ sich unter den verwendeten Bedingungen darstellen.

Im nächsten Schritt erfolgte die Verseifung der Ester **82** zu den Carbonsäuren **83**, um geeignete Mutasynton-Kandidaten für die Verfütterung an die Geldanamycin-Produzenten bereitzustellen. Die Verseifung erfolgte unter basischen Bedingungen unter Verwendung von Lithiumhydroxid in einem THF/Wasser- Gemisch. Die Aufarbeitung erfolgte über Ansäuerung mit 1 M Salzsäure und Extraktion mit Essigsäureethylester.

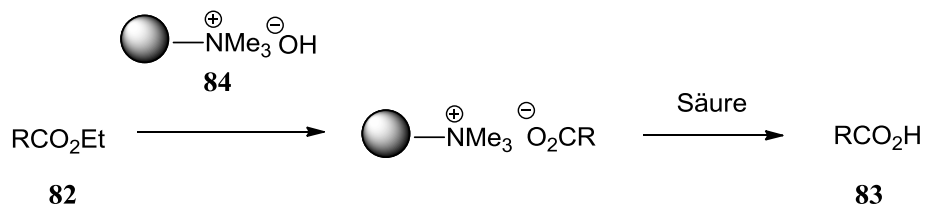
Tabelle 31: Verseifung der Heteroazolester **79-82** unter Kolbenbedingungen.

Eintrag	Substrat	Produkt	Ausbeute ^a
1	 79a	 83a	66%
2	 79b	 83b	43%
3	 82c	 83c	-

Reaktionsbedingungen: Heteroazol (mmol), LiOH in H₂O/THF (1/1), RT, 5 h; ^a isolierte Ausbeute.

Aus zeitlichen Gründen konnten nicht alle Ester einer Verseifung unterzogen. Jedoch war es möglich, das Thiazol **83a** und Oxazol **83b** in reiner Form zu erhalten. Das Selenazol **83c** in reiner Form konnte allerdings nach Verseifung nicht erhalten werden. (Tabelle 31) Der korrespondierende Ester **82c** konnte nicht reisoliert werden und es wurde nur Zersetzung beobachtet. Vermutlich ist unter den gewählten Bedingungen die Säure nicht stabil und neigt zur Zersetzung.

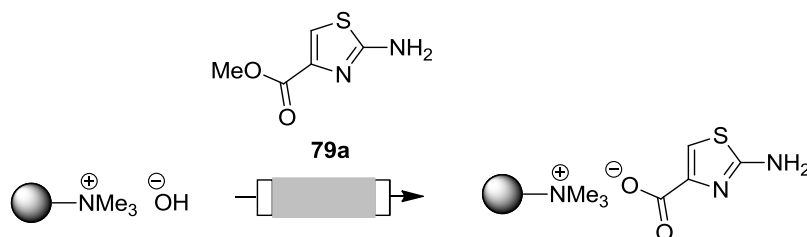
Um die Verseifung unter Durchflussbedingungen durchzuführen und eine mögliche Kombination mit der Mutasyntese zu etablieren, wurde ein Verfahren verwendet, welches auf Ionenaustauscherharzen beruht. Es ist möglich, mit Amberlyst® A26 (OHForm) **84** Ester zu verseifen.⁸² Hierbei kommt es nach erfolgreicher Verseifung zur Immobilisierung (*catch*) der Säure an die quartären Trimethylammonium-Gruppen. Die anschließende Freisetzung (*release*) der Säure **83** erfolgt in einem organischen Lösemittel unter sauren Bedingungen. (Schema 25)

**Schema 25:** Prinzip der *catch-and-release*-Methode.

Die Methode erlaubt gleichzeitig die Verwendung des Ionenaustauschers als Verseifungsreagenz und als *Scavenger*-Reagenz zur Reinigung des Reaktionsansatzes. Die schnelle und standardisierte

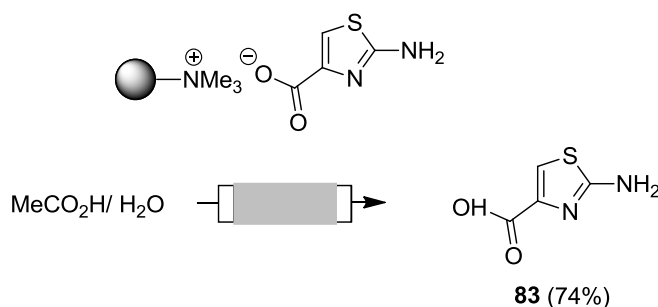
⁸² T. M. Morwick. *J Comb Chem* **2006**, 8, 649–651.

Reinigung mit Hilfe von *Scavenger*-Reagenzien wird in der kombinatorischen Chemie und in der Synthese von Verbindungsbibliotheken angewendet⁸³. Weiterhin können festphasengebundene Reagenzien ideal in einem Durchflusssystem integriert werden. Um die Anwendbarkeit dieser Methode im Durchfluss zu untersuchen, wurde die Verseifung des Thiazols **79a** gewählt. Hierfür wurde ein Reaktor (l= 5 mm, ID= 5 mm, PTFE) mit basischem Amberlyst A26 (0.3 g) befüllt. Eine Lösung des Esters **79a** in Ethanol (0.6 M) wurde bei einer Flussrate von 0.05 mL min⁻¹ durch den Reaktor gepumpt. Danach wurde der Reaktor mit Ethanol gespült. (Schema 26)



Schema 26: Verseifung des Thiazolesters **79a** mit gleichzeitiger Immobilisierung auf Amberlyst A26. Reaktionsbedingungen: Thiazolester **79a** (0.7 mmol) in Ethanol (5 mL), Kartuschenreaktor mit Amberlyst A26 (OH-Form) (g), Flussrate $v = 0.05 \text{ mL min}^{-1}$.

Für die Freisetzung der aromatischen Carbonsäure wurde der Reaktor mit einem Gemisch aus Ameisensäure in Methanol (20%) gespült. Die Reaktionslösung wurde gesammelt und das Lösemittel destillativ entfernt. (Schema 27) Die Carbonsäure **83a** konnte mit einer Ausbeute von 74% isoliert werden. Die Anwesenheit des Esters **79a** wurde nicht beobachtet, sodass keine weitere Reinigung nötig war.



Schema 27: Saure Freisetzung der Thiazolsäure **83a**: Reaktionsbedingungen: Ameisensäure in Methanol (20%) , Kartuschenreaktor mit beladenem Amberlyst A26 **84a** (0.3g), Flussrate $v = 0.05 \text{ mL min}^{-1}$.

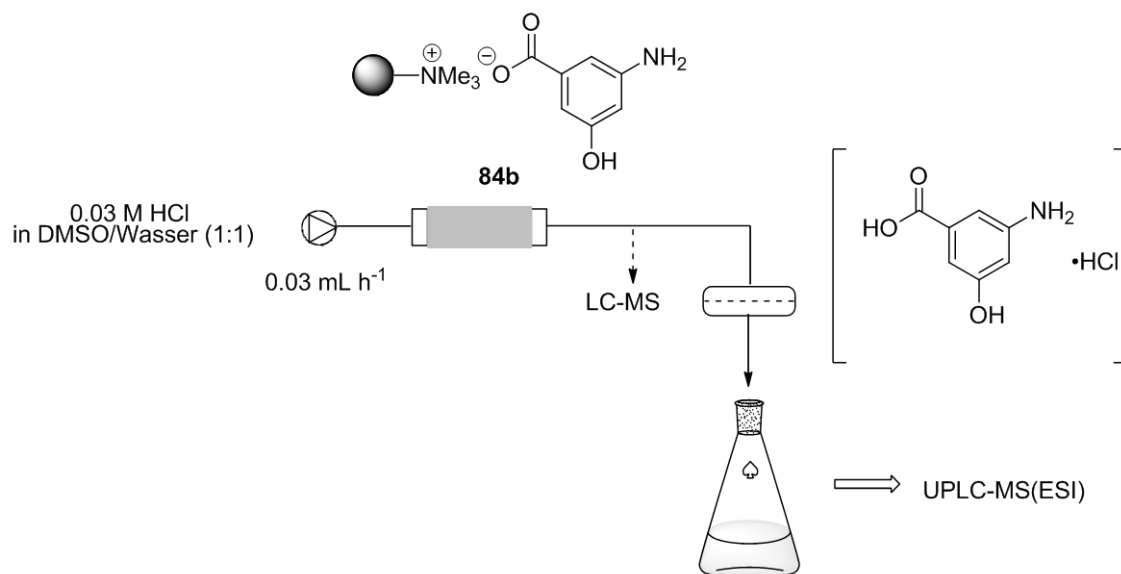
Um dieses System mit der Mutasythese zu kombinieren und geeignete Bedingungen zu finden, wurde zuerst AHBA **71**, als natürliche Startereinheit, auf das Polymer geladen. Hierfür wurden die gleichen Bedingungen, wie oben beschrieben, verwendet. Die Beladung mit einer freien Carbonsäure funktioniert sehr gut, da hier keine Verseifung stattfinden muss.

⁸³ B. C. Bookser, S. Zhu. *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 205–215.

Die Durchführung der folgenden Experimente zur Fermentation und Kultivierung der Geldanamycin-Produzenten erfolgten mit Unterstützung von BENJAMIN SCHRÖDER. Um eine geeignete Freisetzung von AHBA zu realisieren, war es nötig, die Bedingungen so zu wählen, dass sie auf die technische Umsetzung der etablierten Verfütterungsmethode abgestimmt ist. Bei einer Testverfütterung wird pro Schikanekolben eine Kultur des Bakterienstamms *S.hygroscopicus* K390-61-1 in 30 mL Medium verwendet. Über einen Zeitraum von 4 Tagen wird dann das Mutasynton (25.0 μmol) gelöst in 2 mL Wasser bzw. DMSO/Wasser-Gemisch (12.5 $\mu\text{mol mL}^{-1}$) kontinuierlich zugegeben. Die Fermentation wird in einem Schüttelschrank bei 28°C durchgeführt. Bei den hier beschriebenen Bedingungen ergibt sich ein Stoffmengenstrom von $n = 0.348 \mu\text{mol h}^{-1}$ bei einer Flussrate von $v = 0.03 \text{ mL h}^{-1}$.

Ein Kartuschenreaktor wurde mit dem polymergebundenem AHBA **84b** (2 g) befüllt. Um nun das Mutasynton kontinuierlich vom Ionenaustauscher-Harz freizusetzen soll eine Lösung aus 0.03 M Salzsäure in Wasser/DMSO (1: 1) durch den Reaktor gepumpt werden. Die sauren Bedingungen führen zu einer Protonierung der aromatischen Carbonsäure und somit zu einer Abspaltung des Mutasyntons vom Ionenaustauscher. Die Konzentration der Salzsäure liegt bei 0.03 M und ist bezogen auf die benötigte Muthasyntonkonzentration 2.4-fach größer. Im vorliegenden Experiment wurde eine zweite Äquivalent Säure verwendet worden, um die Bildung des Hydrochloridsalzes von AHBA zu begünstigen und so die Löslichkeit im Reaktionsstrom zu erhöhen.

Bei einer Flussrate von 0.03 mL h^{-1} war es möglich, AHBA vom Polymer freizusetzen und über LC-MS nachzuweisen. Nach 72 h konnten 5.5 mg (29 μmol) AHBA·HCl isoliert werden. Somit wurde eine ausreichende Menge des Mutasynton freigesetzt, sodass im nächsten Schritt die Kombination mit der Fermentation durchgeführt werden konnte. Der Reaktionsstrom wurde vor der Zugabe in den Fermentationskolben durch einen Sterilfilter gepumpt, um die Reaktionslösung keimfrei zu halten und Kontaminationen zu verhindern. Während der Zugabe wurden Proben entnommen, um die Freisetzung von AHBA per LC-MS zu verfolgen. (Schema 28) Als Vergleichsprobe wurde AHBA, in DMSO/Wasser (1:1) gelöst, parallel verfüttert, um beide Versuche vergleichen zu können. Nach drei Tagen kontinuierlicher Zufütterung wurde der pH-Wert beider Fermentationsansätze gemessen. Hierbei lag der pH-Wert für das freigesetzte bei AHBA 5.01. Die Referenzverfütterung wies einen pH-Wert von 6.05 auf und somit waren diese Bedingungen etwas basischer. Beim Vergleich beider Fermentationen konnte aber keine morphologische Veränderung oder ein gehemmtes Wachstum der Bakterien beobachtet werden. Die Analyse der gebildeten Produkte wurden mit Hilfe einer UPLC-MS (ESI) durchgeführt.



Schema 28: Kombinierte Mutasynthese mit saurer Freisetzung von AHBA.

Die massenspektrometrische Untersuchung zeigte, dass das freigesetzte AHBA angenommen wurde und Geldanamycin **70** produziert wurde. Hierbei zeigte das Chromatogramm das typische Produktprofil (Abbildung. 25, Abbildung. 26). Neben dem Geldanamycin **70** ($t_R = 3.4$ min) konnte die Anwesenheit von Dihydrogeldanamycin **85** ($t_R = 2.8$ min) beobachtet werden. Charakteristisch waren die Massensignale für das Natriumaddukt von Geldanamycin ($[M+Na^+] = 583.3$) und von Dihydrogeldanamycin ($[M+Na^+] = 585.3$). Die Spektren stimmten mit dem Referenzexperiment überein.

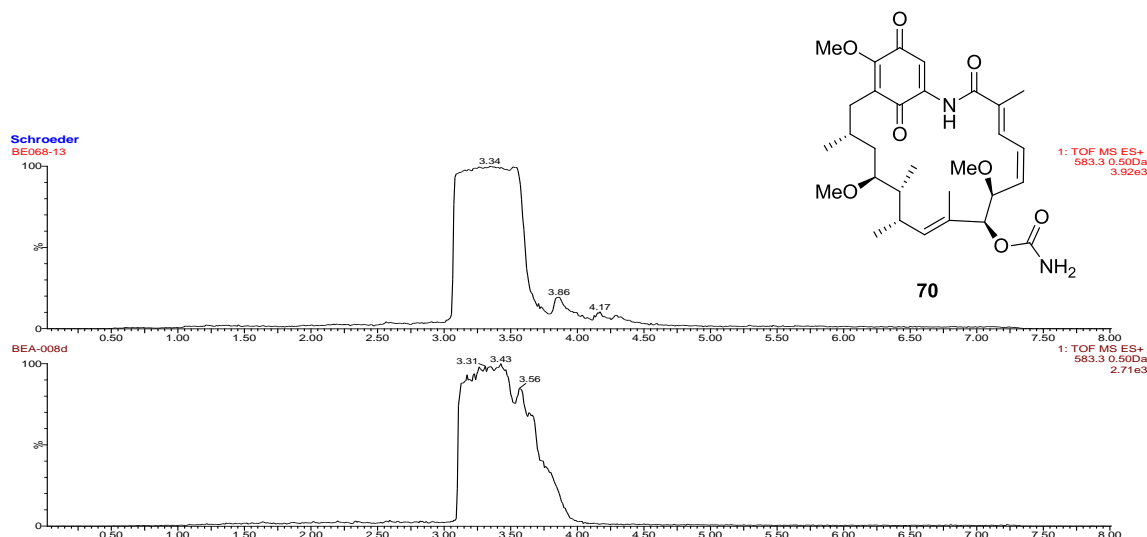


Abbildung 31: UPLC-MS-Chromatogramm (positive Ionisierung mittels ESI) der kombinierten Mutasynthese mit AHBA (oben), klassische Mutasynthese mit AHBA als Vergleichsexperiment (unten). Suche nach dem Geldanamycin **70** ($[M+Na^+] = 583.3$).

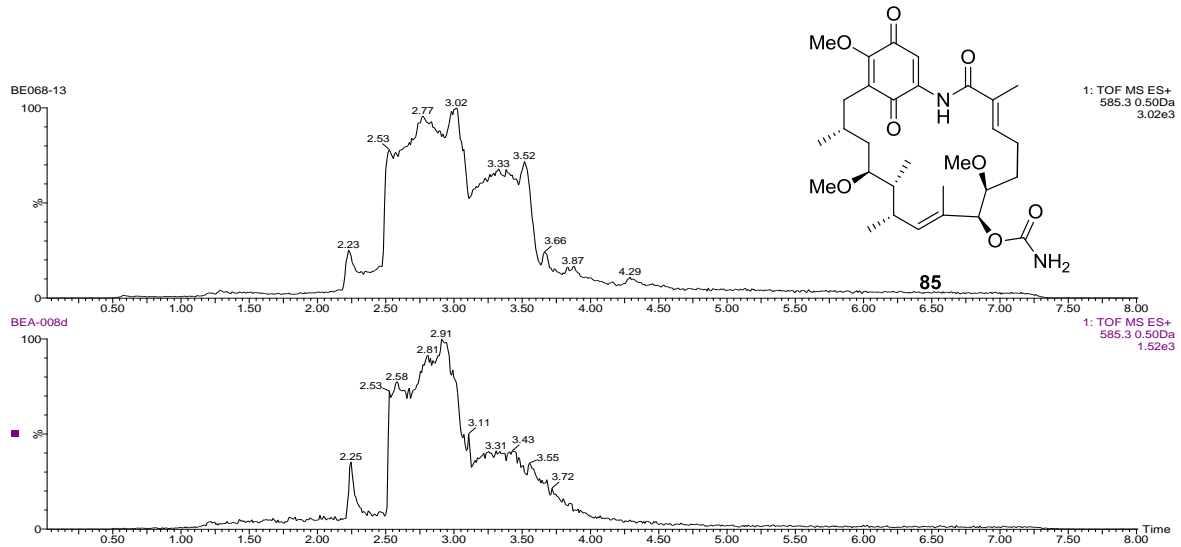


Abbildung 32: UPLC-MS-Chromatogramm (positive Ionisierung mittels ESI) der kombinierten Mutasynthese mit AHBA (oben), klassische Mutasynthese mit AHBA als Vergleichsexperiment (unten). Suche nach dem Dihydrogeldanamycin **85** ($[M+Na^+]=585.3$)

Weiterhin zeigten die Massenspektren der beiden Verbindungen die typischen Fragmentierungsmuster. Es sind entsprechende Massensignale zu finden, die auf den Verlust von Carbamat ($HOCONH_2=61.02$), Methanol ($CH_3OH=32.04$) und Wasser ($H_2O=18.02$) hinweisen (Abbildung 31, Abbildung 32). Auch hier zeigte der Vergleich mit der klassischen Verfütterung das gleiche Spektrum. Somit ist davon auszugehen, dass die Fermentation erfolgreich war.

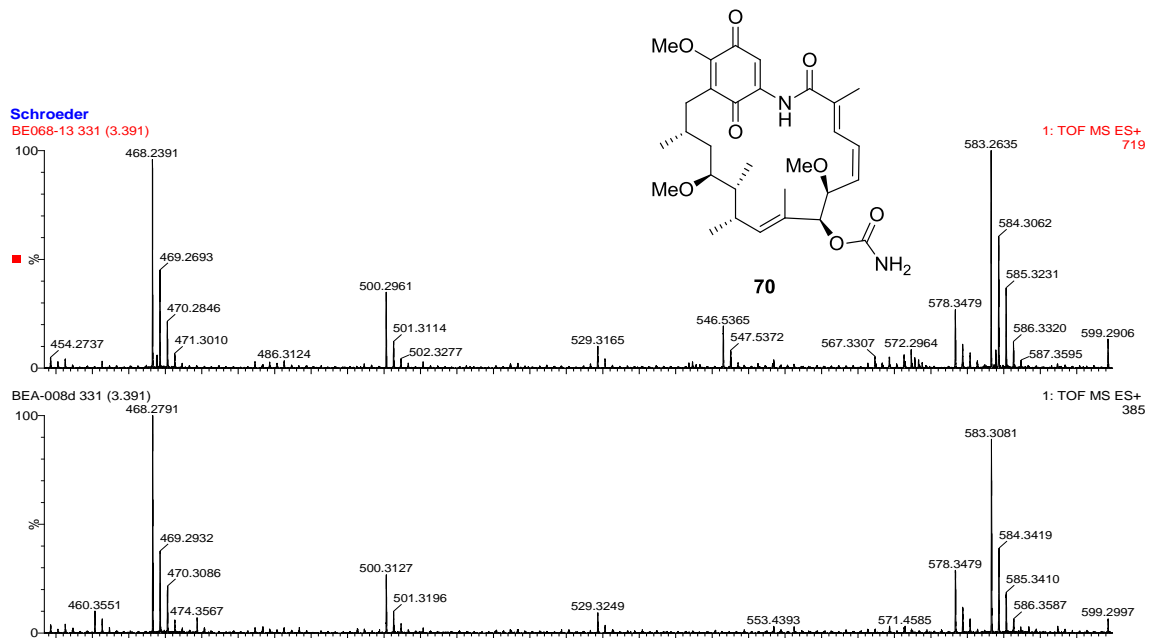


Abbildung 33: Massenspektrum (positive Ionisierung mittels ESI) der kombinierten Mutasynthese mit AHBA (oben), klassische Mutasynthese mit AHBA als Vergleichsexperiment (unten). Suche nach Geldanamycin **70** ($[M+Na^+]=583.3$).

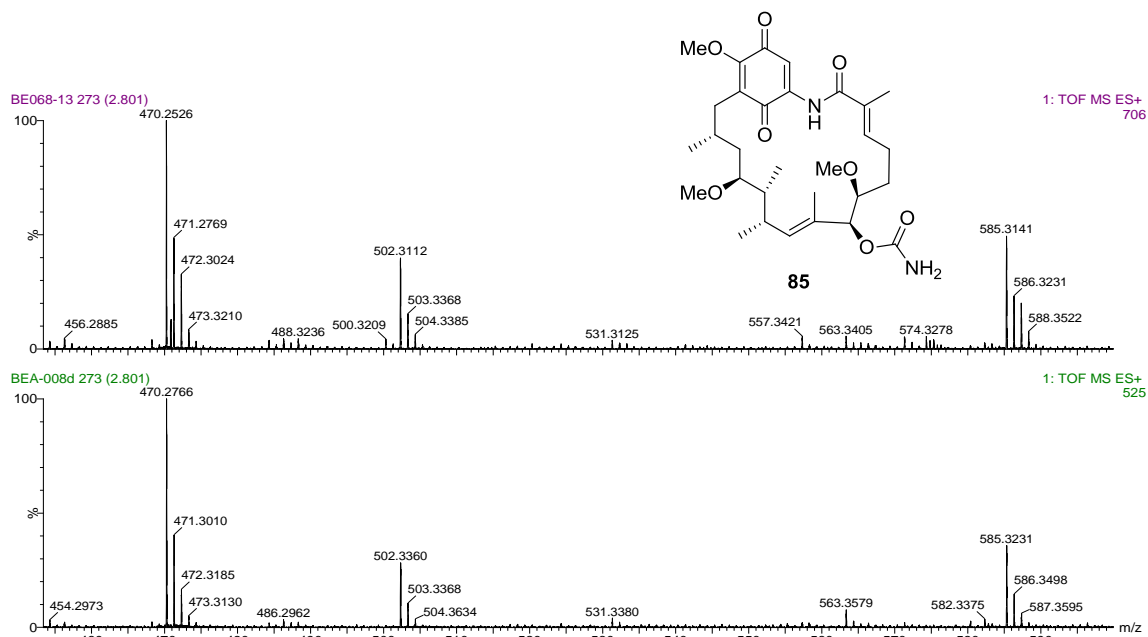
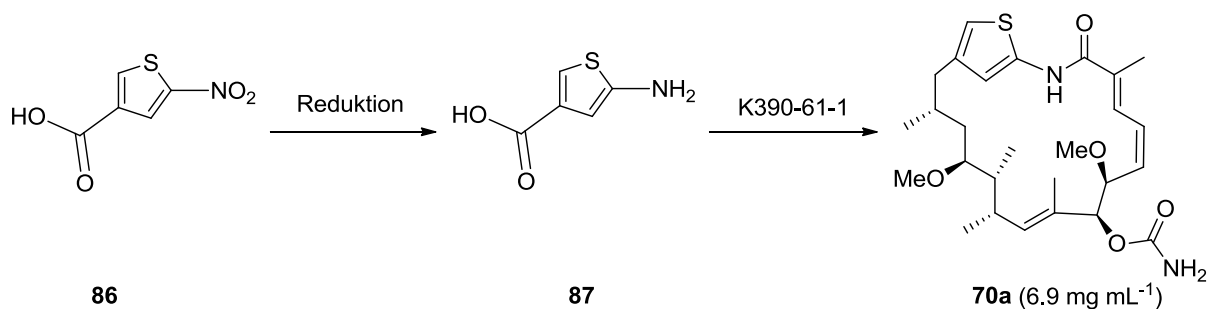


Abbildung 34: Massenspektrum (positive Ionisierung mittels ESI) der kombinierten Mutasynthese mit AHBA (oben), klassische Mutasynthese mit AHBA als Vergleichsexperiment (unten). Suche nach dem Dihydrogeldanamycin **85** ($[M+Na^+]=585.3$).

Zwar kann ohne die Isolation der entsprechenden Produkte keine quantitative Aussage getroffen werden, doch auf der Grundlage der hier erhobenen Daten spricht viel für eine gute Produktivität. Die Verwendung des Sterilfilters war ausreichend gegen mögliche Kontaminationen und somit mussten die Reaktionslösung, der Reaktor und die Schläuche vor dem Sterilfilter nicht autoklaviert werden.

Das *catch-and-release*-Verfahren erlaubt eine generelle Verwendung in der Kombination mit der Mutasynthese. Es kann am Ende einer vorgeschalteten Durchflusssynthese implementiert werden und als Reinigungsschritt für das Muthasynton verwendet werden.

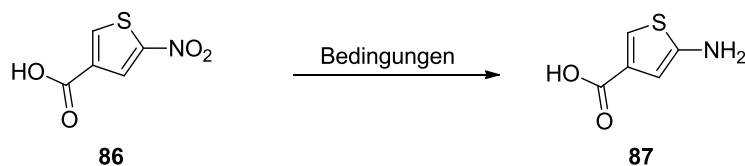
HERMANE gelang es ein Thiophen-Derivat des Geldanamycins **70a** herzustellen.⁶⁹ Hiefür verfütterte sie das Thiophen-Muthasynton **87** erfolgreich und isolierte 6.9 mg mL^{-1} des Geldanamycin-Derivats **70a**. Die chemische Synthese des Thiophens erfolgte durch die Reduktion der kommerziell erhältlichen 5-Nitrothiophen-3-carbonsäure (**86**).



Schema 29: Synthese des Thiophenyl-Derivats des Geldanamycins **70a** nach HERMANE.

Diese Reaktion sollte nun auf ein Durchflusssystem übertragen werden. Neben der Etablierung geeigneter Bedingungen für eine Durchflusssynthese sollte das Augenmerk auch auf die Biokompatibilität mit Blick auf die anschließende Fermentation liegen. In der Literatur finden sich für die Reduktion von Nitroverbindungen zu Aminen eine Reihe von verschiedenen Reaktionsbedingungen. Es wurden zuerst geeignete Reaktionsbedingungen für die Synthese im Kolben validiert.

Tabelle 32: Reduktion des Nitrothiophens **86**.

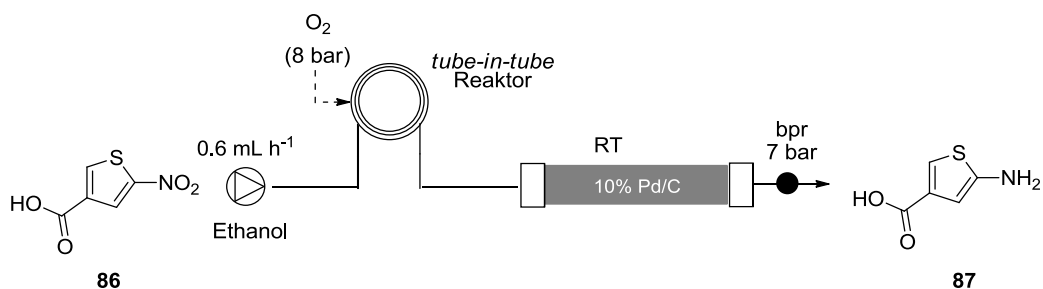


Eintrag	Bedingungen	Ausbeute 1 ^a
1	Eisenpulver, Essigsäure, RT, 2h	15%
2	Et ₃ SiH, 10% Pd/C, Ethanol, RT, 10 h	91%
3	NH ₄ CO ₂ H, 10% Pd/C, Ethanol, RT, 10 h	95%
4	10% Pd/C, H ₂ (1 atm), Ethanol RT, 10 h	68%

^a isolierte Ausbeute

Die Reduktion der aromatischen Nitroverbindung **86** mit Eisenpulver unter sauren Bedingungen führte nach 2 h zum vollständigen Umsatz. (Tabelle 32, Eintrag 1) Jedoch konnte das Amin nur mit einer Ausbeute von 15% isoliert werden. Aufgrund der schlechten Ausbeute und der sehr sauren Reaktionsbedingungen eignet sich diese BÉCHAMP-Reduktion nicht für eine vorgeschaltete chemische Synthese. Gute Ausbeuten waren mit Hilfe von Transferhydrierungs-Reagenzien zu erreichen. Der benötigte Wasserstoff kann unter anderem *in-situ* aus Triethylsilan über Palladium auf Aktivkohle erzeugt werden. (Eintrag 2) Jedoch war die Abtrennung der gebildeten Silanverbindung nach der Reaktion nur schwer mithilfe mehrfacher Chromatographie durchführbar. Eine Abtrennung unter Durchflussbedingungen wäre so nicht möglich und eine Kontamination der Fermentation wäre die Folge. In welcher Weise dieses zu einer Beeinflussung der Produktivität der Bakterien führt, wurde hier nicht weiter untersucht. Ein weiteres verwendetes Transferreagenz ist Ammoniumformiat. In Ethanol und 10%igem Palladium auf Aktivkohle war es möglich bei Raumtemperatur die Nitro-Verbindung zum Aminothiophen zu hydrieren. (Eintrag 3) Ammoniumformiat ist ein sehr aktiver Wasserstoff-Donor und bildet als Nebenprodukte Kohlenstoffdioxid und Ammoniak. Sowohl die Nebenprodukte als auch Ammoniumformiat sollten die Fermentation bei den verwendeten Konzentrationen nicht stören und wären somit geeignete Reagenzien. Jedoch war es nicht möglich, die Hydrierung unter Durchflussbedingungen durchzuführen, da die Löslichkeit von Ammoniumformiat in Ethanol nicht ausreichend ist. Eine weitere Möglichkeit ist die direkte Verwendung von

gasförmigem Wasserstoff. Hierbei wurde das Nitrothiophen **86** in einem Kolben unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck umgesetzt. Nach 10 h konnte ein Umsatz von 70% beobachtet werden. Durch eine bessere Vermischung mit der Reaktionslösung sollte ein höherer Umsatz erreichbar sein. Dieses Verfahren eignet sich sehr gut für eine vorgeschaltete Durchflusssynthese in einem Verfütterungsexperiment, da als einziges Reagenz Wasserstoff Verwendung findet, welcher den Reaktor gasförmig verlässt. Weiterhin entstehen keine toxischen Nebenprodukte. Für die Umsetzung der Hydrierung im Durchfluss wurde ein Kartuschenreaktor mit 10%igem Palladium auf Aktivkohle befüllt. (Schema 30) Der Eintrag von Wasserstoff erfolgte über einen *tube-in-tube*-Reaktor.



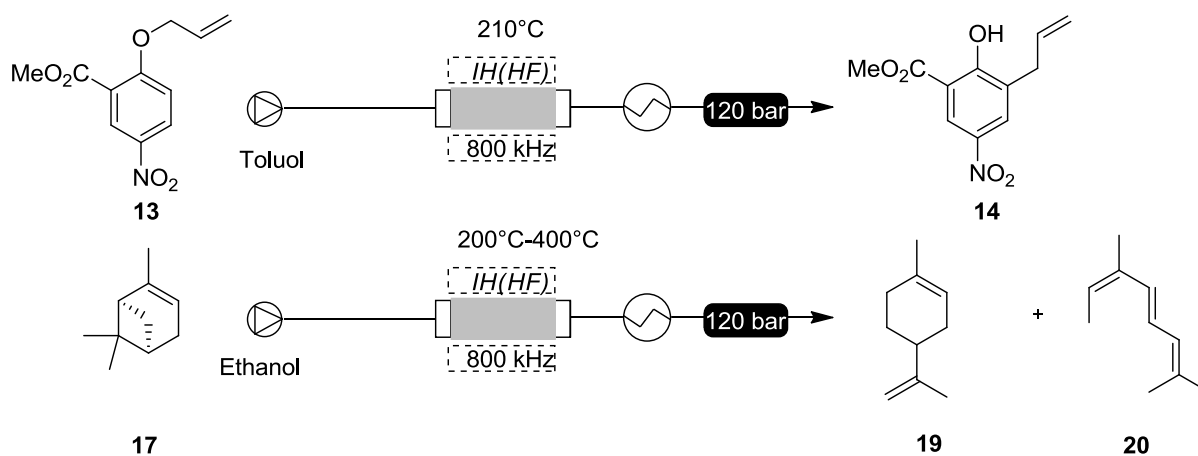
Schema 30: Reduktion des Nitrothiophens **86** unter Durchflussbedingungen mit Palladium auf Aktivkohle.

Bei einer Flussrate von 0.6 mL h⁻¹ wurde eine Lösung der Nitroverbindung **86** (20 μmol mL⁻¹) in Ethanol durch das Durchflusssystem gepumpt. Der Gaseintrag konnte auf Grund von kleinen Gasbläschen im Reaktionsstrom beobachtet werden. In der aufgefangenen Reaktionslösung konnte nur das zum Amin umgesetzte Produkt **87** beobachtet werden. Der Umsatz war vollständig und die Ausbeute betrug nach Entfernen des Lösemittels über 90%. Das Mutarsyntheton konnte mit einem Stoffmengenstrom von 11.4 μmol h⁻¹ erzeugt werden, welches für eine Fermentation mit einem Gesamtvolumen von 982 mL reichen sollte. Hierbei müsste dann der zugefütterte Reaktionsstrom über ein Verteilersystem auf mehrere Fermentationskolben verteilt werden.

5 Zusammenfassung und Ausblick

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Rahmen dieser Arbeit konnte das induktiv heizbare Durchflusssystem verbessert werden. Durch die Verwendung von Hochfrequenzinduktion (*HF*) war es möglich, die etablierten Heizmaterialien wie MAGSILICA[®] und Stahlkugel noch effektiver zu nutzen. Es war möglich, Temperaturen von über 500°C schnell zu erreichen. Besonders die Stahlkugeln mit einem Durchmesser von 0.4 mm waren jetzt als geeignetes Heizmaterial verwendbar. Die Weiterentwicklung von Reaktoren, Rückdruckventilen und Wärmetauscher erlaubte es, Reaktionen bei hohen Temperaturen (200-500°C) und hohen Drücken (bis zu 200 bar) unter Durchflussbedingungen durchzuführen. Die Effektivität dieses Systems wurde in einer CLAISEN-Reaktion sowohl unter Kolben als auch unter Durchflussbedingungen gezeigt. Hierbei wurden besonders die Vorteile gegenüber dem konventionellen Heizen und der Erwärmung über Mikrowellenstrahlung offenbar. So war es nur mit induktivem Heizen unter Hochfrequenzbedingungen (*HF*) möglich, das Phenol in sehr guten Ausbeuten und bei kurzer Reaktionszeit zu erhalten.



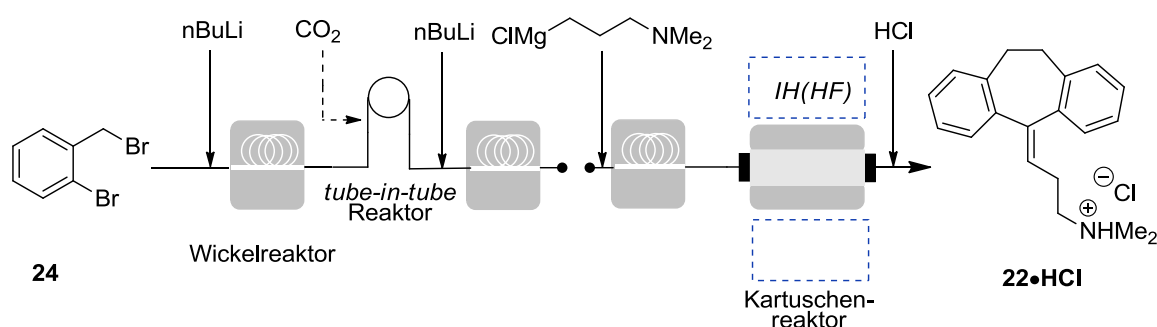
Schema 31: Thermische Umsetzungen unter Durchflussbedingungen.

Das hier entwickelte Hochtemperaturdurchflusssystem erlaubt die Verwendung von superkritischen Lösemitteln in der organischen Synthesechemie. Dieses wurde in der thermischen Umsetzung von α-Pinen gezeigt. Hier hat sich besonders die Kombination von Durchflussschemie und induktivem Heizen als leistungsfähiges System für Hochtemperaturreaktionen gezeigt.

Das Konzept des induktiven Heizens konnte auch in der Mehrstufensynthese des tricyclischen Antidepressiva Amitriptylin **22** in einem Durchflusssystem implementiert werden. Die Eliminierungsreaktion des tertiären Alkohols zum Amitriptylin erfolgte unter

Hochtemperaturbedingungen. Im Vergleich zu den durchgeführten Kolbensynthesen waren die erreichten Ausbeuten und Reaktionszeiten besser.

Neben Hochtemperatur-/Hochdruckreaktionen beinhaltet diese mehrstufige Durchflusssynthese Niedrigtemperatur-Reaktionen. Dieses Verfahren demonstriert die Vorteile einer Mikroreaktorsynthese bei der Generierung und Reaktion von reaktiven Spezies wie Organolithiumverbindungen. Die Umsetzung konnte im Vergleich zum Batchprozess bei höheren Temperaturen durchgeführt werden. Mit Hilfe der Durchflusschemie ist es möglich, reaktive Intermediate kurzzeitig zu erzeugen und diese sofort weiterreagieren zu lassen. Der Umgang mit diesen Intermediaten ist unter Durchflussbedingungen einfacher und die Lebenszeit lässt sich über Verweilzeit und Reaktorvolumen besser kontrollieren. Außerdem ist es gelungen, durch die Implementierung eines *tube-in-tube*-Reaktors in Kombination mit einem *Gasremover* Kohlenstoffdioxid in einer mehrstufigen Durchflusssynthese als Reagenz zu verwenden. Durch das Entfernen von Kohlenstoffdioxid mit Hilfe des Entgasungssystems ist es möglich, den Produktstrom direkt im nächsten Reaktionsschritt zu verwenden, ohne das überschüssige Kohlenstoffdioxid die Reaktion beeinflusst. Es konnte gezeigt werden, dass die Durchführung der Synthese in einem Durchflusssystem im Gegensatz zur Batch-Synthese bessere Ausbeuten und höhere Produktivität liefert.

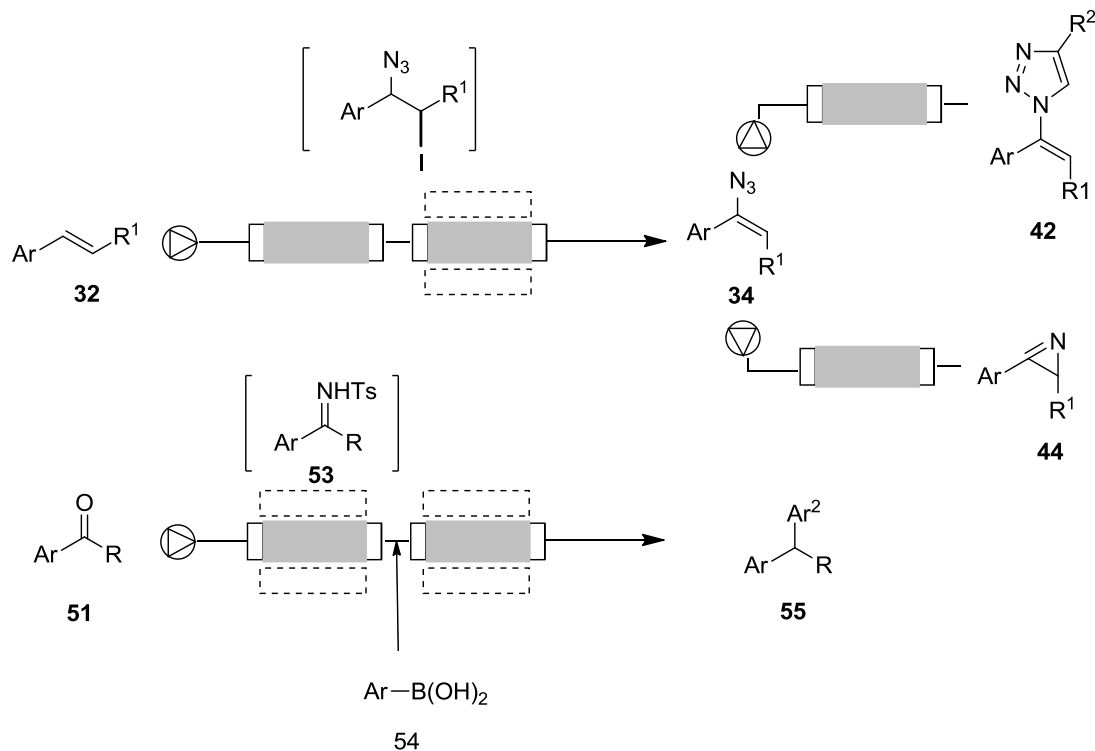


Schema 32: Mehrstufen-Wirkstoffsynthese von Amitriptylin unter Durchflussbedingungen

In zwei weiteren Projekten konnten mehrstufige Synthesen entwickelt werden, in denen Festbettreagenzien Verwendung fanden. Es konnten so in einem zweistufigen Prozess Vinylazide **34** erzeugt werden. Dabei wurden zwei polymergebundene Reagenzien als Festbettfüllung in einem Kartuschenreaktor verwendet. Diese interessante Verbindungsklasse wurde auf weitere Transformation hin untersucht. Es gelang die Erzeugung von Triazolen **42** durch eine Kupferkatalysierte Cycloaddition unter Durchflussbedingungen. Als Katalysator diente elementares Kupfer als Festbettmaterial, ohne dass weitere Additive nötig waren. Neben der katalytischen Wirkung der Kupferspäne diente dieses als induktiv heizbares Material.

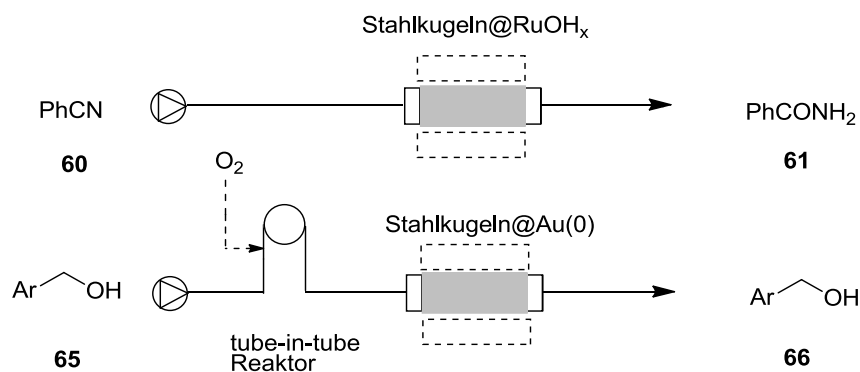
Die erste Durchführung einer von BARLUENGA entwickelten C,C-Verknüpfungsreaktion zwischen Boronsäuren **54** und *N*-Tosylhydrazonen **53** wurde durch die Verwendung eines mit Kaliumcarbonat gefüllten Reaktors in einem Durchflusssystem realisiert. Dabei konnte ein zweistufiger Prozess

ausgehend von Carbonylverbindungen **51** entwickelt werden. In beiden durchgeführten Mehrstufensynthesen werden die gebildeten Zwischenprodukte nicht isoliert sondern direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt. Somit ist die Reinigung des Zwischenproduktes nicht notwendig, was zu einer Produktionsintensivierung führt.



Schema 33: Mehrstufige Durchflusssynthese mit Festphasen-Reagenzien.

Ferner wurden erste Ergebnisse mit der Funktionalisierung von Stahlkugeln erhalten. Hierbei wurden exemplarisch die Immobilisierung von Rutheniumhydroxid-Nanopartikeln und Gold-Nanopartikeln untersucht. Zunächst wurden die Stahlkugeln durch atmosphärisches Plasma mit HMDSO-Zusatz mit Siliziumhydroxid-Gruppen versehen. Diese Oberfläche eignete sich für die Abscheidung von Metall-Nanopartikel, welche dann als Katalysator verwendet werden konnten. Mit den Rutheniumhydroxid funktionalisierten Stahlkugeln konnte in einem Durchflusssystem Benzonnitril **60** zum korrespondierenden Amid **61** hydrolysiert werden. Die mit Gold-Nanopartikel immobilisierten Stahlkugeln konnten in der Oxidation von aromatischen Alkoholen **65** zu Aldehyden **66** verwendet werden. Die Reaktionsführung erfolgte in einem Durchflusssystem mit elementarem Sauerstoff als Oxidationsmittel. Jedoch zeigten beide Katalysatoren bei höheren Temperaturen keine katalytische Aktivität und ausreichende Stabilität.



Schema 34: Durchflusssynthesen mit Nanopartikel immobilisierten Stahlkugeln

Es wurden erste Versuche zur kombinierten Mutasythese durchgeführt. Hierbei wurde untersucht, wie ein integrierter Prozess aus einer vorgeschalteten chemischen Durchflusssynthese und der Mutasythese aussehen könnte. Hierfür wurde der Geldanamycin-Produzent *S.hygroscopicus* K390-61-1 eingesetzt. Im ersten Schritt wurde versucht, geeignete heteroaromatische Mutasythone unter Durchflussbedingungen zu synthetisieren und sie für die Mutasythese bereit zu stellen. Die entsprechenden Ergebnisse der Fermentationen stehen noch aus.

Ein erstes scheinbar geeignetes Konzept für die Bereitstellung der synthetisierten Mutasythone liegt in einem *catch-and-release*-Prozess vor. Hierbei werden die Mutasythone **83** über einen kationischen Ionenaustauscher immobilisiert, dann in einem zweiten Schritt unter sauren Bedingungen eluiert und schließlich in die Fermentationslösung eingeleitet. Hierbei kann eine mit Ionenaustauscher gefüllte Kartusche sehr leicht am Ende einer Durchflusssynthese implementiert werden. Die allgemeine Anwendbarkeit konnte mit dem polymergebundenen AHBA gezeigt werden. Nach direkter Eluierung in die Fermentationsbrühe konnte die Produktion von Geldanamycin **70** nachgewiesen werden. Die verwendeten Bedingungen hatten keinen toxischen Einfluss auf die Fermentation. Somit eignet sich dieses Verfahren als allgemein anwendbare Methode für die Reinigung von Mutasythonen mit anschließender direkter Eluierung.

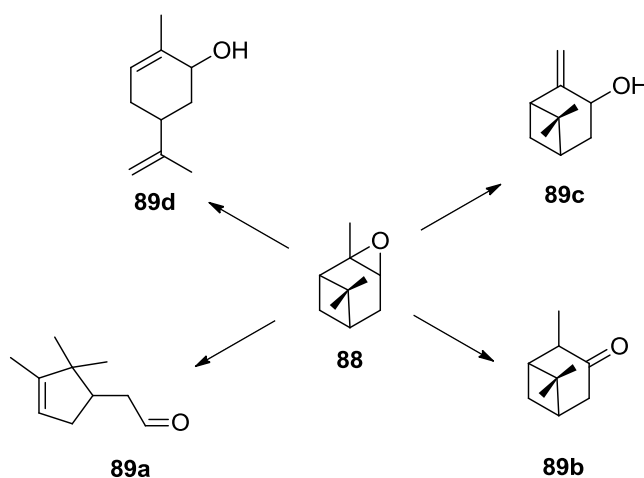
Als biokompatible chemische Transformation konnte die Hydrierung des Nitrothiophens **86** unter Durchflussbedingungen entwickelt werden. Hierbei wurde elementarer Wasserstoff als Reagenz und Palladium auf Aktivkohle als Katalysator verwendet. Diese Hydrierungsmethode sollte generell auch für weitere Mutasythonsynthesen Anwendung finden.

Die hier beschriebenen Ergebnisse zeigen generell, dass die Kombination der Durchflusssynthese mit anderen Technologien Vorteile für die Synthese und Reaktionsführung bringt. Besonders die Durchflusschemie als „enabling“ Technologie erlaubt die einfache Implementierung von weiteren Technologien, wie neuen Heizkonzepten, festphasengebundenen Reagenzien oder neuen Synthesekonzepten. Es lassen sich somit durch diese Kombination chemische Synthesen beschleunigen, Reaktionsführungen vereinfachen und Ressourcen effizienter nutzen.

5.2 Ausblick

Es sollen weitere Untersuchungen zu Hochtemperaturreaktionen mit der entwickelten Hochtemperatur/ Hochdruckdurchflussanlage unter Hochfrequenzbedingungen durchgeführt werden und zwar einerseits, um die Diversität möglicher Reaktionen zu erweitern, aber auch um das verwendete System zu optimieren und z.B. verbesserte Temperaturmessmethoden und Temperatursteuerungen zu integrieren. So sollte eine Regelungstechnik installiert werden, welche die Leistung der eingestrahlten Induktion an die gewünschte Temperatur anpasst. Geeignete Reaktionen wären thermische Umlagerungen, DIELS-ALDER Reaktionen oder Fragmentierungsreaktionen. Hierbei können die Reaktionsbedingungen zu kürzeren Reaktionszeiten oder alternativen Reaktionsmechanismen führen.

Die Arbeiten zur thermischen Isomerisierung von Terpenen sollten ebenfalls weiter verfolgt werden, da aufgrund der großen Vielfalt an natürlichen Terpenquellen eine große Anwendbarkeit für die Aroma- und Duftstoffindustrie besteht. Dabei kann die thermische Umsetzung als ein Modul in einer Mehrstufensynthese implementiert werden. Hier soll exemplarisch die Isomerisierung von α -Pinenoxid **88** erwähnt werden. Unter dem Einfluss einer Säure kommt es zur Bildung einer Reihe von wichtigen Umlagerungsprodukten. Besonders der Aldehyd **89** ist eine wichtige Verbindung in der Synthese von Duftstoffen.⁸⁴



Schema 35: Isomerisierung von α -Pinenoxid.

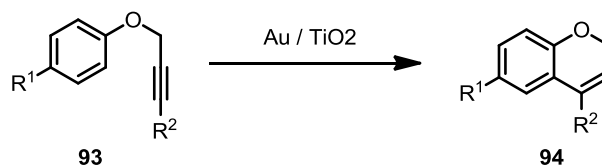
Ein weiteres interessantes Lösemittelsystem ist superkritisches Wasser, welches preisgünstig und toxisch unbedenklich ist und besondere Eigenschaften eines polaren und H-brückenbildenden Lösemittels besitzt.⁸⁵ Hierbei kann durch einen geeigneten Mixer kontinuierlich im Durchfluss ein organisches Edukt gut mit dem Wasserstrom vermischt werden bevor der Reaktionsstrom in den

⁸⁴ G. Neri, G. Rizzo, C. Crisafulli, L. de Luca, A. Donato, M. G. Musolino, R. Pietropaolo. *Applied Catalysis A: General* **2005**, 295, 116–125.

⁸⁵ P. E. Savage. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 603–622.

Reaktor geleitet wird. Nach der Reaktion im Reaktor kann das organische Produkt dann durch Phasentrennung erhalten werden.

Die Arbeiten zu den Nanopartikel-immobilisierten Stahlkugeln sollten ausgeweitet werden. Zunächst sollte die Stabilität des Katalysators unter thermischen Bedingungen untersucht werden. Der Silanolisierungsprozess muss optimiert werden, um eine stabilere Schicht auf der Metalloberfläche zu erzeugen. Hier sind in der Literatur weitere Verfahren bekannt, wie das Sol-Gel-Verfahren.⁸⁶ Auch eine Kombination aus Sol-Gel-Verfahren und Plasmabehandlung wäre denkbar. So kann die Oberfläche zuerst mit Plasma aktiviert werden um eine bessere Anhaftung für die Kieselgelschicht zu erreichen. Anschließend sollten weitere Trägermaterialien gesucht werden. Die Verwendung von Edelstahlnetzen (Maschenweite= 200 μm) oder kleineren Kugeln erhöht die aktive Trägeroberfläche, sodass eine höhere Beladung ermöglicht wird. Mit stabileren Katalysatoren kann dann die Substratbreite erhöht werden. Dabei ist eine genaue Analytik des hergestellten Katalysators nötig. Hier soll durch bildgebende Verfahren die Struktur, Verteilung und Größe der Nanopartikel bestimmt werden. Besonders Gold-Nanopartikel zeigen in einer Reihe von Reaktionen interessante katalytische Aktivitäten. So ist es möglich mit Gold-Nanopartikeln die Cyclisierung von Arylpropagylether **93** zu 2H-Chromenen **94** zu katalysieren.⁸⁷ Hierbei ist die Bindung des Goldkatalysators an die Dreifachbindung der entscheidende Schritt in der Reaktion.

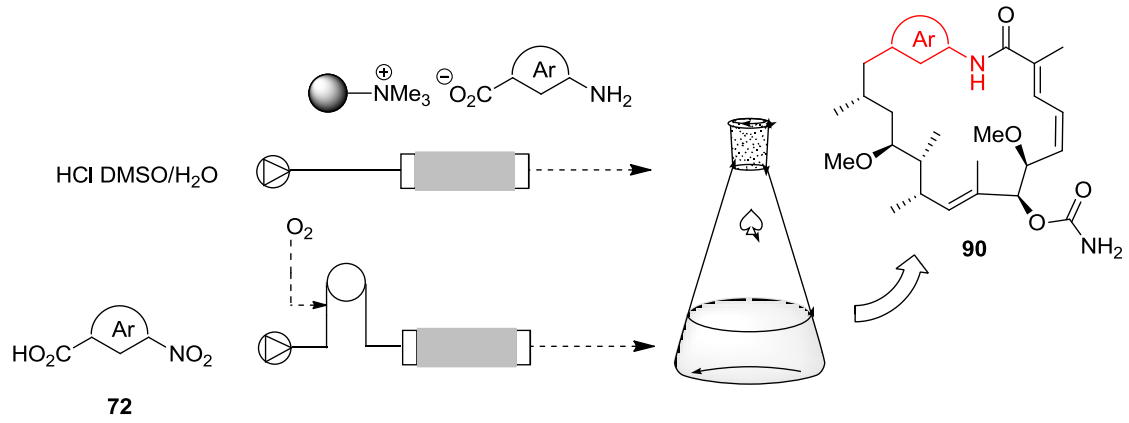


Schema 36: Cyclisierung von Arylpropagylether katalysiert durch Gold-Nanopartikel auf Titandioxid.

Die für die kombinierte Mutasyntese entwickelte *catch-and-release* Methode sollte in der Synthese von geeigneten Mutasyntonen genutzt werden. Hierbei kann die Synthese sowohl unter Durchflussbedingungen als auch unter Kolbenbedingungen erfolgen. Die Hydrierung des Nitrothiophens **86** sollte in Kombination mit einer Fermentation erfolgen und etabliert werden. Anschließend können weitere geeignete Mutasyntenvorstufen hydriert und dem Fermentationsmedium zugegeben werden.

⁸⁶ N. I. Kovtyukhova, T. E. Mallouk, T. S. Mayer. *Adv. Mater.* **2003**, *15*, 780–785.

⁸⁷ C. Efe, I. N. Lykakis, M. Stratakis. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 803–805.



Schema 37: Kombinierte Mutasynthese von Geldanamycin-Derivaten.

6 Experimenteller Teil

6.1 Generelle Aspekte

Die in den Reaktionen verwendeten Reagenzien und Lösemittel wurden käuflich erworben und ohne weitere Reinigung verwendet. Die Lösemittel Methanol, Essigsäureethylester, Petrolether wurden vor der Verwendung frisch destilliert. THF und Diethylether wurden über Natrium getrocknet und destilliert. Dichlormethan, Toluol und Dimethylformamid wurden aus einer MB SPS-Apparatur der Firma BRAUN verwendet.

Kernresonanzspektroskopie (NMR): Alle ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren wurden bei Raumtemperatur mit den Geräten DPX-200 (200 MHz), Advance-400 oder DPX-400 (400 MHz) der Firma BRUKER, Karlsruhe (Deutschland) gemessen. Die jeweiligen deuterierten Lösungsmittel sind den analytischen Daten zu entnehmen. Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in parts per million (ppm) im Vergleich zum Restprotonensignal des deuterierten Lösungsmittels und die Kopplungen (J) der Signale in Hertz (Hz) angegeben. In den ^1H -NMR-Spektren ist die Multiplizität der Signale in Klammern mit angegeben und ist wie folgt abgekürzt: s= Singulett, bs= breites Singulett, d= Dublett, t= Triplett, q= Quartett und m= Multiplett. Sofern nötig wurden zusätzliche NMR Experimente wie ^1H - ^1H -Korrelationsspektren (COSY) oder ^1H - ^{13}C -Experimente (HMQC, HMBC, HSQC) durchgeführt.

Massenspektrometrie (MS): Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden mit einem MICROMASS LCT (Manchester, UK) in Lock-Spray-Einheit gemessen. Die Injektion erfolgte im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma WATERS (Alliance 2695, Milford, USA). Alternativ wurden die Messungen an einer Acquity-UPLC Anlage (WATERS) gekoppelt mit einem QTOF Premier Massenspektrometer (WATERS) im Lock-Spray-Modus gemessen. Die Ionisierung erfolgte durch Elektrospray-Ionisation (ESI). Angegeben sind die berechnete und die gefundene Masse. Des Weiteren wurden Massenspektren von solchen Verbindungen die nicht über eine ESI-Analytik vermessen werden konnten mit einem Gerät des Typs FINNIGAN MAT 312 (EI) bei einem Ionisierungspotential von 70 eV aufgenommen.

Gaschromatographische Massenanalyse (GC-MS): GCMS-Spektren wurden auf dem Gerät Hewlett Packard HP 6890 Series der Firma HEWLETT PACKARD mit einer Optima-5-MS-Kapillarsäule (0.25 mm, 30 m, 0.32 mm, MACHEREY-NAGEL, Düren) gemessen. Die Detektion erfolgte über Flammenionisation kombiniert mit einem Massenspektrum HP 5973 Mass Selective Detector der Firma HEWLETT PACKARD

IR-Spektroskopie: IR-Spektren wurden mit einem FT-IR Spektrometer (vector 22) der Firma BRUKER gemessen. Die Aufnahme der Spektren erfolgte über eine ATR-Einheit im Messbereich 4000 bis 600 cm^{-1} . Die Lage der Schwingungsbanden wird in cm^{-1} angegeben.

Dünnschichtchromatographie (DC): Analytische Chromatographie wurde mit Kieselgel beschichteten Aluminiumfolien 60 F₂₅₄ (MERCK, Darmstadt, Deutschland) Schichtdicke: 0.2 mm durchgeführt. Die Indikation erfolgte mittels UV-Licht bei einer Wellenlänge von $\lambda = 254$ nm oder durch Färbung mit Kaliumpermanganat-, Ninhydrin-, Iod- und Cer(IV)-Tauchreagenzien und anschließender Wärmezufuhr.

Schmelzpunkte: Schmelzpunkte wurden mit dem Heitztischmikroskop Optimelt der Firma SRS (STANFORD RESEARCH SYSTEMS, Sunnyvale, USA) bestimmt. Die gemessenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

ICP-MS: Metallionen wurden mittels Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma am Gerät SPECTRO ARCOS (SPECTRO ANALYTICAL INSTRUMENTS GmbH, Deutschland) nachgewiesen. Die Probenvorbereitung erfolgte mittels Königwasseraufschluss. Die Analyse wurde am Institut für Analytische Chemie der Leibniz Universität durchgeführt.

Mikrowellengerät: Mikrowellenreaktionen wurden mit einer Discover S-Class Mikrowelle der Firma CEM GMBH (Kamp-Lintfort, Deutschland) mit einer maximalen Leistung von 300 Watt durchgeführt.

