

Claisen-Umlagerung im Ruehr- und Durchflussbetrieb : Verstaendnis des Mechanismus und Steuerung der Einflussgroessen : the Claisen rearrangement in flow and batch processing : mechanism exploration and control over influencing factors.

Citation for published version (APA):

Hessel, V., Shahbazali, E., Noël, T., & Zelentsov, S. (2014). Claisen-Umlagerung im Ruehr- und Durchflussbetrieb : Verstaendnis des Mechanismus und Steuerung der Einflussgroessen : the Claisen rearrangement in flow and batch processing : mechanism exploration and control over influencing factors. *Chemie, Ingenieur, Technik*, 86(12), 2160-2179. <https://doi.org/10.1002/cite.201400125>

DOI:

[10.1002/cite.201400125](https://doi.org/10.1002/cite.201400125)

Document status and date:

Gepubliceerd: 01/01/2014

Document Version:

Uitgevers PDF, ook bekend als Version of Record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.tue.nl/taverne

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

openaccess@tue.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 04. Oct. 2023

Claisen-Umlagerung im Rühr- und Durchflussbetrieb: Verständnis des Mechanismus und Steuerung der Einflussgrößen

Volker Hessel^{1,*}, Elnaz Shahbazali¹, Timothy Noël¹ und Sergei Zelentsov²

DOI: 10.1002/cite.201400125

Die Claisen-Umlagerung wurde in über 100 Jahren durch zahlreiche Forscher äußerst eingehend im Rührbetrieb untersucht. Insbesondere der Reaktionsmechanismus wurde in allen Details erforscht. Quantenmechanische Modellierung und moderne Kurzzeit-Spektroskopie haben hier ganz neue Impulse gegeben. Auch wurden schon erste Erfahrungen im Durchflussbetrieb in Mikroreaktoren gesammelt. Wie für viele andere Reaktionen so konnte eine massive Beschleunigung in neuen Prozessfenstern erreicht werden. Dieser Übersichtsartikel zeigt, dass das wahre Potenzial dennoch darauf wartet, für den Mikroreaktorbetrieb entdeckt zu werden.

Schlagerwörter: Claisen-Umlagerung, Femtosekundenspektroskopie, Flow Chemistry, Mikroreaktoren, Quantenmechanische Modellierung

Eingegangen: 05. September 2014; *akzeptiert:* 22. September 2014

The Claisen Rearrangement in Flow and Batch Processing: Mechanism Exploration and Control over Influencing Factors

The Claisen rearrangement has been extensively studied over the past 100 years in batch mode. Especially the reaction mechanism has been determined in all details. Quantum-mechanical modelling and ultrashort pulse spectroscopy have recently provided entirely new insight. First experiments were carried out in microreactors using flow chemistry. An enhancement of the yield and selectivity in the new processing windows has been observed. This review shows, that the true and full potential has still not been fully explored for the microreactor processing.

Keywords: Claisen rearrangement, Flow chemistry, Microreactor, Quantum mechanic modelling, Ultra-short spectroscopy

1 Einleitung

1.1 Vorwort

Fritz Ullmann (*02 Juli 1875, †17 März 1939) und Rainer Ludwig Claisen (*14 Januar 1851, †05 Januar 1930) waren beide eminente deutsche Chemiker. Die Frage stellt sich, was beide gemeinsam haben. Vielleicht, dass ihre Reaktio-

nen Evergreens der Chemie sind, bis heute und wohl noch lange weiter.

Ullmann wurde in Fürth geboren und studierte in Nürnberg. Sein Dokortitel wurde ihm von der Universität Genf verliehen. Claisen wurde in Köln geboren und studierte an der Universität Bonn. Ullmann war ein Technischer Chemiker und hinterließ als Meilenstein die *Enzyklopädie der Technischen Chemie*. Claisen war ein synthetischer Chemiker, dessen Leistung in diesem Artikel gewürdigt wird. Beide, Ullmann und Claisen, haben einige wichtige Namensreaktionen geprägt, die bis heute Anwendung finden: die Ullmann-Reaktion, die Ullmann-Kondensation, die Jordan-Ullmann-Goldberg-Synthese sowie die Claisen-Kondensation und Claisen-Umlagerung. Letztere steht hier im Mittelpunkt. Sie hatte ihren 100. Geburtstag in 2012, *Ullmanns Enzyklopädie der Technischen Chemie* wird 2014 100 Jahre alt.

¹Prof. Dr. Volker Hessel (v.hessel@tue.nl), Elnaz Shahbazali, Dr. Timothy Noël, Laboratory of Chemical Reactor Engineering/ Micro Flow Chemistry and Process Technology, Department of Chemical Engineering and Chemistry, Eindhoven University of Technology, P.O. Box 513, 5600 MB Eindhoven, Niederlande;

²Prof. Dr. Sergei Zelentsov, Chemical Department, Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod – National Research University, Prospect Gagarina 23, Nizhni Novgorod 603950, Russland.

1.2 Motivation dieser Übersicht

Die Claisen-Umlagerung ist in zahlreichen Übersichtsartikeln ausführlich beschrieben [1–6] und Methoden und Anwendungen wurden auch dargelegt [7, 8]. Die Claisen-Umlagerung von Allylvinylothern in γ,δ -ungesättigte Carbonylverbindungen ist eine der klassischen Umsetzungen in dieser Reaktionsklasse und wurde von Claisen 1912 entwickelt. Sie steht exemplarisch für die Klasse der Reaktionen mit [3,3]-sigmatroper Verschiebung. Sie ist in ganz besonderem Maß tief und ausführlich untersucht worden [1]. Diese Reaktion ist damit zu einem Musterbeispiel für mechanistische Untersuchungen geworden. Dies nimmt vorläufig auch kein Ende, denn das technische Rad dreht sich weiter: Moderne experimentelle und theoretische Methoden können Übergangszustände mittlerweile sichtbar machen und ihre Eigenschaften offenlegen [5, 6, 9, 10]. Die Technologie der Erzeugung von ultrakurzen Laserpulsen wurde in den späten 80er Jahren entwickelt. Mit Sub-5-fs-Laserpulsen im Infrarot-Bereich können nun Übergangszustände mittels Pump-Proben-Messungen untersucht werden [5, 10–20]. Typische molekulare Schwingungen haben eine Periodizität im 20-fs-Bereich, so dass ein Infrarot-Fingerabdruck des Übergangszustand, und letztlich der gesamten Veränderungen, entlang der Reaktionskoordinate zugänglich wird. Dies gibt eine einmalige Chance, die Richtigkeit von vorgeschlagenen Mechanismen zu überprüfen, die quasi allesamt auf der Basis von Erkenntnis aus indirekten Methoden und damit heuristisch vorgeschlagen wurden. Noch vor 20–25 Jahren waren Informationen über die Struktur und chemischen Eigenschaften des Übergangszustands, bei allem Respekt zu den diesbezüglichen Arbeiten, oft nicht mehr als griffige Annahmen, um die Ausbeutekennzahlen und kinetischen Kurven so gut wie möglich zu fitten. Das hat sich nunmehr grundlegend geändert.

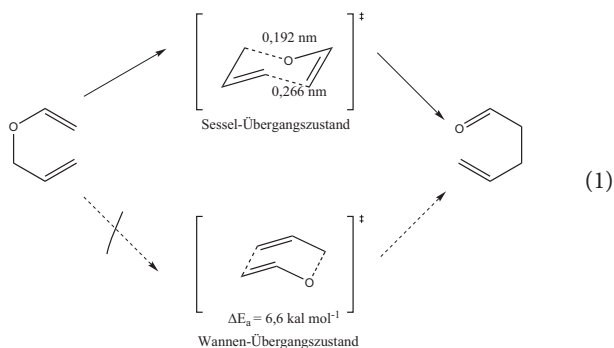
Ein Pendant zu den modernen Analysemethoden sind die Methoden der Quantenchemie, die mittlerweile ein sehr komplexes Szenario abbilden können. Auch sie erlauben, die äußerst kurzlebigen intermediären Strukturen entlang der Reaktionskoordinate und damit auch den Übergangszustand direkt vorauszusagen [21–23]. Neben der Verfügbarkeit entsprechender zuverlässiger geometrischer Daten sind so auch Aktivierungsparameter wie die Aktivierungsenergie und die Reaktionsenthalpie zugänglich [24–30]. Mithilfe von frequenzbasierten Untersuchungen können die kritischen Schritte entlang der Reaktionskoordinate verstanden werden. Diese theoretischen Frequenzen können mit den Frequenzen aus den ultraschnellen Analyseexperimenten verglichen werden. Damit ist ein Kreis geschlossen, der eine zuverlässige und kritische Auswertung mit einfacher Möglichkeit der Optimierung gestattet. Somit können vormalig postulierte, intuitive Mechanismen, die auf qualitativen Regeln über Elektronendichteverchiebungen aufgrund induktiver, mesomerer oder anderer Effekte basieren, erneut auf die Waagschale gestellt werden, die nunmehr viel sensibler geworden ist. Eine Neuinterpretation von Reaktions-

mechanismen im Licht der Quantenmechanik ist also möglich.

2 Mechanismen der Umlagerung und ihre Übergangszustände

2.1 Der Übergangszustand in der Claisen-Umlagerung von Allylvinylothern

Schuler bestätigte mit kinetischen Experimenten die Unimolekularität [31]. Die klassische Annahme für den Übergangszustand beschreibt einen aromatischen Sechsring, obwohl das Ausmaß der Delokalisierung der sechs Elektronen sicher von der Natur des einzelnen Substrats abhängt [4, 32–34]. Der Übergangszustand kann eine Sessel- oder Wannenform einnehmen [35].



Die (hohe) Aromatizität konnte von Jiao und Schleyer bestätigt werden [33]. Sie konnten eine Erhöhung der magnetischen Suszeptibilität (Λ) und des *nuclear independent chemical shifts* (NICS) messen, sowohl für die Sessel- als auch für die Wannenform. Für die Sesselform wurde eine NICS-Verschiebung von $-21,2$ ppm und für die magnetische Suszeptibilität eine Verschiebung von $-15,8$ ppm cgs gemessen [33]. Die Wannenform hat dagegen ein klares Aromatizitätsprofil mit NICS von $-18,5$ ppm und Λ von $-13,3$ ppm cgs. Salopp gesagt, ist also die Sesselform mehr aromatisch als die Wannenform, was auch der intuitiven Einschätzung entspricht.

Wenn man sich nun nicht nur mit einem Punkt auf der Reaktionskoordinate, sondern mit allen kritischen Veränderungen beschäftigt, so finden sich vier mögliche Mechanismen, die für die Claisen-Umlagerung von Allylphenylether vorgeschlagen werden. Der erste Mechanismus geht von einem synchronen konzertierten Pfad mit einem aromatischem Übergangszustand aus. Der zweite Mechanismus nimmt dagegen einen asynchronen stufenweisen Pfad über einen *bis*-allyl-förmigen Übergangszustand an. Hier bricht zuerst die C_4 -O-Bindung. Der dritte Mechanismus geht wiederum von einem asynchronen stufenweisen Pfad aus, der über einen 1,4-diylo-förmigen Übergangszustand verläuft, bei dem die C_1 - C_6 -Bindungsbildung der erste Schritt ist. Der vierte Vorschlag basiert auf der Beobachtung

von Zwischenprodukten und ist grundverschieden von den anderen [5]. Hier wird ein dreistufiger Weg beschrieben: zuerst wird die C₄-O-Bindung geschwächt und ein *bis*-allyl-förmiger Übergangszustand geformt. Danach führt eine Schwächung der C₁-C₆-Bindung zur Bildung eines aromatischen Sechsring-Zwischenprodukts. Schließlich wird die C₄-O-Bindung gleichzeitig zur Bildung der C₁-C₆-Bindung gebrochen und Allylacetaldehyd entsteht.

Es gibt also vier verschiedene Mechanismen mit drei grundverschiedenen Übergangszuständen, aromatisch und nicht-aromatisch; verschiedenen Geometrien des Übergangszustands, d. h. Sessel oder Wanne; verschiedenen Zeit- evolutionen, synchron oder asynchron mit ein bis zu drei Schritten; und unterschiedlichen relevanten Bindungsbrüchen und -bildungen. Diese Interpretationsvielfalt macht die Grenzen heuristischer mechanistischer Betrachtungen sehr klar, die in der Einleitung diskutiert wurden. Vance et al. haben quantenmechanische Berechnungen durchgeführt, um hier etwas Licht in das Dunkel zu bringen [34]. Eine Konkurrenz zwischen der Wannens- und Sesselform wird in [35] beschrieben. Der Übergangszustand wurde mit B3LYP/6-31G*-Methoden berechnet. Es ergibt sich für die Sesselform, dass die Länge der teilweise gebildeten C₁-C₆-Bindung 0,226 nm beträgt. Die teilweise gebrochene C₄-O-Bindung ist 0,192 nm lang. Beide Angaben werden auch durch Meyer et al. bestätigt [46]. Der sesselförmige Übergangszustand ist um einen Betrag von 6,6 kcal mol⁻¹ stabiler als die Wannensform [34]. Stereoselektivitätsanalysen für die Claisen-Umlagerung von substituierten Molekülen sind im Einklang mit diesen Annahmen [36].

Eine Spin-gekoppelte Form der Valenzbindungstheorie (MP4(SDQ)/6-31G*) kann Aufschluss über die elektronische Struktur des Übergangszustands geben und damit den Reaktionsmechanismus der Claisen-Umlagerung von Allylphenylether insgesamt erhellen, siehe Abb. 1 [37].

Die Spin-gekoppelten Wellenfunktionen deuten auf einen konzertierten, wiewohl nicht vollständig synchronen Verlauf von Bindungsbruch/-bildung [37]. In einem Bereich entlang der Reaktionskoordinate ist die elektronische Struktur des reagierenden Systems ähnlich der von Benzol. Damit ist moderat aromatischer Charakter gegeben, aber dies

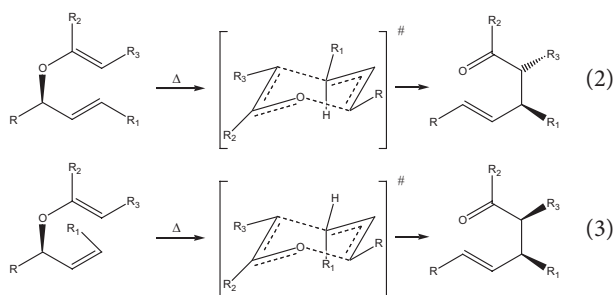
muss nicht zwingend für den Übergangszustand selbst gegeben sein.

Das aus einer Vielzahl von Beobachtungen postulierte Regelwerk für [3,3]-sigmatropische Umlagerungen gibt weiter Einblick. Die Zimmerman-Traxler-Postulate beschreiben folgendes [38]:

- (i) Der Übergangszustand ist ein Sechsatom-Ringsystem.
- (ii) Der Übergangszustand hat sechs Elektronen und hat wie Benzol aromatischen Charakter.
- (iii) Der sesselförmige Übergangszustand wird allgemein gegenüber dem wannenförmigen Übergangszustand favorisiert. Hierfür gibt es aber Ausnahmen.
- (iv) Wenn zwei sesselförmige Übergangszustände konkurrieren, wird der Übergangszustand mit dem sperrigeren Substituent in äquatorialer Position favorisiert.

