

Suzuki-Kupplung in dreiphasigen Mikroemulsionssystemen**

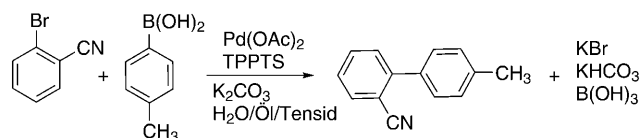
Henriette Nowothnick, Jochanan Blum und Reinhard Schomäcker*

Die Suzuki-Kupplung ist eine der meistgenutzten Reaktionen zur Synthese von Polymeren, Flüssigkristallen, Agrochemikalien und Pharmazeutika. Wegen des wachsenden Umweltbewusstseins werden in der Industrie „grüne“ Prozesse gesucht, bei denen eher die Vermeidung von Abfall als dessen aufwändige Entsorgung angestrebt wird. Hierbei ist der Gebrauch von Wasser anstelle von organischen Lösungsmitteln – die häufig giftig und wegen hoher Siedepunkte schwer abtrennbar sind – wünschenswert.^[1] Ausgehend von der Entwicklung wasserlöslicher Liganden,^[2,3] erstmals beschrieben in den frühen 1970er Jahren, wurde eine einfache Trennung von Katalysator und Produkt durch eine Phasentrennung möglich, bei der der Katalysator in einer wässrigen und das Produkt in einer organischen Phase gelöst vorliegen. Der Rhône-Poulenc-Prozess, die Hydroformylierung von Propen zu *n*-Butanal, ist der bisher einzige industrielle Prozess, bei dem diese Zweiphasenkatalyse mit einem wasserlöslichen Katalysator in großem Maßstab zur Anwendung kommt.

Das Konzept der Zweiphasenkatalyse wurde durch den Einsatz so genannter „grüner“ Lösungsmittel wie ionischer Flüssigkeiten, fluorhaltiger^[4] und überkritischer Lösungsmittel weiterentwickelt. Diese Medien haben sich aber für Kupplungsreaktionen nicht bewährt, da sie niedrigere Ausbeuten ergeben und die Palladiumkatalysatoren in ihnen schlechter löslich sind als in konventionellen Lösungsmitteln.^[5,6] Zusätzlich können die entstehenden Salze die Reaktion hemmen und die Produktisolierung und Katalysatorrückgewinnung erschweren, z. B. bei Verwendung ionischer Flüssigkeiten.

In der hier vorgestellten Studie wird das Konzept der zweiphasigen Katalyse auf dreiphasige Systeme erweitert, sodass eine einfache Phasentrennung die Produktisolierung und Katalysatorrückgewinnung in einem Schritt ermöglicht. Dreiphasensysteme sind in der Phasentransferkatalyse bereits bekannt,^[7,8] wobei dort die dritte Phase in der Regel zufällig wegen der Unlöslichkeit des Phasentransferkatalysators in den verwendeten Lösungsmitteln erhalten wird. In unserer Studie werden selbstaggregierende Tensidsysteme^[9] mit einstellbarem Phasenverhalten als Reaktionsmedium in

einer Suzuki-Kupplung, der Synthese von 4'-Methyl-2-biphenylcarbonitril (Schema 1), einer wichtigen Zwischenstufe für die Herstellung von Sartanen, verwendet. Dreiphasensysteme mit nichtionischen Tensiden des Typs $C_{12}E_x$ ($x =$



Schema 1. Suzuki-Kupplung von 2-Brombenzonitril und 4-Tolylboronsäure.

Grad der Ethoxylierung mit $x = 5-8$) wurden hier untersucht, da der Ethoxylierungsgrad das Abstimmen des Phasenverhaltens so ermöglicht, dass das Dreiphasengebiet auf die Reaktionstemperatur eingestellt werden kann (siehe Hintergrundinformationen).^[10] Bereits in einem früheren Beitrag wurden Tensidsysteme als vielseitige Medien in einer Heck-Reaktion mit einem Palladium-Heterogenkatalysator beschrieben.^[11]

