

Organisch-Chemische Synthesen in der Kugelmühle Pulverisette 7 classic line

—

Ein Anwendungsbericht

Dr. Franziska Schneider, Dr. Achim Stolle*
und Prof. Dr. Bernd Ondruschka



Friedrich-Schiller-Universität Jena
Institut für Technische Chemie und Umweltchemie
Lessingstraße 12, D-07743 Jena



* Fax: +49 (0)3641 948402; Email: Achim.Stolle@uni-jena.de

Ziel der Untersuchungen:

Durchführung von ausgewählten lösungsmittelfreien organisch-chemischen Reaktionen durch Anwendung des Prinzips der Mechanochemie unter Einsatz von Kugelmöhlen.

Einführung:

Die Mechanochemie ist heute ein etabliertes Gebiet der Materialwissenschaften und der Anorganischen Chemie (Festkörperchemie).^[1-5] Es handelt sich dabei um Verfahren zum Zerkleinern von Mineralien, zur Präparation und Modifizierung von anorganischen Feststoffen im Labor sowie im Industriemaßstab und die Herstellung von nanostrukturierten Legierungen und die damit verbundene Synthese neuer Materialien.

Auf dem Gebiet der organischen Synthese findet die Mechanochemie noch keine große Anwendung. In der Literatur existieren nur wenige Beispiele (Knoevenagel-Kondensation, Michael-Reaktion, Wittig-Reaktion, Heck-Reaktion,...) welche sich mit der Symbiose von organischer Synthese und Mechanochemie beschäftigen.^[6-11] Beispielsweise wurde die Suzuki-Miyaura-Reaktion zum ersten Mal von *Axelsson* und seinen Mitarbeitern unter mechanochemischen Bedingungen in einer Planetenkugelmühle durchgeführt.^[12] Für diese Verfahren stehen Mahlmaterialien (z.B. Edelstahl, gehärteter Stahl, Achat, Zirkonoxid, Wolframcarbid) mit unterschiedlichen Eigenschaften zur Verfügung, welche auf die jeweiligen Reaktionsbedingungen abgestimmt werden können. Die Vorteile der mechanochemischen Behandlung sind u.a. verkürzte Reaktionszeiten, vereinfachte Aufarbeitung, Vermeidung von Lösungsmitteln während des Reaktionsverlaufs und die günstigere Energiebilanz im Vergleich zur klassischen Durchführung.

Generell ist der Gebrauch von Kugelmöhlen ein akzeptiertes Werkzeug in der organischen Synthese. Allerdings fehlen bei vielen beschriebenen Reaktionen experimentelle Daten, was eine Nacharbeitung in einigen Fällen erschwert. Des Weiteren ist der Einfluss von Geräteparametern oder des Mahlmaterials auf den Reaktionsverlauf wenig untersucht.

chen Geräteparametern (Umdrehungszahl, Mahldauer, Betriebsart (Reverse- und Zyklusbetrieb)) vermahlen.^[14] Dabei hat sich gezeigt, dass die Wahl der Betriebsparameter einen großen Einfluss auf den Verlauf und das Ergebnis der Reaktion hat. Ein allgemeiner Trend, der Erfahrungen auf dem Gebiet des mechanischen Legierens und der Probenzerkleinerung bestätigt, ist der, dass die Durchführung der selben Reaktion mit unterschiedlichem Mahlmaterialien zu verschiedenen Ergebnissen führt, wobei das Material mit der höheren Dichte die besseren Ergebnisse erzielt.

Neben Untersuchungen zum Einfluss der Geräteparameter konnte auch gezeigt werden, dass sich verschiedenen Arylhalogenide **2** umsetzen lassen, wobei der organische Rest R die Ausbeute maßgeblich beeinflusst (*Tabelle 1*). Die Wahl des Halogensubstituenten X (Cl, Br, I) beeinflusst die Reaktion dahingehend, dass Chloride generell unreaktiver sind als die Bromide oder Iodide (*Tabelle 1*). Im Vergleich zur klassischen Reaktionsführung lassen sich die Reaktionszeiten deutlich verkürzen, ohne dass die Selektivität oder der Umsatz sich verändern.