Plasmachemie: Die Plasmabehandlung wurde mit einem Gerät der Firma PLASMATREAT, Steinhagen durchgeführt. Die Anlage besteht aus einem Generator FG 5001, ein Transformator HTR12 L 133, einer statischen Plasmadüse mit *precursor*-Zulauf und ein Verfahrtschiff PT 60. Der Aufbau entspricht dem seriellen Prozesse nach einem Patent von FÖRNSEL *et al.*⁸⁸

Säulenchromatographie: Säulenchromatographie wurde mit der Flash-Säulenchromatographie-Anlage Biotage SP1 (Firma Biotage AB, Uppsala, Schweden) durchgeführt. Es wurden vorgepackte Säulen, der Firma Biotage verwendet. Die verwendeten Lösemittel wurden einfach destilliert. Das Eluentenverhältnis wurde über einen zeitlichen Gradienten mit steigender Polarität eingestellt.

⁸⁸ P.Förnse, C. Buske, U. Hartmann, A. Baalman, G. Ellinghorst, K. D. Vissing, US-Patent-Nr. 6,800,366 B1, 2004.

Durchflusskomponenten:

Pumpen: Als Pumpen wurden HPLC-Pumpen der Firma Knauer verwendet. Folgende Geräte standen zur Verfügung: HPLC PUMP K-1001, Smartline Pump 100 und AZURA P 2.1S. Die Pumpenköpfe besitzen aufgrund der besseren chemischen Stabilität Keramik-Inlays. Die Pumpen verfügen über einen Drucksensor im Pumpenkopf um den Gegendruck beim Fördern zu kontrollieren. Für die Anwendung in druckfreien Durchflusssystemen wurden Spritzenpumpen des Typs Model 540060 der Firma TSE SYSTEMS, INC. (Chesterfield, USA) verwendet.

Temperaturmessung: Die Temperaturmessung bei Durchflussexperimenten im induktiven Magnetfeld erfolgt mit einem Infrarot-Digitalthermometer des Typs GIM 3590 optris LaserSight der Firma GREISINGER ELECTRONIC GMBH (Regenstauf) auf der äußeren Oberfläche des Reaktors. Dabei wird der Reaktor mit einem schwarzen hitzebeständigen Lack (Ofenlack, 600°C) beschichtet und bei einem Emissionsgrad von 0.95 gemessen.

Induktor/Generator: Für die Mittelfrequenzerwärmung [*IH(MF)*] wurde das Gerät EW5 (IFF GMBH, Ismaning) mit einer Maximalleistung von 7.0 kW verwendet. Das Gerät wird wassergekühlt verwendet und die Frequenz kann stufenlos von 8 bis 25 kHz eingestellt werden. Die eingestrahelte Leistung kann über die Pulsweitenmodulation von 100 bis 1000 Promille stufenlos eingestellt werden, wobei Werte über 750 Promille nicht überschritten werden sollten. Bei den verwendeten Induktoren handelt es sich um Prototypen mit der Seriennummer IS-0214 und IS-0166.

Für die Hochfrequenzanwendung [*IH(HF)*] wurde ein Generator des Typs HU 2000+ (HIMMELWERK, Tübingen) verwendet. Die Frequenz kann nicht frei gewählt werden und ist abhängig von der verwendeten Induktorgeometrie (s. 4.2.5.) Die Ausgangsleistung beträgt 2 kW. Die eingetragene Leistung kann auch hier über eine Pulsweitenmodulation im Bereich von 5-99% eingestellt werden.

Heizmaterial: MAGSILICA[®]-300 wurden von der Firma Evonik Industries AG (Essen) erhalten. Alle MAGSILICA[®]-Chargen wurden vor der Verwendung in destilliertem Wasser aufgeschäumt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde Wasser im Vakuum entfernt und im Hochvakuum über Nacht getrocknet. Das trockene Material wurde zum Schluss in einem Mörser zerkleinert.

Die verwendeten Stahlkugeln ($\varnothing = 0.4$ mm, 0.8 mm) bestanden aus AISI 420-C Stahl und wurden von der Firma REDHILL (Prag, Tschechien) erhalten.

Rückdruckventil: Die Regulierung des Systemdrucks erfolgte durch statische Rückdruckventile der Firma UPCHURCH SCIENTIFIC (Oak Harbor, USA) mit unterschiedlichen Kartuschen (zwischen 100- 1000 psi). Für höhere Drücke wurden zwei Ventile in Reihe geschaltet.

Reaktoren: Für die verwendeten Glasreaktoren wurden Glasrohre mit den entsprechenden inneren und äußeren Durchmessern bestellt und bei einem Glasbläser (PFEUFFER, Hannover) mit Glasverschraubungen an beiden Enden versehen. Entsprechende Verschraubungskappen mit Reduziereinheiten (Bezeichnung: GL 14, $\varnothing = 1.6$ mm) für HPLC-Schläuche wurden von der Firma BOHLENDER GMBH (Grünsfeld) verwendet. Dabei wurden die enthaltenen Dichtringe durch O-Ringe aus KALREZ[®] (ERIKS NORDOST GMBH, Hannover, Compound 6375, 2.57 x 1.78 mm) ersetzt.

Für die verwendeten PEEK-Reaktoren wurden PEEK Stangen bestellt (ARTHUR KRÜGER KG, Barsbüttel, Stab Ketron PEEK 1000 Natur 1m, $\varnothing = 30$ mm) und in der Werkstatt des Instituts für Technische Chemie der Leibniz Universität Hannover zu den entsprechenden Reaktoren und Verschraubungen verarbeitet. Die Verschraubungen wurden dabei so konzipiert, dass sie mit herkömmlichen HPLC-Fittings verbunden werden können. Als Dichtungen wurden O-Ringe aus KALREZ[®] (ERIKS NORDOST GMBH, Hannover, Compound 6375, 8.10 x 1.60 mm) in die Schraubkappen eingesetzt.

Für den Keramikreaktor wurde ein Keramikrohr von der Firma KLEIN & BECKER GmbH & Co. KG hergestellt. Es besteht aus hochreinem Al_2O_3 (AD= 10mm, ID= 6 mm, l= 120 mm) und ist für Drücke bis 100 bar ausgelegt. Die Anschlüsse erfolgten durch HPLC-Säulen Endfittings (Valco) aus Edelstahl über eine 1/16“ Kapillare mit 10-32 UNF Verschraubungen. Die konischen Endfittings besitzen Ferrulen aus Polyimid oder Edelstahl.

Die Stahlreaktoren bestanden aus leeren HPLC-Säulen (ID= 3-8 mm, l= 120 mm). Alternativ wurden Edelstahlrohr (AD= 1/8“, l=120 mm, SWAGELOK) verwendet. Die Anschlüsse erfolgten durch HPLC-Säulen Endfittings (Valco) aus Edelstahl über eine 1/16“ Kapillare mit 10-32 UNF Verschraubungen. Die konischen Endfittings besitzen Ferrulen aus Polyimid oder Edelstahl.

Die Wickelreaktor bestanden aus verschiedenen Kapillaren (TECHLAB, Braunschweig) abhängig von den Reaktionsbedingungen. Für Druckanwendungen bis 10 bar und Temperaturen bis 120°C wurden Kapillaren aus PTFE (AD= 1/16“, ID= 0.5mm- 1.0 mm) verwendet. Für höhere Temperaturen und höhere Drücke eigneten sich Kapillaren aus Edelstahl (AD= 1/16“, ID= 0.5mm- 1.0 mm). Die Länge des Reaktors wurde abhängig vom gewünschten Reaktorvolumen und Verweilzeit gewählt. Der Anschluss im Durchflusssystem erfolgte durch universale Fittingschrauben (10-32 UNF, konisch, PEEK oder Edelstahl, TECHLAB, Braunschweig) mit passenden Schneidringen.

***tube-in-tube* Reaktor:** Der *tube-in-tube* Reaktor besteht aus zwei Schläuchen. Bei dem Inneren handelt es sich um einen Teflon AF-2400-Schlauch (0.8 mm AD, 0.6 mm ID, Länge 80 cm) der Firma BIOGENERAL INC. (San Diego), der äußere ist ein PTFE-Schlauch (3.2 mm AD, 1.6 mm ID) der Firma BOHLENDER GMBH (Grünsfeld). Beide Enden des inneren, semipermeablen Teflon AF-2400-Schlauchs werden jeweils mit einer Metallkapillare (Länge 2cm), die im Inneren des Schlauchs sitzt, verstärkt. Die Enden des äußeren PTFE-Schlauchs werden mit einem 1/8“ Rohrfitting aus rostfreiem Stahl (SWAGELOK) verbunden. Beide Enden des Teflon AF-2400-Schlauchs mit den Metallkapillaren

werden jeweils durch ein T-Stück geführt (SWAGELOK 2 x 1/8“ , 1 x 1/16“ Fitting) und mit zwei PTFE-Schläuchen (1/16“ AD) über Verbindungsstücke verknüpft. Dies bildet die Einströmungsöffnung und die Ausströmungsöffnung für die flüssige Phase. Der PTFE-Schlauch (3.2 mm AD, 1.6 mm ID), versehen mit den Rohrfittings, wird jeweils auf das eine Ende des T-Stücks (1/8“) geschraubt. Auf der Seite der Einströmungsöffnung für die flüssige Phase wird das T-Stück über den verbliebenen 1/8“-Anschluss mit der Gasflasche verbunden, sodass ein Gasdruck im äußeren Schlauch anliegt und auf den inneren Schlauch drückt. Das andere T-Stück, an der Ausströmungsöffnung für die flüssige Phase, wurde über den verbliebenen 1/8“-Anschluss mit einem Manometer verbunden.

Photoreaktor: Als Lichtquelle wurde eine Mitteldruck-Quecksilberlampe TQ 150, 190-600 nm) mit einer Leistung von 15 W und einer Spannung von 55 V verwendet, welche in einem zylindrischen Pyrexfilter steht. Ein FEP-Schlauch (ID= 0.75 mm, V= 3 -5.5 mL) wurde einlagig um den Pyrexfilter gewickelt. Der gesamte Reaktor wurde mit Aluminiumfolie ummantelt um die Strahlung abzuschirmen.

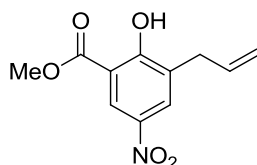
Mutasyntese: Die hier verwendeten Methoden basieren auf den Arbeiten von JEKATERINA HERMANE. Eine detaillierte Beschreibung der Arbeiten kann dort gefunden werden.⁶⁸

Alle mikrobiologischen Arbeiten wurden in einem S1-Labor unter keimfreien Bedingungen durchgeführt. Die verwendeten Geräte und Medien wurden in einem Autoklaven sterilisiert.

Der verwendete Bakterienstamm *S. hygroscopicus* K390-61-1 wurde von H. G. Floss zur Verfügung gestellt bei -80°C als Kryokultur gelagert. Die Anzucht erfolgte auf R5-Agar-Platten, die mit µL Neomycin-Lösung behandelt wurden. Nach 7 Tagen bei 28°C wurden mehrere Einzelkolonien selektiert und zum Animpfen der Vorkulturen (40 mL GYP-Medium pro Kolben) verwendet. Diese wurden für zwei Tage bei 28°C und 200 rpm geschüttelt und anschließend zum Animpfen der Hauptkulturen verwendet. Für eine Testverfütterung wurde in einem 250 mL Schikanekolben 1.0 mL Vorkultur und 30 mL GPMd-Medium verwendet.

6.2 Thermische Reaktionen

3-Allyl-2-hydroxy-5-nitro-benzoesäuremethylester (**14**)



Synthese durch induktives Heizen unter Batchkonditionen: In einem verschlossenen Mikrowellenglas wurden 2-Allyloxy-5-nitro-benzoesäuremethylester (**13**) (100 mg, 0.42 mmol) und MAGSILICA® 300® (400 mg) in Toluol (2 mL) vorgelegt. Die Reaktionslösung wurde ohne Rühren induktiv auf 205°C (800kHz) erwärmt. Die Temperaturmessung erfolgte mit einem IR-Pyromter auf der Reaktoroberfläche. Die Reaktionslösung wurde nach 20 min Erwärmung und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Lösung wurde mit Essigsäureethylester (10 mL) verdünnt und mit Wasser (20 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Petrolether: Essigsäureethylester, 92/8) konnte das Phenol **14** (89 mg, 0.34 mmol; 89 %) als leicht gelbes Öl erhalten werden.

Durchflusssynthese: Ein mit MAGSILICA® (ca. 2.5 g) befüllter Keramikreaktor (V= 3 mL) wurde in einen HF-Induktor eingebettet. Das System wurde mit einem *sample-loop* (V= 5 mL) und einem Rückdruckventil (p= 250 psi 16.7 bar) ausgestattet. Toluol wurde durch das System mit 0.5 mL min⁻¹ gepumpt und auf 240°C (800kHz) im Reaktor erwärmt. Der Allylarylether **13** (100 mg, 0.42 mmol) wurde in Toluol (2 mL) gelöst und über den *sample-loop* in den Reaktor injiziert. Die Reaktionslösung wurde unter DC-Kontrolle gesammelt und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch getrennt (Petrolether: Essigsäureethylester, 92/8) und das Phenol **14** (91 mg, 0.38 mmol; 91 %) konnte als leicht gelbes Öl erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃): δ= 11.86 (s, 1H, OH), 8.71-8.65 (m, 1H), 8.24-8.22 (m, 1H), 6.00-5.93 (m, 1H), 5.20-5.15 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.49 (d, 2H, J= 6.5 Hz).

Cyclohexen (**16**)

Ein PEEK-Reaktor (l= 120 mm, ID= 9 mm) wurde mit MAGSILICA® (ca. 2.5 g) als Festbettschüttung befüllt. Der Reaktor (V= 3 mL) wurde in dem Induktor (MF, 25 kHz) befestigt und mit einer Pumpe verbunden. Ein Rückdruckventil (250 psi) wurde hinter dem Reaktor installiert. Cyclohexanol (**15**) wurde bei einer Flussrate von 0.03 mL min⁻¹ durch den Reaktor gepumpt. Der Reaktionsstrom wurde induktiv auf 170°C erwärmt. Bei einem konstanten Fluss und Temperatur wurde die Reaktionslösung nach dem Rückdruckventil aufgefangen. Das Produkt **16** konnte als leicht gelbes Flüssigkeit mit quantitativem Umsatz erhalten werden

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , CHCl_3): δ = 5.68 (s, 2H), 2.19-1.95 (m, 4H), 1.64-1.55 (m, 4H).

6.2.1 Thermische Isomerisierung von (+)- α -Pinen (17)

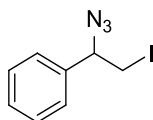
Ein Edelstahlreaktor (ID= 0.4 mL, l= 120 mm, V= 0.4 mL) wurde in einen HF-Induktor (800 kHz) eingebettet. Das System wurde mit einem Wärmetauscher (V= 0.5 mL) und einem Rückdruckventil (p= 120 bar) ausgestattet. Über eine Pumpe wurde eine Lösung aus (+)- α -Pinen (17) in Ethanol (0.1 M) durch den Reaktor gepumpt. Die Temperaturmessung erfolgt über ein T-Stück mit K-Element am Ausgang des Reaktors (T_{Fluss}). Außerdem wurde die Temperatur des Reaktors über ein IR-Pyrometer gemessen. Die Temperatur $T_{\text{Durchfluss}} = 339^\circ\text{C}$ wurde über die eingestrahelte Leistung geregelt (ca. 8% Leistung). Bei einer Flussrate von 2 mL min^{-1} (Verweilzeit: 12 s) und konstanter Temperatur wurde die Reaktionslösung aufgefangen. Die erhaltene Reaktionslösung wurde ohne weitere Aufarbeitung per GC-MS untersucht. Als Hauptprodukte konnte das Limonen (19) (42%) und das *neo*-Alloocemen (20) (45%) über den Abgleich der Massenspektren mit einer Datenbank identifiziert werden. Der Umsatz lag bei 92%.

6.3 Reaktionen mit Festphasengebundenen Reaktionen

6.3.1 Allgemeine Vorschrift zur Iodoazidierung von Alkenen 32 unter Durchflussbedingungen

Ein Glasreaktor (l= 120 mm, ID= 8.5 mm) wurde mit dem polymergebundenen Iodat(I)-Komplex 35 (5 g; theoretische Beladung= 3.5 mmol g^{-1}) befüllt und mit Aluminiumfolie vor Licht geschützt. Der Reaktor (V= 4.5 mL) wurde mit einer Pumpe verbunden und der Ausfluss in einem Kolben gesammelt. Das System wurde zuerst mit trockenem CH_2Cl_2 (8.0 mL , 0.5 mL min^{-1}) gespült. Danach wurde eine Lösung von Styrol 32a (364 mg, 3.5 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (17.5 mL) durch den Reaktor mit 0.04 mL min^{-1} gepumpt. Zum Schluss wurde der Reaktor mit $10 \text{ mL CH}_2\text{Cl}_2$ gespült (5 mL bei 0.04 mL min^{-1} , dann 5 mL min^{-1}). Das Produkt 33a (936 mg, 3.4 mmol , 98%) konnte nach destillativem Entfernen des Lösemittels erhalten werden.

(1-Azido-2-iodoethyl)benzol (33a)

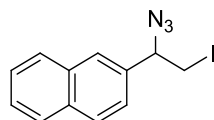


Verbindung 33a konnte in 98% als farbloses Öl erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ= 7.47-7.29 (m, 5H), 4.72 (t, *J*= 7.0 Hz, 1H), 3.40 (d, *J*= 7.0 Hz, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ= 137.8, 129.1, 126.6, 67.1, 8.0.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.⁸⁹

2-(1-Azido-2-iodoethyl)naphthalen (33b)

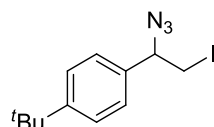


Verbindung **33b** konnte in 91% als schwach gelbes Öl erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92-7.87 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.42 (dd, *J*= 8.2, 1.4 Hz, 2H), 4.90 (t, *J*= 6.8 Hz, 1H), 3.49 (d, *J*= 7.5 Hz, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 135.1, 133.4, 133.0, 129.1, 128.1, 127.8, 126.7, 126.3, 123.6, 67.3, 8.0.

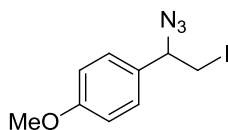
Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.⁹⁰

1-(1-Azido-2-iodoethyl)-4-(tert-butyl)benzol (33c)



Verbindung **33b** konnte in 61% als farbloses Öl erhalten werden. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H), 6.90 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H), 4.35 (t, *J*= 7.5 Hz, 1H), 3.04-3.02 (m, 2H), 0.98 (s, 9H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ= 152.0, 134.9, 126.2, 125.9, 67.0, 34.6, 31.2, 8.4; LRMS (EI) [M+H⁺] berechnet für C₁₂H₁₇IN₃⁺: 330.0467, gefunden 330.

1-(1-Azido-2-iodoethyl)-4-methoxybenzol (33d)



Verbindung **33b** konnte in 75% als farbloses Öl erhalten werden. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 6.96 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 4.65 (dd, *J*= 8.2, 5.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.51 (dd, *J*= 12.6, 8.5 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J*= 12.9, 5.1 Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.0, 129.8, 128.2, 114.4, 65.0, 55.2, 8.4.

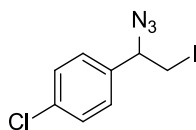
Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.⁹¹

⁸⁹ Terent'ev, A. O.; Krylov, I. B.; Kokorekin, V. A.; Nikishin, G. I. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 3797–3809.

⁹⁰ Padwa, A.; Dharan, M.; Smolanoff, J.; Wetmore, S. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1945–1954.

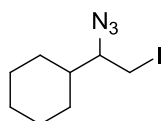
⁹¹ Zhao, W.; Carreira, E. M. *Chem. Eur. J* **2006**, *12*, 7254–7263.

1-(1-Azido-2-iodoethyl)-4-chlorbenzol (33e)



Verbindung **33e** konnte in 78% als farbloses Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 7.0 Hz, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 136.3, 134.8, 129.2, 128.0, 66.1, 7.8; **LRMS** (EI) $[\text{M}+\text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}_3^+$: 307.9451, gefunden 308.

(1-Azido-2-iodoethyl)cyclohexan (33f)

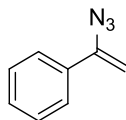


Verbindung **33f** konnte in 70% als farbloses Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.77 (dd, J = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 13.0, 7.2 Hz, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 1.82-1.58 (m, 5H), 1.36-1.09 (m, 5H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 68.6, 42.4, 29.7, 28.0, 26.0, 7.1; **LRMS** (EI) $[\text{M}+\text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{IN}_3^+$: 280.01293, gefunden 280.

6.3.2 Allgemeine Vorschrift zur zweistufigen Darstellung von Vinylaziden **34 unter Durchflussbedingungen**

Ein Glasreaktor (l = 120 mm, ID = 8.5 mm) wurde mit dem polymergebundenen Iodat(I)-Komplex **35** (5 g; theoretische Beladung= 3.5 mmol/g) befüllt und mit einem zweiten Glasreaktor verbunden, welcher mit polymergebundenen 1,8-Diaza-[5.4.0]bicyclo-7-undecene **38** (4 g, theoretische Beladung= 1.15 mmol g^{-1}) befüllt war. Das System wurde mit einer Pumpe verbunden und der Ausfluss in einem Kolben gesammelt. Nach dem Spülen mit CH_2Cl_2 (10 mL) wurde eine Lösung aus Styrol (364 mg, 3.5 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (17.5 mL) durch den Reaktor mit 0.04 mL min^{-1} gepumpt. Zum Schluss wurde der Reaktor mit 10 mL CH_2Cl_2 gespült (5 mL bei 0.04 mL min^{-1} , dann 5 mL min^{-1}). Das Rohprodukt **34** konnte nach destillativem Entfernen des Lösemittels erhalten werden. Falls es nötig war wurde das Produkt säulenchromatographisch (Petrolether/ Essigsäureethylester) gereinigt.

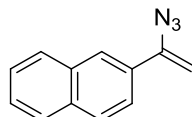
(1-Azidovinyl)benzol (34a)



Verbindung **34a** konnte in 91% als gelbes Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.58-7.56 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 3H), 5.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 145.0, 134.2, 129.1, 128.4, 125.5, 98.0;

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.⁹²

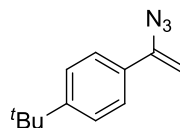
2-(1-Azidovinyl)naphthalen (34b)



Verbindung **34b** konnte in 88% als farbloser Feststoff erhalten werden. **Smp.** 56°C (Lit: 56-58°C); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.05 (s, 1H), 7.80-7.92 (m, 3H), 7.67 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.5 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.07 (d, 2.4 Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 145.0, 133.4, 133.0, 131.6, 128.7, 128.3, 127.7, 126.8, 126.6, 125.1, 123.2, 98.4; **HRMS(ESI)** [$\text{M}+\text{H}^+$] berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_3^+$: 196,0875, gefunden 196.0871.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.⁹³

1-(1-Azidovinyl)-4-(tertbutyl)benzol (34c)

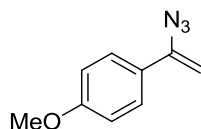


Verbindung **34c** konnte in 52% als farbloser Feststoff erhalten werden. **Smp.** 44°C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.4 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 152.5, 145.1, 125.5, 125.4, 97.4, 34.8, 31.4; **HRMS (ESI)** [$\text{M}+\text{H}^+$] berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_3^+$: 202.1344, gefunden 202.1348.

1-(1-Azidovinyl)-4-methoxybenzol (34d)

⁹² Shi, F.; Waldo, J. P.; Chen, Y.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2409–2412.

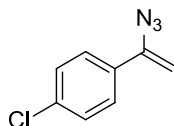
⁹³ Wang, Y.-F.; Toh, K. K.; Chiba, S.; Narasaka, K. *Organic Letters* **2008**, *10*, 5019–5022.



Verbindung **34d** konnte in 68% als farbloser Feststoff erhalten werden. **Smp.** 38°C C (Lit:39-40°C); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ= 7,49 (d, *J*= 8.9 Hz, 2H), 6.87 (d, *J*= 8.9 Hz, 2H), 5.31 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ= 160.5, 144.8, 127.1, 113.9, 96.3, 55.5 (ein aromatisches Kohlenstoffatom war nicht detektiertbar); **HRMS (ESI)** [M+H⁺] berechnet für C₉H₁₀N₃O⁺: 176.0824, gefunden 176.0825.

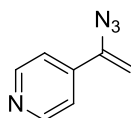
Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.⁹⁴

1-(1-Azidovinyl)-4-chlorobenzol (34e)



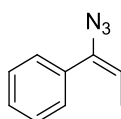
Verbindung **34e** konnte in 45% als gelbes Öl erhalten werden. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ= 7.44 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H), 5.43 (d, *J*= 2.6 Hz, 1H), 4.97 (d, *J*= 2.6 Hz, 1H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ= 165.1, 140.2, 127.8, 113.9, 101.2, 98.1; **HRMS (ESI)** [M+H⁺] berechnet für C₈H₇ClN₃⁺: 180.0328, gefunden 180.0331.

4-(1-Azidovinyl)pyridin (34g)



Verbindung **34e** konnte in 42% als gelber Feststoff erhalten werden. **Smp.** 34°C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ= 8.61 (d, *J*= 6.1 Hz, 2H), 7.44 (d, *J*= 6.1 Hz, 2H), 5.67 (d, *J*= 3.1 Hz, 1H), 5.13 (d, *J*= 3.1 Hz, 1H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ= 154.1, 143.2, 141.6, 119.7, 100.9; **HRMS (ESI)** [M+H⁺] berechnet für C₇H₇N₄⁺: 147.0671, gefunden 147.0670.

E-(1-Azidoprop-1-en-1-yl)benzol (34h)

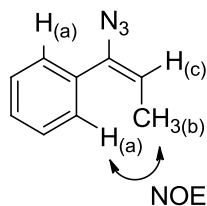


⁹⁴Jordan, D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3584–3587; Zhao, W.; Carreira, E. M. *Chem. Eur. J* **2006**, *12*, 7254–7263.

Verbindung **34h** konnte in 70% als farbloses Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.30\text{-}7.44$ (m, 5H), 5.48 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 128.9, 128.7, 128.6, 112.2, 13.9$; **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3^+$: 160.0875, gefunden 160.0874.

NOE-Experiment:

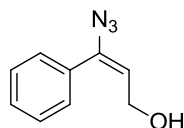
Tabelle 33: NOE Effekte



	rel. NOE-Effekt [%]
H_b/H_c	1
H_b/H_a	0.79
H_c/H_b	_ [a]
H_c/H_a	_ [a]

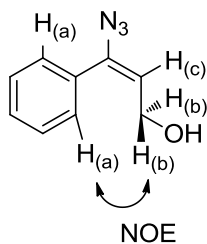
^aNOE nicht beobachtbar.

E-3-Azido-3-phenylprop-2-en-1-ol (34i)



Verbindung **34i** konnte in 91% als farbloses Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.39\text{-}7.45$ (m, 3H), 7.31-7.35 (m, 2H), 5.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 129.8, 129.5, 129.3, 128.7, 128.7, 115.2, 59.4$; **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}^+$: 176.0824, gefunden 176.0821.

Tabelle 34: NOE Effekte in **4i**



	rel. NOE-Effekt [%]
H_b/H_c	1

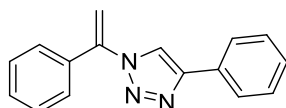
H _b /H _a	0.98
H _c /H _b	0.42
H _c /H _a	_[a]

^aNOE nicht beobachtbar.

6.3.3 Allgemeine Vorschriften zur kupferkatalysierten HUISGEN-Typ Cycloaddition unter Durchflussbedingungen

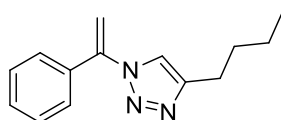
Ein Glasreaktor (l= 120 mm, ID= 8.5 mm) wurde mit Kupferspänen (12 g) befüllt und in den Induktor eingespannt. Das System wurde mit einer Pumpe verbunden und der Ausfluss in einem Kolben gesammelt. Nach dem Spülen mit DMF (0.04 mL min⁻¹) wurde der Reaktor induktiv (15 kHz) auf 70°C erwärmt. Nachdem Flussrate und Temperatur konstant blieben, wurde eine Lösung aus Vinylazid **34** (0.4 mmol, 1 äq.) und Alkin **41** (0.45 mmol, 1.5 äq.) in DMF (0.5 mL) durch den Reaktor gepumpt. Danach wurde mit DMF gespült (0.04 mL min⁻¹) bis kein Produkt mehr per Dünnschichtchromatographie nachweisbar war. Die Reaktionslösung wurde mit 50 mL Essigsäureethylester verdünnt und mit Wasser und einer gesättigten NaCl-Lösung (3 x 60 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Nach destillativem Entfernen des Lösemittels wurde das Triazol **42** nach säulenchromatographischer Trennung (Petrolether/ Essigsäureethylester) erhalten.

4-Phenyl-1-(1-phenylvinyl)-1H-1,2,3-triazol (**42a**)

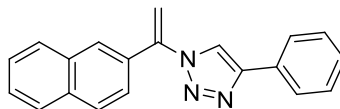


Verbindung **42a** konnte in 78% als gelbes Öl erhalten werden. ¹H-NMR (CDCl₃) δ= 7.85 (d, *J*= 7.5 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.48-7.33 (m, 8H), 5.87 (d, *J*= 0.7 Hz, 1H), 5.56 (d, *J*= 0.7 Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ= 147.6, 143.0, 134.6, 130.2, 129.9, 128.9, 128.3, 127.3, 125.8, 119.8, 109.4; HRMS (ESI) [M+H⁺] berechnet für C₁₆H₁₄N₃ : 248.118, gefunden 248.120.

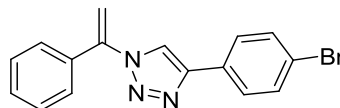
4-Butyl-1-(1-phenylvinyl)-1H-1,2,3-triazol (**42b**)



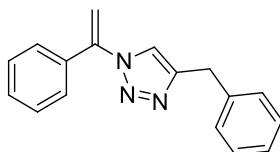
Verbindung **42b** konnte in 39% als gelbes Öl erhalten werden. ¹H-NMR (CDCl₃) δ= 7.43-7.37 (m, 3H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 2.75 (t, *J*= 7.6 Hz, 2H), 1.67 (quint, *J*= 7.6 Hz, 2H), 1.39 (sext, *J*= 7.4 Hz, 2H), 0.93 (t, *J*= 7.4 Hz); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ= 148.28, 143.10, 134.84, 129.70, 128.72, 127.30, 120.96, 108.85, 31.43, 25.28, 22.29, 13.78; HRMS (ESI) [M+H⁺] berechnet für C₁₆H₁₉N₃ : 228.1501, gefunden 220.1501.

1-[1-(Naphthalen-2-yl)vinyl]-4-phenyl-1H-1,2,3-triazol (42c)

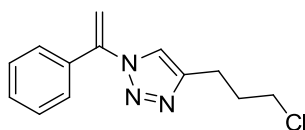
Verbindung **42c** konnte in 75% als gelbes Öl erhalten werden. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ= 7.92-7.81 (m, 7H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.48 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 5.95 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ= 148.0, 143.4, 134.1, 133.3, 132.2, 130.6, 129.2, 129.1, 128.8, 128.7, 128.1, 127.6, 127.5, 127.3, 126.2, 124.7, 120.3, 110.3; **HRMS (ESI)** [M+H⁺] berechnet für C₂₀H₁₆N₃⁺: 298.1344, gefunden 298.1344.

4-(4-Bromophenyl)-1-(1-phenylvinyl)-1H-1,2,3-triazol (42d)

Verbindung **42d** konnte in 55% als gelbes Öl erhalten werden. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ= 7.79 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.49-7.36 (m, 5H), 5.87 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ= 146.58, 142.89, 134.50, 132.01, 129.97, 129.17, 128.91, 127.34, 127.30, 122.25, 119.86, 109.56; **HRMS (ESI)** [M+H⁺] berechnet für C₁₆H₁₃BrN₃⁺: 326.0293, gefunden 326.0293.

4-Benzyl-1-(1-phenylvinyl)-1H-1,2,3-triazol (42e)

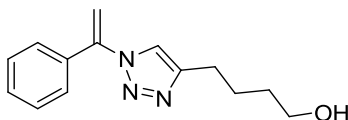
Verbindung **42e** konnte in 63% als farbloses Öl erhalten werden. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ= 7.35-7.43 (m, 3H), 7.20-7.33 (m, 8H), 5.74 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.14 (s, 2H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ= 143.3, 138.9, 134.8, 129.9, 128.9, 128.8, 128.8, 127.4, 126.7, 109.3, 33.3; **HRMS (ESI)** [M+H⁺] berechnet für C₁₇H₁₆N₃⁺: 262.1344, gefunden 262.1344.

4-(3-Chloropropyl)-1-(1-phenylvinyl)-1H-1,2,3-triazol (42f)

Verbindung **42f** konnte in 63% als gelbes Öl erhalten werden. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ= 7.36-7.45 (m, 4H), 7.29-7.35 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.6 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.92 (t,

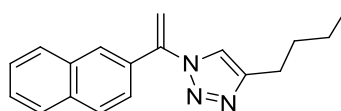
$J= 7.5$ Hz, 2H), 2.20 (quin, $J= 7.0$ Hz, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta= 146.4, 143.2, 134.8, 130.0, 128.9, 127.5, 121.7, 109.2, 44.3, 31.9, 22.8$; **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_3^+$: 248.0955, gefunden 248.0955.

4-[1-(1-Phenylvinyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]butan-1-ol (42g)



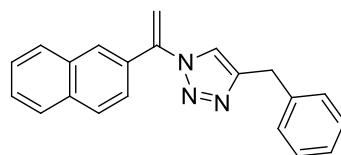
Verbindung **42g** konnte in 41% als gelbes Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta= 7.28-7.43$ (m, 6H), 5.75 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.67 (t, $J= 6.3$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J= 7.5$ Hz, 2H), 1.76-1.82 (m, 2H), 1.64 (dt, $J= 14.8, 6.4$ Hz, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta= 148.6, 143.2, 132.9, 130.9, 128.9, 127.4, 121.3, 109.1, 62.4, 32.2, 25.6, 25.3$ ppm; **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}^+$: 244.1450, gefunden 244.1454.

4-Butyl-1-[1-(naphthalen-2-yl)vinyl]-1H-1,2,3-triazol (42h)



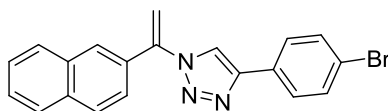
Verbindung **42g** konnte in 53% als gelbes Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta= 7.88-7.81$ (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.42 (dd, $J= 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 2.78 (t, $J= 7.7$ Hz, 2H), 1.69 (quint, $J= 7.7$ 2H), 1.41 (sext, $J= 7.4$ Hz, 2H), 0.94 (t, $J= 7.3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta= 145.7, 143.2, 133.7, 132.9, 132.2, 128.6, 128.4, 127.7, 127.1, 127.1, 126.8, 124.4, 121.1, 109.4, 31.4, 25.3, 22.3, 13.8$; **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3^+$: 278.1657, gefunden 278.1657.

4-Benzyl-1-(1-(naphthalen-2-yl)vinyl)-1H-1,2,3-triazol (42i)



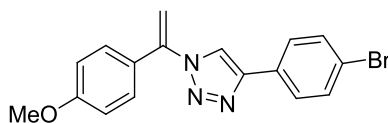
Verbindung **42i** konnte in 59% als farbloses Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta= 7.87-7.79$ (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.39 (dd, $J= 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 5H), 7.25-7.19 (m, 1H), 5.82 (d, $J= 0.8$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J= 0.8$ Hz, 1H), 4.16 (s, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta= 147.9, 143.5, 139.1, 134.0, 133.3, 132.3, 129.0, 128.9, 128.7, 128.0, 127.5, 127.4, 127.0, 126.8, 126.5, 124.2, 121.9, 109.6, 32.2$; **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_3^+$: 312.3877, gefunden 312.3878.

4-(4-Bromophenyl)-1-[1-(naphthalen-2-yl)vinyl]-1H-1,2,3-triazol (42j)



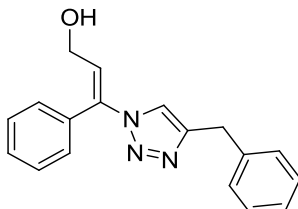
Verbindung **42j** konnte in 47% als farbloser Feststoff erhalten werden. **Smp.** 171°C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ= 7.91-7.82 (m, 5H), 7.73 (d, *J*= 8.6 Hz, 2H), 7.57-7.52 (m, 4H), 7.46 (dd, *J*= 8.6, 1.9 Hz, 1H), 5.94 (d, *J*= 1.1 Hz, 1H), 5.69 (d, *J*= 1.1 Hz, 1H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ= 146.6, 142.9, 133.8, 133.0, 132, 131.7, 129.2, 128.8, 128.4, 127.7, 127.3, 127.3, 127.1, 127.0, 124.3, 122.3, 120.0, 110.0; **HRMS (ESI)** [M+H⁺] berechnet für C₂₀H₁₅BrN₃⁺: 376.0449, gefunden 376.0451.

4-(4-Bromophenyl)-1-[1-(4-methoxyphenyl)vinyl]-1H-1,2,3-triazol (**42k**)



Verbindung **42k** konnte in 51% als gelbes Öl erhalten werden. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ= 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 7.54 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 5.74 (d, *J*= 1.0 Hz, 1H), 5.46 (d, *J*= 1.0 Hz, 1H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ= 161.2, 146.8, 142.9, 132.3, 129.6, 129.1, 127.6, 127.2, 122.5, 120.3, 114.6, 108.3, 55.8; **HRMS (ESI)** [M+H⁺] berechnet für C₁₇H₁₅BrN₃O⁺: 356.0398, gefunden 356.0395.

E-3-(4-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3-phenylprop-2-en-1-ol (**42l**)



Verbindung **42l** konnte in 39% als gelbes Öl erhalten werden. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ= 7.47-7.40 (m, 3H), 7.32-7.20 (m, 8H), 6.62 (t, *J*= 7.2 Hz, 1H), 4.30 (d, *J*= 7.2 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ= 147.7, 139.0, 137.9, 132.8, 130.2, 129.6, 129.1, 129.0, 128.9, 126.9, 123.5, 121.8, 59.2, 32.4; **HRMS (ESI)** [M+H⁺] berechnet für C₁₈H₁₈N₃O⁺: 292.1450, gefunden 292.1453.

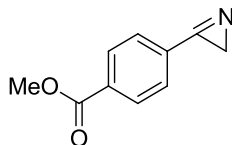
6.3.4 Allgemeine Vorschrift zur photoinduzierten Synthese von 2H-Azirinen **44** unter Durchflussbedingungen.

Eine Lösung aus Vinylazid **34** (0.1 mmol) in Toluol (1 mL) wurde durch einen Photodurchflussreaktor (V= 3 mL) mit Hilfe einer Spritzenpumpe (*v*= 0.3 mL min⁻¹) befördert. Die Reaktionslösung wurde unter DC-Kontrolle in einem Kolben aufgefangen. Hierbei wurde bei gleicher Flussrate mit Toluol gespült. Nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck konnte das 2H-Azirin **44** in guter Reinheit erhalten werden.

6.3.5 Allgemeine Vorschrift zur thermischinduzierten Synthese von 2*H*-Azirine **44** unter Durchflussbedingungen.

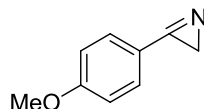
Ein Wickelkapillarreaktor (ID= 1.0 mm, V= 1mL) mit einem Stahlkern (AD= 10 mm) wurde in einem Induktor (15 kHz) eingespannt und mit einer Pumpe und einem Rückdruckventil (17 bar) verbunden. Eine Lösung des Vinylazids **34** in CH₂Cl₂ (0.1 M) wurde durch den Reaktor bei einer Reaktortemperatur von 190°C gepumpt. Nach Erreichen einer konstanten Reaktortemperatur wurde der Reaktionsstrom in einem Kolben gesammelt. Nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck konnte das 2*H*-Azirine **44** erhalten werden.

Methyl 4-(2*H*-azirin-3-yl)benzoat (**44a**)



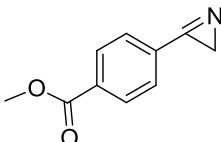
Verbindung **44a** konnte unter photochemischen Bedingungen in 97% als gelbes Öl erhalten werden. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 8.25 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 8.01 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.88 (s, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.9, 135.4, 130.2, 129.4, 52.59, 20.28; HRMS *m/z* (ESI) [M+H]⁺: berechnet für C₁₀H₉NO₂ 176.0712; found: 176.0700.

3-(4-Methoxyphenyl)-2*H*-azirine (**44b**)



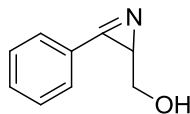
Verbindung **44b** konnte unter photochemischen Bedingungen in 90% als leicht gelbes Öl erhalten werden. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.85 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.74 (s, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 164.4, 163.3, 131.6, 119.8, 114.6, 55.5, 19.4; HRMS *m/z* (ESI) [M+H]⁺: berechnet für C₉H₁₀NO⁺: 148.0762; gefunden: 148.1123.

3-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-2*H*-azirine (**44d**)



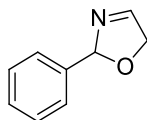
Verbindung **44d** konnte unter photochemischen Bedingungen in 92% als gelbes Öl erhalten werden. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.85 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 7.58 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 1.78 (s, 2H), 1.39 (s, 9H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 165.4, 156.7, 129.5, 126.1, 125.8, 31.1, 29.7, 19.4; HRMS *m/z* (ESI) [M+H]⁺: berechnet für C₁₂H₁₆N⁺: 174.1283; gefunden: 174.1251.

(3-Phenyl-2*H*-azirin-2-yl)methanol (44g)



Verbindung **44g** konnte unter photochemischen Bedingungen in 97% als gelber Feststoff erhalten werden. **Smp:** 56 °C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.91-7.87 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 3H), 3.99 (dd, *J*= 2.6 12.3 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J*= 5.0 12.3 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J*= 2.6 5.0 Hz, 1H), 1.7 (bs, 1H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ= 169.2, 133.2, 129.6, 129.2, 125.3, 64.3, 33.4; **HRMS** *m/z* (ESI) [M+H]⁺: berechnet für C₉H₁₀NO⁺: 148.0762; gefunden: 148.0750.

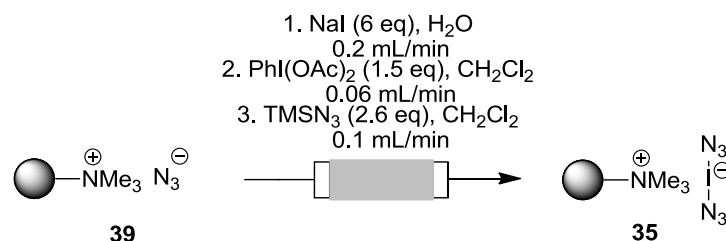
2-Phenyl-2,5-dihydrooxazole (47)



Eine Lösung aus *E*-3-Azido-3-phenylprop-2-en-1-ol (**34i**) in Benzol (0.01 M) wurde durch einen Photodurchflussreaktor (*V*= 3 mL) mit einer Flussgeschwindigkeit von 0.02 mL min⁻¹ gepumpt. Die Reaktionslösung wurde unter DC-Kontrolle in einem Kolben aufgefangen und bei gleicher Flussrate mit Benzol gespült. Nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck konnte das Dihydrooxazol **47** nach chromatographischer Trennung (Petrolether/ Essigsäureethylester) als gelber Feststoff (76%) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 8.01 (d, *J*= 6.9 Hz, 2H), 7.58-7.42 (m, 4H), 6.00 (dd, *J*₁= 6.9 Hz, *J*₂= 4.3 Hz, 1H), 4.52-4.35 (m, 2H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ= 167.0, 132.1, 128.7, 128.5, 127.3, 127.0, 90.0, 74.3; **HRMS** *m/z* (ESI) [M+H]⁺: berechnet für C₉H₉NO: 148.0762; gefunden: 148.0841.

6.3.6 Regeneration des polymergebundenen Iodat(I)-Komplexes unter Durchflussbedingungen



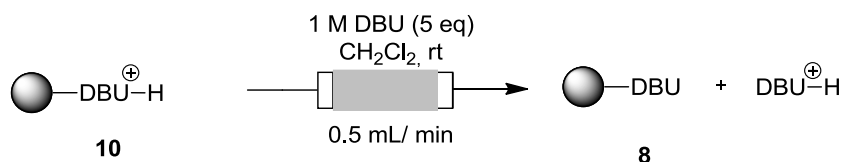
Der Reaktor mit dem Azid-funktionalisierten Ionenaustauscherpolymer **39** (5 g; theoretische Beladung= 3.5 mmol/g) wurde von der einen Seite mit einer Pumpe verbunden, von der anderen Seite wurde der Reaktor an ein Sammelgefäß angeschlossen. Das System wurde zuerst mit Wasser (10 mL, 0.5 mL min⁻¹) gespült. Danach wurde eine Lösung aus NaI (15.7 g, 105 mmol) in Wasser (20 mL) bei

einer Flussrate von 0.15 mL min^{-1} durch den Reaktor gepumpt. Der Reaktor wurde anschließend mit jeweils 10 mL Wasser, Aceton und schließlich mit CH_2Cl_2 bei einer Flussrate von 0.5 mL min^{-1} gewaschen.

In der zweiten Stufe wurde eine Lösung aus $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (8.5 g, 26.3 mmol) in 60 mL trockenem CH_2Cl_2 mit 0.06 mL min^{-1} durch den Reaktor gepumpt. Danach wurde mit 20 mL CH_2Cl_2 bei 0.5 mL min^{-1} gewaschen.

Im dritten und letzten Schritt wurde eine Lösung aus TMSN_3 (6.0 mL, 45.5 mmol) in 20 mL trockenem CH_2Cl_2 durch den Reaktor mit 0.1 mL min^{-1} gepumpt. Abschließend erfolgte die Spülung des Reaktors mit 20 mL CH_2Cl_2 bei 0.5 mL min^{-1} . Das so regenerierte Reagenz **35** konnte ohne Aktivitätsänderung mehrfach verwendet werden.

6.3.7 Regeneration des polymergebundenen DBU unter Durchflussbedingungen



Der Reaktor mit dem protonierten polymergebundenen 1,8-Diaza-[5.4.0]bicyclo-7-undecen **40** (4 g, theoretische Beladung= 1.15 mmol g^{-1}) wurde von der einen Seite mit einer Pumpe verbunden, von der anderen Seite wurde der Reaktor an ein Sammelgefäß angeschlossen. Durch das System wurde eine Lösung von DBU (5 Äq.) in CH_2Cl_2 (1M) bei einer Flussrate von 0.5 mL min^{-1} gepumpt. Der Reaktor wurde anschließend mit jeweils 10 mL CH_2Cl_2 bei einer Flussrate von 0.5 mL min^{-1} gewaschen.

6.3.8 Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von *N*-Tosylhydrazonen **53** aus Carbonylverbindungen unter Durchflussbedingungen

Ein PEEK-Reaktor ($l= 120 \text{ mm}$, $ID= 9 \text{ mm}$) wurde mit Stahlkugeln ($\text{Ø}= 0.8 \text{ mm}$, ca. 30 g) befüllt. Der Reaktor (VMAGSILICA[®]= 3 mL) wurde mit Dioxan (Flussrate= 0.2 mL min^{-1}) gespült und die Reaktortemperatur wurde auf 80°C (15 kHz) eingestellt. Nach dem die Temperatur konstant war, wurde eine Lösung aus der Carbonylverbindung **51** (1 Äq.) und Toluolsulfonylhydrazid **52** (1 Äq.) in Dioxan (0.1 M) bei 0.2 mL min^{-1} durch den Reaktor gepumpt. Das Rohprodukt **53** konnte nach dem destillativen Entfernen des Lösemittels erhalten werden.

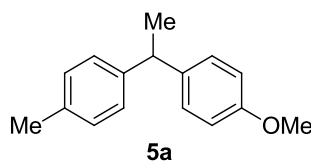
6.3.9 Allgemeine Vorschrift für die BARLUENGA-Kupplung zwischen Boronsäuren und *N*-Tosylhydrazon unter Durchflussbedingungen.

Ein PEEK-Reaktor (l= 120 mm, ID= 9 mm) wurde mit einem Gemisch aus Stahlkugeln (\varnothing = 0.8 mm, ca. 28 g) und Kaliumcarbonat (1 g) als Festbettschüttung befüllt. Der Reaktor (V= 3.3 mL) wurde mit Dioxan mit 0.1 mL min^{-1} gespült und die Reaktortemperatur auf 120°C (15 kHz) eingestellt. Ein Systemdruck von 5 bar wurde über ein Rückdruckventil erzeugt, welches hinter dem Reaktor installiert wurde. Nach Erreichen konstanter Reaktionsbedingungen wurde eine Lösung aus *N*-Tosylhydrazon **53** (0.2 mmol) und Boronsäure **54** (0.3 mmol) in Dioxan (2 mL) über ein *sample-loop* in den Reaktionsstrom injiziert. Die den Reaktor verlassene Reaktionslösung wurde unter DC-Kontrolle aufgefangen. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Petrolether/ Essigsäureethylester) getrennt und das Produkt **55** konnte erhalten werden.

6.3.10 Allgemeine Vorschrift für die Zweistufensynthese von 1-1'-Diarylalkane **5** ausgehend von Carbonylverbindungen und Boronsäuren unter Durchflussbedingungen

Ein Durchflusssystem bestehend aus zwei identischen PEEK-Reaktoren (l= 120 mm, ID= 9 mm), welche hintereinander geschaltet sind, wurde verwendet. Der erste Reaktor ist mit Stahlkugeln (\varnothing = 0.8 mm, ca. 30 g) befüllt und in dem zweiten Reaktor befindet sich ein Gemisch aus Stahlkugeln (\varnothing = 0.8 mm, ca. 28 g) und Kaliumcarbonat (1 g). Beide Reaktoren wurden induktiv (15 kHz) erwärmt. Ein zweiter Reaktionsstrom wurde über einen T-Mischer hinter dem ersten Reaktor in den Reaktionsstrom eingeleitet. Ein Rückdruckventil am Ende des Systems erlaubt einen Flussgegendruck von 5 bar. Das gesamte System wurde mit Dioxan (0.05 mL min^{-1}) gespült. Der erste Reaktor wurde auf eine Temperatur von 80°C (15 kHz) eingestellt, der zweite Reaktor wurde auf 120°C (15 kHz) erwärmt. Nach Erreichen konstanter Reaktionsbedingungen wurde eine Lösung aus Carbonylverbindung **51** (0.2 mmol) und Toluolsulfonhydrazid **52** (0.02 mmol) in Dioxan (2 mL) über ein *sample-loop* in den ersten Reaktor gepumpt. Nach 60 min wurde eine Lösung der Boronsäure **54** in Dioxan (0.15 M) über den T-Mischer in den Reaktionsstrom mit 0.05 mL min^{-1} eingeleitet. Nach 60 min wurde die Zugabe gestoppt. Hinter dem zweiten Reaktor wurde unter DC-Kontrolle die Reaktionslösung aufgefangen und das Lösemittel wurde unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Petrolether/ Essigsäureethylester) konnte das Produkt **55** erhalten werden.

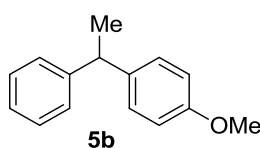
1-Methoxy-[4-(1-(p-tolyl)ethyl)]benzol (55a)



Verbindung **55a** konnte in 91% als farbloses Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.18-6.96 (m, 6H), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.59 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.⁹⁵

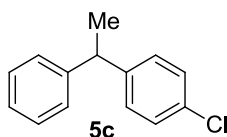
1-Methoxy-4-(1-phenylethyl)benzol (55b)



Verbindung **55b** konnte in 84% als farbloses Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.29-7.24 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.61 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.⁹⁶

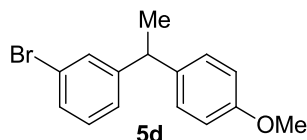
1-Chloro-4-(1-phenylethyl)benzene (55c)



Verbindung **55c** konnte in 78% als farbloses Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.32-7.29 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 145.8, 144.8, 131.7, 129.0, 128.4, 127.5, 126.2, 44.2, 21.8.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.⁹⁷

1-Bromo-3-[1-(4-methoxyphenyl)ethyl]benzene (55d)



⁹⁵Barluenga, J.; Tomás-Gamasa, M.; Aznar, F.; Valdés, C. *Nature Chem.* **2009**, *1*, 494–499.

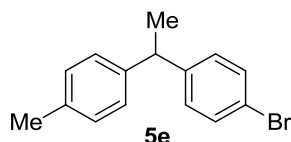
⁹⁶11. Gao, J.; Wang, J.-Q.; Song, Q.-W.; He, L.-N. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1182–1186.

⁹⁷Duan, H.; Meng, L.; Bao, D.; Zhang, H.; Li, Y.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6387–6390; . Duan, H.; Meng, L.; Bao, D.; Zhang, H.; Li, Y.; Lei, A. *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6531–6534.

Verbindung **55d** konnte in 80% als farbloses Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 7.38-7.27 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 3H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.07 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

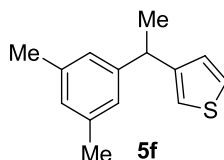
Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.⁹⁸

1-Bromo-4-[1-(p-tolyl)ethyl]benzene (**55e**)



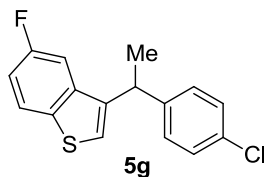
Verbindung **55e** konnte in 85% als farbloses Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13-7.00 (m, 6H), 4.08 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.61 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

3-[1-(3,5-Dimethylphenyl)ethyl]thiophene (**55f**)



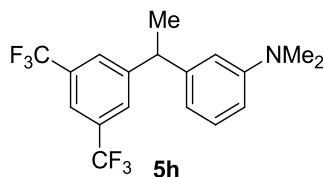
Verbindung **55f** konnte in 49% als farbloses Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.23 (dd, J = 4.9, 3.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.62 (d, J = 7.2 Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 147.4, 146.2, 137.8, 127.9, 127.8, 125.2, 119.7, 40.7, 29.7, 22.2, 21.3; **HRMS (ESI)** [$\text{M} + \text{H}^+$] berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{S}^+$, 215.0889; gefunden, 215.0870.

3-[1-(4-Chlorophenyl)ethyl]-5-fluorobenzo[b]thiophene (**55g**).

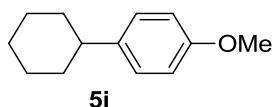


Verbindung **55g** konnte in 83% als farbloses Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.75 (dd, J = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16-7.10 (m, 3H), 7.05 (dt, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 7.1 Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 161.7, 159.3, 143.4, 128.8, 128.6, 124.1, 124.0, 123.8, 113.2, 113.8, 108.1, 108.0, 39.0, 22.2; **HRMS (ESI)** [$\text{M} + \text{H}^+$] berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClFS}^+$, 289.0249; gefunden, 289.0229.

⁹⁸Chu, C.-M.; Huang, W.-J.; Liu, J.-T.; Yao, C.-F. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 6881–6885.

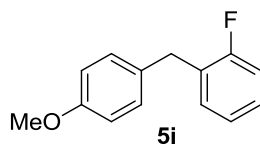
3-[1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)ethyl]-N,N-dimethylaniline (55h)

Verbindung **55h** konnte in 59% als rotes Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.70 (s, 3H), 7.19 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 6.57-6.53 (m, 2H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.93 (s, 6H), 1.69 (d, J = 7.2 Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 150.84, 149.06, 145.05, 131.41 (q, J = 33.0 Hz), 129.47, 127.72 (dd, J = 1.1, 3.6 Hz), 124.80, 122.09, 120.07 (td, J = 3.9, 7.8 Hz), 115.55, 111.71, 111.01, 45.06, 40.54, 21.70; **HRMS (ESI)** $[\text{M} + \text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}^+$, 360.1176; gefunden, 360.1170.

1-Cyclohexyl-4-methoxybenzene (55i)

Verbindung **55i** konnte in 21% als farbloses Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.31 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.04-6.01 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.40-2.35 (m, 2H), 2.21-2.16 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.41-1.34 (m, 2H).

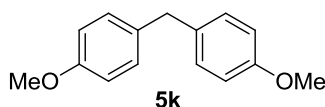
Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.⁹⁹

1-Fluoro-2-(4-methoxybenzyl)benzene (55j)

Verbindung **55j** konnte in 69% als farbloses Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.22-6.97 (m, 6H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.78 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 160.89 (d, J = 245.2 Hz) 158.03, 131.91 (d, J = 0.7 Hz), 130.87 (d, J = 4.7 Hz), 129.73 (d, J = 0.8 Hz), 128.49 (d, J = 15.8 Hz), 127.79 (d, J = 8.0 Hz), 124.01 (d, J = 3.6 Hz), 115.26 (d, J = 22.1 Hz), 113.89, 55.23, 33.90 (d, J = 3.1 Hz); **HRMS (ESI)** $[\text{M} + \text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FO}^+$, 215.2423; gefunden, 215.2401.

⁹⁹Cahiez, G.; Chaboche, C.; Duplais, C.; Moyeux, A. *Org. Lett* **2008**, *11*, 277–280.

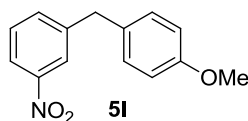
Bis(4-methoxyphenyl)methane (55k)



Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.¹⁰⁰

Verbindung **55k** konnte in 70% als farbloses Öl erhalten werden. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ= 3.77 (s, 6H), 3.86 (s, 2H), 6.82 (d, *J*= 8.6 Hz, 4H), 7.08 (d, *J*= 8.6 Hz, 4H).

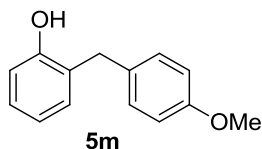
1-(4-Methoxybenzyl)-3-nitrobenzene (55l)



Verbindung **55l** konnte in 87% als gelbliches Öl erhalten werden. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ= 8.08-8.03 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.44 (dt, *J*= 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*= 8.7 Hz, 2H), 6.86 (d, *J*= 8.7 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 158.4, 143.7, 134.9, 131.4, 129.9, 129.3, 123.6, 121.2, 114.2, 55.3, 40.6; HRMS (ESI) [M + H⁺] berechnet für C₁₆H₁₁ClF₃⁺, 289.0249; gefunden, 289.0229.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.¹⁰¹

2-(4-Methoxybenzyl)phenolthiophene (55m)



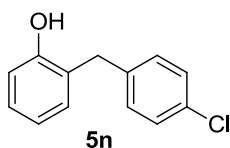
Verbindung **55m** konnte in 72% als gelbliches Öl erhalten werden. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ= 7.15 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.89 (dt, *J*= 7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*= 8.7 Hz, 2H), 6.79 (dd, *J*= 7.9, 0.8 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.78 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ= 158.2, 153.8, 131.7, 130.8, 129.6, 127.8, 127.2, 120.9, 115.7, 114.1, 55.3, 35.6; HRMS (ESI) [M + H⁺] berechnet für C₁₄H₁₃O₂⁺, 213.0910; gefunden, 213.0921.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.¹⁰²

¹⁰⁰Sun, G.; Wang, Z. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4929–4932.

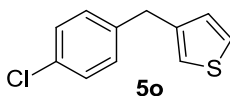
¹⁰¹Burns, M. J.; Fairlamb, I. J. S.; Kapdi, A. R.; Sehnal, P.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5397–5400.

¹⁰²Torii, S.; Tanaka, H.; Taniguchi, M.; Kameyama, Y.; Sasaoka, M.; Shiroi, T.; Kikuchi, R.; Kawahara, I.; Shimabayashi, A.; Nagao, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3633–3637.

2-(4-Chlorobenzyl)phenol (55n)

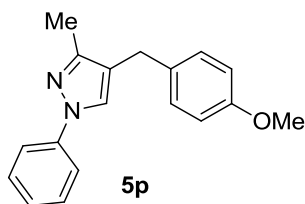
Verbindung **55n** konnte in 73% als gelbliches Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.25 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.18-7.08 (m, 4H), 6.89 (dt, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.96 (s, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 153.5, 138.7, 131.9, 130.9, 130.0, 128.6, 127.9, 126.7, 121.0, 115.6, 35.5; **HRMS (ESI)** $[\text{M} + \text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClO}^+$, 217.0415; gefunden, 217.0433.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.¹⁰³

3-(4-Chlorobenzyl)thiophene (5o)

Verbindung **55o** konnte in 55% als orang-farbenes Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.31-7.26 (m, 3H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 1.3, 4.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 140.9, 139.1, 132.0, 130.1, 128.6, 128.3, 125.9, 121.4, 35.9; **HRMS (ESI)** $[\text{M} + \text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClS}^+$, 207.0030; gefunden, 207.0017.