Chirale Startmaterialien geben anschaulich Aufschluss darüber, ob Claisen-Umlagerungen einer konzertierten Reaktion folgen, weil dann die Chiralität quasi direkt in das Produkt weitergegeben wird und damit der Verlust an optischer Aktivität zum Maß für das Abweichen des Übergangszustand vom aromatischen Zustand wird [38, 39].

Die Claisen-Umlagerung von Crotylpropenylether-Isomeren in der Gasphase bei 160 °C wurde mit dieser Motivation untersucht [39].



Sowohl das *E,E*- und das *Z,Z*-Isomer bedingen ein *syn*-Isomer als Hauptprodukt. Nimmt man einen Sechsring-Übergangszustand an, stehen die Hypothesen der Bildung einer Sesselform für den Übergangszustand und des *syn*-Isomers im Einklang. Indirekt wird dies auch dadurch bestätigt, dass das *E,E*-isomer neunmal schneller als das *Z,Z*-Isomer reagiert.

Anders als für acyclische Substrate kann es bei cyclischen Systemen zu einer Koexistenz von Sessel- und Wannensform im Übergangszustand kommen, wie Bartlett und Ireland am Beispiel von Cyclohexenyl-silylketeneacetal aufzeigten [40, 41].

Diese Darstellungen zeigen, dass elektronisch und quantenmechanisch motivierte Betrachtungen alleine oft nicht hinreichen, um einen Mechanismus letztlich einwandfrei zu bestätigen. Es ist mehr ein Indizienbeweis, der die Möglichkeit von Fehlurteilen einschließt. Hier können

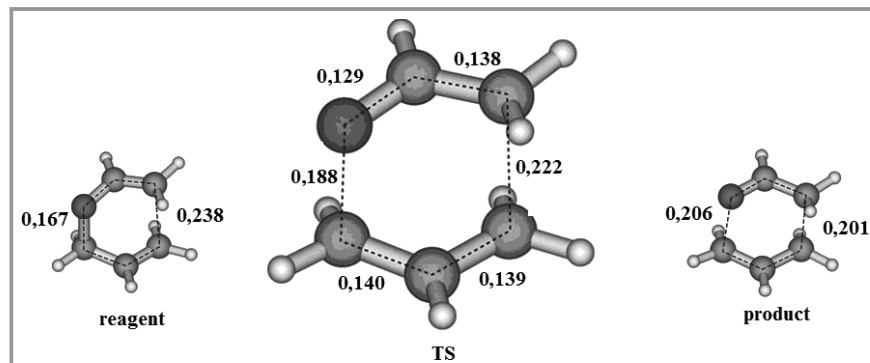


Abbildung 1. Optimierte Geometrie von Allylvinylether – Reaktant, Übergangszustand, Produkt [37]. Bindungslängen in nm. (reproduziert mit Erlaubnis des *Theor. Chem. Acc.*).

nun die modernen Kurzzeit-Spektroskopie-Methoden helfen, wünschenswerterweise mit der Aussagekraft, denen man vor Gericht den DNA-Analysen zugesteht. Ein Spektrogramm der Claisen-Umlagerung von Allylvinyloxy zeigt durch 5-fs-Pulse im sichtbaren Bereich induzierte Schwingungen, s. Abb. 2 [10, 42]. Die Positionen der korrespondierenden molekularen Schwingungen stimmen gut mit den Ramandaten für Allylvinyloxy überein. Die Deformationsschwingung der Methylengruppe und die C–O–C symmetrische Streckschwingung der Ethergruppe verschwinden nach 800 fs Verzögerung. Das bedeutet, dass die C₄–O-Bindung in dem ersten Schritt der Reaktion geschwächt oder gebrochen wird. Eine Verschiebung der C=C-Schwingung legt nahe, dass die C₄–O-Bindung geschwächt wird. Direkt nach der 5-fs-Pulsanregung erscheint die C=C-Streckschwingung der Vinyl- und Allylgruppen bei

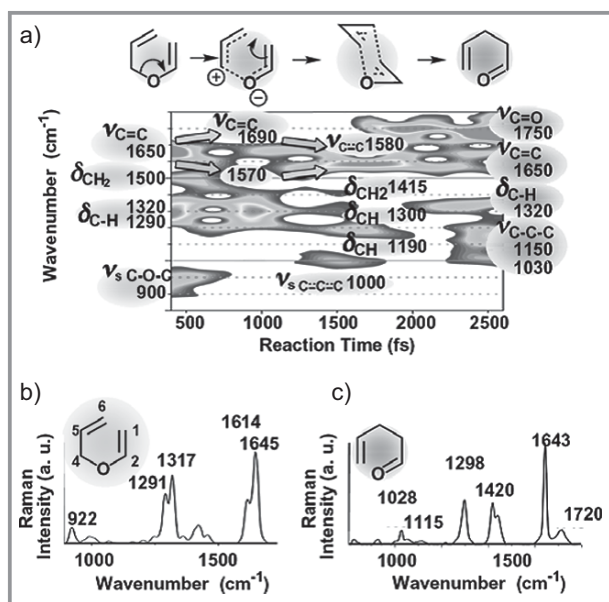


Abbildung 2. Ramanspektrogramm der Claisen-Umlagerung, induziert durch 5-fs-Laserpulse im sichtbaren Bereich (a) und Ramanspektrum von Allylvinyloxy (b) und von Allylacetalddehyd (c) [42]. (reproduziert mit Erlaubnis von *Chem. Lett.*).

1650 cm⁻¹. Die Schwächung der C₄–O-Bindung bewirkt eine Delokalisierung und Lokalisierung der Elektronendichte an den Allyl- und Vinylgruppen. Daher spaltet sich die C=C-Streckschwingung bei 1650 cm⁻¹ in eine rotverschobene Bande bei 1570 cm⁻¹ und in eine blauverschobene Bande bei 1700 cm⁻¹ auf.

Die C₅=C₆-Bindungs-Streckschwingung der Allylgruppe wird von 1570 nach 1580 cm⁻¹ verschoben. Ebenso die C₁=C₂-Bindungsstreckschwingung der Vinylgruppe von 1690 nach 1580 cm⁻¹. Nach einer Periode von

1500 fs, werden die C=C-Bindungen der Allyl- und Vinylgruppe durch Elektronentransfer gleich und bei 1580 cm⁻¹ wird eine Schwingung sichtbar, die auf aromatenähnliche C=C-Bindungen hindeutet. Damit wird deutlich, dass der Übergangszustand eine aromatische Sechsring-Struktur annimmt. Schließlich bricht die C₄–O-Bindung, und die Bildung der C₁–C₆-Bindung schreitet simultan fort, so dass Allylacetalddehyd gebildet wird, wie eine Analyse der Schwingungen nach einer Periode von 2000 fs zeigt.

Die Frequenzen der neu auftauchenden Schwingungen bei 1030, 1150 und 1750 cm⁻¹ stimmen gut mit dem Ramanspektrum von Allylacetalddehyd überein, wie man durch Vergleich der C–C–C symmetrischen Streckschwingung, der C–C–C asymmetrischen Streckschwingung, und der C=O-Streckschwingung belegen kann.

Die Reaktion schreitet nicht mit konstanter Geschwindigkeit entlang der Reaktionskoordinate fort, s. Abb. 3. Das Spektrogramm zeigt, dass die Reaktion in drei Schritten abläuft. Der erste Schritt der Reaktion, die Ausbildung eines *bis*-allyl-ähnlichen Zwischenprodukts, geschieht in 800–1000 fs. In einem zweiten Schritt wird ein aromatenähnliches Sechsring-Intermediat in 300–500 fs gebildet. Der dritte Schritt beschließt die Reaktion in wenigen zehn bis zu wenigen hundert fs.

Diesen Annahmen werden für die aliphatische Claisen-Umlagerung durch sekundäre kinetische Isotopeneffekte (Deuterium) bestätigt [43, 44].

Iwakura et al. [5] machten sehr interessante Beobachtungen durch Anregung der Claisen-Umlagerung im Grundzustand durch 5-fs-Pulse im sichtbaren Bereich. 5-fs-Pulse im sichtbaren Bereich mit einer Bandbreite von 525–725 nm regen die UV-aktiven Aromaten nicht durch Einzel-Photonenabsorption elektronisch an, sondern induzieren stattdessen molekulare Schwingungen durch einen stimulierten Ramanprozess mittels einer Λ -Typ-Wechselwirkung im Grundzustand oder einer V-Typ-Wechselwirkung im angeregten Zustand. Der 5-fs-Puls hat eine Bandbreite von 5200 cm⁻¹ und kann damit hochenergetische Schwingungsbanden anregen, entsprechend einer thermischen Aktivierung von 7500 K. Während die normale thermische Anre-

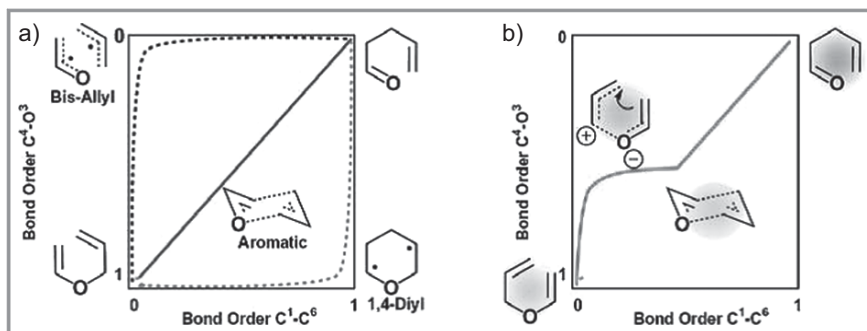
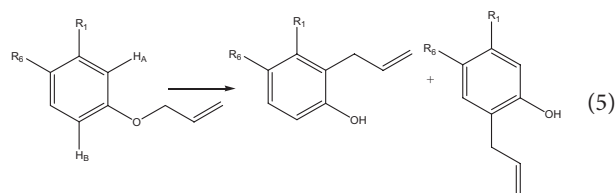
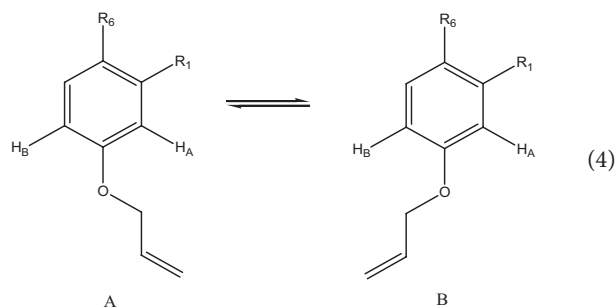


Abbildung 3. Profil des Übergangszustands für die Claisen-Umlagerung [5]: (a) Diagonale synchroner konzertierter Weg über einen aromatenähnlichen Übergangszustand. Linke Kurve: stufenweiser Weg über einen *bis*-allyl-ähnlichen Übergangszustand. Rechte Kurve: stufenweiser Weg über einen 1,4-diyll-ähnlichen Übergangszustand. (b) Teilweise asynchroner Weg [5]. (reproduziert mit Erlaubnis von *Molecules*)

gung aber unselektiv das ganze Molekül anregt, kann die photo-stimulierte Reaktion selektiv bestimmte Banden anregen. Aktivierte Schwingungen weisen dann eine hohe Schwingungsquantenzahl auf, während die anderen Schwingungen bei einer niedrigen Schwingungsquantenzahl äquivalent der Raumtemperatur verbleiben. Diese direkte und gerichtete Anregung von Schwingungen gefolgt von ihrer Relaxation und dem Transfer in andere Schwingungen innerhalb von wenigen hundert fs kann einen bestimmten Reaktionskanal öffnen. Damit wird eine Reaktion im elektronischen Grundzustand möglich [5], was grundverschieden ist von elektronischer Anregung unter Photobestrahlung.

2.2 Die Übergangszustände der Claisen-Umlagerung von Allylarylethern

Ein Kennzeichen der Claisen-Umlagerung der Allylarylether, die aromatische Claisen-Umlagerung, ist die Regioselektivität. Schon kleine Unterschiede in den Übergangszuständen können zu signifikanten Änderungen im Produktspektrum führen. Gozzo et al. [45] haben versucht, dies mit quantenchemischen Methoden auf dem B3LYP/6-31 G(d,p)-Theorielevel aufzuklären. Die Konformere A und B sind die einzigen lokalen Minima auf der Potenzialenergieoberfläche mit einer Energiebarriere von 1,3 kcal mol⁻¹ [31], siehe Gln. (4) und (5).

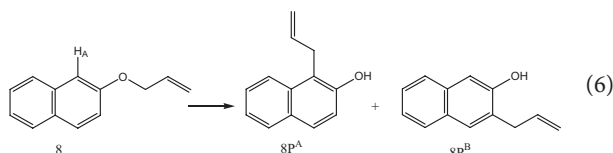


Die Definition der Symbole, die in den Gln. (4) und (5) und in der folgenden Diskussion erwähnt werden, ist in der Tab. 1 gegeben.

Die Autoren untersuchten auch die in Gl. (6) gezeigte Reaktion [45].

Tabelle 1. Definition der Symbole in den Gln. (4) und (5).

Edukt	Produkt A	Produkt B	R ₁	R ₆
1	1P ^A	1P ^B	CH ₃	H
2	2P ^A	2P ^B	CH ₃	Cl
3	3P ^A	3P ^B	OH	H
4	4P ^A	4P ^B	OCH ₃	H
5	5P ^A	5P ^B	NO ₂	H
6	6P ^A	6P ^B	OH	COCH ₃
7	7P ^A	7P ^B	OAc	OAc



Es zeigt sich, dass beide Konformere 1A und 1B beinahe die gleiche Energie haben. Damit zeigt Molekül 1 also keinen konformeren Vorzug. Dagegen sind die Konformere 6A und 8A viel stabiler als 6B (um 0,5 kcal mol⁻¹) und 8B (um 1,5 kcal mol⁻¹). Genau das Gegenteil wird für Konformer 4 gefunden. Hier ist 4B um 0,4 kcal mol⁻¹ stabiler als 4A. Die sich daraus ableitenden Verhältnisse A:B für die Konformere A und B sind in Tab. 2 gezeigt. Die A:B-Verhältnisse werden in der Reihenfolge 1 < 6 < 8 grösser. Die so durch NMR gewonnenen experimentellen Ergebnisse stimmen gut mit den Vorhersagen der B3LYP/6-31G(d,p)-Berechnungen überein.

Tabelle 2. Regioselektivität der aromatischen Claisen-Umlagerung (nach [45]).

Ether	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>
A:B	1:1	9:10	14:10	9:10	18:10	21:10	16:10	110:10
Produkt A :	1:1	6:10	12:10	7:10	18:10	14:10	14:10	10:0
Produkt B								

Abb. 4 zeigt die optimierte Struktur des Übergangszustands für die Claisen-Umlagerung von 1A. Es zeigt sich, dass die Aktivierungsenergien der Übergangszustände für 1A und 1B um 33,7 kcal mol⁻¹ gegeneinander verschoben sind. Beide sind den jeweiligen Ausgangszuständen 1A oder 1B ähnlich, da ihre Energien nur jeweils um +9,6 und +8,6 kcal mol⁻¹ über denen der Edukte liegen.

