

Wasser in organokatalytischen Prozessen: ein Mythos wird entschleiert

Donna G. Blackmond,* Alan Armstrong, Vyv Coombe und Andrew Wells

Stichwörter:

Aldolreaktionen · Asymmetrische Katalyse · Grüne Chemie · Organokatalyse

Die vergangenen Jahrzehnte waren von einer rasanten Entwicklung katalytischer Verfahren zur Synthese komplexer organischer Moleküle geprägt. Grundlage und Antrieb hierfür war die Entdeckung effizienter, selektiver Katalysatoren für eine breite Vielfalt an organischen Flüssig- und Mehrphasentransformationen in Hochschule und Industrie. Diese Entwicklungen gingen mit großen Anstrengungen seitens der pharmazeutischen und chemischen Industrie einher, in einem wirtschaftlich zunehmend umkämpften und umweltbewusster werdenden Markt Produktionskosten und Abfallaufkommen zu senken. Der Bereich der Organokatalyse hat beträchtliche Aufmerksamkeit auf sich gezogen, zum einen unter dem Aspekt einer grünen Chemie, zum anderen wegen der Analogie zu der in Jahrmillionen perfektionierten Enzymkatalyse.

In jüngerer Zeit gibt es nun immer mehr Bestrebungen, effiziente organokatalytische Verfahren in wässriger Phase zu entwickeln. Die Verwendung von Wasser als Lösungsmittel ist verführerisch: Biologische Prozesse laufen in Wasser ab; manche organische Reaktionen werden durch Wasser beschleunigt, andere wiederum inhibiert. Wasserstoffbrücken, Polarität, Acidität, Entropie und Hydrophobie spielen alle wichtige Rollen für die spezielle Wirkung von Wasser in organischen Reaktionen. Das unterschiedliche Reaktionsverhalten, das diese Eigenschaften bewirken können, macht Wasser zu einem interessanten Solvens oder Cosolvens für industrielle Anwendungen – und zwar noch bevor man an seine möglichen Vorzüge als umweltfreundliches Lösungsmittel denkt.^[1]

Wir möchten hier einen Beitrag zu zwei kürzlich in der *Angewandten Chemie* veröffentlichten Korrespondenzen^[2] zum speziellen Thema der Enamin-Organokatalyse in wasserhaltigen Systemen leisten. Janda und Mitarbeiter^[2a] eröffneten die Diskussion mit wichtigen Anmerkungen darüber, wie der Reaktionsmechanismus von der Wahl der Reaktionsbedingungen abhängen kann, und sie wiesen darauf hin, dass die Entwicklung einer echten wässrigen Reaktion mit einem niedermolekularen Katalysator noch immer eine Herausforderung ist. Hayashi zielte in seiner Replik^[2b] vor allem auf die seiner Ansicht nach herrschende „Verwirrung bezüglich des Sprachgebrauchs“ ab, heißt: ob wir davon sprechen sollten, dass eine Reaktion „in Wasser“, „in Gegenwart von Wasser“ oder „in Gegenwart von Wasser in großem Überschuss“ durchgeführt wird. Damit be-

steht die Gefahr, dass das Thema nicht mehr unter wissenschaftlichen, sondern unter semantischen Gesichtspunkten diskutiert wird. Wir möchten im Folgenden einige entscheidende Punkte ansprechen, die unserer Meinung nach in der bisherigen Diskussion übersehen wurden. Dabei stellen wir zwei Fragen, die unsere bisherigen Auffassungen über wässrige Organokatalysen herausfordern: Wie „grün“ und wie effizient sind wässrige organokatalytische Reaktionen?

Wie „grün“ ist eine organokatalytische Reaktion, die in „Gegenwart von Wasser“ durchgeführt wird?