Da die Katalysatorrückgewinnung in der homogenen Katalyse noch immer ein gravierendes Problem für die Entwicklung neuer Prozesse ist, wurde diese Untersuchung mit Dreiphasensystemen durchgeführt, um Produktisolierung, Katalysatorrückgewinnung und ein simultanes Entfernen der Salze zu ermöglichen. Bislang war keine gleichzeitige Durchführung dieser drei Trennoperationen mit den Reaktionsgemischen von Suzuki-Kupplungen möglich gewesen. Zunächst wurden Vergleichsstudien mit dem konventionellen polaren Lösungsmittelgemisch Acetonitril/Wasser durchgeführt, das anschließend durch eine Alkan/Wasser/Tensid-Mischung ersetzt wurde.

Polare, aprotische Lösungsmittel werden häufig für Kupplungsreaktionen verwendet, da beide Reaktanten und die erforderliche Base darin in hohen Konzentrationen löslich sind. Zudem treten keine Stofftransport-Limitierungen auf, wenn der Katalysator in derselben Phase gelöst vorliegt wie die Reaktanten. Es ist anzumerken, dass der Zusatz von Wasser bei dieser Reaktion immer notwendig ist und die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht, auch wenn kein wasserlöslicher Katalysator verwendet wird, da die Aktivierung der Boronsäure durch die anorganische Base^[12] in Gegenwart von Wasser erleichtert wird. Wie in Tabelle 1, Nr. 1 und 2, dargestellt, verläuft die Kupplung in Acetonitril sehr schnell zu hohen Umsätzen, auch bei verdoppelter Konzentration der Reaktanten. Wegen der oben beschriebenen Probleme ist der Einsatz alternativer Reaktionsmedien wünschenswert, aus denen der Katalysator in aktiver Form zurückgeführt werden kann. In einem Heptan/Wasser-Gemisch verläuft die Reaktion wegen der Hemmung des Stofftransports der Reaktanten

[*] H. Nowothnick, Prof. Dr. R. Schomäcker
Institut für Chemie, Technische Universität Berlin
Straße des 17. Juni 124–126, 10623 Berlin (Deutschland)
Fax: (+49) 30-314-79552
E-Mail: schomaecker@tu-berlin.de

J. Blum
Institute of Chemistry, The Hebrew University
Jerusalem 91904 (Israel)
Fax: (+972) 2-651-3832

[**] Dieses Projekt wird von der DFG (SCHO 687/8-1) gefördert.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201005263> zu finden.

Tabelle 1: Umsatz der Suzuki-Kupplung bei Verwendung verschiedener Reaktionsmedien.^[a]

Nr.	Medium	$\alpha^{[b]}$	$\gamma^{[b]}$	Kat. [Mol-%]	C ^[c] [%]
1	CH ₃ CN/H ₂ O	0.5	–	0.5	98
2		0.5	–	0.25	83
3	Heptan/H ₂ O/	0.9	–	0.5	15
4	nichtionisches	0.5	–	0.5	77
5	Tensid	0.5	0.03	0.5	96
6		0.5	0.03	0.25	62

[a] CH₃CN/Wasser = (44.5:38.8) g oder Heptan/Wasser = (38.8:38.8) g ($\alpha = 0.5$) als Lösungsmittel für 5.5 mmol 2-Brombenzonitril, 6.05 mmol (1.1 Äquiv.) 4-Tolylboronsäure, 6.88 mmol (1.25 Äquiv.) K₂CO₃; oder doppelte Reaktantenkonzentration bei konstanter Katalysatorkonzentration: 6 mg Pd(OAc)₂ und 78 mg TPPTS als wasserlöslicher Katalysator bei 60 °C. [b] α = Ölanteil im Gemisch, γ = Tensidanteil im Gemisch. [c] C = Umsatz nach 1 h.

zur Katalysatorphase langsamer, auch bei einem kleineren Anteil der Wasserphase (Tabelle 1, Nr. 3). Im Vergleich zu Tabelle 1, Nr. 3 (erhöhter Ölanteil α) ist die Reaktion in Versuch Nr. 4 schneller, kommt aber nach 80 min bei einem Umsatz von 87 % zum Erliegen. HPLC-Analysen zeigen eine Bildung von 8 % des Homokupplungsproduktes 4,4'-Dimethylbiphenyl aus der Boronsäure, die bevorzugt in der wässrigen Phase vorliegt, in der sich auch der Katalysator befindet. Der Zusatz eines Tensids verbessert den Stofftransport und führt zu nahezu vollständigen Umsätzen. Dabei wird kein Homokupplungsprodukt mehr beobachtet, weder 4,4'-Dimethylbiphenyl noch 2,2'-Dicyanbiphenyl (siehe Hintergrundinformationen).