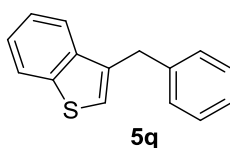
Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.¹⁰⁴

4-(4-Methoxybenzyl)-3-methyl-1H-pyrazole (55p)

Verbindung **55p** konnte in 80% als gelbliches Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.60 (dd, J = 1.1, 8.7 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.20 (tt, J = 1.1, 7.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.25 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 158.0, 149.3, 140.1, 132.4, 129.4, 129.3, 126.0, 125.5, 121.2, 118.3, 113.9, 55.3, 29.3, 12.1; **HRMS (ESI)** $[\text{M} + \text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}^+$, 277.1335; gefunden, 277.1323.

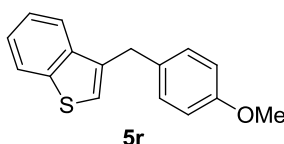
¹⁰³Yoshida, K.; Narui, R.; Imamoto, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9706–9713.

¹⁰⁴Podder, S.; Roy, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9146–9152.

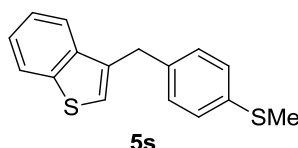
3-Benzylbenzo[*b*]thiophene (55q)

Verbindung **55q** konnte in 93% als farbloses Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.71-7.67 (m, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 6H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.¹⁰⁵

3-(4-Methoxybenzyl)benzo[*b*]thiophene (55r)

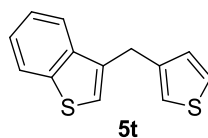
Verbindung **55r** konnte in 95% als gelbliches Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.89-7.83 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 4H), 6.99 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 158.1, 140.6, 138.8, 136.1, 131.4, 129.8, 124.2, 123.9, 122.9, 122.8, 122.0, 113.9, 55.3, 34.1; **HRMS (ESI)** $[\text{M} + \text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{OS}^+$, 253.0682; gefunden, 253.0712.

3-(4-(Methylthio)benzyl)benzo[*b*]thiophene (55s)

Verbindung **55s** konnte in 86% als gelbes Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.87-7.82 (m, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.39-7.30 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 4.15 (s, 2 H), 2.47 (s, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 140.6, 138.7, 136.3, 136.0, 135.4, 129.3, 127.0, 124.3, 123.9, 123.1, 122.8, 121.9, 34.4, 16.1; **HRMS (ESI)** $[\text{M} + \text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{S}_2^+$, 269.0453 gefunden, 269.0499.

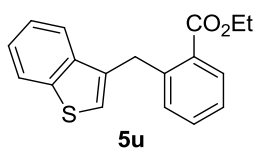
3-(Thiophen-3-ylmethyl)benzo[*b*]thiophene (55t)

¹⁰⁵Arnau, N.; Moreno-Manas, M.; Pleixats, R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 11019–11028.



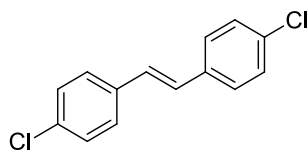
Verbindung **55t** konnte in 58% als rotes Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.89-7.85 (m, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 4.20 (s, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 140.6, 139.7, 138.7, 135.2, 128.5, 125.7, 124.3, 124.0, 122.9, 122.0, 121.6, 29.7; **HRMS (ESI)** $[\text{M} + \text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{S}_2^+$, 229.0140; gefunden, 229.0183.

Ethyl 2-(benzo[*b*]thiophen-3-ylmethyl)benzoate (55u)



Verbindung **55u** konnte in 62% als gelbes Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.95 (dd, J = 7.75, 1.22 Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.41 (dt, J = 7.55, 1.36 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.62 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.26 (q, J = 7.13 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.13 Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 167.7, 140.5, 140.4, 138.9, 135.7, 132.0, 131.0, 130.7, 130.4, 126.5, 124.2, 124.0, 122.9, 122.8, 121.9, 60.9, 33.0, 14.1; **HRMS (ESI)** $[\text{M} + \text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{S}_2^+$, 295.0787; gefunden, 295.0780.

(*E*)-1,2-Bis(4-chlorophenyl)ethene (56)

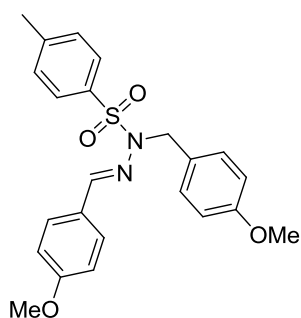


Verbindung **56** konnte in 61% als gelbliches Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 4 H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 4 H), 7.02 (s, 2H).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.¹⁰⁶

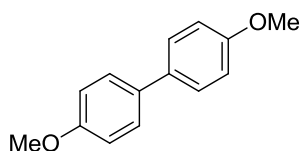
***N*-(4-Methoxybenzyl)-*N*'-(4-methoxybenzylidene)-4-methylbenzenesulfonylhydrazid (57i)**

¹⁰⁶Wang, G.-W.; Miao, T. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5787–5790.



Verbindung **57i** konnte in 41% als gelbes Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 161.5, 159.1, 144.0, 134.3, 132.0, 129.5, 129.3, 128.7, 128.4, 127.7, 126.7, 114.2, 114.0, 55.4, 55.3, 52.6, 21.6; **HRMS (ESI)** $[\text{M} + \text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$, 423.1373; gefunden, 423.1343.

4,4'-Dimethoxy-1,1'-biphenyl (**58a**)



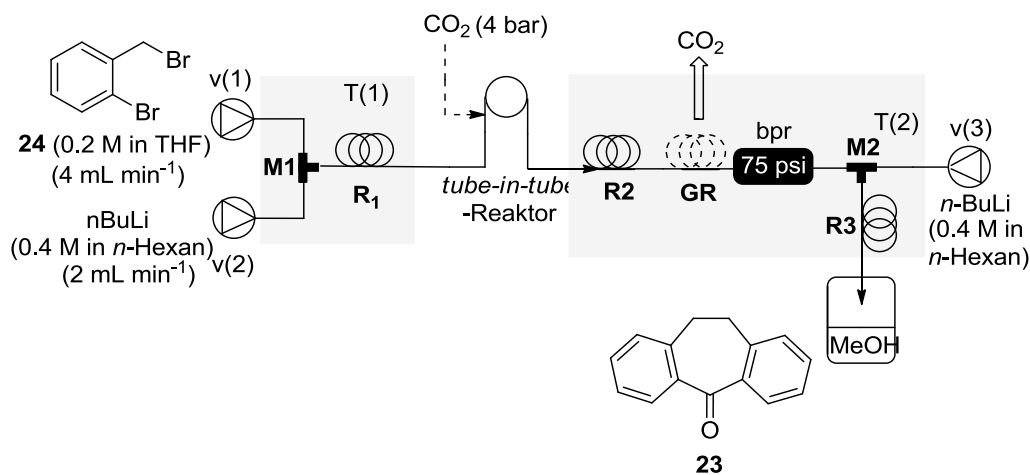
Verbindung **58a** konnte in 4-32% als farbloses Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 3.85 (s, 6H).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.¹⁰⁷

¹⁰⁷N. Zhang , D. J. Hoffman , N. Gutsche , J. Gupta , V. Percec *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5956–5964.

6.4 Amitriptylin-Synthese

6.4.1 Mehrstufensynthese von 10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d][7]annulen-5-on (**23**) unter Durchflussbedingungen



Eine Lösung aus 1-Brom-2-(brommethyl)benzol (**24**) (0.20 M, $v(1) = 4 \text{ mL min}^{-1}$) in THF und eine Lösung aus *n*-Butyllithium in *n*-Hexan (0.4 M, $v(2) = 2 \text{ mL min}^{-1}$) wurden in **M1** ($\varnothing = 0.25 \text{ mm}$, Edelstahl) bei -50°C vermischt und durch **R1** ($\varnothing = 1 \text{ mm}$, $V = 0.5 \text{ mL}$; Edelstahl) gepumpt. Der Reaktionsstrom wurde direkt durch einen *tube-in-tube*-Reaktor ($\varnothing = 0.8 \text{ mm}$, $V = 1 \text{ mL}$, Teflon AF-2400) bei Raumtemperatur geleitet, um eine Sättigung der Lösung mit Kohlenstoffdioxid zu erreichen. Am Ausgang von **R2** ($\varnothing = 0.8 \text{ mm}$, $V = 0.5 \text{ mL}$; PTFE) wurde ein Entgaser **GR** ($\varnothing = 0.8 \text{ mm}$, $V = 1 \text{ mL}$, Teflon AF-2400) installiert. Ein Rückdruckventil (75 psi) wurde direkt hinter GR installiert. Der resultierende Reaktionsstrom wurde mit einer Lösung aus *n*-Butyllithium (0.4 M, $v(3) = 3 \text{ mL min}^{-1}$) vermischt und durch **R3** ($\varnothing = 0.8 \text{ mm}$, $V = 0.5 \text{ mL}$, PTFE) bei Raumtemperatur gepumpt. Die gesamte Verweilzeit dieses Durchflusssystems lag bei 33 s. Nachdem sich ein konstanter Fluss eingestellt hat wurde der Reaktionsstrom über einen Zeitraum von 30 min aufgefangen und mit Methanol hydroxyiert. Nach Zugabe von verdünnter Salzsäure (5%, 60 mL) wurde die organische Phase

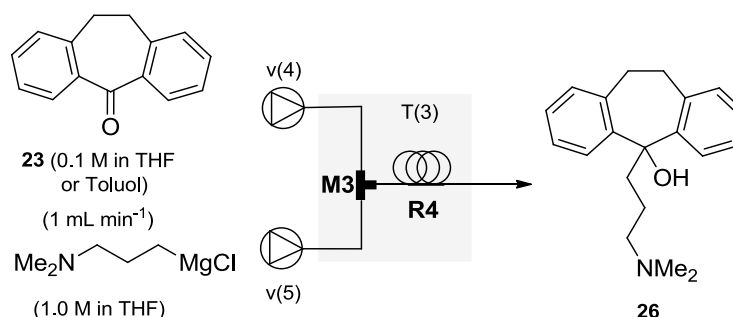
abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3x 60 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit wässriger Natriumhydroxid-Lösung (5%) gewaschen, anschließend wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Keton **23** ($126.6 \text{ mg min}^{-1}$, $0.61 \text{ mmol min}^{-1}$, 76%) konnte als gelbes Öl erhalten werden; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.02 (2H, dd, J = 1.4, 7.8 Hz), 7.44 (2H, dt, J = 1.5, 7.4 Hz), 7.33 (2H, dt, J = 1.3, 7.6 Hz), 7.23 (2H, dd, J = 0.9, 7.5 Hz), 3.22 (4H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 195.6, 141.9, 138.6, 132.3, 130.5, 129.2, 126.6, 34.9 ppm; **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{H}]^+$: berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}^+$ 209.0961, gefunden 209.0944.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.¹⁰⁸

6.4.2 Darstellung der 1 M 3-(*N,N*-Dimethylamino)-propylmagnesiumchlorid-Lösung

Magnesiumspäne (2.67 g, 110 mmol) wurden in einem ausgeheizten Rundkolben mit Kühler und Tropftrichter unter Schutzgas vorgelegt. Danach wurde trockenes THF (50 mL) und eine Spatelspitze Jod zugegeben. Nach 15 min Erhitzen unter Rückflussbedingungen wurde tropfenweise Dimethylaminopropylchlorid (14.59 g, 100 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde weitere 2 h unter Rückfluss erhitzt bis alles Magnesium abreagiert war. Danach wurde die Lösung auf Raumtemperatur gebracht und über eine SCHLENK-Einrichtung filtriert. Die Konzentration des GRIGNARD-Reagenzes wurde per Titration mit Salicylphenylhydrazonealdehyd¹⁰⁹ bestimmt. Basierend auf der bestimmten Konzentration wurde die Lösung mit trockenem THF auf eine Ausgangskonzentration von 0.5 M verdünnt.

6.4.3 Synthese von 5-(3-(Dimethylamino)propyl)-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*] [7]annulen-5-ol (**26**) unter Durchflussbedingungen



¹⁰⁸M. Jereb, D. Vražič, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1978.

¹⁰⁹B. E. Love, E. G. Jones, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755–3756.



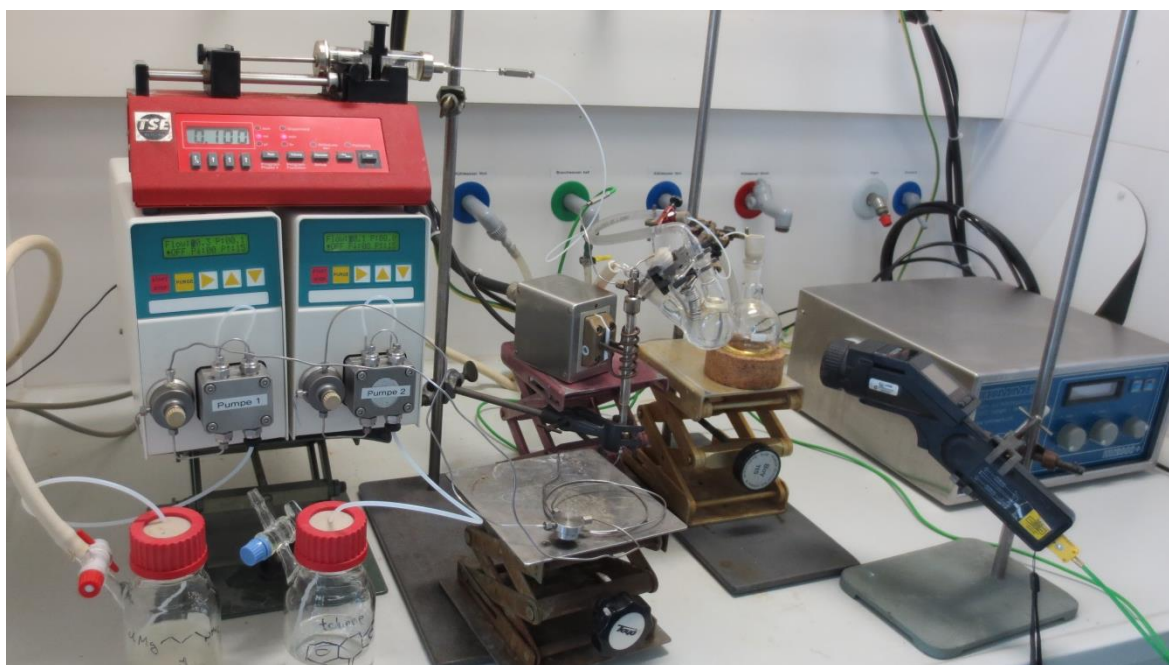
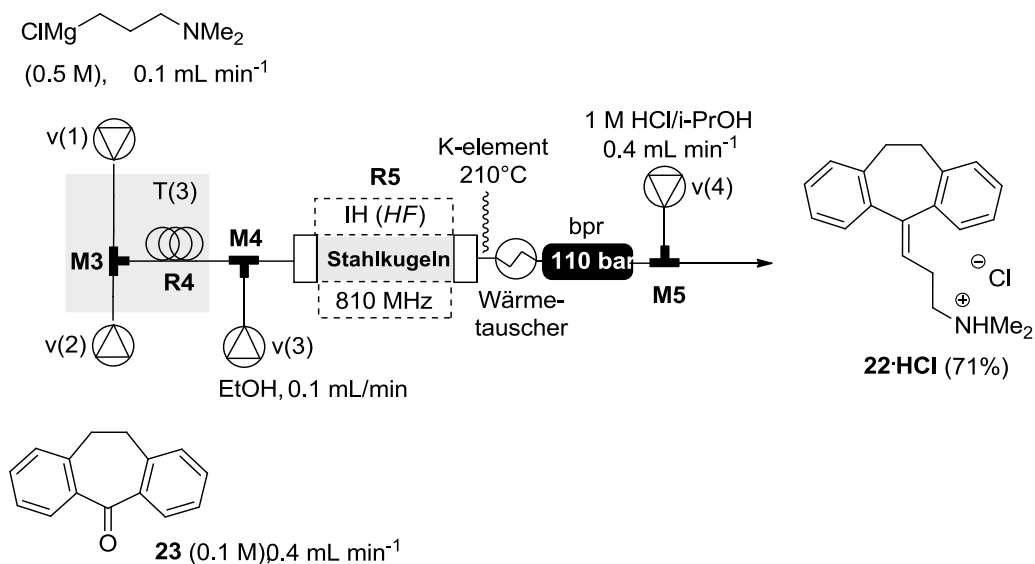
Ein Substratstrom aus 10,11-Dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulen-5-on (**23**) (0.1 M, $v(4) = 1 \text{ mL min}^{-1}$) in Toluol und ein Substratstrom aus dem GRIGNARD-Reagenz **95** (1 M, $v(5) = 0.15 \text{ mL min}^{-1}$) in THF wurden in **M3** ($\varnothing = 0.25 \text{ mm}$, Edelstahl) vereint. Der Reaktionsstrom wurde durch **R4** ($\varnothing = 1 \text{ mm}$, $V = 0.5 \text{ mL}$; Edelstahl) gepumpt und in einem Kolben gesammelt. Nachdem sich ein konstanter Fluss eingestellt hatte wurde der Produktstrom über einen Zeitraum von 10 min aufgefangen. Das Lösemittel wurde danach destillativ entfernt und der Rückstand mit wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (10%, 50 mL) hydrolysiert. Die Reaktionslösung wurde mit CH_2Cl_2 (3x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der tertiäre Alkohol **26** konnte als farbloser Feststoff (22.2 mg mL^{-1} , 0.076 mmol mL^{-1} , 77%) erhalten werden. Dabei konnte kein Startmaterial **23** mehr beobachtet werden.

Smp.: 118°C (Lit: 119-120°C); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.04$ (2H, dd, $J = 1.4, 7.9 \text{ Hz}$), 7.21–7.05 (6H, m), 3.52–3.42 (2H, m), 3.02–2.92 (2H, m), 2.52–2.47 (2H, m), 2.27–2.22 (2H, m), 2.22 (6H, s), 1.39–1.32 (2H, m); **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 145.8, 137.4, 130.2, 126.8, 126.7, 125.9, 76.4, 59.6, 45.1, 44.2, 33.8, 22.3 \text{ ppm}$; **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{H}]^+$: berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}^+$ 296.2009, beobachtet 296.2012.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.¹¹⁰

Zweistufensynthese von Amitriptylin Hydrochlorid (**22**·HCl) unter Durchflussbedingungen

¹¹⁰D. P. Hudgens, C. Taylor, T. W. Batts, M. K. Patel, M. L. Brown, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8366-8378.



Ein Substratstrom aus 10,11-Dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulen-5-on (**23**) (0.1 M, v(4)= 0.4 mL min⁻¹) in Toluol und ein Substratstrom des GRIGNARD-Reagenzes **95** (0.5 M, v(5)= 0.1 mL min⁻¹) in THF wurde in **M3** (Ø= 0.25 mm, Stahl) bei Raumtemperatur vermischt. Die resultierende Lösung wurde durch **R4** (Ø= 1 mm, V= 0.5 mL; Stahl) gepumpt und mit Ethanol (v(6)= 0.1 mL min⁻¹) in **M4** (Ø= 0.5 mm, PEEK) hydrolysiert. Die Reaktionslösung wurde in einen Festbettreaktor **R5** (l= 60 mm, Ø= 4 mm, V= 0.3 mL, Edelstahl, befüllt mit Stahlkugeln: Ø= 0.8 mm) eingeleitet, welcher induktiv erwärmt wurde (8%, 800 kHz; T(4)= 210°C). Der Reaktionsstrom wurde über ein Wärmetauscher (V= 0.5 mL) abgekühlt bevor er das Rückdruckventil (110 bar) passierte. Abschließend wurde der Produktstrom mit HCl-Lösung (1 M, v(7)= 0.5 mL min⁻¹) in *i*-Propanol in **M6** (Ø= 0.5 mm, PEEK) bei Raumtemperatur vermischt. Der Produktstrom wurde über einen Zeitraum von 30 min aufgefangen. Die Lösung wurde über Celite abfiltriert und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mehrfach in Ethanol-Ether (1:20) umkristallisiert bis

Amitriptylin hydrochloride (**22·HCl**) (8.91 mg min⁻¹, 0.028 mmol min⁻¹, 71%) als farbloser Feststoff in guter Reinheit ausfiel.

Smp. 190°C (Lit: 193-194°C); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25–6.99 (8H, m), 5.75 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 3.37–3.19 (2H, m), 3.18–3.03 (1H, m), 3.00–2.81 (2H, m), 2.80–2.71 (1H, m), 2.66 (8H, br s); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) 146.8, 139.6, 138.8, 138.6, 136.7, 129.8, 128.0, 127.8, 127.3, 127.1, 126.8, 126.7, 123.0, 56.5, 42.6, 41.9, 33.2, 31.6, 23.9 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.¹¹¹

6.5 Nanokatalyse

6.5.1 Darstellung von Rutheniumhydroxid-Nanopartikel auf MAGSILICA[®] (MAGSILICA[®]@Ru_xOH)

MagSilica[®] (4 g) wurde in bidest. Wasser (200 mL) suspendiert und mit RuCl₃ (500 mg) versetzt. Nach einer Stunde wurde bei Raumtemperatur und starkem Rühren wässrige Ammoniumhydroxid-Lösung (25%) zugegeben bis der pH-Wert bei ca. 10 lag. Die Suspension wurde für weitere 24 h gerührt. Danach wurden die Nanopartikel mit Hilfe eines Magneten von der Lösung getrennt und mit Wasser (2x 200 mL) und Aceton (2x200 mL) gewaschen. Abschließend wurde der Katalysator im Hochvakuum für 16 Stunden bei 50°C getrocknet.

6.5.2 Darstellung von Rutheniumhydroxid-Nanopartikel auf Stahlkugeln (Stahlkugeln@SiO₂@Ru_xOH)

Stahlkugeln (10 g, Ø= 0.8 mm) wurden in einen präparierten Zweihalskolben gegeben. Der Reaktor wurde unter der Plasmadüse fixiert. Der Kolben wurde mit Hilfe von Druckluft gekühlt. Zuerst erfolgte die Behandlung mit Atmosphärenplasma ohne *precursor*-Strom um die Metalloberfläche zu aktivieren. Die Parameter der Plasmabehandlung sind in Tabelle X zu finden. Die Behandlung erfolgte über einen Zeitraum von 1 min. Danach wurde dem Plasmastrom HDMSO (2 mL min⁻¹) zugesetzt. Daraufhin verfärbte sich die Plasmaflamme von gelb-rot zu blau. Die Plasmabehandlung wurde in 20 sec Intervallen mit 10 sec Pausen fünfmal wiederholt. Die gesamte Behandlung wurde mehrmals wiederholt bis 30 g Stahlkugeln funktionalisiert waren.

Die funktionalisierten Stahlkugeln (30 g, Ø= 0.8 mm) wurden in bidest. Wasser (100 mL) mit RuCl₃ (100 mg) versetzt. Danach wurde bei Raumtemperatur für eine Stunde geschüttelt. Anschließend wurde wässrige Ammoniumhydroxid-Lösung (25%) zugegeben bis der pH-Wert bei ca. 10 lag. Die Reaktionslösung wurde für 48 h weiter geschüttelt. Zum Schluss wurden die Stahlkugeln

¹¹¹D. P. Hudgens, C. Taylor, T. W. Batts, M. K. Patel, M. L. Brown, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8366-8378.

mit Hilfe eines Magneten von der Lösung getrennt und mit Wasser (2x 200 mL) und Aceton (2x200 mL) gewaschen. Abschließend wurde der Katalysator im Hochvakuum für 16 Stunden bei 50°C getrocknet.

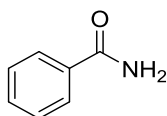
6.5.3 Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Amiden aus Nitril unter wässrigen Bedingungen

Mit MagSilica@Ru_xOH: Das Nitril **60** (0.2 mmol) und MagSilica@Ru_xOH (50 mg) wurde in 2.5 mL Wasser gegeben und 1 h unter Mikrowellenbedingungen (200 W, 5 bar) bei 110°C erwärmt. Nach der Reaktion wurde der Katalysator aus der warmen Lösung mit Hilfe eines Magneten abgetrennt. Nach Abkühlen fiel das Produkt **61** als farbloser Feststoff aus. Gegebenenfalls kann aus der Mutterlauge mit CH₂Cl₂ extrahiert werden.

Mit Stahlkugeln@SiO₂@Ru_xOH: Das Nitril **60** (0.2 mmol) und Stahlkugeln@Ru_xOH (1 g) wurden in 2.5 mL Wasser gegeben und 1 h unter Mikrowellenbedingungen (200 W, 5 bar) bei 110°C erwärmt. Nach der Reaktion wurde der Katalysator aus der warmen Lösung mit Hilfe eines Magneten abgetrennt. Nach Abkühlen fiel das Produkt **61** als farbloser Feststoff aus. Gegebenenfalls kann aus der Mutterlauge mit CH₂Cl₂ extrahiert werden.

Mit Stahlkugeln@SiO₂@Ru_xOH und induktiven Heizen: Das Nitril **60** (0.2 mmol) und Stahlkugeln@Ru_xOH (1 g) wurden in 2.5 mL Wasser gegeben und für 1 h unter induktiven Heizbedingungen (15 kHz) bei 110°C erwärmt. Nach Abschluss der Reaktion wurde der Katalysator aus der warmen Lösung mit Hilfe eines Magneten abgetrennt. Nach Abkühlen fiel das Produkt **61** als farbloser Feststoff aus. Gegebenenfalls kann aus der Mutterlauge mit CH₂Cl₂ extrahiert werden.

Phenylamid (**61a**)



Verbindung **61a** konnte in 95% als farbloser Feststoff erhalten werden. **Smp.** 130°C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ= 7.88-7.84 (m, 2 H), 7.55- 7.28 (m, 3 H), 6.0 (bs, 2H); **GC-MS** [M] berechnet für C₇H₇NO, 121.05; gefunden, 121.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.¹¹²

¹¹²R. S. Ramón, J. Bosson, S. Díez-González, N. Marion, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1197–1202.

6.5.4 Immobilisierung von Gold-Nanopartikeln auf Stahlkugeln (Stahlkugeln@SiO₂-NH₂@Au):

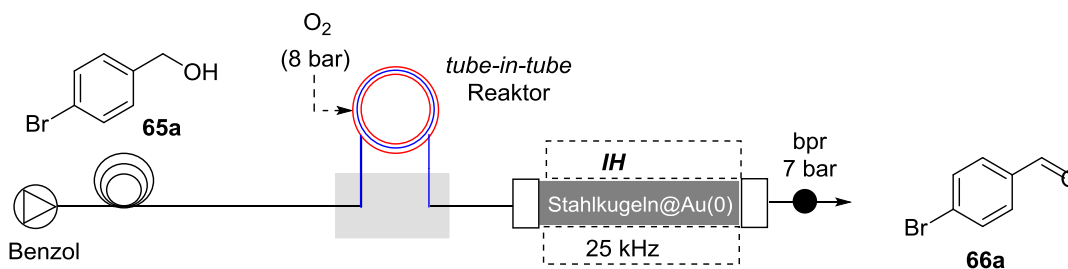
Stahlkugeln (10 g, Ø= 0.8 mm) wurden in einen präparierten Zweihalskolben gegeben. Der Reaktor wurde unter der Plasmadüse fixiert. Der Kolben wurde mit Hilfe von Druckluft gekühlt. Zuerst erfolgte die Behandlung mit Atmosphärenplasma ohne precursor-Strom um die Metalloberfläche zu aktivieren. Die Parameter der Plasmabehandlung sind in Tabelle X zu finden. Die Behandlung erfolgte über einen Zeitraum von 1 min. Danach wurde dem Plasmastrom HDMSO (2 mL min⁻¹) zugesetzt. Daraufhin verfärbte sich die Plasmaflamme von gelb-rot zu blau. Die Plasmabehandlung wurde in 20 sec Intervalle mit 10 sec Pausen fünfmal wiederholt. Die gesamte Behandlung wurde mehrmals wiederholt bis 30 g Stahlkugeln funktionalisiert waren.

Die funktionalisierten Stahlkugeln (30 g, Ø= 0.8 mm) wurden in Toluol (200 mL) gegeben und mit Triethoxysilanpropylamin (2 mL) und Triethylamin (0.5 mL) versetzt. Die Lösung wurde ohne Rühren für 100 h unter Rückflussbedingungen erhitzt. Danach wurden die Stahlkugeln mit einem Magneten fixiert und das Lösemittel entfernt. Es wurde mit Toluol (100 mL) und Methanol (2x100 mL) gewaschen und die Stahlkugeln im Hochvakuum getrocknet.

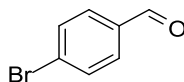
HAuCl₄•3H₂O (300 mg, 1 wt%) wurde in bidest. Wasser (500 mL, 1.5 mM) gelöst. Der pH-Wert wurde durch Zugabe von Natronlauge (0.2 M) auf pH= 6 eingestellt. Dann wurden die zuvor funktionalisierten Stahlkugeln (Stahlkugeln@SiO₂-NH₂) zugegeben und bei Raumtemperatur für 100 h geschüttelt. Danach wurden die Stahlkugeln mit einem Magneten fixiert und das Lösemittel entfernt. Die Stahlkugeln wurden mit bidest. Wasser (2x 100 200 mL) und Methanol (1x 100 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Danach erfolgte zuerst die Reduktion in einem Rohofen bei 400°C für 4 h unter Formiergas (97/3 N₂:H₂, 7 L/h) und darauffolgend für 16 h bei 80°C und 10 bar Wasserstoffdruck in Cyclohexan im Autoklaven.

Die Beladung konnte über Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-MS) bestimmt werden. Die Beladung lag bei 167.0 ppm (RSD= 59%) bzw. 0.0167 Gew.-%.

6.5.5 Allgemeine Vorschrift für die Gold-Nanopartikel vermittelte Oxidation von Alkoholen durch Sauerstoff im induktiv beheizten Durchflusssystem.

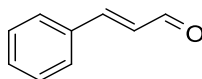


Ein PEEK-Reaktor ($l = 120$ mm, $ID = 9$ mm) wurde mit den Gold-dotierten Stahlkugeln (Stahlkugeln@SiO₂-NH₂@Au) ($\varnothing = 0.8$ mm, ca. 30 g) als Festbetschüttung befüllt. Der Reaktor ($V = 3.5$ mL) wurde in dem Induktor (MF, 15 kHz) befestigt und mit dem *tube-in-tube*-Reaktor und einer Pumpe verbunden. Ein Rückdruckventil (250 psi) wurde hinter dem Reaktor installiert. Über das Manometer am *tube-in-tube*-Reaktor wurde ein Sauerstoffdruck von 8 bar eingestellt. Das System wurde mit Benzol gespült und die Temperatur über die Generatorleistung eingestellt. Bei konstanter Temperatur und Flussrate wurde ein Gemisch aus Alkohol **65** (0.4 mmol) in Benzol (4 mL, 0.1 M) über den injekt-loop in das Durchflusssystem eingespritzt. Die Reaktionslösung wurde hinter dem Rückdruckventil aufgefangen und das Lösemittel destillativ entfernt. Der Umsatz und die Reinheit des Reaktionsproduktes **66** wurden direkt ohne weitere Reinigung per ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt. Falls nötig kann eine säulenchromatographische Trennung (Petrolether/ Essigsäureethylester) folgen.

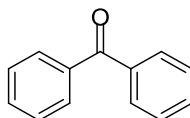
4-Brombenzaldehyd (66a)

Verbindung **66a** konnte bei einer Flussrate von 0.1 mL min^{-1} und 125°C mit einer Ausbeute von 92% als gelblicher Feststoff erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.98$ (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

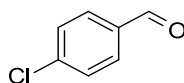
Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.¹¹³

trans-Zimtaldehyd (66b)

Verbindung **66b** konnte bei einer Flussrate von 0.1 mL min^{-1} und 125°C mit einer Ausbeute von 81% als gelbliches Öl erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.73$ (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.41-7.61 (m, 6H); 6.75 (dd, $J = 16.0, 7.6$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 193.8, 152.9, 134.0, 131.3, 129.12, 128.95, 128.58, 128.51, 128.32, 9.98$ (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

Benzophenon (66c)

Verbindung **66c** konnte bei einer Flussrate von 0.1 mL min^{-1} und 125°C mit einer Ausbeute von 81% als farbloser Feststoff erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.80-7.83 (m, 4H), 7.58-7.64 (m, 2H); 7.46-7.52 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$: δ (ppm) = 196.8, 137.6, 132.4, 130.1, 128.3.

4-Chlorbenzaldehyd (66d)

Verbindung **66d** konnte bei einer Flussrate von 0.1 mL min^{-1} und 125°C mit einem Umsatz von 39% erhalten werden. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.98$ (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H);.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.¹¹¹

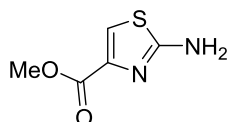
¹¹³J. C. Lee, J. Kim, S. B. Lee, S.-U. Chang, Y. J. Jeong. *Synthetic Communications* **2011**, *41*, 1947–1951.

6.6 Kombinierte Mutasythese

6.6.1 Allgemeine Vorschrift zur Durchflusssynthese von Heteroazolestern unter Durchflussbedingungen

Ein Wickelreaktor (ID= 1 mm, V= 3 mL, PTFE) ausgestattet mit einem Rückdruckventil (7 bar) wurde an eine Pumpe angeschlossen und in einem Ölbad auf 100°C erwärmt. Nach Erreichen der Temperatur wurde ein Lösung aus der α -Halogencarbonyl-Verbindung **73** (1 mmol) und dem Harnstoffderivat **80** (1 mmol) in Ethanol (10 mL) durch den Reaktor mit einer Flussrate von $v= 0.1 \text{ mL min}^{-1}$ gepumpt. Die Reaktionslösung wurde aufgefangen und das Lösemittel destillativ entfernt. Das entstandene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt. Die Reinheit wurde über gaschromatographisch-gekoppelte Massenspektrometrie und per NMR-Spektroskopie bestimmt.

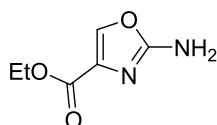
Methyl-2-aminothiazol-4-carboxylat (**79a**)



Ausgehend von Methylbrompyruvat (**78**) und Thioharnstoff (**80a**) konnte Verbindung **79a** in 81% als gelber Feststoff erhalten werden.

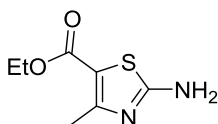
Smp. 173°C; **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) $\delta= 7.89\text{-}7.85$ (m, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 4.20 (s, 2H); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, DMSO) $\delta= 140.6, 139.7, 138.7, 135.2, 128.5, 125.7, 124.3, 124.0, 122.9, 122.0, 121.6, 29.7$; **HRMS (ESI)** $[\text{M} + \text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2\text{S}^+$, 159.0228; gefunden, 159.0220;

Ethyl-2-Aminooxazol-4-carboxylat (**79b**)



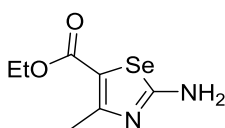
Ausgehend von Ethylbrompyruvat (**78b**) und Harnstoff (**80b**) konnte Verbindung **79b** in 87% als gelber Feststoff erhalten werden.

Smp. 188°C; **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, DMSO) $\delta= 8.01$ (s, 1H), 6.99 (bs, 1H), 4.32 (q, 2H), 1.30 (t, 3H); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, DMSO) $\delta= 161.4, 137.99, 131.6, 59.9, 51.3, 14.1$; **HRMS (ESI)** $[\text{M} + \text{H}^+]$ berechnet für $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_3^+$, 155.0451; gefunden, 155.031;

Ethyl 2-amino-4-methylthiazol-5-carboxylat (82a)

Ausgehend von Ethyl-2-chloroacetoacetat (**81**) und Thioharnstoff (**80a**) konnte Verbindung **82a** in 97% als gelber Feststoff erhalten werden.

Smp. 173°C; **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO) δ = 7.73 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.38 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H); **¹³C-NMR** (100 MHz, DMSO) δ = 170.7, 162.4, 159.7, 107.8, 60.2, 17.6, 14.8; **GC-MS** [M] berechnet für C₇H₁₀N₂O₂S, 186.05; gefunden, 185.9.

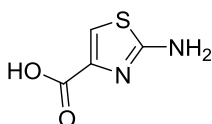
Ethyl 2-amino-4-methylselenazol-5-carboxylat (82c)

Ausgehend von Ethyl-2-chloroacetoacetat (**81**) und Selenharnstoff (**80c**) konnte Verbindung **82c** in 92% als gelb-brauner Feststoff erhalten werden.

Smp. 162°C; **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO) δ = 8.07 (s, 2H), 4.13 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H); **¹³C-NMR** (100 MHz, DMSO) δ = 171.7, 163.8, 163.4, 110.1, 59.7, 17.6, 14.3; **GC-MS** [M] berechnet für C₇H₁₀N₂O₂Se, 233.99; gefunden, 234.

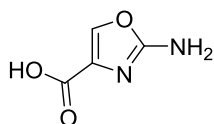
6.6.2 Allgemeine Vorschrift zur basischen Verseifung von Heteroazolestern

Der Ester (0.60 mol) wurde in eine Lösung aus Lithiumhydroxid (4.00 eq.) in ein Gemisch aus THF (4 ml) und Wasser (2 ml) gegeben. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur 10 h gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel destillativ entfernt und der Rückstand in 5 ml H₂O gegeben. Die Lösung wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 5 ml) extrahiert und die organischen Phasen verworfen. Danach wurde die wässrige Phase mit 1 M-HCl-Lösung angesäuert (pH \approx 4) bis ein Niederschlag entstand und mit CH₂Cl₂ (3 x 5 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt.

2-Aminothiazol-4-carbonsäure (83a)

Ausgehend von Methyl-2-Aminothiazol-4-carboxylat (**79a**) konnte Verbindung **83a** in 66% als gelber Feststoff erhalten werden.

Smp. 243°C; **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO) δ = 7.46 (s, 1H); **¹³C-NMR** (100 MHz, DMSO) δ = 168.6, 161.2, 139.3, 116.6;

2-Aminooxazole-4-carbonsäure (83b)

Ausgehend von Methyl-2-Aminooxazol-4-carboxylat (**79b**) konnte Verbindung **83b** in 43% als gelber Feststoff erhalten werden.

Smp. 202°C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ = 12.51 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.35 (s, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO) δ =160.3, 153.8, 117.7, 114.3.

6.6.3 Allgemeine Vorschrift zur Verseifung von Heterazolestern mit Amberlyst A26 in einem catch-and-release Verfahren

Ein Kartuschenreaktor (l= 5 mm, ID= 5 mm, PTFE) wurde mit basischen Amberlyst A26 (0.3 g; theoretische Beladung= 3.5 mmol g⁻¹) befüllt und mit Aluminiumfolie vor Licht geschützt. Der Reaktor (V= 0.5 mL) wurde mit einer Pumpe verbunden und der Ausfluss in einem Kolben gesammelt. Danach wurde eine Lösung aus Methyl-2-Aminothiazol-4-carboxylat (**79a**) (3.0 mmol) in Ethanol (5 mL) durch den Reaktor mit einer Flussrate von v = 0.05 mL min⁻¹ gepumpt. Schließlich wurde der Reaktor mit 5 mL Ethanol bei v = 0.5 mL min⁻¹ gespült. Für die Freisetzung der Säure wurde ein Gemisch aus Ameisensäure in Methanol (20%, 10 mL) durch den Reaktor gepumpt (v =0.05 mL min⁻¹). Die Reaktionslösung wurde aufgefangen und das Lösemittel destillativ entfernt. 2-Aminothiazol-4-carbonsäure (**83a**) (0.7 mmol, 74%) konnte als gelber Feststoff erhalten werden. Es konnte kein Edukt nachgewiesen werden.

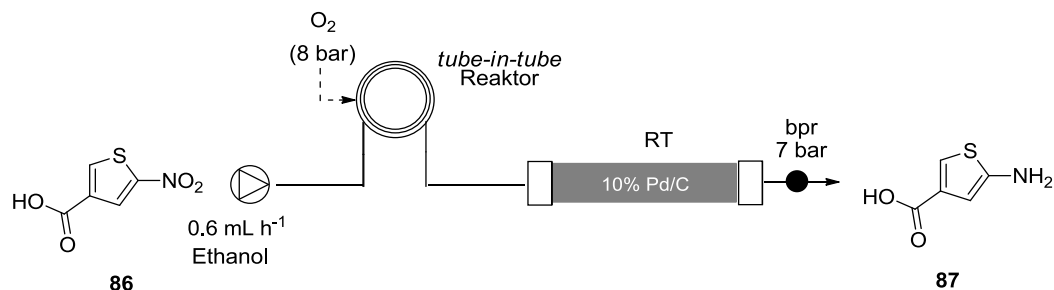
6.6.4 Allgemeine Vorschrift zur Verfütterung von AHBA in einem catch-and-release-Verfahren.

AHBA **71** (3.0 mmol) wurden in Ethanol (5 mL) gelöst. Zu der Reaktionslösung wurde basisches Amberlyst A26 (0.3 g; theoretische Beladung= 3.5 mmol g⁻¹) gegeben und 5 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wurde das Polymer abfiltriert und mit Ethanol (2x 5 mL) gewaschen. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel destillativ entfernt. Aus dem Rückstand ergab sich eine Gesamtbeladung von 130 mg AHBA auf dem Ionentauscher. Das polymergebundene Mutasynton wurde in einen Kartuschenreaktor überführt und an eine Spritzenpumpe angeschlossen

Die Doppelblockmutante K390-61-1 wurde nach der allgemeinen Vorschrift in einem Schikanekolben (500 mL) kultiviert. Eine Lösung aus HCl (0.03 M) in DMSO: H₂O (1:1) wurde mit einer Flussrate von v = 0.03 mL h⁻¹ durch den Reaktor gepumpt. Die Reaktionslösung wurde durch einen Sterilfilter direkt in den Fermentationskolben geleitet. Nach 4 Tagen wurde eine Probe (1 mL)

entnommen und mit Essigsäureethylester extrahiert (3x 1 mL), über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde per UPLC-MS analysiert.

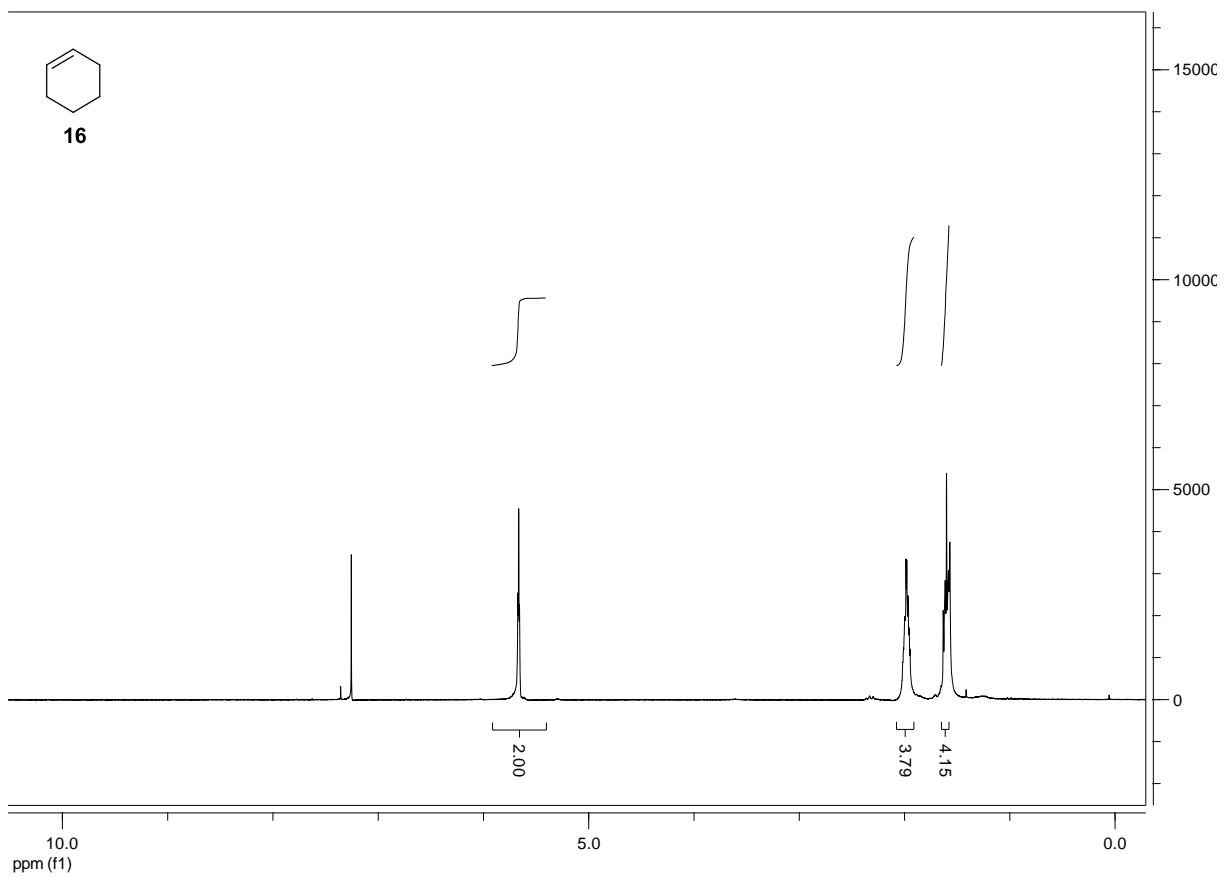
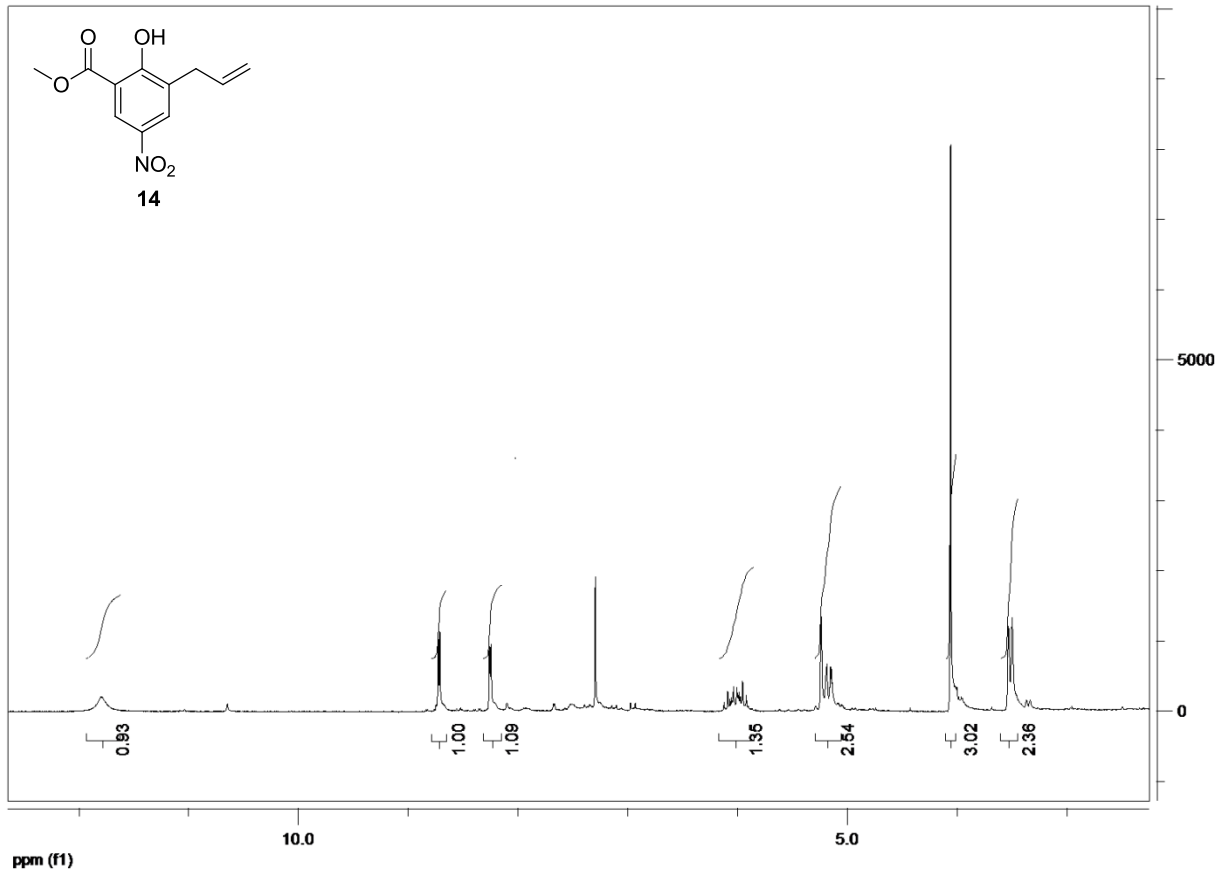
6.6.5 Darstellung von 5-Aminothiophen-3-carbonsäure unter Durchflussbedingungen



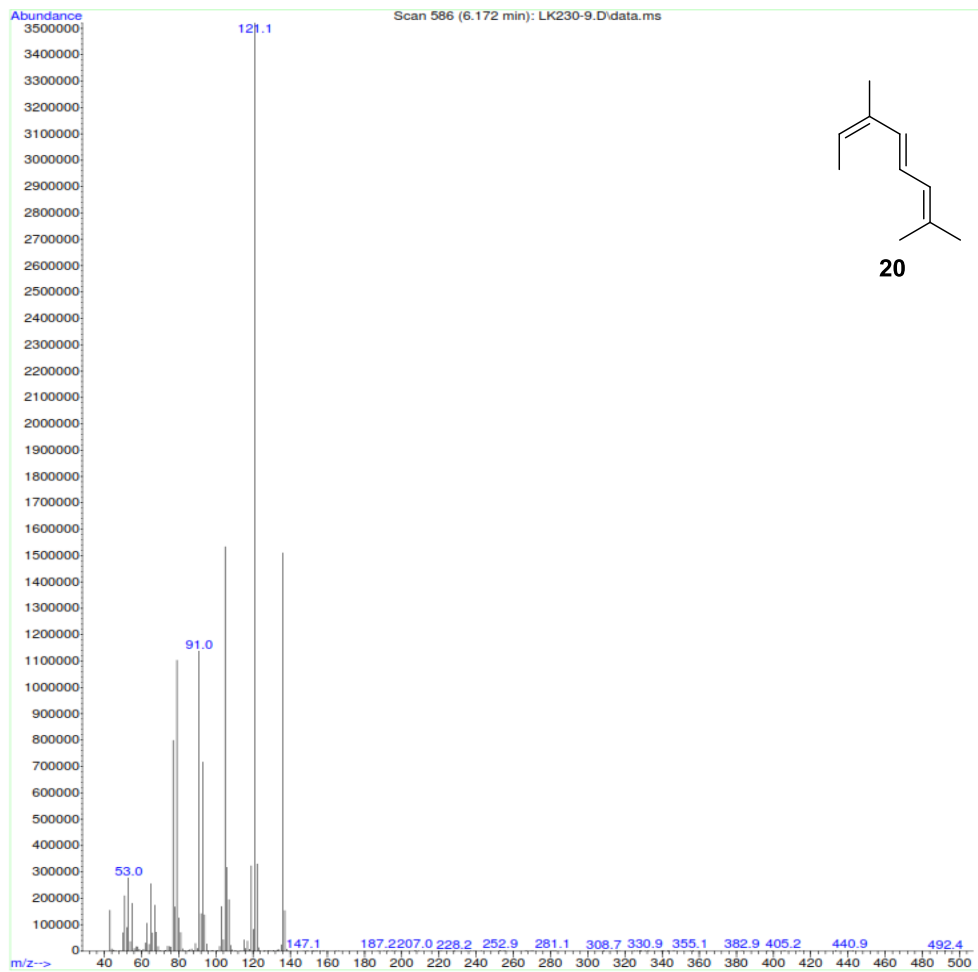
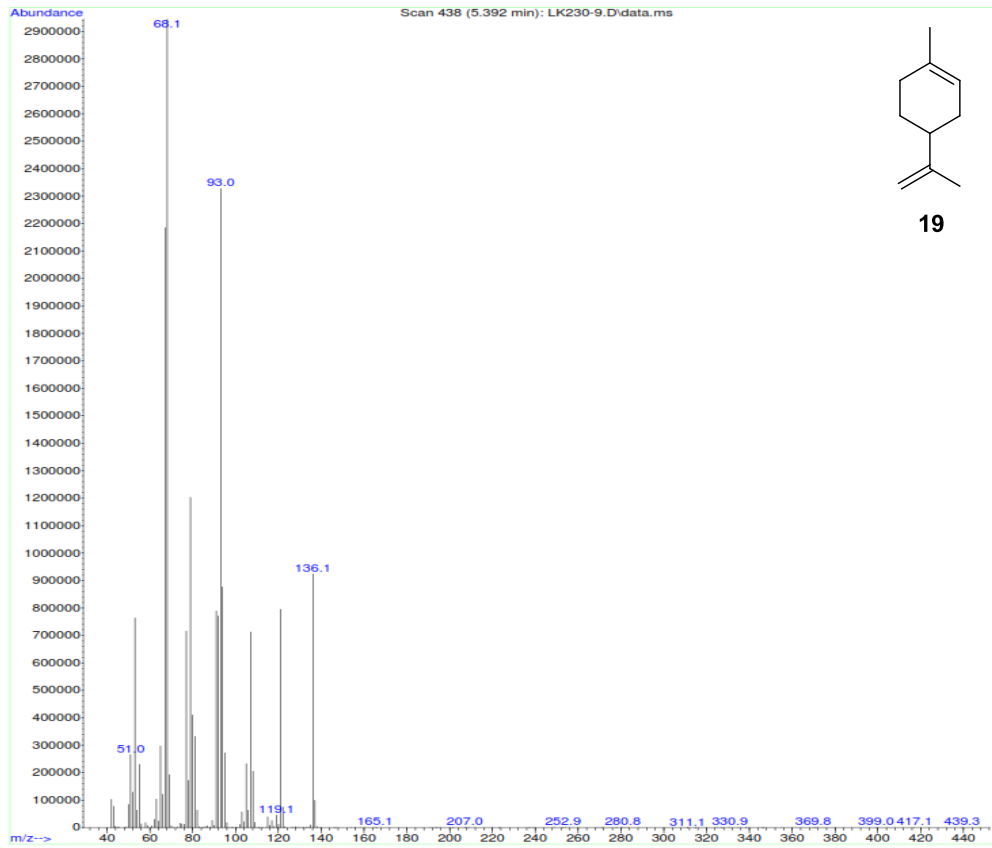
Ein Katuschenreaktor (l= 10 mm, ID= 4 mm) wurde mit 10% Pd/ C (100 mg) als Festbettschüttung befüllt. Der Reaktor (V= 1.0 mL) mit dem *tube-in-tube*-Reaktor und einer Pumpe verbunden. Ein Rückdruckventil (250 psi) wurde hinter dem Reaktor installiert. Über das Manometer am *tube-in-tube*-Reaktor wurde ein Wasserstoffdruck von 8 bar eingestellt. Das System wurde mit Ethanol (0.1 mL min⁻¹) gespült. Danach wurde ein Gemisch aus 5-Nitrothiophen-3-carbonsäure (**86**) (20 μmol mL⁻¹) in Ethanol) durch das System gepumpt. Die Reaktionslösung wurde hinter dem Rückdruckventil (7 bar) aufgefangen und das Lösemittel destillativ entfernt. Das Aminothiophen **87** wurde als gelblicher Feststoff (11.4 μmol h⁻¹, 90) erhalten.

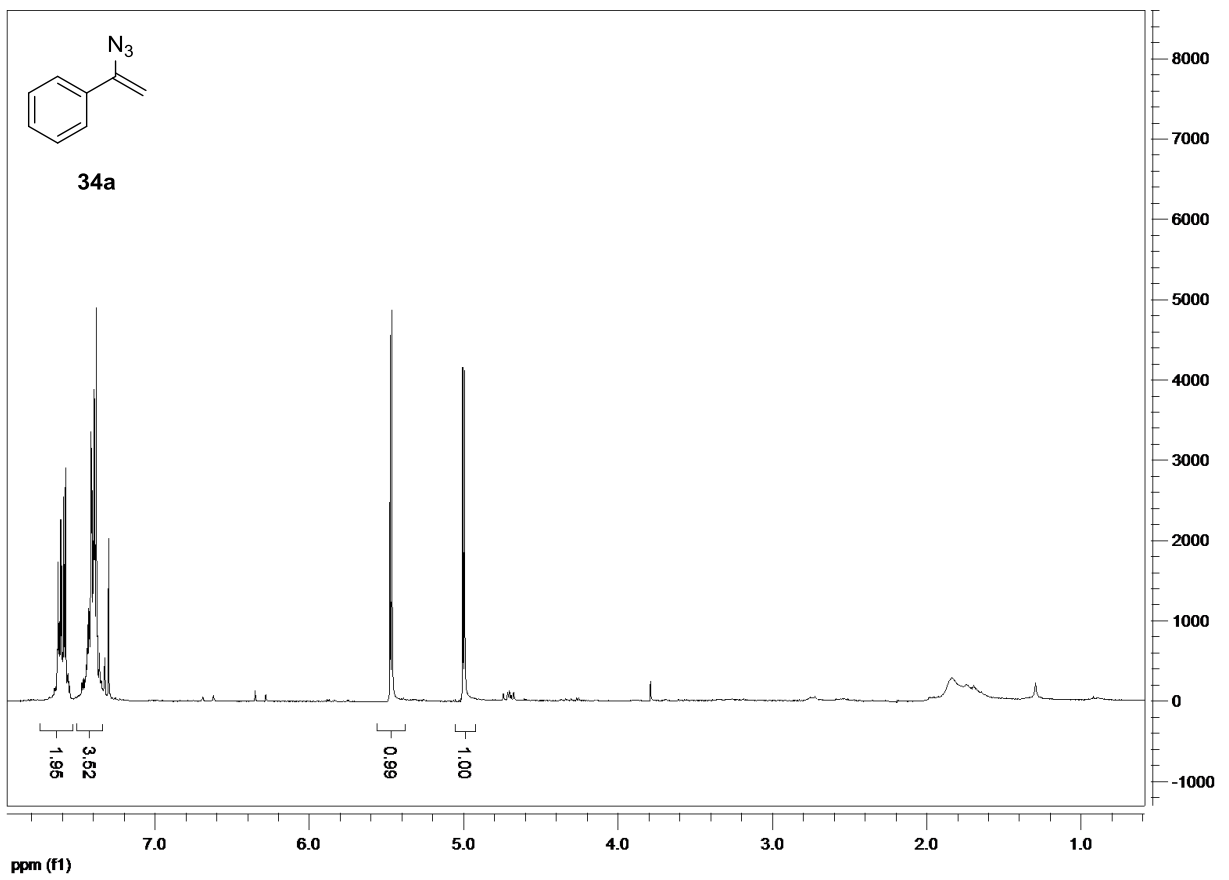
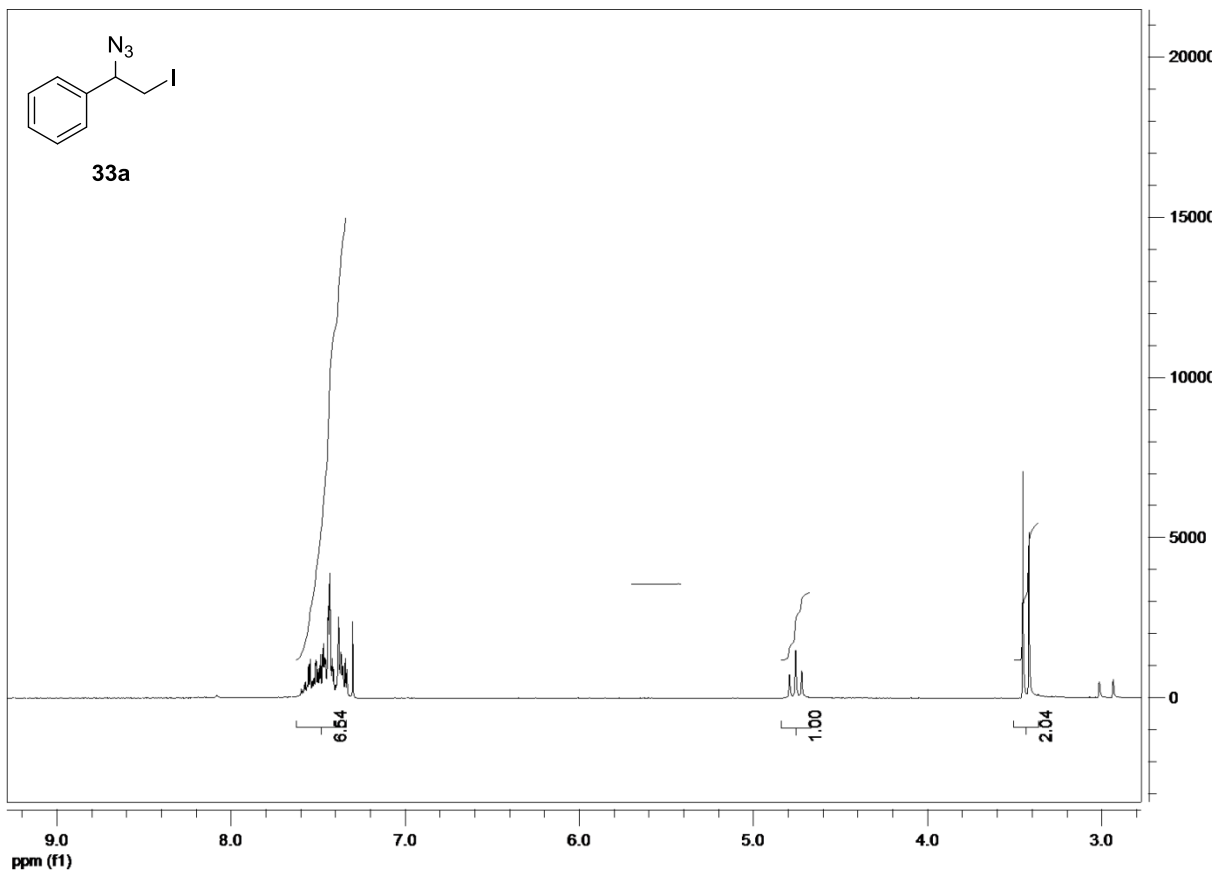
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ= 7.89-7.85 (m, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 4.20 (s, 2H).