Wie am Beispiel der aliphatischen Claisen-Umlagerung aufgezeigt, wurde auch der Mechanismus der aromatischen Variante durch Femtosekunden-Spektroskopie analysiert [10, 46]. Iwakura et al. analysierten die zeitaufgelösten Veränderungen der Schwingungen und studierten so das Reaktionsschema, s. Abb. 5 [46].

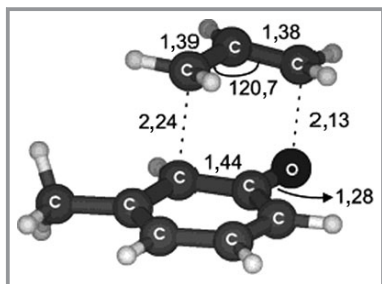


Abbildung 4. B3LYP/6-31G(d,p)-optimierte Geometrie des Übergangszustands für die aromatische Claisen-Umlagerung von Allyl-2-Methylphenylether [54]. (reproduziert mit Erlaubnis der American Chemical Society).

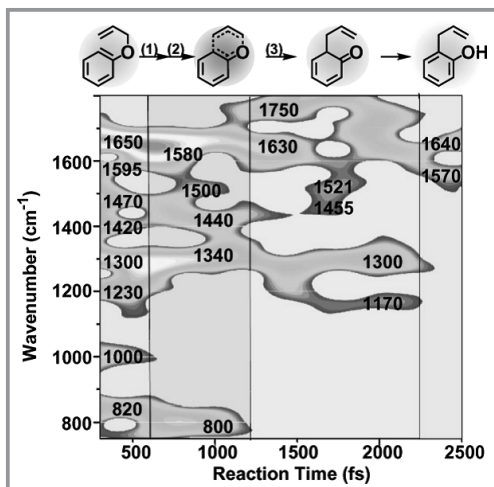


Abbildung 5. Veränderungen in den Schwingungsspektren, mittels derer auf die Reaktionsintermediate in der aromatischen Claisen-Umlagerung von Allylphenylether geschlossen wird [46] (reproduziert mit Erlaubnis von Elsevier).

Für eine detaillierte Diskussion wird auf die eingangs erwähnten englischsprachigen Übersichtsbeiträge verwiesen. Es zeigt sich, im Wesentlichen, dass die aromatische Clai-

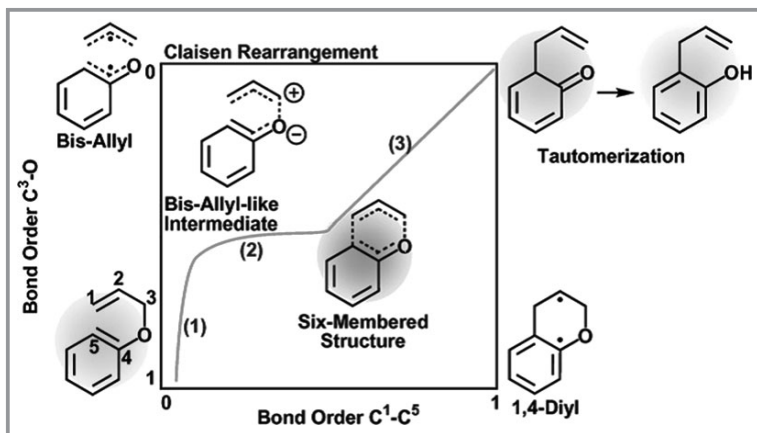


Abbildung 6. Profil des Übergangszustands, bestimmt aus der Zeitabhängigkeit der Schwingungsspektren [46] (reproduziert mit Erlaubnis von Elsevier).

sen-Umlagerung dem Reaktionsschema für die aliphatische Umlagerung folgt (Abb. 6), das in diesem Beitrag diskutiert wurde. Gleichwohl gibt es hier unterschiedliche Meinungen über Details. Es zeigt sich zudem, im Einklang mit den Erwartungen, dass die Aktivierungsenergie der aromatischen Claisen-Umlagerung niedriger liegt als die der aliphatischen [47 – 49].

2.3 Die Übergangszustände der Photo-Claisen-Umlagerung von Allylarylether

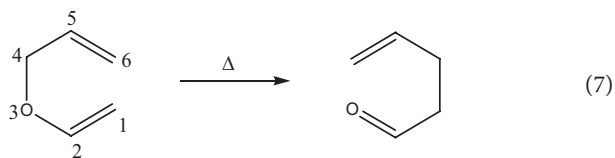
Dies ist in dem schon erwähnten englischsprachigen Übersichtsbeitrag im Detail erwähnt und für diese kleiner gehaltene Betrachtung nicht so relevant. Relevante Literatur findet sich in [50 – 52].

3 Wichtige Einflussgrößen für die Claisen-Umlagerung – im Rühr- und im Durchflussbetrieb

Verschiedene Möglichkeiten sind bekannt, um die Claisen-Umlagerung zu beeinflussen [53]. Schlüssel ist jeweils eine Stabilisierung oder Destabilisierung des Übergangszustands.

3.1 Substituenten-Effekte

Castro [1] hat eine Zusammenstellung der Literatur gegeben, die den Substituentenfluss auf die Claisen-Umlagerung von AVE beschreibt.



Eine reaktionsbeschleunigende Wirkung haben elektronegebende Gruppen wie O, -NH₂, -F, -CH₃ in Position 1 oder -OSi(CH₃)₃, -CH₃, -F in Position 2 oder -CH₃, -OCH₃ in den Positionen 4 oder 6. Im Fall von elektroneziehenden Gruppen wie -CN, -CO₂⁻, -CO₂CH₃, -CF₃ in Position 2 oder -CN, -CF₃ in Position 4 oder -CN in Position 5 wird der gleiche Effekt erreicht [1]. Andererseits beobachtet man eine Reaktionsverlangsamung, wenn elektronegebende Gruppen wie -CH₃, -OCH₃ sich in den Positionen 5 oder elektroneziehende Gruppen wie -CN, -CO₂CF₃ sich in Position 1 oder wie die -CN Gruppe sich in Position 6 befinden.

White und Wolfarth [54] haben die Reaktionsraten von vier Allyl-*p*-X-phenylethern in drei Lösungsmitteln miteinander verglichen. Die Raten wurden mit der Hammett-Gleichung und

den σ^+ -Werten korreliert. Es wurde gezeigt, dass elektronengebende Gruppen und polare Lösungsmittel die Reaktion beschleunigen können. Allerdings waren die ρ -Werte in den verschiedenen Lösungsmitteln negativ und niedrig, lediglich von $-0,5$ bis $-0,7$. Das bedeutet, dass die Substituenten und Lösungsmittel generell einen eher geringen Einfluss auf die chemische Reaktivität von *ortho*-Claisen-Reaktionen haben.

Gajewski [55] schlägt vor, dass die Struktur des Übergangszustands die Eigenschaften des Substrats oder Produkts einnimmt, abhängig von der Exothermizität der Reaktion. Je nachdem wie der Substituent den Übergangszustand stabilisiert, hat er assoziativen oder dissoziativen Charakter.

Um den Einfluss einer Substitution in der *para*-Position für die Claisen-Umlagerung von APE zu bestimmen, wurden kinetische und thermodynamische Parameter von substituierten Allylarylethern auf dem B3LYP/6-311G**-Level berechnet [56]. Die erhaltenen Resultate sind in der Tab. 3 aufgeführt [57].

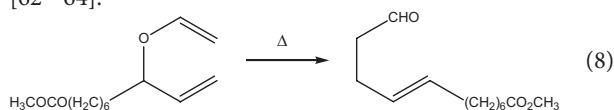
Die berechneten Aktivierungsenergien für die Umlagerung und die folgenden Protonenshiftreaktionen sind 33,33 und 52,16 kcal mol⁻¹. Negative Werte für die Aktivierungsentropie bestätigen die Existenz eines konzertierten Mechanismus. Ein Hammett ρ -Wert von $-1,34$ wird für den ersten Schritt gefunden. Dies deutet daraufhin, dass elektronenliefernde Gruppen die Reaktionsgeschwindigkeit hier leicht erhöhen. Für den Protonenshift wird ein positiver Hammett ρ -Wert von 2,51 gefunden. Also gilt hier das Gegenteil, elektronenziehende Gruppen beschleunigen die Reaktion.

3.2 Lösungsmittel-Effekte

Lösungsmittel haben auf jede Reaktion einen elementaren Einfluss, sowohl auf den Mechanismus als auch auf die

Kinetik [58, 59]. Eine gute Übersicht über die Lösungsmittelleffekte in der Claisen-Umlagerung wurde durch Gajewski gegeben [59]. Eine entsprechende umfangreiche Diskussion wurde auch Schmid gegeben [60].

Hughes und Ingold [61] sind nach bestem Wissensstand die ersten gewesen, die eine hinreichende qualitative Erklärung der Lösungsmittelleffekte auf die Reaktivität gegeben haben. Diese fußt auf dem Konzept der Solvation des aktivierten Komplexes. Damit wird die relative Stabilisierung des Übergangszustands im Vergleich zum Ausgangszustand (Reaktant) relevant [59]. In protischen (alkoholischen) Lösungsmitteln sind bspw. 2- und 4-Allylphenol die Produkte der Photo-Claisen-Umlagerung und 3-Allylphenol wird nur in kleiner Menge gebildet [62]. Allerdings ist das in aromatischen Kohlenwasserstoffen genau umgekehrt. Cyclohexan-3-allylphenol wird in erheblicher Menge gebildet. Mehr noch als für die Produktsteuerung sind Lösungsmittel für die Kinetik wichtig. Hughes und Ingold haben gefunden, dass ein Anstieg in der Polarität einen Anstieg der Reaktionsrate bewirkt, wenn der Übergangszustand polarer als sein Ausgangszustand ist. Ist er aber weniger polar, dann wird die Reaktion langsamer. Es zeigt sich, dass polare Lösungsmittel allgemein die Claisen-Umlagerung aktivieren [62 – 64].



Für oben gezeigte Umlagerung (75 °C) wird eine neunfache Reaktionsbeschleunigung für Di-*n*-butylether und eine ca. tausendfache Beschleunigung für Wasser im Vergleich zur Gasphase gefunden. Daraus kann eine Erniedrigung der Aktivierungsbarriere um 1,5 und 4,7 kcal mol⁻¹ berechnet werden [64]. Der Einfluss des ionischen Charakters bei polaren Lösungsmitteln ist in [62] wiedergegeben. Für die

Tabelle 3. Thermische Gibbsche freie Energien (ΔG°), thermische Enthalpien (ΔH°), Entropien (ΔS°), Aktivierungsenergien (E_a), thermische Gibbsche freie Energien für den Übergangszustand (ΔG^\ddagger), Entropie für den Übergangszustand (ΔS^\ddagger), und pre-exponentieller Faktor (A) berechnet auf dem B3LYP/6-311G**-Level für die Claisen-Umlagerung von Allylphenylethern mit einem Substituent der *para*-Position [56].

Substituent	ΔG° [kcal mol ⁻¹]	ΔH° [kcal mol ⁻¹]	ΔS° [cal mol ⁻¹ K ⁻¹]	E_a [kcal mol ⁻¹]	ΔG^\ddagger [kcal mol ⁻¹]	ΔS^\ddagger [cal mol ⁻¹ K ⁻¹]	logA
H	10,93	11,39	1,55	34,03	34,80	-4,57	12,23
NO ₂	13,51	14,16	2,19	34,64	35,28	-4,13	12,32
CN	13,46	14,01	1,86	34,54	35,08	-3,82	12,39
CHO	11,89	12,45	1,88	34,16	34,80	-4,13	12,32
F	10,96	11,43	1,60	33,58	34,35	-4,55	12,23
Cl	11,46	11,96	1,67	33,86	34,53	-4,23	12,30
NH ₂	9,96	10,30	1,16	32,28	33,01	-4,45	12,25
NHCH ₃	8,78	9,10	1,08	31,46	32,07	-4,04	12,34
OH	9,61	9,94	1,11	32,57	33,43	-4,85	12,17
OCH ₃	8,57	8,91	1,14	32,08	32,88	-4,67	12,21
CH ₃	10,74	10,35	-1,32	33,43	34,90	-6,90	11,72

ortho-Claisen-Umlagerung wird eine hundertfache Beschleunigung gefunden, wenn man das am wenigsten polare Lösungsmittel (Tetradekan) mit dem am meisten polaren (*p*-Chlorphenol) vergleicht, s. Tab. 4 [65].

Tabelle 4. Lösungsmiteleinfluss auf die Claisen-Umlagerung [66].

Lösungsmittel	$k \times 10^{-5} \text{ [s}^{-1}\text{]}$
CF ₃ CH ₂ OH	4,7
50 % H ₂ O-MeOH	3,6
25 % H ₂ O-MeOH	1,4
MeOH	0,72
25 % H ₂ O-DMSO	0,82
10 % H ₂ O-DMSO	0,50
C ₂ H ₅ OH	0,51
<i>i</i> -PrOH	0,42
MeCN	0,25
CH ₃ COCH ₃	0,18
Benzene	0,17
Cyclohexane	0,084

Nicht nur die Polarität kann beschleunigen. Auch Wasserstoffbrücken können die Claisen-Umlagerung maßgeblich aktivieren [66–68]. Dies ist ein wesentlicher Beitrag der Beschleunigung durch polar protische Lösungsmittel [67]. Jorgensen hat mittels quantenmechanischen Methoden ein Modell entwickelt, um die Beschleunigung der Claisen-Umlagerung durch Wasserstoffbrücken zwischen zwei Wassermolekülen und dem Kernheteroatom von Allylphenylether in seinem Übergangszustand zu erklären. Rawal bringt dies auf den Punkt [68], wenn er feststellt, dass die „Wasserstoffbrückenbindung von einem einfachen chiralen Alkohol zu einer Carbonylverbindung das erreicht, was zuvor als Gebiet der Enzyme, katalytischer Antikörper und metallbasierter Lewis-Säuren angesehen wurde. Diese Studien zeigen das breite Potenzial für Wasserstoffbrücken-Katalyse in asymmetrischer Synthese.“ (übersetzt aus dem Englischen).

Wasser ist natürlich das beste Lösungsmittel, um Wasserstoffbrücken einzusetzen [69]. Die nicht-enzymatische Umlagerung von Chorismat zu Prephenat geschieht in Wasser 100-mal schneller als in Methanol [70]. Man erklärt diese und die anderen Beschleunigungen durch hydrophobe Effekte und die schon erwähnte Wasserstoffbrücke von Wasser zum Übergangszustand [59].