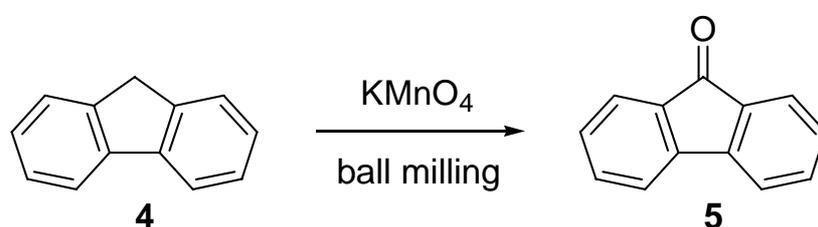
Tabelle 1. Ergebnisse der lösungsmittelfreien Suzuki-Miyaura-Kopplung^{a)} von Phenylboronsäure (**1**) mit verschiedenen Arylhalogeniden (**2**; *Schema 1*).^[13]

Name 2	X ^{b)}	R ^{b)}	Ausbeute ^{c)}
<i>p</i> -Chloracetophenon	Cl	COCH ₃	0%
<i>p</i> -Bromacetophenon	Br	COCH ₃	94%
<i>p</i> -Iodacetophenon	I	COCH ₃	97%
Chlorbenzol	Cl	H	6%
Brombenzol	Br	H	98%
Iodbenzol	I	H	53%
<i>p</i> -Chloranisol	Cl	OCH ₃	0%
<i>p</i> -Bromanisol	Br	OCH ₃	93%
<i>p</i> -Iodanisol	I	OCH ₃	30%
<i>p</i> -Chlortoluol	Cl	CH ₃	0%
<i>p</i> -Bromtoluol	Br	CH ₃	70%
<i>p</i> -Iodtoluol	I	CH ₃	37%

^{a)} Arylhalogenid (5 mmol), Phenylboronsäure (6,2 mmol, 0,76 g), KF-Al₂O₃ (5 g, 32 m% KF), Pd(OAc)₂ (0,18 mmol, 0,4 g, 3,6 mol%), Mahlbecher aus Achat (*V* = 45 ml), sechs Mahlkugeln (Achat, *d* = 15 mm), *T*: 800 rpm, *t* = 10 min. ^{b)} Nach *Schema 1*. ^{c)} Bestimmt mittels GC-Analyse.

Anwendungsbeispiel 2: Oxidationen mit Kaliumpermanganat^[15]

Oxidationsreaktionen spielen in der chemischen Synthese komplexer Moleküle eine große Rolle. Oftmals sind derartige Reaktionen unselektiv und führten zur Bildung unerwünschter Nebenprodukte, oder aber die Reaktionen laufen sehr langsam ab. In diesem Zusammenhang wurden Versuche zur Oxidation von Aromaten mit Kaliumpermanganat durchgeführt. Durch den Einsatz von Kugelmøhlen kann auf die Verwendung eines Lösungsmittels verzichtet werden. Als Beispiel soll die Oxidation von 9H-Fluoren (**4**) zu Flurenon (**5**), wie sie in *Schema 2* abgebildet ist, dienen.



Schema 2. Repräsentatives Beispiel einer lösungsmittelfreien Oxidation aromatischer Verbindungen mit Kaliumpermanganat zu den entsprechenden Ketonen.

Oxidationen dieser Art sind exotherme Reaktionen, so dass eine Möglichkeit gefunden werden muss, die bei der Reaktion frei werdende Wärme abzuführen ohne die Reaktion nachhaltig zu beeinflussen. Aus diesem Grunde wurde der Reaktionsmischung Al_2O_3 als festes Verdünnungsmittel zugesetzt. Die Durchführung der Reaktion erfolgte nach folgendem Schema:^[15]

*Die Versuche wurden in der Planetenmikromøhle **Pulverisette 7 classic line** durchgeführt. Die Einwaage des zu oxidierenden Substrates (2 mmol), des Oxidationsmittels KMnO_4 (6 mmol; 0,95 g) sowie von Al_2O_3 (37,25 mmol, 3,8 g) erfolgte in die Achatmahlbecher ($V = 45 \text{ ml}$), welche bereits mit sieben Achatmahlkugeln ($d = 10 \text{ mm}$) bestückt waren. Nach der Durchführung der Mahlungen wurde das Rohprodukt auf eine dünne Schicht aus SiO_2 (um überschüssiges Oxidationsmittel zurückzuhalten) gegeben und mit 25 ml Dichlormethan extrahiert. Das Extrakt wurde eingengt, in einer definierten Menge an Lösungsmittel aufgenommen und anschließend der Analyse zugeführt, oder es wurde direkt mittels GC-FID analysiert.*