Wie Hayashi ausführt,^[2b] ist Wasser umweltfreundlich und sicher, und Probleme der Umweltverschmutzung, die durch organische Lösungsmittel entstehen, können vermieden werden. Sicherlich ist reines Wasser umweltfreundlich, der Fall wird aber komplizierter, wenn es um organische Reaktionen geht, die in Wasser oder in Gegenwart von Wasser durchgeführt werden. Womit wir es dann zu tun haben, ist im Wesentlichen ein Wasserstrom, der mit organischen Stoffen kontaminiert ist. Die Einleitung von Prozesswasser in die Umwelt unterliegt strengen gesetzlichen Regelungen, etwa der Wasserrahmenrichtlinie der EU,^[3] bei der es sich um das umfangreichste Gesetzgebungswerk zum Gewässerschutz handelt, das innerhalb der Europäischen Union je in Kraft getreten ist. Wasser ist nur dann ein grünes Lösungsmittel, wenn es direkt einer biolo-

[*] Prof. D. G. Blackmond
Department of Chemistry
Department of Chemical Engineering and Chemical Technology
Imperial College
London SW72AZ (Großbritannien)
Fax: (+44) 20-7594-5804
E-Mail: d.blackmond@imperial.ac.uk
Prof. A. Armstrong
Department of Chemistry
Imperial College
London SW72AZ (Großbritannien)
Dr. A. Wells
Process Research and Development
AstraZeneca
Loughborough (Großbritannien)
Dr. V. Coombe
Global Safety Health & Environment
AstraZeneca Brixham Environmental Laboratory
Brixham, Devon (Großbritannien)

gischen Abwasserkläranlage zugeführt werden kann.

Das Problem „wasserbasierter“ organokatalytischer Verfahren besteht also darin, die organischen Stoffe wieder aus dem Wasser entfernen zu müssen. Ein entscheidender Punkt, der in der bisherigen Diskussion übersehen wurde, ist, dass wir das Problem meist noch verschlimmern, weil wir nach der Reaktion zum Zweck der Produktaufarbeitung weitere organische Stoffe zusetzen. Ein kurzer Blick in einige neuere Veröffentlichungen zur wasserbasierten Organokatalyse verrät, dass die Menge an organischen Lösungsmitteln, die zur Produktaufarbeitung eingesetzt wurde, die Gesamtmenge des in der Reaktion verwendeten Wassers um das bis zu 30fache übersteigt. Um die Nachhaltigkeit eines Verfahrens zu beurteilen, genügt es daher nicht, das Reaktionsmedium zu berücksichtigen; vielmehr muss auch die Aufarbeitung in die Gesamtbilanz einbezogen werden.

Für eine Reihe von organischen Lösungsmitteln, die häufig für Extraktionen eingesetzt werden, gelten derzeit (oder in Zukunft) derart niedrige gesetzliche Grenzwerte in Wasser, dass eine Entfernung zu teuer ist. Für Hexachlorbenzol und Trichlorbenzol sind z. B. Umweltqualitätsstandards von 0.03 bzw. $0.4 \mu\text{g L}^{-1}$ festgelegt. Lösungsmittel wie Ethanol und Ethylacetat, die biologisch leicht abgebaut werden, erweisen sich in Kläranlagen als problematisch, da hohe Konzentrationen für Mikroorganismen toxisch sind (Grenzwerte reichen von 0.1 % bis ca. 1.5 %). Wässrige Abfälle, die mit organischen Stoffen verunreinigt sind, müssen entweder unter Vakuum ausgetrieben, verbrannt oder mit Aktivkohle behandelt werden. Austreiben (Strippen) benötigt Energie, Verbrennen ist problematisch, weil Abwasserströme oft niedrige Brennwerte haben, und Aktivkohle muss ihrerseits verbrannt werden.^[4] Vergleichsanalysen werden daher in vielen Fällen ergeben, dass ein Verfahren auf der Basis eines organischen Lösungsmittels billiger, einfacher und letztlich umweltschonender ist als ein wasserbasierter Prozess.

Ein weiterer Trugschluss, auf den Janda und Mitarbeiter hinweisen (wenn auch aus anderen Gründen),^[2a] betrifft die relativen Mengen von Wasser und organischen Substraten, die in vielen