Noch tieferen Einblick geben Monte-Carlo-Berechnungen und die Freie-Energie-Perturbationstheorie [71]. Die Wassermoleküle lagern sich an der Öl/Wassergrenzfläche an und stabilisieren so den polaren Übergangszustand. Die Position und die Orientierung der aromatischen Ether an der Grenzfläche sind essentielle Faktoren für die Lösungs-

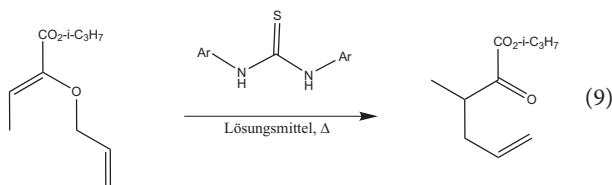
mittelwirkung entlang des Reaktionswegs. Computerberechnete Energiepaar- und radiale Verteilungsfunktionen für das gelöste Molekül und das Lösungsmittel zeigen, dass der hydrophobe Substituent des gelösten Moleküls eine größere polare Lösungsumgebung möglich macht als der hydrophile Substituent. Der reaktive Sauerstoff wendet sich damit zur Wassergrenzfläche. Hydrophobe Effekte haben mit weniger als 0,5 kcal mol⁻¹ keinen substantiellen Beitrag zur Erniedrigung der freien Energieaktivierungsbarriere. Die Polarisierbarkeit des Lösungsmittels durch das polarisierbare Kraftfeld hat ebenso praktisch keine Bedeutung für die Reaktionsbeschleunigung. Als sogenannte *on-water*-Umgebung bezeichnet man den Fall, wenn Reaktanten nicht wasserlöslich sind. Diese ist verantwortlich für die Reaktionsratenbeschleunigung und auch für die höhere Ausbeute im Vergleich zu organischen Lösungsmitteln [71].

3.3 Katalytische Effekte

Ein entscheidender Nachteil der Claisen-Umlagerung ist die hohe Temperatur, die man braucht, um die Reaktion zu aktivieren. Hier kann ein Katalysator abhelfen und eine Übersicht informiert über die Katalyse der Claisen-Umlagerung [6]. Zur Anwendung kamen ganz verschiedene Katalysatoren wie Übergangsmetallkomplexe, Lewis-Säuren, Brønsted-Säuren, Basen und selbst Wasser im überkritischen Zustand [6].

Maruoka et al. [72,73] konnten nachweisen, dass die Reaktionsraten für Allylvinylotherverbindungen in der Gegenwart von Aluminium-Komplexen erhöht werden. Auch ein Katalysator basierend auf Kupfer(II)-Komplexen fand Anwendung [74] ebenso wie ein Palladiummetallkatalysator [75,76]. Die letztgenannte Reaktion verläuft über einen wannenartigen Übergangszustand, da das Palladiumatom zu beiden Olefingruppen koordiniert. Es wurde hier und für viele andere metallbasierte Katalysatoren gefunden, dass sie die Claisen-Umlagerung beschleunigen.

Jorgensen [63] hat mit quantenmechanischen Methoden ein Modell entwickelt, dass die wassergestützte Beschleunigung durch Wasserstoffbrücken erklärt. Entscheidend hierfür ist die Wechselwirkung zwischen zwei Wassermolekülen und dem Kernheteroatom des Claisen-Edukts Allylvinylother. Die Hypothese einer solchen dualen Wechselwirkung, wird dadurch bestätigt, dass Harnstoffe und Thioharnstoffe auch (moderate) Reaktionsbeschleunigung induzieren, wenn sie stöchiometrisch oder überstöchiometrisch eingesetzt werden [77].



wobei Ar = 2,5-(CF₃)₂C₆H₃.

Severance und Jorgensen [63] haben die Claisen-Umlagerung in Gegenwart von Thioharnstoff auf der Basis einer DFT-Berechnung untersucht. In der Tat konnte eine gewisse Reaktionsbeschleunigung nachgewiesen werden, siehe Tab. 5.

Tabelle 5. Thioharnstoff-Beschleunigung der Claisen-Umlagerung [63].

Lösungsmittel	Thioharnstoff Konzentration [Mol.-%]	T [°C]	Zeit	Umsatz [%]
CHCl ₃	–	25	5 d	10
CHCl ₃	20	25	5 d	17
CHCl ₃	20	45	6 h	15
CF ₃ CH ₂ OH	–	25	5 d	41
CF ₃ CH ₂ OH	20	25	5 d	44
CF ₃ CH ₂ OH	–	45	6 h	41
CF ₃ CH ₂ OH	20	45	6 h	44
1,2-Dichloroethan	–	25	5 h	7
1,2-Dichloroethan	20	25	5 h	14

Die Übergangsstrukturen wurden mit quantenchemischen Methoden berechnet, s. Abb. 7 [63].

Einen stärkeren katalytischen Effekt wurde für andere Komplexe gefunden. Das *N,N'*-Diphenylguanidinium-Kation zusammen mit seinem nicht-koordinierten BArF⁻-Gegenion hat sich als effektiver Katalysator für die Claisen-Umlagerung von substituierten Allylvinylothern erwiesen [77].

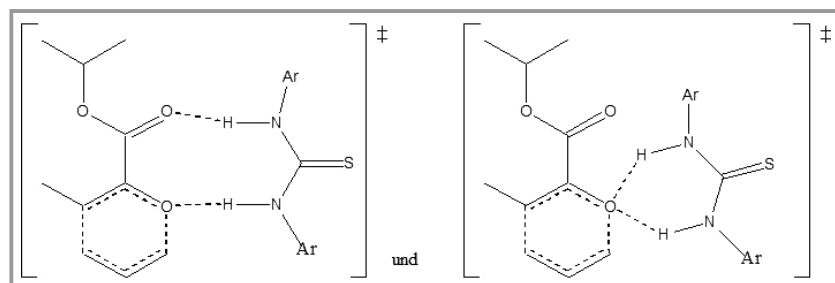
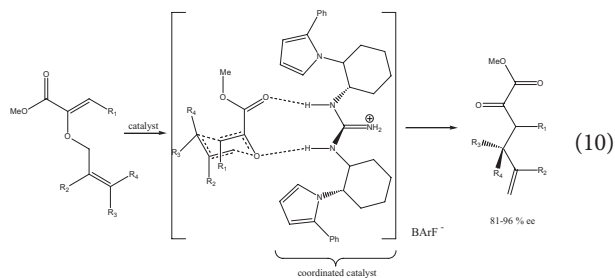


Abbildung 7. Berechnete Geometrien des Thioharnstoff-Übergangszustands-Komplexes der Claisen-Umlagerung [63].

Die so geformten quaternären Stereozentren induzieren eine exzellente Diastereoselektivität und Enantioselektivität.

Die Umlagerung von *ortho*-Allyl- α -ketoestern geschieht ebenso mit hoher Enantioselektivität, wenn chirale Arylpyrrol-substituierte Guanidinium-Ionen verwendet werden. Dies belegen sowohl experimentelle als auch computer-gestützte Berechnungen [78]. Dies wird durch die Stabilisierung der sich entwickelten negativen Ladung im Oxallylfragment des Übergangszustands durch Wasserstoffbrückenbindung erreicht. Zudem gibt es eine zweite stabilisierende Wechselwirkung zwischen dem π -System des aromatischen Substituenten des Katalysators und dem kationischen Allylfragment. Dies ist im Einklang mit der Beobachtung, dass die Enantioselektivität einer Serie verschieden substituierter Arylpyrrolderivative so variiert, wie sich die π -Systeme dabei verändern.

Komplexierende und chelatisierende Agentien formen anisotrope Reaktionsumgebungen (Mikrokavitäten) in Lösungsmitteln und können daher das Produktspektrum beträchtlich verändern. Die Photo-Claisen-Umlagerung von Allylphenylether in wässrigen Lösungen mit β -Cyclodextrin führt zu *para*- und *ortho*-Allylphenol und Phenol [130].

Wenn Allylphenylether einen Komplex mit β -Cyclodextrin bildet, ergibt sich ein anderes Produktspektrum. Das *ortho*-Produkt wird mehr gebildet, die Ausbeute an *para*-Produkt bleibt gleich und es wird weniger Phenol gefunden.

Das Lösungsmittel kann die Selektivität solcher Mikrokavitäten beeinflussen. In Gegenwart von Zeolith NaY ist das *ortho:para*-Verhältnis der photochemischen Claisen-Umlagerung unterschiedlich für nicht-polare (Hexan) und polare (Methanol) Lösungsmittel. Das *ortho*-Isomer wird aber jeweils mehr als das *para*-Isomer gebildet.

3.4 Temperatur-Effekte

Die Aktivierungsenergien der Mehrzahl der klassischen Claisen-Umlagerungen liegen im Bereich von 27,0 – 32,0 kcal mol⁻¹ [65, 69–72]. Einige Werte sind in den Tabs. 3 und 6 gegeben. Die Aktivierungsenergie der klassischen Claisen-Umlagerung von Allylphenylether wurde mit der B3LYP/6-311+G**-Methode auf 35 kcal mol⁻¹ berechnet. Dies stimmt gut mit früheren Reporten hierzu überein [79, 80]. Die Werte der Aktivierungsenergien verdeutlichen,

dass hohe Temperaturen von bis zu 300 °C unabdingbar sind, um einen vollständigen Umsatz zu erreichen.

Reaktion bei hohen Temperaturen ist wohl die einfachste von allen genannten Maßnahmen zur Reaktionsbeschleunigung im Sinne des theoretischen Verständnis und der Auswahl geeigneter Bedingungen und weithin die wirksamste. Allerdings ist es mit traditioneller Rührbetriebstechnik nicht einfach, bei 250 °C zu arbeiten. Zudem können die langen

Tabelle 6. Aktivierungsenergien der Claisen-Umlagerung [79, 80].

Ether	Aktivierungsenergie E_a [kcal mol ⁻¹]	Pre-exponentieller Faktor A [s ⁻¹]	Gibbs' freie Energie $\Delta G^\ddagger_{453.15K}$ [kcal mol ⁻¹]	Literatur
Allylvinylother	30,6	$5 \cdot 10^{11}$	33,3	[31]
Allylisopropenyl ether	29,3	$5,4 \cdot 10^{11}$	$31,9 \pm 0,3$	[47]
1-Methylallyl-vinylother	27,87	$1,0 \cdot 10^{11,32 \pm 0,03}$	$31,0 \pm 0,1$	[48]
2-Methylallyl-vinylother	$29,10 \pm 0,17$	$1,0 \cdot 10^{11,12 \pm 0,2}$	$32,9 \pm 0,2$	[49]
Allylphenylether	31,6	–	–	[50]

Prozesszeiten der Rührbetriebstechnik die Selektivität durch thermisch induzierte Folgereaktionen erniedrigen.

3.5 Druckeffekte

Ein anderer, allgemein für die Reaktionsbeschleunigung relevanter physikalischer Parameter ist der Druck und auch hierzu gibt es entsprechende Untersuchungen für die Claisen-Umlagerung [81–83]. Der Druck hat vielfältige Auswirkungen, was seine Anwendbarkeit schwieriger macht. Die mechanistisch gesehen wichtigste ist, dass Druck Reaktionen beschleunigt, wenn sie eine Erniedrigung im Volumen des Übergangszustands, das sogenannte Aktivierungsvolumen, aufweisen, d. h. wenn dieser sterisch gespannt ist.

Der Zusammenhang zwischen diesen Größen stellt sich wie folgt dar [83, 84]

$$RT \left(\frac{\delta \ln k}{\delta P} \right)_T = -\Delta V^\ddagger \quad (11)$$

k ist die Reaktionskonstante, P der Druck, R die Boltzmann-Konstante, T die Temperatur, und ΔV^\ddagger das Aktivierungsvolumen.

Claisen-Umlagerungen weisen negative Aktivierungsvolumina im Bereich von -13 bis $-6 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$ auf [83]. Grund ist der ringförmige Übergangszustand, in dem die betroffenen Gruppen näher zusammenrücken als im Ausgangszustand (Edukt) [83]. ΔV^\ddagger beträgt für Allylvinylother und Allyl-*para*-kresoether in nicht-polaren Lösungsmitteln $-18 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$; $-15 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$ für Allyl-*meta*-methoxyphenylether im Alkohol/Wassergemisch.

4 Lehren für den Durchflussbetrieb (Flow Chemistry) – Einflussgrößen

4.1 Jenseits der Rührtechnik – Durchfluss kann Türen öffnen

Die Mikroreaktionstechnik und Durchflusschemie etablierten sich im Labor und erste industrielle Anwendungen sind auch bekannt [85–113], auch die Claisen-Umlagerung wur-

de untersucht [114–117]. Neue Prozessfenster erweitern die synthetischen Möglichkeiten und die Toolbox des Chemikers [118–121]. Chemische Intensivierung, im vorgenannten Sinn, komplementiert so die durch die Hardware garantierte Transportintensivierung.

Viele Übersichtsartikel geben umfassende Informationen zur Mikroreaktionstechnik und Flow Chemistry, s. z. B. [122–125].

Diese geben auch Informationen über das verfahrensschemische und chemische Potenzial der Technik und Anwendungsbeispiele. Dies soll hier nicht im Einzelnen wiederholt werden; es sei hier auch auf die eingangs schon erwähnten zwei Übersichtsartikel verwiesen, die sich noch ausführlicher dem Thema Claisen-Umlagerung im Durchfluss annehmen. Stattdessen wird im Folgenden direkt die für die Claisen-Umlagerung relevanten Einflussgrößen im Rührbetrieb und Durchfluss besprochen. Exemplarisch an Reaktionsbeispielen soll das Potenzial dieser Größen aufgezeigt werden, aber auch auf die gewissen Unterschiede zwischen einer Einflussnahme im Rühr- und Durchflussbetrieb hingewiesen werden.

4.2 Substituenten-Effekte

Die Ausbeute von 2-Allyl-4-chlorphenol im Durchflussbetrieb steigt mit zunehmender Verweilzeit und erreicht 37 % bei 30 min und 200 °C [116]. Mit konventionellem Rührbetrieb wird dagegen nur eine Ausbeute von 14 % erreicht. Die Ausbeuten anderer *para*-substituierter Phenylallylether verdeutlichen den Einfluss der Substituenten (s. Tab. 7).

Es zeigt sich, dass schon kleine Temperaturerhöhungen einen merklichen Effekt auf die Ausbeute haben. Die Ausbeuten im Mikroreaktor sind jeweils höher als die, die unter Rührbedingungen erreicht werden.

4.3 Katalytische Effekte

Obwohl katalytische Effekte umfangreich in der Literatur mit konventioneller Technik beschrieben sind, finden sich bisher kaum vergleichbare Berichte in der entsprechenden Mikroreaktorliteratur. Vielleicht liegt dies an der ohnehin großen Aktivierung hier, in der ein Katalysator mitunter sogar eine eher negative Wirkung haben mag. Jedenfalls deuten bisher nicht veröffentlichte eigene Messungen darauf hin, wie nachfolgend beschrieben.

