



Auf dem Weg zu „grünere“ übergangsmetallkatalysierten Verfahren: Quantifizierung durch den E-Faktor

Bruce H. Lipshutz,* Nicholas A. Isley, James C. Fennewald und Eric D. Slack

E-Faktor · Grüne Chemie · Kreuzkupplungen ·
Micellen · Wasserchemie

Die übergangsmetallkatalysierte Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen gehört zu den am intensivsten genutzten Reaktionen in der universitären und industriellen Chemie. So bedeutend solche Kreuzkupplungen für die Synthese sind, so hoch ist auch ihr Preis für Umwelt und Nachhaltigkeit. Ein Instrument, um die Menge an Lösungsmittelabfall zu messen, ist der E-Faktor. Ursächlich für einen hohen E-Faktor bei der Produktion von Pharmazeutika und Feinchemikalien sind vor allem die verwendeten organischen Lösungsmittel. Eine Alternative zu organischen Lösungsmitteln bei Kreuzkupplungen bietet die Katalyse mit Micellen. Bei diesem Verfahren katalysieren neuartige Nanopartikel aus Designer-Tensiden die Reaktion, die in wässriger Umgebung und zumeist bei Raumtemperatur abläuft. Da ohne organisches Lösungsmittel auch kein organischer Abfall produziert wird, reduziert sich der E-Faktor drastisch.

1. Einleitung

Die Umweltverträglichkeit von Verfahren und Produkten ist ein zunehmend wichtiger Faktor in der chemischen Industrie. Während Umweltbelange schon lange diskutiert werden, führte die BASF bereits vor über zehn Jahren ein Messsystem für die Umweltverträglichkeit ein, das sowohl ökonomische als auch ökologische Aspekte beinhaltet.^[1a] Erfasst werden unter anderem Energie, Materialien, Emissionen, Toxizität, Risiken und sogar der Landverbrauch.^[2–5] Eine solche Einzelprozessanalyse ist sowohl kosten- als auch zeitintensiv, gibt aber extrem genaue Informationen. Ein alternatives Messsystem, das etwa zur selben Zeit entwickelt wurde, ist der Umwelt- oder E-Faktor. Dieser bezieht sich nur

auf den organischen Abfall von chemischen Verfahren und zeigt somit deren „Grünheit“ an.^[6] Seither wurden

ähnliche Faktoren aufgestellt, unter anderem die effektive Stoffbilanz (effective mass yield, EMY),^[7] die auch die Ausgangsstoffe und die Investition in deren Herstellung miteinbezieht. Auch der Energieverbrauch und die Wassernutzung tragen zum Gesamtbild bei.

Für den pharmazeutischen Bereich wurden unlängst als Messsystem der Wahl eine stoffbasierte Analyse wie die PMI (process mass intensity) vorgeschlagen,^[8] die sich nicht nur, wie der E-Faktor, auf den Abfall bezieht.^[9] Die PMI kann auch alternativ für die in der Regel stark kosten- und zeitaufwändige vollständige Lebensdauer-Analyse (LCA)^[10,11] verwendet werden. In der PMI enthalten sind neben den Aufwendungen des Prozesses selbst auch die nicht unbeachtlichen Voraufwendungen (up-front). Die zügige Berechnung des PMI-Werts ist ein wichtiger Schritt in Richtung Routineevaluierung von Umweltaspekten. Allerdings zeigen auch diese Rechnungen, wie stark organische Lösungsmittel und Wasser die Stoffbilanz eines Verfahrens beeinflussen. Organische Lösungsmittel machen, ob sie nun up-front oder back-end als Abfallprodukte erfasst werden, auch in der PMI-Berechnung ungefähr 85 % des organischen Abfalls aus.^[12] In Konsequenz ist es daher durchaus vernünftig, den E-Faktor weiterhin zur Ermittlung der ökonomischen und ökologi-

[*] Dr. B. H. Lipshutz, N. A. Isley, J. C. Fennewald, E. D. Slack
Dept. of Chemistry and Biochemistry
University of California, Santa Barbara
Santa Barbara, CA 93106 (USA)
E-Mail: lipshutz@chem.ucsb.edu
Homepage: <http://web.chem.ucsb.edu/~lipshutzgroup/>



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201302020> zu finden.

schen Leistungsfähigkeit eines individuellen Prozesses zu verwenden.

Der E-Faktor ist definiert als die Menge an produziertem Abfall im Verhältnis zum gewünschten Produkt (in Kilogramm) [Gl. (1)]. Hauptsünder mit hohen E-Faktoren von

$$\text{E-Faktor} = \frac{\text{kg Abfall}}{\text{kg gewünschtes Produkt}} \quad (1)$$

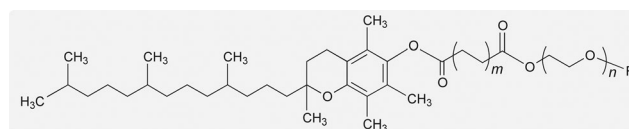
(Wasser typischerweise nicht enthalten)

