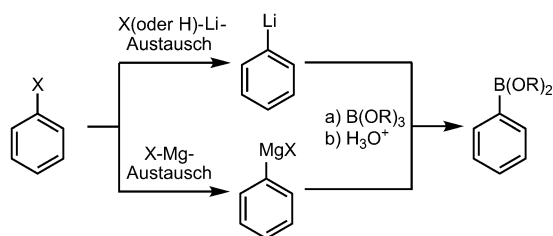


Überwindung der Limitierungen für die Lithiierung von Organoborverbindungen durch kontinuierliche Prozessführung

Aman A. Desai*

Bor · Industrielle Chemie · Lithierungen ·
Strömungschemie · Synthesemethoden

Die Suzuki-Miyaura-Kupplungsreaktion ist wohl die meistgenutzte C-C-Bindungsbildungsreaktion in der industriellen organischen Synthese.^[1–3] Die Synthese der Organobor-Kupplungspartner in diesen Reaktionen ist verdientermaßen auf großes Interesse in Forschungsgruppen an Hochschulen gestoßen, und in neueren Veröffentlichungen werden mehrere interessante und neuartige Synthesemethoden beschrieben.^[4,5] Jedoch werden diese Methoden in der Industrie eher selten oder überhaupt nicht genutzt, hauptsächlich da sie teure und exotische Katalysatoren, Liganden und Bor-Quellen erfordern. Die kostengünstigsten und überwiegend genutzten Verfahren für die industrielle Herstellung von Organoborverbindungen sind daher immer noch die diskontinuierlichen Reaktionen eines Organolithium-^[4,6] oder Organomagnesiumintermediats^[4,7] mit einem Trialkylborat bei niedriger Temperatur und die anschließende Aufarbeitung mit wässriger Säure (Schema 1).



Schema 1. Die gängigen Verfahren zur industriellen Synthese von Organoborverbindungen, gezeigt für einen Phenylboronsäureester.

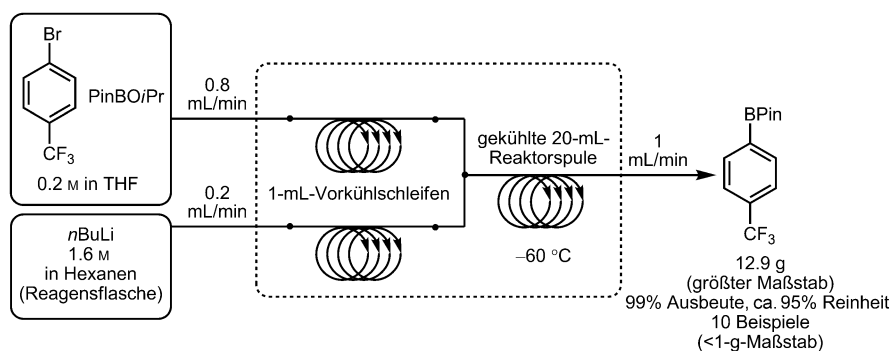
Der Weg über Organomagnesiumverbindungen verläuft über einen Austausch von Halogen gegen Magnesium bei niedrigen Temperaturen (üblicherweise -10 bis 0°C) und wird gewöhnlich zur Herstellung von preiswerten, in großen Mengen benötigten Boronsäuren und -estern genutzt. Der Organolithiierungsweg kann für analoge Halogen-Lithium-Austauschprozesse dienlich sein, doch wesentlich ist, dass auch der Austausch von Wasserstoff gegen Lithium durch

direkte Metallierung möglich ist, was zu einem breiteren Spektrum an Boronsäuren und -estern führt. Der Nachteil der Organolithiierungsrouten besteht in den erforderlichen niedrigen Temperaturen (normalerweise -78 bis -40°C), um die hohe Reaktivität (und Instabilität) der Organolithiumintermediate unter Kontrolle zu halten. Dieser Weg wird daher gewöhnlich für hochpreisige, in kleinen Mengen benötigte Organoborverbindungen beschritten.