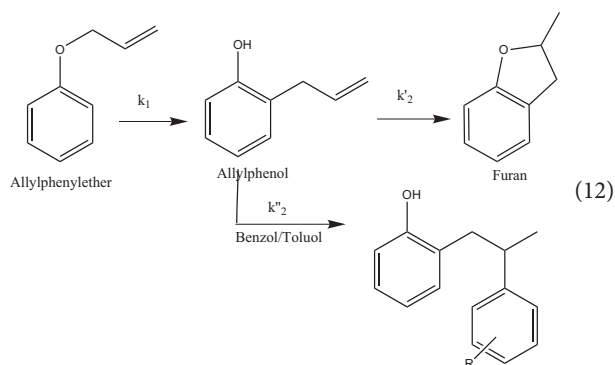
Es ist bekannt, dass eine Beschleunigung durch Katalysatoren auch das Produkt selbst weiter umsetzen kann, so dass Folgeprodukte entstehen. Man schießt sprichwörtlich über das Ziel hinaus. So wurde im Rührbetrieb gefunden,

Tabelle 7. Claisen-Umlagerung verschiedener *para*-substituierter Phenylallyl ether, um den Substituenteneinfluss im Rührbetrieb- und Mikroreaktormodus aufzuzeigen [116].

Substrat	Verweilzeit [min]	T [°C]	Ausbeute [%]	
			Mikroreaktor	konventionell ^{a)}
<i>p</i> -Chlorophenylallyl ether	24	220	82	78
	36	220	83	–
<i>p</i> -Methylphenylallyl ether	24	200	69	34
	36	200	73	–
<i>p</i> - <i>t</i> -Butylphenylallyl ether	24	225	94	83
	36	225	97	–
<i>p</i> -Methoxyphenylallyl ether	20	220	100	80
	24	220	100	–
<i>p</i> -Phenylphenylallyl ether	24	230	77	–
	24	240	90	71
<i>p</i> -Cyanophenylallyl ether	24	235	80	–
	24	245	93	69

a) – Rührbetrieb unter Rückfluss bei gleicher Temperatur wie der Mikroreaktor und bei einer Reaktionszeit von 3 Stunden.

dass das primäre Claisen-Produkt Allylphenol, ausgehend von Allylphenylether, zu Furan durch Cyclisierung weiter reagieren kann. Auch wird eine Reaktion zu anderen Folgeprodukten gefunden, die durch Addition eines Phenylrings aus der Zersetzung des Claisenedukts zur Doppelbindung entstehen [126], s. a. [127].



Die kinetischen Konstanten für diese drei Reaktionen wurden in Toluol und Trichloroethylen gemessen (s. Tab. 8) [126]. Für Toluol ändern sie sich sehr stark mit der Temperatur, was erneut den schon erwähnten starken Bedarf für Aktivierung für die Claisen-Umlagerung belegt. Allerdings wird auch die Allylphenolbildung stark beschleunigt; sogar über-

Tabelle 8. Vergleich von Aktivierungsenergien und kinetischen Konstanten (k) für die Claisen-Umlagerung von Phenylallyl ether zu Allylphenol in zwei verschiedenen Lösungsmitteln und für verschiedene Temperaturen; TCE: Trichloroethylen [126].

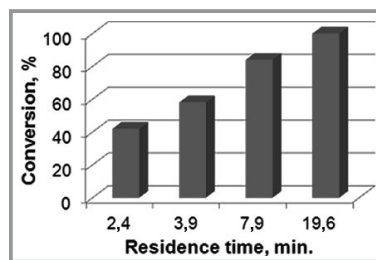
Lösungsmittel	Aktivierungsenergie [kcal mol ⁻¹]			Kinetische Konstanten					
	k_1	k_2	k_2'	70 °C		90 °C		110 °C	
				k_1	k_2	k_1	k_2	k_1	k_2
Toluol	30	12,9	20,8	0,11	0,08	5,65	0,37	11,43	0,94
TCE	18,2	14,1	–	0,19	0,24	0,74	0,33	3,69	0,89

proportional, so dass das Nebenprodukt relativ mehr gebildet wird. Im Fall von Trichloroethylen ist es genau anders herum, so dass man das Lösungsmittel nehmen kann, um das Verhältnis von Produkt zu Folgeprodukt zu steuern.

Im Durchflussbetrieb bei Temperaturen, die über denen des Rührbetriebs liegen, wird dagegen kaum eine Cyclisierung oder andere Nebenreaktion gefunden [114]. Anscheinend erlaubt das Einstellen kurzer Verweilzeit die Bildung der Folgeprodukte zu reduzieren, indem man bei dem besten Betriebspunkt für die Produktausbeute die Reaktion abstoppt.

Ein Katalysator kann das alles verändern. Allylphenylether in Ethanol wurde in einer Kapillare (ID: 500 μ m; Länge: 10 m) bei einer Temperatur von 240 °C und einem Druck von 125 bar umgesetzt. Die Reaktion wurde durch BF₃ als Lewis-Säure katalysiert [128].

Eine deutliche Aktivierung ist sichtbar, wenn die Temperatur ansteigt, so dass 60 % und 100 % Umsatz in weniger als 4 und 20 min erreicht werden, s. Abb. 8 [127]. Allerdings zeigte sich auch, dass Furan das Hauptprodukt war und praktisch kein Allylphenol gebildet wurde. Auch eine Variation des Lösungsmittels zu Butanol, Benzonitril oder Acetonitril hat dies nicht verändert.

**Abbildung 8.** Umsatz für verschiedene Verweilzeiten für die Claisen-Umlagerung von Phenylallyl ether zu Allylphenol im Durchfluss bei 240 °C/125 bar mit BF₃ als Lewis-Katalysator (10 % in Ethanol) [128].

Das Ergebnis einer Hochtemperaturprozessierung im Durchfluss mit oder ohne Katalysator kann also zu fundamental anderen Produkten führen.

4.4 Lösungsmittel-Effekte

Aufgrund ihrer kleinen Volumina brauchen Mikroreaktoren, anders als Rührkolben, nicht zwingend ein Lösungsmittel, um das Reaktionsvolumen dem des Prozessapparats anzupassen. Auch der Zwang einer Verdünnung aus Gründen der Reduzierung der Wärmebildung bei stark exothermen Reaktionen entfällt. Deshalb ist lösungsmittelfreier Betrieb nicht selten und allgemein geht der Trend zu hohen Konzentrationen. Häufig wird auch die Kombination mit Lösungsmitteln mit maßgeschneiderten Eigenschaften gesucht wie ionische Flüssigkeiten, superkritische Fluide oder fluorierten Lösungsmitteln. Ein weiterer Vorteil von Mikroreaktoren ist, dass Lösungsmittel nicht mehr nach ihrem Siedepunkt selektiert werden müssen und damit ein eher kleines Betriebsfenster haben, sondern praktisch bei jeder Temperatur im überhitzten Betrieb eingesetzt werden können. Niedrig siedende Lösungsmittel können so Hochsieder ersetzen, die oft auch toxisch sind [114].

Die Claisen-Umlagerung von Allylphenylether zu *ortho*-Allylphenol wurde in superkritischem Wasser untersucht [115]. In der lösungsmittelfreien konventionellen Methode wurde eine Ausbeute von 85 % bei 220 °C, Normaldruck und einer Reaktionszeit von 6 h erreicht. Unter superkritischen Bedingungen im Rührbetrieb wird die Reaktionszeit deutlich auf 10 min bei 240 °C und 3.4 MPa verkürzt bei einer Ausbeute von 84 %. Auch im Mikroreaktor kann so eine deutliche Steigerung erreicht werden, wie Tab. 9 zeigt [115].

Maßgeschneiderte Lösungsmittel, wie eben auch Wasser, gelten als umweltfreundlich und sind wichtige Elemente grüner organischer Synthesen [115].

Eine umfassende Untersuchung geeigneter Prozessfenster für die Claisen- und Johnson-Claisen-Umlagerung umfasste neben hoher Temperatur und hohem Druck eben auch Lösungsmittelleffekte und den Einfluss hoher Konzentration [114]. Mit hoher Temperatur konnte in allen Experimenten eine hinreichende Beschleunigung erreicht werden. Auch für die Johnson-Claisen-Umlagerung von Zimtalkohol kann eine deutliche Reaktionsbeschleunigung mit gleichen Mit-

teln erreicht. Quantitative Ausbeuten werden bei 200 °C und bei 100 bar erreicht.

1-Butanol ist das beste von 6 untersuchten Lösungsmitteln für die Claisen-Umlagerung im Durchflussbetrieb (Abb. 9). Selbst kleine Unterschiede in nur wenig voneinander verschiedenen Lösungsmitteln konnten nachgewiesen werden, wie z. B. für die Isomere 1- und 2-Propanol. Letztlich wurde aber gefunden, dass im lösungsmittelfreien Betrieb die besten Ergebnisse erzielt wurden, nämlich hohe Ausbeuten bei 280 °C und 100 bar. Es zeigt sich, dass auch der Druck selbst eine Intensivierung erzielen kann, wenn man die Temperatur konstant hält [125]. Es muss allerdings hinterfragt werden, ob ein direkter Effekt vorliegt oder nicht vielmehr thermische Ausdehnung und druckbasierte Volumenkompression, zumindest teilweise, verantwortlich sind. Beide Phänomene verändern nämlich die Verweilzeit.

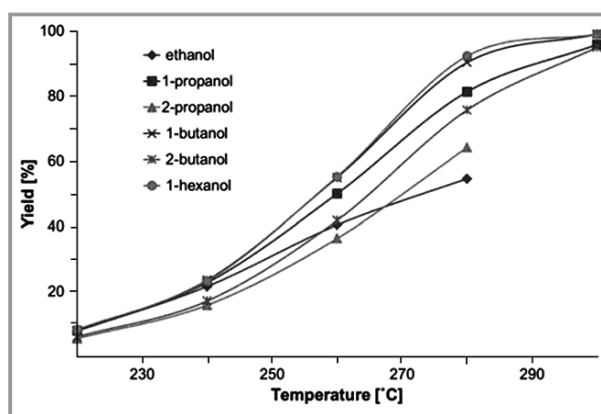


Abbildung 9. Einfluss des Lösungsmittels und der Temperatur bei der Claisen-Umlagerung von Allylphenylether [114]. Reaktionsbedingungen: 0,1 M Allylphenylether, 100 bar, 4 min Verweilzeit (reproduziert mit Erlaubnis von Elsevier).

Allerdings ändern sich in den neuen Prozessfenstern praktisch alle Eigenschaften. Ethanol und *n*-Butanol haben beinahe gleiche dielektrische Konstanten, Polaritäten und Fähigkeit zur Wasserstoffbrückenbildung und zeigen nichtsdestotrotz sehr unterschiedliche Reaktivitäten. Firestone et al. beobachteten einen Anstieg der Reaktivität in Lösungsmitteln verschiedener Viskosität [129]. Bei 130 °C sind die relativen Raten der Claisen-Umlagerung von Allylphenyl-

Tabelle 9. Claisen-Umlagerung von Allylphenylether zu *ortho*-Allylphenol in superkritischem Wasser im Mikroreaktor [115].

Lösungsmittel	Konzentration [mol kg ⁻¹]	Temperatur [°C]	Druck [MPa]	Reaktionszeit [s]	Selektivität [%]	Ausbeute [%]
Kein	6,90	265	5	360	68	37
Superkritisches Wasser, Rührbetrieb	0,77	265	5	81	74	73
Superkritisches Wasser im Mikroreaktor	0,27	265	5	149	98	98

ether 1,00, 0,98, 1,13 und 1,36 in *n*-Oktan, Isooktan, *n*-Octacosan und Nujol, die relative Viskositäten von 1,00, 0,94, 4,92 und 11,8 bei 100 °C haben. Die Addition von Polyethylen zu Nujol erhöht die relative Viskosität zu 48,5 und die relative Rate zu 1,70.

4.5 Temperatur-Effekte

Ein Betrieb im Durchfluss erlaubt es, noch höhere Temperaturen für die Claisen-Umlagerung zu nutzen und kann daher massiv zur Verringerung der Reaktionszeiten beitragen. Dies kann soweit gehen, dass in Prozessfenstern über dem Siedepunkt des Lösungsmittels prozessiert wird. Damit lassen sich Lösungsmittel in Temperaturfenstern nutzen, die anderweitig nicht zugänglich sind. Zudem sind die Eigenschaften der Lösungsmittel in den neuen Temperaturfenstern anders als in den alten Betriebszuständen, z. B. die Dichte, Viskosität und Dielektrizitätskonstante betreffend. Das kann sogar so weit gehen, dass Wasser im sub- und superkritischen Zustand mit organischen Lösungsmitteln löslich wird und durch vermehrte Dissoziation selbst als Säure und Katalysator wirkt. Damit ergibt sich eine Freiheit in der Wahl geeigneter physikalischer Eigenschaften, wie sie konventionell nicht gegeben [114, 119, 120].

Razzaq et al. haben die Claisen-Umlagerung von Allylphenylether unter Hochtemperatur-/Hochdruckbedingungen im Durchflussbetrieb untersucht [131]. Dabei verwendeten sie auch Niedrigsieder und prozessierten im superkritischen Bereich, Abb. 10.

Im Gegensatz zu den Versuchen unter Rührwerksbedingungen werden im Durchfluss die besten Resultate mit langkettigen Alkoholen erhalten. Kobayashi et al. [114] ha-

ben die Aktivierungsenergien basierend auf experimentellen Resultaten im Durchfluss berechnet. Die gleiche Reihenfolge wie unter gerührten Bedingungen wird gefunden: Ethanol > 1-Butanol > 1-Hexanol. Allerdings weisen die Autoren auch daraufhin, dass diese Reihenfolge der thermischen Ausdehnung der Lösungsmittel entspricht [116].

Auch mit Mikrowellen kann man einen Mikroreaktor erhitzen und so z. B. eine andere Aufheizdynamik als durch konventionelle Temperierung mittels eines Ölbadts ermöglichen [132, 133]. Zudem erreicht der Mikroreaktor typischerweise höhere Temperaturen als die Mikrowelle, da er bei höheren Drücken arbeiten kann. Damm et al. [134] haben dies für drei Modelreaktionen untersucht. Wenn die Reaktion konventionell unter Rückfluss durchgeführt wird, benötigt sie 2–3 d. In geschlossenen, mikrowellenaktivierten Kolben (2 mL) kann bis zu 270 °C erreicht werden und die Reaktionszeiten werden zu Sekunden und Minuten reduziert [134]. In gleicher Weise kann die Produktivität in einem Mikroreaktor gesteigert werden.

Mikrowellenprozessieren beschränkt sich (selbstredend) auf entsprechende die Mikrowellen absorbierende Medien. Daher kann die Anwendung eines wechselnden magnetischen Felds, das diese Einschränkung nicht hat, eine Alternative für die Aufheizung bieten, wenn die Lösungsmittel nicht für die Mikrowelle geeignet sind. Kirschning et al. haben hierfür einen Mikroreaktor mit magnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln gepackt [135]. Diese Nanopartikel werden warm, wenn sie einem wechselnden magnetischen Feld (25 kHz) ausgesetzt werden. Unter anderem wurde hierfür auch die Claisen-Umlagerung untersucht. 85 % Ausbeute wurden bei 170 °C im Durchfluss erhalten, während konventionell nur 62 % Ausbeute erreicht wurden.