Will man außer einer schnelleren Reaktion (Tabelle 1, Nr. 1 und 5) auch die Katalysatorrückgewinnung über Phasentrennung durch den Zusatz nichtionischer Tenside erreichen, sind Studien zum Phasenverhalten des Reaktionsgemisches erforderlich. Eine starke Veränderung des Phasenverhaltens wird sowohl bei Zugabe der Reaktanten als auch beim Ablauf der Reaktion beobachtet (Abbildung 1). Wenn die Temperaturen der Phasenübergänge in Abhängigkeit der Tensidkonzentration dargestellt werden, ergibt sich ein Diagramm, das die Form eines Fisches annimmt, mit dem Existenzbereich einphasiger Mikroemulsionen als Schwanz des Fisches und dem Bereich dreiphasiger Systeme als Körper. Aus dem Diagramm ist zu erkennen, dass die Zugabe jedes Reaktanten eine Verschiebung der Phasengrenzen zu niedrigeren Temperaturen bewirkt. Dabei hat die Zugabe von 4-Tolylboronsäure und K₂CO₃ (Dreiecke) den stärksten Einfluss: Der dreiphasige Bereich verschiebt sich ausgehend vom Heptan/Wasser/Marlipal 24/70-Phasendiagramm bis zu 30 K zu niedrigerer Temperatur (lipophile Verschiebung). Nach Zugabe der Katalysatorlösung verschiebt sich das Dreiphasengebiet wegen des Verbrauchs der grenzflächenaktiven Boronsäure wieder zu höheren Temperaturen (hydrophile Verschiebung). Der Wechsel im Phasenverhalten während der Reaktionszeit kann genutzt werden, um den Reaktionsfortschritt zu beobachten. Hierfür wird das Mikroemulsionssystem so eingestellt, dass das Dreiphasengebiet bei der Re-

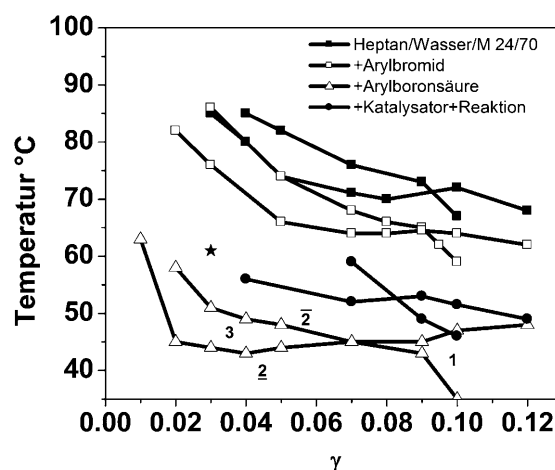


Abbildung 1. Veränderungen des Phasenverhaltens bei Zugabe der Reaktanten: 0.055 mol L⁻¹ 2-Brombenzonitril, 0.06 mol L⁻¹ 4-Tolylboronsäure, 2.1 Äquiv. K₂CO₃ und Katalysator zur Lösungsmittelmischung ($\alpha = 0.5$ bei Variation von γ). Bei $\gamma = 0.03$ und $T = 60$ °C vollständige Umsätze mit Katalysator in der Mittelphase (Photo in den Hintergrundinformationen). M = Marlipal; 1, 2, 3 = Zahl der Phasen; * = Versuchspunkt.

aktionstemperatur erst bei vollständigem Umsatz erscheint. Anschließend kann die organische Phase abgetrennt werden, um das Produkt zu isolieren. Die Salze können mit der wässrigen Phase entfernt werden, wobei der Katalysator in der tensidreichen Mittelphase für weitere Reaktionen verbleibt (Abbildung 2). Eine neue Reaktion wird durch Zugabe