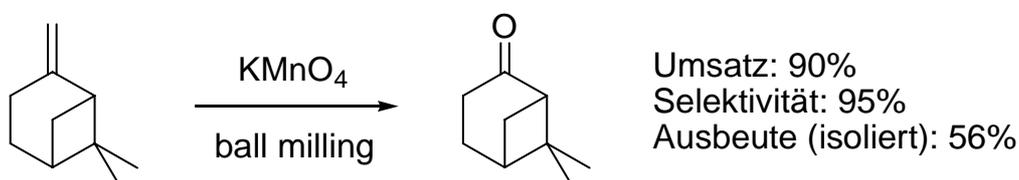
Versuche mit unterschiedlichen Aromaten haben gezeigt, dass derartige Oxidationen sehr selektiv und mit hohen Ausbeuten zu den entsprechenden Zielprodukten führen. Im Gegensatz zu Reaktionen in Lösung konnten fast keine Nebenprodukte identifiziert werden. Ausgewählte Ergebnisse sind in *Tabelle 2* dargestellt.

Tabelle 2. Ergebnisse der lösungsmittelfreien Oxidation mit Kaliumpermanganat.^{a)}[15]

Edukt	Produkt	Ausbeute I ^{b)}	Ausbeute II ^{b,c)}
9 <i>H</i> -Fluoren (4)	Flurenon (5)	81%	99%
Anthracen	Anthrachinon	45%	96%
Toluol	Benzoessäure	17%	22%
Cyclohexanol	Adipinsäure	25%	49%
Diphenylmethan	Benzophenon	36%	97%

^{a)} Edukt (2 mmol), KMnO₄ (6 mmol, 0,95 g), Al₂O₃ (37,25 mmol, 3,8), Mahlbecher aus Achat (V = 45 ml), sieben Mahlkugeln (Achat, d = 10 mm), T: 400 rpm, t = 10 min. ^{b)} Bestimmt mittels GC-Analyse. ^{c)} Zusatz von H₂O (6 mmol, 0,1 g).

Die hier beschriebene Methode lässt sich auch dazu einsetzen um C=C-Doppelbindungen oxidativ zu den entsprechenden Carbonylfunktionalitäten zu spalten. In diesem Zusammenhang konnte bereits gezeigt werden, dass sich derartige Reaktionen auch in einem größeren Maßstab (**Pulverisette 5**) ohne Einbußen an Selektivität und geringfügig niedrigeren Ausbeuten durchführen lassen. So konnte gezeigt werden, dass die Oxidation von β-Pinen zu Nopinon mit hohen Selektivitäten gelingt (*Schema 3*), was einen deutlichen Vorteil gegenüber anderen Methoden (z.B. Ozonierung) darstellt.^[16]

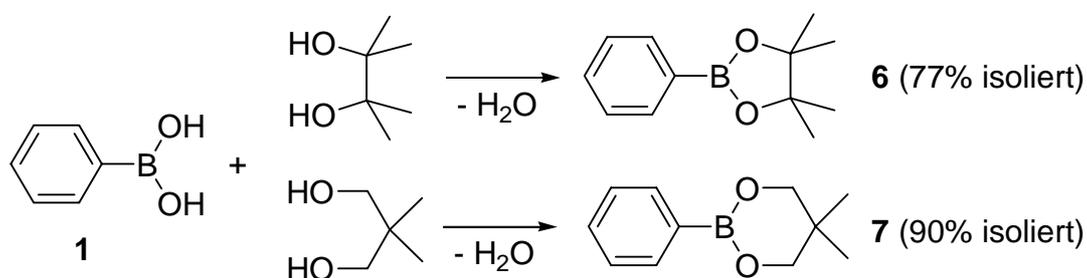


Schema 3. Oxidation von β-Pinen (44 mmol) zu Nopinon

[Ansatz: Al₂O₃ (0,59 mol), KMnO₄ (0,17 mol), H₂O (0,28 mol), Mahlbedingungen: **Pulverisette 5**, Achatmahlbecher (V = 250 ml), sieben Achatkugeln, T = 300 rpm, t = 20 min].

Anwendungsbeispiel 3: Synthese cyclischer Boronsäureester^[17]

Am Beispiel der Suzuki-Miyaura-Reaktion wurde die Bedeutung von Borverbindungen für die Synthese von Biarylen demonstriert (*Schema 1*). Der Einsatz von Phenylboronsäure (**1**) stellt die einfachste Möglichkeit der Reaktion mit Arylhalogeniden dar. Eine Möglichkeit zur Modifizierung der Phenylboronsäure ergibt sich durch die Kondensation mit Diolen nach *Schema 4*. Die aus dieser Reaktion resultierenden Boronsäureester **6** und **7** zeichnen sich durch ein anderes Löslichkeitsverhalten aus, so dass sich die Möglichkeit eröffnet Kopplungsreaktionen in unterschiedlichen Medien durchzuführen.