↑
typische Werte: 5–100 für Pharmaprodukte und Feinchemikalien

meist 5–100 sind, wie Berechnungen zeigen, Produzenten von Feinchemikalien und vor allem die pharmazeutische Industrie.^[13] Allerdings muss man bei der Interpretation des Zahlenwerts auch vorsichtig sein, denn in der Regel beinhaltet er nicht das für die Reaktionsaufarbeitung verwendete Wasser, das das Ergebnis stark beeinflussen kann. Die Erkenntnis, dass der Hauptanteil des organischen Abfalls in der Form von organischen Lösungsmitteln anfällt,^[10] brachte Sheldon und Mitarbeiter in ihrer Monographie *Green Chemistry and Catalysis*^[13] zu der Überlegung, dass „... so viele der von organischen Chemikern bevorzugten Lösungsmittel auf die schwarze Liste gesetzt wurden, dass die ganze Frage des Gebrauchs von Lösungsmitteln überdacht werden muss.“ Während jedoch der Umweltaspekt außer Frage steht, gibt es auch einen ökonomischen Anreiz, organische Lösungsmittel ganz aus organischen Reaktionen zu verbannen. Up-Front-Aufwendungen für den Kauf und die anschließende saubere Entsorgung der Lösungsmittel sind nur zwei der wesentlichen Kostentreiber. Andere Aufwendungen betreffen Toxizität, den Flammenschutz sowie die Arbeitssicherheit und tragen ebenfalls zu den Produktionskosten bei.^[9] Wichtig ist daher

die Entwicklung von Alternativen, mit denen man in der Synthese organische Lösungsmittel als Reaktionsmedium insbesondere bei katalysierten Reaktionen vollständig ersetzen kann. Ein moderner Ansatz ist die Katalyse in Micellen, die nur kleine Mengen von umweltfreundlichen, maßgeschneiderten Tensiden erfordert^[14] und in Wasser durchgeführt werden kann. Weil somit die Abhängigkeit von organischen Lösungsmitteln verschwindet, reduziert sich auch der E-Faktor erheblich.

Welche Möglichkeiten maßgeschneiderte Nanomicellen als Nanoreaktoren bieten, kann durch den Vergleich von E-Faktoren demonstriert werden. E-Faktoren wurden für ausgewählte Palladium-katalysierte Namensreaktionen berechnet, die von großen pharmazeutischen Unternehmen verwendet werden.^[15] Zunächst wurde das Gesamtvolumen an organischem Lösungsmittel erfasst und dieses dann durch die isolierte Produktmenge geteilt. Um den Einfluss von Wasser zu demonstrieren, wurde auch die wässrige Aufarbeitung mit einbezogen, die ebenfalls einen Abfallstrom produziert, der organisches Material enthalten kann (z. B. gelöstes organisches Lösungsmittel). Die gleiche Reaktion wurde dann in einem wässrigen, lösungsmittelfreien Medium durchgeführt, das lediglich 2–5 Gew.-% eines kommerziell erhältlichen Amphiphils wie PTS^[16] oder TPGS-750-M^[17,18] enthielt (Abbildung 1). Anschließend wurde ihr E-Faktor berechnet und



PTS; $m = 4$, $n = 14$; $R = H$; TPGS-750-M; $m = 1$, $n = 17$; $R = Me$

Abbildung 1. Struktur der von Vitamin E abgeleiteten amphiphilen Tenside PTS und TPGS-750-M.



Bruce Lipshutz ist Professor für Chemie an der University of California, Santa Barbara. Seine Syntheseforschung gilt der grünen Chemie, insbesondere der Vermeidung von organischen Lösungsmitteln in organischen Reaktionen. Unter dieser Zielsetzung wurden Tenside entwickelt, die maßgeschneidert Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungen in Wasser bei Raumtemperatur ermöglichen.



James Fennewald erhielt seinen B.S. 2008 an der Evergreen State College und seinen M.S. 2010 an der University of Oregon. Nach einer Anstellung bei einem Start-up-Pharmaunternehmen begann er seine Promotion in der Gruppe von Bruce Lipshutz an der UCSB.



Nicholas Isley erhielt seinen B.S. 2010 von der Western Washington University und ist derzeit Doktorand an der UCSB. Er wurde mit einem NSF Graduate Research Fellowship Honorable Mention Award ausgezeichnet und erhielt ein Robert H. DeWolfe Graduate Teaching Fellowship in organischer Chemie an der UCSB.

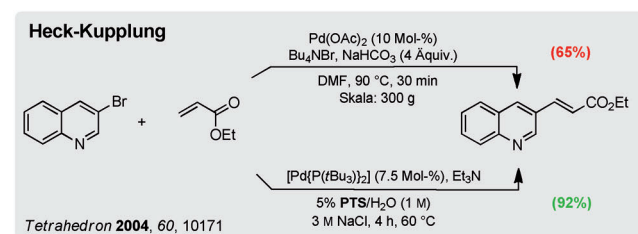


Eric Slack erhielt seinen B.S. 2010 an der California State University in Fullerton. Derzeit absolviert er sein drittes Studienjahr mit Forschungsarbeiten zur grünen Chemie und Totalsynthese in der Gruppe von Prof. Bruce Lipshutz an der UCSB.

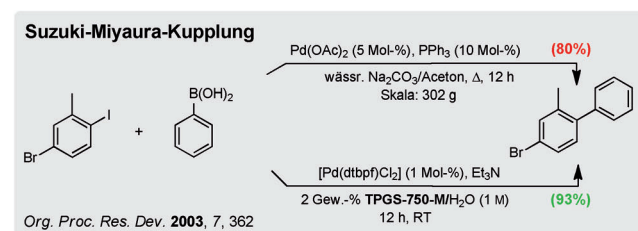
dieser direkt mit dem der entsprechenden Kupplung im herkömmlichen organischen Medium verglichen.