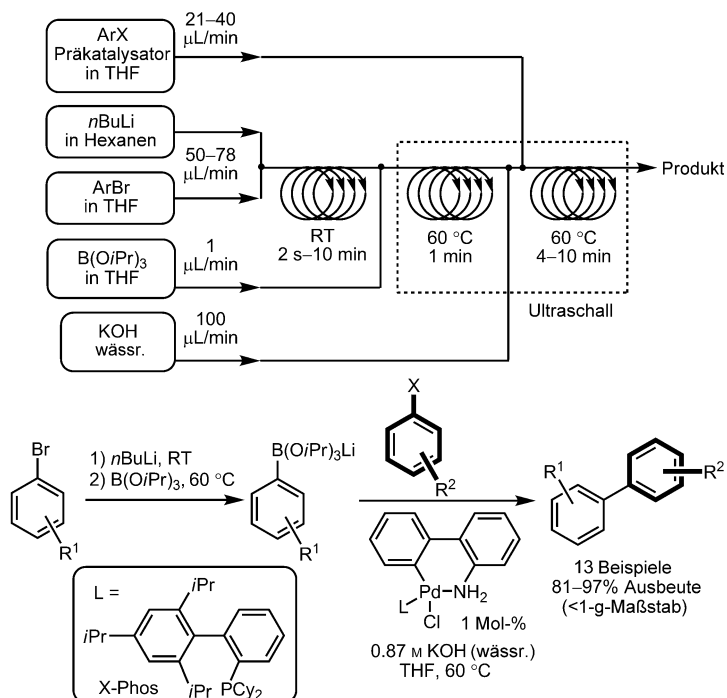
Die Mehrzahl der industriellen Prozesse für die Synthese von Fein- und Spezialchemikalien ist diskontinuierlich. Die Übertragung der Organolithiumchemie bei tiefen Temperaturen in den großtechnischen Maßstab erwies sich in der Vergangenheit als große Herausforderung. Die Gründe dafür sind hauptsächlich, dass große Mengen an gefährlichen Lithiumreagentien (wie $n\text{BuLi}$) gehandhabt werden müssen, sowie die enormen Kosten, die mit Tieftemperaturprozessen in dieser Größenordnung einhergehen. Aufgrund dieser Schwierigkeiten sowie der Tatsache, dass diese Reaktionen nahezu sofort ablaufen, bietet sich für sie eine kontinuierliche Verfahrensweise unmittelbar an, wenn auch mit ihren eigenen besonderen Herausforderungen. Ein wesentliches Problem ist die mögliche Ausfällung der intermediären Lithium- oder Boronatsalze, die zur irreversiblen Blockierung der Strömungsreaktoren führen kann. Weitere Schwierigkeiten bei einem kontinuierlichen kryogenen Verfahren sind das Gefrieren von Lösungsmitteln, das Eindringen von Wasser und die genaue Temperatursteuerung. Im Folgenden werden drei neuere wegweisende Arbeiten aus Hochschulen behandelt und die kontinuierliche Synthese von Organoborverbindungen durch Lithiierung präsentiert.^[8–10]

Ley et al. berichteten über die Herstellung eines neuen mesoskaligen kryogenen Strömungsreaktors und seinen Einsatz für die Synthese (hetero)aromatischer Boronsäureester durch Lithium-Halogen-Austausch in segmentierter Prozessführung (Schema 2).^[11] Beim Übergang von einer segmentierten Strömung zu einem kontinuierlichen Prozess trat eine Blockade der Reaktorspule auf, wohl aufgrund der Ausfällung des vermutlich intermediären Boronatkomplexes. Sie lösten dieses Problem durch Verringerung der Konzentration des Produktstroms (0.2 – 0.16 M) und Erhöhung der Menge an polarem Lösungsmittel ($1:1$ – $4:1$ THF/Hexane) in ihm. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen konnte bei -60°C innerhalb von 5 Stunden das Produkt in Mengen bis 13 g

[*] Dr. A. A. Desai
Process Science, Core R & D, The Dow Chemical Company
Midland, MI 48674 (USA)
E-Mail: aadesai@dow.com