Schema 4. Beispiele zur lösungsmittelfreien Synthese von cyclischen Boronsäureestern.^[17]

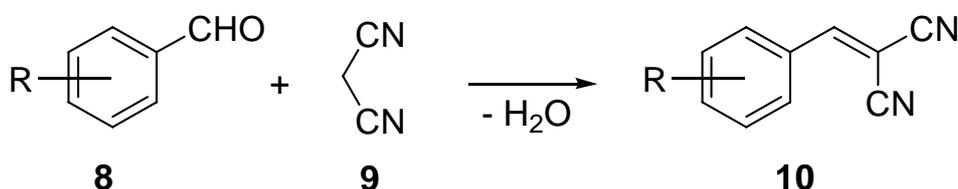
Auf Grund der Tatsache, dass derartige Kondensationsreaktion, wie sie in *Schema 4* dargestellt sind, freiwillig ablaufen, kann ohne einen Katalysator gearbeitet werden. Des Weiteren ist es nicht notwendig Verdünnungsmittel einzusetzen, da bei diesen Reaktionen keine große Menge an Reaktionswärme freigesetzt wird.

Die Versuche wurden in der Planetenmikromühle **Pulverisette 7 classic line** durchgeführt. Die Einwaage der Phenylboronsäure (**1**; 10 mmol, 1,22 g) und des entsprechenden Diols (10 mmol) erfolgte in äquimolaren Mengen in die Mahlbecher aus gehärtetem Stahl ($V = 45 \text{ ml}$), welche bereits mit fünf Mahlkugeln desselben Materials Edelstahlkugeln ($d = 15 \text{ mm}$) bestückt waren. Nach der Durchführung der Mahlungen bei einer Umdrehungszahl von 560 rpm und einer Mahldauer von 60 min wurde das Rohprodukt mit 20 ml Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung über wasserfreiem Na_2SO_4 und der Entfernung des Extraktionsmittels, wurde das Produkt mittels Kugelrohrdestillation gereinigt. Die isolierten Ausbeuten liegen bei 77% für **6** und bei 90% für **7**.

Versuche mit unterschiedlich substituierten Phenylboronsäuren haben gezeigt, dass es möglich ist eine Vielzahl von Boronsäureestern durch Kondensation mit den beiden in *Schema 4* abgebildeten Diolen herzustellen. Die Ausbeuten hängen zum einen vom Substitutionsmuster der eingesetzten Arylboronsäuren ab und zum anderen von der Art des eingesetzten Diols. Die entsprechenden Produkte konnten mit einer Reinheit von > 99% mit einer Ausbeute von 60-90% isoliert werden. Die Erhöhung der Ausbeute scheitert in vielen Fällen an der Tatsache, dass es sich bei der in *Schema 4* vorgestellten Reaktion um eine Gleichgewichtsreaktion handelt. Das entstehende Wasser kann aufgrund der Reaktionsführung nicht kontinuierlich entfernt werden und limitiert damit den Umsatz.

Anwendungsbeispiel 4: Knoevenagel-Kondensation^[18]

Neben der im ersten Beispiel (*Schema 1*) vorgestellten Pd-katalysierten Suzuki-Miyaura-Kopplung^[13,14] existieren weitere wichtige Methoden zum Aufbau von Kohlenstoffgerüsten aus einfachen Substraten. Eine weit verbreitete Reaktion dieser Art ist in *Schema 5* dargestellt: die Knoevenagel-Kondensation von aromatischen Aldehyden (**8**) mit der CH-aciden Verbindung Malonsäuredinitril (**9**). Die daraus resultierenden substituierten Styrene **10** stellen wichtige Intermediate für den Aufbau komplexer Moleküle dar.



Schema 4. Knoevenagel-Kondensation aromatischer Aldehyde (**8**) mit Malonsäuredinitril (**9**).