2. Vergleich: Katalyse in Micellen in Wasser gegenüber organischen Lösungsmitteln

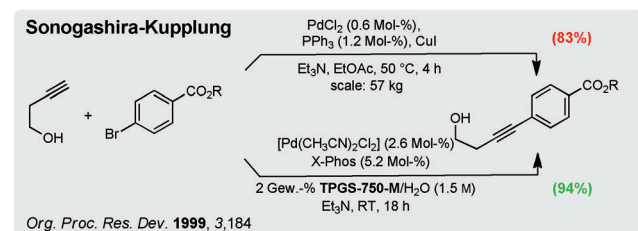
Zu den bekannten palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen, die nach Snieckus und Collacot^[19] in den letzten zehn Jahren am häufigsten zitiert und patentiert wurden, gehören die Suzuki-Miyaura-, die Heck- und die Sonogashira-Reaktion. Wie in Schema 1 demonstriert, kann der E-Faktor für jede Reaktion drastisch gesenkt werden, teilweise um mehr als eine Größenordnung. Weil die wässrige Reaktion bei unseren Versuchen nur im kleinen Maßstab durchgeführt wurde, könnte der E-Faktor bei Durchführung im gleichen Maßstab wie in der Literatur sogar noch niedriger ausfallen, denn kleinere Verluste wirken sich dann weniger stark aus. Der für die wässrigen Micellen charakteristische hydrophobe Effekt^[20] bietet den weiteren Vorteil, dass die Micellen-katalysierte Kreuzkupplung meist auch bei Raumtemperatur



	bezogen auf:	Pharma	diese Arbeit
E-Faktoren	gesamtes org. Lösungsmittel	40.3	2.2
	inklusive wässr. Aufarbeitung	137	7.6



	bezogen auf:	Pharma	diese Arbeit
E-Faktoren	gesamtes org. Lösungsmittel	42	3.9
	inklusive wässr. Aufarbeitung	83.0	8.3



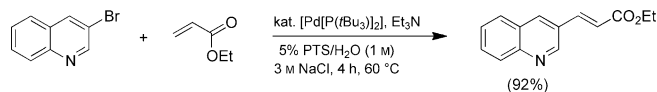
	bezogen auf:	Pharma	diese Arbeit
E-Faktoren	gesamtes org. Lösungsmittel	31.1	3.7
	inklusive wässr. Aufarbeitung	37.9	7.0
	R	Me	Et

Schema 1. Repräsentativer Vergleich der E-Faktoren für drei Namensreaktionen. DMF = *N,N*-Dimethylformamid, dtbpf = 1,1'-Bis(di-*tert*-butylphosphanyl)ferrocen, X-Phos = 2-Dicyclohexylphosphanyl-2',4',6'-triisopropylbiphenyl.

durchgeführt werden kann.^[21] In den herkömmlichen organischen Medien ist dagegen die Zufuhr von Hitze nötig, um die Reaktion zu starten oder vollständig ablaufen zu lassen. Das Erwärmen führt jedoch dazu, dass insbesondere in Lösungsmitteln wie DMF mehr oder weniger große Mengen an Nebenprodukten entstehen können, die zum einen die Aufreinigung komplexer machen, zum anderen die Ausbeute der gewünschten Produkte vermindern. Dagegen verlaufen Reaktionen in Wasser und bei Raumtemperatur normalerweise sehr sauber und sogar oft mit höherer Ausbeute, wie die Beispiele zeigen.

Bei wasserbasierten Reaktionen können Reaktionsaufbau, Durchführung und insbesondere die Aufarbeitung erheblich einfacher sein. Die wässrige Lösung der oberflächenaktiven Substanz kann entgast aufbewahrt und bei Bedarf als entsprechendes Volumen zum Reaktionsgefäß durch die Luft transportiert werden. Nach Zugabe von Edukten und Katalysator lassen sich durch effizientes Rühren hohe Umsätze erzielen, was entscheidend ist. Mit Abschluss der Reaktion muss kein zusätzliches Wasser zugegeben werden; das heißt, das Produkt lässt sich durch Zugabe einer bestimmten Menge eines einzigen organischen Lösungsmittels (z.B. EtOAc) direkt im Reaktionsgefäß (in-flask) extrahieren und anschließend isolieren. *Kein zusätzlicher Abwasserstrom wird gebildet, und das Reaktionsmedium verbleibt im Reaktionsgefäß.*

Ein repräsentatives Reaktionsprotokoll für eine in Schema 1 dargestellte Heck-Kupplung lautet folgendermaßen:



In einer Glovebox wurde [Pd(P(*t*Bu)₃)₂] (77 mg, 0.15 mmol) in eine ofentrockene, mit Ar gespülte Mikrowellenampulle (5 mL mit PTFE-Rührstab (1x5 mm) gegeben. Nach Verschließen mit einem Septum wurde die Ampulle aus der Box genommen. Durch das Septum wurden mit einer Spritze 3-Bromchinolin (416 mg, 271 µL, 2.00 mmol) und danach eine 5 % (w/w) PTS/H₂O-Lösung (3 M NaCl, 2.00 mL) sowie Triethylamin (607 mg, 840 µL, 6.00 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde 1 min gerührt, und danach wurde Ethylacrylat (400 mg, 426 µL, 4.00 mmol) mit einer Spritze durch das Septum gegeben. Die Ampulle wurde in ein 60°C heißes Ölbad gesetzt und die Reaktionsmischung 4 h stark gerührt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Extraktion mit EtOAc (4x250 µL) wurden die organischen Phasen vereinigt, mit Salzlösung gewaschen (1x250 µL) und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt und das Produkt als weißer kristalliner Feststoff erhalten (417 mg, 92%)

Das visuelle Erscheinungsbild legt nahe, dass die Reaktion in Wasser heterogen abläuft (Abbildung 2). Bei gutem Rühren bleibt die Heterogenität über die Zeit bestehen, auch wenn die Komponenten zunehmend zum Ausflocken neigen oder pulverige bis granuläre Festkörper bilden. Meistens werden Farbänderungen beobachtet, die je nach vorhandenem Katalysator sehr unterschiedlich ausfallen können. Die Analyse erfolgt einfach über Dünnschichtchromatographie, entweder direkt oder nach Entnahme eines Aliquots in eine Ampulle und Behandlung mit µL-Mengen eines nicht-chlo-

