

Induktives Heizen in der organischen Synthese durch Verwendung funktionalisierter magnetischer Nanopartikel in Mikroreaktoren**

Sascha Ceylan, Carsten Friese, Christian Lammel, Karel Mazac und Andreas Kirschning*

Magnetische Nanopartikel^[1] haben in letzter Zeit in verschiedenen Bereichen Anwendung gefunden, z.B. als magnetische Fluide,^[2] in der Katalyse,^[3] in Biotechnologie und -medizin^[4] sowie bei der Kernresonanzspektroskopie.^[5] Ein grundsätzliches Problem bei Metallnanopartikeln ist ihre hohe chemische Reaktivität, vor allem die Oxidation durch Luftsauerstoff. Dieser Nachteil kann durch die Beschichtung der Nanopartikel mit SiO₂, Metalloxiden, Gold oder Kohlenstoff überwunden werden. Es wurden bereits unterschiedliche Anwendungen von solchen Nanopartikeln in der quasihomogenen Katalyse beschrieben. Die Partikel werden dabei zumeist nach der Reaktion unter Ausnutzung ihres magnetischen Verhaltens separiert.^[3e,f]

Neben dieser Möglichkeit zur Abtrennung kann das magnetische Verhalten der Partikel aber auch zum Aufheizen in einem elektromagnetischen Feld genutzt werden. Es ist bekannt, dass sich isolierte magnetische Nanopartikel anders verhalten als größere Agglomerate. So zeigen Nanopartikel, die von einer SiO₂-Schale umgeben sind, superparamagnetisches Verhalten.^[6,7] Die Schale verhindert das Agglomerieren und somit das Koppeln der magnetischen Domänen, wodurch der Superparamagnetismus verlorengehen würde. Superparamagnetische Materialien zeigen charakteristischerweise keine remanente Magnetisierung und auch keine Hysterese. Trotzdem erreicht die Suszeptibilität ähnliche Werte wie bei ferromagnetischen Materialien.

Das Konzept der magnetisch induzierten Erwärmung beruht auf den spezifischen Eigenschaften der Nanopartikel, wenn diese einem magnetischen Wechselfeld ausgesetzt sind.^[1,8] Erstaunlicherweise wurde diese Eigenschaft magnetischer Nanopartikel bisher nicht für die chemische Synthese genutzt,^[9] obwohl man ständig auf der Suche nach neuen Technologien wie Mikrowellenbestrahlung und Festphasen-

synthese oder neuen Reaktordesigns ist, um Synthesen schneller, effizienter und ohne weitere Aufarbeitung durchzuführen.^[10]

Hier berichten wir über die erste Anwendung des Aufheizens von SiO₂-ummantelten^[7] magnetischen Nanopartikeln in einem elektromagnetischen Feld. Wir zeigen, dass diese heißen Partikel ideal in einem Mikrofluidik-Festbettreaktor zur Durchführung von chemischen Synthesen, inklusive Katalysen, verwendet werden können. Somit stellt die Methode der magnetischen Induktion in einem elektromagnetischen Feld, neben dem konventionellen Heizen und dem Heizen mit Mikrowellen, einen dritten, prinzipiell neuen Weg dar, um thermische Energie in einen Reaktor einzubringen.^[10]

Superparamagnetische Materialien wie die Nanopartikel **1** können in einem Mittel- oder Hochfrequenzfeld erwärmt werden.^[11] Da der technische Aufbau für das Mittelfrequenzfeld (25 kHz) einfacher ist (siehe Abbildung 1b), haben wir die Wärmeerzeugung durch elektromagnetische Induktion in magnetischen Nanopartikeln in diesem Frequenzbereich untersucht. Dabei kann prinzipiell in einem zyklischen oder in einem kontinuierlichen Prozessmodus gearbeitet werden (Abbildung 1c). Der Induktor kann einen Durchflussreaktor^[10,12] (Glas; 14 cm Länge, 9 mm Innendurchmesser) aufnehmen, der mit dem superparamagnetischen Material **1** befüllt ist und bei Drücken bis 5 bar betrieben werden kann. Neben dem magnetischen Nanomaterial **1** untersuchten wir anfänglich auch die Heizeigenschaften von anderen ferromagnetischen Materialien wie Eisenpulver und Fe₃O₄, sowie von SiC (Abbildung 2). Es zeigte sich, dass SiC nur in einem Hochfrequenzfeld erwärmt werden konnte (≥ 1000 kHz),^[11,13] während sich Eisenpulver nur mäßig im Mittelfrequenzfeld (MF) erwärmte. Fe₃O₄ verhielt sich im elektromagnetischen Feld ähnlich wie die magnetischen Partikel **1**, da es jedoch keine SiO₂-Schale hat und damit geringere mechanische Stabilität zeigt, wurden keine weiteren Versuche mit diesem Material durchgeführt. Zusätzlich lässt sich die Oberfläche einer SiO₂-Schale funktionalisieren.