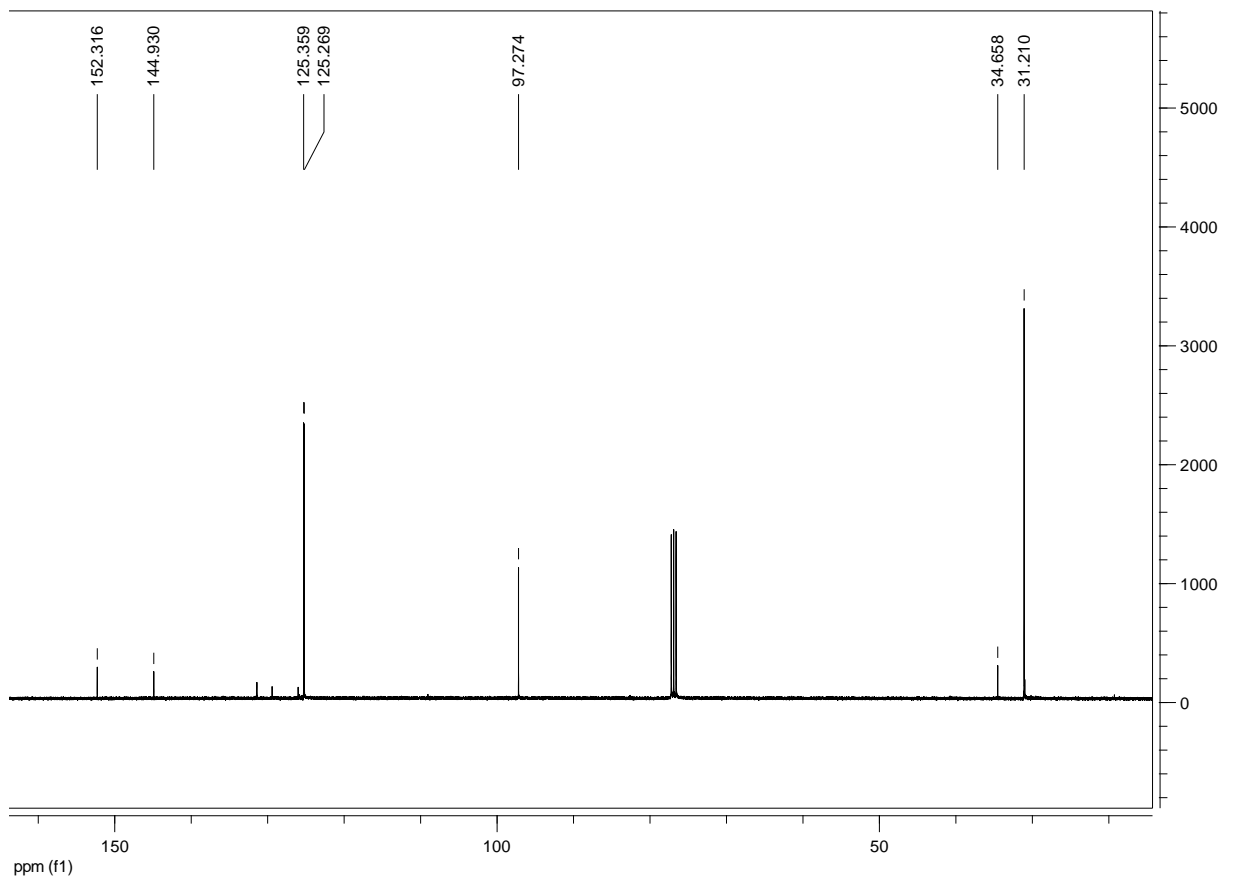
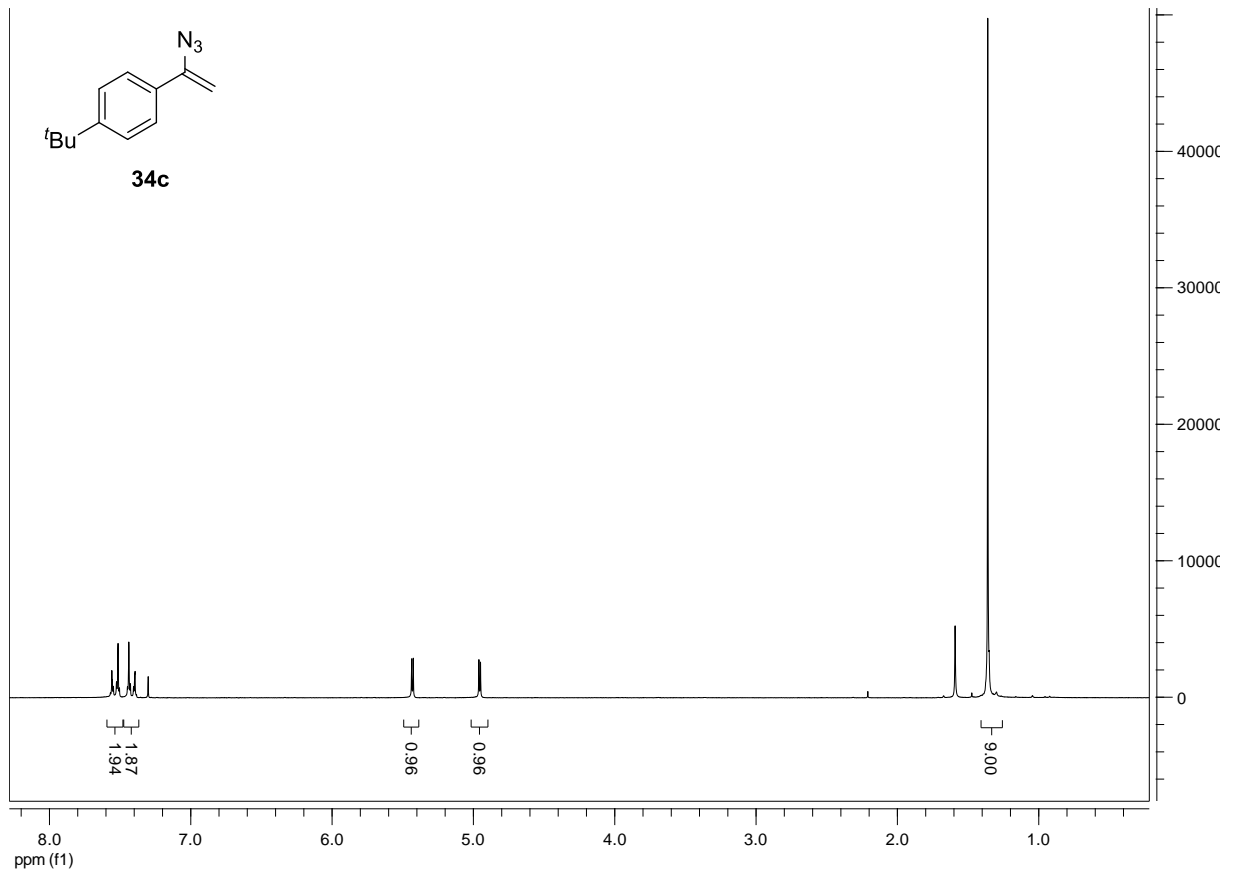
7 Anhang

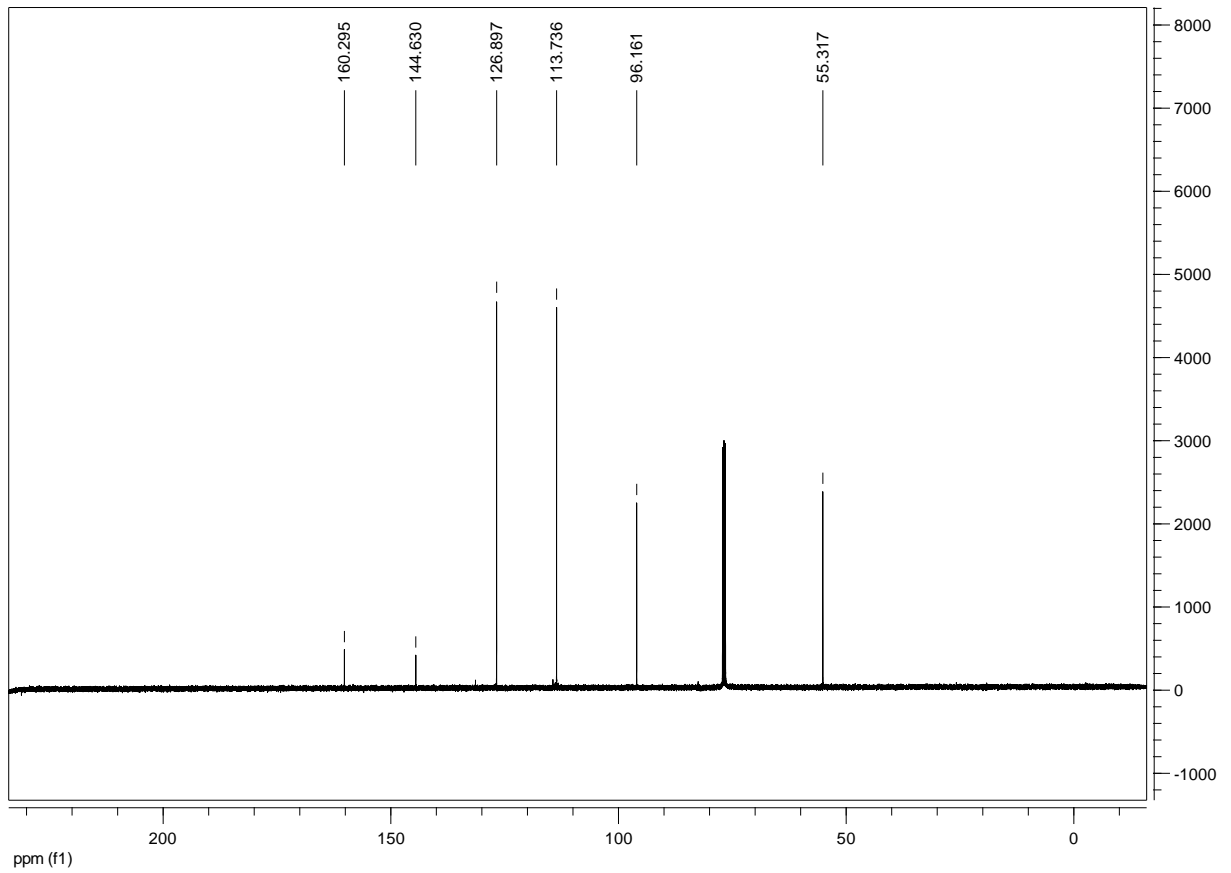
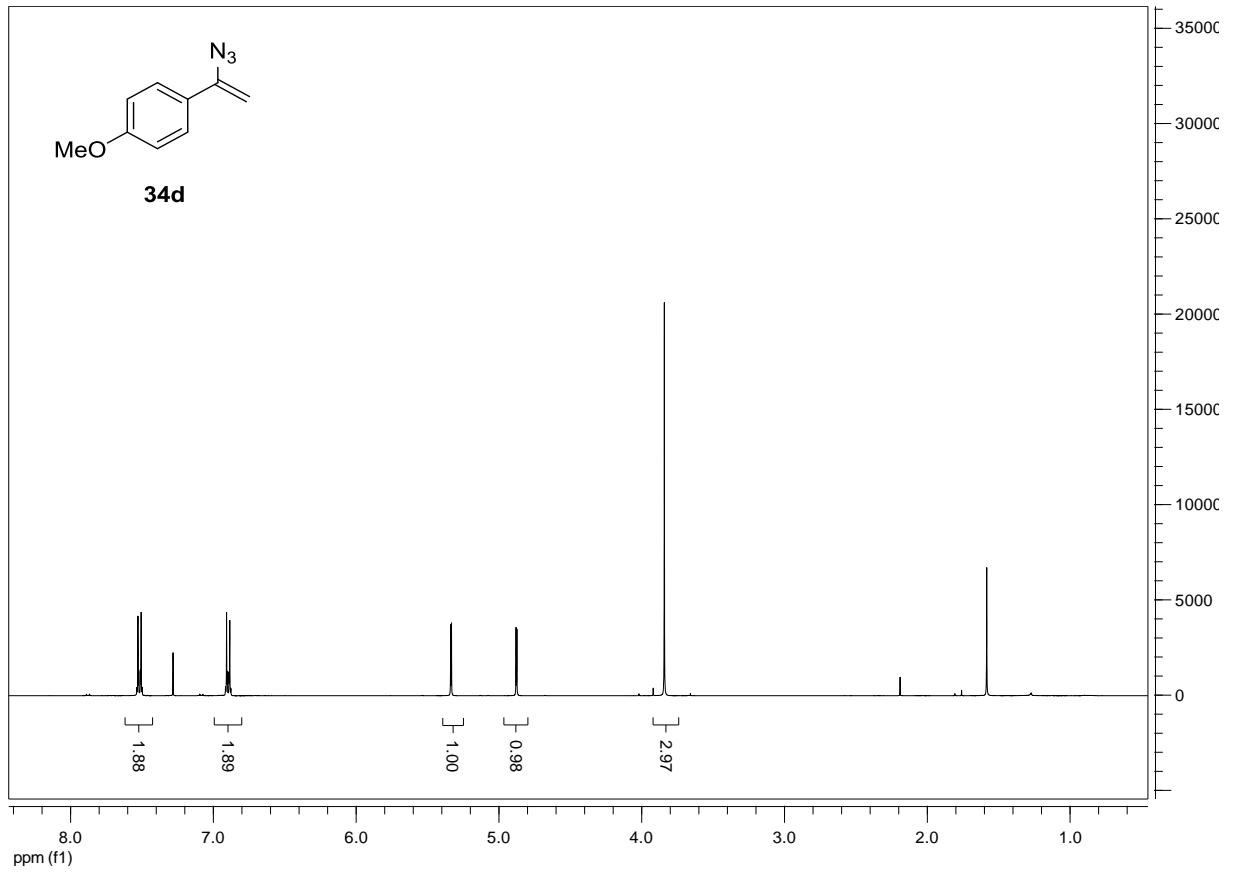


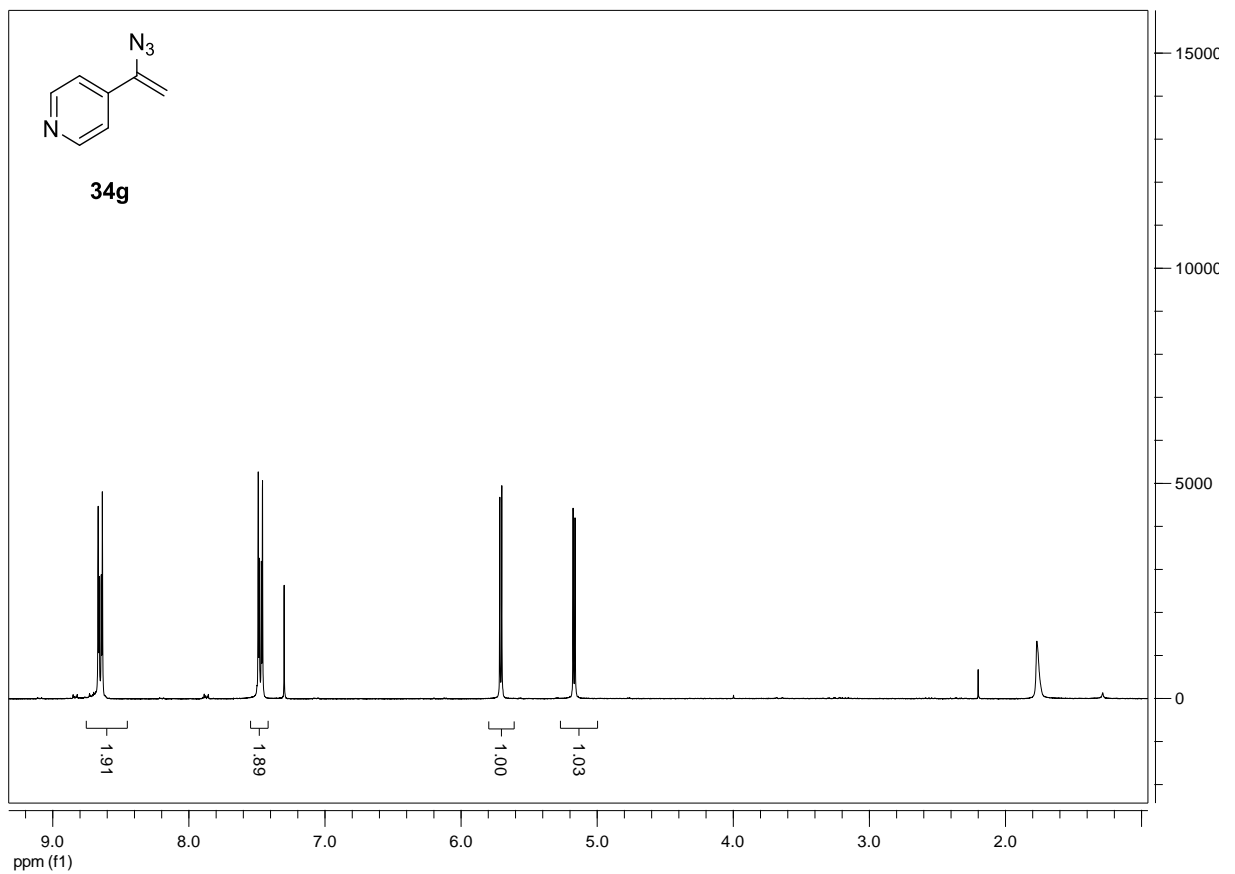
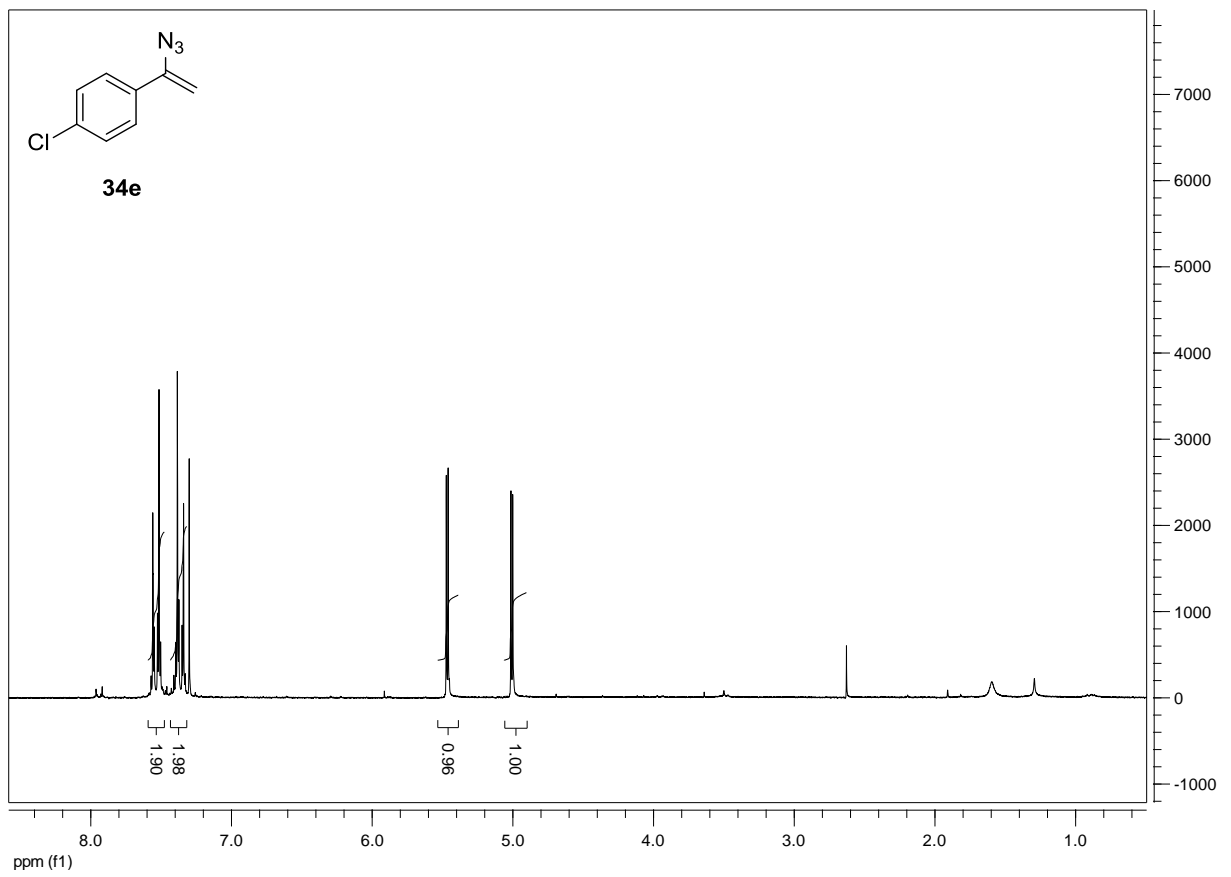
Anhang



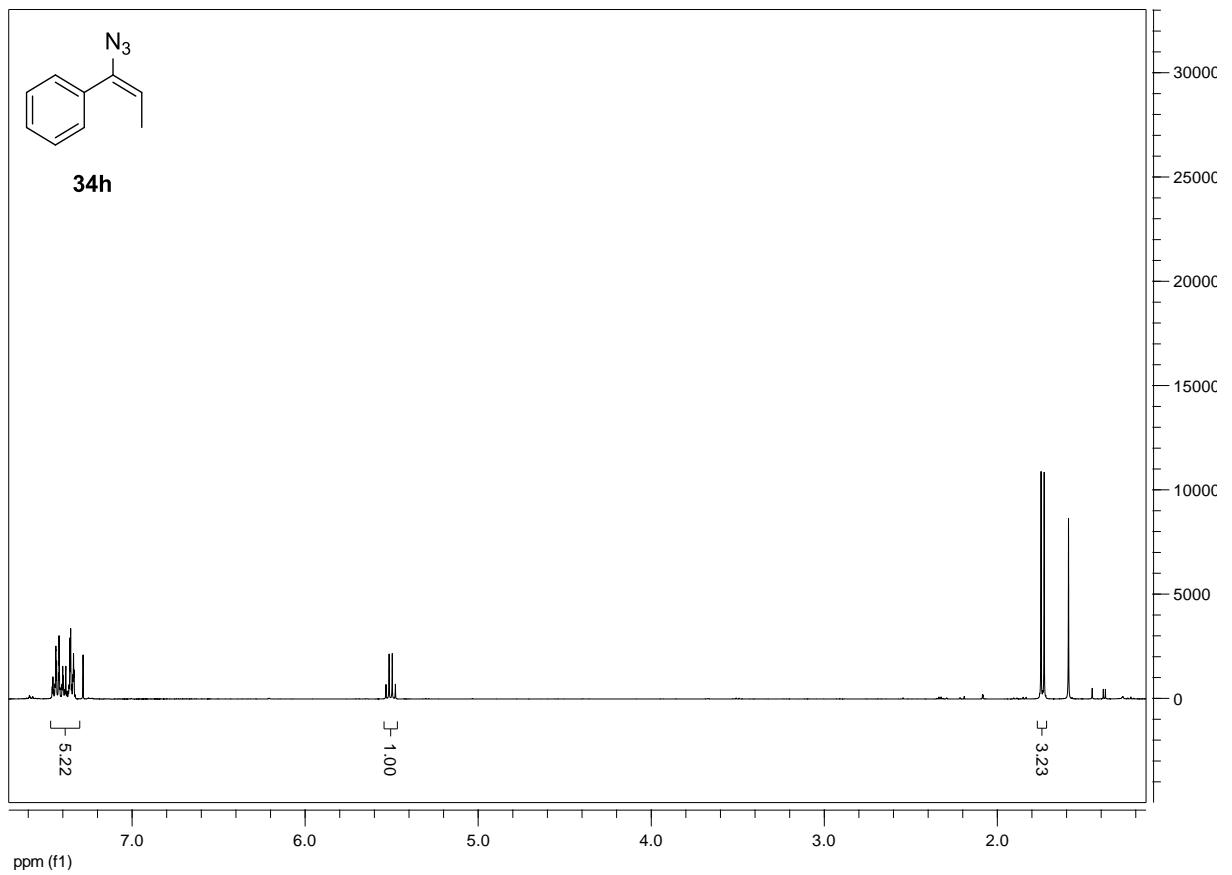
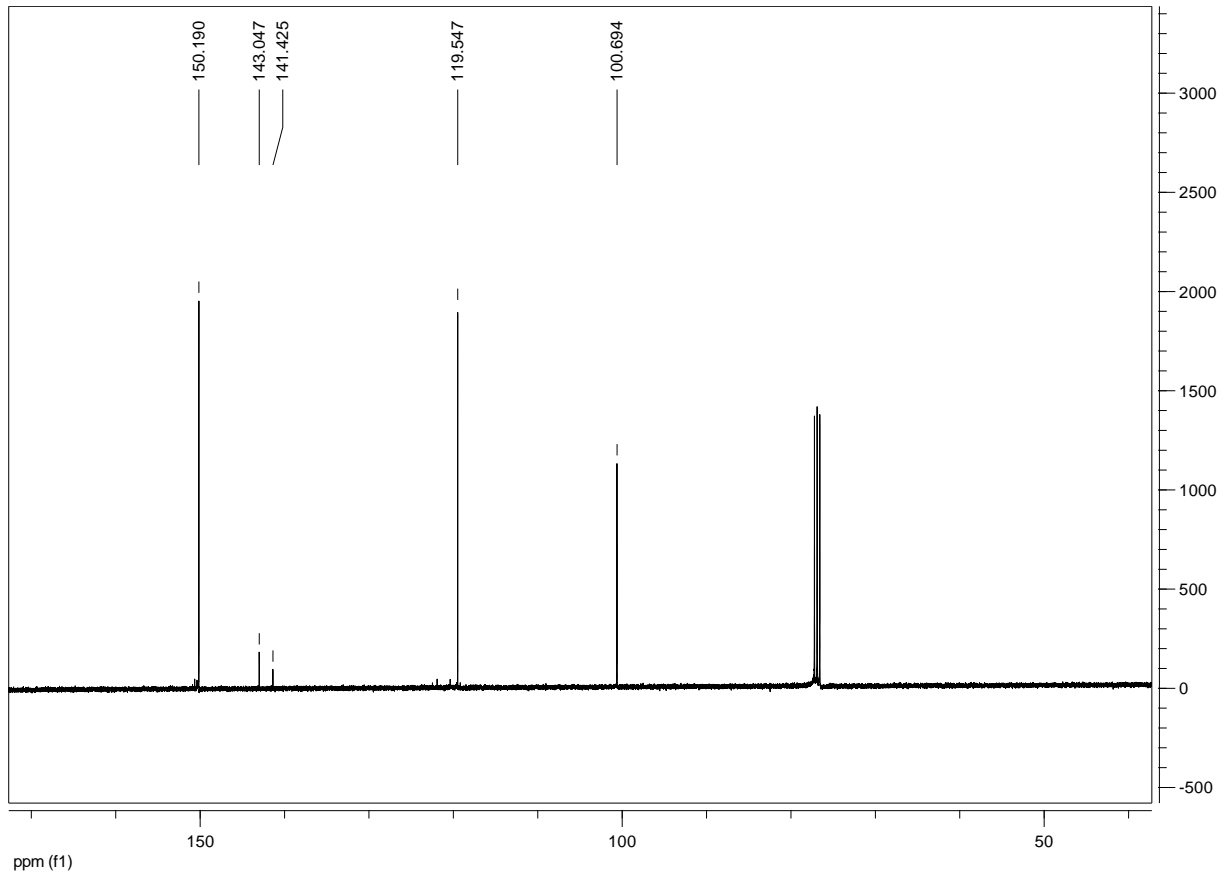


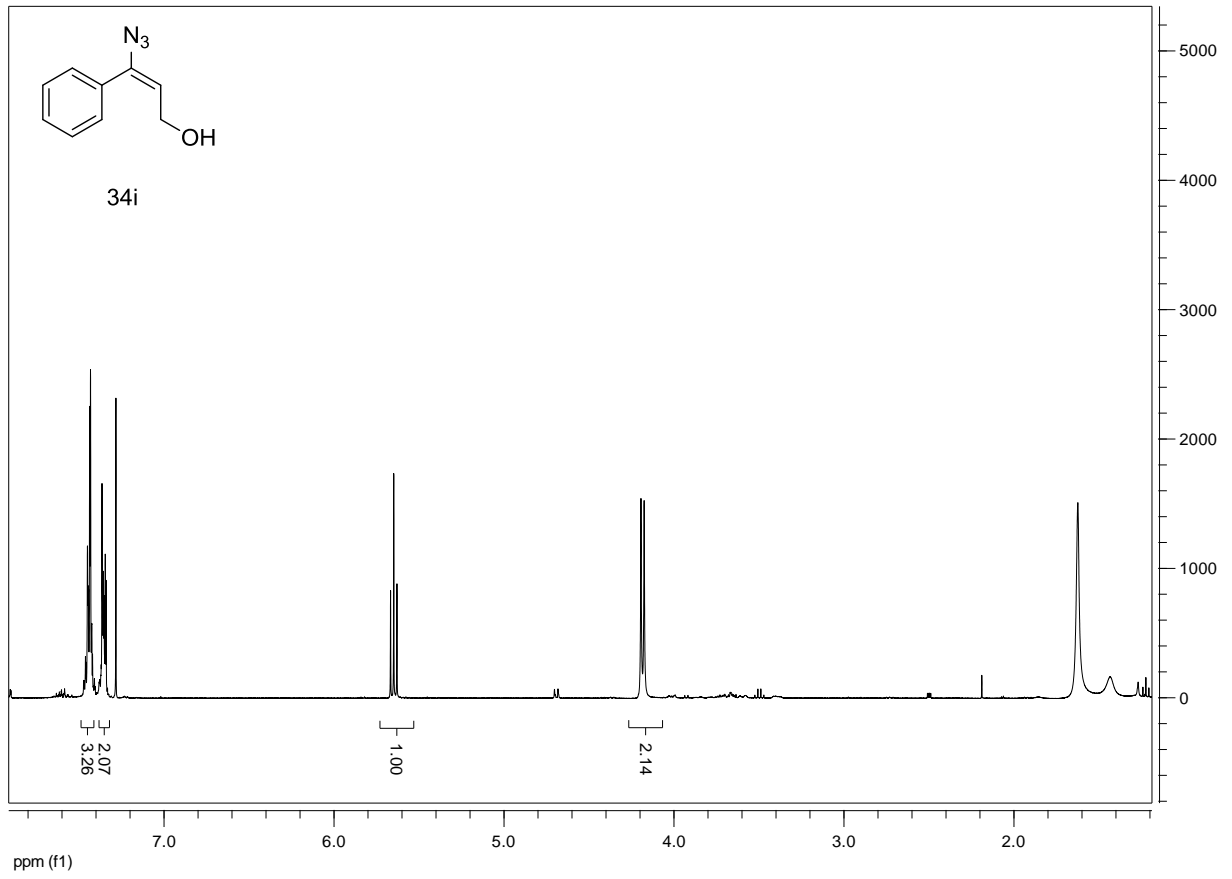


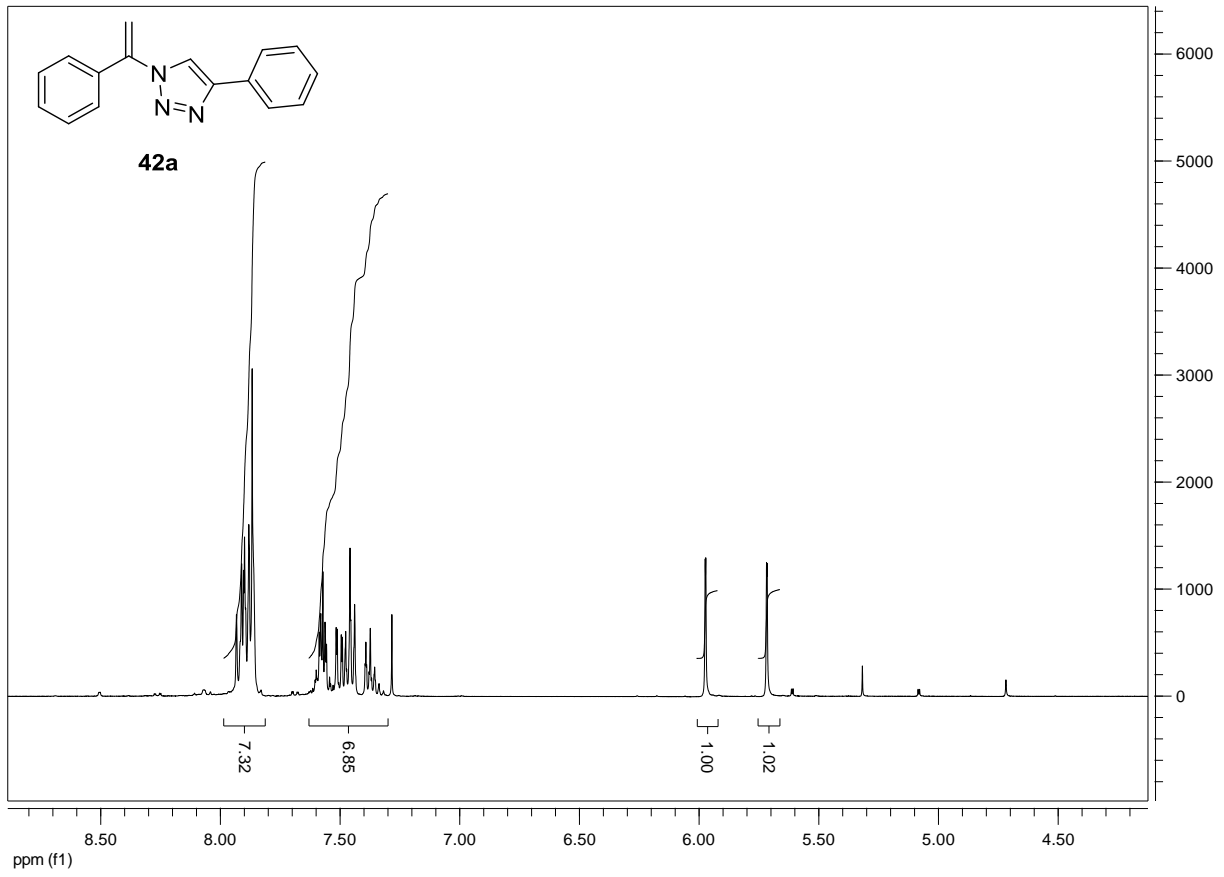


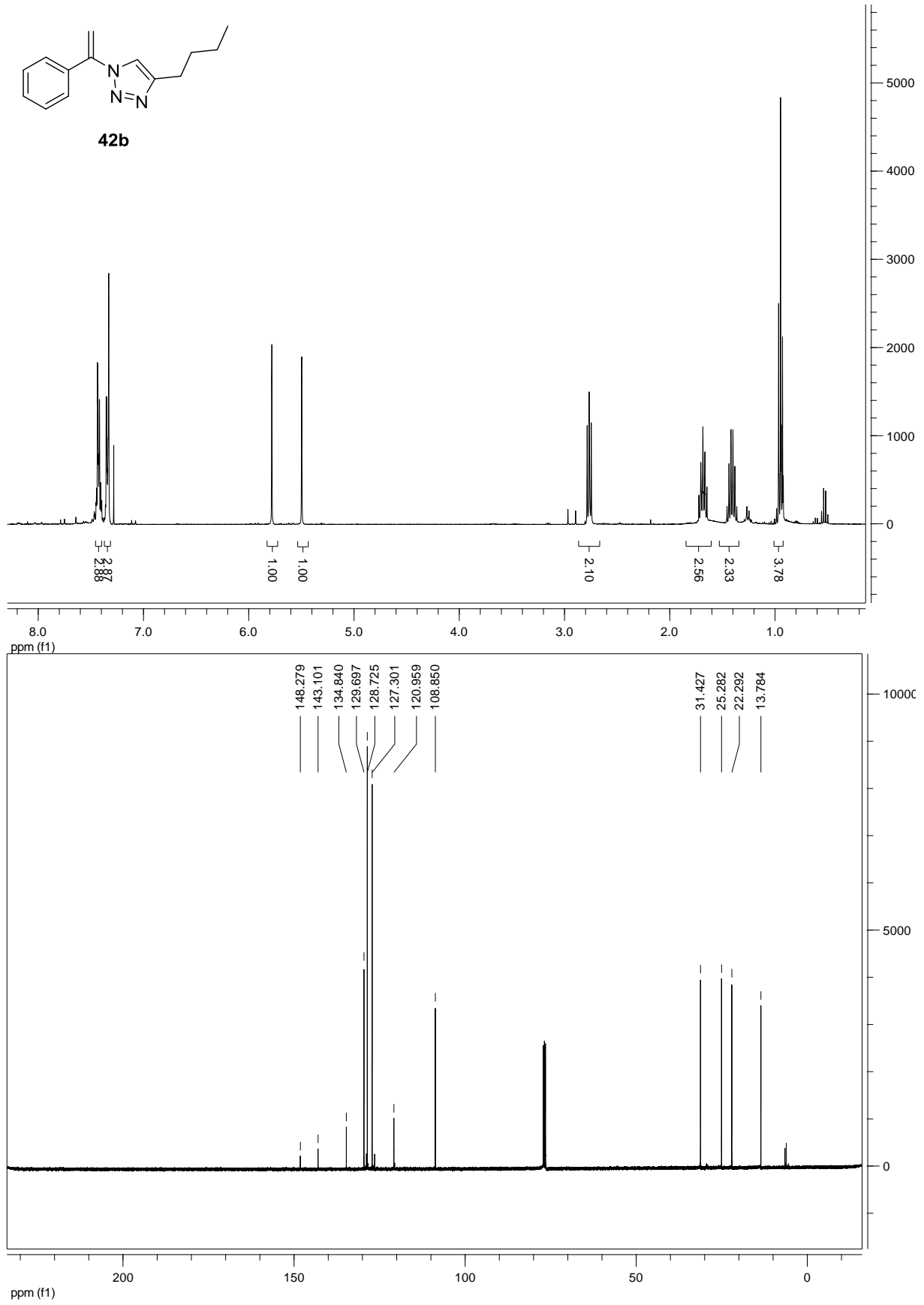


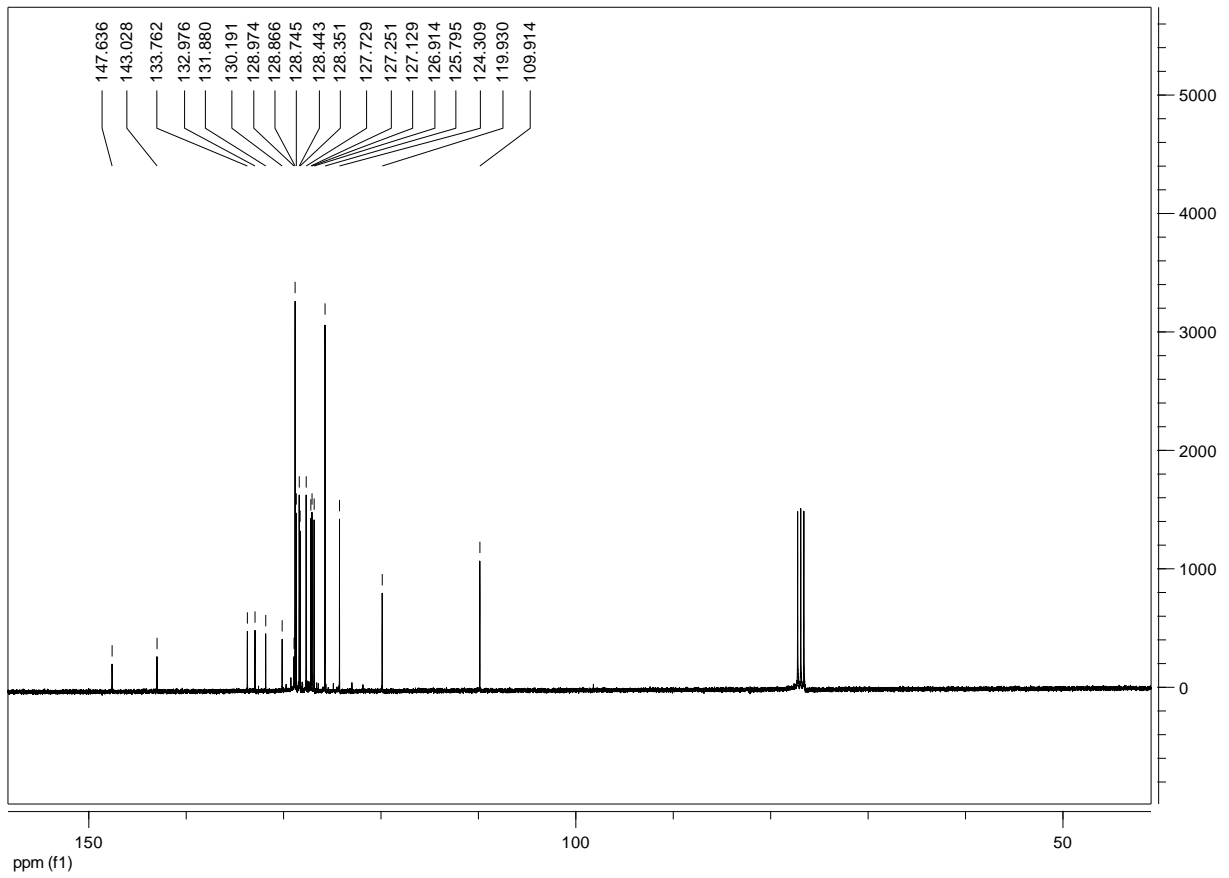
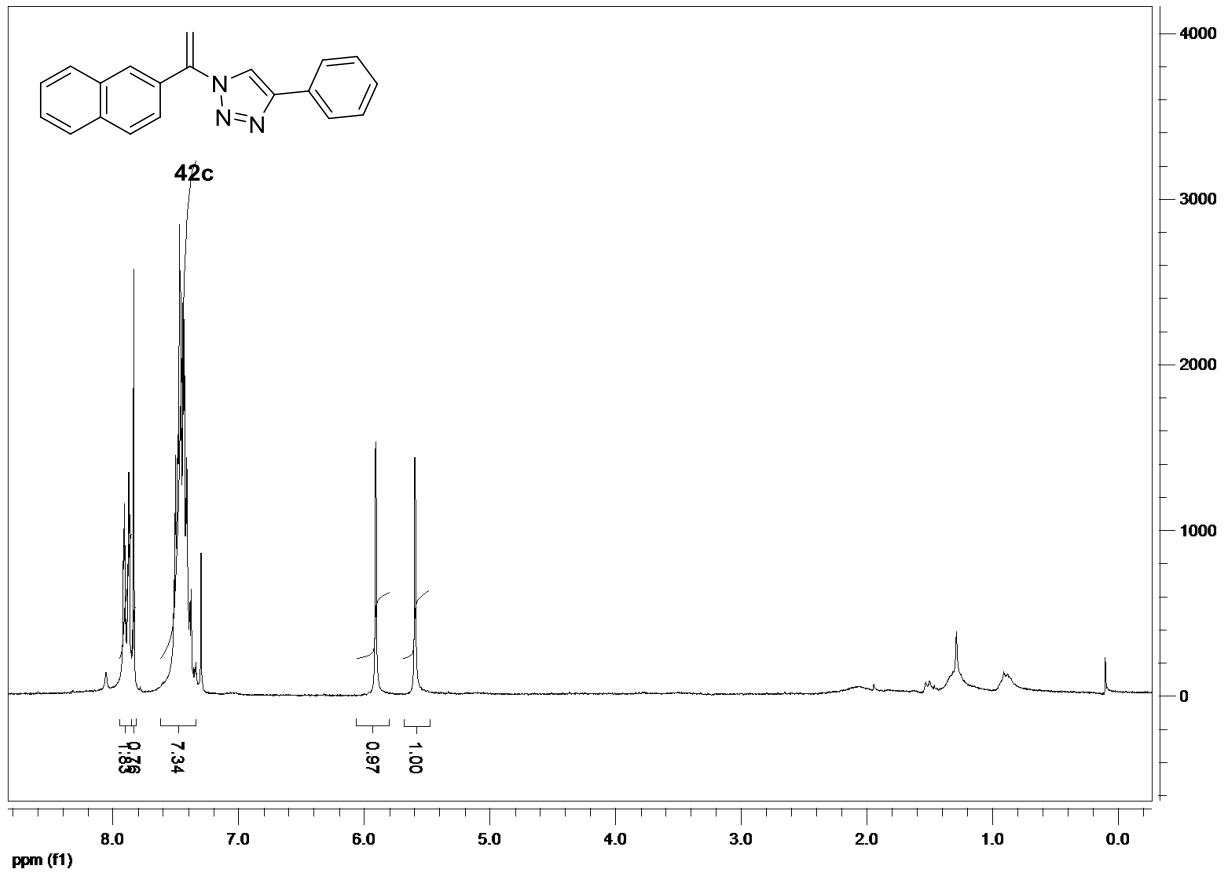
Anhang

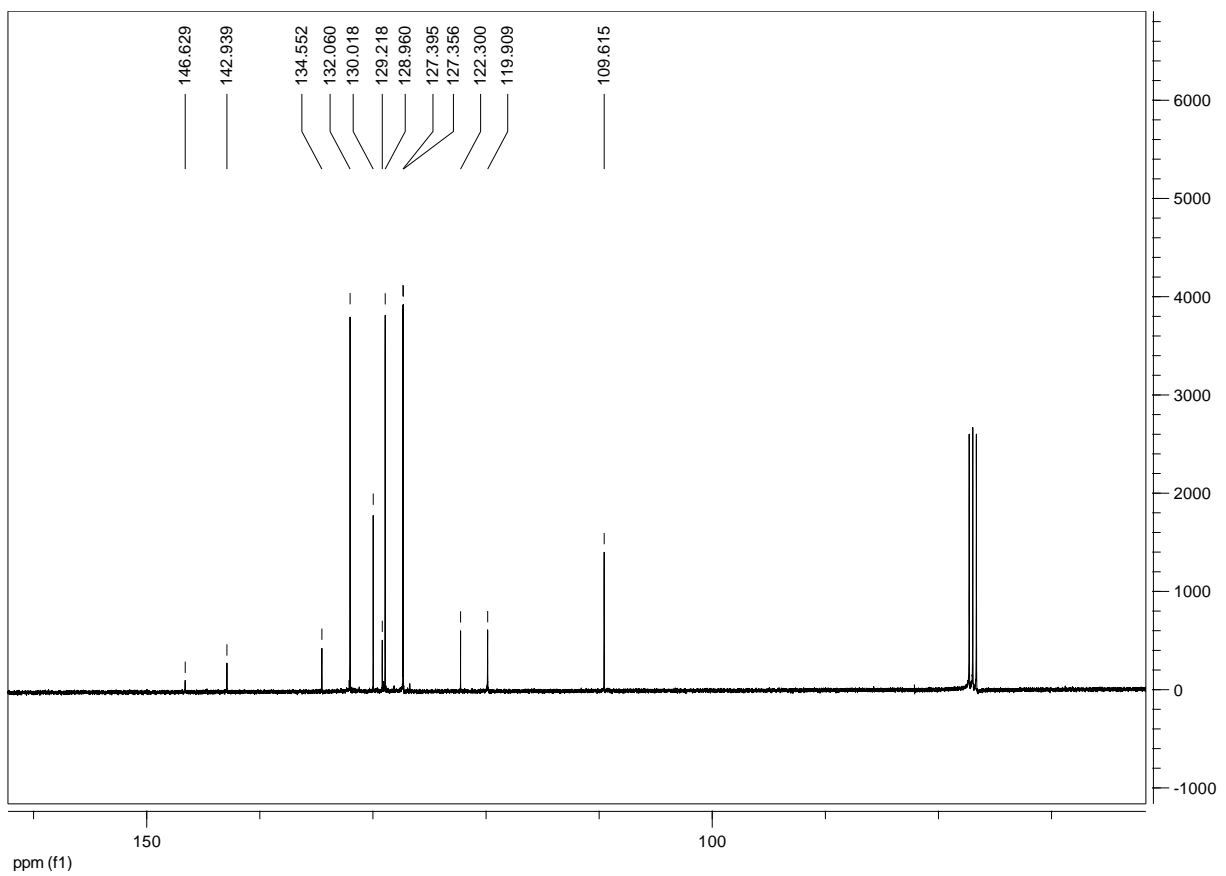
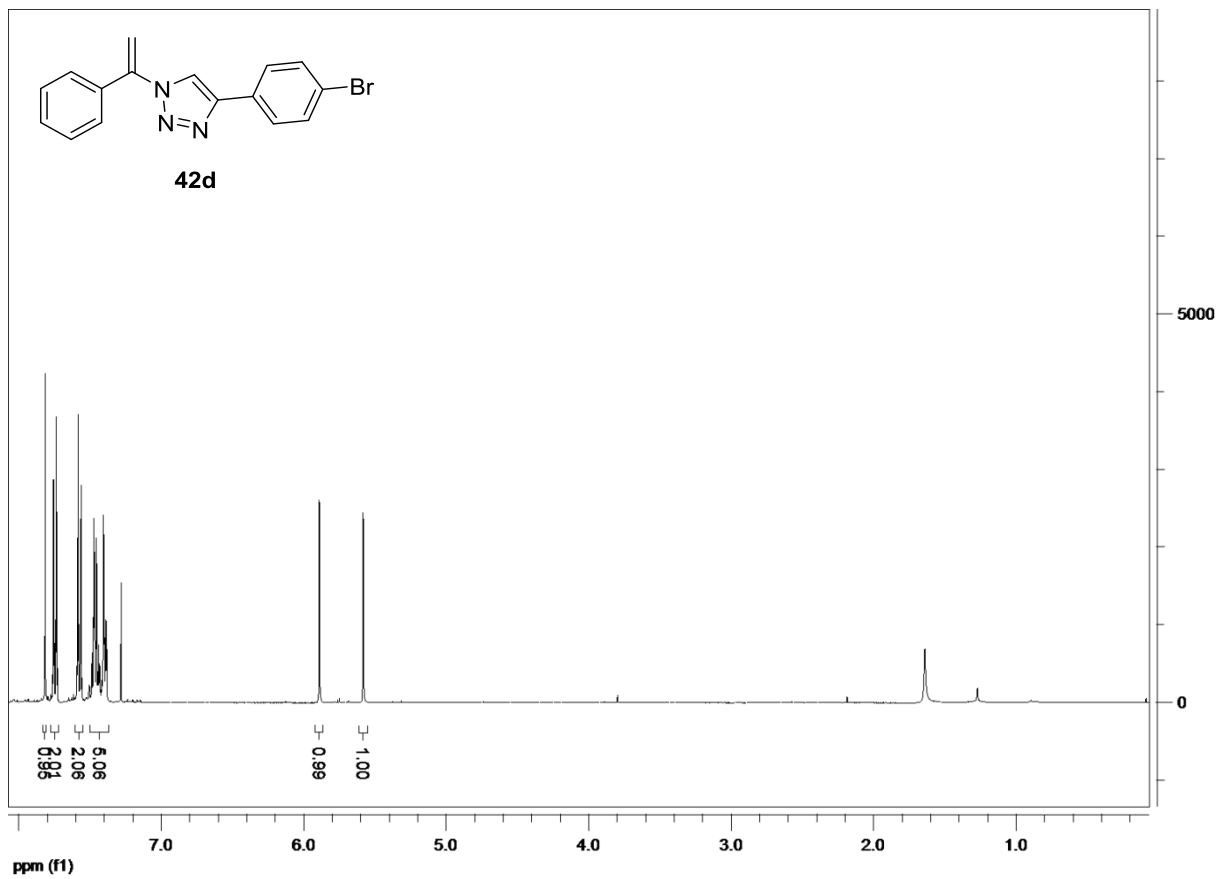




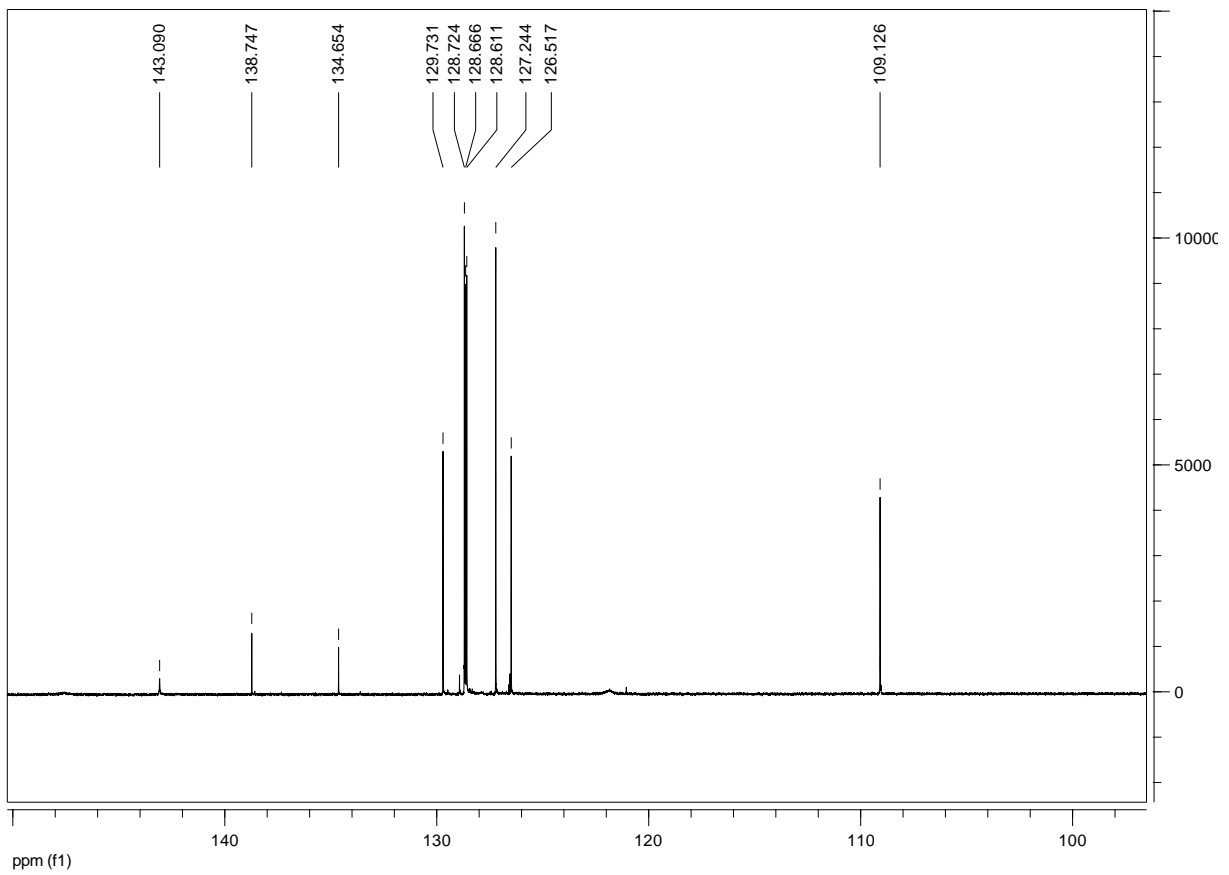
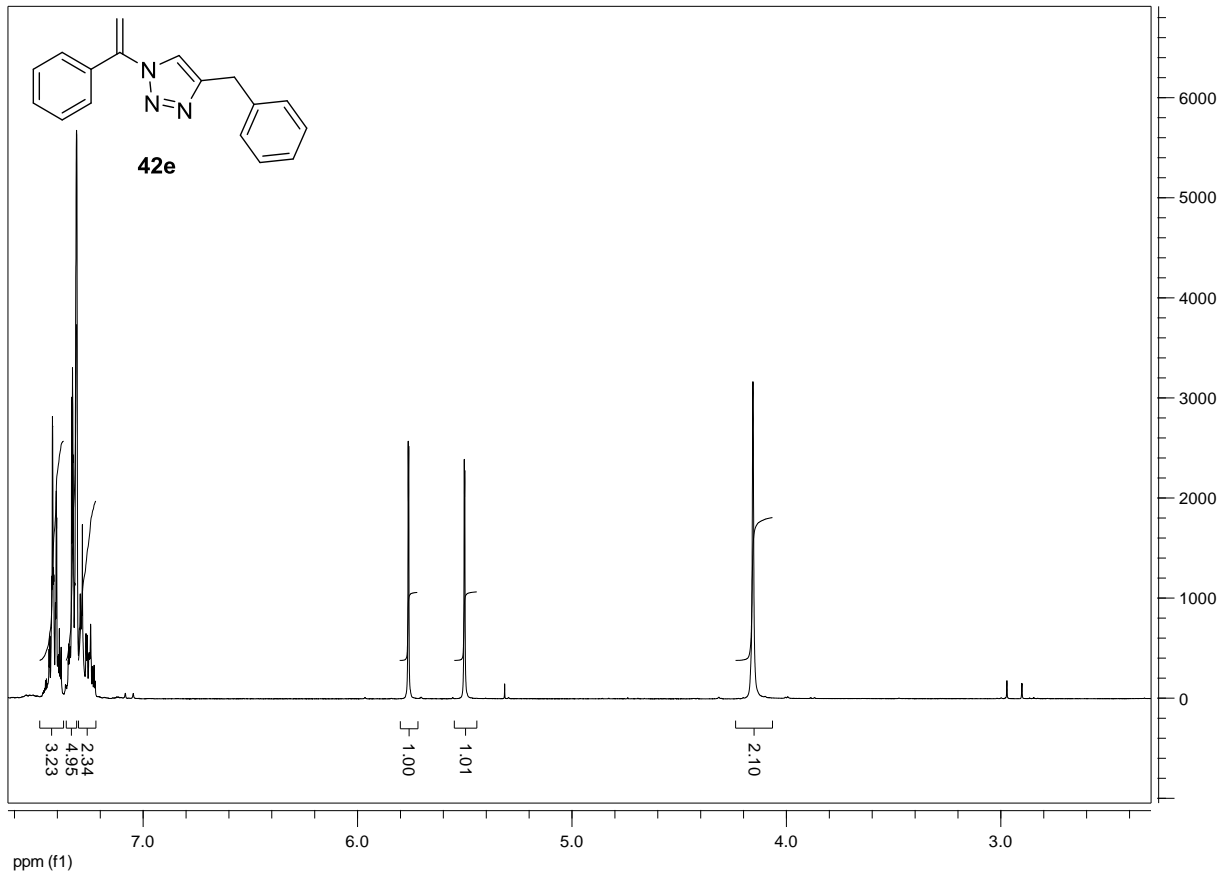