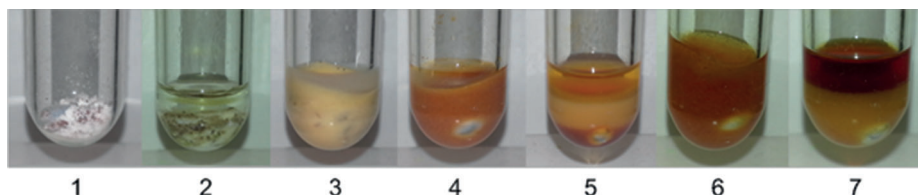


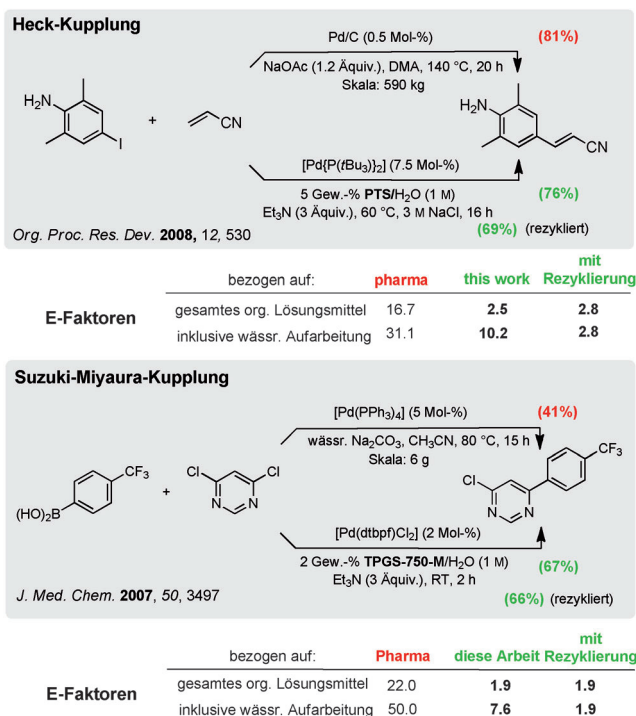
Abbildung 2. Erscheinungsbild der Suzuki-Miyaura-Reaktionsmischung während des Reaktionsverlaufs und Aufarbeitung. **1:** Reagentien, **2:** nach Tensid-Zugabe, **3:** nach 1 Minute Reaktion, **4:** nach Ende der Reaktion, **5:** nach Zugabe des Extraktionsmittels, **6:** Mischung mit dem Reaktionsmittel, **7:** Extraktionsmittel + wässrige Tensidlösung.

rierten organischen Lösungsmittels. Nach Beendigung der Reaktion werden minimale Mengen eines organischen Lösungsmittels in das Reaktionsgefäß gegeben und die Phasen für die Isolierung des Produkts getrennt.

2.1. Wiederverwendung der wässrigen micellaren Lösung

Ein weiterer großer Vorteil der Katalyse in Micellen, der den E-Faktor weiter senken kann, ist die Möglichkeit, die wässrige Reaktionsmischung wiederzuverwenden. Wie schon erwähnt, kann das Produkt bei der direkten In-flask-Extraktion nach Beendigung der Reaktion mit minimalen Lösungsmittelmengen (z.B. EtOAc, Ether oder jeder Kohlenwasserstoff) einfach isoliert werden. Das Tensid verbleibt in der wässrigen Phase im Reaktionsgefäß und kann sofort wiederverwendet werden. Das für die Reaktion genutzte Wasser bleibt grundsätzlich konstant, aber das Wasser kann letztlich auch entsorgt werden, wenn es mit wasserlöslichen Nebenprodukten (z.B. Salzen) aus der Kupplung kontaminiert ist. Selbst dann ist die Menge an wässrigem Abfall minimal, denn viele Reaktionen in PTS oder TPGS-750-M können bei einer Gesamtkonzentration von 0.75 bis 1.5 M durchgeführt werden, eine Konzentration, die bei der herkömmlichen Palladium-katalysierten Kreuzkupplung nur selten zu finden ist.^[22] Außerdem werden beide Tenside als Diester sofort in ihre Bestandteile abgebaut, die sämtlich (d.h. Vitamin E, eine Dicarbonsäure und PEG; PEG = Polyethyleneglycol) umweltfreundlich sind. Wird die Reaktion im größeren Maßstab ausgeführt, lässt sich wahrscheinlich auch das für die In-flask-Extraktion benötigte organische Lösungsmittel in gewissem Umfang rückgewinnen, denn es ist ja nicht mit den normalerweise eingesetzten Reaktions- und Extraktionsmedien, die oftmals nicht die gleichen sind, kontaminiert. In Schema 2 ist gezeigt, wie eine einzige Rezyklisierung des Reaktionsmediums den E-Faktor bereits um weit über 50 % ($10.2 \rightarrow 2.8$ und $7.6 \rightarrow 1.9$) senken kann.^[23]

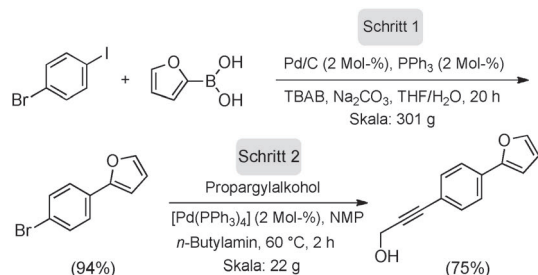
Die Möglichkeit, das Reaktionsmedium wiederzuverwenden, wurde bereits für mehrere, in Übersichten beschriebene Kreuzkupplungen in Wasser^[14] demonstriert. In (bislang) einem Fall wurden sogar zehn Zyklen dokumentiert.^[24] Man kann daher davon ausgehen, dass sich E-Faktoren, die sowohl vom Verbrauch an organischem Lösungsmittel als auch von Wasser ableiten, sogar auf Werte von weniger als 1 reduzieren lassen.