Unter Ausnutzung der einzigartigen Eigenschaften unserer superparamagnetischen Nanopartikel haben wir diverse Reaktionen unter Durchflussbedingungen durchgeführt: die Umesterung von **2** (Schema 1, Nr. 1), die Kondensation zum Thiazol **6** (Nr. 2) und die Claisen-Umlagerung von **7** (Nr. 3) unter Verwendung der magnetischen Nanopartikel **1** innerhalb eines Festbettreaktors. Außerdem wurden auch katalytische Reaktionen wie die Buchwald-Hartwig-Aminierung von Arylbromid **11** (Nr. 4) und die Eninmetathese zu dem Dihydrofuran **13** (Nr. 5) getestet. Bei der Wittig-Reaktion von Benzaldehyd (**14**) mit dem Ylid **15** wurde des Weiteren eine einfache Reinigungsprozedur realisiert. Durch Einfügen eines zweiten, mit SiO₂ gefüllten Festbettreaktors hinter dem

[*] S. Ceylan, Prof. Dr. A. Kirschning
Zentrum für Biomolekulare Wirkstoffe (BMWZ)
Leibniz-Universität Hannover
Schneiderberg 1B, 30167 Hannover (Deutschland)
Fax: (+49) 511-762-3011
E-Mail: andreas.kirschning@oci.uni-hannover.de

Dr. C. Friese
Henkel KGaA
Henkelstraße 67, 40191 Düsseldorf (Deutschland)

Dr. C. Lammel, Prof. Dr. K. Mazac
IFF GmbH, Krausstraße 22a, 85737 Ismaning (Deutschland)

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken Dr. D. Bormann und Dr. G. Gershteyn (Institut für Werkstoffkunde, Leibniz-Universität Hannover) für TEM-Messungen und Dr. K. Mennecke für experimentelle Unterstützung.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200801474> zu finden.

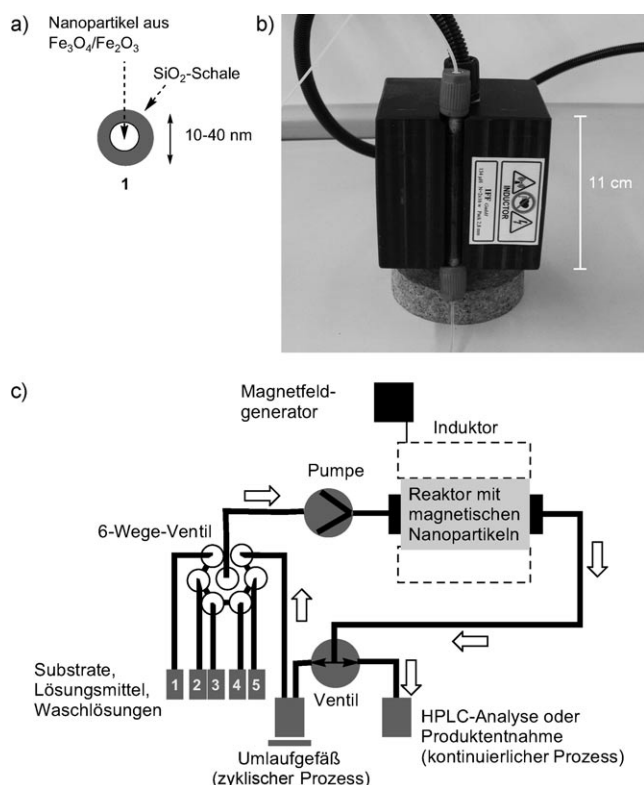


Abbildung 1. a) Graphische Darstellung von Nanopartikel 1^[7] (TEM-Aufnahmen: siehe die Hintergrundinformationen); b) Induktor und mit magnetischen Nanopartikeln gefüllter Durchflussreaktor; c) experimenteller Aufbau für zyklischen oder kontinuierlichen Prozessmodus.