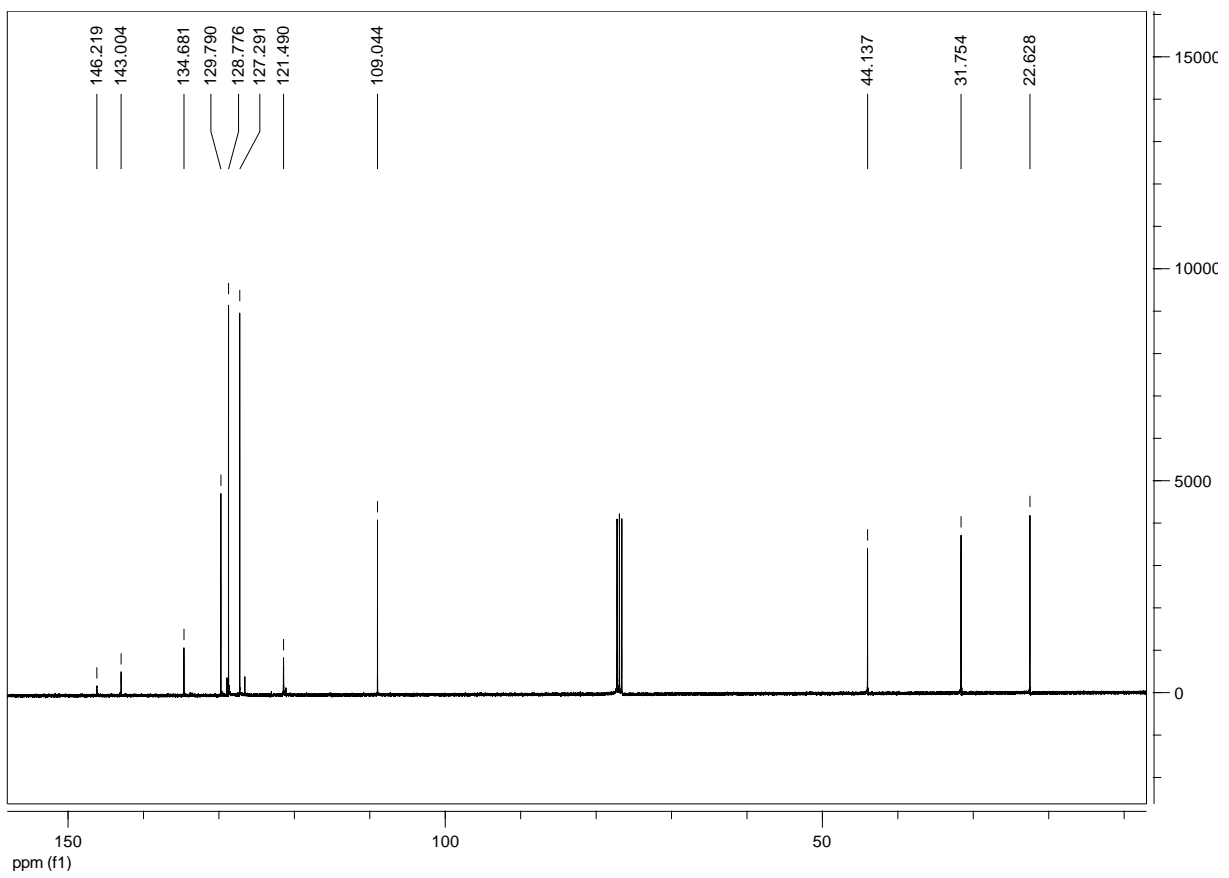
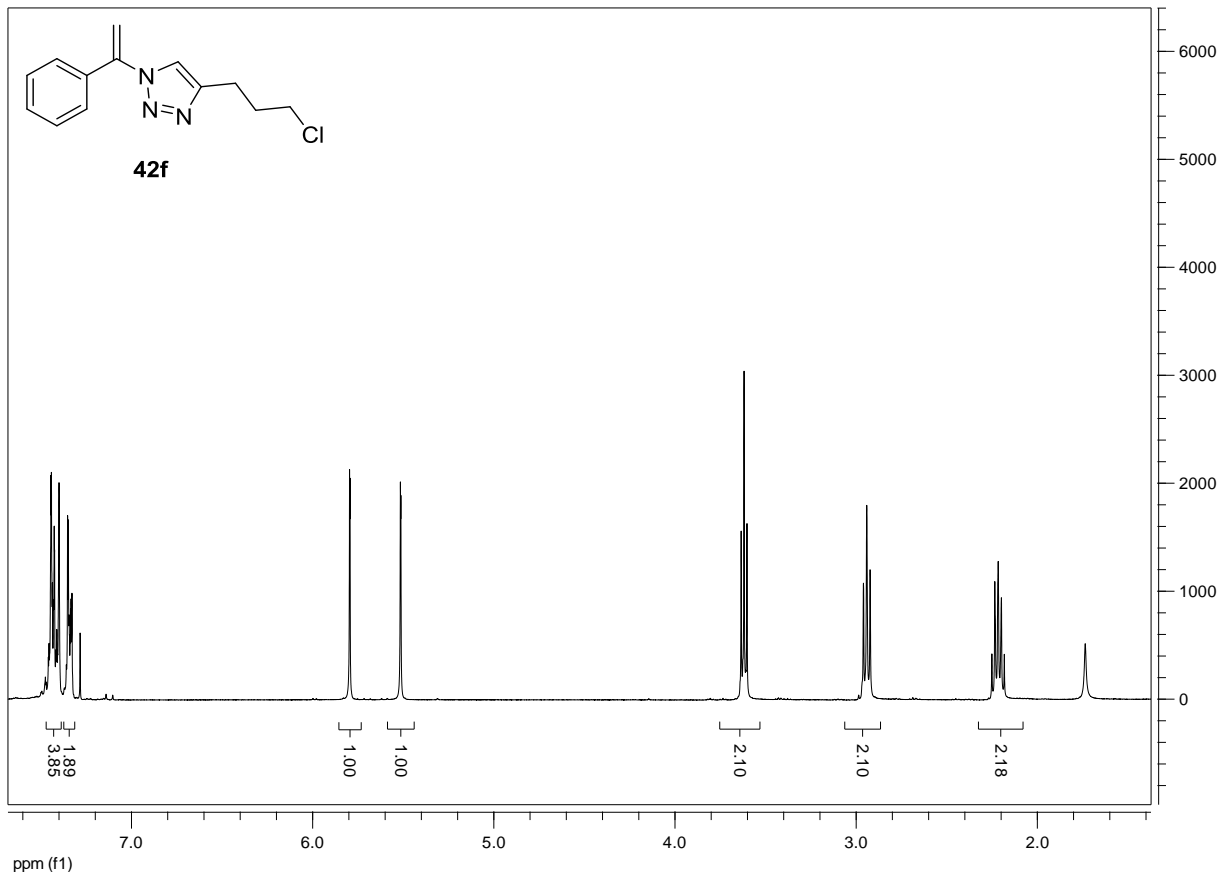


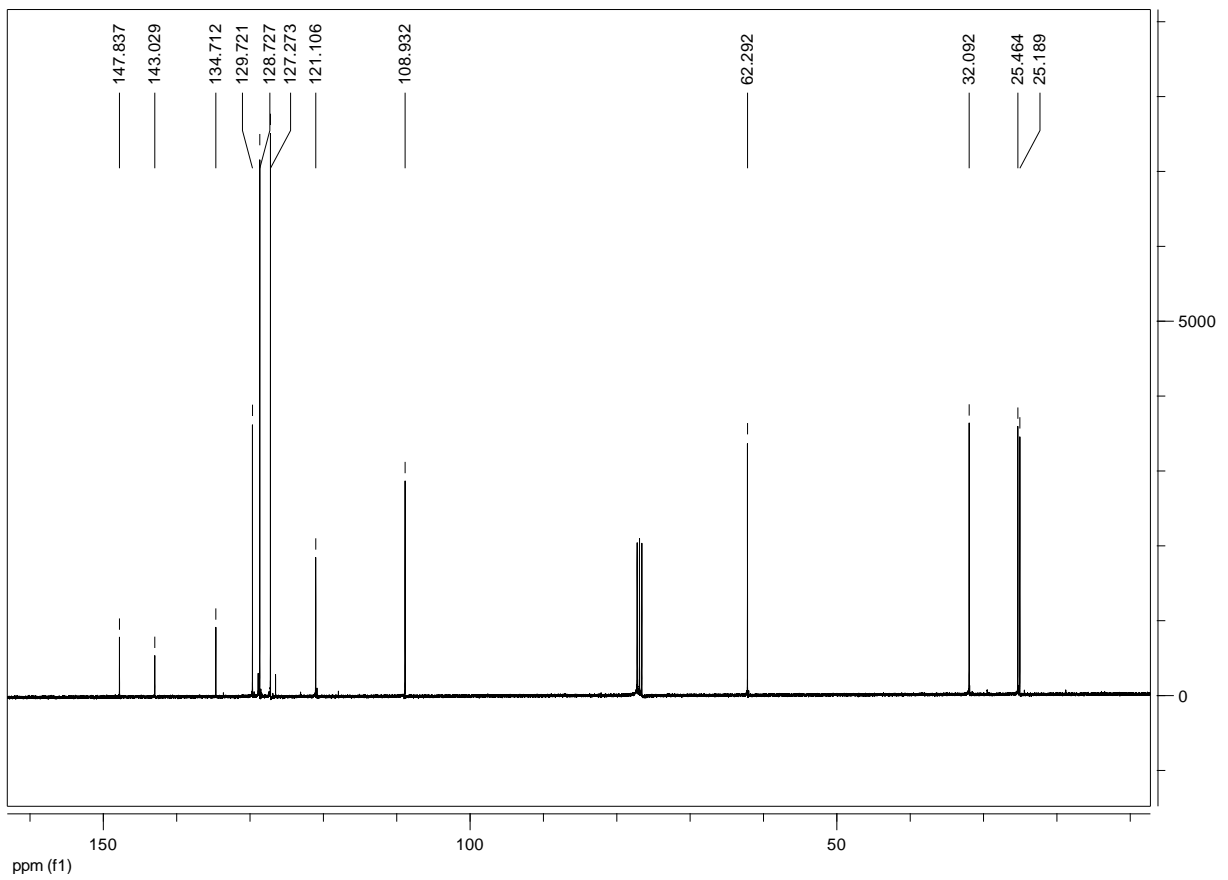
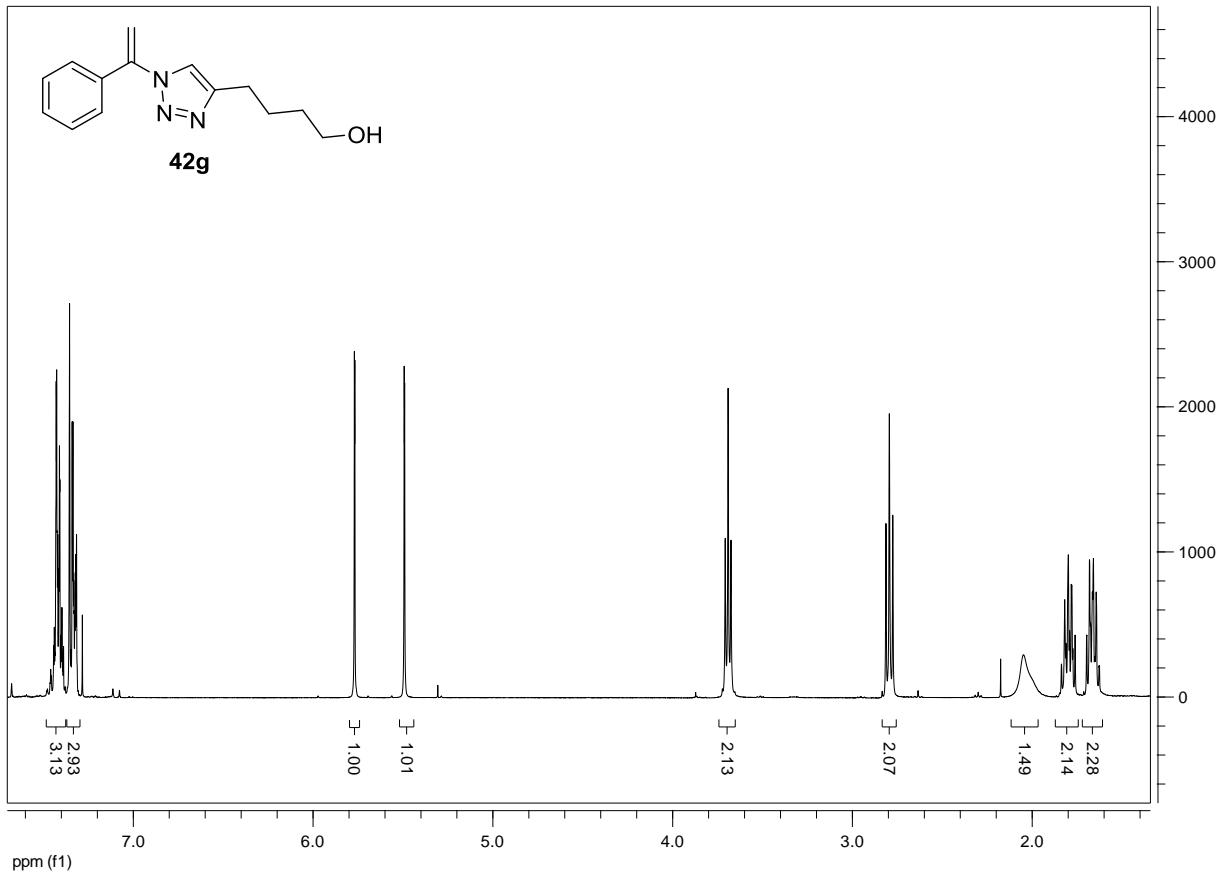


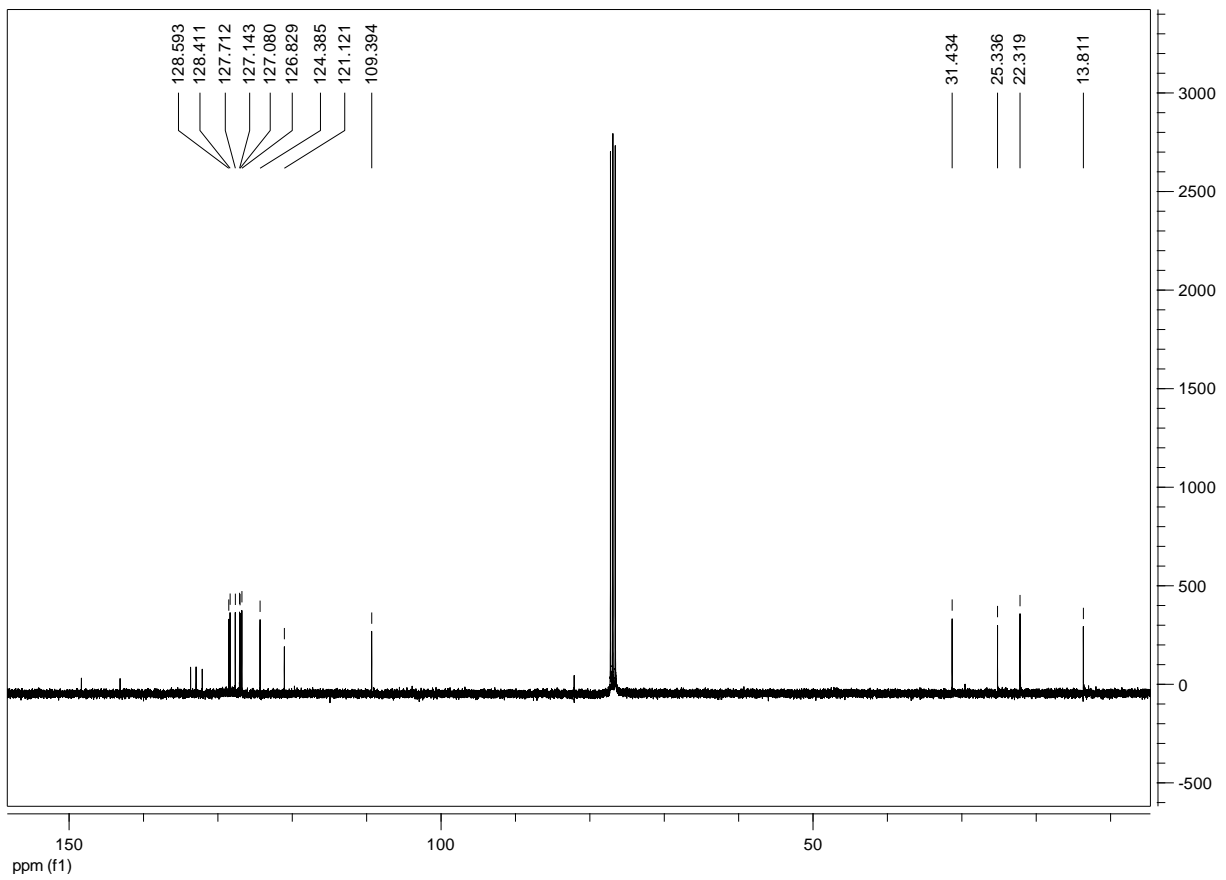
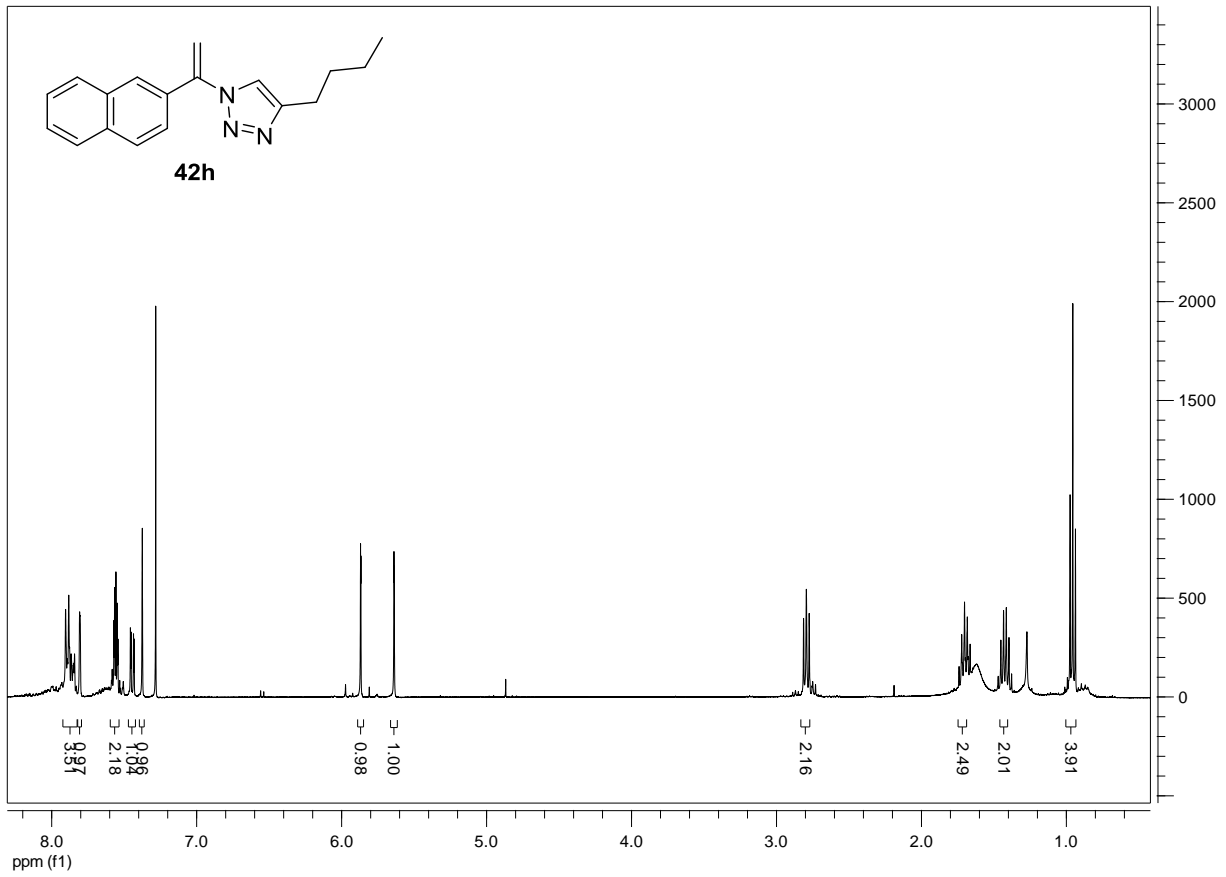


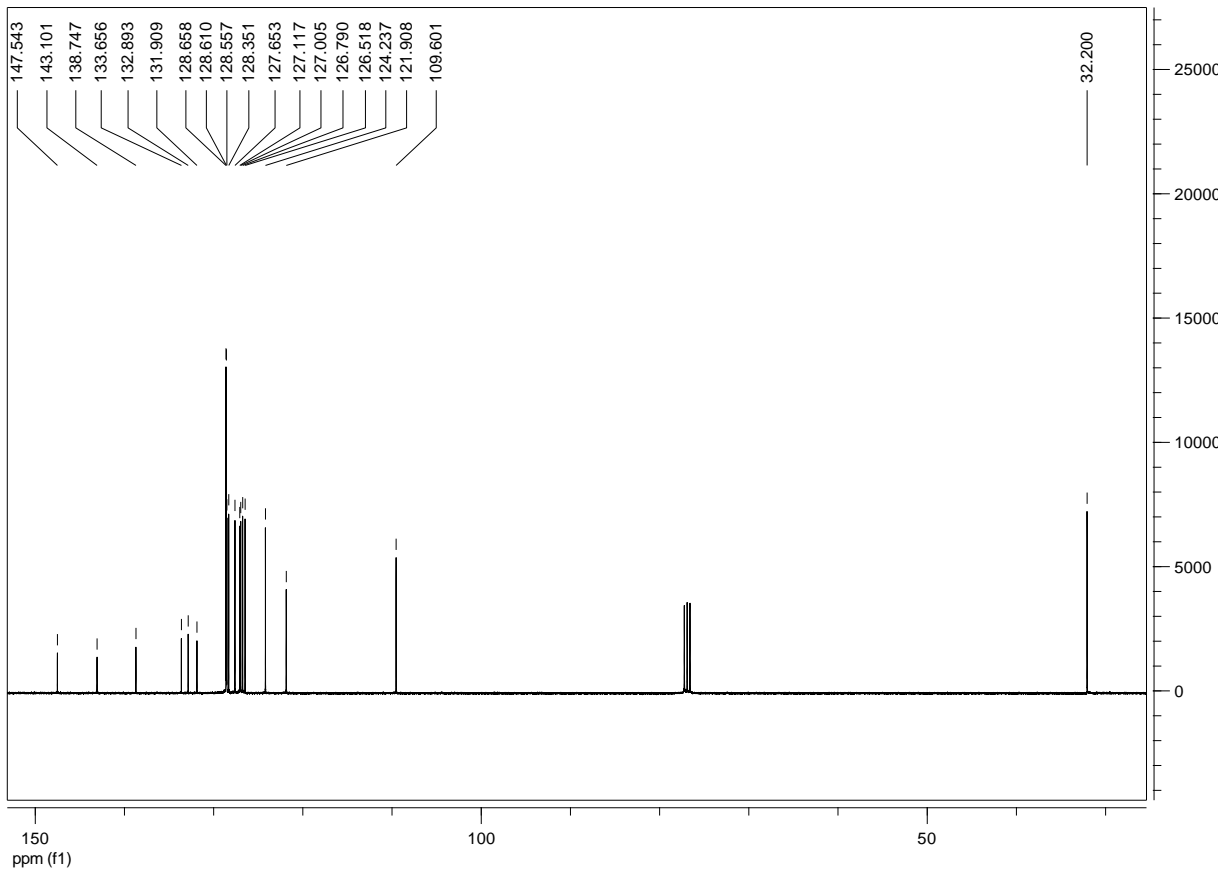
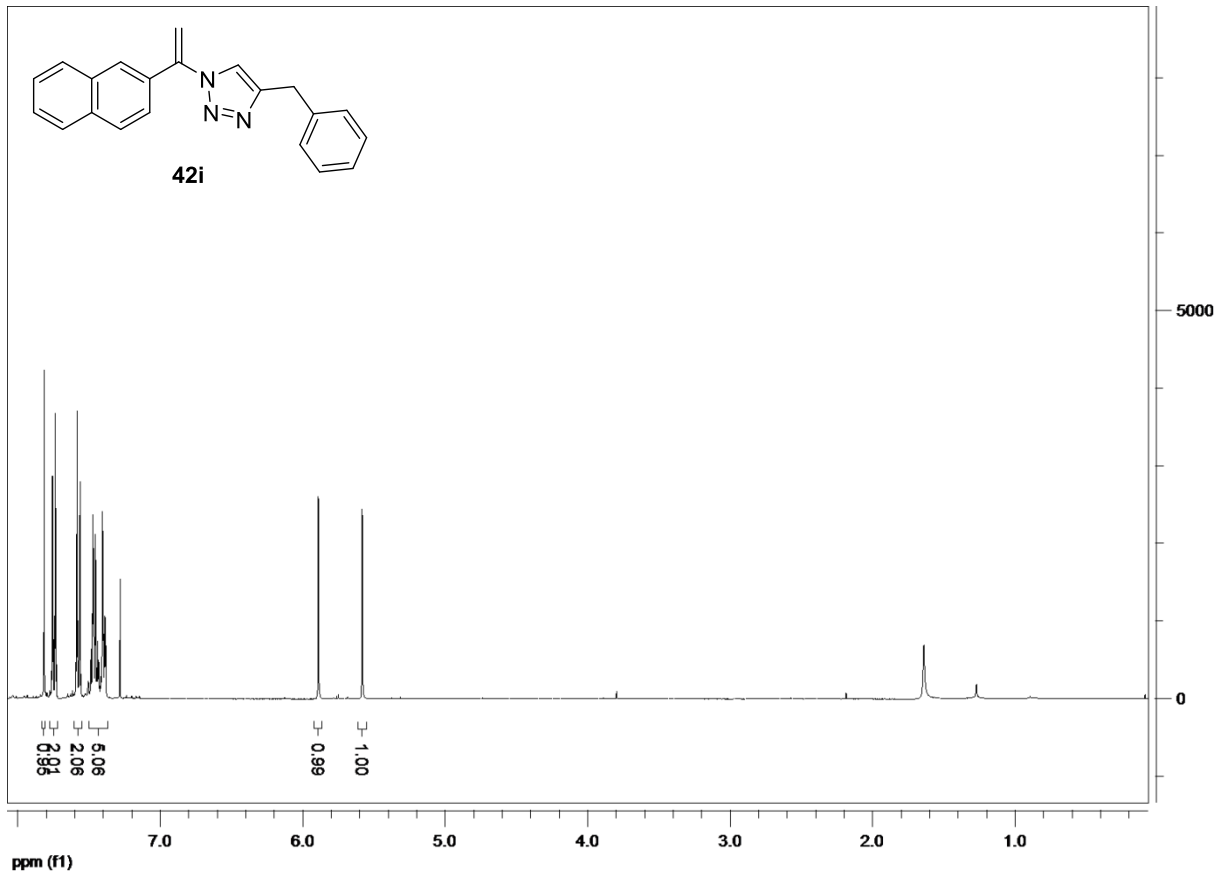
Anhang



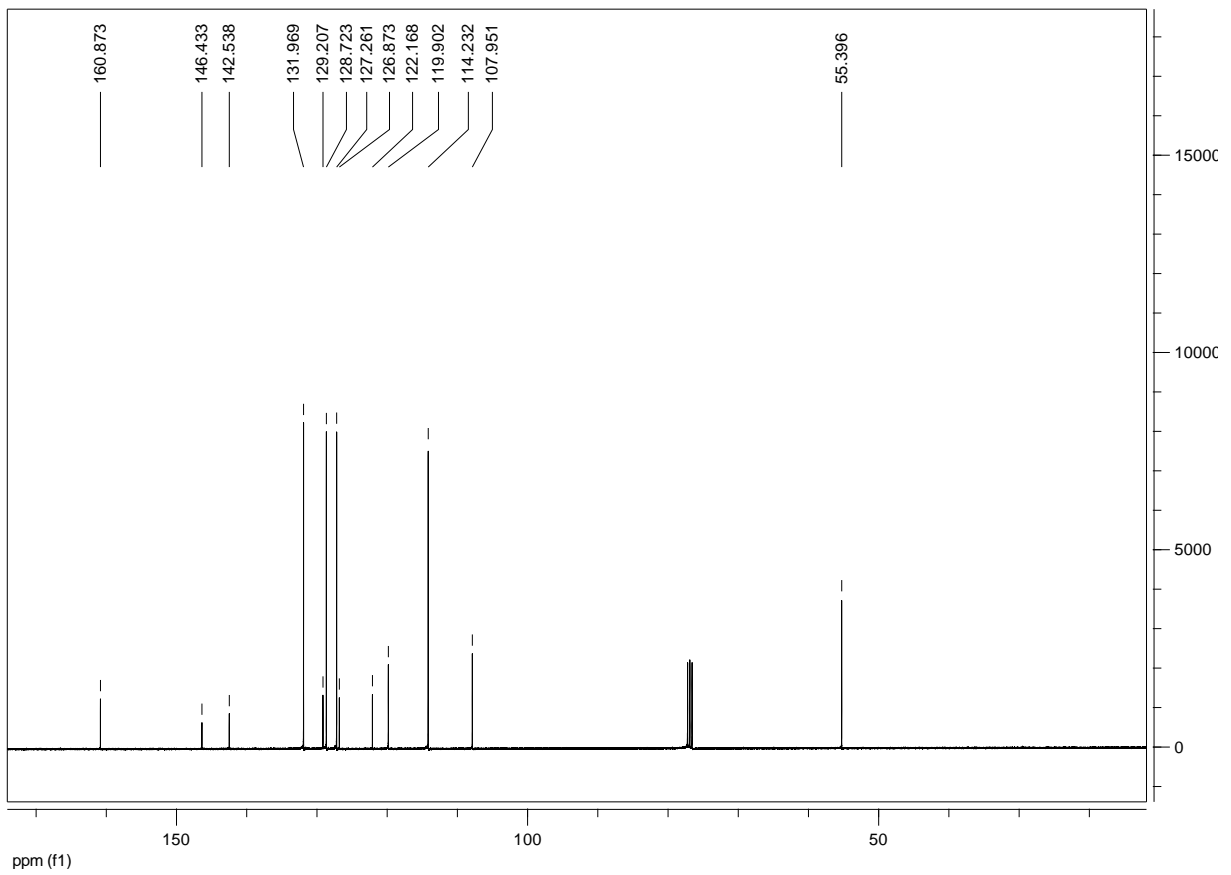
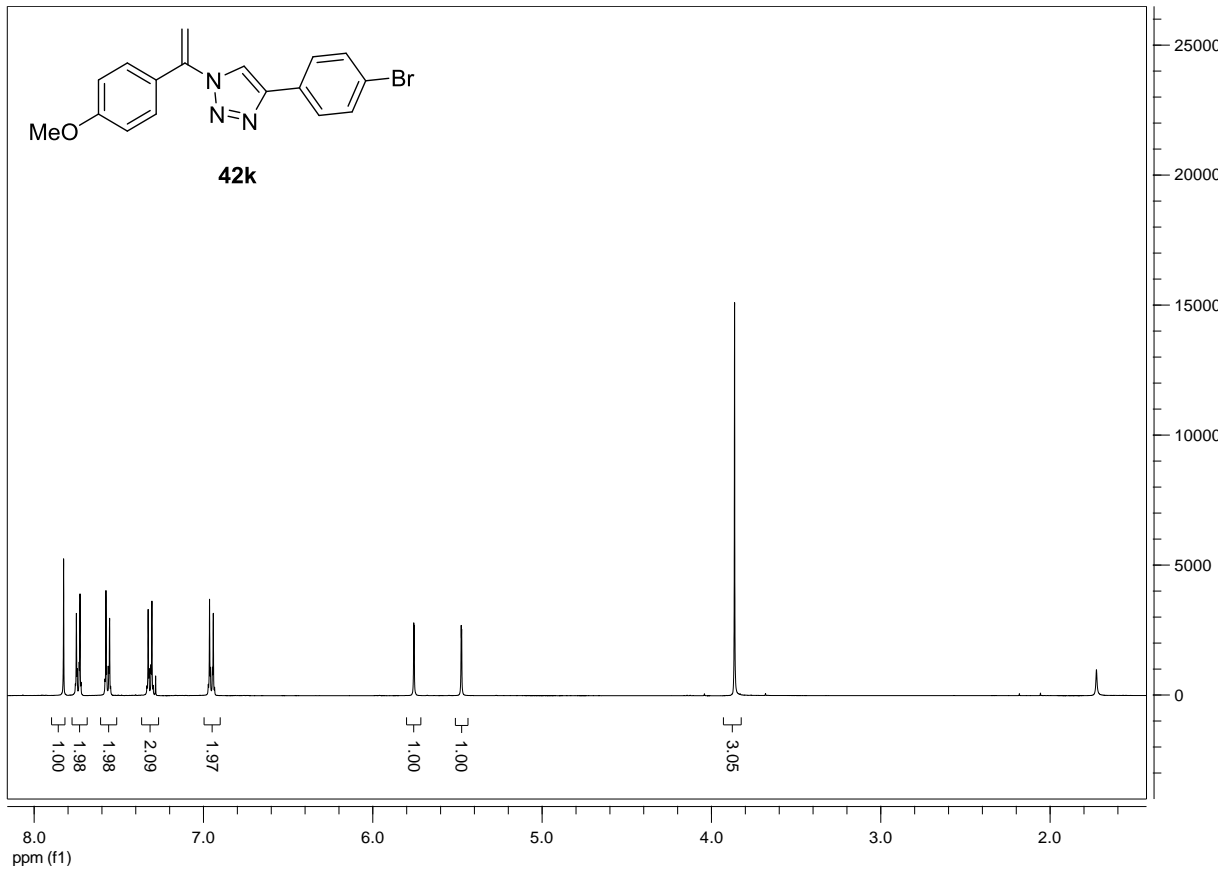


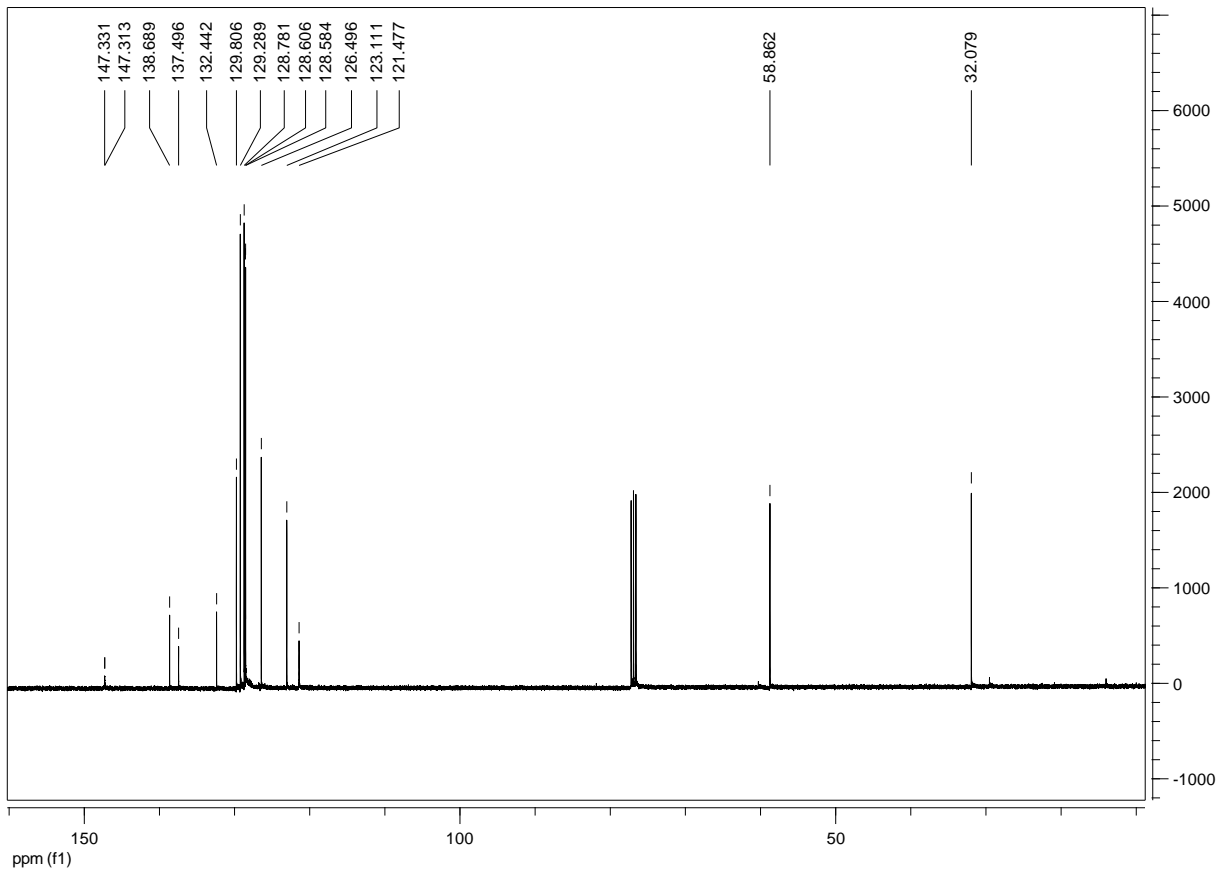
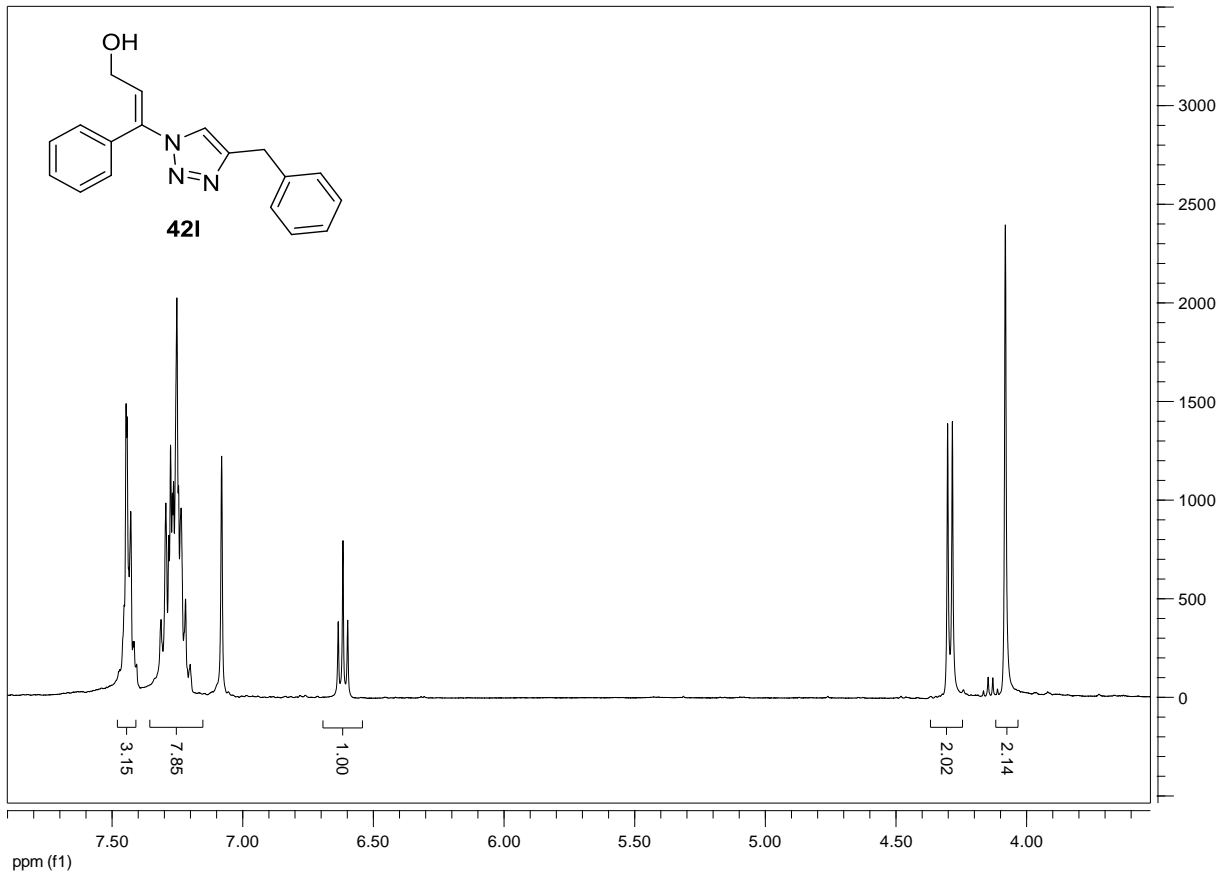




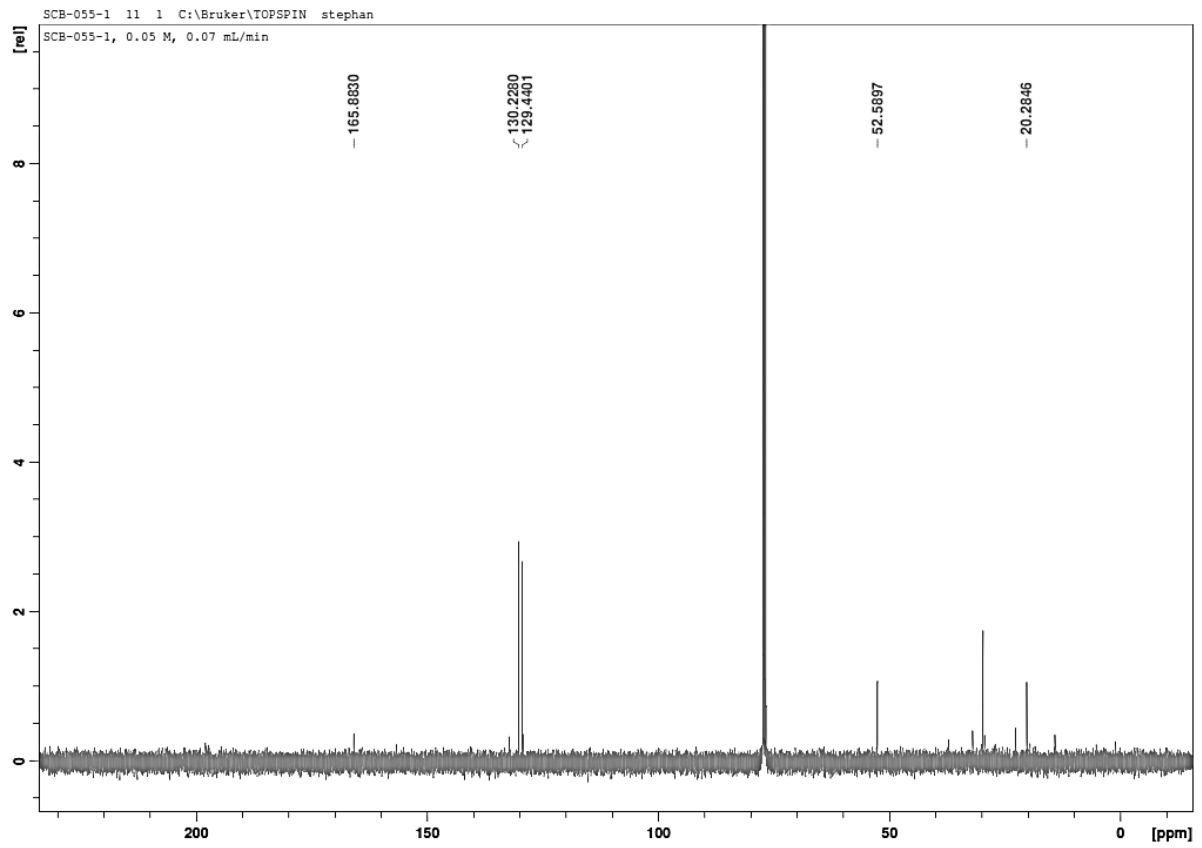
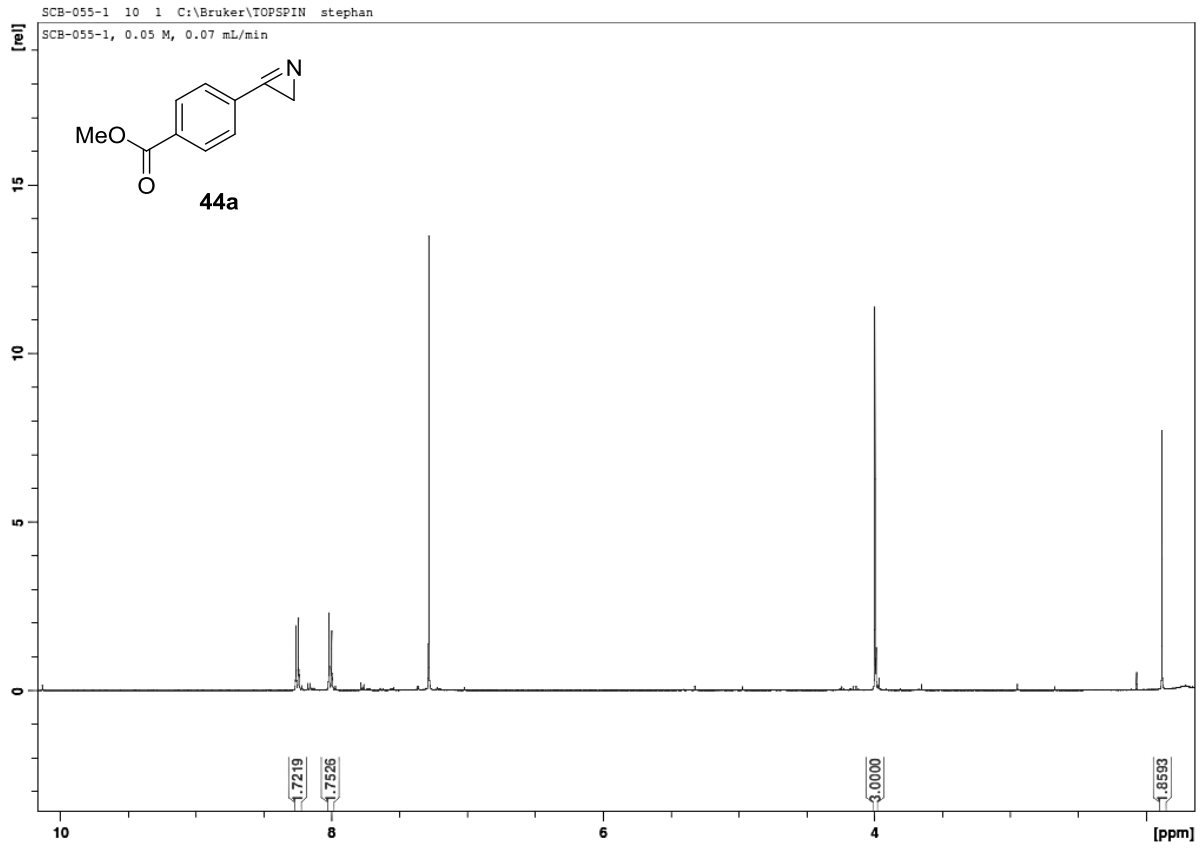


Anhang

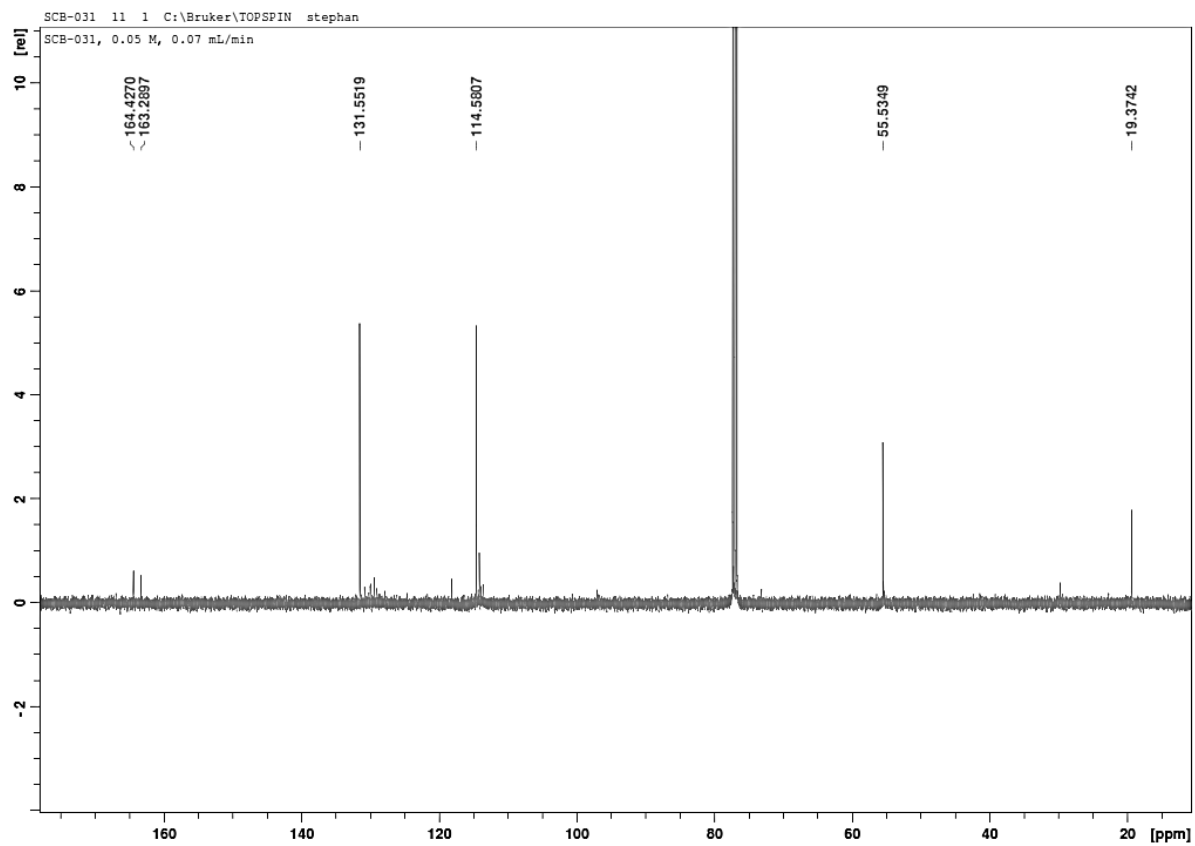
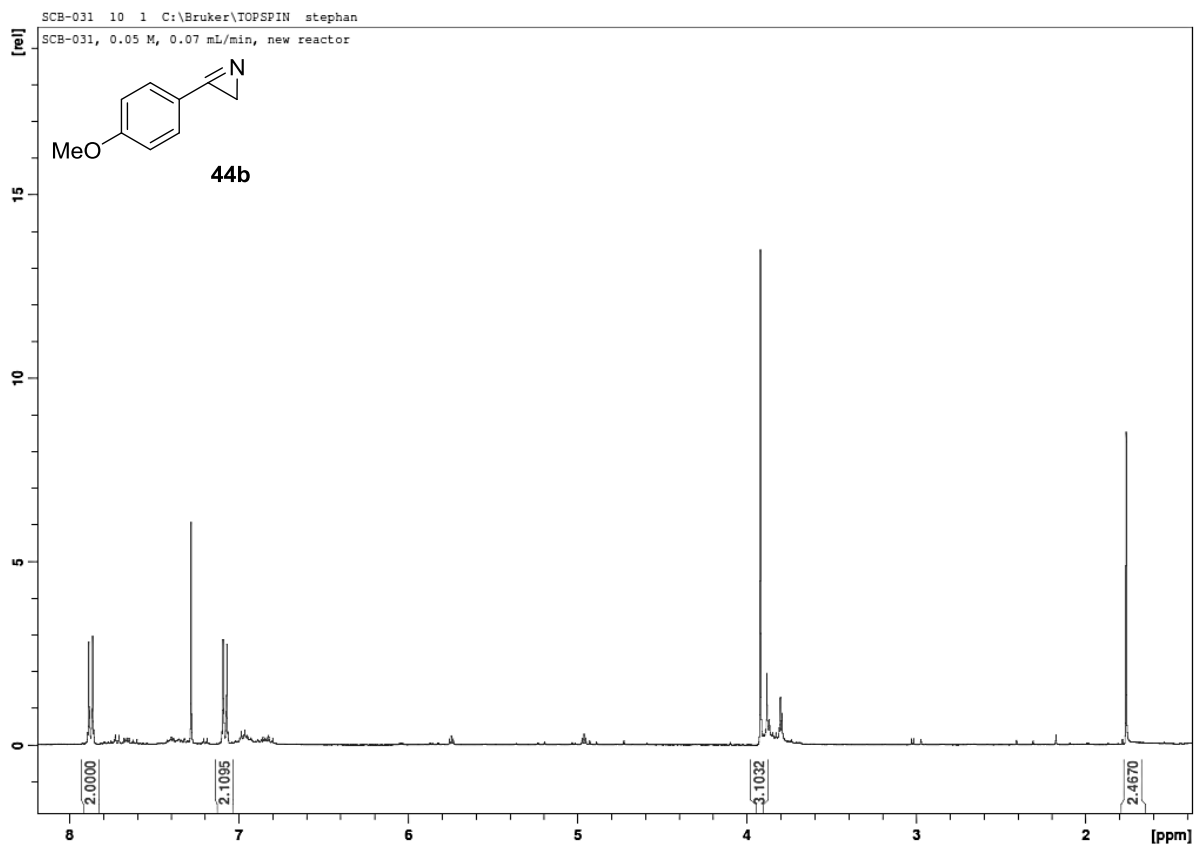




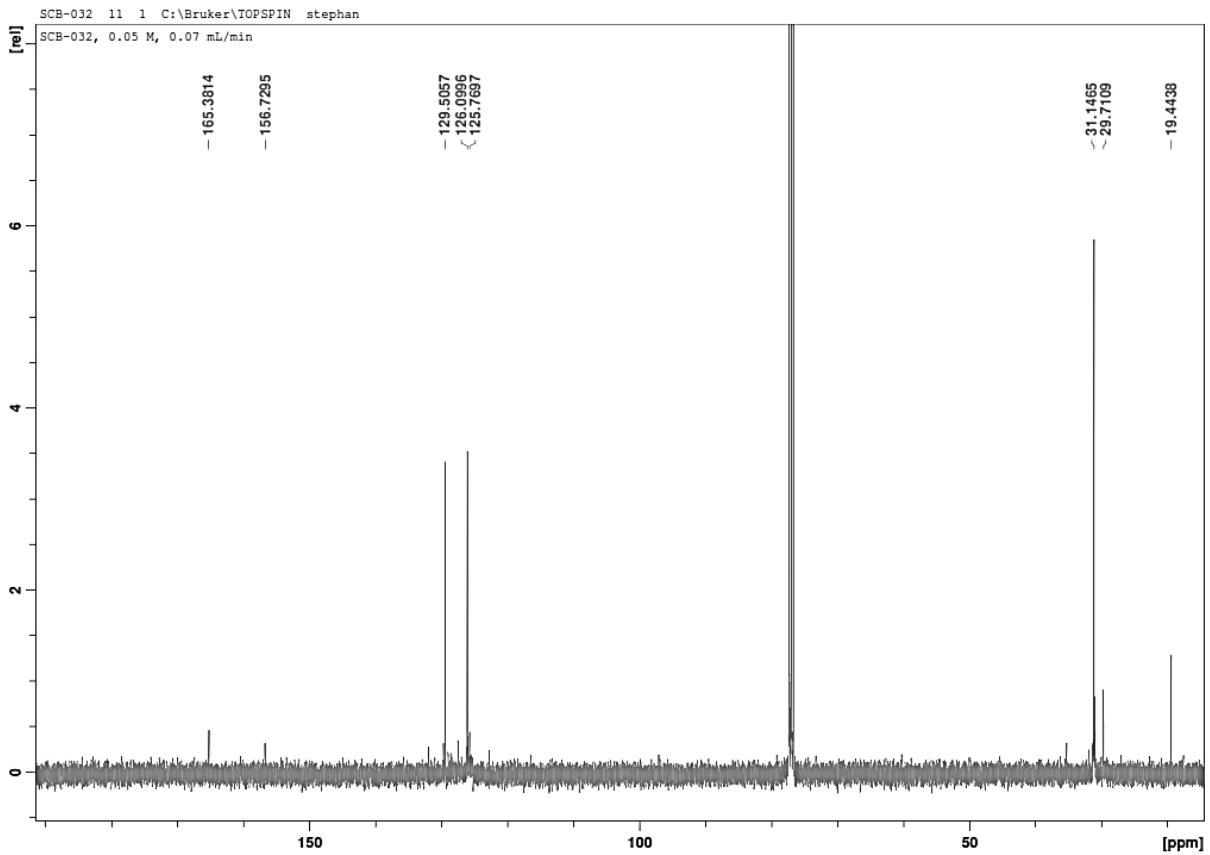
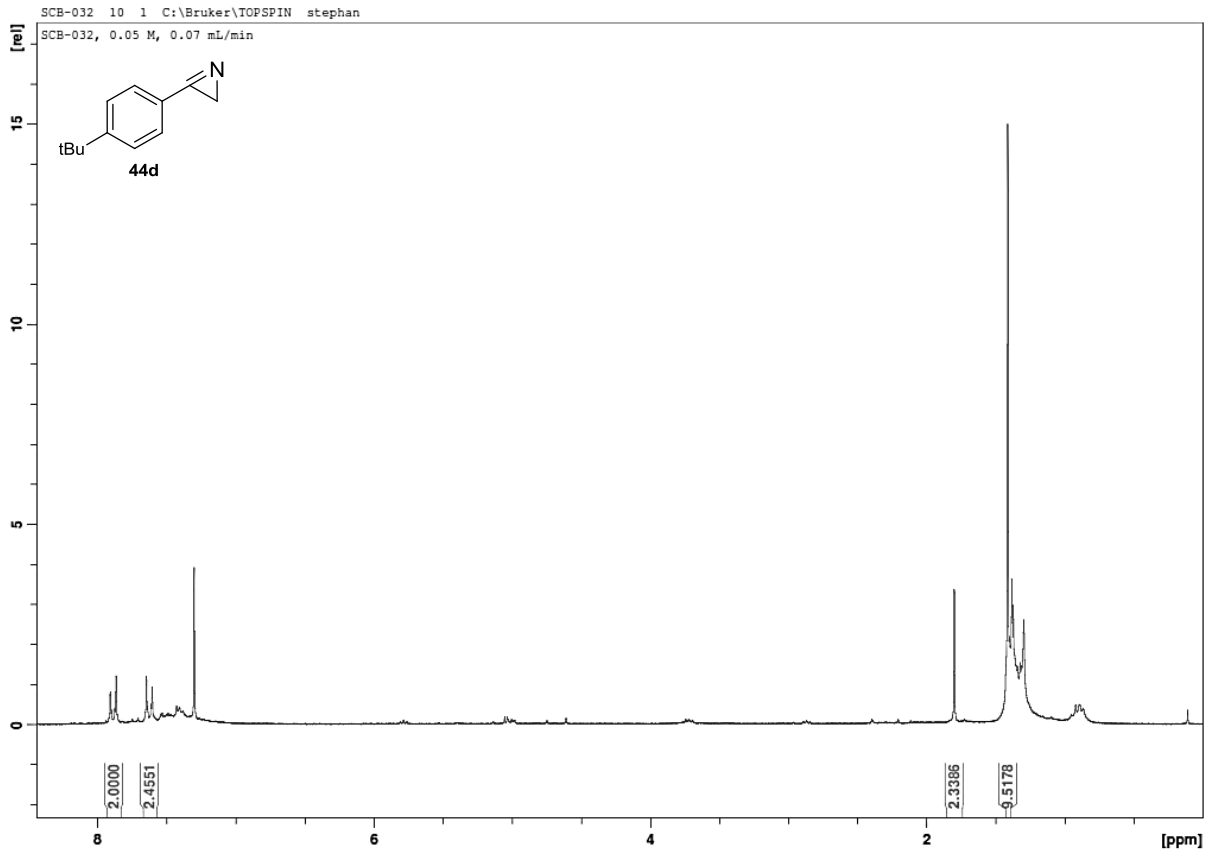
Anhang