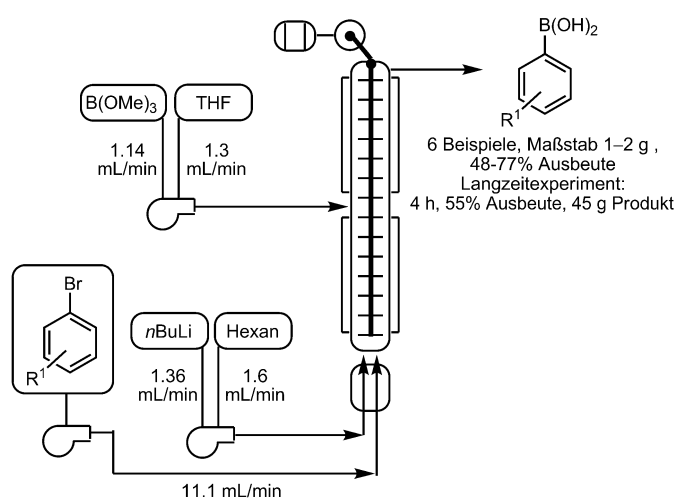
Schema 2. Kontinuierliche Organolithierung/Borylierung nach Ley et al. pin = Pinakolyl.



Schema 3. Kontinuierliche Organolithierung/Borylierung/Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung nach Buchwald et al.

kontinuierlich erhalten werden, und nach saurer Aufarbeitung betrug die Ausbeute ohne Reinigungsschritt 99 % und die Reinheit ungefähr 95 %. Bemerkenswert ist außerdem, dass *n*BuLi direkt aus einer handelsüblichen Reagensflasche mithilfe einer Kolbenpumpe zudosiert wurde. Zudem wurde keine Vereisung des Strömungsreaktors beobachtet, selbst nach 12 Tagen bei -60°C .

Ein Mikrofluidiksystem, das aus einer Reihe von Perfluoralkoxyröhrenreaktoren (0.04" Innendurchmesser) besteht, wurde von Buchwald et al. für ihre kürzlich beschriebene kontinuierliche Dreistufensynthese verschiedener Biaryle verwendet (Schema 3).^[12] Der Prozess umfasst einen Halogen-Lithium-Austausch, eine Borylierung und eine Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung. Das Problem der Reaktorblockierung durch das Ausfällen von Feststoffen wurde durch Ultraschallbehandlung umgangen, was zugleich ein gutes Durchmischen für die Drei-Phasen-Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung garantierte. Besonders erwähnenswert ist hier, dass die Lithierung bei Raumtemperatur mit handelsüblichen



Schema 4. Kontinuierliche Organolithierung/Borylierung nach Bjørsvik und Sleveland ($T = -65^{\circ}\text{C}$, Gesamtverweilzeit = 9.12 min).

*n*BuLi-Lösungen durchgeführt wurde. Dieses dreistufige Strömungsverfahren wurde auch für die Umsetzung von Heteroarenen (über einen Wasserstoff-Lithium-Austausch) mit Arylhalogeniden eingesetzt.

Björsvik und Sleveland entwickelten und konstruierten einen MJOD-Millireaktor (MJOD = Multi-Jet Oscillating Disc) für ihre kryogene Organolithiierung, mit der sie eine Reihe von Phenylboronsäuren durch Brom-Lithium-Austausch herstellen konnten (Schema 4).^[13] Optimierungsstudien führten zu Bedingungen, die bei Extrapolation eine Produktionskapazität von 2 kg an isoliertem Produkt pro Tag ermöglichen. Die Nettovolumina im Reaktor lagen eher im Bereich mehrerer Milliliter als im Mikroliterbereich, d. h., die Bedingungen sind für industrielle Anwendungen geeigneter.

Übergangsmetallkatalysierte Borylierungen^[5] sind im Hinblick auf Prozessdurchführung und -sicherheit ideal für die Herstellung von Organoborprodukten. Doch steht man bei diesen Methoden erst am Anfang ihrer Entwicklung, und ihre kostenbezogene Konkurrenzfähigkeit stellt weiterhin eine wesentliche Herausforderung für ihre industrielle Anwendung dar. Die Lithiierungs/Borylierungs-Route ermöglicht einen leichten Zugang zu verschiedenen Organoborprodukten. Diese Chemie ist in der Literatur und in der Industrie bestens bekannt und kostengünstig. Der Übergang von der diskontinuierlichen Durchführung dieser Prozesse zur kontinuierlichen kann die Bedenken hinsichtlich dieser Chemie im Industriemaßstab weitgehend ausräumen. Die hier gewürdigten Arbeiten der Forschungsgruppen von Ley, Buchwald und Björsvik belegen die prinzipielle Möglichkeit, die Lithiierung zur Synthese von Organoborverbindungen kontinuierlich durchzuführen, und verdienen es sicherlich, im Hinblick auf eine Umsetzung in industriellen Prozessen weiter verfolgt zu werden.

