



Moritz Christoph Rehbein (Autor)  
**Kontinuierliche Synthese von Wirkstoffen in  
Mikroreaktoren am Beispiel von Paullonen**



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/8826>

Copyright:  
Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,  
Germany  
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: [info@cuvillier.de](mailto:info@cuvillier.de), Website: <https://cuvillier.de>

# Inhaltsverzeichnis

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Kurzfassung</b>  | <b>IV</b> |
| <b>Abstract</b>   | <b>V</b>  |
| <b>Symbole und Abkürzungen</b>  | <b>VI</b> |
| <b>1 Einleitung</b>   | <b>1</b>  |
| <b>2 Stand des Wissens</b>  | <b>2</b>  |
| 2.1 Prozesse zur Herstellung von Wirkstoffen und Feinchemikalien        | 2         |
| 2.1.1 Batchreaktoren und Kampagnenfertigung                             | 3         |
| 2.1.2 Kontinuierliche Prozesse in Mikroreaktoren                        | 4         |
| 2.1.2.1 Aufbau und Funktionsumfang kontinuierlicher Mikroreaktorsysteme | 7         |
| 2.1.2.2 Mehrstufige kontinuierliche Synthese                            | 10        |
| 2.1.3 Kontinuierliche Synthese von pharmazeutischen Wirkstoffen         | 11        |
| 2.2 Die Wirkstoffklasse der Paullone                                    | 12        |
| 2.2.1 Nutzung von Paullonen und Paullonderivaten als Wirkstoffe         | 12        |
| 2.2.2 Synthese von Paullonen  | 14        |
| 2.2.2.1 Dealkoxycarbonylierung nach Krapcho                             | 16        |
| 2.2.2.2 Bildung von Phenylhydrazonen                                    | 17        |
| 2.2.2.3 Fischer-Indol-Synthese  | 18        |
| 2.2.2.4 Alternative Methoden zur Synthese der Paullon-Grundstruktur     | 21        |
| 2.3 Beschreibung von Reaktor und Reaktion                               | 22        |
| 2.3.1 Verweilzeitverhalten  | 22        |
| 2.3.2 Beschreibung chemischer Reaktionen                                | 23        |
| 2.4 Einordnung und Zielsetzung  | 25        |
| <b>3 Experimentelles Vorgehen</b>                                       | <b>28</b> |
| 3.1 Chemikalien und Lösungsmittel                                       | 28        |
| 3.2 Konzentrationsbestimmung mittels HPLC                               | 29        |
| 3.3 Bestimmung der Löslichkeit  | 31        |
| 3.4 Durchführung der Syntheseversuche                                   | 33        |
| 3.4.1 Synthese im Batchreaktor  | 33        |
| 3.4.2 Syntheseversuche in kontinuierlichen Reaktoren                    | 34        |
| 3.4.2.1 Aufbau von Reaktorsystem 1 (RS-1)                               | 34        |
| 3.4.2.2 Aufbau von Reaktorsystem 2 (RS-2)                               | 35        |
| 3.4.2.3 Durchführung der kontinuierlichen Reaktionsprozesse             | 37        |
| 3.4.3 Aufbereitung und Verdichtung der Messdaten                        | 39        |
| 3.5 Modellierung der Reaktionskinetik                                   | 39        |
| 3.5.1 Krapcho-Reaktion  | 40        |
| 3.5.2 Synthese von Phenylhydrazon                                       | 40        |
| 3.5.3 Indolisierung von Phenylhydrazon zu Paullon                       | 41        |
| 3.5.4 Weiterführende Berechnungen                                       | 43        |