Schema 2. Einfluss einer einmaligen Wiederverwendung der wässrigen Reaktionsmischung auf den E-Faktor. DMA = N,N-Dimethylacetamid.

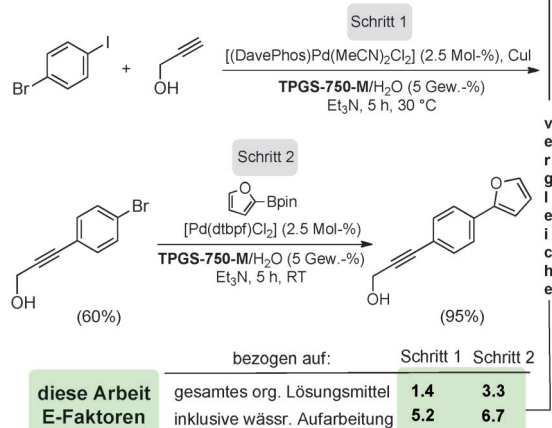
2.2. Sequenzielle Reaktionen in Wasser bei Raumtemperatur

Die pharmazeutische Industrie verwendet ebenfalls sequenzielle Kreuzkupplungen. In Schema 3 ist dargestellt, wie ein Dihalogenaren auf dem Weg zum zweifach substituierten Endprodukt als „Drehachse“ dienen kann. Zunächst erfolgt eine Suzuki-Miyaura-Kupplung in zum Rückfluss erhitzten THF und dann als zweite Reaktion eine Sonogashira-Kupplung in warmem NMP (*N*-Methylpyrrolidon). Beide organischen Lösungsmittel sind mit Wasser mischbar, und für die Wasserschritte sind riesige Mengen Wasser erforderlich.^[25] Allein auf das organische Lösungsmittel bezogen, liegen die E-Faktoren für Schritt 1 und 2 schon bei 12.4 bzw. 19.7. Wird zusätzlich Wasser für die Aufarbeitung eingerechnet, erreichen die E-Faktoren Werte von fast 34 für Schritt 1 und 55 für die zweite Kupplung. Bei der Katalyse in Micellen bei $\leq 30^\circ\text{C}$ liegt der E-Faktor ohne Wasser für jede Teilreaktion (die beiden Teilreaktionen der Gleichung werden am besten in umgekehrter Reihenfolge ausgeführt) dagegen bei niedrigen



Pharma E-Faktoren	bezogen auf:	Schritt 1	Schritt 2
	gesamtes org. Lösungsmittel inklusive wässr. Aufarbeitung	12.4 33.9	19.7 55.3

Org. Proc. Res. Dev. 2009, 13, 598



diese Arbeit E-Faktoren	bezogen auf:	Schritt 1	Schritt 2
	gesamtes org. Lösungsmittel inklusive wässr. Aufarbeitung	1.4 5.2	3.3 6.7

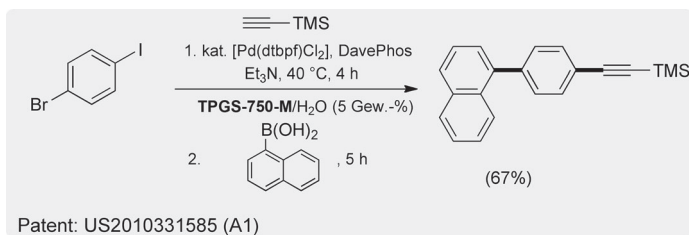
Schema 3. Vergleich der E-Faktoren bei sequenziellen Kreuzkupplungen. DavePhos = 2-Dicyclohexylphosphano-2'-(N,N-dimethylamino)bi-phenyl, TBAB = Tetra-n-butylammoniumbromid.

1.4 (Schritt 1) und 3.0 (Schritt 2). Auch mit Wasser als Reaktionsmedium eingerechnet, sind die Werte erheblich niedriger als in organischer Lösung (5.2/33.9; 6.7/55.3).

Eine andere Möglichkeit, die E-Faktoren für Kreuzkupplungen zu reduzieren, ist ein sequenzieller Ablauf in einem einzigen Reaktionsgefäß bei Raumtemperatur. Normalerweise benötigen zwei Reaktionen zwei Reaktionsgefäße mit zwei verschiedenen organischen Lösungen sowie getrennte Aufarbeitungen. Eine solche Sequenz mit einem Dihalogenaren ist in Schema 4 dargestellt.^[26] Die Sonogashira-Kupplung erfolgt direkt ohne vorherige Aufarbeitung durch Zugabe von Naphthylboronsäure und einem weiteren Katalysator. Der auf die investierten organischen Lösungsmittel bezogene E-Faktor beträgt für die Gesamtreaktion des zweistufigen Eintopfverfahrens lediglich 5.1. Selbst wenn die geringe Wassermenge des Mediums (Konzentration bei der Reaktion ist 2.0 M) einbezogen wird, steigt der E-Faktor nur auf 7.5.