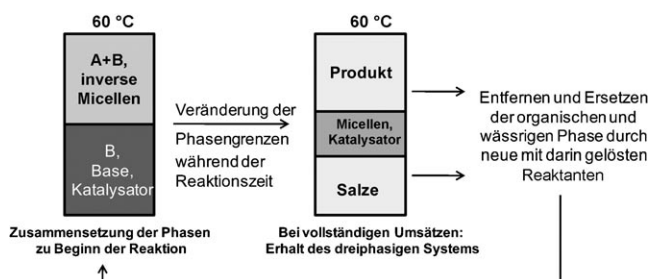


Abbildung 2. Prinzip der Katalysatorrückgewinnung, Produktabtrennung und Entfernung der Salze.

der Reaktanten, gelöst in Heptan oder Wasser, gestartet. Für die Kupplung von 5.5 mmol 2-Brombenzonitril mit 1.1 Äquiv. Boronsäure und 2.1 Äquiv. Base wurde Marlipal 24/70 verwendet, um eine Rückgewinnung des Katalysators direkt beim Erreichen vollständiger Umsätze durchzuführen. Bei der Untersuchung des Einflusses der Basenkonzentration auf die Reaktion wurde gefunden, dass auch 1.25 Äquiv. K₂CO₃ für die Kupplung ausreichen, ohne Einbußen in der Reaktionsgeschwindigkeit. Wenn 1.25 Äquiv. Base eingesetzt werden, sind Marlipal 24/50 oder Novol 1216CO-8 die Tenside, die das gewünschte Phasenverhalten für die Katalysatorrückgewinnung nach der Reaktion einstellen. Die Tensidkonzentration (3, 6 bzw. 11 Gew.-%) wurde variiert, es wurde aber kein Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit beob-

achtet, obwohl verschiedene Phasenzustände durchlaufen werden. Auch der Einsatz von verschiedenen nichtionischen Tensiden hat keinen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit, solange Micellen gebildet werden, die als Phasentransferreagenten wirken. Das Tensid muss jedoch so gewählt werden, dass durch das Phasenverhalten eine direkte Katalysatorrückgewinnung im Dreiphasengebiet möglich wird. Dafür muss auch die Reaktantenkonzentration auf das ausgewählte Tensid abgestimmt werden, um die beschriebene Rückgewinnungsprozedur zu ermöglichen.

Die Entwicklung dieses Dreiphasenkonzeptes, das auch den Austausch der wässrigen Phase ermöglicht, wurde angeregt, als über Versalzungseffekte des Katalysators durch Akkumulation der Salze nach mehreren Reaktionsläufen von Oehme et al.^[13] und Genêt et al.^[14] berichtet wurde. In einem Vergleich wurden nun je fünf Zyklen mit zwei verschiedenen Mikroemulsionssystemen mit den Tensiden Marlupal 24/50 und Novel 8 durchgeführt. Novel 8 wurde als vielversprechendstes Tensid für die Rückgewinnungsversuche wegen seiner engen Molekulargewichtsverteilung ausgewählt, die auch einen positiven Effekt auf die Verteilung des Tensides zugunsten der Mittelphase hat (Abbildung 3). Dabei wird der

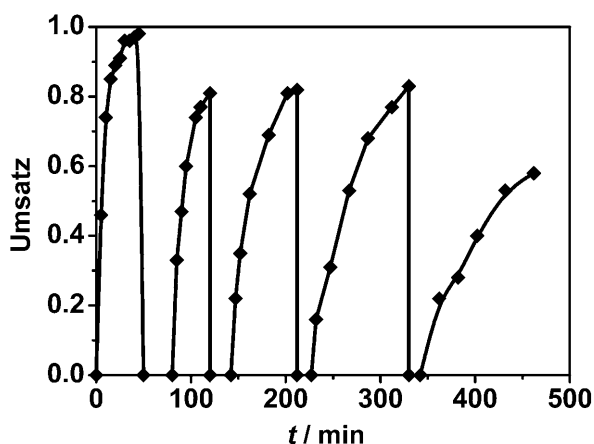


Abbildung 3. Katalysatorrückgewinnung im Dreiphasensystem bei 60 °C mit dem nichtionischen Tensid Novel 8 in Heptan/Wasser ($\alpha = 0.5$, $\gamma = 0.03$); 0.055 mol L⁻¹ 2-Brombenzonitril, 0.0605 mol L⁻¹ 4-Tolylboronsäure, 1.25 Äquiv. K₂CO₃ für jeden Lauf.