dieser Studien eingesetzt werden. In den meisten Fällen, in denen eine wasserbasierte Reaktion als umweltfreundlich verkauft wird, macht Wasser nur etwa 10 % des gesamten Reaktionsvolumens aus, selbst wenn es in großem Überschuss relativ zum limitierenden Reagens eingesetzt wird. Zumeist wird sogar einer der Reaktionspartner in noch größerem Überschuss eingesetzt und so als Reagens und organisches Lösungsmittel zugleich genutzt. Tatsächlich fallen die meisten der als „lösungsmittelfrei“ bezeichneten Reaktionen in diese Kategorie.^[5] Bei einer Laborsynthese mag das weitere Schicksal der neun überzähligen Äquivalente eines in zehnfachem Überschuss eingesetzten Reagens nicht weiter interessieren, einem Prozessingenieur wird die damit einhergehende Umweltproblematik aber sicherlich nicht entgehen. Zudem ist klar, dass ein Verfahren, das nur eines von zehn Molekülen nutzt, nicht atomökonomisch sein kann; in einem pharmazeutischen Prozess könnte diese Überschusskomponente selbst das kostspielige Produkt einer mehrstufigen Synthese sein, und ihr Einsatz anstelle eines viel billigeren organischen Lösungsmittels wäre dann weder ökonomisch noch ökologisch sinnvoll.

Wie effizient ist eine organokatalytische Reaktion, die „In Gegenwart von Wasser“ durchgeführt wird?

Wann immer die Vorzüge wasserbasierter Organokatalysen aufgezeigt werden sollen, werden unweigerlich die bemerkenswerten Ergebnisse von Breslow genannt,^[6] der über die starke Beschleunigung von Diels-Alder-Reaktionen in Wasser berichtete. Vergleiche mit dieser Arbeit sind aber für die meisten der zur Diskussion stehenden Organokatalysen irreführend. Breslow untersuchte detailliert den Einfluss von Wasser in seinen Reaktionen und kam zu dem Schluss, dass die beschleunigende Wirkung darauf beruht, dass die Wasserumgebung unpolare Molekülsegmente der Reaktionspartner im Übergangszustand näher zusammenbringt. Keine der wasserbasierten organokatalytischen Reaktionen wurde ausführlich genug untersucht, um einen

analogen Mechanismus aufstellen zu können, zumal der experimentell beobachtete Einfluss von Wasser auf die Geschwindigkeit von organokatalytischen Reaktionen keinesfalls eindeutig ist. Wie Janda und Mitarbeiter bemerkten,^[2a] entspricht die Beschleunigung eines Enamin-Mechanismus in Wasser nicht der chemischen Intuition. Die besten Untersuchungen zur Rolle von Wasser in organokatalytischen Reaktionen stammen von Pihko et al.,^[7] die als erste beobachteten, dass Wasser die Ausbeute bei Prolin-vermittelten Aldolreaktionen erhöht, sodass kleinere Überschüsse (und sogar äquimolare Mengen) des Donor-Reaktionspartners eingesetzt werden können. Diese sorgfältige Arbeit belegte, dass Wasser die Bildung von Prolin-Oxazolidinonen unterdrückt; es wurde vorgeschlagen, dass die Rolle von Wasser weniger in einer Aktivierung besteht, sondern hauptsächlich darin, eine Desaktivierung zu verhindern.^[8] Ähnliche Argumente wurden vorgebracht, um den Einfluss von Kieselgel auf die Aktivität homogener Metallkomplexe zu erklären, die als Katalysatoren in der Olefinmetathese genutzt werden.^[9] Jedoch ist es bisher nicht gelungen, diese die Katalysatordesaktivierung verhindernde Wirkung von Wasser von dessen intrinsischer Wirkung in Prolin-vermittelten Aldolreaktionen zu trennen. Ein Zitieren der Arbeit von Breslow im Zusammenhang mit dem Einfluss von Wasser in organokatalytischen Reaktionen ist nicht gerechtfertigt, solange die Befunde nicht durch sorgfältige kinetische und mechanistische Studien gestützt werden.

Die stillschweigende Annahme, dass eine Verknüpfung der Wörter „wässrig“ und „organokatalytisch“ zwangsläufig ein umweltfreundliches und wirtschaftliches Verfahren liefert, birgt die Gefahr, dass die chemische Grundlagenforschung, die allein die Entwicklung und Entdeckung neuer Katalysatoren und Reaktionen ermöglicht, irgendwann aus dem Blickfeld gerät. Betrachten wir einen Fall, bei dem ein sorgfältig entworfener Prozess jedes Modewort Lügen straft: die durch Salen-Cobalt-Komplexe katalysierte hydrolytische kinetische Racemispaltung (HKR) von Epoxiden nach Jacobsen et al.^[10] Diese wirklich lösungsmittelfreie Reaktion verwendet Katalysatorbeladungen von