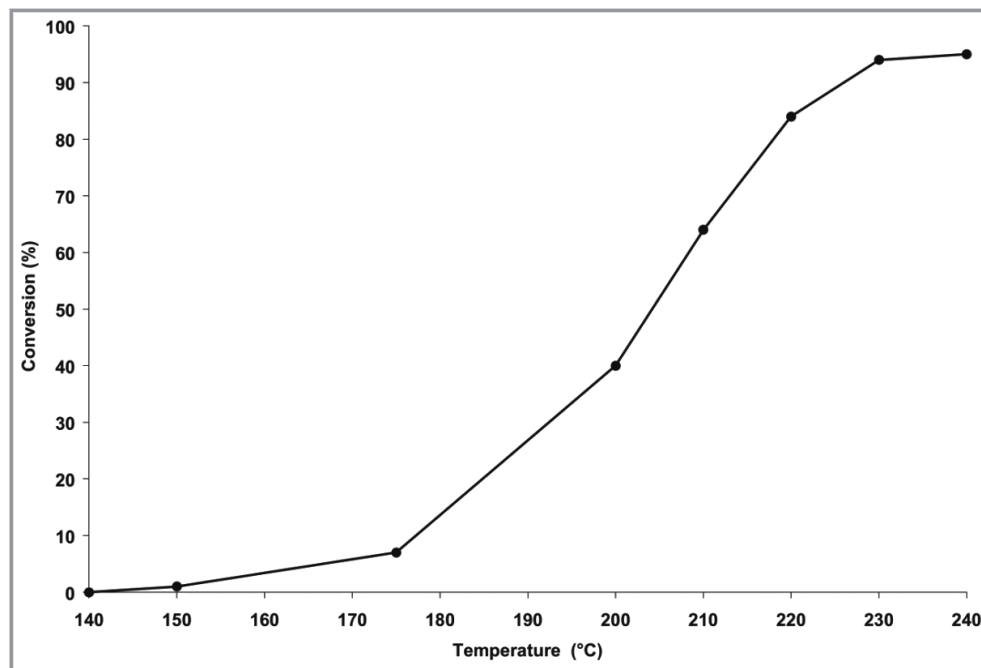


Abbildung 10. Temperatureffekt bei der Claisen-Umlagerung von Allylphenylether unter Durchflussbedingungen (100 bar, 1.0 mL min⁻¹, 4 mL Kapillare, 4 min) [131] (reproduziert mit Erlaubnis von Elsevier).

4.6 Nichtthermische Aktivierung: Photochemie

Maeda et al. haben die Photo-Claisen-Umlagerung im Durchfluss und Rührbetrieb untersucht [117]. Eine Lösung von 2-[(2,4,6-Trimethylphenoxy)-methyl]-1-(methoxycarbonyl)-naphthalin in Benzol wurde 8 h lang bestrahlt. Das Cyclohexa-2,4-dienon-Derivat wurde mit einer Ausbeute von 22 % gebildet. Zudem wurde auch das *meta*-Umlagerungsprodukt in größerer Menge gebildet (19 %) sowie 1-Methoxycarbonyl-2-methylnaphthalin (9 %) und das dimere Produkt 1,2-Bis[1-(methoxycarbonyl)naphthalin-2-yl]ethan (12 %). In einem Mikroreaktor wurden lediglich 2,2 min für einen Umsatz von 75 % gebraucht. Dies liegt daran, dass der sehr kurze durchstrahlte Weg im Mikroreaktor für eine hohe Quantenausbeute im gesamten Volumen führt. Im Gegensatz dazu dringen die Photonen nur in die äußerste Schale des größeren Rührreaktors, das meiste Volumen ist hier inaktiv. Im Mikroreaktor ergibt sich folgende Produktverteilung: Cyclohexa-2,4-dienon-Derivat (33 %), *meta*-Umlagerungsprodukt (25 %) und 1,2-Bis[1-(methoxycarbonyl)naphthalin-2-yl]ethan (3 %). Die Reaktion ist also deutlich selektiver. Noch mehr Cyclohexa-2,4-dienon-Derivat wird erhalten, wenn man die Flussrate steigert. Dies zeigt an, dass zuvor eine zu lange Verweilzeit gewählt wurde.

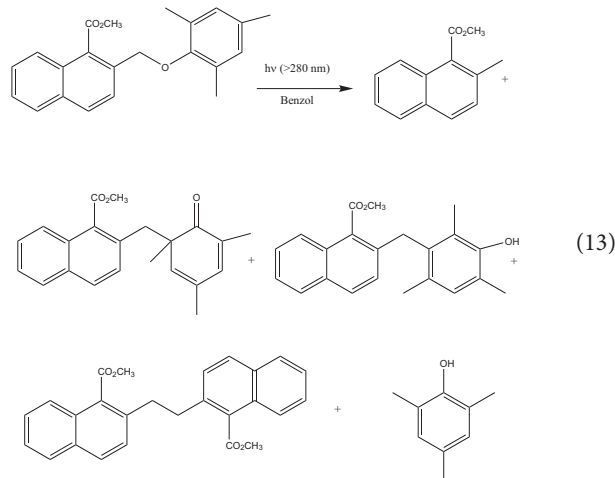


Abbildung 11. Schematische Erklärung der höheren Produktselektivität im Durchflussreaktor im Vergleich zum Rührbetrieb. Details hierzu sind im Text gegeben [117] (reproduziert mit Erlaubnis von Elsevier).

Maeda et al. [10] haben gefunden, dass ein Radikalpaar eine Schlüsselrolle im Reaktionsmechanismus der Durchfluss-Photo-Claisen-Umlagerung einnimmt. Bekanntermaßen sind hier Käfigeffekte (*in-cage* und *out-of-cage*) gegeben, so dass das Radikalpaar sowohl vom Lösungsmittel umschlossen ist als auch diesen Käfig verlassen kann. So erklärt sich dann die Produktvielfalt. Das *meta*-Umlagerungsprodukt wird zudem durch eine Folgereaktion gebildet. Wiederum wird im Mikroreaktor eine hohe Quantenausbeute gefunden [117] und Nebenreaktionen werden unterdrückt, da das Hauptprodukt schnell aus der aktiven Zone entfernt wird. Abb. 11 veranschaulicht das für den Durchfluss- und Batchbetrieb; im letzteren Fall ist eine lange Exposition des Hauptprodukts unabwendbar, was die Selektivität erniedrigt.

4.7 Druck-Effekte

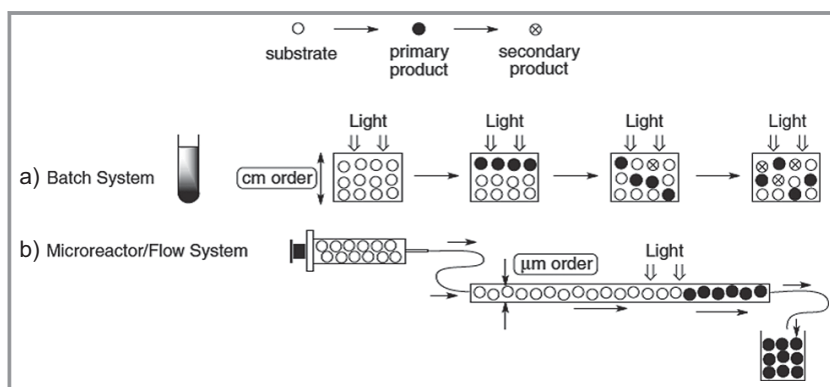
Durch Anwendung von hoher Temperatur (280 °C) und hohem Druck (75 und 200 bar) kann Ethanol nahe des kritischen Bereichs gebracht werden [131]. Jedoch wird bei der Claisen-Umlagerung von Allylphenylether kein Effekt auf den Umsatz beobachtet (Abb. 12).

Wenn man allerdings 1-Butanol gebraucht und den Druck noch etwas höher setzt (bis zu 300 bar), kann man schwache Druckeffekte für die gleiche Reaktion beobachten [114, 136]. Im Bereich von 50 bis 300 bar, steigt die Ausbeute von Allylphenylether von 52 % auf 67 % an (Abb. 13). Es scheint, dass ein noch höherer Druck einen noch höheren Effekt erreichen kann. Die Untersuchungen im Mikroreaktor zeigen zudem, dass protische Lösungsmittel wie 1-Butanol bessere Medien für die Claisen-Umlagerung sind als nichtprotische.

Es liegt nahe, jenes mit der druckgetriebenen Erhöhung der Reaktionskonstante k bei konstanter Temperatur zu erklären.

$$\left(RT \frac{\partial \ln k}{\partial p} \right)_T = -\Delta V_i^\ddagger \quad (14)$$

ΔV^\ddagger ist hier der Unterschied zwischen den partiellen molaren Volumina des Edukts und des Übergangszustands.



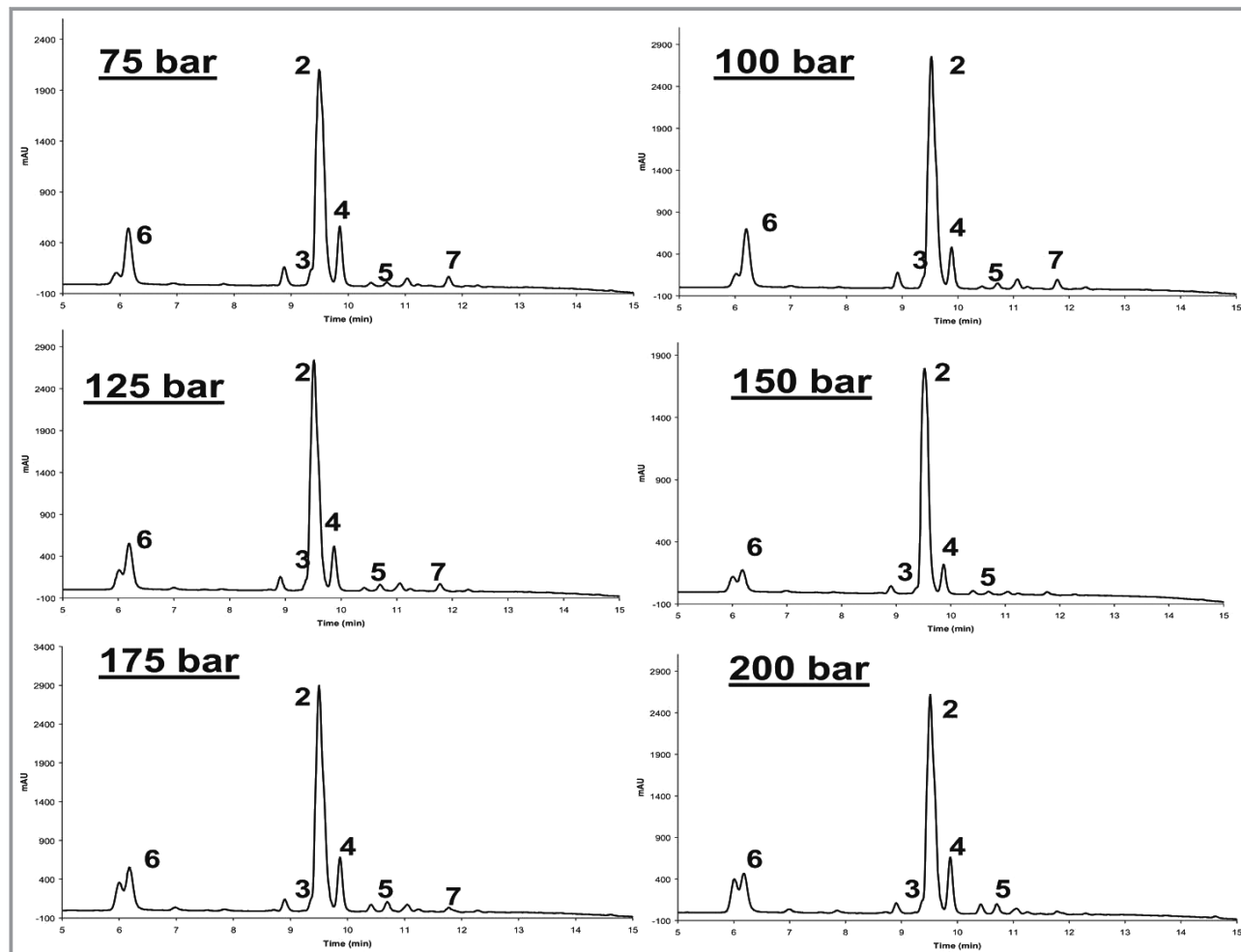


Abbildung 12. HPLC-UV-Analyse der Claisen-Umlagerung von Allylphenylether in Ethanol bei verschiedenen Drücken bei jeweils 280 °C [131] (reproduziert mit Erlaubnis von Wiley-VCH).

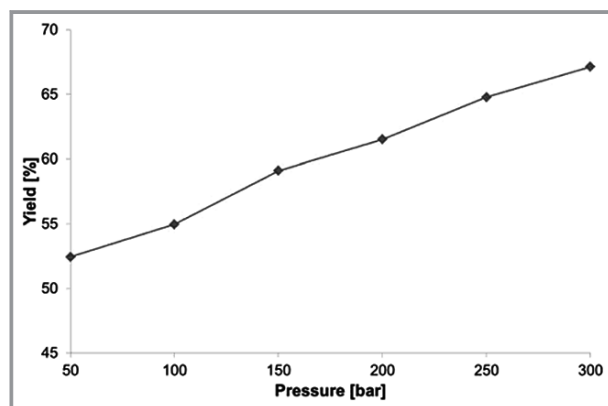


Abbildung 13. Einfluss des Drucks auf die Claisen-Umlagerung von Allylphenylether (260 °C, 4 min) [114] (reproduziert mit Erlaubnis von Elsevier).

Reaktionen, die eine Volumenverkleinerung nach sich ziehen, werden somit unter hohem Druck gefördert. Dissoziative Prozesse, bei denen der Abstand zwischen einzelnen

beteiligten Gruppen erhöht wird, werden dagegen entsprechend verlangsamt. Für die Claisen-Umlagerung wird zumeist ein zyklisches Intermediat vorgeschlagen. Also kommen hier die Atome der Edukte sich näher. ΔV^\ddagger kann hier einen Wert von $-10 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$ annehmen [137].

Allerdings hat der Druck vielfältige Wirkungen. Er beeinflusst auch die Viskosität von Flüssigkeiten in exponentiellem Zusammenhang [138].

$$\eta = \eta_0 \exp(\gamma p) \quad (15)$$

γ ist hier der Druckkoeffizient, bei 25 °C zumeist im Bereich von $3 - 6 \cdot 10^{-4} \text{ bar}^{-1}$; p ist der Druck in bar, und η und η_0 sind die Viskositäten bei p und p_0 von 1 bar.

Zudem kann hoher Druck zu einer gewissen Volumenkompression von Flüssigkeiten führen. Dies wurde für 1-Butanol berechnet. Dies führt schon zu einer Differenz von 30 s zwischen den oben genannten Experimenten bei 50 und 300 bar (Abb. 14) [114].

