

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung	IV
Abstract	V
Symbole und Abkürzungen	VI
1 Einleitung	1
2 Stand des Wissens	2
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
3 Experimentelles Vorgehen	28
3.1 Chemikalien und Lösungsmittel	28
3.2 Konzentrationsbestimmung mittels HPLC	29
3.3 Bestimmung der Löslichkeit	31
3.4 Durchführung der Synthesversuche	33
3.4.1 Synthese im Batchreaktor	33
3.4.2 Synthesversuche 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

4	Kontinuierliche Dealkoxycarbonylierung	44
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
5	Kontinuierliche Synthese von Phenylhydrazon	64
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
6	Kontinuierliche Synthese von Paullonen	84
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
7	Allgemeine Schlussfolgerungen zur Etablierung kontinuierlicher Syntheseprozesse	108
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

8 Zusammenfassung----- 119

9 Ausblick----- 121

10 Literatur----- 123

11 Anhang----- 133

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 Fluidodynamik 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

Lebenslauf----- 141