Ähnlich wie im Falle der vorgestellten Kondensation von Phenylboronsäure mit Diolen (*Schema 3*) kann im Falle der Knoevenagel-Kondensation auf den Einsatz saurer oder basischer Katalysatoren verzichtet werden. Da es sich bei einigen der eingesetzten aromatischen Aldehyde um hochreaktive Verbindungen handelt, sind entsprechende Reaktionen zuvor im kleinen Maßstab durchzuführen. Im Allgemeinen erfolgte die Reaktion nach folgendem Schema:^[18]

*Die Versuche wurden in der Planetenmikromühle **Pulverisette 7 classic line** durchgeführt. Die Einwaage der aromatischen Aldehyde (**8**; 20 mmol) und von Malonsäuredinitril (**9**; 20 mmol, 1,32 g) erfolgte in äquimolaren Mengen in die Mahlbecher aus rostfreiem Stahl (V = 45 ml), welche bereits mit fünf Mahlkugeln aus rostfreiem Stahl (d = 15 mm) bestückt waren. Nach einer Mahldauer von 60 min bei einer Umdrehungszahl von 400 oder 800 rpm wurde das Rohprodukt mit 40 ml eines adäquaten Lösungsmittels extrahiert und der GC-Analyse zugeführt. Alternativ dazu ist es auch möglich das Produkt direkt zu analysieren, da in diesem Fall oftmals eine quantitative Reaktion erfolgt.*

Die Versuche haben gezeigt, dass viele der eingesetzten aromatischen Aldehyde sehr reaktiv in Bezug auf eine Kondensation mit Malonsäuredinitril sind. In einigen Fällen erfolgte eine quantitative Reaktion nach 60 min bei einer Umdrehungszahl von 400 rpm (*Tabelle 3*). Eine Erhöhung der Drehzahl, führte im Allgemeinen zu einer Erhöhung der Ausbeute, ohne Änderung der Selektivität

Tabelle 3. Ergebnisse der lösungsmittelfreien Knoevenagel-Kondensation^{a)} aromatischer Aldehyde (**8**) mit Malonsäuredinitril (**9**; *Schema 5*).^[18]

Edukt 8	Ausbeute I ^{b,c)}	Ausbeute II ^{b,d)}
Benzaldehyd	31%	97%
<i>p</i> -Nitrobenzaldehyd	99%	
<i>p</i> -(<i>N,N</i> -dimethyl)aminobenzaldehyd	2%	68%
Vanillin	2%	5%
2,3-Dimethoxybenzaldehyd	6%	94%
<i>p</i> -Chlorbenzaldehyd	10%	99%
<i>o</i> -Chlorbenzaldehyd	30%	99%
<i>p</i> -Hydroxybenzaldehyd	77%	96%
<i>o</i> -Hydroxybenzaldehyd	21%	59%

^{a)} Benzaldehyd (20 mmol), Malonsäuredinitril (20 mmol, 1,32 g), Mahlbecher (rostfreier Stahl, V = 45 ml), fünf Mahlkugeln (rostfreier Stahl, *d* = 15 mm). ^{b)} Bestimmt mittels GC-Analyse. ^{c)} *T* = 400 rpm, *t* = 60 min. ^{d)} *T* = 800 rpm, *t* = 60 min.

Als ein weiteres Resultat dieser Experimente konnte gezeigt werden, dass der Aggregatzustand der Substrate aber auch des Produktes einen großen Einfluss auf die Reaktion hat. Im Gegensatz zu der vorher beschriebenen Synthese von Boronsäureestern scheinen die hier untersuchten Kondensationsreaktionen in der Hauptsache durch die Reaktivität der aromatischen Aldehyde limitiert zu sein. Allerdings sei auch hier darauf hingewiesen, dass es sich bei dieser Reaktion um eine Gleichgewichtsreaktion handelt.

Zusammenfassung:

Die innerhalb dieses Anwendungsberichtes vorgestellten Reaktionen haben gezeigt, dass es möglich ist, synthetisch wichtige organisch-chemische Reaktionen erfolgreich unter mechanochemischen Bedingungen durchzuführen. Das Spektrum der durchgeführten Reaktionen reicht von recht simplen Zweikomponentenreaktionen bis hin zu katalysierten Mehrkomponentenreaktionen.

Der Einsatz der Planetenmikromühle **Pulverisette 7 classic line** für derartige Reaktionen wurde demonstriert. Im Gegensatz zu anderen Verfahren (Mörser und Pistill, Rühren mit Magnetrührer) können durch die Verwendung von Kugelmühlen Prozessparameter definiert eingestellt und kontrolliert werden. So lässt sich zum Beispiel der Energieeintrag durch die Wahl des Mahlmateriales und der Umdrehungszahl steuern, und damit eine entsprechende Reaktion beeinflussen.