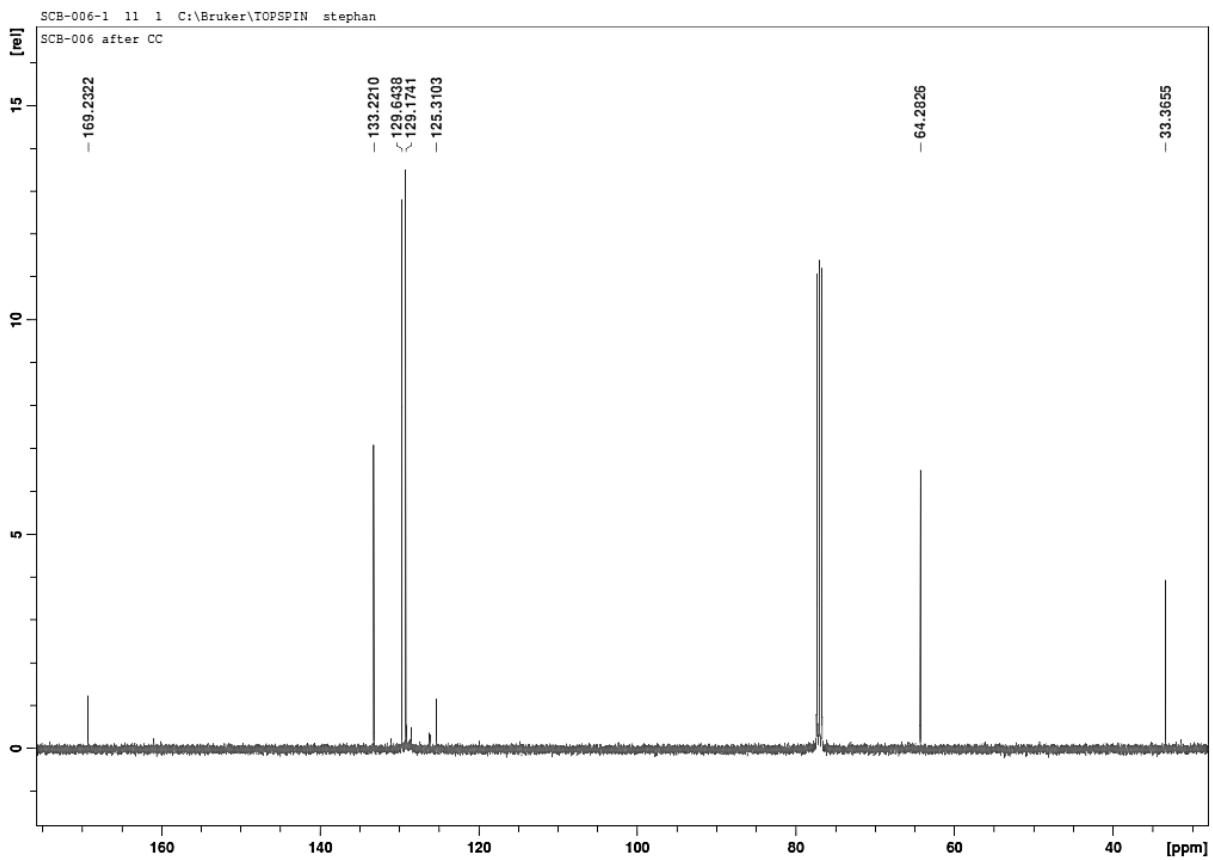
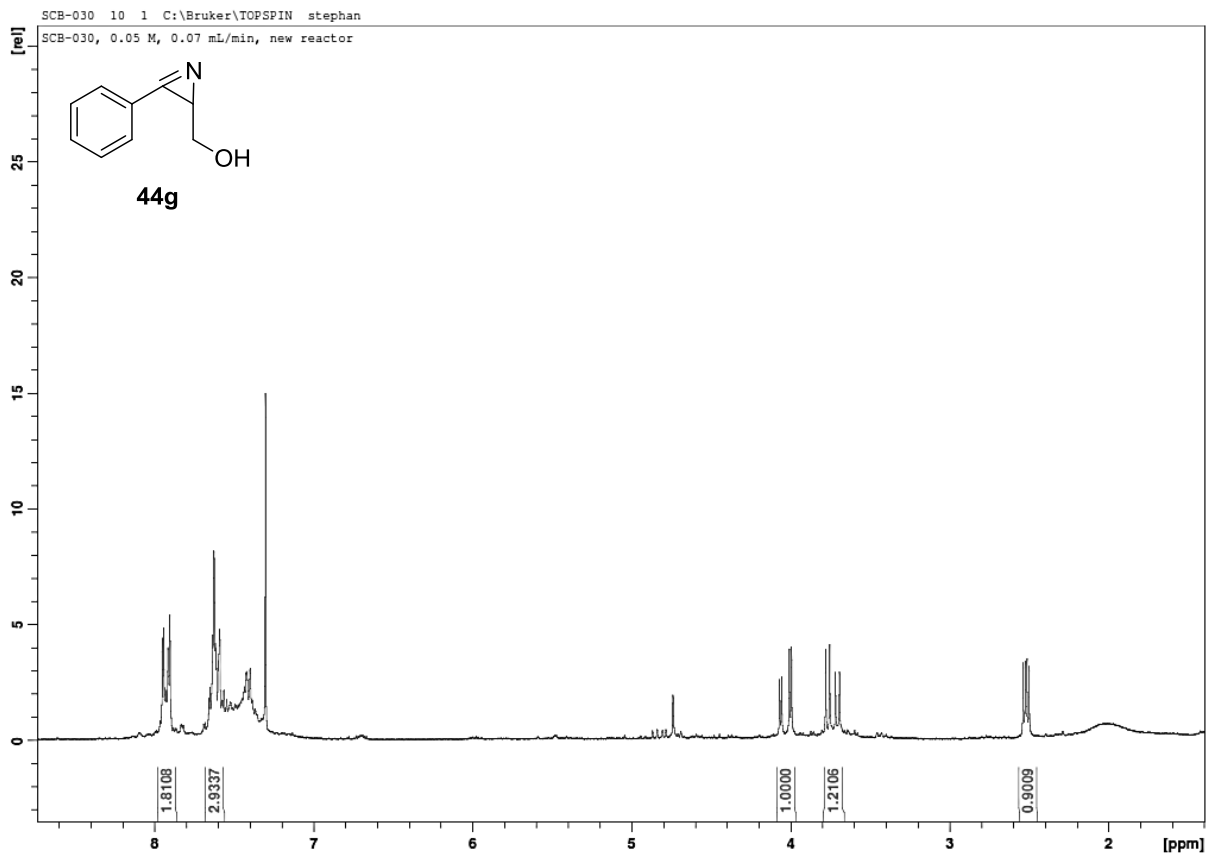
Anhang



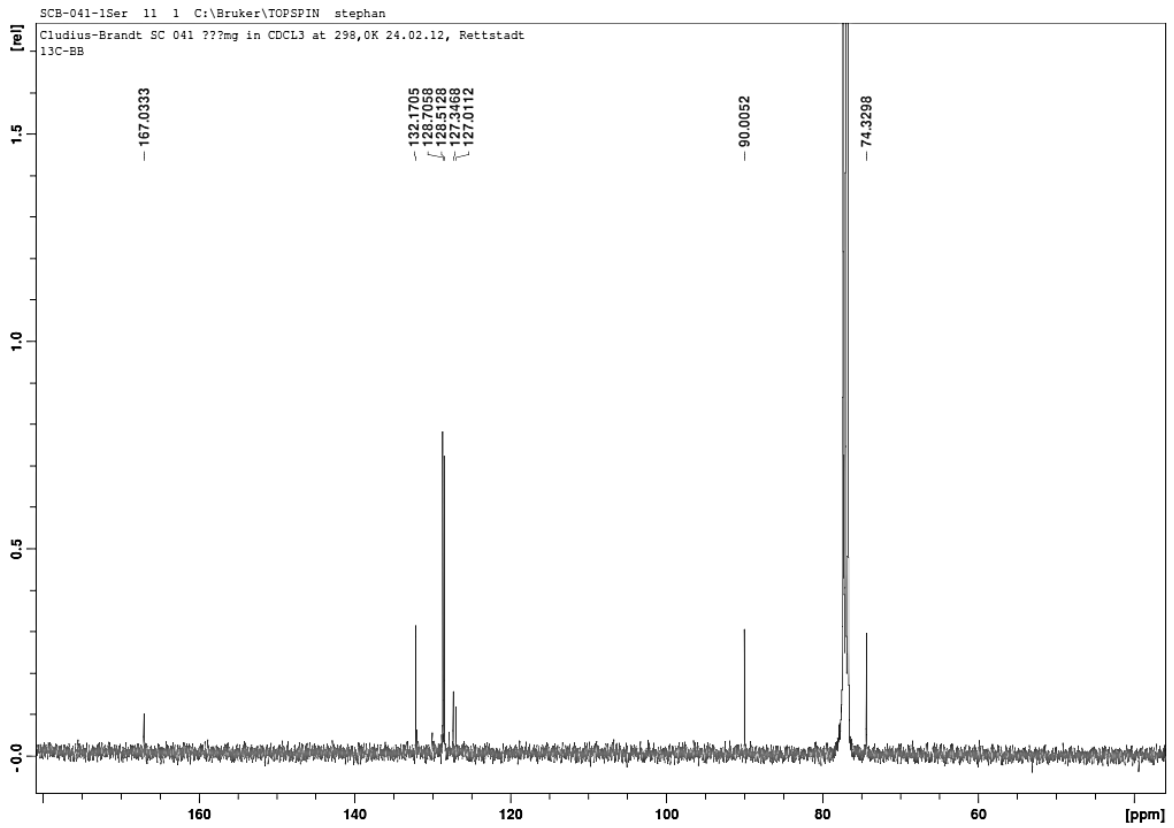
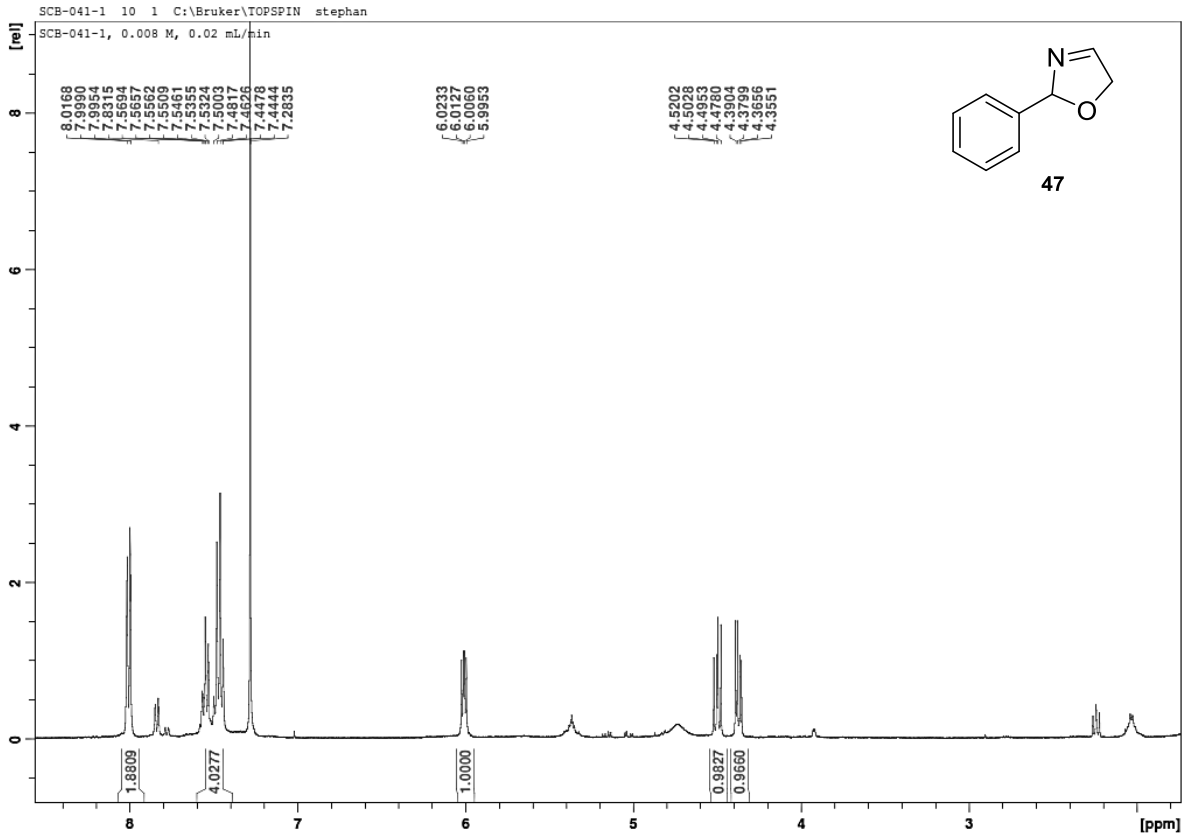
Anhang

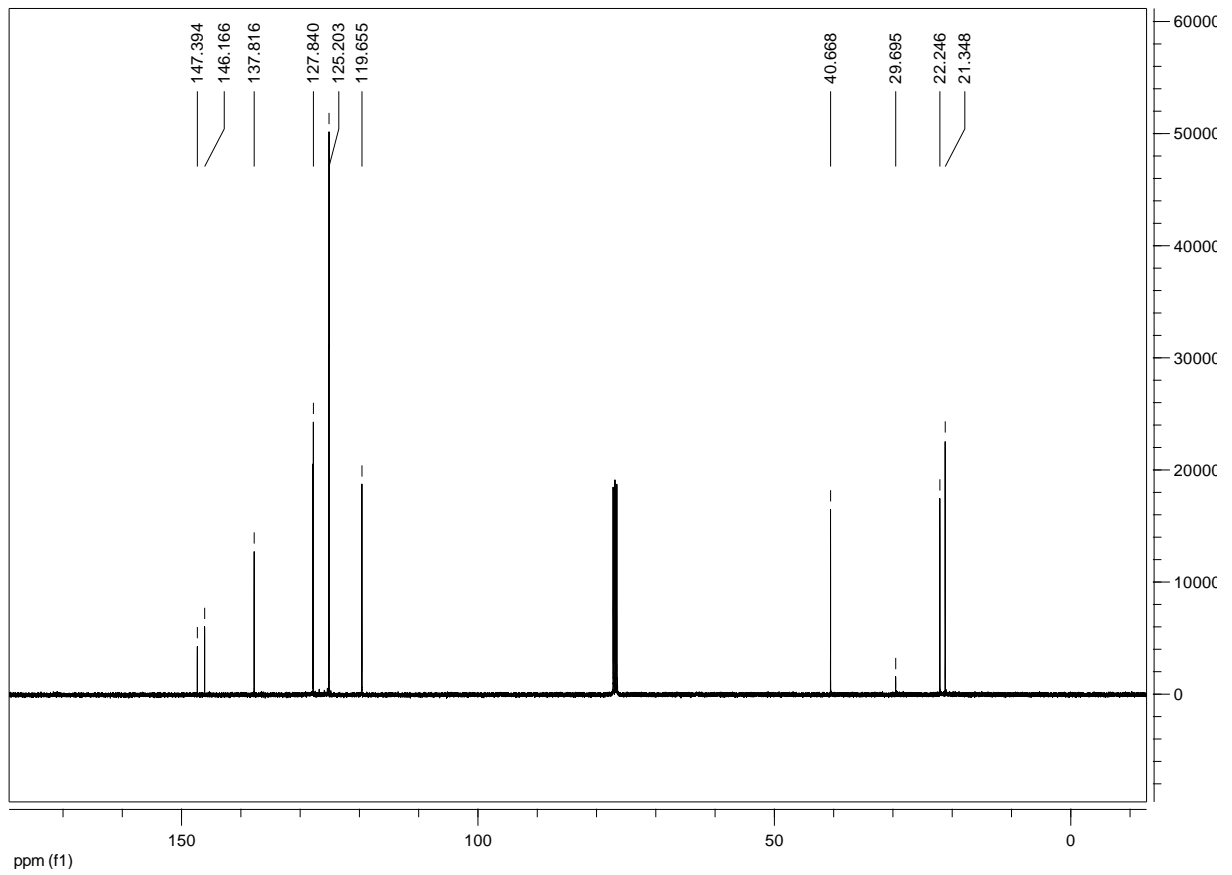
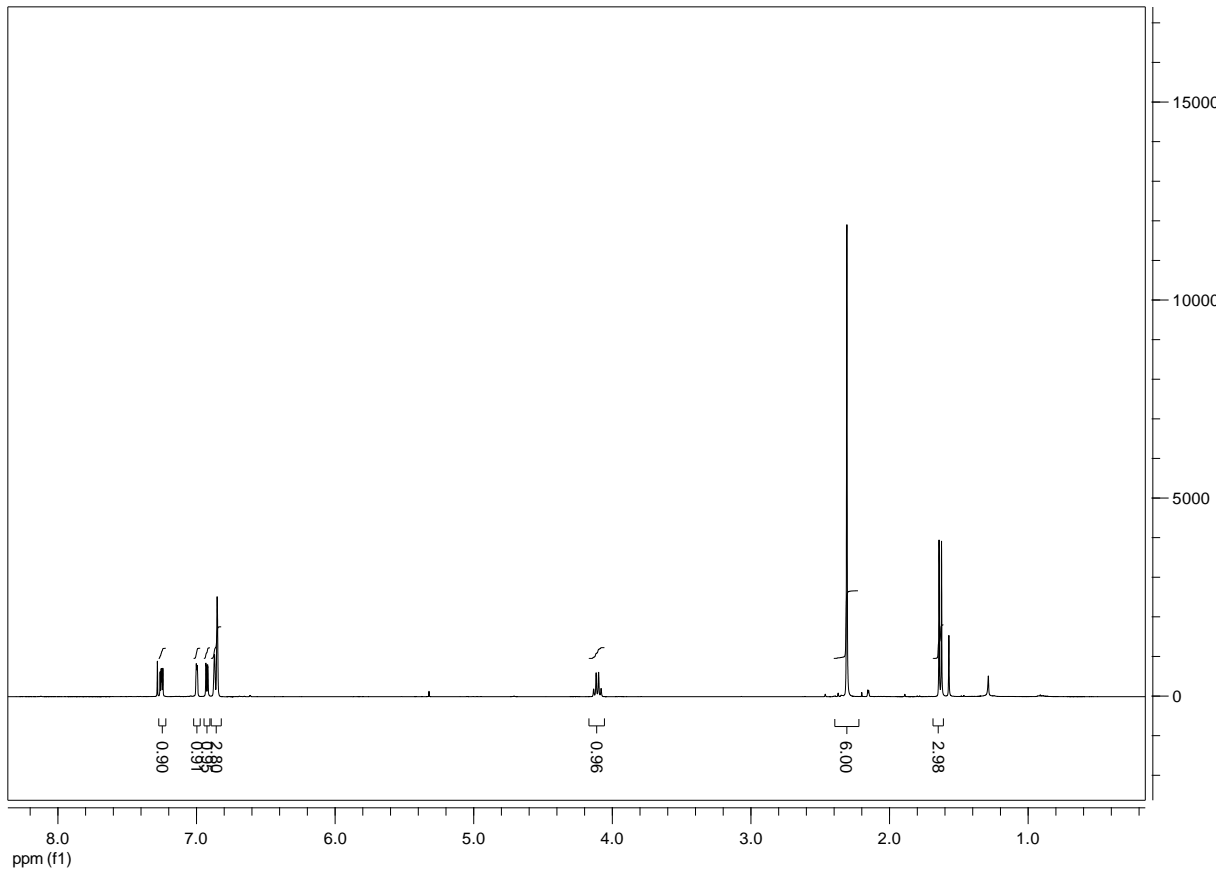
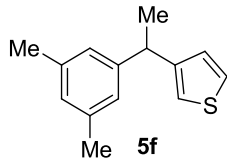


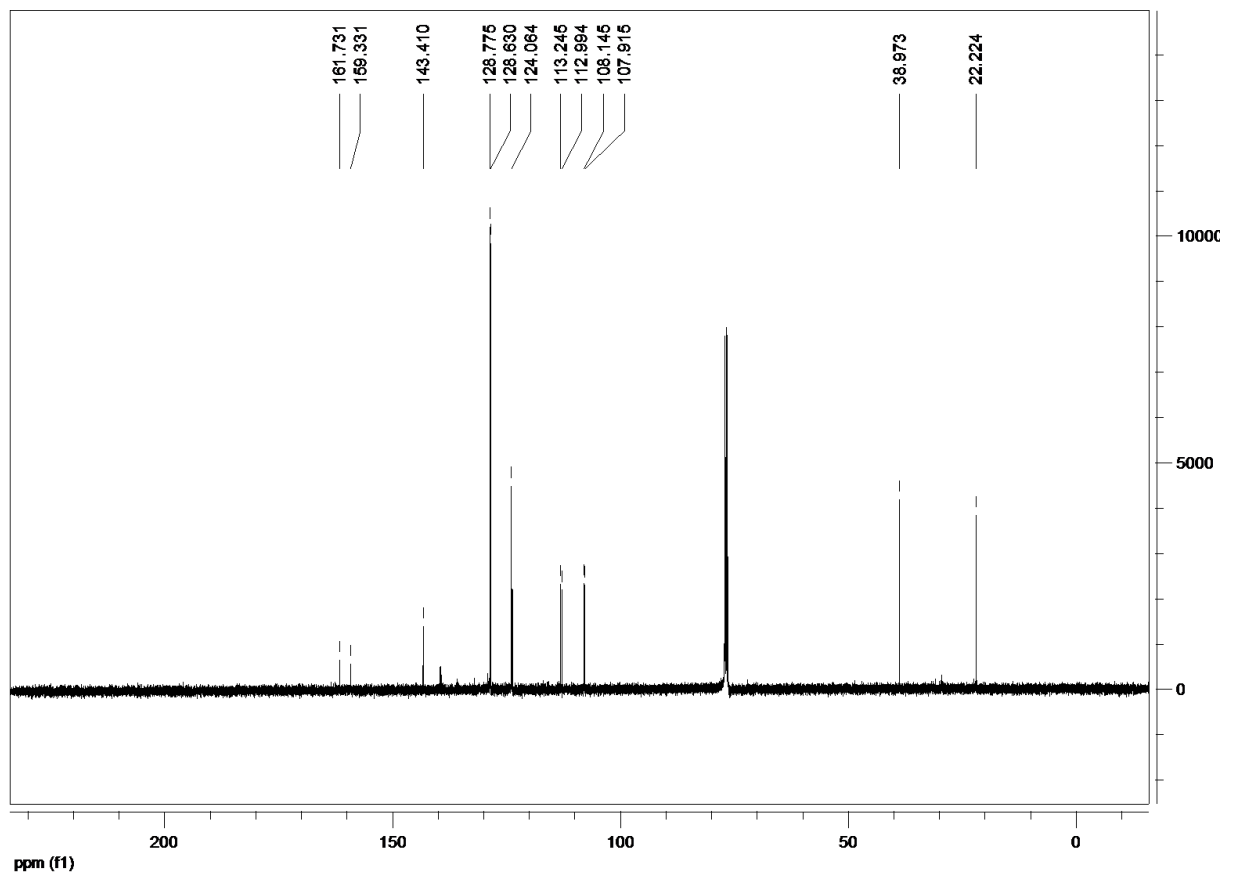
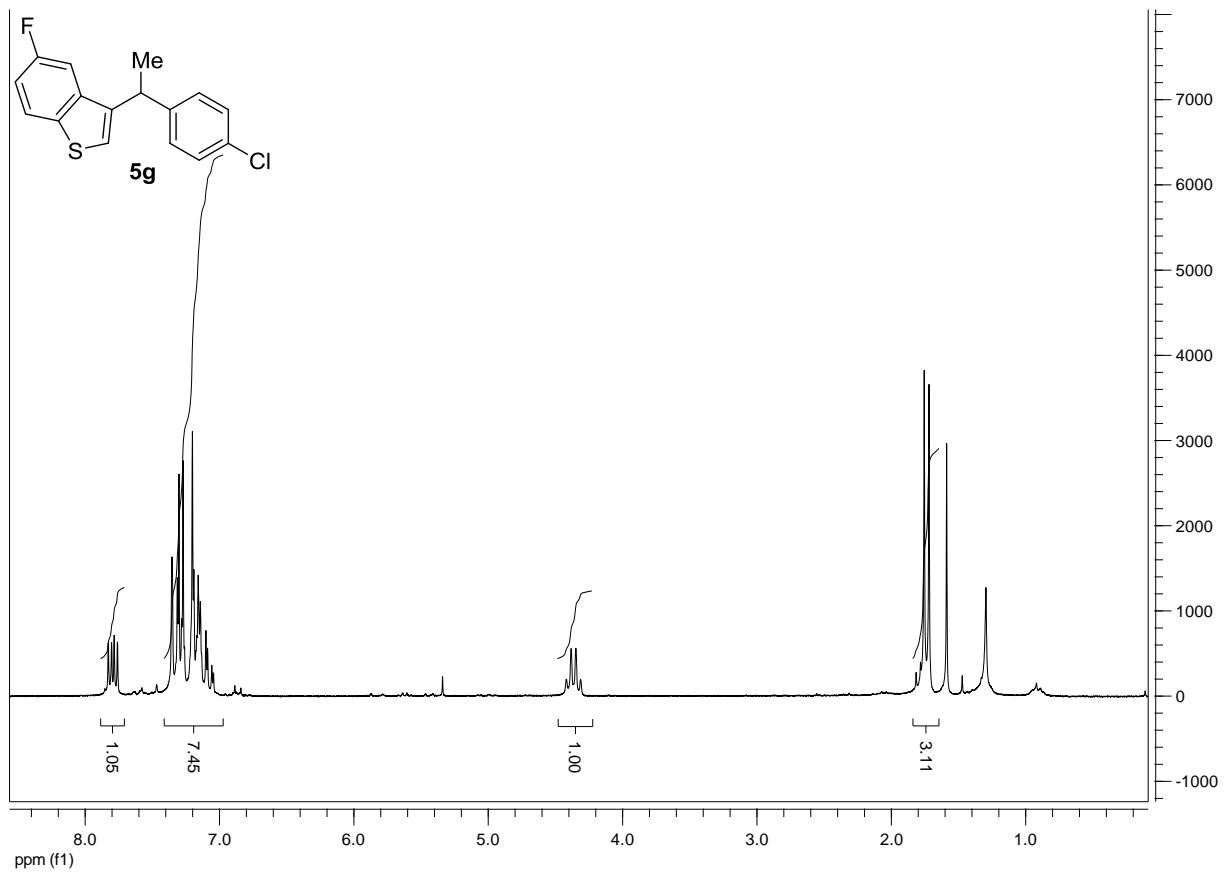
Anhang

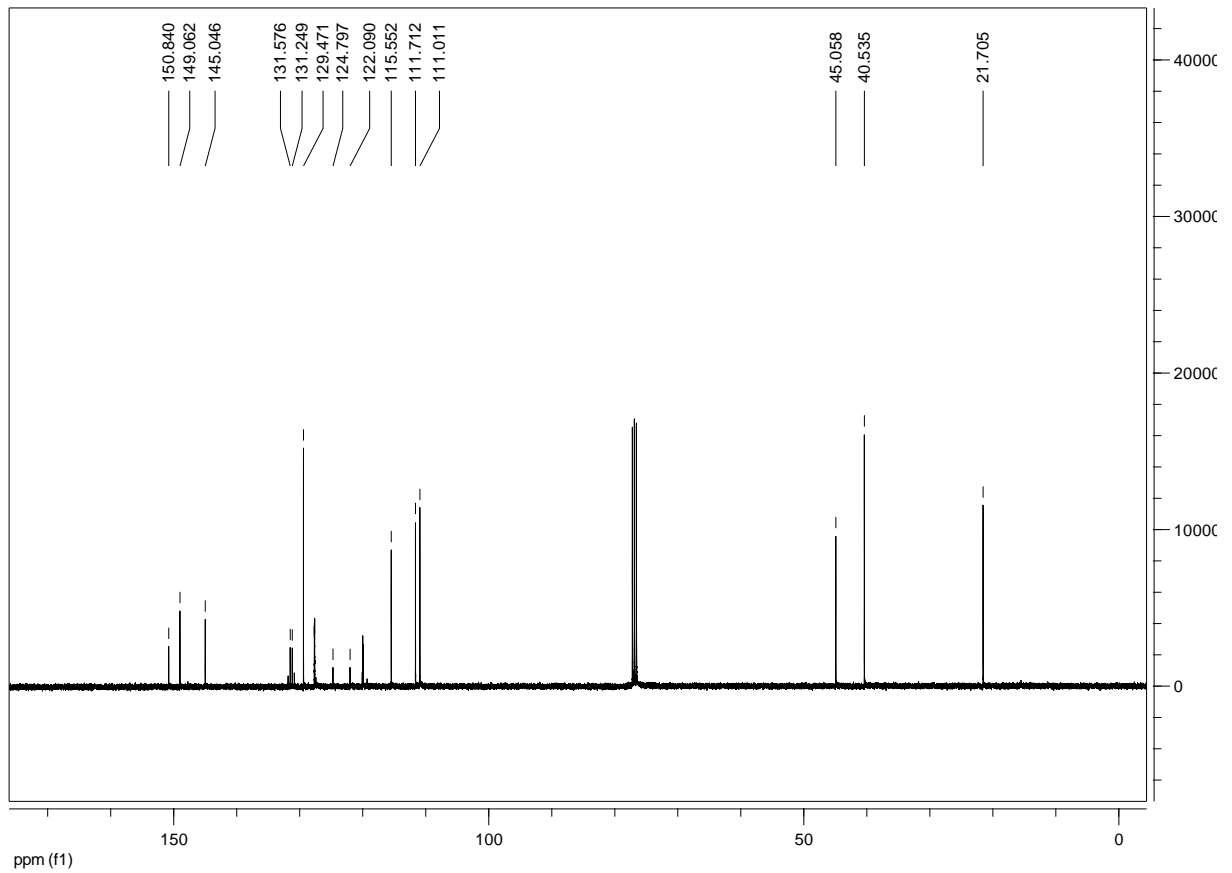
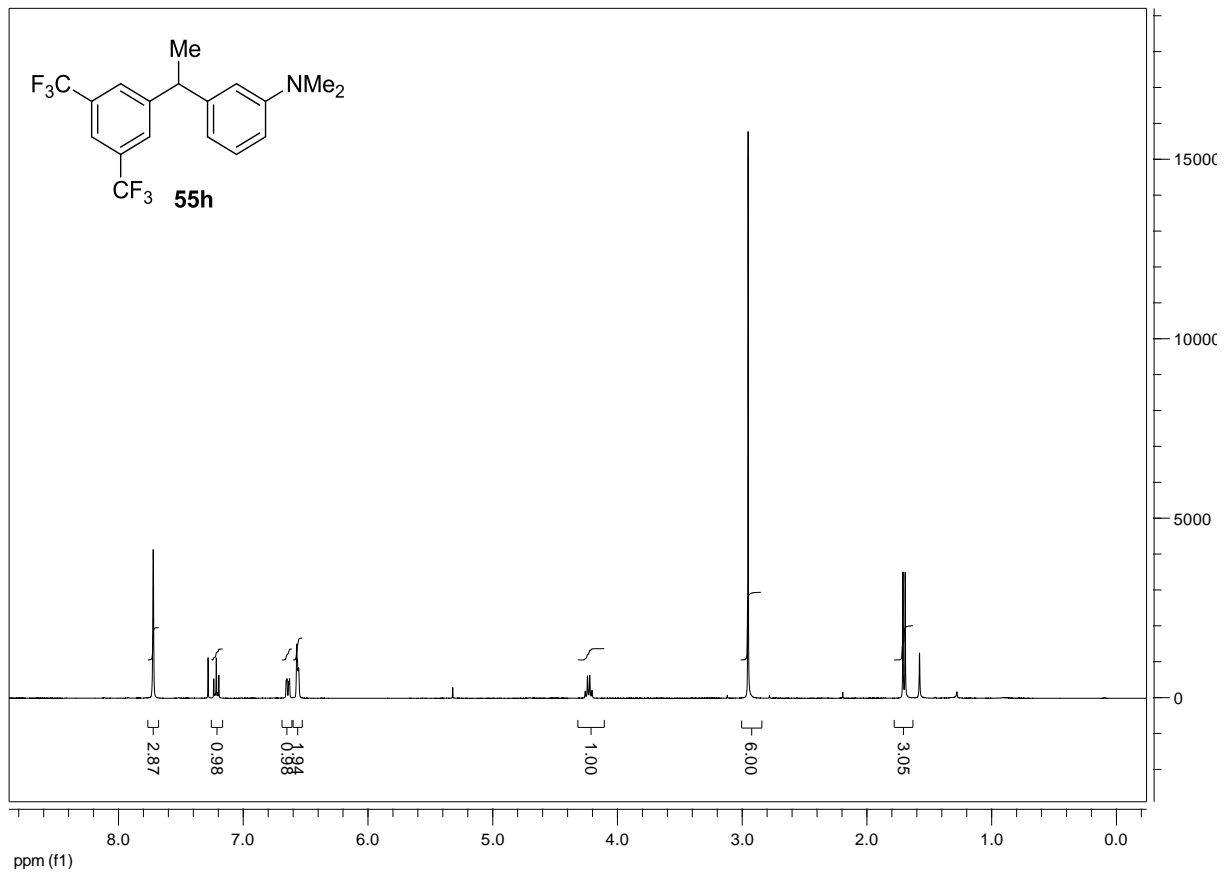


Anhang

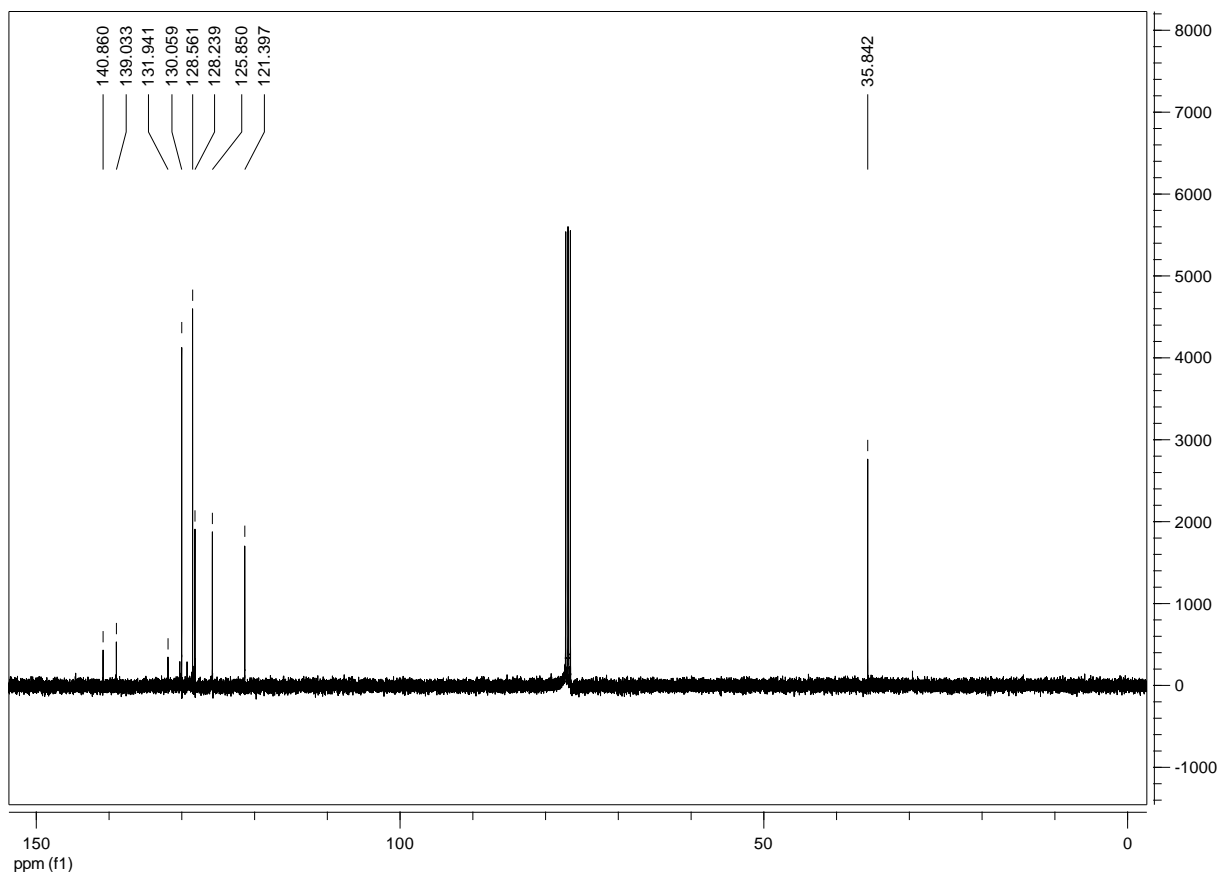
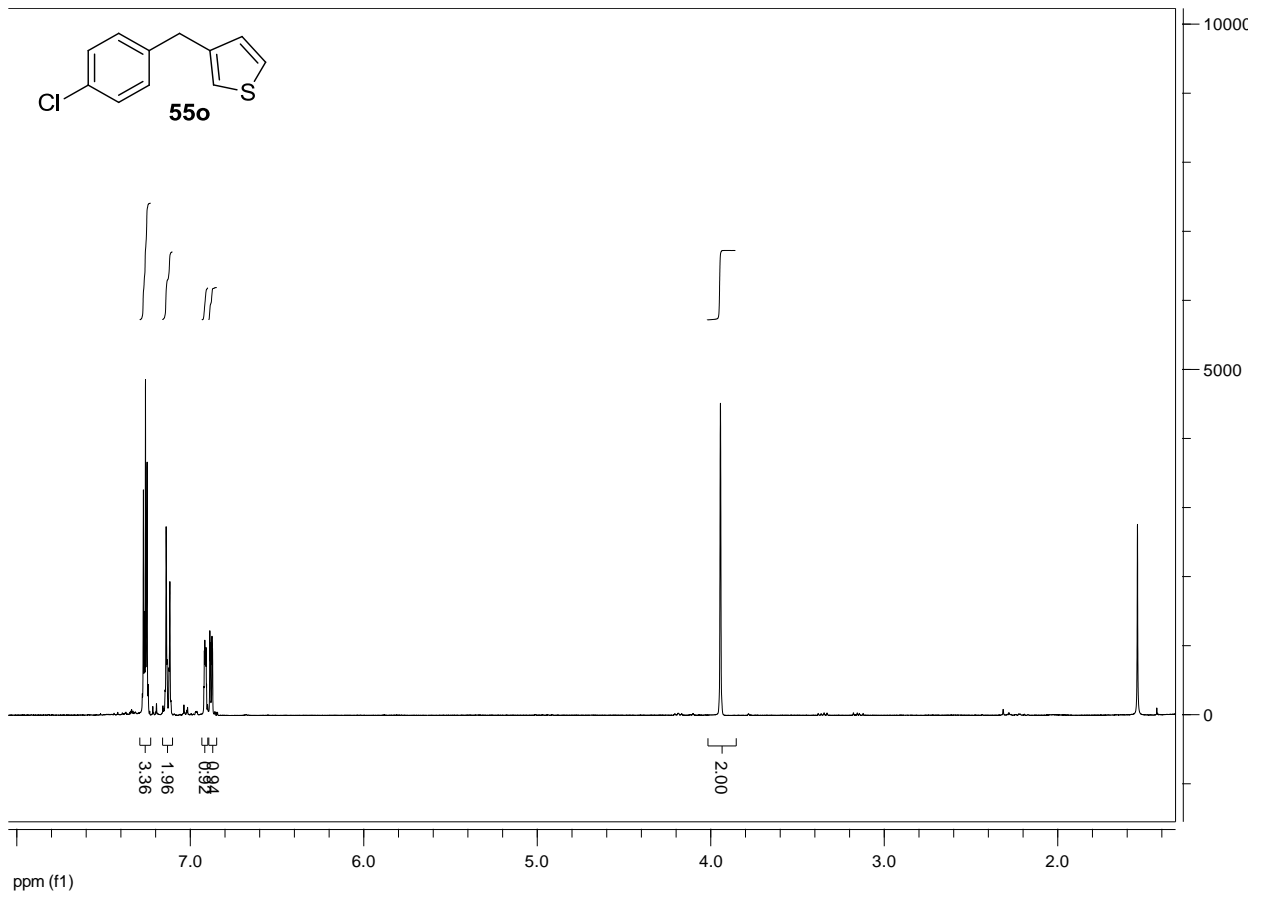




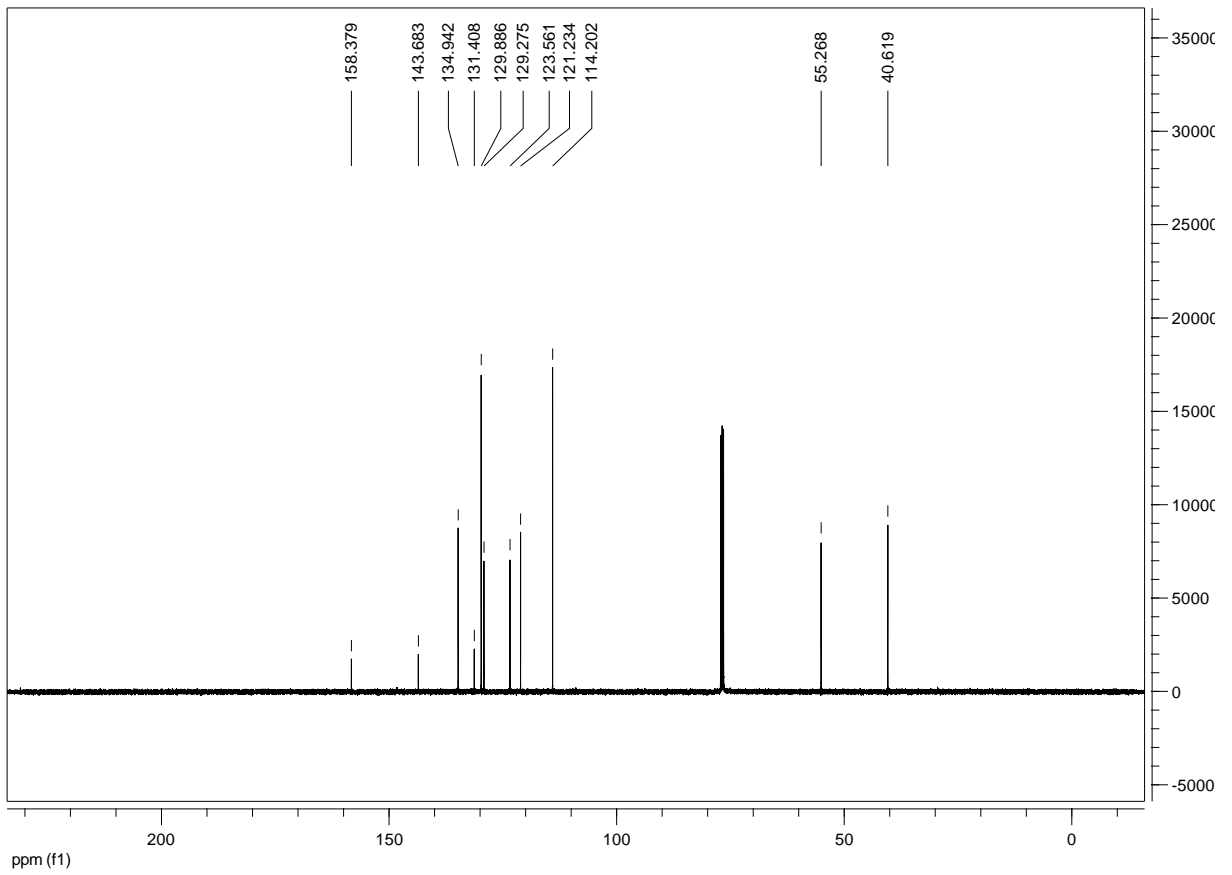
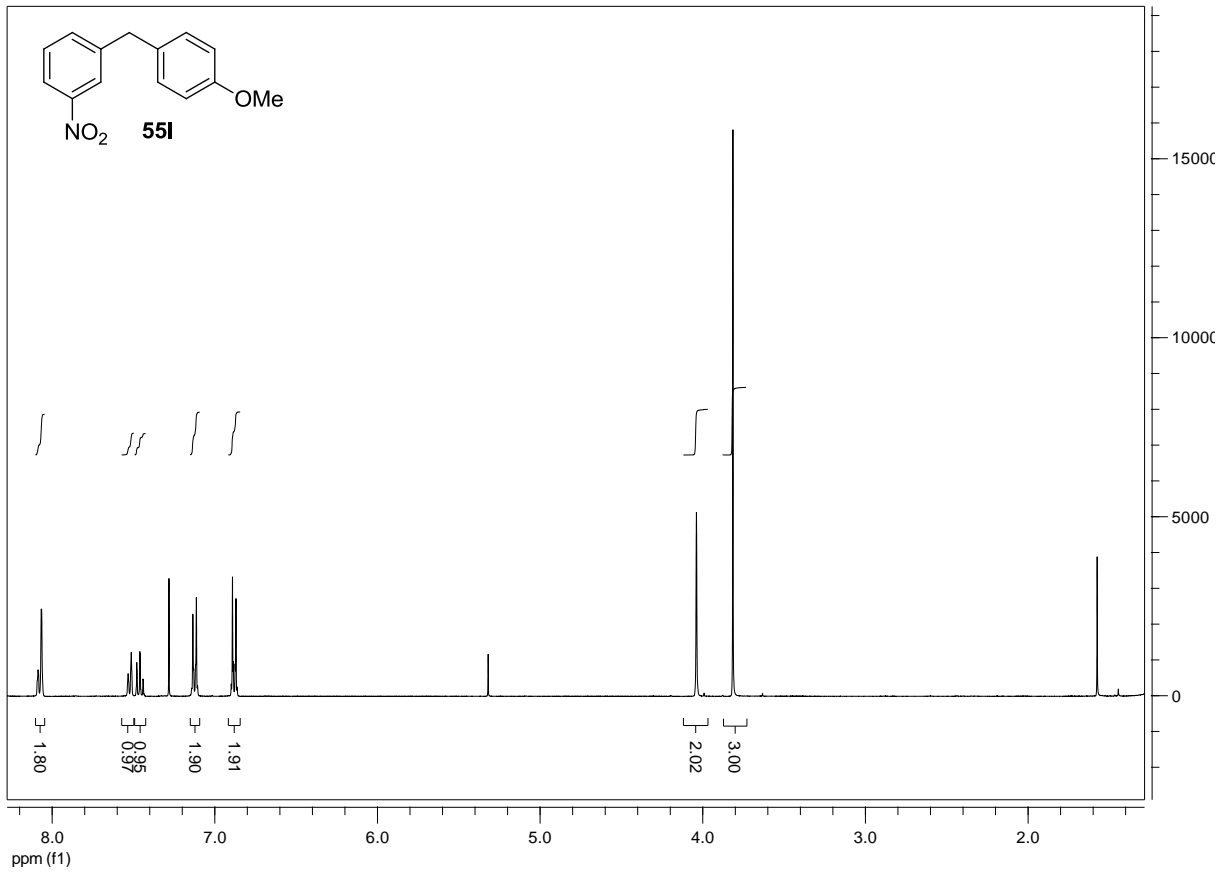




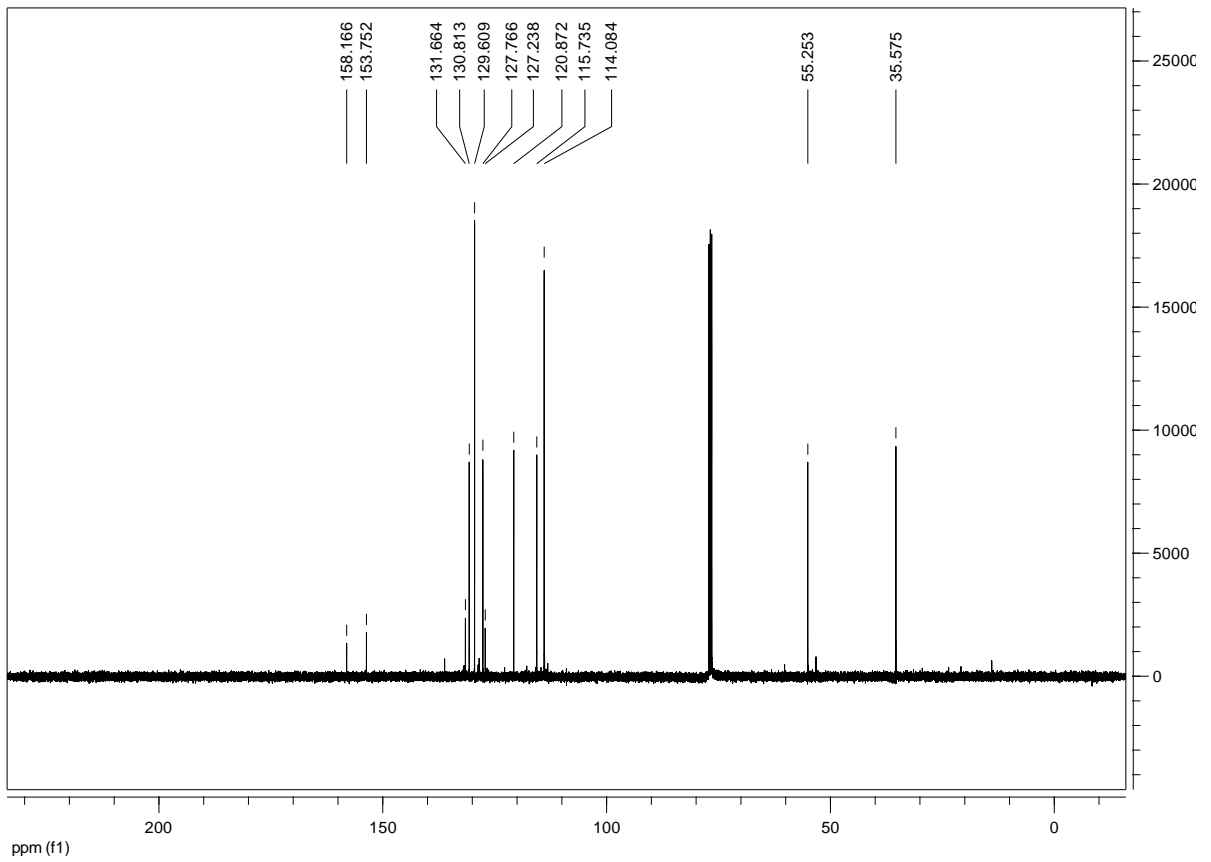
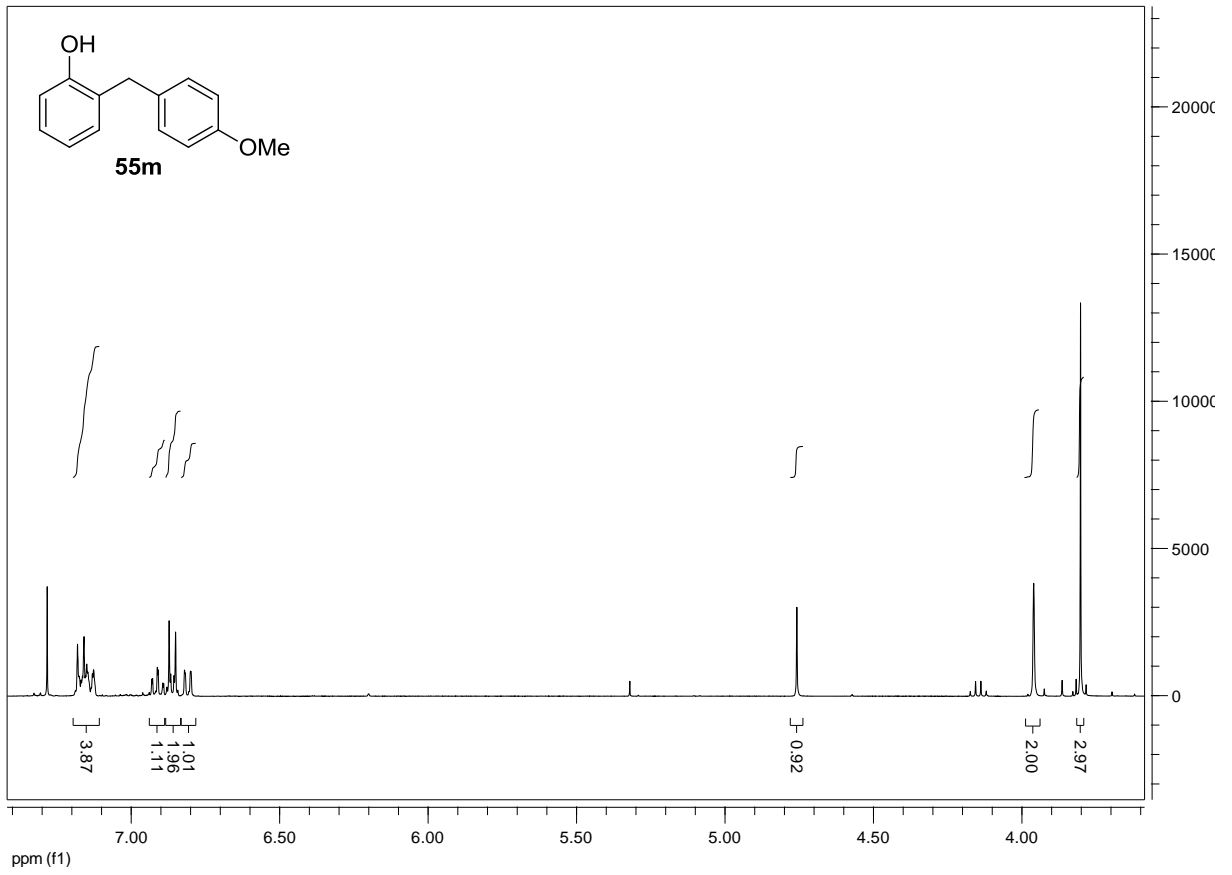
Anhang

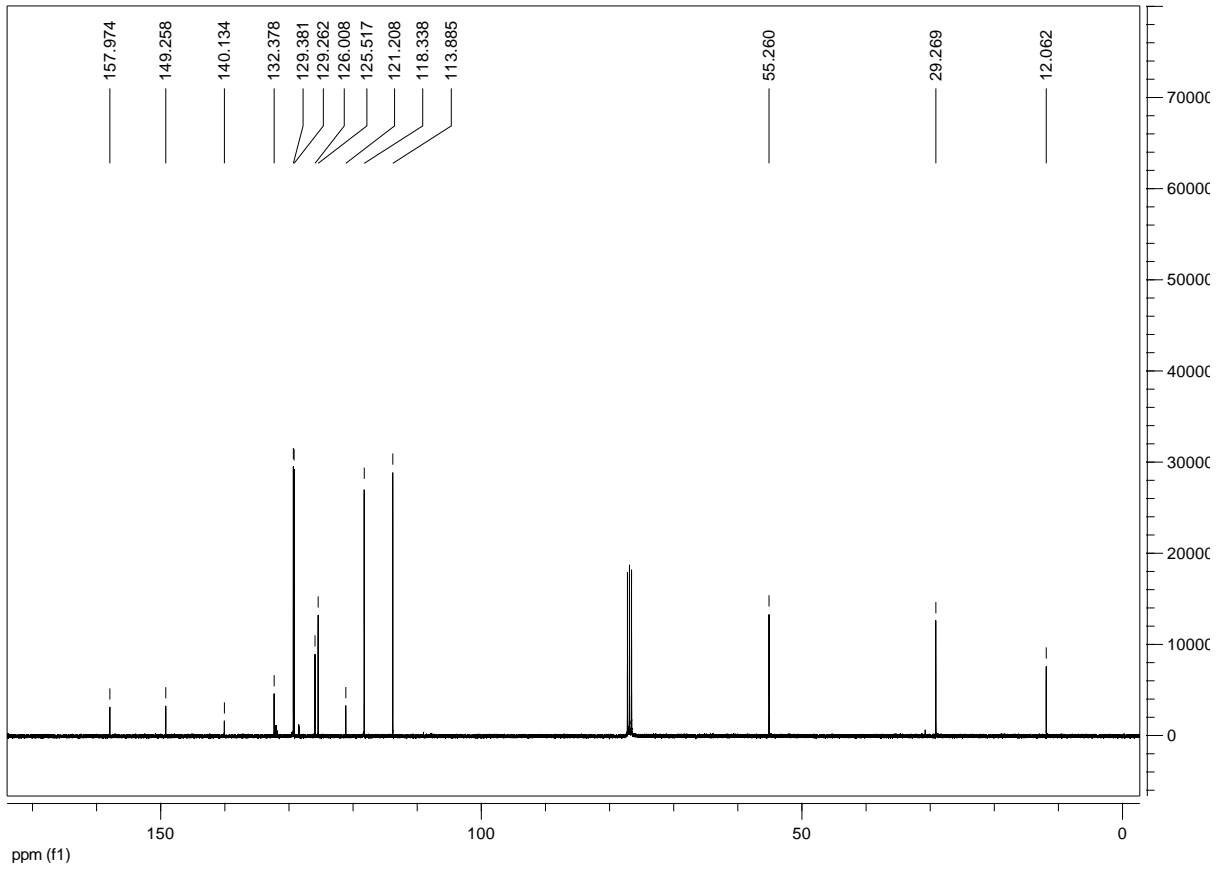
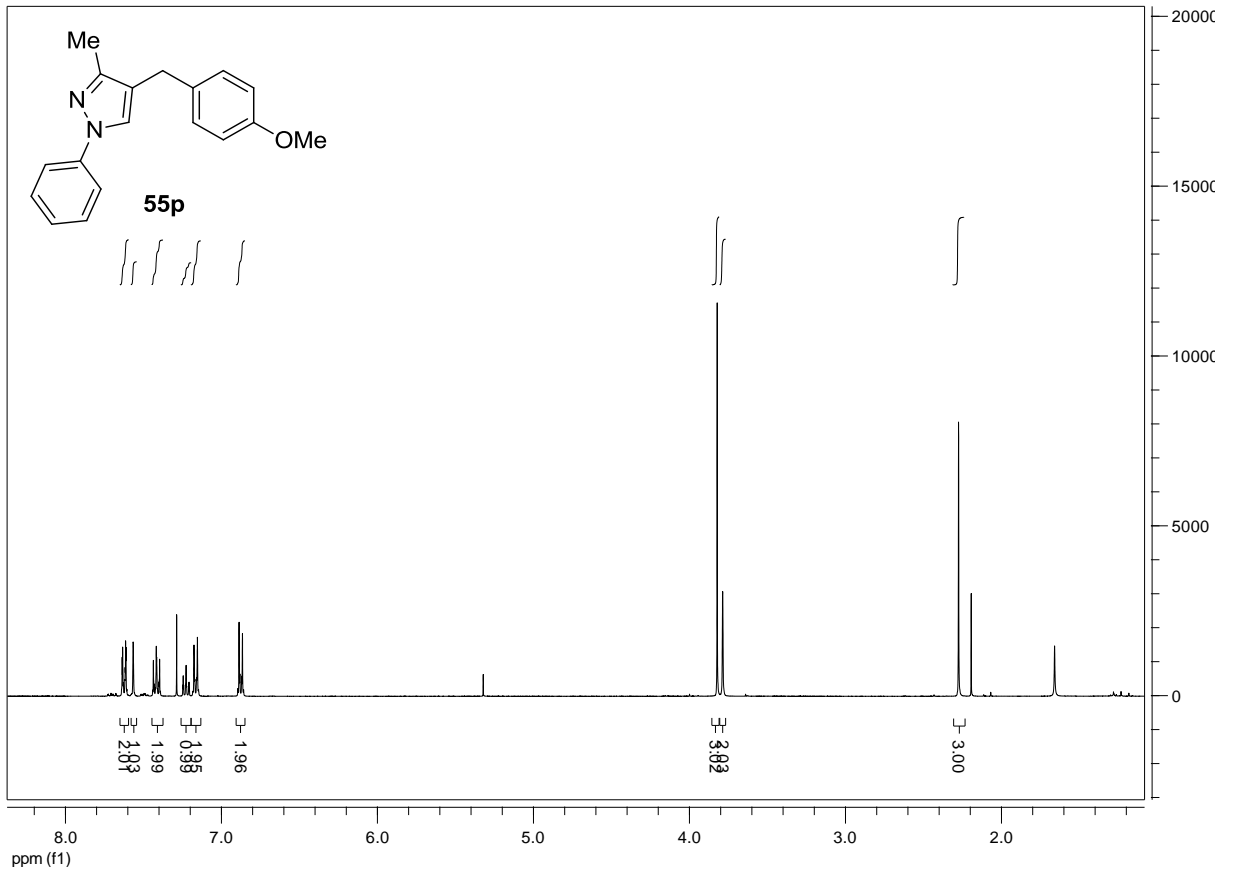