|          |  |            |
|----------|--|------------|
| <b>4</b> | <b>Kontinuierliche Dealkoxycarbonylierung</b>  | <b>44</b>  |
| 4.1      | Dealkoxycarbonylierung im Batchreaktor   | 44         |
| 4.1.1    | Einflussfaktoren und Limitierungen der Batchreaktion                                   | 45         |
| 4.1.1.1  | Raum-Zeit-Ausbeute   | 47         |
| 4.2      | Dealkoxycarbonylierung im kontinuierlichen Reaktor                                     | 49         |
| 4.2.1    | Einflussparameter auf den kontinuierlichen Prozess                                     | 49         |
| 4.2.1.1  | Einfluss des Wasserüberschusses und der Eduktkonzentrationen                           | 49         |
| 4.2.1.2  | Einfluss der Reaktionstemperatur   | 51         |
| 4.2.1.3  | Nutzung von anorganischen Salzen als Co-Reaktanten                                     | 53         |
| 4.2.1.4  | Einfluss des Lösungsmittels  | 53         |
| 4.2.2    | Kontinuierliche Produktion bei optimierten Prozessbedingungen                          | 57         |
| 4.3      | Vergleich und Bewertung von Batch- und kontinuierlichem Prozess                        | 57         |
| 4.4      | Übertragbarkeit der Ergebnisse   | 60         |
| 4.5      | Zwischenfazit zur kontinuierlichen Dealkoxycarbonylierung                              | 62         |
| <b>5</b> | <b>Kontinuierliche Synthese von Phenylhydrazon</b>                                     | <b>64</b>  |
| 5.1      | Batchsynthese von Phenylhydrazon   | 65         |
| 5.2      | Bildung von Phenylhydrazon im kontinuierlichen Reaktor                                 | 67         |
| 5.2.1    | Einflussfaktoren auf den kontinuierlichen Prozess                                      | 67         |
| 5.2.1.1  | Lösungsmittelauswahl   | 67         |
| 5.2.1.2  | Einfluss der Hilfsbase   | 71         |
| 5.2.1.3  | Einfluss der Reaktionstemperatur   | 72         |
| 5.2.1.4  | Einfluss des Eduktverhältnis   | 75         |
| 5.2.2    | Kontinuierliche Synthese 9- und 11-substituierter Phenylhydrazone                      | 77         |
| 5.3      | Prozessführung und -bewertung  | 80         |
| 5.4      | Zwischenfazit zur kontinuierlichen Synthese von Phenylhydrazonen                       | 82         |
| <b>6</b> | <b>Kontinuierliche Synthese von Paullonen</b>  | <b>84</b>  |
| 6.1      | Untersuchungen zur Indolisierung im Batchreaktor                                       | 84         |
| 6.1.1    | Bewertung und Auswahl der Methode zur Übertragung                                      | 90         |
| 6.2      | Kontinuierliche Indolisierung zur Synthese von Paullonen                               | 91         |
| 6.2.1    | Einflüsse auf die kontinuierliche Indolisierung  | 92         |
| 6.2.1.1  | Einfluss der Temperatur  | 92         |
| 6.2.1.2  | Einsatz von Phenylhydrazin Hydrochlorid in Lösungsmittelgemischen                      | 94         |
| 6.2.1.3  | Wassergehalt im Reaktionsmedium  | 98         |
| 6.2.2    | Kontinuierliche Synthese 9- und 11-substituierter Paullone                             | 99         |
| 6.3      | Prozessführung und -bewertung  | 102        |
| 6.4      | Zwischenfazit zur kontinuierlichen Indolisierung                                       | 105        |
| <b>7</b> | <b>Allgemeine Schlussfolgerungen zur Etablierung kontinuierlicher Syntheseprozesse</b> | <b>108</b> |
| 7.1      | Etablierung kontinuierlicher Syntheseprozesse in Mikroreaktoren                        | 108        |
| 7.1.1    | Grundlegende Beobachtungen und Voraussetzungen   | 108        |
| 7.1.2    | Handlungsempfehlung zur Prozessüberführung in einen kontinuierlichen Syntheseprozess   | 112        |
| 7.2      | Mehrstufige kontinuierliche Syntheseprozesse   | 115        |
| 7.2.1    | Mehrstufige Synthese von Paullonen   | 115        |
| 7.2.2    | Allgemeine Beobachtungen und Voraussetzungen für mehrstufige Prozesse                  | 117        |

|           |  |            |
|-----------|--|------------|
| <b>8</b>  | <b>Zusammenfassung</b> -----   | <b>119</b> |
| <b>9</b>  | <b>Ausblick</b> -----  | <b>121</b> |
| <b>10</b> | <b>Literatur</b> -----   | <b>123</b> |
| <b>11</b> | <b>Anhang</b> -----  | <b>133</b> |
| 11.1      | Analytische Daten der synthetisierten Moleküle-----                    | 133        |
| 11.2      | Charakterisierung der Reaktorsysteme-----                              | 136        |
| 11.2.1    | Temperaturgenauigkeit und -stabilität der Wärmebäder-----              | 136        |
| 11.2.2    | Fluiddynamik im kontinuierlichen Mikroreaktor-----                     | 136        |
| 11.3      | Zusätzliche Daten für die Charakterisierung der Reaktionsprozesse----- | 138        |
| 11.3.1    | Dealkoxycarbonylierung nach Krapcho-----                               | 138        |
| 11.3.2    | Synthese von Phenylhydrazon-----                                       | 139        |
| 11.3.3    | Synthese von Paullonen-----  | 139        |
|           | <b>Lebenslauf</b> -----  | <b>141</b> |