2.3. PQS als Alternativplattform

Die beschriebenen Reaktionen machen deutlich, wie weit organische Lösungsmitteln in organischen Reaktionen zurückgedrängt werden können. Die Verfahren haben aller-



Patent: US2010331585 (A1)

E-Faktoren (zwei Schritte, ein Reaktionsgefäß)	bezogen auf:	
	gesamtes organisches Lösungsmittel inklusive wässr. Reaktionsgemisch	5.1 7.5

Schema 4. E-Faktoren für eine zweistufige Eintopf-Tandemreaktion.

dings den Nachteil, dass jedesmal während der In-flask-Extraktion der Katalysator aus der wässrigen Phase verlorengeht. Dieser Verlust trägt nicht nur zum Abfall bei, er kann auch ausgesprochen teuer kommen, wenn es sich um wertvolle Metalle handelt. Aus diesem Grund wurde alternativ die wasserlösliche, Nanomicellen bildende Plattform PQS^[27] entwickelt (Abbildung 3). PQS besitzt mit der OH-Gruppe am Hydrochinon (abgeleitet von Coenzym Q₁₀) ein zusätzliches Syntheseinstrument, um den Katalysator kovalent zu binden.

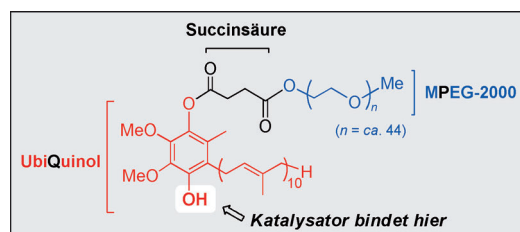
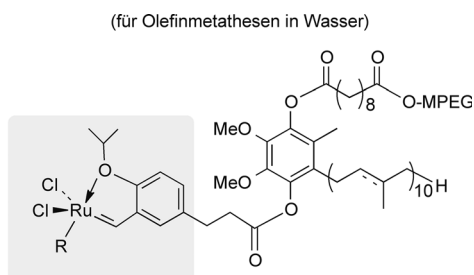


Abbildung 3. Struktur und Bestandteile der micellenbildenden Plattform PQS.

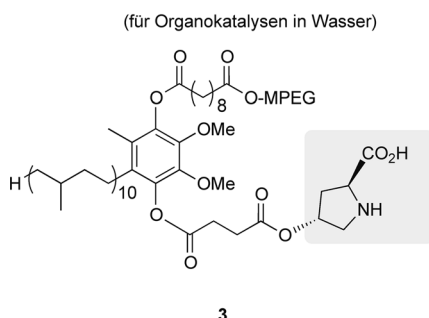
Eine solche Katalysatorbindung wurde bereits mit Grubbs-Hoveyda-1-^[24] und Grubbs-Hoveyda-2-Derivaten^[28] durchgeführt (Abbildung 4; **1** und **2**), die beide in Wasser Nanomicellen bilden. An den entstandenen Partikeln sind olefinische Kreuzmetathesen und Ringschlussmethathesen in Wasser bei Raumtemperatur möglich, ohne den wertvollen Rutheniumkatalysator während der In-flask-Produktextraktion zu verlieren. Die Rückgewinnung ist einfach und lässt sich ohne Änderung bei den Reaktionsprodukten durchführen. Der Verlust an Ruthenium lag Produktanalysen zufolge bei ≤ 2 ppm. Eine andere PQS-Katalysator-Kombinationen ist PQS-Prolin (**3**). Diese ermöglicht die Organokatalyse in Wasser bei Raumtemperatur ohne Einbuße von Prolin bei der In-flask-Extraktion des Produkts.^[29]

Mit dem neueren PQS-binap-Rh (**4**; Abbildung 5) wurden auch asymmetrische konjugierte Additionen von Boronsäuren an Enone durchgeführt. Der Rhodiumkatalysator war durch binap chelatisiert und verblieb in der wässrigen Phase.^[30] Um die E-Faktoren zu vergleichen, wurde als Literaturbeispiel eine 1,4-Addition einer Boronsäure herangezogen



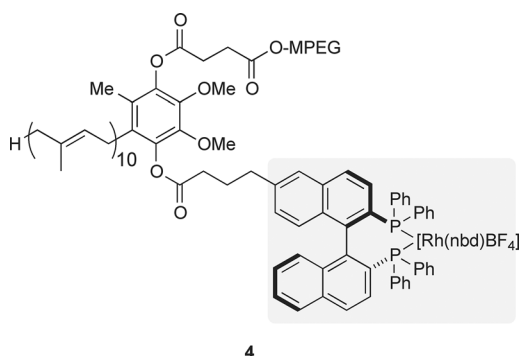
1 (enthält GH-1; R = PCy₃; Polyprenoid-Kette)

2 (enthält GH-2; R = SIMes; gesättigte Seitenkette)



3

Abbildung 4. Kovalent an PQS gebundene Katalysatoren für die Metathese und die Organokatalyse.



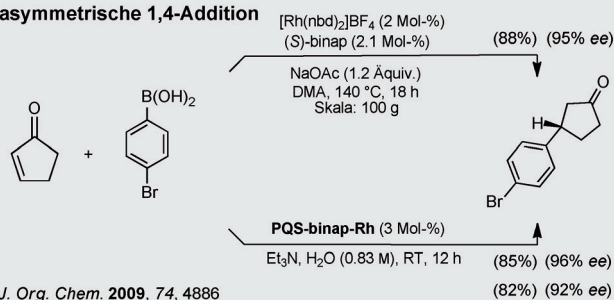
4

Abbildung 5. Struktur von PQS-binap-Rh^I. binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl, nbd = 2,5-Norbornadien.

(Schema 5).^[31] Ohne das Dimethylacetamid (DMA) und den Energieaufwand für die Reaktionstemperatur von 140 °C eingerechnet, lag der E-Faktor der herkömmlichen Reaktion mit organischen Lösungsmitteln bereits bei fast 23. Die identische Reaktion in Wasser bei Umgebungstemperatur ergab dagegen das gewünschte Produkt in vergleichbarer Ausbeute und Isomerenreinheit mit einem E-Faktor von nur 2.4.