Eingegangen am 8. Mai 2012,

veränderte Fassung am 2. Juni 2012

Online veröffentlicht am 31. Juli 2012

- [1] Die ursprünglichen Veröffentlichungen zur Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung sind a) N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866; b) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437.
- [2] Der Nobel-Vortrag von Akira Suzuki ist zu finden in A. Suzuki, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 6854–6869; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6722–6737.
- [3] Eine interessante Übersicht über übergangsmetallkatalysierte Kupplungsreaktionen, die in großem Maßstab genutzt werden,

bietet J. Magano, J. R. Dunetz, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2177–2250.

- [4] *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine* (Hrsg.: D. G. Hall), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [5] Siehe beispielsweise a) K. L. Billingsley, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 5455–5459; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5359–5363; b) I. A. I. Mkhaliid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 890–931; c) G. A. Molander, S. L. J. Trice, S. D. Dreher, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 17701–17703.
- [6] Siehe beispielsweise a) W. Li, D. P. Nelson, M. S. Jensen, R. S. Hoerrner, D. Cai, R. D. Larsen, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5394–5397; b) K. M. Clapham, A. S. Batsanov, M. R. Bryce, B. Tarbit, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2155–2161; c) S. Huang, T. B. Petersen, B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14021–14023.
- [7] Siehe beispielsweise a) D. E. Cladingboel, *Org. Process Res. Dev.* **2000**, 4, 153–155; b) E. Demory, V. Blandin, J. Einhorn, P. Y. Chavant, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, 15, 710–716; c) T. Leermann, F. R. Leroux, F. Colobert, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4479–4481.
- [8] Die kontinuierliche Synthese von Phenylboronsäure mit dem Organomagnesium(Grignard)-Verfahren unter Verwendung von Mikromischern und Röhrenreaktoren wird beschrieben in V. Hessel, C. Hofmann, H. Löwe, A. Meudt, S. Scherer, F. Schönfeld, B. Werner, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 511–523.
- [9] Zur direkten Bildung von Biphenylen durch palladiumkatalysierte Murahashi-Kupplung von Organolithiumintermediaten (durch X-Li-Austausch in situ gebildet) mit Arylhalogeniden in einem Mikroströmungsreaktorsystem siehe A. Nagaki, A. Kenmoku, Y. Moriwaki, A. Hayashi, J.-I. Yoshida, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 7705–7709; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7543–7547.
- [10] Weitere Arbeiten über kontinuierliche Organolithiierungssysteme zur Synthese von Produkten, die kein Bor enthalten, sind a) T. D. Gross, S. Chou, D. Bonneville, R. S. Gross, P. Wang, O. Campopiano, M. A. Ouellette, S. E. Zook, J. P. Reddy, W. J. Moree, F. Jovic, S. Chopade, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 929–939; b) A. Nagaki, S. Yamada, M. Doi, Y. Tomida, N. Takabayashi, J.-I. Yoshida, *Green Chem.* **2011**, 13, 1110–1113; c) P. Grongsaard, P. G. Bulger, D. J. Wallace, L. Tan, Q. Chen, S. J. Dolman, J. Nyrop, R. S. Hoerrner, M. Weisel, J. Arredondo, T. Itoh, C. Xie, X. Wen, D. Zhao, D. J. Muzzio, E. M. Bassan, C. S. Shultz, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, 16, 1069–1081.
- [11] D. L. Browne, M. Baumann, B. H. Harji, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3312–3315.
- [12] W. Shu, L. Pellegatti, M. A. Oberli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 10853–10857; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10665–10669.
- [13] D. Sleveland, H.-R. Björsvik, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, 16, 1121–1130.