nur 0.0001 Mol-% Co, nutzt 1 Äquivalent des racemischen Epoxids auf 0.55 Äquivalente Wasser und liefert etwa 0.5 Äquivalente des enantiomerenreinen Epoxids und 0.5 Äquivalente des nahezu enantiomerenreinen Diols.^[11] Als eine kinetische Racematspaltung, die definitionsgemäß nur 50 % des Substrats in das gewünschte Produkt überführt, und als eine metallkatalysierte Reaktion hat die HKR jedoch nicht den Grad an „grüner“ Aufmerksamkeit erreicht – weder wissenschaftlich noch semantisch –, wie er in Gegenwart von Wasser durchgeführten organokatalytischen Reaktionen mit unbewiesener Umweltverträglichkeit und Wirtschaftlichkeit zuteil wird. Der Erfolg der HKR gründet auf einer kreativen Entdeckung, die aus einer Verknüpfung von solider Grundlagenwissenschaft mit innovativer Prozessforschung hervorging. Im Unterschied hierzu stützen weder präparative oder mechanistische Fortschritte noch Überlegungen zur Prozessführung die Vorstellung, der Zusatz von Wasser sei der Schlüssel für künftige Fortschritte in der Organokatalyse.

Zusammengefasst zeigt sich, dass die ökologische und ökonomische Beurteilung von wasserbasierten organokatalytischen Prozessen einen komplexen Pa-

rametersatz berücksichtigen muss. Nur ein die Gesamtbilanz berücksichtigender Ansatz,^[12] der außer der eigentlichen Reaktionsstufe auch die Produktaufarbeitung und die Synthese der Reagentien beachtet, liefert die nötigen Informationen, auf deren Grundlage sich entscheiden lässt, ob ein Zusatz von Wasser vorteilhaft für einen Prozess ist oder nicht. Diese Analyse muss von Fall zu Fall neu vorgenommen werden. Es bedarf grundlegender Kenntnisse darüber, wie Wasser in die Mechanismen chemischer Reaktionen eingreift, bevor sein allgemeiner Einsatz in organokatalytischen Reaktionen befürwortet werden kann.

Online veröffentlicht am 16. März 2007

Übersetzt von Dr. Frank Maaß, Weinheim

-
- [1] D.G.B. dankt Dr. J. M. Hawkins, Pfizer Global Research, für aufschlussreiche und anregende Diskussionen.
- [2] a) A. P. Brogan, T. J. Dickerson, K. D. Janda, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8278; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8100; b) Y. Hayashi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8213; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8103.
- [3] Nähere Erläuterungen zu dieser Richtlinie finden sich auf folgender Website: <http://www.euwfd.com/>.

- [4] Zu bedenken ist, dass viele „grüne“ Lösungsmittel, wie ionische Flüssigkeiten und fluorige Verbindungen, eine oder mehrere der drei als höchst umweltbedenklich eingestuften Eigenschaften (Toxizität, Bioakkumulation und Persistenz) haben.
- [5] Die thermische Prozess-Sicherheit ist ebenfalls ein oft vernachlässigter Aspekt bei wirklich lösungsmittelfreien Reaktionen. Eine ausführliche Diskussion geht allerdings über den Rahmen dieses Essays hinaus.
- [6] R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 159.
- [7] a) A. I. Nyberg, A. Usano, P. M. Pihko, *Synlett* **2004**, 1891; b) P. M. Pihko, K. M. Laurikainen, A. Usano, A. I. Nyberg, J. A. Kaavi, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 317.
- [8] J. S. Mathew, M. Klusmann, H. Iwamura, F. Valera, A. Futran, E. A. C. Emanuelsson, D. G. Blackmond, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4711.
- [9] X. Solans-Monfort, J.-S. Filhol, C. Coperet, O. Eisenstein, *New. J. Chem.* **2006**, *30*, 842.
- [10] a) M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science* **1997**, *277*, 936; b) L. C. P. Nielsen, C. P. Stevenson, D. G. Blackmond, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1360.
- [11] E. N. Jacobsen, Department of Chemistry, Harvard University, persönliche Mitteilung.
- [12] D.G.B. dankt I. Schott, Excelsyn, für aufschlussreiche und anregende Diskussionen.