

Planeten-Kugelmöhlen als innovative Reaktoren im organischen Syntheselabor

*Achim Stolle,^{*a} Bernd Ondruschka,^a Wieland Hopfe,^b Wolfgang Simon,^b*

^a) Institut für Technische Chemie und Umweltchemie (ITUC),

Friedrich-Schiller-Universität Jena, Lessingstraße 12, D-07743 Jena

^b) Fritsch GmbH – Mahlen und Messen, Industriestraße 8, D-55743 Idar-Oberstein

Tel: 03641 948413, Fax: 03641 948402, Email: Achim.Stolle@uni-jena.de

Einleitung

Globale Probleme wie Energie- und Rohstoffknappheit machen auch vor dem organischen Syntheselabor nicht Halt und führten zur Entwicklung neuer oder verbesserter Synthesestrategien mit denen es möglich ist, diesen Schwierigkeiten aus dem Weg zu gehen oder Lösungen zu präsentieren. Der Einsatz klassischer Heizmedien im Syntheselabor basierend auf Wärmestrahlung oder -leitung wie zum Beispiel Heizbäder haben den Nachteil, dass bei deren Gebrauch große Wärmeverluste an die Laborumgebung auftreten, was zu einem erhöhten Energieverbrauch entsprechender Apparate führt. Abhilfe schaffen hier wirkungsvollere Arten der Wärmeübertragung (z.B. Metallheizblöcke anstelle von Wärmebädern mit Badflüssigkeiten wie Silikonöl oder Wasser) oder eine verbesserte Wärmeisolierung. Einen anderen Ansatz verfolgen moderne Techniken des Energieeintrags zur Bereitstellung der notwendigen Reaktionstemperaturen. Man unterscheidet diesbezüglich strahlungsbasierte Lösungen, wie sie im Falle der mikrowellenassistierten Synthese realisiert wurde, und mechanische Methoden des Energieeintrags, wie zum Beispiel Kavitationsphänomene, ausgelöst durch akustische oder hydrodynamisch induzierte Druck- und Temperaturschwankungen oder das Arbeiten mit Planeten-Kugelmöhlen. Diese Apparate stellen eine Untergruppe der Möhlen mit bewegten Mahlkörpern dar, bei denen den Mahlkörpern (in der Regel Mahlkugeln) durch eine gegenläufige Rotation von Mahlbechern auf einem sogenannten Sonnenrad bestimmte Flugbahnen aufgezwungen werden (Abbildung 1). Durch Reibungs- und Stoßprozesse zwischen verschiedenen Mahlkugeln sowie den Mahlkugeln und der Mahlraumwand wird thermische Energie freigesetzt, welche als Aktivierungsenergie für chemische Reaktionen genutzt werden kann. Darüber hinaus führt die ständige Zerkleinerung des Mahlgutes zu Materialien mit einer sehr hohen spezifischen Oberfläche und damit verbunden zu einer hohen Konzentration an Oberflächendefekten, welche als Zentren für chemische Aktivität und Reaktivität angesehen werden. Durch diese mechanochemische Aktivierung ist es möglich, chemische Reaktionen zu initiieren, was auf vielen

Feldern der anorganischen und organischen Synthesechemie [1,2], aber auch der Material- und Werkstoffwissenschaften Anwendung findet.



Abbildung 1. Planeten-Kugelmühle PULVERISETTE 7 *premium line* von *Fritsch GmbH* sowie allgemeines Funktionsprinzip von Planeten-Kugelmühlen.