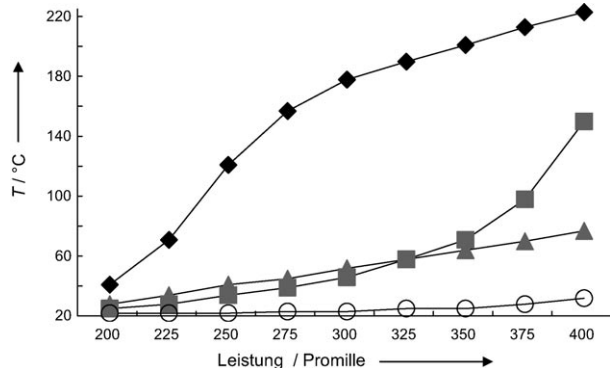
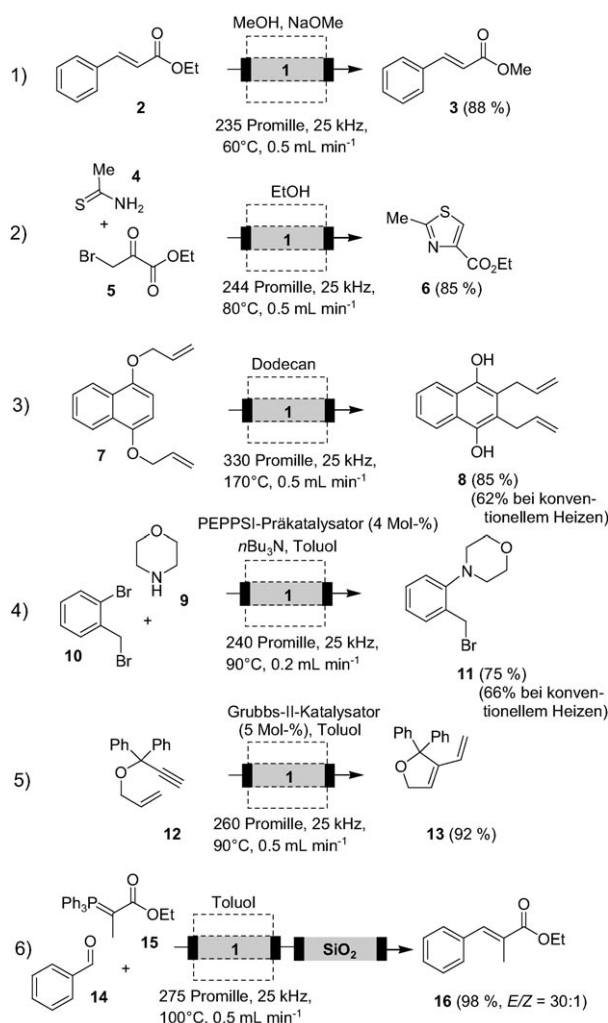


Abbildung 2. Heizprofile verschiedener Materialien in einem elektromagnetischen Feld. Die Leistung bezieht sich auf den prozentualen Anteil der vom Generator zur Verfügung gestellten Energie, die in das zu beheizende magnetische Material überführt wird; 1000 Promille^[13] sind somit das Maximum. ◆: Nanopartikel 1, ■: Fe₃O₄, ▲: Fe-Pulver, ○: SiC.

ersten wurde der Ethylester **16** nach dem Entfernen des Lösungsmittels in quantitativer Ausbeute erhalten (Nr. 6). Schließlich wurden die Claisen-Umlagerung und die Hartwig-Buchwald-Aminierung unter identischen Bedingungen wie zuvor wiederholt, aber mit dem Unterschied, dass der Reaktor mit einem Ölbad erwärmt wurde. Die Ausbeuten an isoliertem Produkt nach einem Durchgang durch den Reaktor waren geringer, da kein kompletter Umsatz erzielt wurde.