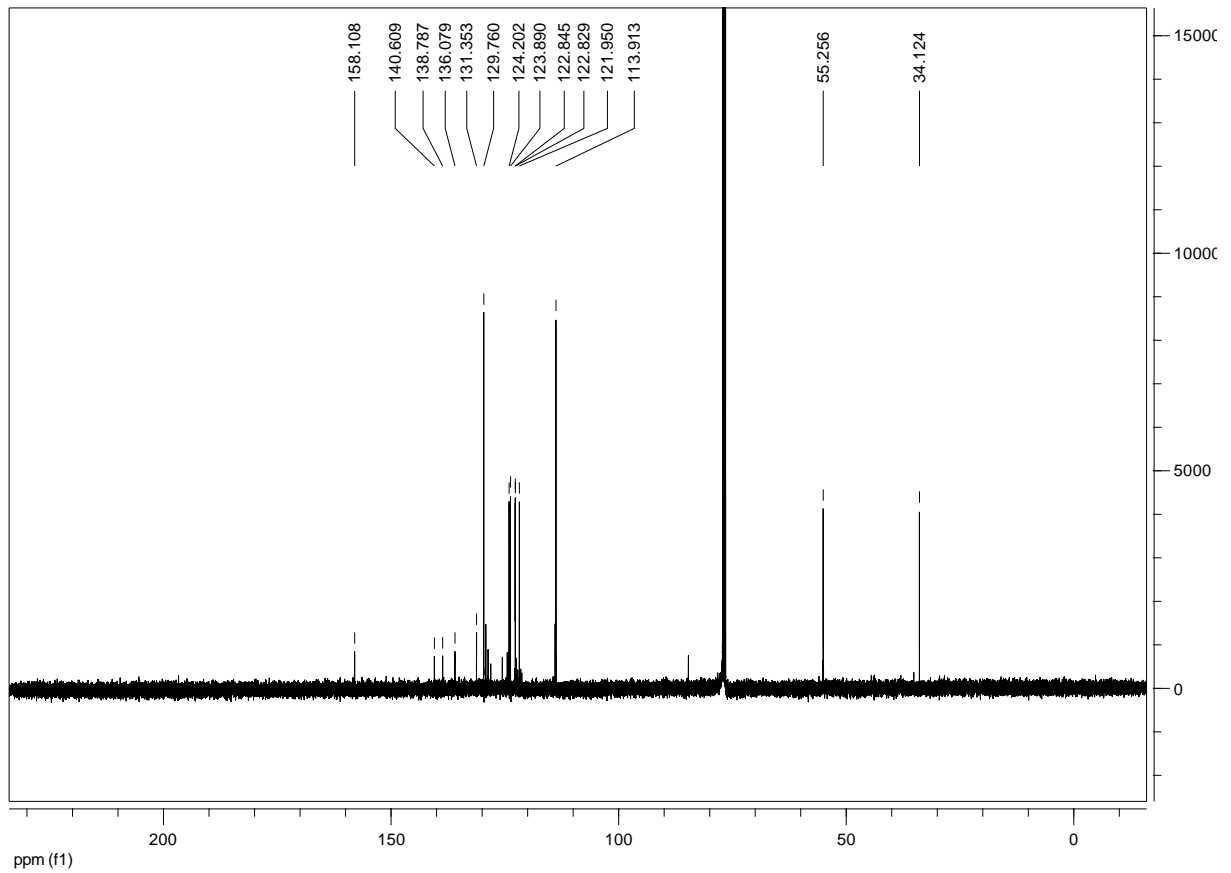
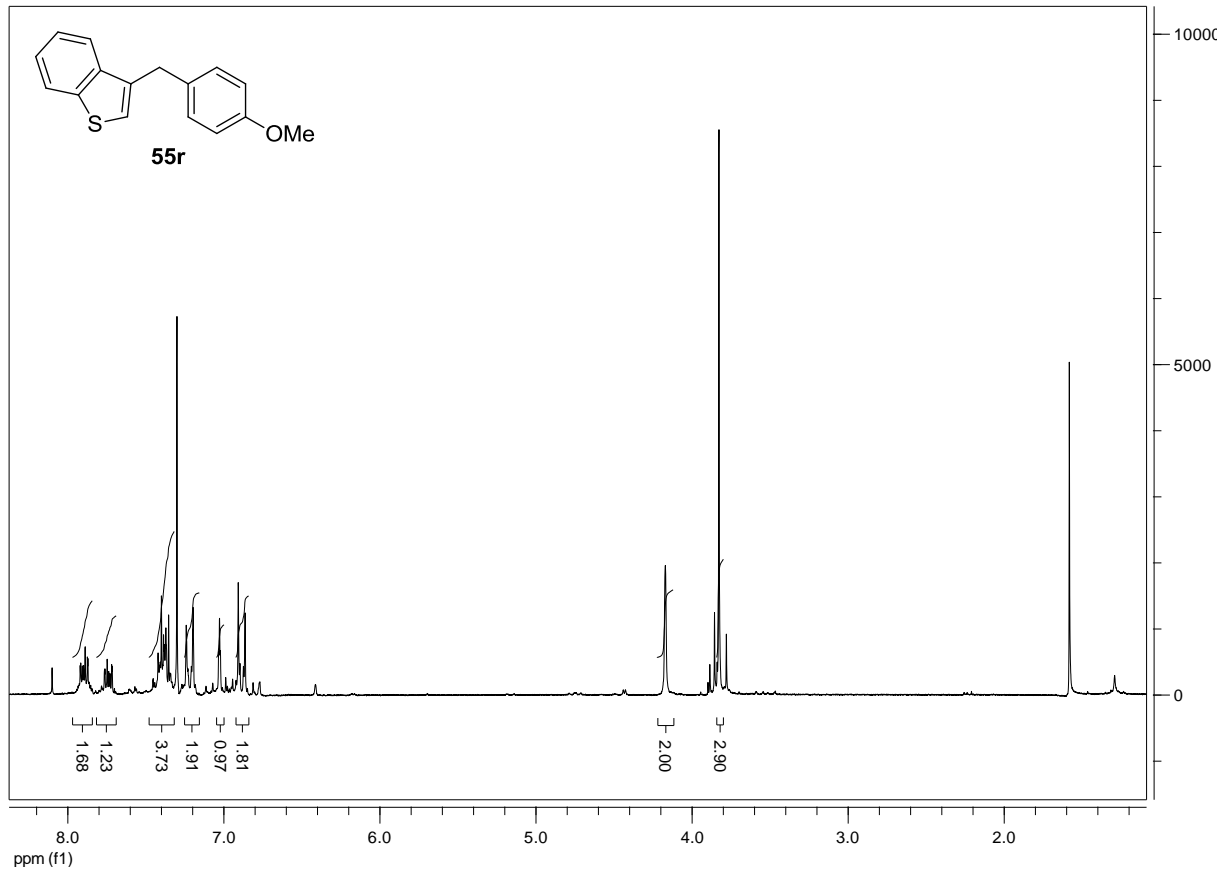
Anhang

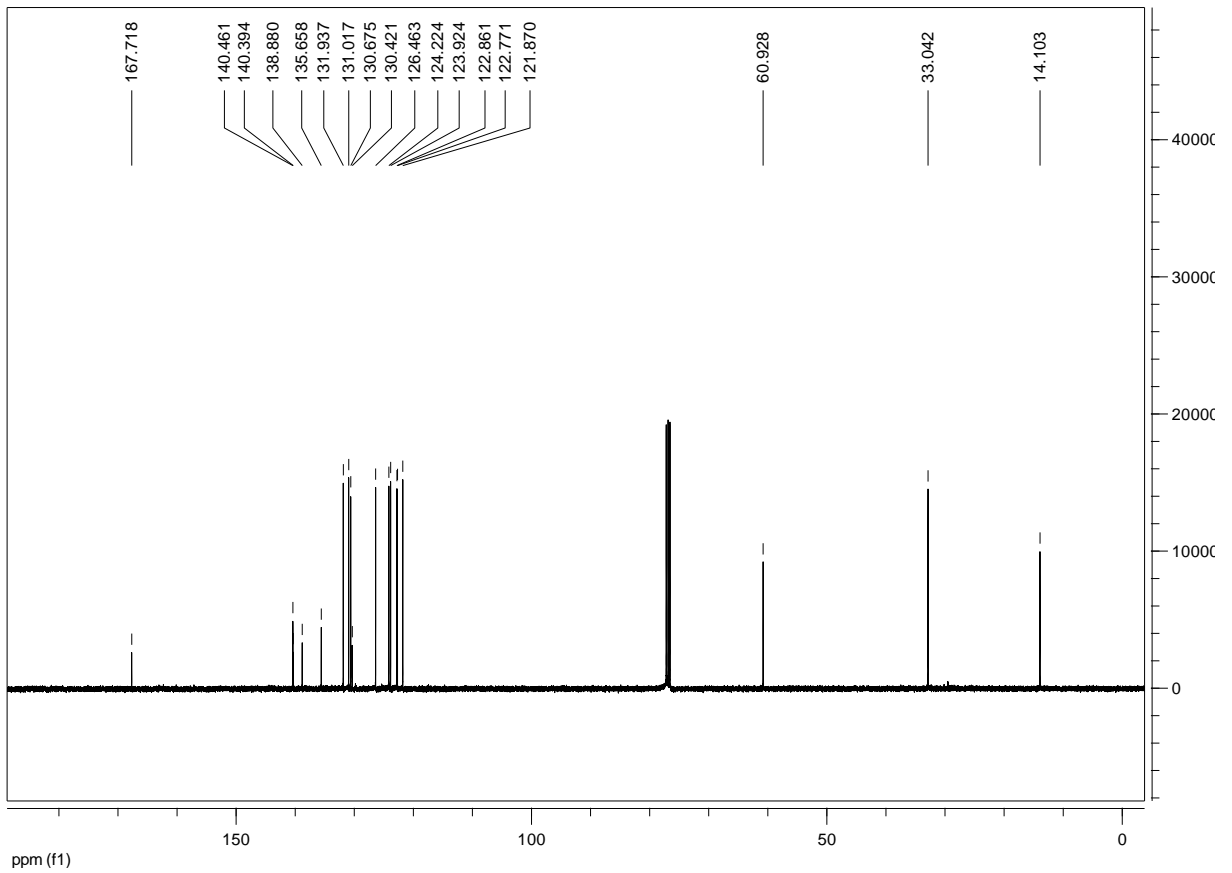
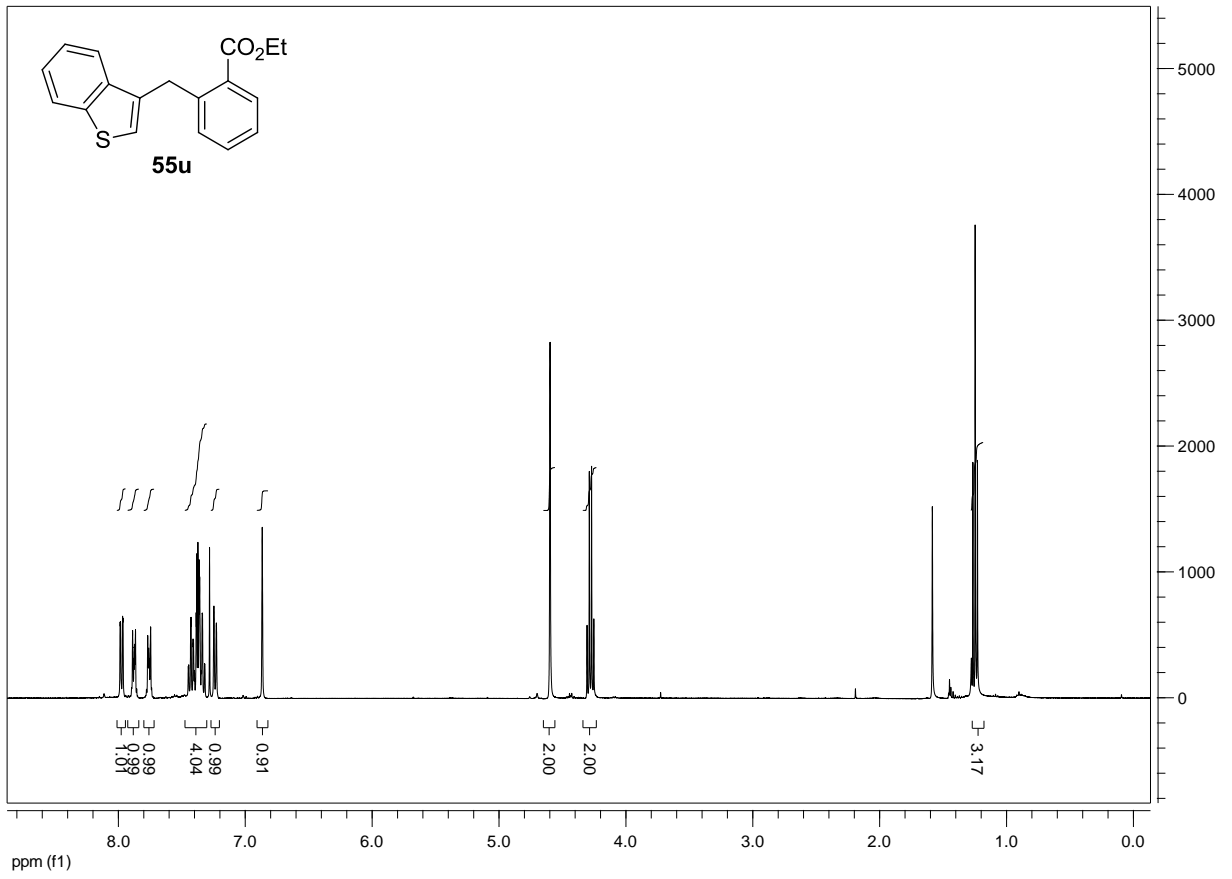


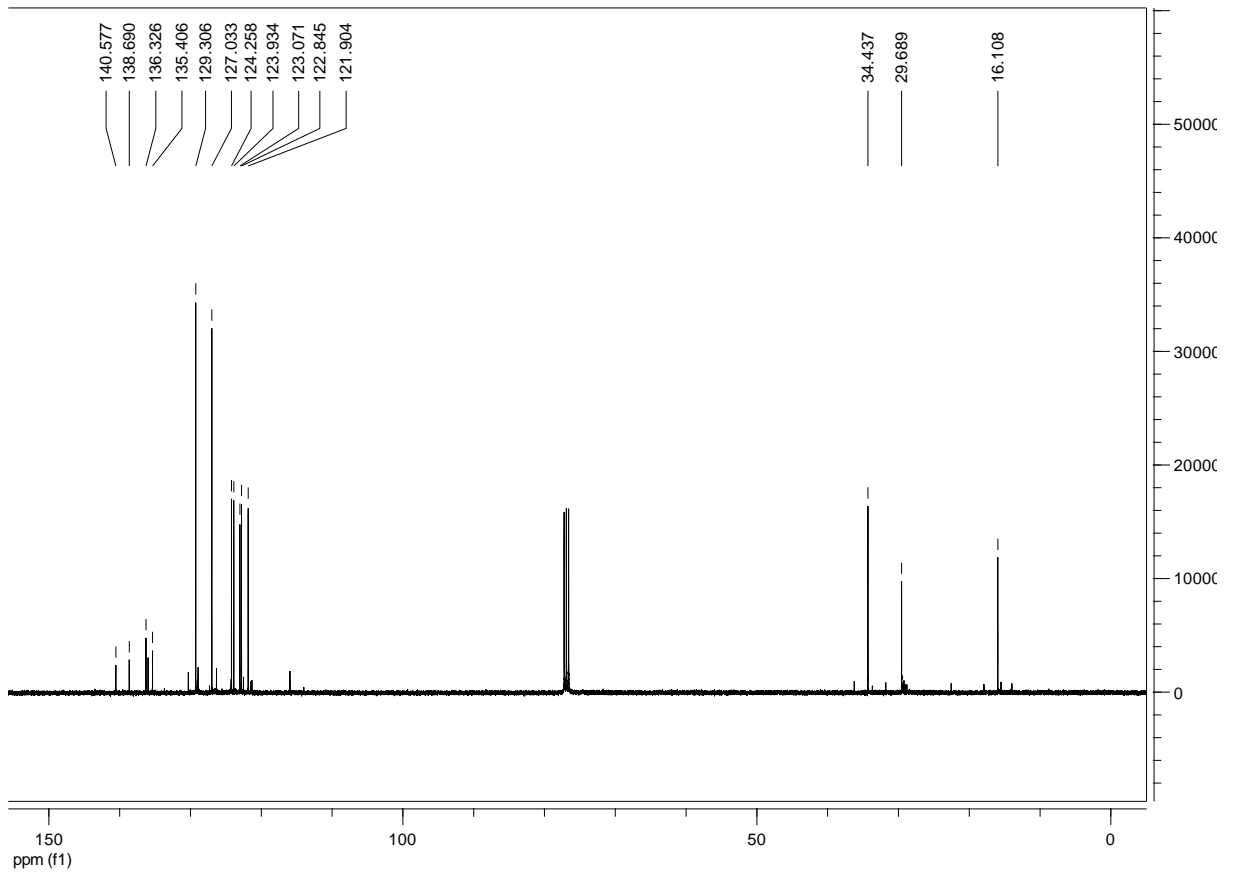
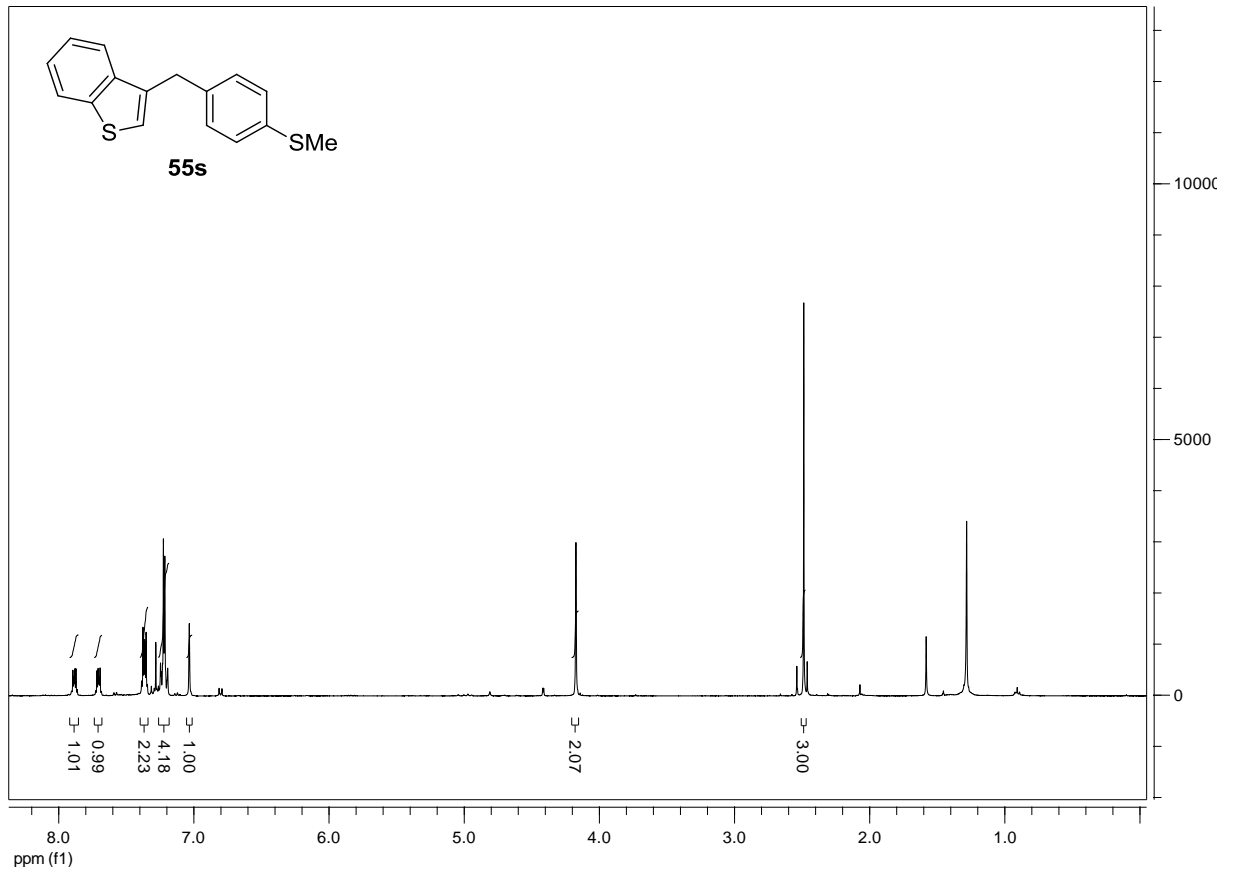
Anhang

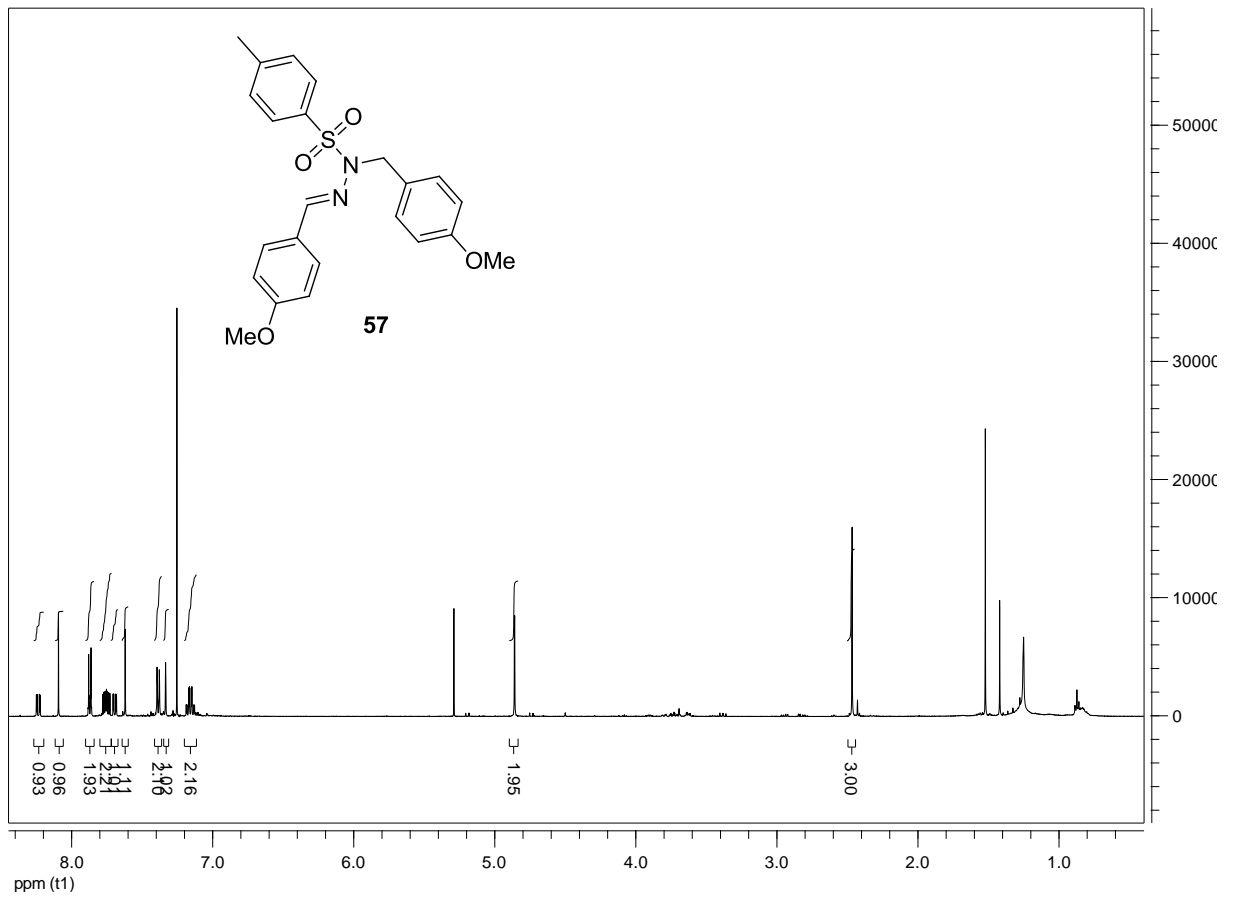


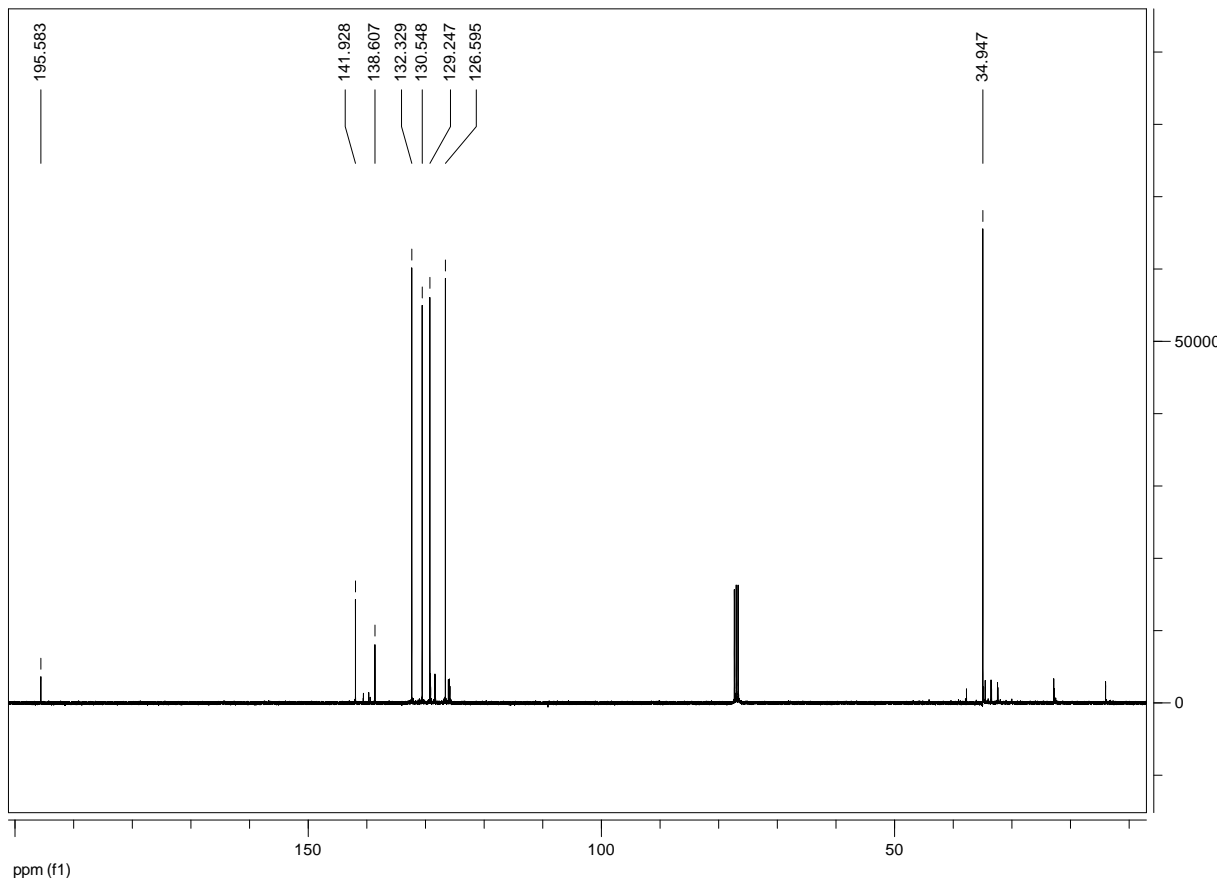
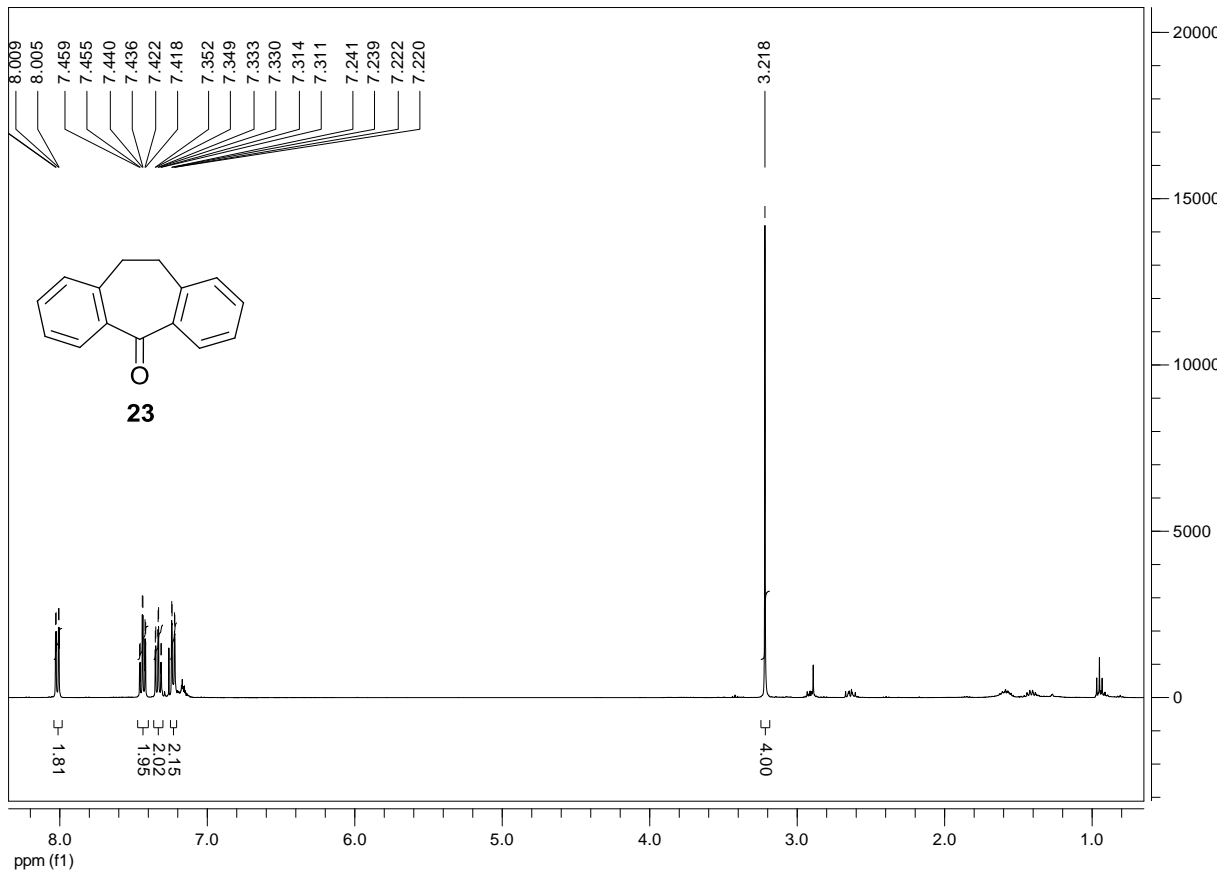




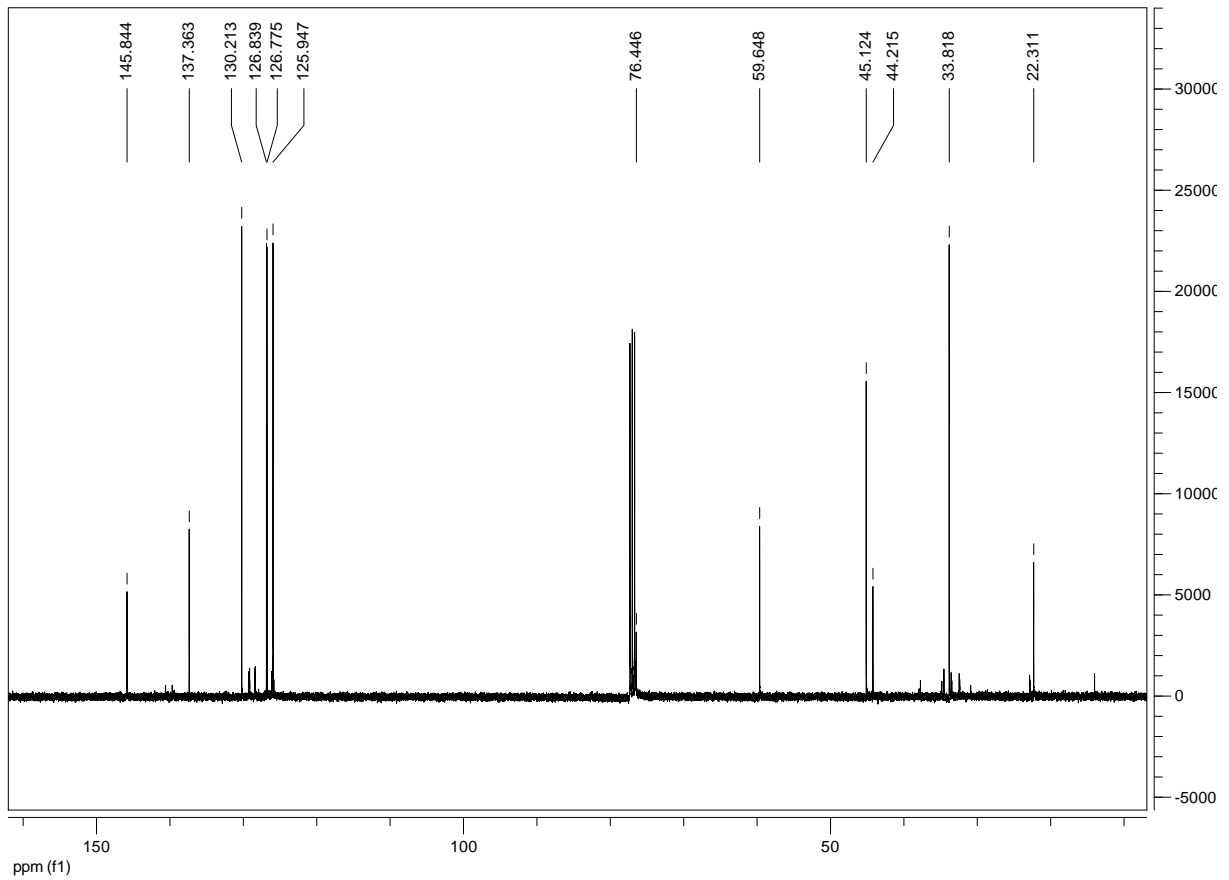
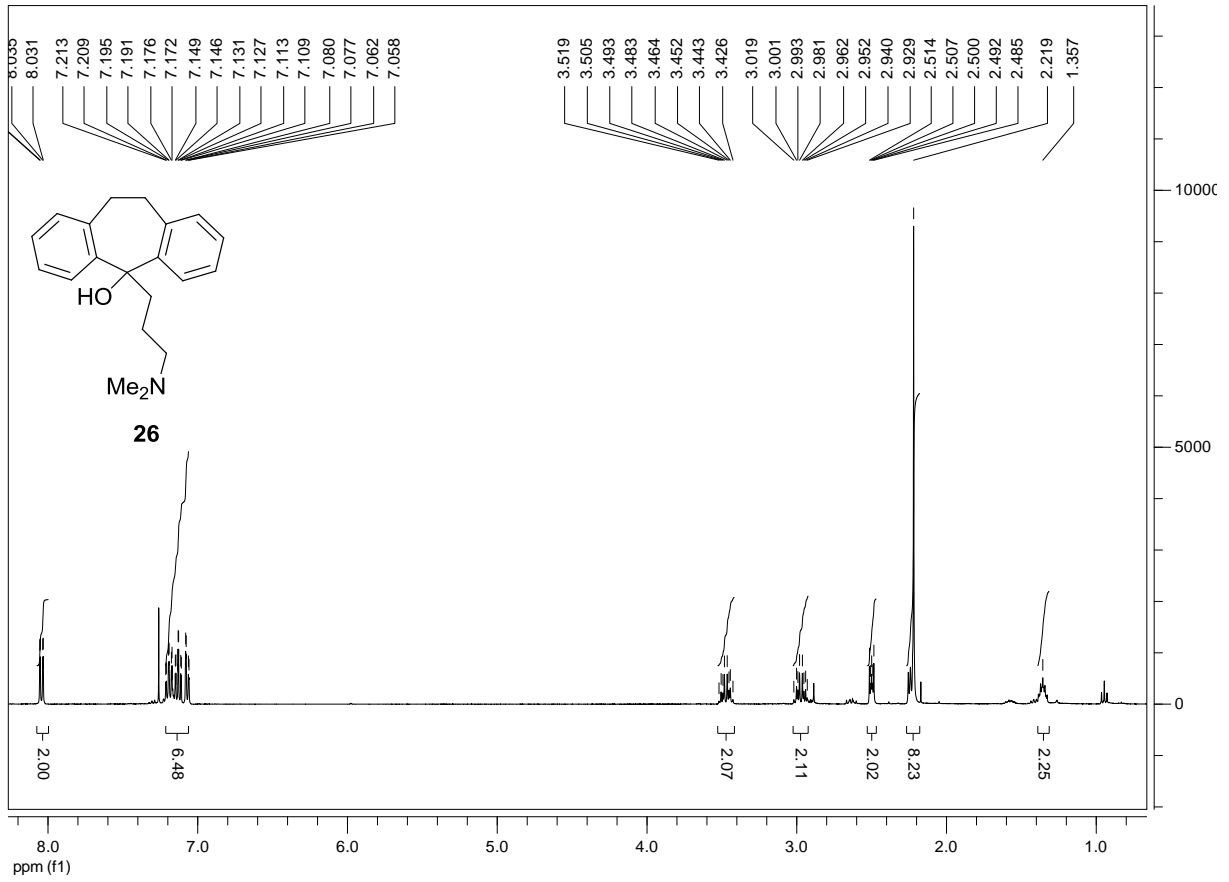


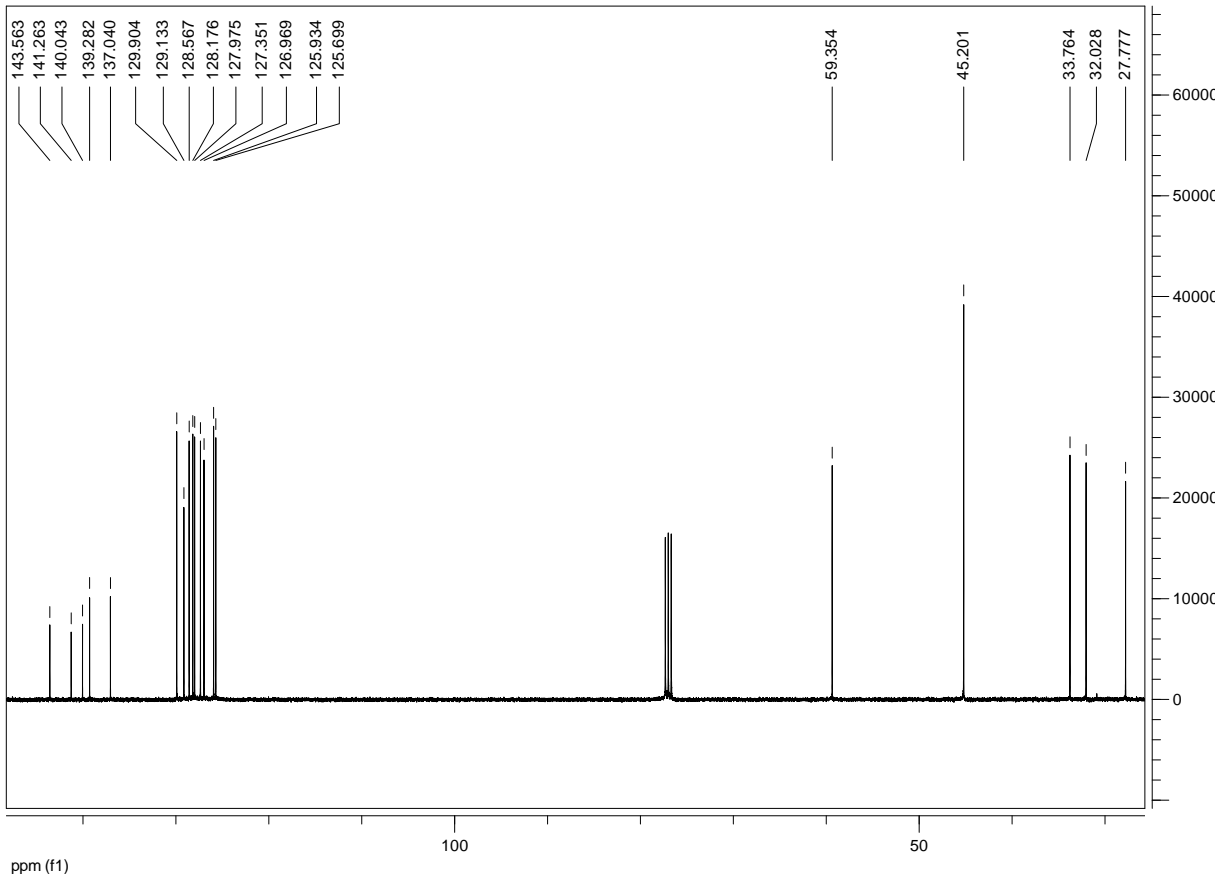
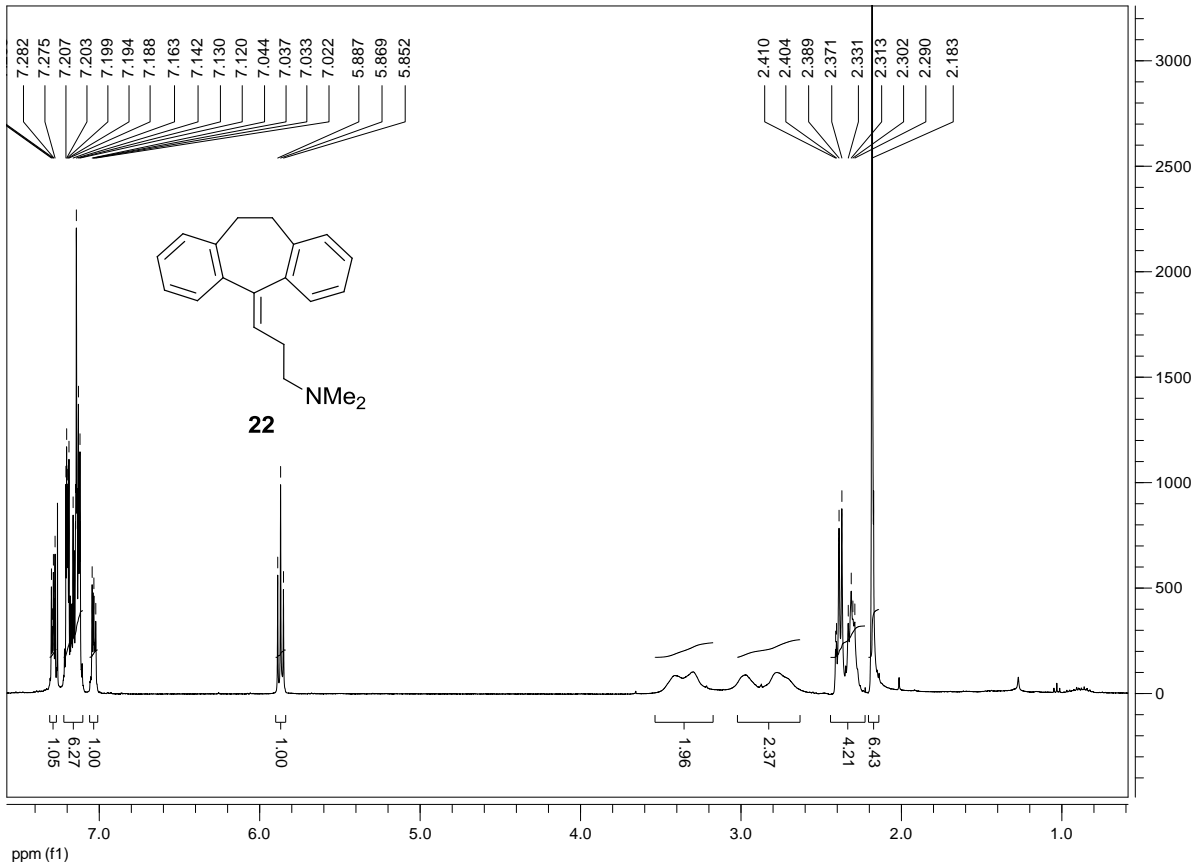


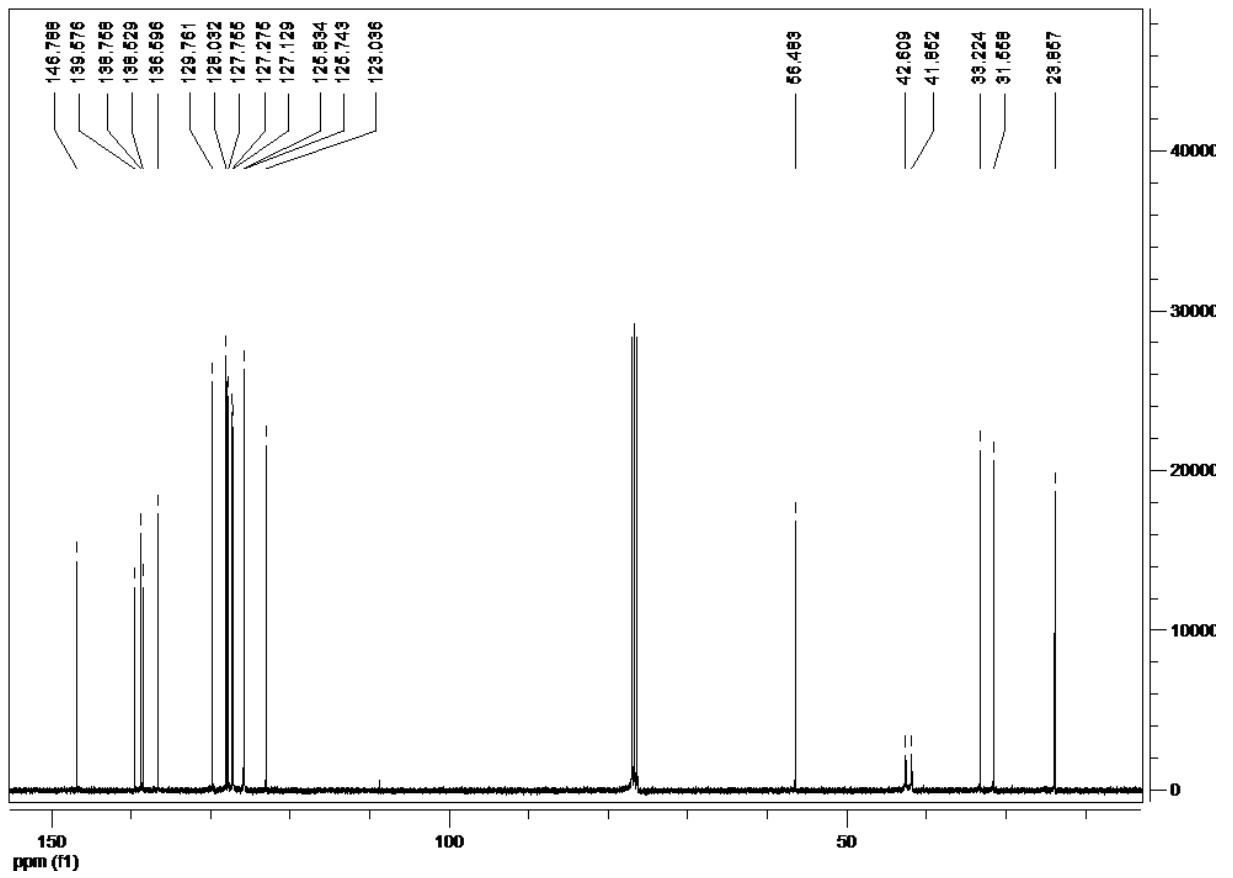
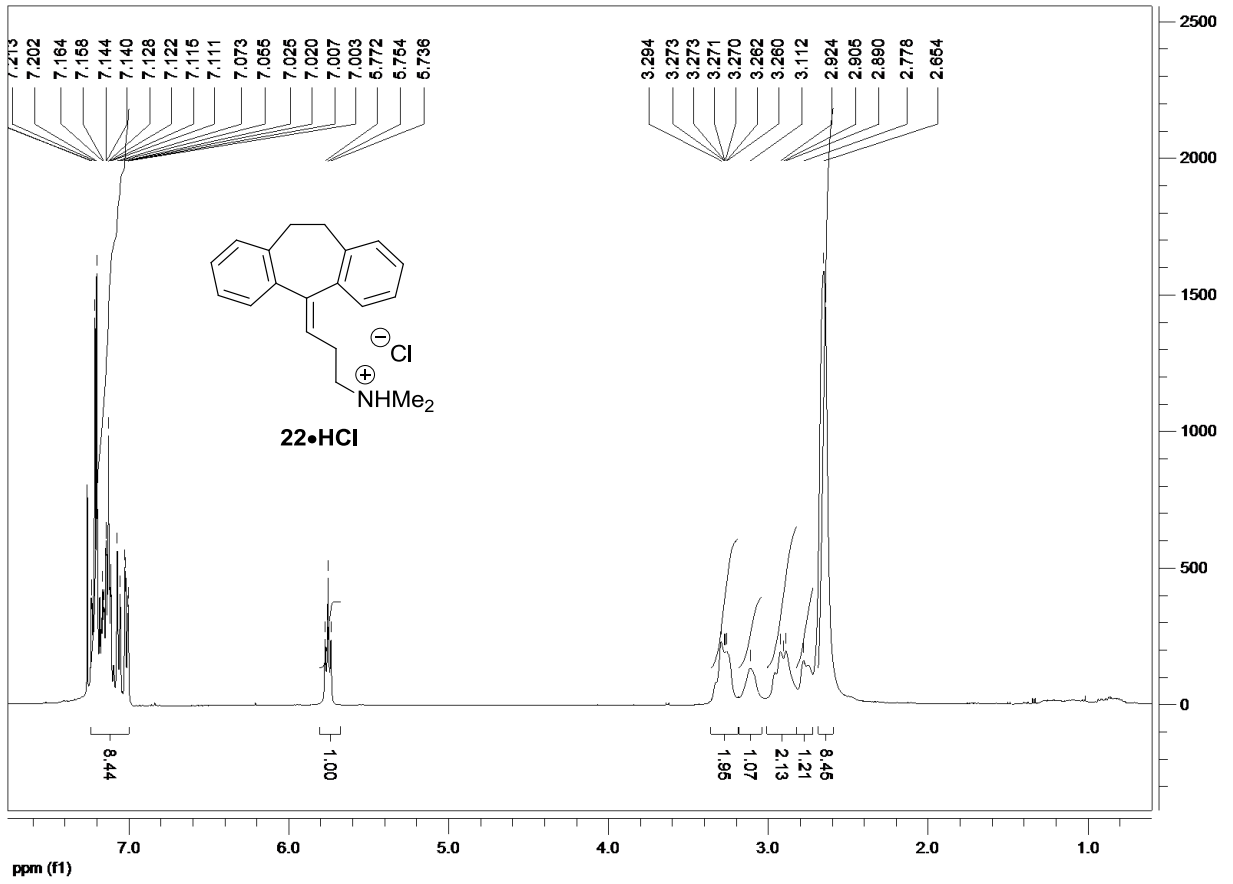




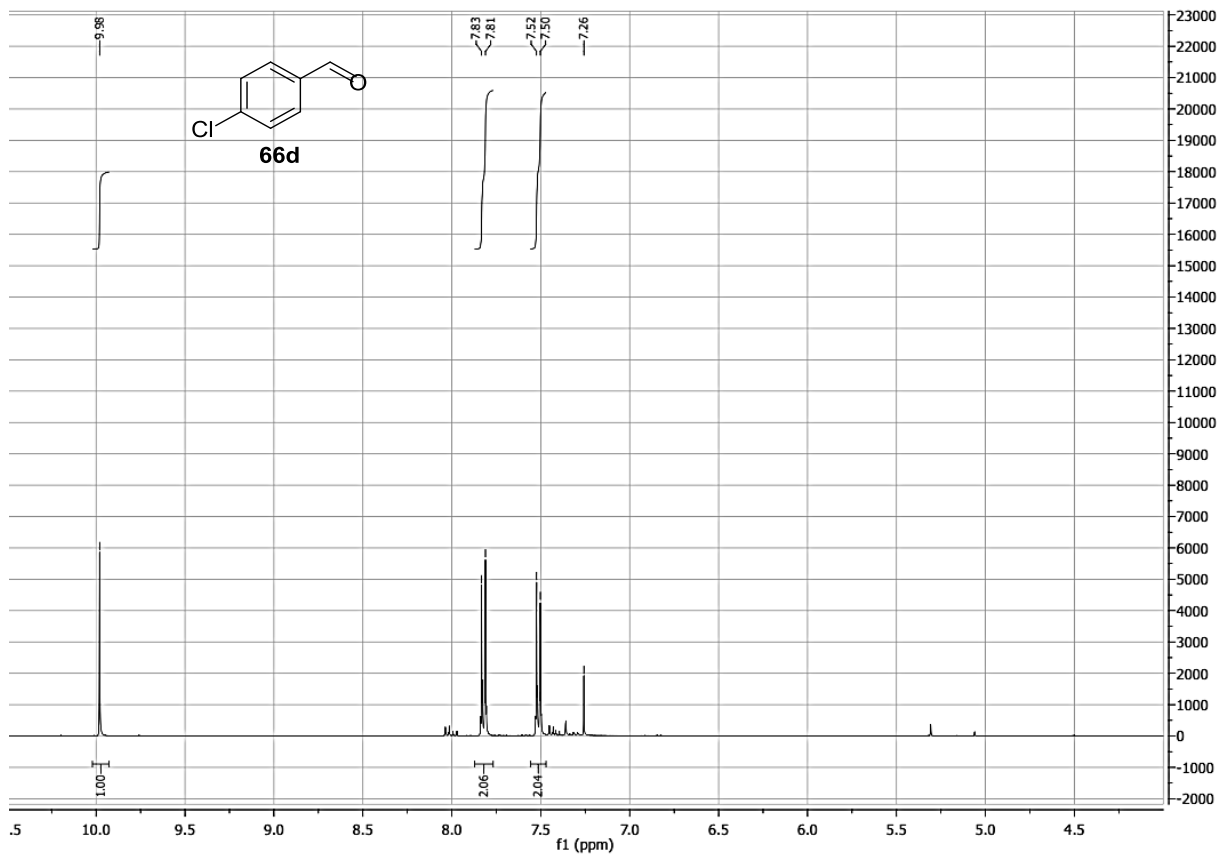
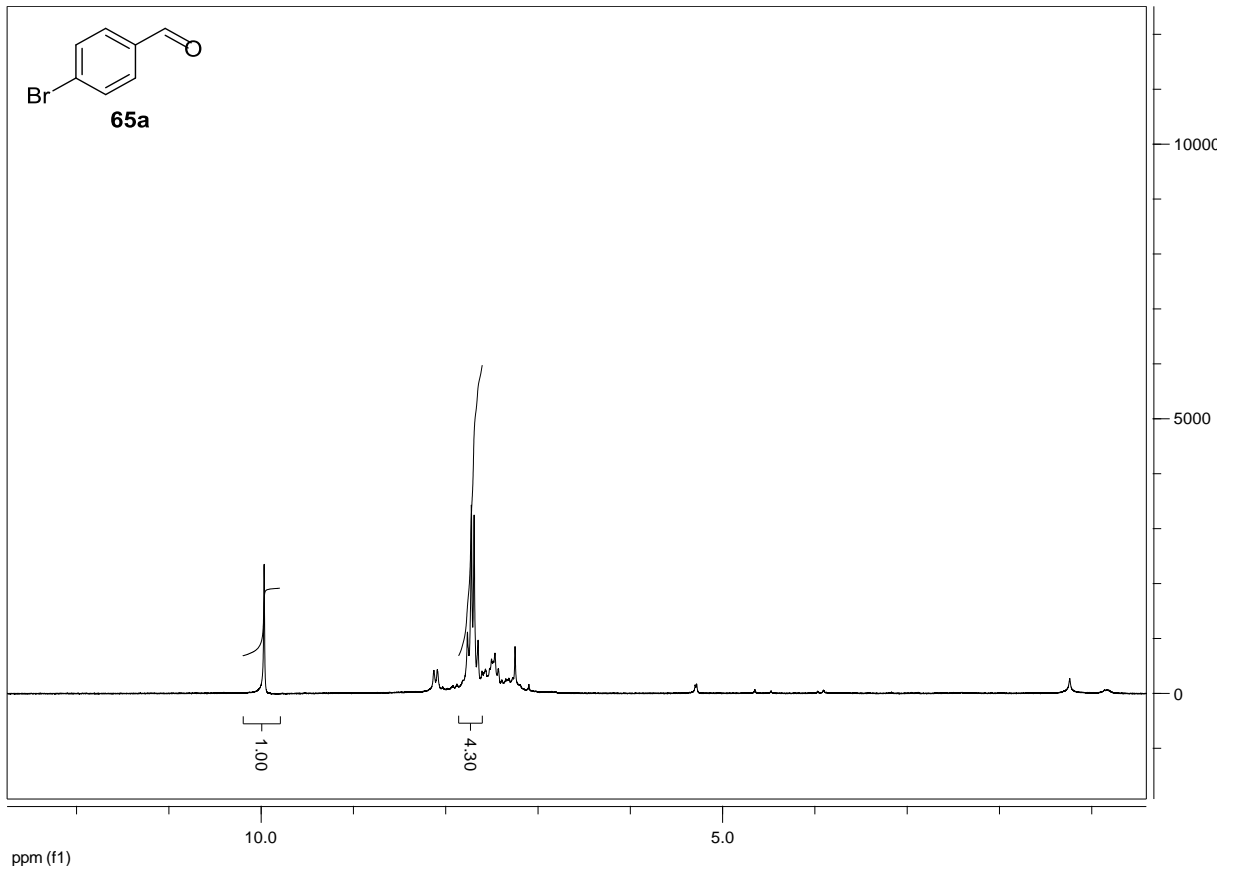
Anhang