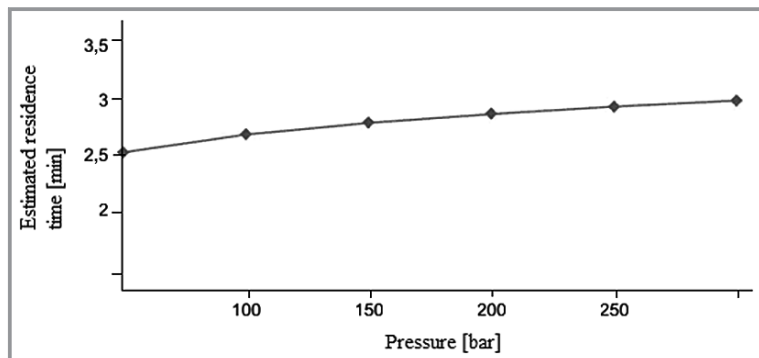


Abbildung 14. Berechnete Verweilzeit im Durchfluss unter hohem Druck für 1-Butanol [114] (reproduziert mit Erlaubnis von Elsevier).

4.8 Konzentrations-Effekte

Es wird allgemein erwartet, dass die Claisen-Umlagerung als unimolekulare Reaktion eine sichtbare Konzentrationsabhängigkeit aufweist (Abb. 15) [114]. Allerdings ist der Effekt im Fall der Allylphenylether-Umlagerung noch größer, wenn man ganz auf das Lösungsmittel verzichtet und das flüssige Edukt allein prozessiert.

4.9 Reaktionszeit-Effekte

Lange Reaktionszeiten im Rührbetrieb können thermisch induzierte Neben- und Folgereaktionen nach sich ziehen. Der Durchflussbetrieb mit deutlich höherer Temperatur ist in der Lage, die Reaktionszeit auf das nötige Minimum zu reduzieren. Kong et al. haben die Verweilzeit bei konstanter Flussrate durch Variation der Reaktorlänge verändert. Dies zeigt dann den erwarteten Einfluss auf die Ausbeute der Claisen-Umlagerung von Allyl-4-methoxyphenylether (s. Abb. 16) [116].

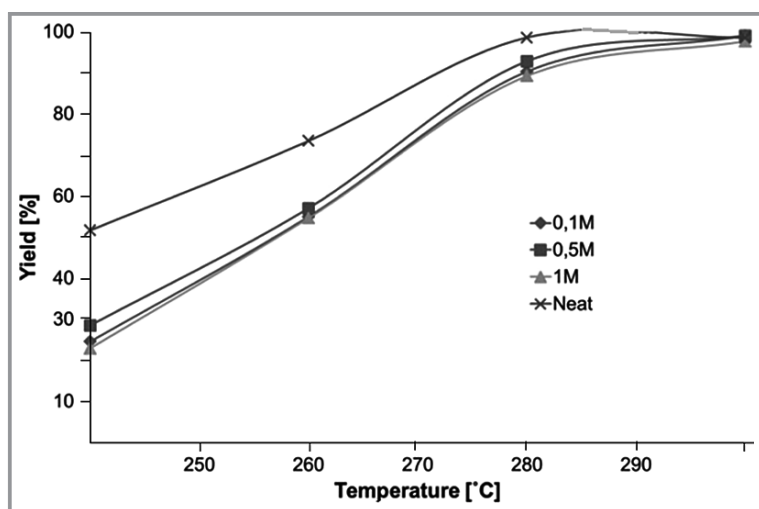


Abbildung 15. Variation der Reaktandenkonzentration auf die Claisen-Umlagerung von Allylphenylether. Medium: 1-Butanol als Lösungsmittel oder lösungsmittelfrei mit reinem Edukt (100 bar, 4 min) [114] (reproduziert mit Erlaubnis von Elsevier).

Es wird zudem eine Flussratenabhängigkeit bei konstanter Verweilzeit gefunden, die vor allem bei niedrigen Verweilzeiten groß ist.

5 Schlussfolgerungen und Ausblick

Nach mehr als 100 Jahren Untersuchung ist die Claisen-Umlagerung eine weithin akzeptierte synthetische Methode mit einigen industriellen Anwendungen geworden. Der Bedarf, die Prozessierung bei recht hohen Temperaturen durchzuführen zeigt der Anwendbarkeit allerdings ihre Grenzen auf. Hochtemperatur-Durchfluss-Prozessieren im Mikroreaktor kann

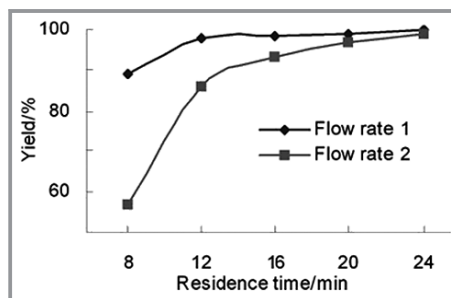


Abbildung 16. Verweilzeitabhängigkeit der Ausbeute der Claisen-Umlagerung von Allyl-4-methoxyphenylether bei 220 °C. Dies wird durch Reaktorlängenvariation erreicht, aber es wird auch die Flussrate selbst wie folgt variiert (Flussrate 1 = 0,06 mL min⁻¹; Flussrate 2 = 0,12 mL min⁻¹) [116] (reproduziert mit Erlaubnis von Royal Society of Chemistry).

hier das Prozessfenster erweitern und damit auch die synthetische Diversität erhöhen. Zudem können Mikroreaktoren miteinander gekoppelt werden, so dass z. B. noch eine andere Reaktion der Claisen-Umlagerung vorgelagert werden kann, was die Diversität weiter erhöht.

Wichtiger vielleicht noch als ihre synthetische Bedeutung ist der Fakt, dass die Claisen-Umlagerung zu den fundamental am besten untersuchten Reaktionen gehört. Jahrzehntlang lieferten so klassische Methoden des Reaktionsingenieurwesens (Kinetik) und der physikalischen Chemie bedeutsame Einblicke. So wurden die mannigfaltigen Reaktionsmechanismen praktisch in allen Details offengelegt und es wurde auch Einblick in den Übergangszustand erhalten. Dies geschah jedoch zumeist auf heuristischer Basis, so dass sich unterschiedliche und sogar nicht übereinbringende Aussagen in der Literatur finden. Eine Aufklärung, was wirklich richtig ist, ist so nicht zu erreichen. Eine Vielfalt der Interpretationen verbleibt.

Seit kurzem hat sich diese Situation aber gebessert. Theoretische, vor allem quantenmechanische Berechnungen geben zusammen mit modernen analytischen Techniken einen noch

tieferen, vor allem aber noch gesicherten Einblick in den Reaktionsmechanismus. Damit kann endlich eine Entscheidung zwischen im Konflikt stehenden Aussagen getroffen werden. Die Intermediate und allen voran der Übergangszustand werden quasi abgebildet und somit greifbar.

Mit diesem tiefen Verständnis, das für organische Reaktionen fast einzigartig ist, empfiehlt sich die Claisen-Umlagerung auch für entsprechende Untersuchungen im Durchflussbetrieb. Nach bestem Wissen gibt es hier keine theoretischen/quantenchemischen oder physikalisch-chemischen Untersuchungen. Betrachtet man das große Potenzial von Mikroreaktoren, gerade auch für Prozessautomation, und hier insbesondere für die automatische kinetische Analyse, so zeigt dies auf, dass hier eine große Lücke klafft. Diese kann gefüllt werden und genau darauf will dieser Artikel hinweisen. Nämlich Mikroreaktoren für die Untersuchung von Theorien für Reaktionsmechanismen zu gebrauchen. Gerade die Kopplung von kurzen Prozesszeiten mit einer schnellen (Realzeit) On- oder Inline-Analytik könnte Potenzial haben.

Hierfür ist es wichtig zu vergleichen, welches Potenzial die genannten Einflussgrößen auf den Rühr- und Durchflussbetrieb haben und welches Potenzial sich für die Mikroreaktionstechnik insgesamt ableiten lässt. Tab. 10 zeigt einen solchen Vergleich der Prozessfenster für die konventionelle und prozessintensivierte Claisen-Umlagerung (einer entsprechenden Analyse in [135] folgend).

Quantenmechanische Methoden geben Einblick in die Elementarprozesse entlang der Reaktionskoordinate, die auf einer fs- bis ps-Skala geschehen. Rührwerke haben eine Dynamik, die weit weg von solchen ultraschnellen Prozessen ist. Selbst die 'schnelle' Durchflusstechnologie interagiert (bestenfalls) auf einer ms-Skala. Noch schneller ist gegebenenfalls die sogenannte *flash chemistry*, die chemische Aktivierung, z. B. Erzeugung von Carbokationen, mit Transportintensivierung verbindet [139, 140]. Allerdings wird auch dies nicht reichen. Jedoch geben die besser definierten Pro-

zessbedingungen in Mikroreaktoren und der Einsatz neuer Prozessfenster Hoffnung auf eine bessere Kontrolle solcher ultraschnellen Elementarprozesse. Hierfür gibt es experimentelle Belege, die zahlreich in diesem Übersichtsbeitrag wiedergegeben sind. Dies hat die Autoren dieses Beitrags ermutigt, eigene Untersuchungen zu beginnen, für die diese Übersicht der Startschuss sein soll.

Sowohl für die Claisen-Chemie als auch für die Ullmann-Chemie, stehen noch mindestens weitere 100 Jahre offen.

Die Autoren danken dem European Research Council for the Advanced Grant on "Novel Process Windows" mit der Nummer 267443 für die finanzielle Unterstützung. Dank gilt auch der Unterstützung durch das Projekt mit der Nummer 02.B.49.21.0003 des Ministeriums für Bildung Wissenschaft der Russischen Föderation und der Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod.



Sergei V. Zelentsov hat an der Gorky State Universität studiert und dort unter Leitung von Prof. Oleinik seinen Ph.D. (1990) und Dr. of Sci. (1999) erhalten. Er ist Professor an der Lobachevsky Universität in Nizhny Novgorod und Head of the Photochemistry and Spectroscopy Chair. Seine Interessen sind die Entwicklung neuer Methodologien für photochemische Oxidationen, Quantum-chemische Modellierung der chemischen Reaktivität, Photolithographie und die Studie der Reaktivität in Flow-Chemie.

Tabelle 10. Vergleich zwischen bekannten und neuen Prozessfenstern für die Claisen-Umlagerung.

Prozessfenster	Rührbetrieb (klassisch)	Durchfluss/Mikroreaktor (intensiviert)
Temperatur	Mittlerer Umsatz 300 °C	Voller Umsatz bei 300 °C
Druck	Normaldruck (1 atm.)	Bei 50 – 300 bar 15 % mehr Ausbeute
Konzentration/Lösungsmittel	1. Selektivitätsverlust für hochkonzentriertes und lösungsmittelfreies Prozessieren 2. Rückflussbetrieb bei Normaldruck	1. Hohe Selektivität für hochkonzentriertes und lösungsmittelfreies Prozessieren 2. Neue Solvationsfenster, z. B. für 1-Butanol unter Hochtemperatur 3. Lösungsmittelfreies Prozessieren: voller Umsatz bei 280 °C
Sicherheit	Grenzen für Einsatz von hohen Temperaturen und Hochdruck	Sicheres Prozessieren unter Hochdruck und hohen Temperaturen
Prozessintegration	Keine Integration – Beschränkung auf kommerzielle Reaktanten	Gekoppelte Zweistufensynthesen ohne intermediäre Produktisolierung = höhere chemische Diversität



Volker Hessel studierte Chemie an der Universität Mainz (Ph.D. in Organischer Chemie, 1993). 1994 trat er dem Institut für Mikrotechnik Mainz GmbH (IMM) bei, ab 1996 als Gruppenleiter für Mikroreaktionstechnologie. 2002 wurde Prof. Hessel als Vizedirektor R&D an das IMM berufen und wurde 2007 als Direktor für R&D

ernannt. 2005 wurde er als Teilzeit-, 2011 als Vollzeit-Professor an die Technische Universität Eindhoven berufen, Der Lehrstuhl befasst sich mit Micro Flow Chemistry und Process Technology. Prof. Hessel erhielt den „AICHE award Excellence in Process Development Research“ in 2007 und den „ERC Advanced Grant Novel Process Windows“ in 2010.



Timothy Noël erhielt seinen M.Sc. in Industriellen Chemieingenieurwesen 2004, gefolgt von dem Ph.D. in 2009 von der Universität Gent. Nach einem PostDoc am Massachusetts Institute of Technology als Fulbright Postdoctoral Fellow nahm er die Position als Assistant Professor an der TU Eindhoven in 2012 an. Er erhielt den *Incentive*

Award for Young Researchers des *Comité de Gestion du Bulletin des Sociétés Chimiques Belges* in 2011 und einen *Veni Grant* von der Niederländischen Regierung (NWO) in 2012. 2012 war er für den *European Young Chemist Award* nominiert. Sein Forschungsinteresse ist die Kombination von Durchflusschemie mit organischer Synthesechemie und (Photo-)Katalyse.



Elnaz Shahbazali studierte Chemieingenieurwesen an der Universität Tehran von 2000 – 2005 und erhielt ihren M.Sc. in Chemieingenieurwesen von der Sharif Universität für Technologie in 2008. Sie wechselte zur Technischen Universität Eindhoven für ihr zweijähriges PDEng. (Professional Doctorate Eng.) Programm. 2012 startete sie ihren

Ph.D. in chemischer Verfahrenstechnik an der TU Eindhoven in der Gruppe von Prof. Hessel. Frau Shahbazalis Forschungsinteresse ist die Claisen-Umlagerung in Flow Chemistry.

Literatur

- [1] A. M. M. Castro, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939 – 3002.
- [2] J. Rehbein, M. Hiersemann, *Synthesis* **2013**, *45* (9), 1121 – 1159.
- [3] F. Galindo, *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.* **2005**, *6* (2–3), 123 – 161.
- [4] B. Ganem, *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1996**, *35* (9), 936 – 945.
- [5] I. Iwakura, Y. Kaneko, S. Hayashi, A. Yabushita, T. Kobayashi, *Molecules*, **2013**, *18*, 1995 – 2004.
- [6] *The Claisen Rearrangement. Methods and Applications* (Eds: M. Hiersemann, U. Nubbemeyer), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [7] K. Mikami, K. Akiyama, in *The Claisen Rearrangement. Methods and Applications* (Eds: M. Hiersemann, U. Nubbemeyer), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 25 – 44.
- [8] K. C. Majumdar, S. Alam, B. Chattopadhyay, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 597 – 643.
- [9] S. J. Harris, D. Murdock, Y. Zhang, T. A. A. Oliver, M. P. Grubb, A. J. Orr-Ewing, G. M. Greetham, I. P. Clark, M. Towrie, S. E. Bradforth, M. N. R. Ashfold, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 6567 – 6582.
- [10] I. Iwakura, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 5546 – 5555.
- [11] P. C. Becker, R. L. Fork, C. H. Brito-Cruz, J. P. Gordon, V. Shank, *Phys. Rev. Lett.* **1988**, *60*, 2462 – 2464.
- [12] R. A. Mathies, C. H. Brito-Cruz, W. T. Pollard, C. V. Shank, *Science* **1988**, *240* (4853), 777 – 779.
- [13] A. Stingl, R. Szpöcs, C. Spielmann, F. Krausz, *Opt. Lett.* **1994**, *19* (3), 204 – 206.
- [14] J. Zhou, C.-P. Huang, C. Shi, M. M. Murnane, H. C. Kapteyn, *Opt. Lett.* **1994**, *19* (2), 126 – 128.
- [15] A. Baltuska, Z. Wie, M. S. Pshenichnikov, D. A. Wiersma, *Opt. Lett.* **1997**, *22*, 102 – 104.
- [16] T. Kobayashi, T. Saito, H. Ohtani, *Nature* **2001**, *414*, 531 – 534.
- [17] T. Saito, T. Kobayashi, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106* (41), 9436 – 9441.