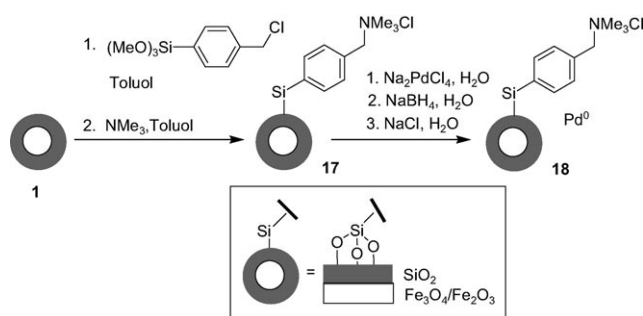
Schema 1. Durchfluss-Synthese mit induktiver Beheizung. 0.5–2 mmol Ansatzgröße (siehe die Hintergrundinformationen); Ausbeuten an isolierten Produkten sind angegeben.^[16]

Diese Beobachtung kann dadurch erklärt werden, dass die Wärme beim induktiven Heizen direkt im Reaktor – am Ort der Reaktion – erzeugt wird.

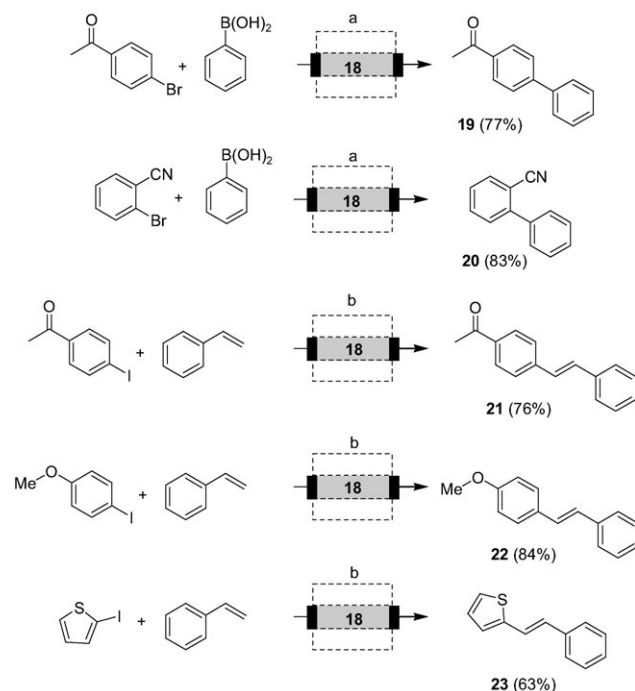
Außerdem ermöglicht es die SiO₂-Schale, die Oberfläche der magnetischen Nanopartikel zu funktionalisieren.^[14] So konnte durch Reduktion von Ammonium-gebundenem Tetrachloropalladat Palladium auf den Nanopartikeln abgeschieden werden; die resultierenden Nanopartikel **18** zeigten gute katalytische Ergebnisse unter Durchflussbedingungen. Die Synthese dieser Partikel ist in Schema 2 beschrieben und beruht auf unseren früheren Forschungsergebnissen.^[15]

Diese Partikel wurden in verschiedenen Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen verwendet (Schema 3). In diesen Reaktionen wurde lediglich ein geringer Eintrag von Palladium in die Lösung beobachtet (ICP-MS-Analysen ergaben Werte von 34 ppm für Suzuki-Miyaura-Reaktionen und 100 ppm für Heck-Reaktionen), und derselbe Katalysator konnte in weiteren drei Wiederholungsexperimenten ohne Verminderung der Aktivität verwendet werden.

Zusammenfassend haben wir die erste Anwendung von magnetischen Nanopartikeln als Heizmedium in einem



Schema 2. Herstellung mit Pd⁰ funktionalisierter magnetischer Nanopartikel.