Die wässrige Aufarbeitung zur Entfernung des DMA eingerechnet, ergab sich ein E-Faktor von mehr als 43, unter micellaren Bedingungen mit Wasser als Reaktionsmedium lag der E-Faktor nur bei 8.3. Sobald das 1,4-Addukt durch Reaktion in den wässrigen Nanopartikeln erhalten wurde, führte eine weitere Zugabe von nur Enon und Kupplungspartner (d.h. ohne neuen Katalysator) erneut zum ge-

asymmetrische 1,4-Addition



J. Org. Chem. **2009**, *74*, 4886

	bezogen auf:	Pharma	diese Arbeit	mit Rezyklierung
E-Faktoren	gesamtes org. Lösungsmittel	22.9	2.4	2.4
	inklusive wässr. Aufarbeitung	43.5	8.3	2.4

Schema 5. Vergleich von E-Faktoren mit PQS-binap-Rh in Wasser und in organischen Lösungsmitteln.

wünschten Keton. Ohne zusätzliches Aufarbeitungswasser und mit diesem einzigen Wiederverwendungsschritt sinkt der E-Faktor der Gesamtreaktion auf 2.4. Sehr aussagekräftig ist auch der analytische Verlust des wertvollen Übergangsmetalls, der im produzierten Keton gemessen wurde und weniger als 10 ppb betrug.^[30]

Abgesehen von der Lösungsmittelfreiheit und der Möglichkeit, das wässrige Medium und wertvollen Katalysator wiederzuverwenden, insbesondere im größeren Maßstab, bietet die Raumtemperatur-Reaktion an der PQS-Plattform noch viele zusätzliche Vorteile: 1) Das Reaktionsgefäß muss nach der Reaktion weder gereinigt noch anderweitig behandelt werden; 2) der Verlauf der Raumtemperatur-Reaktionen ist leicht zu verfolgen; 3) der Durchsatz lässt sich weiter steigern, da keine Zeit durch Abkühlung/Erwärmung des heißen/kalten Reaktionsgefäßes auf Raumtemperatur verloren wird.

3. Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieses Kurzaufsatzes war eine Evaluierung des E-Faktors für technische Prozesse, bei denen als Reaktionsmedium organische Lösungsmittel verwendet und daher gewaltige Mengen an organischem Abfall produziert werden. Anhand einer Auswahl von gängigen palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen, die mehrere große Pharmazieunternehmen beschreiben, wurde demonstriert, wie der E-Faktor bis auf ein Niveau gesenkt werden kann, das auch von anderen chemischen Prozessen (z.B. industriellen Großsynthesen) eingehalten wird. Maßgeblich für die Reduktion des E-Faktors ist der Einsatz von umweltfreundlichen Tensiden, die in Wasser spontan zu Nanomicellen aggregieren. Größe und Form der Nanomicellen können auf eine maximale Reaktionseffizienz hin maßgeschneidert werden. Kreuzkupplungen und ähnliche Reaktionen laufen im lipophilen Kern der Micellen zumeist glatt ab und ergeben oft höhere Ausbeuten als in organischen Medien. Da die wässrige Reaktionsmischung wiederverwendbar ist, reduziert sich die Abhängigkeit von organischen Lösungsmitteln weiter. Neue, ursprünglich „grüne“ Industrieverfahren bleiben sehr wahrscheinlich

während ihrer gesamten Anwendungsdauer „grün“, und dies können Jahre sein. Insofern hat jeder einzelne grüne Syntheseschritt noch einen unverhofften positiven ökonomischen und ökologischen Nebeneffekt. Trotz dieses enormen Einsparpotenzials könnte die Hochskalierung der Reaktion auf den industriellen Maßstab auch Probleme bringen. Anders gefragt: Wo ist der Haken? Einem Kollegen aus der Industrie, dem diese Frage gestellt wurde, antwortete: „Ich sehe keinen“. Und je mehr Verfahren zur Verfügung stehen, desto besser sind die Aussichten auf Nachhaltigkeit. Schließlich stammen organische Lösungsmittel zum großen Teil aus den Welt-Erdölreserven. Man wird daher weiterhin intensiv versuchen, den E-Faktor durch die Entwicklung von alternativen Amphiphilen und/oder Verfahren zu senken. In diesem Sinne lautet unser dringender Rat an die chemische Gemeinschaft: Macht was draus!

Wir danken den NIH (R01GM 86485) und der NSF (CHE 0948479) für die finanzielle Unterstützung, Johnson Matthey and Materia für die zur Verfügung gestellten Katalysatoren und den Wyatt Laboratories in Santa Barbara für die Unterstützung bei den DLS-Messungen an TPGS-750-M. Wertvolle Anmerkungen für das Manuskript erhielten wir von Dr. Lawrence Hamann (Novartis) und Dr. Thomas Colacot (Johnson Matthey). Ebenso danken wir Dr. Volker Berl (Mycell Technologies) für Diskussionen über TPGS-750-M und Dr. John Tucker (Amgen), der diese Studie vorgeschlagen hatte.