- [18] S. J. Schmidtke, D. F. Underwood, D. A. Blank, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8620 – 8621.
- [19] T. Kobayashi, Y. Kida, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14* (18), 6200 – 6210.
- [20] A. Baltuška, T. Fuji, T. Kobayashi, *Opt. Lett.* **2002**, *27* (5), 306 – 308.
- [21] J. Jung, S. Re, Y. Sugita, S. Ten-no, *J. Chem. Phys.* **2013**, *161*, 044106-1 – 044106-10.
- [22] F. Neese, A. Hansen, F. Wennmohs, S. Grimme, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42* (5), 641 – 648.
- [23] H. B. Schlegel, *J. Comput. Chem.* **2003**, *24*, 1514 – 1527.
- [24] M. R. A. Blomberg, P. E. M. Siegbahn, *Biochim. Biophys. Acta* **2010**, *1797*, 129 – 142.
- [25] N. Moghadam, S. Liu, S. Srinivasan, M. C. Grady, M. Soroush, A. M. Rappe, *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 2605 – 2618.
- [26] P. J. Silva, M. J. Ramos, *Int. J. Quant. Chem.* **2011**, *111* (7–8), 1472 – 1479.
- [27] J. H. Jensen, *Molecular Modeling Basics*, CRC Press, Boca Raton, FL **2010**, 189.
- [28] M. Saeyns, M.-F. Reyniers, J. W. Thybaut, M. Neurock, G. B. Marin, *J. Catal.* **2005**, *236*, 129 – 161.
- [29] A. F. Shamsutdinov, T. F. Shamsutdinov, D. V. Chachkov, A. G. Shamov, G. M. Khrapkovskii, *Int. J. Quant. Chem.* **2007**, *107*, 2343 – 2352.
- [30] E. Lewars, *Computational Chemistry. Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht **2004**.
- [31] F. W. Schuler, G. W. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3155 – 3159.
- [32] M. J. S. Dewar, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1971**, *10* (11), 761 – 776.
- [33] H. Jaio, P. von Rague Schleyer, *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 655 – 662.
- [34] R. L. Vance, N. G. Rondan, K. N. Houk, F. Jensen, W. T. Borden, A. Komornicki, E. Wimmer, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2314 – 2315.
- [35] S. Gul, F. Schoenebeck, V. Aviyente, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (6), 2115 – 2118.
- [36] M. P. Meyer, A. J. DelMonte, D. A. Singleton, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (47), 10865 – 10874.
- [37] J. G. Hill, P. B. Karadakov, D. L. Cooper, *Theor. Chem. Acc.* **2006**, *115*, 212 – 220.
- [38] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79* (8), 1920 – 1923.
- [39] P. Vittorelli, T. Winkler, H. J. Hansen, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta.* **1968**, *51* (6), 1457 – 1461.
- [40] R. E. Ireland, R. H. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (16), 5897 – 5898.
- [41] J. Yang, *Six-Membered Transition States in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ **2008**, 15 – 20.
- [42] I. Iwakura, A. Yabushita, T. Kobayashi, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 374 – 375.
- [43] K. D. McMichael, G. L. Korver, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2746 – 2747.
- [44] J. J. Gajewski, N. D. Conrad, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2747 – 2748.
- [45] F. C. Gozzo, S. A. Fernandes, D. C. Rodrigues, M. N. Eberlin, A. J. Marsaioli, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5493 – 5499.
- [46] I. Iwakura, A. Yabushita, T. Kobayashi, *Chem. Phys. Lett.* **2011**, *501*, 567 – 571.
- [47] L. Stein, G. W. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1041 – 1043.
- [48] H. M. Frey, D. C. Montage, *Trans. Faraday Soc.* **1968**, *64*, 2370 – 2374.
- [49] H. M. Frey, B. M. Pope, *J. Chem. Soc., B* **1966**, 209 – 210.
- [50] L. Kupczyk-Subotkowska, H. Saunders, H. J. Shine, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (21), 7153 – 7159.
- [51] S. Ceylan, C. Frieese, C. Lammel, K. Mazac, A. Kirschning, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47* (46), 8950 – 8953.
- [52] A. L. Pincock, J. A. Pincock, R. Stefanova, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (33), 9768 – 9778.
- [53] D. S. Karanewsky, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (18), 3026 – 3027.
- [54] W. N. White, E. F. Wolfarth, *J. Org. Chem.* **1970**, *35* (10), 3585.
- [55] J. J. Gajewski, K. E. Gilbert, *J. Org. Chem.* **1984**, *49* (1), 11 – 17.
- [56] S. R. Emamian, M. R. Zardoost, K. Zare, E. Zahedi, H. Aghaie, *J. Phys. Theor. Chem. IAU Iran* **2009**, *6* (3), 183 – 190.
- [57] T. R. Ramadhar, R. A. Batey, *Comput. Theor. Chem.* **2011**, *974*, 76 – 78.
- [58] C. Reinhardt, *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54* (10), 1865 – 1884.
- [59] J. J. Gajewski, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 219 – 225.
- [60] R. Schmid, in *Handbook of Solvents* (Ed: G. Wypych), William Andrew, Norwich, NY **2001**, Ch. 13.
- [61] E. D. Hughes, C. R. Ingold, *J. Chem. Soc.* **1935**, 244 – 255.
- [62] E. B. Brandes, P. A. Grieco, J. J. Gajewski, *J. Org. Chem.* **1989**, *54* (3), 515 – 516.
- [63] D. L. Severance, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (27), 10966 – 10968.
- [64] M. M. Davidson, I. H. Hillier, R. J. Hall, N. A. Burtons, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *126*, 9294 – 9291.
- [65] W. N. White, E. F. Wolfarth, *J. Org. Chem.* **1970**, *35* (7), 2196 – 2199.
- [66] A. Y. Lee, J. D. Stewart, J. Clardy, B. Ganem, *Chem. Biol.* **1995**, *2* (4), 195 – 203.
- [67] C. Uyeda, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (29), 9228 – 9229.
- [68] Y. Huang, A. K. Unni, A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Nature* **2003**, *424*, 146 – 146.
- [69] A. Lubineau, J. Auge, *Top. Curr. Chem.* **1999**, (206), 18 – 20.
- [70] S. D. Copley, J. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5008 – 5013.
- [71] O. Acevedo, K. Armacost, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (6), 1966 – 1975.
- [72] K. Maruoka, H. Banno, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (21), 7791 – 7793.
- [73] K. Maruoka, S. Saito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (3), 1265 – 1266.
- [74] A. C. Varas, T. Noël, Q. Wang, V. Hessel, *ChemSusChem*, **2012**, *5* (9), 1703 – 1707.
- [75] M. P. Watson, L. E. Overman, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5031 – 5044.
- [76] K. Akiyama, K. Mikami, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7217 – 7220.
- [77] C. Uyeda, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (13), 5062 – 5075.
- [78] R. R. Knowles, E. N. Jacobsen, *PNAS* **2010**, *107* (48), 20678 – 20685.
- [79] B. Gomez, P. K. Chattaraj, E. Chamorro, R. Contreras, P. Fuentalba, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 11227 – 11233.
- [80] S. Yamabe, S. Okumoto, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (18), 6218 – 6224.
- [81] A. Drljaca, M. V. Basilevsky, W. J. Le Noble, C. D. Hubbard, R. van Eldik, T. Asano, *Chem. Rev.* **1998**, *98* (6), 2167 – 2290.
- [82] R. Van Eldik, T. Asano, W. J. Le Noble, *Chem. Rev.* **1998**, *98* (3), 549 – 688.
- [83] K. R. Brower, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4370 – 4372.
- [84] C. Walling, M. Naiman, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84* (13), 2628 – 2632.
- [85] T. Noël, S. L. Buchwald, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5010 – 5029.

- [86] R. L. Hartman, J. P. McMullen, K. F. Jensen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7502–7519.
- [87] J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4583–4592.
- [88] T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 11–30.
- [89] D. Webb, T. F. Jamison, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 675–680.
- [90] A. Cukalovic, J.-C. M. R. Monbaliu, C. V. Stevens, *Top. Heterocycl. Chem.* **2010**, *23*, 161–198.
- [91] C. G. Frost, L. Mutton, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1687–1703.
- [92] R. L. Hartman, K. F. Jensen, *Lab Chip* **2009**, *9*, 2495–2507.
- [93] K. Geyer, T. Gustafsson, P. H. Seeberger, *Synlett.* **2009**, 2612–2391.
- [94] T. Fukuyama, M. T. Rahman, M. Sato, I. Ryu, *Synlett.* **2008**, *2*, 151–163.
- [95] S. V. Ley, I. R. Baxendale, *Chimia* **2008**, *62*, 162–168.
- [96] C. Wiles, P. Watts, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1655–1671.
- [97] B. P. Mason, K. E. Price, J. L. Steinbacher, A. R. Bogdan, D. T. McQuade, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2300–2318.
- [98] K. Geyer, J. D. C. Codee, P. H. Seeberger, *Chem.–Eur. J.* **2006**, *12*, 8434–8442.
- [99] A. Kirschning, W. Solodenko, K. Mennecke, *Chem.–Eur. J.* **2006**, *12*, 5972–5990.
- [100] K. Jähnisch, V. Hessel, H. Löwe, M. Baerns, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 406–446.
- [101] V. Hessel, H. Löwe, *Chem. Eng. Technol.* **2003**, *26*, 13–24.
- [102] V. Hessel, H. Löwe, *Chem. Eng. Technol.* **2003**, *26*, 391–408.
- [103] V. Hessel, H. Löwe, *Chem. Eng. Technol.* **2003**, *26*, 531–544.
- [104] K. F. Jensen, *Chem. Eng. Sci.* **2001**, *56*, 293–303.
- [105] K. F. Jensen, *AIChE J.* **1999**, *45*, 2051–2054.
- [106] P. Watts, C. Wiles, *Microreactor Technology in Organic Synthesis*, CRC Press, Boca Raton, FL **2011**.
- [107] T. Wirth, *Microreactors in Organic Synthesis and Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim **2008**.
- [108] J.-i. Yoshida, *Flash Chemistry: Fast Organic synthesis in Microsystems*, Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ **2008**.
- [109] P. H. Seeberger, T. Blume, *New Avenues to Efficient Chemical Synthesis – Emerging Technologies*, Springer-Verlag, Berlin **2007**.
- [110] W. Ehrfeld, V. Hessel, H. Löwe, *Microreactors: New Technology for Modern Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim **2000**.
- [111] V. Hessel, S. Hardt, H. Löwe, *Chemical Micro Process Engineering – Fundamentals, Modelling and Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim **2004**.
- [112] V. Hessel, H. Löwe, A. Müller, G. Kolb, *Chemical Micro Process Engineering – Processing and Plants*, Wiley-VCH, Weinheim **2005**.
- [113] V. Hessel, A. Renken, J. C. Schouten, J.-i. Yoshida, *Handbook of Micro Process Engineering*, Wiley-VCH, Weinheim **2009**.
- [114] H. Kobayashi, B. Driessen, D. J. G. P. van Osch, A. Talla, S. Ookawara, T. Noël, V. Hessel, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2885–2890.
- [115] M. Sato, N. Otabe, T. Tuji, K. Matsushima, H. Kawanami, M. Chatterjee, T. Yokoyama, Y. Ikushima, T. M. Suzuki, *Green Chem.* **2009**, *11*, 763–766.
- [116] L. Kong, Q. Lin, X. Lv, Y. Yang, Y. Jia, Y. Zhou, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1108–1111.
- [117] H. Maeda, S. Nashihara, H. Mukae, Y. Yoshimi, K. Mizuno, *Res. Chem. Intermed.* **2013**, *39* (1), 301–310.
- [118] V. Hessel, I. Vural-Gursel, Q. Wang, T. Noël, J. Lang, *Chem. Eng. Technol.* **2012**, *35* (7), 1184–1204.
- [119] V. Hessel, *Chem. Eng. Technol.* **2009**, *32* (11), 1655–1681.
- [120] V. Hessel, B. Cortese, M. H. J. M. de Croon, *Chem. Eng. Sci.* **2011**, *66* (7), 1426–1448.
- [121] V. Hessel, D. Kralisch, N. Kockmann, T. Noël, Q. Wang, *ChemSusChem* **2013**, *6*, 746–789.
- [122] K. Jähnisch, V. Hessel, H. Löwe, M. Baerns, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 406–446.
- [123] P. Watts, S. J. Haswell, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 235–246.
- [124] G. W. Whitesides, *Nature* **2006**, *442*, 368–373.
- [125] X. Zhang, S. Stefanick, F. J. Villani, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 455–460.
- [126] S. G. Waghlikar, S. Mayadevi, N. E. Jacob, S. Sivasanker, *Micro-porous Mesoporous Mater.* **2006**, *95* (1), 8–16.
- [127] N. T. Mathew, S. Khair, S. Mayadevi, R. Jha, S. Sivasanker, *J. Catal.* **2005**, *229* (1), 105–113.
- [128] A. Indrianingsih, T. Noël, V. Hessel, *nicht publizierte Ergebnisse*, TU Eindhoven, **2011**.
- [129] R. A. Firestone, M. F. Vitale, *J. Org. Chem.* **1981**, *46* (10), 2160–2164.
- [130] A. M. Sanchez, A. V. Veglia, R. H. de Rossi, *Can. J. Chem.* **1997**, *75* (8), 1151–1155.
- [131] T. Razzaq, T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009* (9), 1321–1325.
- [132] C. R. Strauss, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 915–923.
- [133] J. M. Kremsner, A. Stadler, C. O. Kappe, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *266*, 233–278.
- [134] M. Damm, T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *Org. Proc. Res. Dev.* **2010**, *14*, 215–224.
- [135] S. Ceylan, C. Friese, C. Lammell, K. Mazac, A. Kirschning, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8950–8953.
- [136] S. C. Stouten, T. Noël, Q. Wang, V. Hessel, *Austr. J. Chem.* **2013**, *66* (2), 121–130.
- [137] W. Wu, G. Qian, X.-G. Zhou, W.-K. Yuan, *Chem. Eng. Sci.* **2007**, *62*, 5127–5132.
- [138] K. A. Swiss, R. A. Firestone, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104* (13), 3057–3063.
- [139] J.-i. Yoshida, A. Nagaki, T. Yamada, *Chem.–Eur. J.* **2008**, *14* (25), 7450–7459.
- [140] J.-i. Yoshida, *Flash Chemistry: Fast Organic Synthesis in Microsystems*, Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ **2008**.