Im Gegensatz zur klassischen Reaktionsführung in Lösungsmitteln und einem Energieeintrag durch konvektive Wärmeübertragung (Heizpilz, Wärmebad) hat der Einsatz von Kugelmühlen als nichtklassische Möglichkeit des Energieeintrages einige Vorteile:

- Durch die Möglichkeit einer lösungsmittelfreien Reaktionsführung kann auf Lösungsmittel für die Reaktion verzichtet werden, was das Gefährdungspotential herabsetzt und die Umweltauswirkungen vermindert.
- Im Vergleich zur klassischen Reaktionsführung lassen sich die Reaktionszeiten meist deutlich verkürzen, wobei Umsatz und Selektivität unverändert bleiben oder sogar verbessert werden können.
- Durch den Verzicht von Lösungsmitteln kann die Aufarbeitung vereinfacht werden. Bei quantitativen Umsetzungen entfällt die Aufarbeitung komplett.

Allerdings muss festgestellt werden, dass diese Methode des Energieeintrages auch mit Nachteilen behaftet ist, was wahrscheinlich der Grund dafür ist, dass eine derartige Vorgehensweise zum heutigen Zeitpunkt auf dem Gebiet der organischen Synthese **noch** nicht etabliert ist:

- Der wohl entscheidende Nachteil ist, dass sich zum jetzigen Zeitpunkt interne Reaktionstemperaturen und –drücke nur unter erschwerten Bedingungen

messen und verfolgen lassen. Bestrebungen in diese Richtung stehen am Anfang, so dass sich der Erfolg und die Auswirkungen noch nicht einschätzen lassen.

- Durch den Verzicht von Lösungsmitteln bei der Reaktion ist das Scale-up derartiger Reaktionen problematisch, da in diesem Fall Möglichkeiten für eine Ab- und Zuführung der Reaktionswärme geschaffen werden müssen (Temperierung des Mahlraumes, des Mahlgutes).
- Der Einsatz der Substrate beschränkt sich meist auf fest Edukte wobei in einigen Fällen der Einsatz flüssiger Reaktanden möglich ist. In diesen Fällen ist es ratsam ein inertes festes Verdünnungsmittel wie Quarzsand oder Aluminiumoxid einzusetzen.

Literatur:

- [1] C. Suryanarayana, *Progr. Mater. Sci.* **2001**, 46, 1.
- [2] L. Takacs, *Progr. Mater. Sci.* **2002**, 47, 355.
- [3] D. L. Zang, *Progr. Mater. Sci.* **2004**, 49, 537.
- [4] K. Wieczorek-Ciurowa, K. Gamrat, *Mater. Sci. Poland* **2007**, 25, 219.
- [5] F. Dachele, R. Roy, *Nature* **1960**, 186, 34.
- [6] K. Tanaka, F. Toda, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1025.
- [7] G. Kaupp, *Top. Curr. Chem.* **2005**, 254, 1.
- [8] G.-W. Wang, *Fullerene Mechanochemistry in Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology* (Ed. H. S. Nalwa), American Scientific Publishers, Stevenson Ranch 2004, pp. 557-565.
- [9] B. Rodríguez, A. Bruckmann, T. Rantanen, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2213; A. Bruckmann, A. Krebs, C. Bolm, *Green Chem.* **2008**, 10, 1131; B. Rodríguez, A. Bruckmann, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 4710.
- [10] A. V. Dushkin, *Chem. Sus. Devel.* **2004**, 12, 251.
- [11] L. Frazer, *Environ. Health Perspect.* **2003**, 111, A534.
- [12] S. F. Nielson, D. Peters, O. Axelsson, *Synth. Commun.* **2000**, 30, 3501.
- [13] F. Schneider, B. Ondruschka, *ChemSusChem* **2008**, 1, 622.
- [14] F. Schneider, A. Stolle, B. Ondruschka, H. Hopf, *Org. Proc. Res. Devel.* **2009**, 13, 44.
- [15] M. Nüchter, R. Trotzki, B. Ondruschka, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 720.
- [16] A. Stolle, C. Brauns, M. Nüchter, B. Ondruschka, W. Bonrath, M. Findeisen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3317.
- [17] C. Schmöger, T. Szuppa, A. Stolle, F. Schneider, B. Ondruschka, A. Tied, *ChemSusChem* **2008**, 1, 339.
- [18] R. Trotzki, M. M. Hoffmann, B. Ondruschka, *Green Chem.* **2008**, 10, 767.