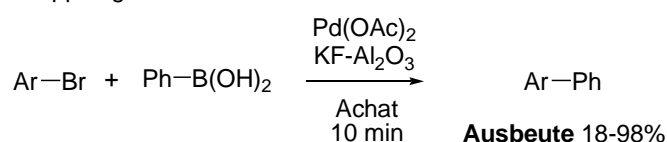
Durch Kooperation der Institutionen der beteiligten Autoren konnte demonstriert werden, dass sich Planeten-Kugelmühlen für den Einsatz als Reaktoren in der organischen Synthese eignen [2]. Die Forschungsarbeiten konzentrierten sich dabei auf das Gebiet der metallkatalysierten Reaktionen sowie auf selektive Oxidationsreaktionen. Innerhalb des ersten Themenfeldes wurden unter anderem Vorschriften für Pd-katalysierte Kreuzkupplungen und Cu-katalysierte Cycloadditionen entwickelt. Des Weiteren wurde der Zusammenhang zwischen Prozessvariablen und der Ausbeute chemischer Reaktionen intensiv untersucht. Ein deutlicher Vorteil der entwickelten Reaktionsvorschriften ist der Verzicht von Lösungsmitteln während der Reaktion, damit können die Umsetzungen lösungsmittelfrei in der Festphase durchgeführt werden. Damit kann zur Intensivierung der jeweiligen Gesamtprozesse hinsichtlich Energie- und Stoffintensität beigetragen werden, da die Bereitstellungen und Aufarbeitung des Lösungsmittels entfällt.

Metallkatalysierte Reaktionen

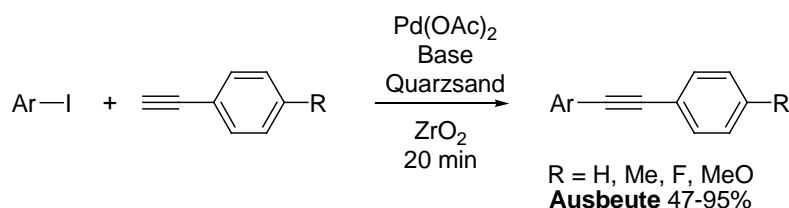
Chemische Reaktionen, welche durch Metalle oder deren Verbindungen katalysiert werden, stellen einen großen Bereich der aktuellen chemischen Forschung dar, was auch durch die Vergabe einiger Nobelpreise für Chemie anerkannt wurde. In der Regel werden derartige Reaktionen in entsprechenden Lösungsmitteln unter Zusatz von Liganden durchgeführt um die elektronische Struktur am katalytisch aktiven Metallzentrum zu beeinflussen. Im vorliegenden Fall wurde auf den Einsatz von Lösungsmitteln verzichtet und als Metallkatalysatoren wurden einfache Metallsalze zur Anwendung gebracht. Neben zwei Pd-katalysierten Kreuzkopplungsverfahren konnte eine Reaktionsvorschrift für die Cycloaddition von Aziden mit Alkinen, welche durch Cu(II)-Acetat katalysiert wird, entwickelt werden (Schema 1). Alle Reaktionen spielen eine wichtige Rolle bei der Synthese von Naturstoffen

sowie bei der Herstellung pharmakologisch aktiver Substanzen und stellen damit wichtigste Werkzeuge des Synthesechemikers dar. Im Falle der Suzuki-Kreuzkopplung wird ein Halogenaromat (Ar-Br) mit einer Organoborverbindung (Ph-B(OH)₂ = Phenylboronsäure) unter Mitwirken einer Base zur Reaktion gebracht und es entsteht als Produkt Biphenyl, wobei, wie im vorliegenden Fall, eine neue Bindung zwischen den Resten Ar und Ph gebildet wird. Führt man die Reaktion in einer Planeten-Kugelmühle durch, kann KF-Al₂O₃ als Base eingesetzt werden, wobei dieses Reagens entweder selber hergestellt werden kann oder im Chemikalienhandel verfügbar ist [3-5]. Die entwickelte Methode erlaubt es, unterschiedlich substituierte Halogenaromaten zur Reaktion zu bringen, wobei in der Regel die entsprechenden Bromide gegenüber Iodiden und Chloriden die höchste Reaktivität aufweisen und so Ausbeuten im Bereich von 78-98% erzielt werden können. Die geringere Reaktivität von Iodiden im Vergleich zu Bromiden im Falle der Reaktion in der Kugelmühle lässt sich mit Nebenreaktionen erklären und steht im Gegensatz zur Durchführung der Reaktionen in Lösung. Im Zusammenhang mit Untersuchungen zum Einfluss der Base auf den Ablauf der Reaktion wurde beobachtet, dass der Wassergehalt KF-Al₂O₃ eine große Rolle spielt und eine Entwässerung zu geringerer Aktivität führt. Auch wenn im vorliegenden Fall das Wasser an der Al₂O₃-Oberfläche sorbiert vorliegt, hat sich der Zusatz geringer Mengen an Lösungsmittel für Umsetzungen in Kugelmühlen im Allgemeinen bewährt [6,7]. Bei diesem als „liquid-assisted grinding“ (LAG) [8] bezeichneten Verfahren liegen die Reaktanden weiterhin als Pulver vor, so dass man weiterhin von Reaktionen zwischen Festkörpern ausgeht.