Eingegangen am 11. März 2013,
veränderte Fassung am 7. Mai 2013
Online veröffentlicht am 12. September 2013
Übersetzt von Dr. Roswitha Harrer, Otterberg

- [1] a) R. Landsiedel, P. Saling, *Int. J. Life Cycle Assess.* **2002**, *7*, 261.
b) Für eine alternative Diskussion, siehe: K. Van Aken, L. Strekowski, L. Patiny, *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, *2*, 3.
- [2] K.-H. Feuerherd, *Macromol. Symp.* **2003**, *201*, 253.
- [3] D. R. Shonnard, A. Kicherer, P. Saling, *Environ. Sci. Technol.* **2003**, *37*, 5340.
- [4] C. A. Wall-Markowski, A. Kicherer, P. Saling, *Environ. Prog.* **2004**, *23*, 329.
- [5] P. Saling, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, *68*, 1.
- [6] R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2007**, *9*, 1273.
- [7] D. J. C. Constable, A. D. Curzons, V. L. Cunningham, *Green Chem.* **2002**, *4*, 521.
- [8] T. Hudlicky, D. A. Frey, L. Koroniak, C. D. Claeboe, L. E. Brammer, *Green Chem.* **1999**, *1*, 57.
- [9] C. Jiménez-González, C. S. Ponder, Q. B. Broxterman, J. B. Manley, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 912; C. Jiménez-González, C. Ollech, W. Pyrz, D. Hughes, Q. B. Broxterman, N. Bhathela, *Org. Proc. Res. Dev.* **2013**, *17*, 239.
- [10] National Service Center for Environmental Publications (NSCEP); National Risk Management Research Laboratory (NRMRL). Life Cycle Assessment, Principles and Practice, EPA/600/R-06/060, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH, May, **2006**.
- [11] H. Wenzel, M. Hauschild, L. Alting, *Methodology, Tools and Case Studies in Product Development, Environmental Assessment of Products, Vol. 1*, Chapman and Hall, New York, **1997**.
- [12] P. Dunn, R. Henderson, I. Mergelsberg, A. Wells, „Collaboration to Deliver a Solvent Selection Guide for the Pharmaceutical Industry Moving Towards Greener Solvents for Pharmaceutical Manufacturing—An Industry Perspective“, College Park, Maryland. ACS Green Chemistry Institute Pharmaceutical. June 23–25, **2009**. <http://acs.confex.com/acs/green09/recordingredirect.cgi/id/510>.
- [13] R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, U. Hanefeld, *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [14] B. H. Lipshutz, S. Ghorai, *Aldrichimica Acta* **2012**, *45*, 3; B. H. Lipshutz, S. Ghorai, *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 59.
- [15] J. Magano, J. R. Dunetz, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177.
- [16] B. H. Lipshutz, S. Ghorai, W. W. Y. Leong, B. J. Taft, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5061, zit. Lit. PTS: Aldrich-Katalognummer 698717.
- [17] B. H. Lipshutz, S. Ghorai, A. R. Abela, R. Moser, T. Nishikata, C. Duplais, A. Krasovskiy, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4379. Siehe die Aldrich-Katalognummern 733857 und 763918.
- [18] PTS und TPGS-750-M sind unsymmetrische Diester und können als solche hydrolysiert werden. Jedes Tensid besteht nur aus Komponenten, die selbst als umweltfreundlich und sicher (GRAS) gelten: Vitamin E, Sebacin- oder Bernsteinsäure und PEG. Insofern wird deren Vorkommen als Bestandteil des wässrigen Abfallstroms kaum umweltschädlich sein.
- [19] C. C. Carin, J. Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5150; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.
- [20] U. M. Lindström, F. Andersson, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 562; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 548.
- [21] „Applying the Hydrophobic Effect to Transition Metal-Catalyzed Couplings in Water at Room Temperature“: B. H. Lipshutz in *Transition Metal-Catalyzed Couplings in Process Chemistry: Case Studies from the Pharmaceutical Industry*, (Hrsg.: J. Magano, J. R. Dunetz), Wiley-VCH, Weinheim, im Druck.
- [22] E. Negishi, S. Gagneur, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Vol. 1, 2* (Hrsg.: E. Negishi), Wiley, New York, **2002**.
- [23] Die Suzuki-Miyaura-Kupplung in Schema 2 wurde mit dem gleichen Katalysator, [Pd(PPh₃)₄], und gleicher Base, Na₂CO₃, durchgeführt, aber unter den Bedingungen der Micellenkatalyse. CH₃CN wurde durch TPGS-750-M/H₂O ersetzt. Nach 2 h hatte sich das gewünschte Produkt mit weniger als 7 % Ausbeute (GC) gebildet, was die entscheidende Rolle des Liganden aufzeigt sowie auf die Tatsache hinweist, dass Liganden, die sich in organischen Lösungsmitteln bewährt haben, nicht zwangsläufig die beste Wahl unter micellaren Bedingungen sind.
- [24] B. H. Lipshutz, S. Ghorai, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 705.
- [25] I. N. Houpi, D. Shields, U. Nettekoven, A. Schnyder, E. Bappert, K. Weerts, M. Canters, W. Vermuelen, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 598.
- [26] K. Masahiro, N. Kazuki, T. Yoriyuki, I. Mistunori, I. Toshihiro, O. Toshinari, Phenanthrene Derivative, and Material for Organic EL Element. U.S. Patent Application 331,585 (A1), Dec 30, 2010.
- [27] R. Moser, S. Ghorai, B. H. Lipshutz, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3143.
- [28] B. H. Lipshutz, S. Ghorai, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1057.
- [29] B. H. Lipshutz, S. Ghorai, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 422.
- [30] B. H. Lipshutz, N. A. Isley, R. Moser, S. Ghorai, H. Leuser, B. R. Taft, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3175.
- [31] G. A. Wallace, T. D. Gordon, M. E. Hayes, D. B. Konopacki, S. R. Fix-Stenzel, X. Zhang, P. Grongsaard, K. P. Cusak, L. M. Schaffter, R. F. Henry, R. H. Stoffel, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4886.