



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>