Katalysatorkomplex Pd-TPPTS (TPPTS = 3,3',3''-Phosphantriyltris(benzolsulfonsäure)-Trinatriumsalz) effizienter in die Tensidphase eingeschlossen, als es mit Marlupal 24/50 der Fall ist. Im Novel 8/Wasser/Heptan-Dreiphasensystem wurden die Einzelphasen bezüglich der Produktverteilung sowie der Palladium- und Phosphorkonzentration analysiert. Bei Verwendung von 3 Gew.-% nichtionischem Tensid entfallen von 98 mL Gesamtvolumen 23 mL auf die Mittelphase, in der das Produkt zu 30 % gelöst ist. Die Wasser- und Heptanphase haben Volumina von 30 bzw. 45 mL, wobei 70 % des Produktes in der Heptanphase gelöst werden. Der Produktanteil in der Mittelphase hat keinen Einfluss auf den nächsten Lauf. Die wässrigen Phasen wurden nach jedem Lauf durch ICP-OES (optische Emissionsspektroskopie mit induktiv gekoppeltem Plasma) analysiert. Palladiumkonzentrationen von 10,

4, 1 und < 1 % sowie ein Phosphorgehalt von 20 % der jeweiligen Ausgangskonzentrationen wurden ermittelt.

Dies bedeutet, dass die Phosphorverluste entscheidender für einen erfolgreichen Rückgewinnungsprozess sind als die Verluste an Palladium. Daher sollte während der Rückgewinnungsschritte weiterer Ligand zugegeben werden oder die Reaktion bereits mit einem höherem Überschuss begonnen werden, wie im Rhône-Poulenc-Prozess, wo ein Verhältnis von 60:1 (Ligand zu Katalysatorvorstufe) genutzt wird, um das Metall in der wässrigen Phase zu halten.^[15] Die Verunreinigung des isolierten Produktes mit Palladium wurde durch ICP zu weniger als 1 ppm bestimmt.

Die entwickelte Methode ist für verschiedene Arylhalogenide (Tabelle 2) einsetzbar und ergibt gute Ausbeuten für die Kupplung der Arylbromide mit Pd-TPPTS als Katalysa-

Tabelle 2: Arylhalogenide, die im dreiphasigen Mikroemulsionssystem ($\alpha = 0.5$, $\gamma = 0.03$) getestet wurden.^[a]

Nr.	Aryl-X	C [%]	Nr.	Aryl-X	C [%]
1		96	4		94
2		91	5		86
3		0	6		0

[a] 5.5 mmol Arylhalogenid, 6.05 mmol (1.1 Äquiv.) Boronsäure, 6.88 mmol (1.25 Äquiv.) K₂CO₃, 6 mg Pd(OAc)₂ und 78 mg TPPTS (Nr. 1 und 2) oder 68 mg S-Phos (Nr. 3–6) als wasserlöslicher Katalysator bei 60 °C mit Umsätzen (C) nach 1 h.

tor. Für die weniger reaktiven Arylchloride wurde der elektronenreiche Buchwald-Ligand Natrium-2'-dicyclohexylphosphanyl-2,6-dimethoxy-1,1'-biphenyl-3-sulfonat (S-Phos) verwendet. Dabei wurden hohe Umsätze zum gewünschten Kupplungsprodukt für aktivierte Arylchloride erhalten (Tabelle 2, Nr. 4 und 5), während weder nichtaktivierte noch sterisch anspruchsvolle Substrate umgesetzt wurden (Tabelle 2, Nr. 3 und 6). Die für Pd-TPPTS beschriebene Rückgewinnungsprozedur ist auch für diesen Katalysator anwendbar, da er wegen seiner amphiphilen Struktur ebenfalls in der Mittelphase konzentriert vorliegt.