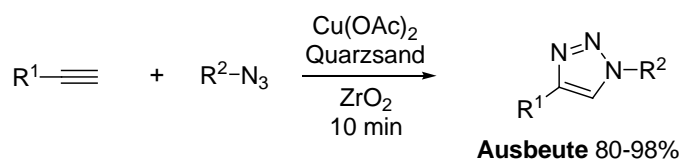
Suzuki-Kreuzkopplung



Sonogashira-Kreuzkopplung



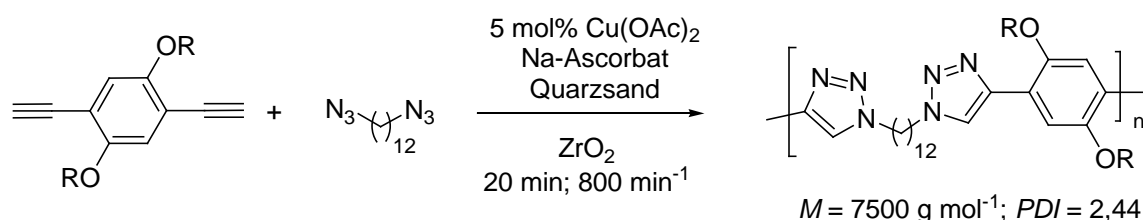
Azid-Alkin-Cycloaddition



Schema 1. Metallkatalysierte Reaktionen, die im Labormaßstab in Planeten-Kugelmühlen durchgeführt wurden.

Beim zweiten Vertreter der Pd-katalysierten Reaktionen, der Sonogahira-Kreuzkopplung, reagiert wiederum ein Halogenaromat (Ar-I) mit einem terminalen Alkin und es bildet sich ein zweifach substituiertes Alkin. Derartige Produkte spielen bei der Entwicklung leitfähiger Polymere oder der Totalsynthese mariner Naturstoffe eine Rolle. Mit Pd(II)-Acetat kommt hier derselbe Katalysator zur Anwendung, wie schon im Falle der Suzuki-Reaktion beschrieben, während für die Aktivierung des Alkins eine stärkere organische Base (Diazabicyclo[2.2.2]oktan = DABCO) notwendig ist [9]. Im Gegensatz zu anderen Varianten dieser Reaktion in Lösung (mit heterogenen Katalysatoren) oder lösungsmittelfrei, ist für die Durchführung in der Planeten-Kugelmühle kein inertes Arbeiten erforderlich. Die Selektivität für die Bildung des Produktes ist in der Regel > 95%, wobei in Abhängigkeit der Substitution des Iodaromaten Ausbeuten von 47-95% erzielt werden können.