Schema 3. Suzuki-Miyaura- und Heck-Kupplungen unter Durchflussbedingungen (zyklischer Prozessmodus) mit induktiv beheiztem Material **18** (1 mmol Ansatzgröße; Ausbeuten an isolierten Produkten). Bedingungen: a) 1.5 Äquiv. Phenylboronsäure, 1 Äquiv. Arylbromid, 2.4 Äquiv. CsF, 2.8 Mol-% **18**, DMF/H₂O, 1 h, Flussgeschwindigkeit: 2 mL min⁻¹, Induktor: 750 Promille,^[17] 25 kHz (100 °C); b) 1 Äquiv. Aryliodid, 3 Äquiv. Styrol, 3 Äquiv. nBu₃N, 2.8 Mol-% **18**, DMF, 1 h, Flussgeschwindigkeit: 2 mL min⁻¹, Induktor: 325 Promille, 25 kHz (120 °C).^[16]

elektromagnetischen Feld für die chemische Synthese präsentiert. Es konnte gezeigt werden, dass diese Materialien optimal in kontinuierlichen Durchfluss-Systemen verwendet werden können. Zusätzlich wurde demonstriert, dass die SiO₂-Schale, die die Fe₃O₄/Fe₂O₃-Nanopartikel schützt und stabilisiert, mit einer katalytisch aktiven Palladiumspezies modifiziert werden kann. Unserer Erfahrung nach ist der technische Aufwand wesentlich geringer als bei vergleichbaren Mikrowellenanlagen, wenn diese unter Durchflussbedingungen verwendet werden sollen. Neben Nanopartikeln aus Fe₃O₄/Fe₂O₃ können prinzipiell auch Materialien aus Co, Ni und anderen (z.B. Übergangsmetalle, Lanthanoide, Legie-

rungen) in einem elektromagnetischen Feld erwärmt werden.^[18] Somit hat die induktive Heiztechnik großes Anwendungspotential, sowohl im Labor als auch in industriellen Prozessen. Unsere derzeitige Forschung konzentriert sich auf die Entwicklung neuer Reaktoren, die höheren Temperaturen und größeren Drücken standhalten, um dadurch eine weitere Beschleunigung der Reaktionen zu erreichen.

Eingegangen am 28. März 2008,
veränderte Fassung am 27. Mai 2008
Online veröffentlicht am 16. Oktober 2008

Stichwörter: Induktives Heizen · Katalyse · Magnetismus · Mikroreaktoren · Nanopartikel

- [1] a) A.-H. Lu, E. L. Salabas, F. Schüth, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1242–1266; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1222–1244; b) Y.-W. Jun, J.-S. Choi, J. Cheon, *Chem. Commun.* **2007**, 1203–1214; c) X. K. Zhang, Y. F. Li, J. Q. Xiao, E. D. Wetzel, *J. Appl. Phys.* **2003**, *93*, 7124–7126.
- [2] S. Chikazumi, S. Taketomi, M. Ukita, M. Mizukami, H. Miyajima, M. Setogawa, Y. Kurihara, *J. Magn. Magn. Mater.* **1987**, *65*, 245–251.
- [3] a) A.-H. Lu, W. Schmidt, N. Matoussevitch, H. Bönemann, B. Spliethoff, B. Tesche, E. Bill, W. Kiefer, F. Schüth, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4403–4406; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4303–4306; b) S. C. Tsang, V. Caps, I. Paraskevas, D. Chadwick, D. Thompson, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5763–5767; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5645–5649; c) Y. Theng, P. D. Stevens, Y. Gao, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 537–542; d) S. Ko, J. Jang, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7726–7729; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7564–7567; e) H. Yoon, S. Ko, J. Jang, *Chem. Commun.* **2007**, 1468–1470; f) R. N. Grass, E. K. Athanassiou, W. J. Stark, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4996–4999; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4909–4912; g) P. Baruwati, D. Guin, S. V. Manorama, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5377–5380.
- [4] Übersicht: M. V. Yezhelyev, X. Gao, Y. Xing, A. Al-Hajj, S. Nie, R. M. O'Regan, *Lancet Oncol.* **2006**, *7*, 657–667.
- [5] a) S. Mornet, S. Vasseur, F. Grasset, P. Verveka, G. Goglio, A. Demourgues, J. Portier, E. Pollert, E. Duguet, *Prog. Solid State Chem.* **2006**, *34*, 237; b) Z. Li, L. Wei, M. Y. Gao, H. Lei, *Adv. Mater.* **2005**, *17*, 1001–1005.
- [6] M. Kröll, M. Pridöhl, G. Zimmermann, *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.* **2004**, *788*, L4.3.1–L4.3.6.
- [7] a) M. R. Zachariah, M. I. Aquino, R. D. Shull, B. E. Steel, *Nanostruct. Mater.* **1995**, *5*, 383–392; b) S. H. Ehrman, S. K. Friedlander, M. R. Zachariah, *J. Mater. Res.* **1999**, *14*, 4551–4561.
- [8] R. Hiergeist, W. Andrä, N. Buske, R. Hergt, I. Hilger, U. Richter, W. Kaiser, *J. Magn. Magn. Mater.* **1999**, *201*, 420–422.
- [9] R. Mohr, K. Kratz, T. Weigel, M. Lucka-Gabor, M. Moneke, A. Lendlein, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 3540–3545.
- [10] A. Kirschning, W. Solodenko, K. Mennecke, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5972–5990.
- [11] Bei leitfähigen Materialien entsteht 80 % der Hitze auf der Oberfläche. Kleine oder dünne Werkstücke können generell schneller als größere erwärmt werden, insbesondere wenn die Erwärmung im ganzen Werkstück auftreten soll. Daher eignen sich magnetische Nanopartikel besonders zum Heizen in einem elektromagnetischen Feld.
- [12] Eine Auswahl von Übersichten zu chemisch funktionalisierten Durchfluss-Systemen: a) G. Jas, A. Kirschning, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5708–5723; b) „Immobilized Catalysts“: A. Kirschning, G. Jas, *Top. Curr. Chem.* **2004**, *242*, 209–239; c) I. R. Baxendale, S. V. Ley in *New Adventures to Efficient Chemical Synthesis*:

- Emerging Technologies* (Hrsg.: P. H. Seeberger, T. Blume), Springer, Berlin, **2007**, S. 151–185.
- [13] Die Temperaturmessung erfolgte im stationären Zustand mithilfe eines IR-Pyrometers. Dadurch kann die Temperatur innerhalb des Reaktors gemessen werden, allerdings nicht die exakte Temperatur des Nanopartikels. Andere Messverfahren wie Thermoelemente versagten bei der Temperaturmessung des Fluids, da sie sich selber im Induktionsfeld erwärmen.
- [14] a) T. J. Yoon, W. Lee, Y. S. Oh, J. K. Lee, *New J. Chem.* **2003**, 27, 227–229; b) P. D. Stevens, J. Fan, H. M. R. Gardimalla, M. Yen, Y. Gao, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2085–2088; c) P. D. Stevens, G. Li, J. Fan, M. Yen, Y. Gao, *Chem. Commun.* **2005**, 4435–4437; d) A. Hu, G. T. Yee, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12486–12487; e) R. Abu-Reziq, D. Wang, M. Post, H. Alper, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2145–2150; f) C. S. Gill, B. A. Price, C. W. Jones, *J. Catal.* **2007**, 251, 145–152.
- [15] a) U. Kunz, S. Leue, F. Stuhlmann, G. Sourkouni-Argirusi, H. Wen, G. Jas, A. Kirschning, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3601–3610; b) K. Mennecke, R. Cecilia, T. N. Glasnov, S. Gruhl, C. Vogt, A. Feldhoff, M. A. Larrubia Vargas, C. O. Kappe, U. Kunz, A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 717–730.
- [16] Die tatsächlich durch induktives Heizen erreichte Temperatur ist von diversen Faktoren wie Reaktordurchmesser, Induktordesign oder der Beschaffenheit der Nanopartikel abhängig. Daher muss der Promillewert für jedes Induktor-Reaktor-System neu kalibriert werden. Dieses prinzipielle Problem ist vergleichbar mit der Situation bei Mikrowellenapparaturen, bei denen z. B. ein großer Einfluss des Lösungsmittels auf die erzielte Erwärmung vorhanden ist.
- [17] Der Promillewert ist bedeutend höher als bei den anderen Reaktionen, da hier ein früheres Induktormodell verwendet wurde.
- [18] S. Ceylan, C. Frieze, A. Kirschning, unveröffentlichte Ergebnisse.