Wir können damit zeigen, dass tensidbasierte Dreiphasensysteme nützliche und gut anwendbare Reaktionsmedien für Suzuki-Kupplungen sind, die Vorteile gegenüber konventionellen Lösungsmitteln für die Reaktion selbst ebenso wie für die Katalysatorrückgewinnung bieten. Die Wiederverwendbarkeit des Katalysators ermöglicht es, die Umsatzzahl erheblich zu erhöhen, was wünschenswert für eine industrielle Anwendung ist, um die Katalysatorkosten deutlich zu reduzieren.

Experimentelles

In einem typischen Experiment wurden 5.5 mmol (1 g) Arylhalogenid, 6.05 mmol (0.822 g) Boronsäure und 6.88 oder 11.6 mmol (0.95 bzw. 1.6 g) Kaliumcarbonat in einem 200-mL-Reaktor mit einem Reaktionsvolumen von 98 mL vorgelegt. Für die Vergleichsstudie wurde eine Mischung aus Acetonitril (44.5 g) und Wasser (38.8 g) verwendet. Im Falle des Mikroemulsionssystems mit $\alpha = 0.5$ und $\gamma = 0.03$ wurden 38.8 g Wasser, 38.8 g Heptan und 2.4 g Tensid eingesetzt. Die Reaktionsmischung wurde je dreimal evakuiert und mit Stickstoff gespült. Die Reaktionstemperatur wurde mit einem Thermostaten auf 60°C eingestellt. Bei Erreichen der Reaktionstemperatur wurde der Katalysator [254 mg einer Lösung mit 30.7 Gew.-% TPPTS (d.h. mit 78 mg (0.14 mmol, 2.5 Mol-%) reinem TPPTS und 6 mg (0.5 Mol-%) Pd(OAc)₂] mit einer Spritze zugegeben. Details zu Produktanalyse und Katalysatorrückgewinnung sind in den Hintergrundinformationen beschrieben.

Eingegangen am 23. August 2010,
veränderte Fassung am 20. Oktober 2010
Online veröffentlicht am 18. Januar 2011

Stichwörter: Homogene Katalyse · Katalysatorrückgewinnung · Kreuzkupplungen · Mikroemulsionen · Phasenverhalten

- [1] a) B. Cornils, *Org. Proc. Res. Dev.* **1998**, 2, 121–127; b) B. Auch-Schwelk, C. Kohlpaintner, *Chem. Unserer Zeit* **2001**, 35, 306–312.

- [2] B. Cornils, E. G. Kuntz, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 502, 177–186.
[3] A. L. Casalnuovo, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4324–4330.
[4] S. Schneider, W. Bannwarth, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4293–4296; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4142–4145.
[5] P. G. Jessop, T. Ikariya, R. Noyori, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 475–494.
[6] D. Prajapati, M. Gohain, *Tetrahedron* **2004**, 60, 815–833.
[7] D. Mason, S. Magdassi, Y. Sasson, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 7229–7232.
[8] G. D. Yadav, O. V. Badure, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2007**, 46, 8448–8458.
[9] a) T. Sottmann, C. Stubenrauch in *Microemulsions*, Vol. 1 (Hrsg.: C. Stubenrauch), Wiley-Blackwell, **2008**, S. 1–42; b) R. Schomäcker, K. Holmberg in *Microemulsions*, Vol. 1 (Hrsg.: C. Stubenrauch), Wiley-Blackwell, **2008**, S. 148–177.
[10] M. Kahlweit, R. Strey, G. Busse, *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, 3881–3894.
[11] D. Tselikhovsky, J. Blum, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2417–2422.
[12] G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8151–8156.
[13] E. Paetzold, I. Jovel, G. Oehme, *J. Mol. Catal. A* **2004**, 214, 241–247.
[14] C. Dupuis, K. Adiey, L. Charruault, V. Michelet, M. Savignac, J. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6523–6526.
[15] F. Joó, *Aqueous Organometallic Catalysis*, Kluwer Academic Publishers, Amsterdam, **2001**.