Die in Schema 1 dargestellte Cu-katalysierte Cycloaddition zwischen einem Alkin und einem Azid (R^2-N_3) ist ein Vertreter der sogenannten „Click-Reaktionen“, bei denen aus einfachen Synthesebausteinen durch selektive Umsetzung größere Moleküle aufgebaut werden. Die Übertragung eines entsprechenden Reaktionsprotokolls in Planeten-Kugelmühlen ist insofern kritisch, da Azide gemeinhin als stoßempfindlich gelten. Durch Phlegmatisierung der Reaktanden mit Quarzsand und dem Einsatz von Aziden mit großer Seitenkette konnten entsprechende Reaktionen erfolgreich und sehr selektiv durchgeführt werden [10]. Die resultierenden 1,2,3-Triazole wurden in Abhängigkeit der Substituenten mit Ausbeuten zwischen 80-98% gebildet. Neben Aziden, welche auf Kohlenwasserstoffen basieren, war es möglich, einen Azidozucker selektiv umzusetzen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass sich dieses lösungsmittelfreie Verfahren für die Funktionalisierung von Polymeren eignet. Erste Versuche zur Cu-katalysierten Polymerisation terminaler Diene und entsprechender Azide („Click-Polymerisation“) waren erfolgreich und zeigen, dass die Bildung von Polymeren in Kugelmühlen auf diesem Wege im Prinzip möglich ist (Schema 2) [10]. Damit eröffnet sich ein neues Anwendungsgebiet von Kugelmühlen in der chemischen Synthese.



Schema 2. Click-Polymerisation in einer Planeten-Kugelmühle.

Oxidationsreaktionen

Oxidationsreaktionen stellen wichtige Reaktionsschritte in Synthesesequenzen dar und dienen der Einführung funktioneller Gruppen in Kohlenwasserstoffe oder der Veränderung bestehender Gruppen als vorbereitender Schritt für nachfolgende Transformationen. Die

Dehydrierung des Monoterpens γ -Terpinen zu p -Cymen (p -Isopropyltoluen) in einer Planeten-Kugelmühle wurde als Modellreaktion für die Untersuchung wichtiger Reaktionsparameter genutzt [6]. Dabei stellte sich heraus, dass anorganische Oxidationsmittel wie KMnO_4 oder NaClO_4 für die Umsetzung am besten geeignet sind. Während diese Reaktion eher modellhaften Charakter hat, ist die Oxidation von β -Pinen zu Nopinon in einer Planeten-Kugelmühle mit KMnO_4 eine synthetisch interessante Alternative zur oxidativen Spaltung mit Ozon bei tiefen Temperaturen in Lösung [7]. Interessanterweise führt die Oxidation in fester Phase (β -Pinen wurde durch Zusatz von Quarzsand oder Al_2O_3 sorbiert) im Vergleich zur Ozonierung zu einer sehr selektiven Umwandlung, so dass Nopinon in der Regel mit einer Selektivität von 90-95% gebildet wird. Führt man die Oxidation mit KMnO_4 in einem Lösungsmittelgemisch durch, bilden sich in der Regel vermehrt Nebenprodukte. Weiterhin müssen aufgrund der unterschiedlichen Polarität der Reaktanden Lösungsmittelgemische oder Phasentransferkatalysatoren zum Einsatz gebracht werden. Dies macht deutlich, dass der Einsatz von Kugelmühlen insbesondere dann von Vorteil ist, wenn Reaktanden mit gegensätzlichen Polaritäten zur Reaktion gebracht werden sollen. Durch die Bewegung der Mahlkörper im Mahlraum wird für eine ständige Durchmischung des Mahlgutes gesorgt, so dass Katalysatoren und Reagenzien effektiv verteilt werden können. Im Vergleich zu lösungsmittelfreien Reaktionen zwischen Feststoffen in anderen Reaktoren ist dies ein entscheidender Vorteil.