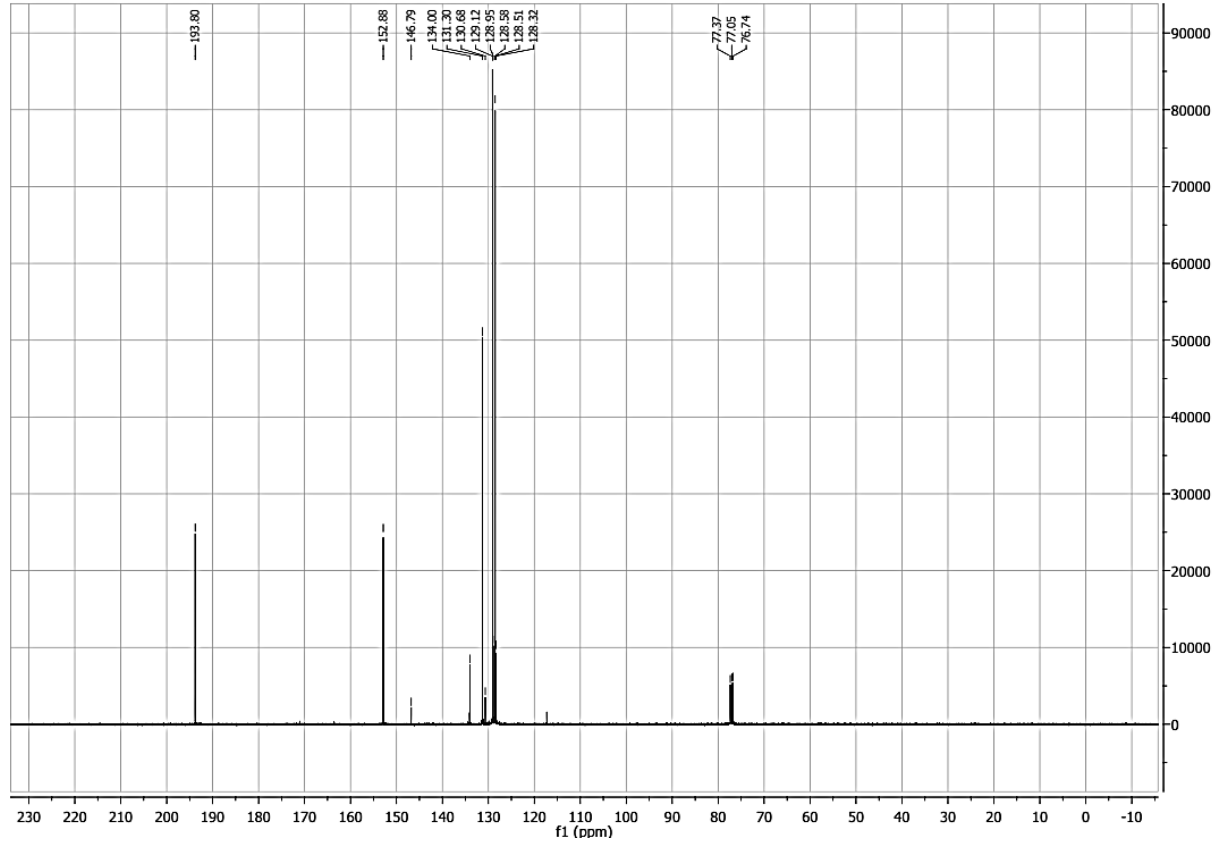
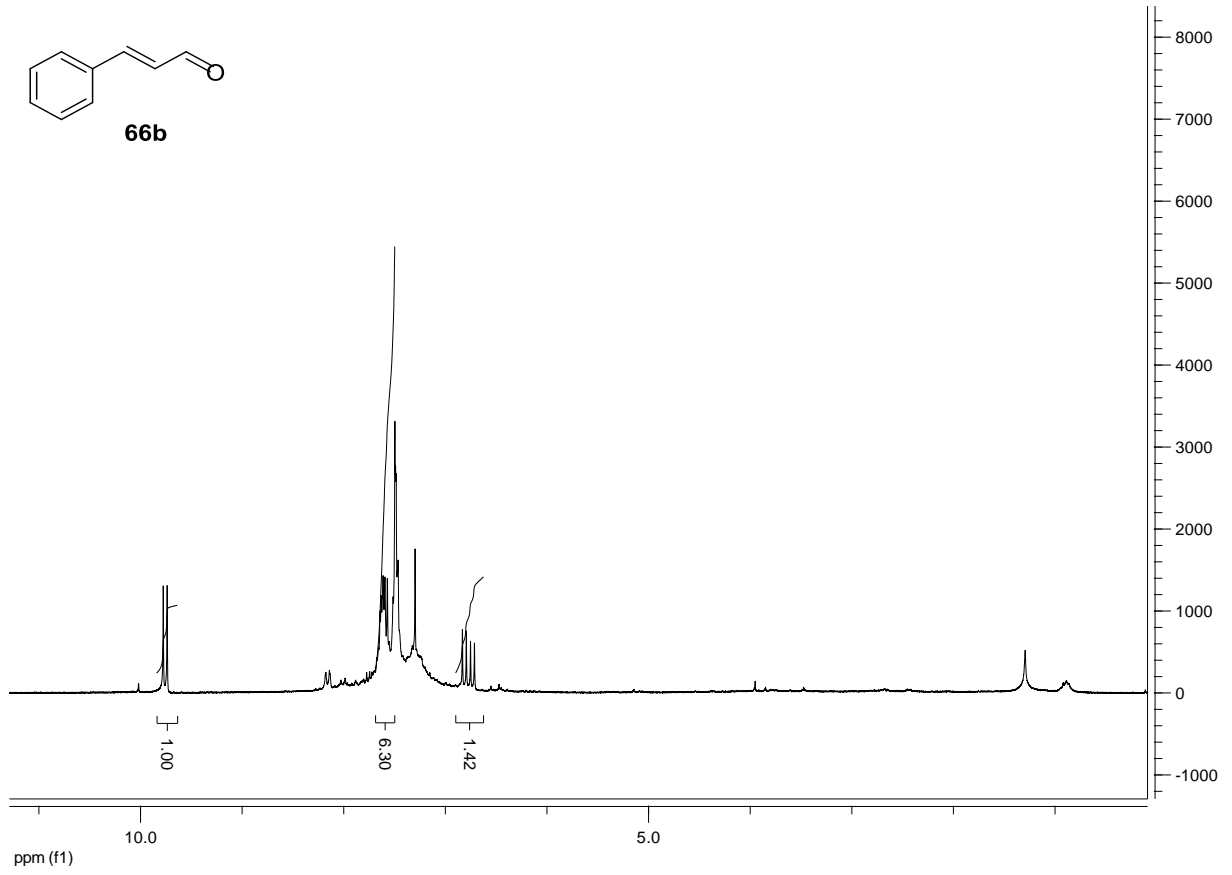




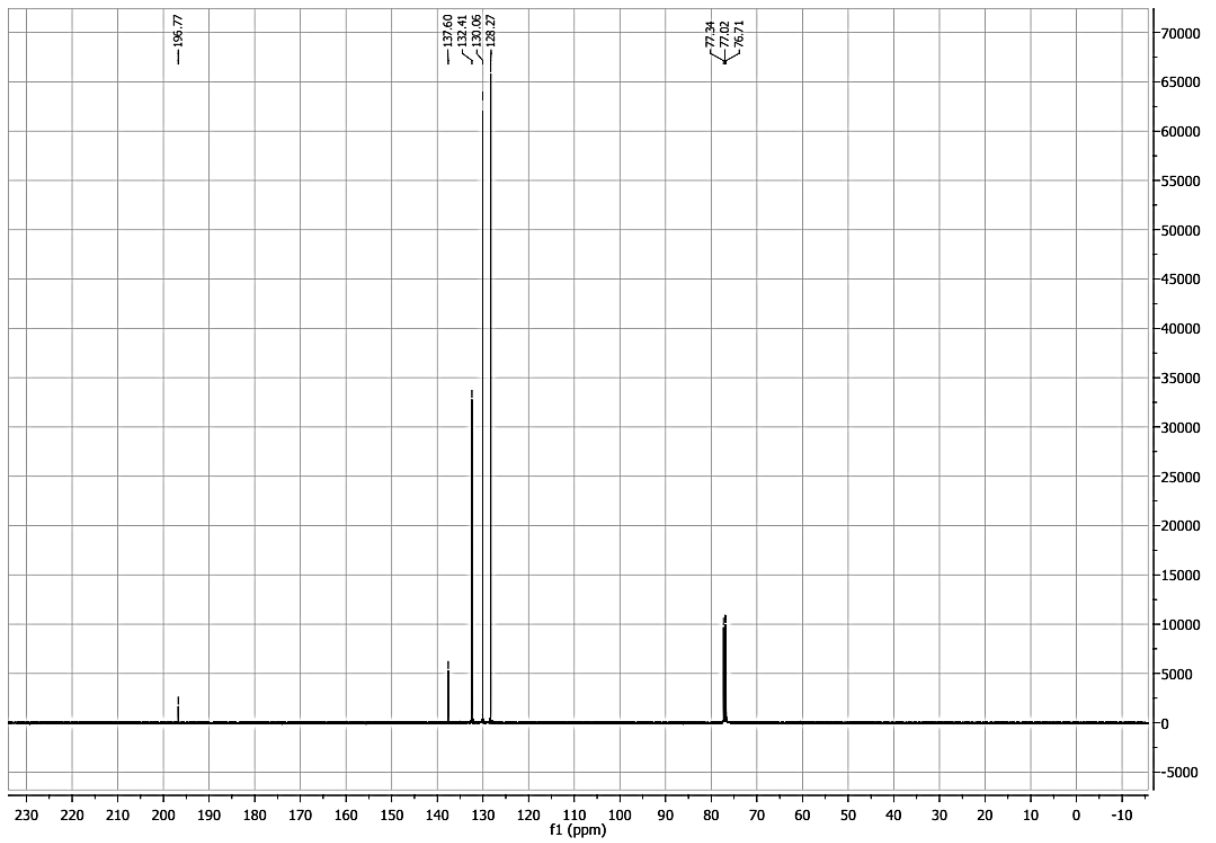
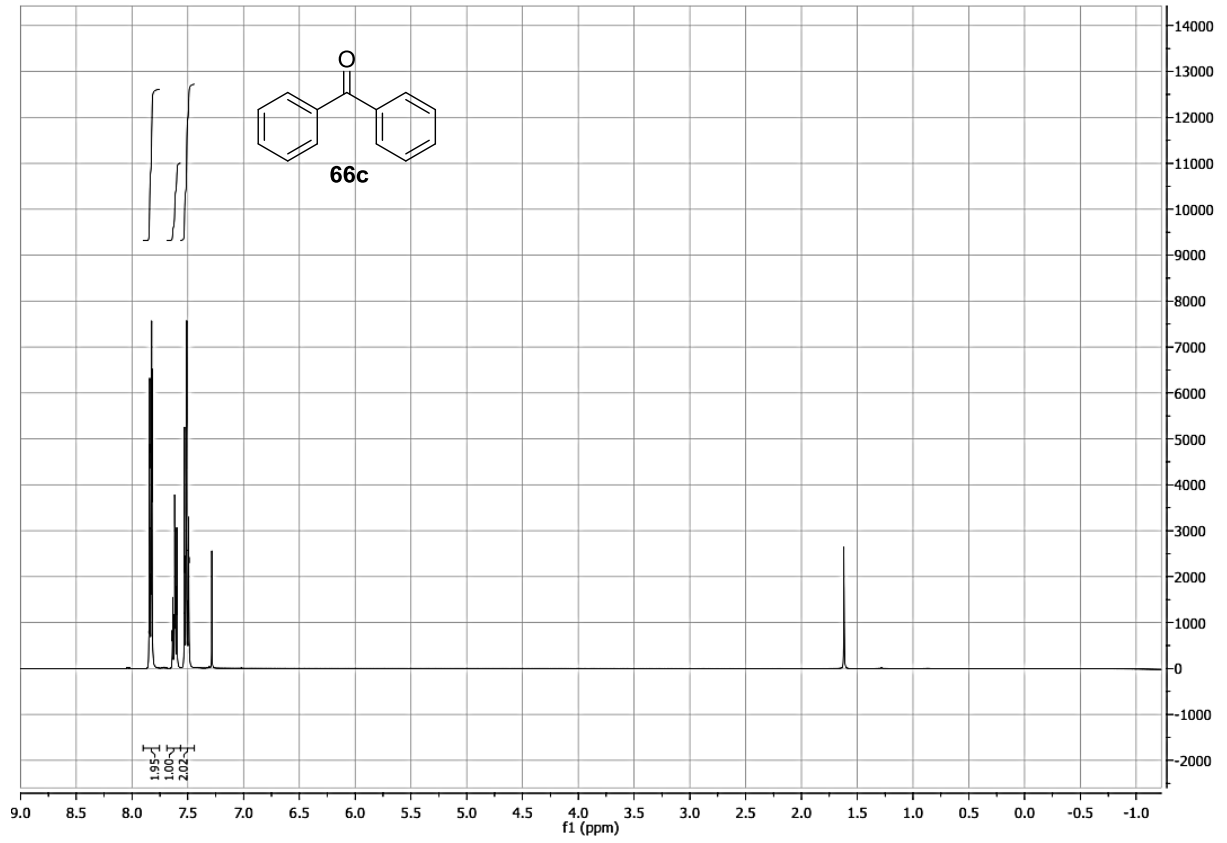
Anhang

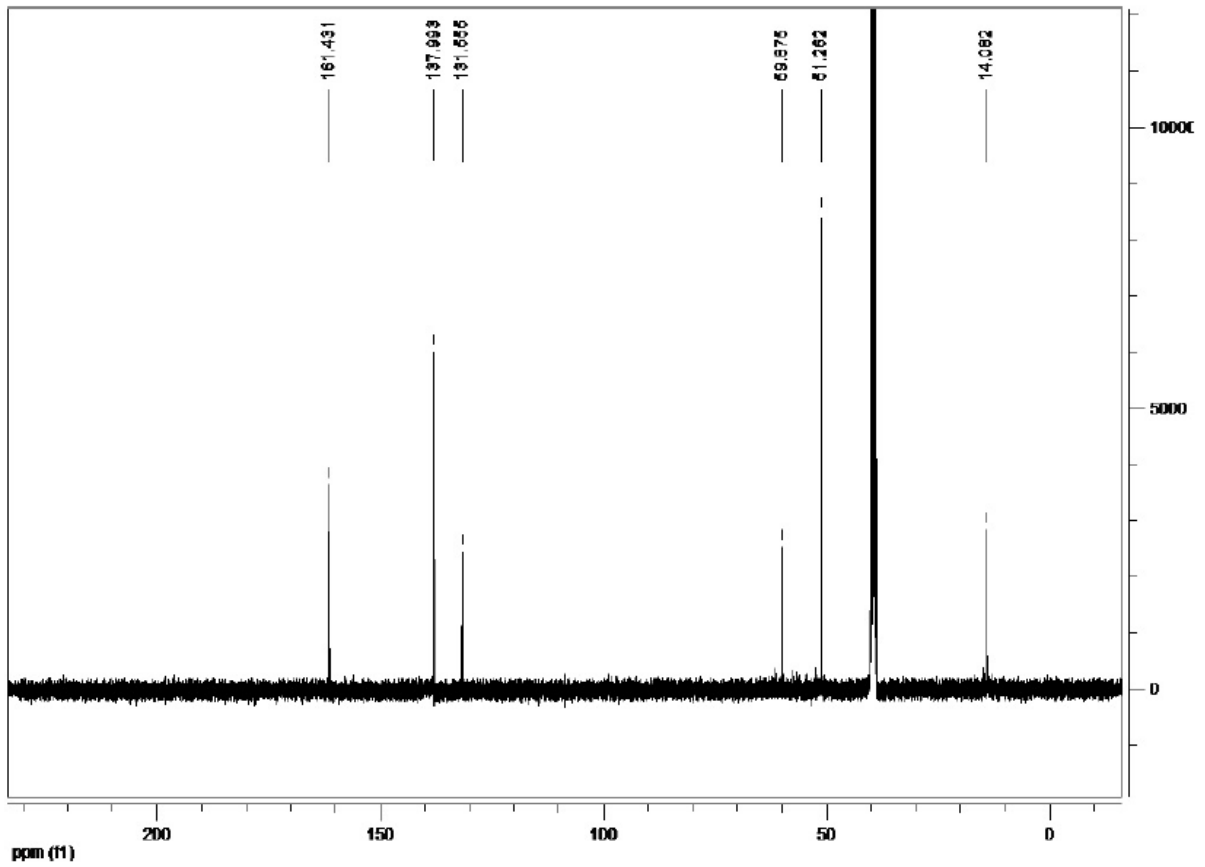
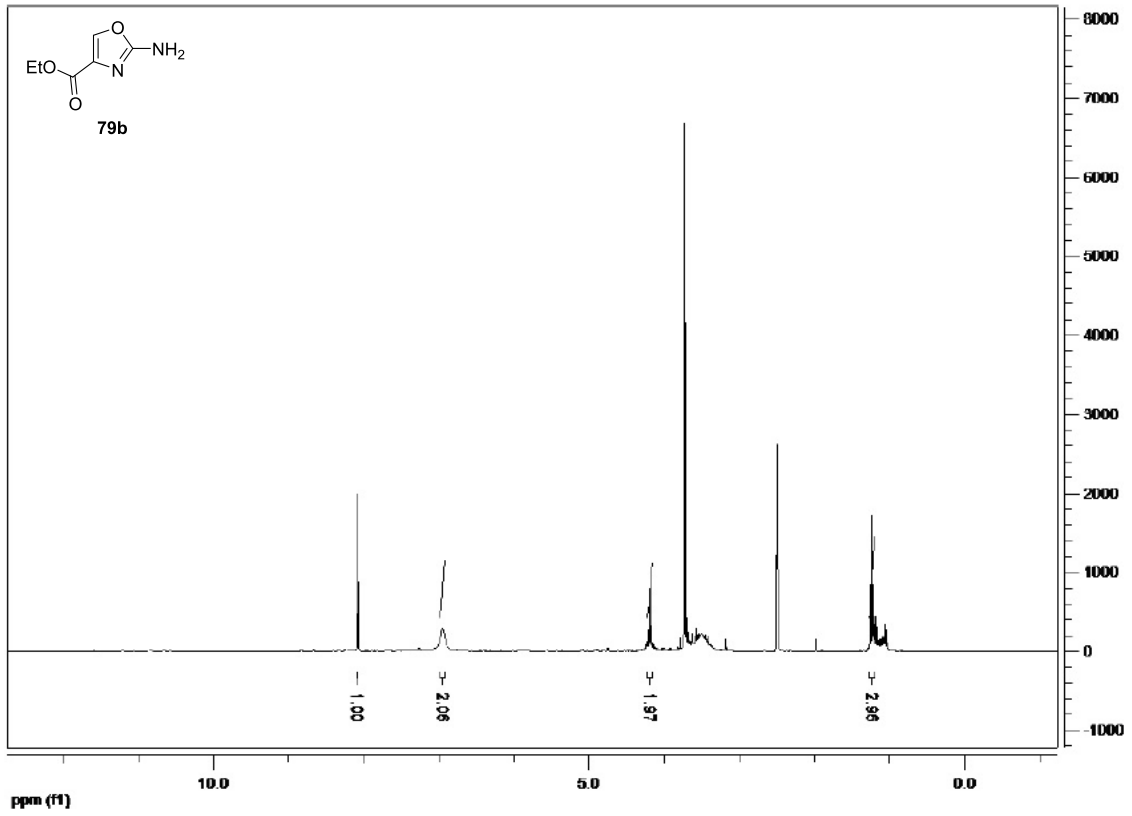


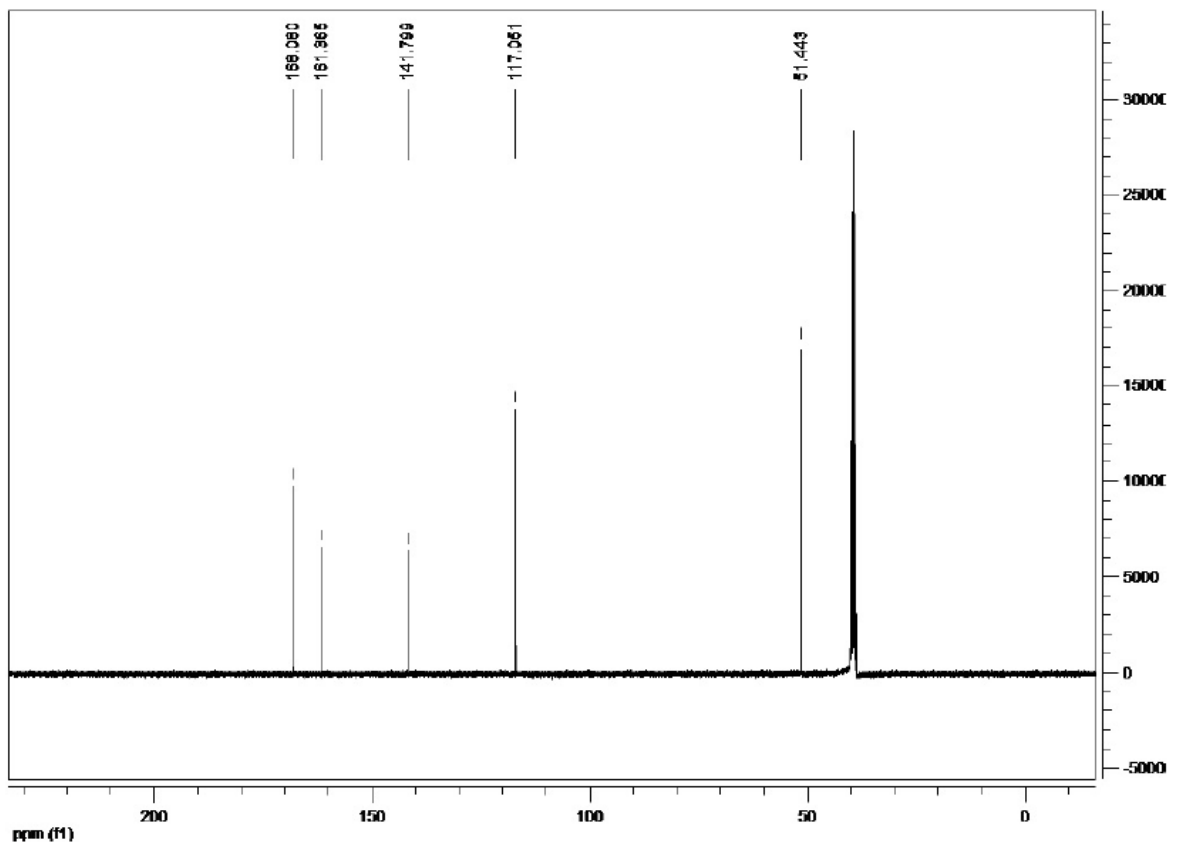
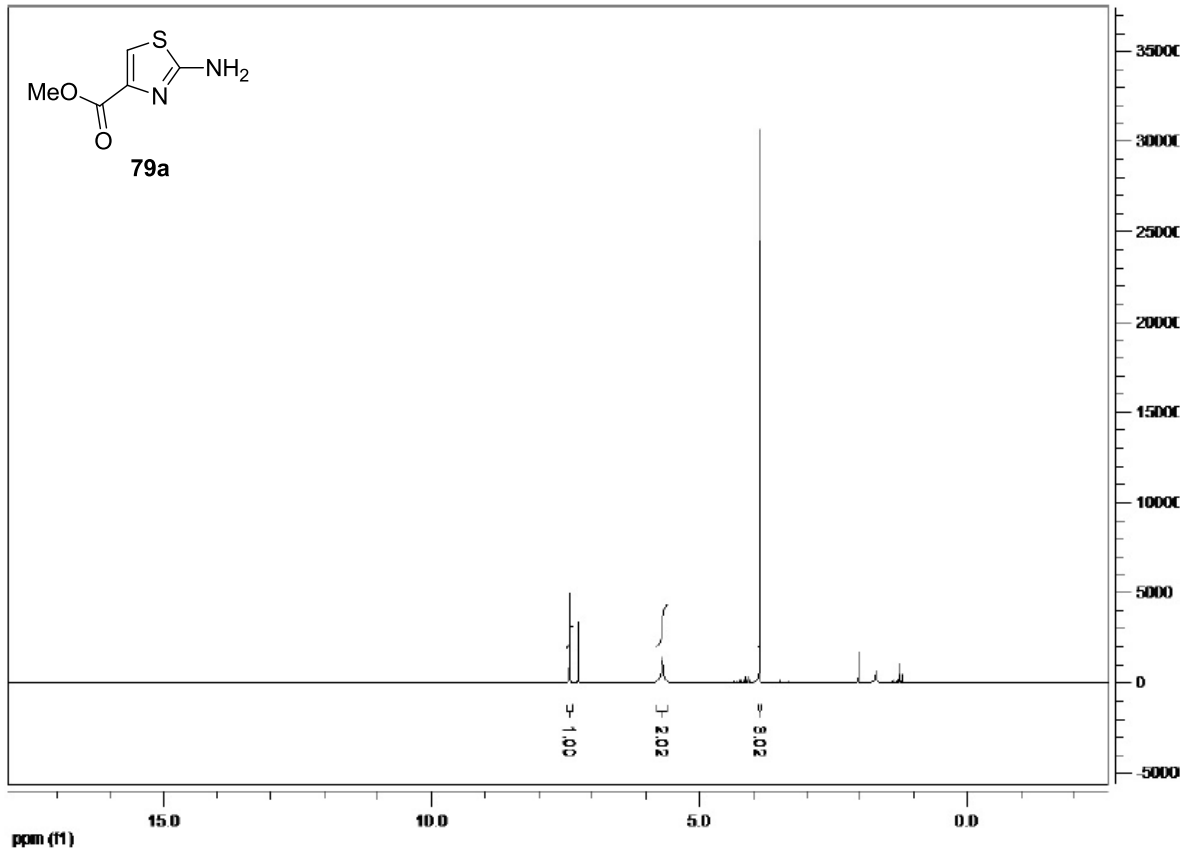
Anhang

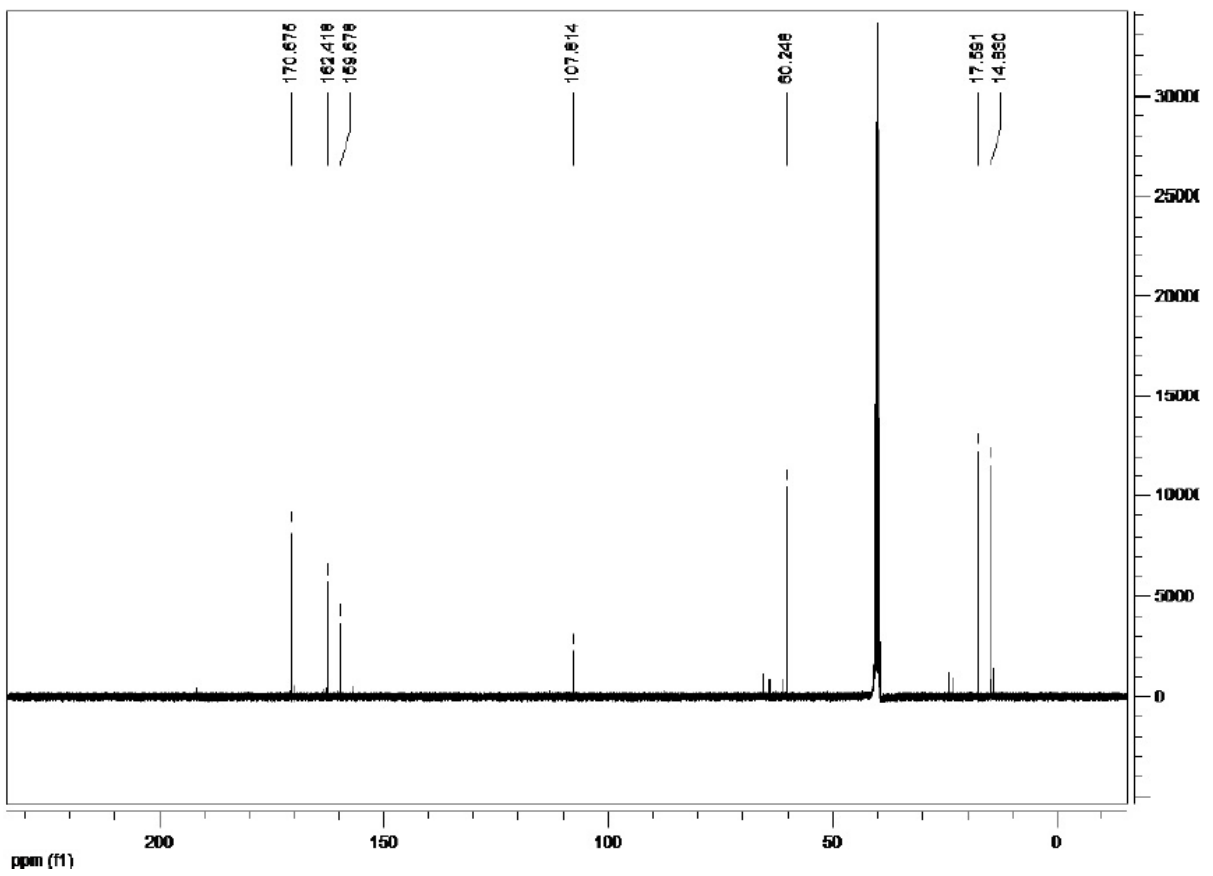
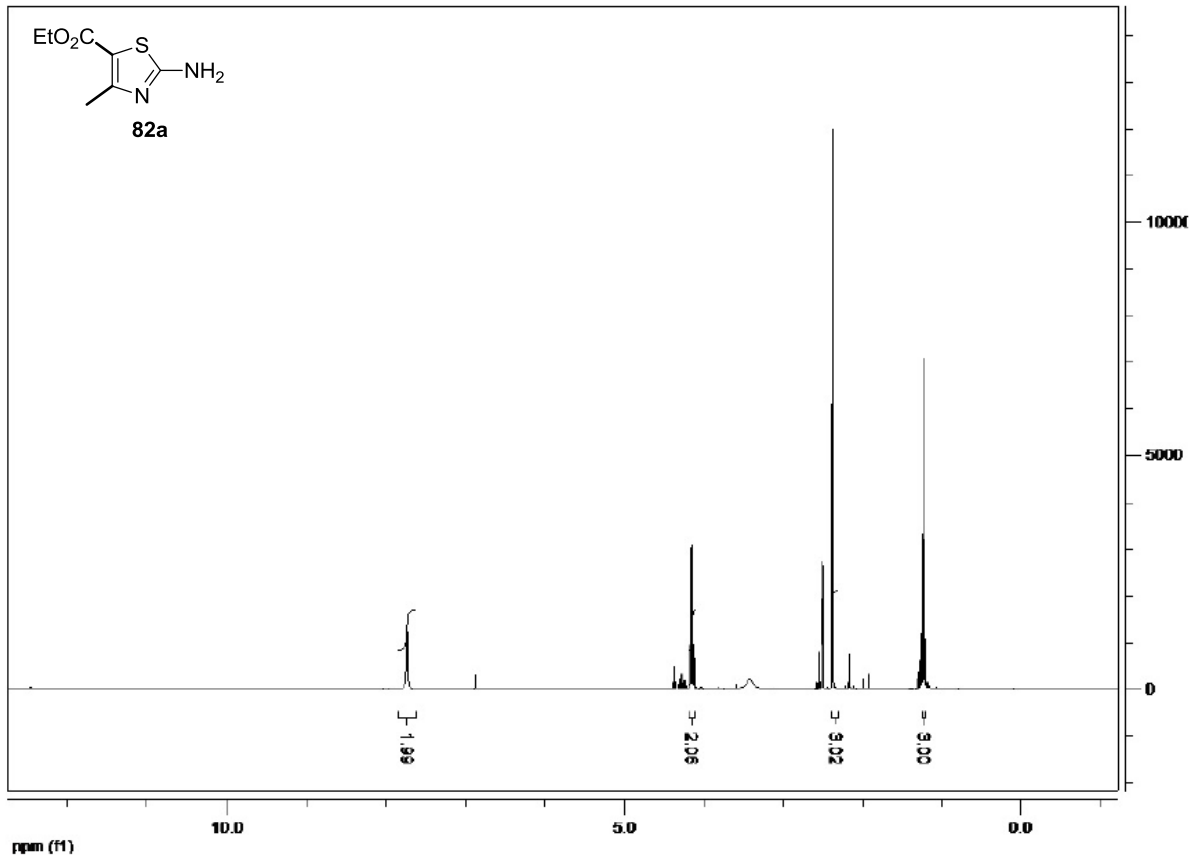


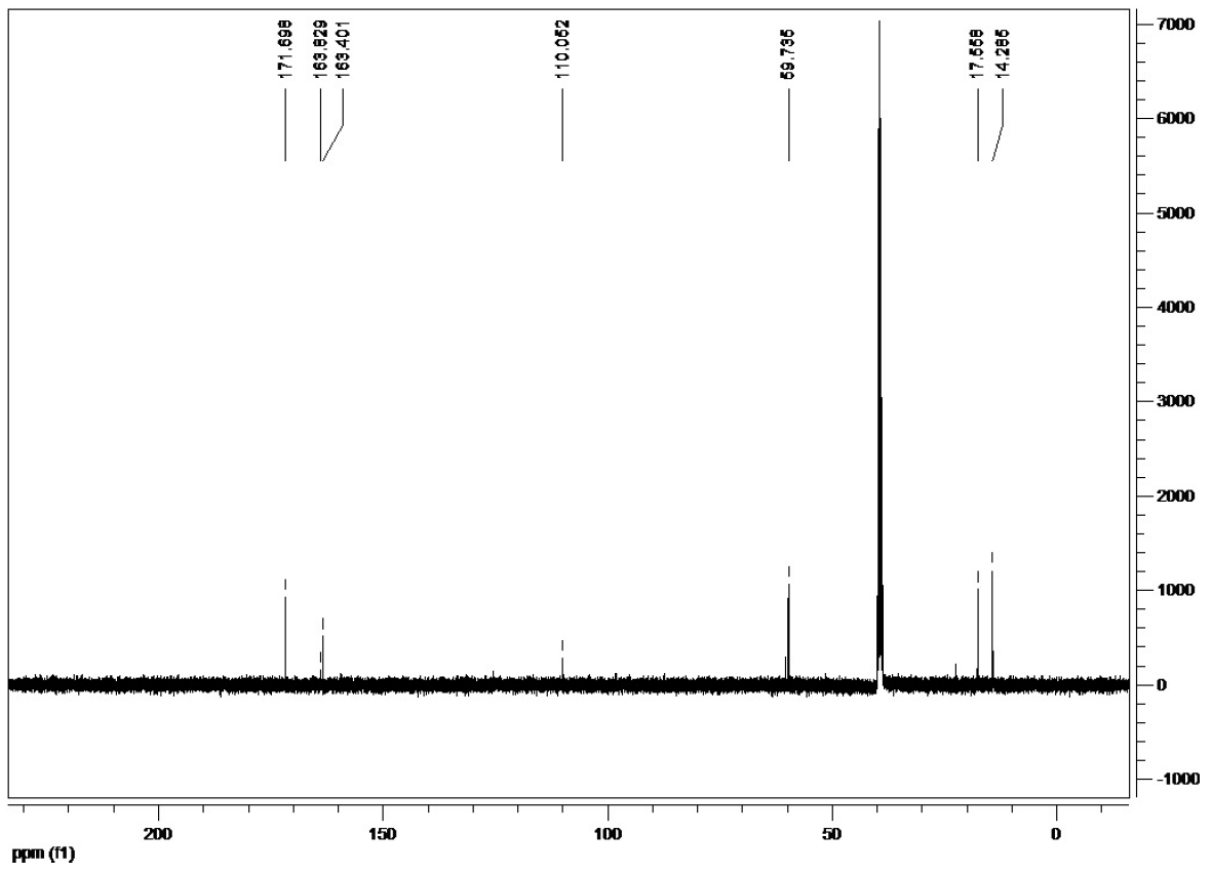
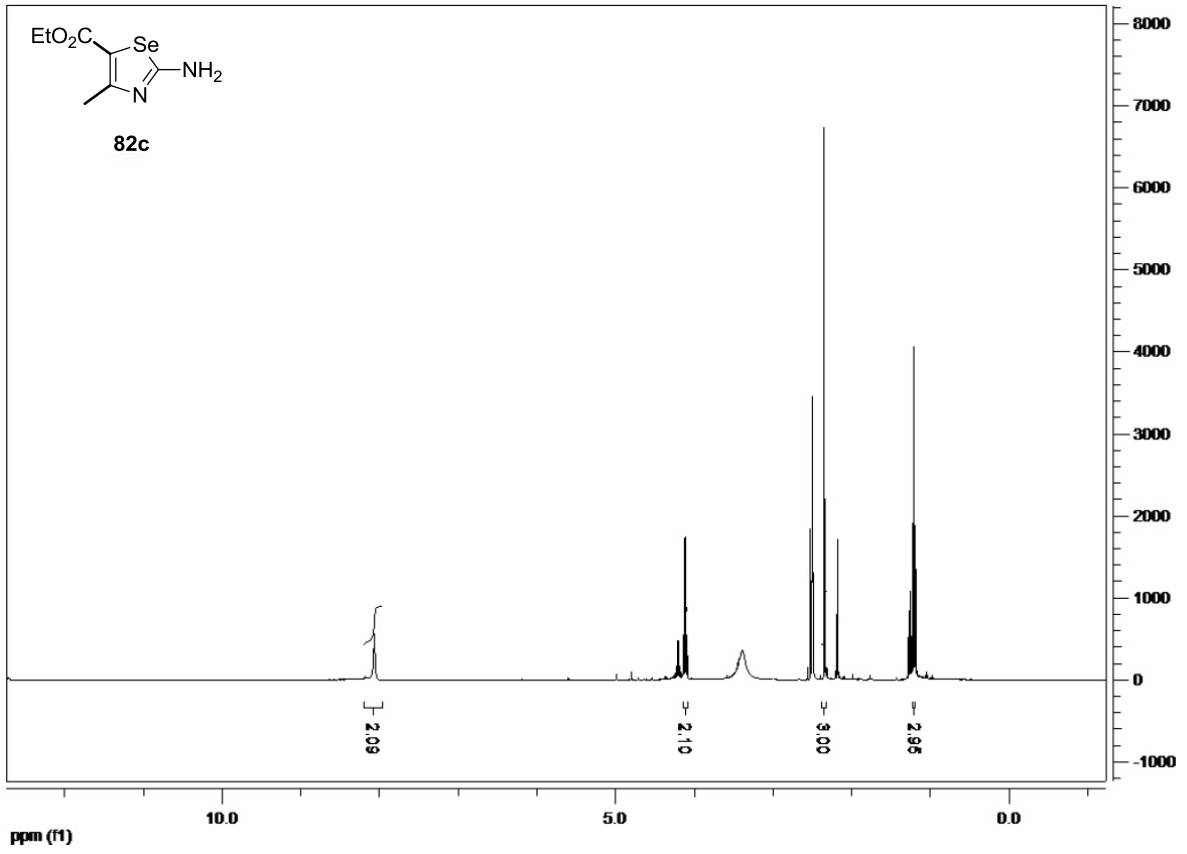
Anhang

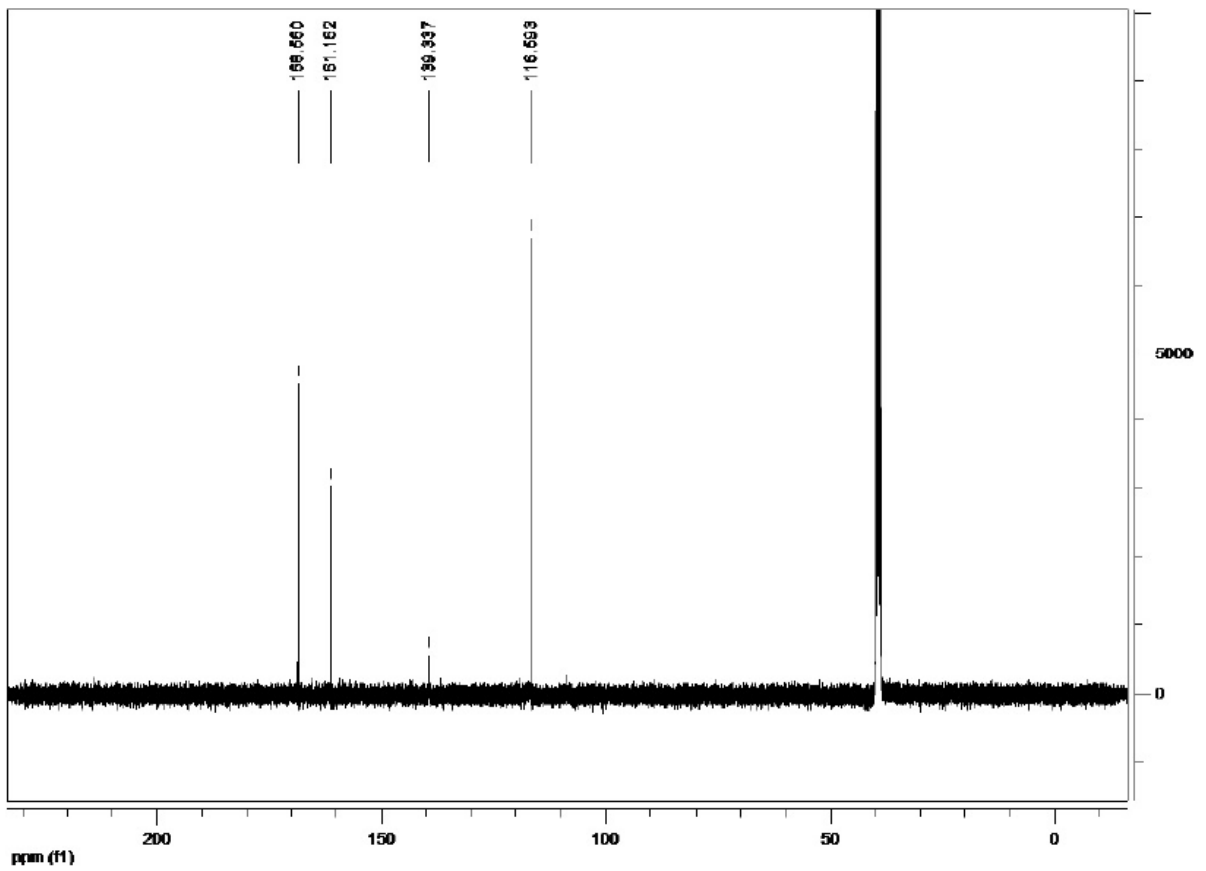
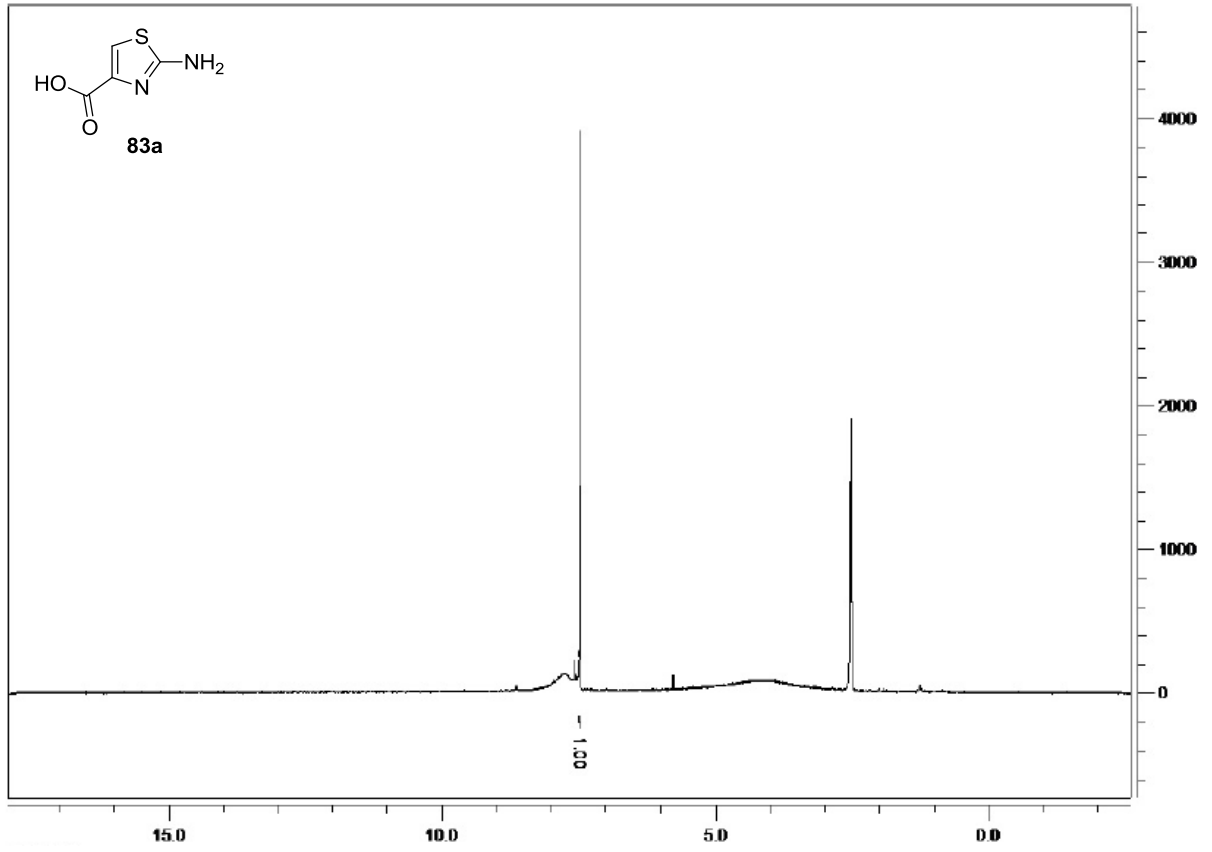


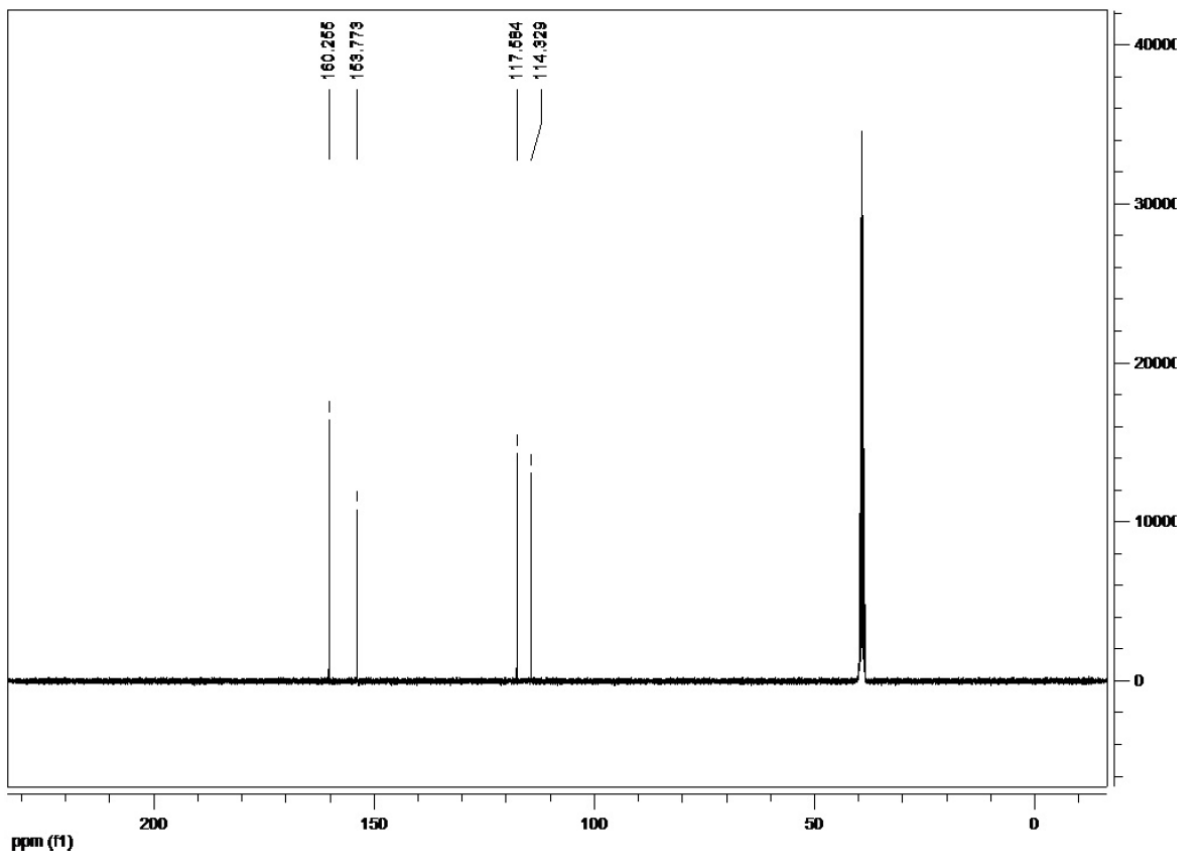
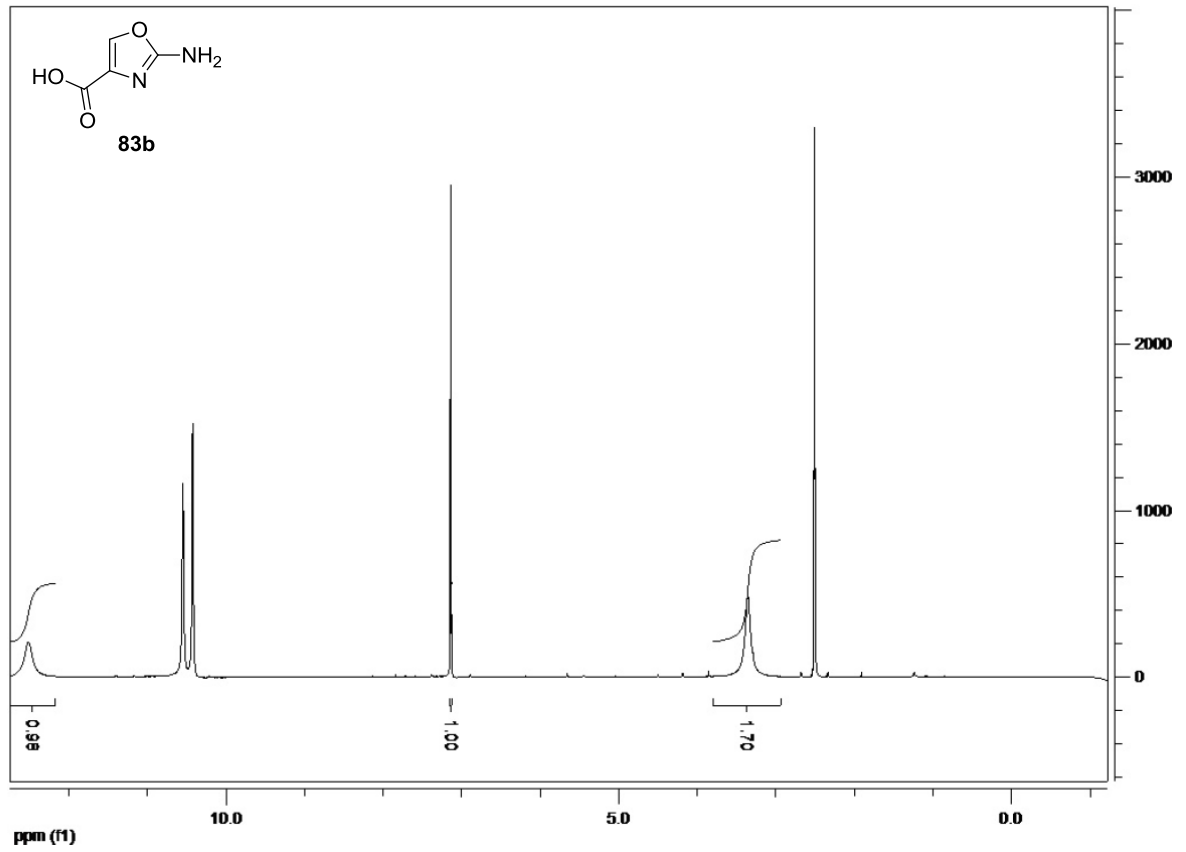


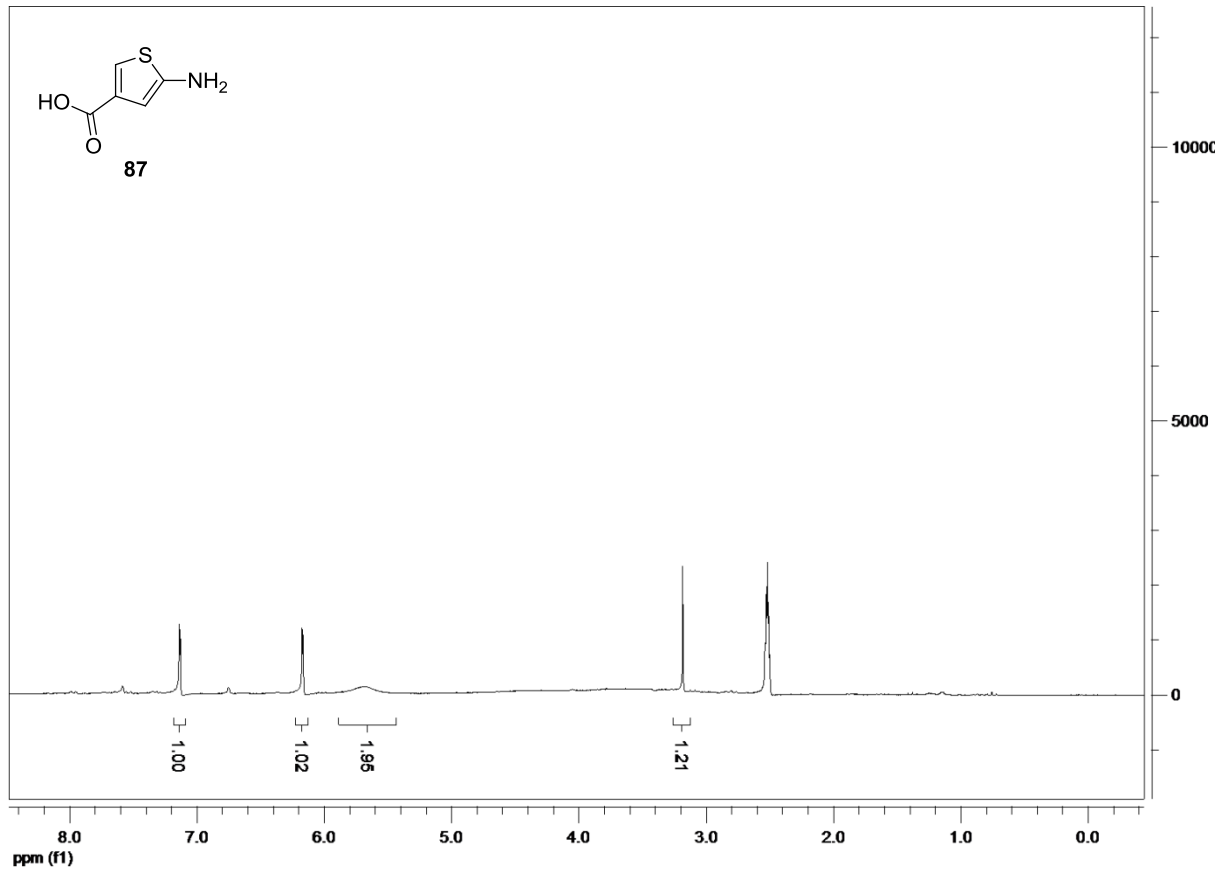












Danksagung

Mein erster Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Andreas Kirschning für die interessante und fordernde Aufgabenstellung und die sehr gute Betreuung und Förderung während dieser Arbeit. Besonders die wissenschaftliche Freiheit und die stetige Diskussionsbereitschaft habe ich immer sehr geschätzt. Weiterhin möchte ich mich bedanken für die Möglichkeit der Teilnahme an internationalen Konferenzen und für die Freiheit an einem Industrieprojekt zu arbeiten, welches in dieser Arbeit nicht erwähnt wurde.

Prof. Dr. Mike Boysen danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Den Mitstreitern auf dem Gebiet der Flow-Chemie gilt mein Dank. Besonders Jan Hartwig, Dr. Jens Wegner, Dr. Sascha Ceylan, Dr. Sangeeta Roy Chaudhuri und Dr. Stefan Cludius-Brandt danke ich für die gute Zusammenarbeit und Diskussionsbereitschaft. Durch die exzellenten Vorarbeiten und das gute Miteinander konnten wir einen guten Beitrag zu diesem spannenden Forschungsfeld beitragen.

Weiterhin möchte ich mich bei allen aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern des Arbeitskreises Kirschning bedanken. Für die vielen Stunden und Gespräche im Kaffeeraum und bei anderen Aktivitäten. Es war eine schöne Zeit und ich bin dankbar so viele interessante Personen kennengelernt zu haben

Dr. Jekaterina Hermans und Benjamin Schröder danke ich für die Einführung und die gemeinsame Arbeit im Mutasynthese-Projekt.

Dr. Gerald Dräger danke ich für die Bereitstellung und die Reparaturen vieler technischer Geräte, die das Laborleben einfacher gemacht haben.

Nadine Kandziora, Steffen Friedrich, Egor Geist und Jan Hartwig danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Den Damen im Sekretariat, der spektroskopischen und spektrometrischen Abteilung und dem restlichen technischen Personal möchte ich für die oft unkomplizierte und schnelle Hilfe bei vielen Problemen danken.

Dr. Gerrit Jürjens danke ich für die vielen Gespräche und Anregungen über Gott und die Welt.

Steffen Friedrich danke ich für die, leider zu seltenen, gemeinsamen musikalischen Stunden.

Nadine Kandziora danke ich für die vielen Kleinigkeiten und Momente, die so manche Zeiten netter und unterhaltsamer gemacht haben.

Ein großer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden. Besonders meinen Eltern möchte ich für ihre jahrelange Unterstützung während des Studiums Danke sagen. Ohne ihr Vertrauen und ihre Hilfe, wäre es nie möglich gewesen sich so sorgenfrei auf das Studium zu konzentrieren. Auch meiner Schwester und ihrer Familie gilt es Danke zu sagen für all die schönen Momente die wir zusammen verbracht haben und hoffentlich noch zahlreich verbringen werden. Das tut gut und gibt Kraft, Gott segne euch.

Meiner Frau Lydia danke ich aus tiefstem Herzen. Du warst immer für mich da und hast großes Verständnis für meine Arbeit gezeigt. Du hast mir Halt gegeben und mich immer unterstützt. Ich danke Dir dafür.

Lebenslauf

■ Persönliche Daten

Name Lukas Peter Kupracz
Geburtsdaten: 04.06.1985 in Kamienna Góra
Familienstand: Verheiratet
Staatsangehörigkeit deutsch/ polnisch

■ Beschäftigung

seit 09/2014 Scientist bei Sartorius Stedim Biotech in Göttingen

■ Akademischer Werdegang

01/2011– 08/2014 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie der Leibniz Universität Hannover bei Prof. Dr. A. Kirschning. Thema: *Entwicklung von Mehrstufen Synthesen unter Durchflussbedingungen*

10/2008 – 11/2010 Studium der Wirk- und Naturstoffchemie (M.Sc.) an der Leibniz Universität Hannover
Masterarbeit bei Abbott Products GmbH Hannover und am Institut für Organische Chemie bei Prof. Dr. A. Kirschning, Thema: *Biologisch relevante Wirkstoffe durch neue C,C-Verknüpfungsreaktionen auf Basis von Tosylhydrazonen*

10/2005 – 09/2008 Studium der Chemie (B.Sc.) an der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
Bachelorarbeit am Institut für Reine und Angewandte Chemie bei Prof. Dr. J. Christoffers, Thema: *Studien zur Synthese von Thiazolyl-funktionalisierten Heterocyclen*

■ Wehrpflicht

08/2004 – 05/2005 Zivildienst, DRK Krankenhaus Seepark Debstedt, Anästhesie und Intensivstation

■ Schulbildung

1991 – 2004 Schulbildung
5/2004 Gymnasium (Oberstufe), SZ Carl von Ossietzky Bremerhaven
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

■ Publikationen

- L. Kupracz, J. Hartwig, J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Multistep flow synthesis of vinyl azides and their use in the copper-catalyzed Huisgen-type cycloaddition under inductive-heating conditions*, Beilstein J. Org. Chem. **2011**, 7, 1441-1448.
- Kirschning, L. Kupracz, J. Hartwig, *New Synthetic Opportunities in Miniaturized Flow Reactors with Inductive Heating*, Chem. Lett. **2012**, 41, 562-570.
- L. Kupracz, A. Kirschning, *Two-Step Flow Synthesis of Biarylmethanes by Reductive Arylation of Tosylhydrazones*, J. Flow Chem. **2013**, 3, 11-16.

- J. Hartwig, S. Ceylan, L. Kupracz, L. Coutable, A. Kirschning, *Heating under High-Frequency Inductive Conditions: Application to the Continuous Synthesis of the Neurolepticum Olanzapine (Zyprexa)*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9813-9817.
- S. Cludius-Brandt, L. Kupracz, A. Kirschning, *[3+2]-Cycloadditions of nitrile ylides after photo-activation of vinyl azides under flow conditions*, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 1745-1750.
- L. Kupracz, A. Kirschning, *Multiple Organolithium Generation in the Continuous Flow Synthesis of Amitriptyline*, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 3375-3380

■ Wissenschaftliche Präsentationen

- | | |
|---------|--|
| 03/2011 | Posterpräsentation auf der 1 st International Conference of The Flow Chemistry Society 2011, München: <i>Inductive Heating with Magnetic Materials inside Microreactors</i> |
| 03/2012 | Posterpräsentation auf der 2 nd International Conference of The Flow Chemistry Society 2011, München: <i>Multistep flow synthesis of vinyl azides and their use in the copper-catalyzed Huisgen-type cycloaddition under inductive-heating conditions</i> |
| 09/2012 | Posterpräsentation auf der ORCHEM 2012, Multistep flow synthesis of vinyl azides and their use in the copper-catalyzed Huisgen-type cycloaddition under inductive-heating conditions |
| 07/2013 | Posterpräsentation auf der Microwave and Flow Chemistry Conference 2013, Napa Valley: Multiple organolithium generation in the continuous flow synthesis of amitriptyline |
| 09/2013 | Vortrag auf dem GDCh Vernetzungstreffen der Praktikumsleiter für Organische Chemie, Regensburg: <i>Flow Chemistry – Möglichkeiten und Herausforderungen für das organisch-chemische Praktikum</i> |
| 10/2013 | Vortrag auf dem NanoDay 2013, Hannover: <i>High temperature synthesis by inductive heating of superparamagnetic nanoparticles under high frequency conditions</i> |

■ Kooperationen und weitere Tätigkeiten

- | | |
|-------------------|---|
| 01/2011 – 08/2014 | Niedersächsische Technische Hochschule (NTH): <i>μ-Consortium: Aufbau einer mobilen Anlage für die Aus- und Weiterbildung in der Mikroverfahrenstechnik</i> |
| 05/2011– 08/2014 | Betreuung von Studenten in Forschungspraktika |
| 04/2012 – 04/2014 | Mitglied des Institutsvorstandes für die wissenschaftlichen Mitarbeiter |
| 10/2012 – 08/2014 | Symrise AG: <i>Neue Technologien in der Aromenherstellung</i> |
| 01/2014 – 08/2014 | Hannover School for Nanotechnology (hsn): <i>Funktionalisierung von Nanopartikeln und Verwendung in der Katalyse</i> |