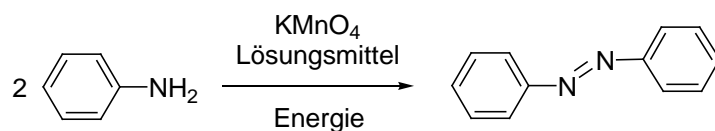
Prozessparameter

Einige der vorgestellten Reaktionen wurden verwendet, um den Einfluss von Prozessparametern auf die Ausbeute zu evaluieren [4,6,7]. Im Allgemeinen ist die Anzahl der Variablen, welche eine Reaktion in Kugelmühlen beeinflusst größer als bei einer Partikelzerkleinerung im selben Apparat, da chemische Aspekte der Reaktionen mit berücksichtigt werden müssen [2]. Diese umfassen in der Regel Größen wie die Art von Reagenzien, Additiven oder Katalysatoren sowie das Stoffmengenverhältnis der Reaktanden. Soll eine chemische Reaktion in Bezug auf ihre Prozessparameter optimiert oder untersucht werden, ist es notwendig, die chemischen Einflussgrößen vorausgehend zu untersuchen, da diese die Aussagen signifikant beeinflussen und spezifisch für jedes Reaktionsbeispiel sind. Vergleicht man unterschiedliche (chemisch optimierte) Reaktionen in Bezug auf den Einfluss der Prozessvariablen miteinander, dann lassen sich allgemeine Aussagen für die Syntheseplanung und -optimierung in Kugelmühlen ableiten. Wesentliche Variablen sind die Reaktionszeit, die Betriebsfrequenz (Umdrehungszahl), das Material der Mahlwerkzeuge sowie Anzahl und Größe der Mahlkörper. Eine statistische Analyse der Einflussfaktoren zeigte, dass die beiden zuerst genannten Parameter – Reaktionszeit und Frequenz – den größten Einfluss haben [4,7]. Da die Reaktionszeit die Geschwindigkeit der

Reaktion beeinflusst und die Frequenz den Anteil der in den Mahlraum eingetragenen Energie, ist dieser Zusammenhang offensichtlich. Eine Veränderung dieser Größen hat damit einen großen Effekt auf die Ausbeute der jeweils untersuchten Reaktion [2,4,7]. Die Wahl des Materials für den Mahlraum sowie die Mahlkugeln bestimmt über die Materialdichte ebenfalls die dem System zur Verfügung stehende Energie, und kann damit zur Einstellung der Energieintensität bzw. -dichte genutzt werden. Allerdings ist neben den mechanischen Eigenschaften der Materialien (Dichte, Härte, Abriebfestigkeit, E-Modul) auch deren chemische Beständigkeit zu berücksichtigen. Haben die Materialien eine hohe natürliche Porosität (wie z.B. Achat), kann es zur Einlagerung von Reaktanden kommen, was sich nachteilig auf die Reproduzierbarkeit entsprechender Reaktionen auswirkt. Die Größe der Mahlkugeln hat bei konstanter Gesamtmasse einen unwesentlichen Einfluss auf das Mahlergebnis in Hinblick auf die Ausbeute [6], was wiederum einen Unterschied zur Partikelzerkleinerung beschreibt, da hier in der Regel kleinere Mahlkörper zu feineren Partikeln führen. Variiert man die Anzahl der Mahlkugeln bei konstantem Durchmesser, dann ergibt sich eine lineare Abhängigkeit zur Ausbeute oder zum Umsatz [4,7,11]. Die Variation der Prozessparameter erlaubt es, spezifisch für jeden Prozess optimale und reproduzierbare Bedingungen zu schaffen, was einen deutlicher Vorteil gegenüber der Reaktionsführung im Mörser darstellt, da hier keine einheitlichen und vor allem wiederholbare Bedingungen in Bezug auf den Energieeintrag realisiert werden können [5].

Vergleicht man die Energieeffizienz von Reaktionen in Planeten-Kugelmøhlen mit anderen Möglichkeiten zur Lösungsmittelfreien Reaktionsführung [5] oder zu Reaktionen in Lösung [11], dann stellt man fest, dass die Energieintensität für entsprechende Prozesse gering ist (Tabelle 1). Auch wenn für die untersuchte Modellreaktion (Oxidation von Anilin zum Azofarbstoff) [11] die Unterschiede in Bezug auf die Parameter Umsatz und Selektivität für die verschiedenen Möglichkeiten des Energieeintrages vergleichbar sind, so zeichnet die Betrachtung der Energieintensität nach [5] ein differenziertes Bild und macht die Überlegenheit von Reaktionen in Kugelmøhlen deutlich. Der höhere Energiebedarf im Fall der Planeten-Kugelmøhle im Vergleich zur Verwendung einer Schwing-Kugelmøhle ist konstruktionsbedingt und lässt sich mit unterschiedlichen Antriebskonzepten begründen (Rotation bzw. Oszillation). Insbesondere bei einer Hochskalierung von Reaktionen in Kugelmøhlen zeigt die Anwendung von Planeten-Kugelmøhlen jedoch Vorteile, die bei den Betrachtungen in Tabelle 1 keine Berücksichtigung finden, da der Maßstab aller Reaktionen annähernd identisch ist.

Tabelle 1. Vergleich verschiedener Möglichkeiten des Energieeintrages hinsichtlich Ausbeute und Energieintensität E_m für die Modelloxidation von Anilin zur Azoverbindung [11].



Energieeintrag	Apparat	Bedingung	Ausbeute [%]	E_m [kWh mol ⁻¹]
mechanisch	Planeten-Kugelmühle	lösungsmittelfrei ^{a)}	81	21
	Schwing-Kugelmühle	lösungsmittelfrei ^{a)}	63	8
	Ultraschall (24 kHz, 200 W)	H ₂ O/Acetonitril ^{b)}	84	27
strahlungsbasiert	Heizbad	H ₂ O/Acetonitril ^{c)}	75	43
	Mikrowelle (multimode)	H ₂ O/Acetonitril ^{d)}	50	201

^{a)} Mahlmaterial: Achat, 20 min, 800 min⁻¹ $\hat{=}$ 13.3 Hz.

^{b)} 20 min, 20 °C, maximale Leistung.

^{c)} 60 in bei 80 °C.

^{d)} 30 min bei 80 °C, Maximalleistung = 300 W.

Fazit

Planeten-Kugelmühlen haben ihre Eignung als Reaktor für die Durchführung von Synthesaufgaben auf dem Gebiet der organischen Chemie in mehrfacher Hinsicht bewiesen. Insbesondere solche Reaktionen, bei denen Reagenzien mit gegensätzlicher Polarität zur Reaktion gebracht werden sollen, profitieren von einer lösungsmittelfreien Durchführung in der Festphase. Durch die fortwährend und gute Durchmischung sowie dem direkten Eintrag von Energie ergeben sich entsprechende Prozessoptionen für vielfältige Anwendungen. Darüber hinaus bietet die Technik Möglichkeiten des Scale-up im Labormaßstab und bei Untersuchungen zur Energieeffizienz schneiden Kugelmühlen im Vergleich zu Mikrowellen in der Regel gut ab. Ungeachtet der Tatsache, dass schon eine Vielzahl von Veröffentlichungen zur Synthese in Kugelmühlen bekannt ist, bietet dieses Forschungsgebiet genügend Ansatzmöglichkeiten für Neu- und Weiterentwicklungen.

Literatur

- [1] S.L. James *et al.*, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, doi: 10.1039/c1cs15171a.
- [2] T. Szuppa, A. Stolle, S.E.S. Leonhardt, B. Ondruschka, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2317-2329.
- [3] F. Schneider, B. Ondruschka, *ChemSusChem* **2008**, *1*, 622-625.
- [4] F. Schneider, A. Stolle, B. Ondruschka, H. Hopf, *Org. Process Res. Devel.* **2009**, *13*, 44-48.
- [5] F. Schneider, T. Szuppa, A. Stolle, B. Ondruschka, H. Hopf, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1894-1899.
- [6] T. Szuppa, A. Stolle, B. Ondruschka, W. Hopfe, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1288-1294.

- [7] T. Szuppa, A. Stolle, B. Ondruschka, W. Hopfe, *ChemSusChem* **2010**, 3, 1181-1191.
- [8] T. Friščić, A.V. Trask, W. Jones, W.D.S. Motherwell, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 7546-7550.
- [9] R. Thorwirth, A. Stolle, B. Ondruschka, *Green Chem.* **2010**, 12, 985-991.
- [10] R. Thorwirth, A. Stolle, B. Ondruschka, A. Wild, U.S. Schubert, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4370-4372.
- [11] R. Thorwirth, F. Bernhardt, A. Stolle, B. Ondruschka, J. Asghari, *Chem.–Eur. J.* **2010**, 16, 13236-13242.