

Mechanochemie

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, 61, e202205003

Internationale Ausgabe: doi.org/10.1002/anie.202205003

Deutsche Ausgabe: doi.org/10.1002/ange.202205003

Die direkte mechanokatalytische Suzuki–Miyaura-Kupplung kleiner organischer Moleküle

Wilm Pickhardt, Claudio Beaković, Maike Mayer, Maximilian Wohlgemuth,
Fabien Joel Leon Kraus, Martin Etter, Sven Grätz, und Lars Borchardt*

Abstract: In dieser Arbeit wird die Suzuki–Miyaura-Reaktion in Abwesenheit von Lösungsmitteln, Liganden und pulverförmiger Katalysatoren vorgestellt. Unter Verwendung einer einzelnen katalytisch aktiven Mahlkugel können quantitative Ausbeuten nach 30 min des Vermahlens isoliert werden. Weiterhin führten Anpassungen der Mahlparameter dazu, dass der Materialverlust durch Kugelabrieb vermieden wurde. Anhand dieses abriebfreien Systems wird durch Röntgenphotoelektronenspektroskopie, in situ Röntgen-diffraktometrie, sowie durch Referenzexperimente bewiesen, dass die katalytische Reaktion auf der Kugeloberfläche stattfindet. Die Vielseitigkeit dieses neuartigen Katalysekonzepts wird anhand verschiedener Edukte verdeutlicht. Aktivierte, deaktiverte, sowie sterisch-gehinderte Aryliodide und -bromide werden innerhalb kurzer Zeit in guten Ausbeuten gekuppelt.

Einleitung

Mechanochemie gilt als eine der zukunftssträchigsten Methoden im Bereich der nachhaltigen Chemie.^[1,2] Durch die Verwendung mechanischer Energie in Festkörperreaktionen kann die Umweltbelastung zahlreicher chemischer Umsetzungen stark verringert werden.^[2,3] In den letzten Jahrzehnten wurden zahlreiche klassische C–C Kupplungsreaktionen unter lösungsmittelfreien, mechanochemischen Bedingungen erfolgreich durchgeführt^[4–8] – darunter Pd-katalysierte Reaktionen wie die Sonogashira-, Suzuki–Miyaura- oder Heck-Reaktion.^[5,8–12] Mechanochemie zeichnet sich dadurch aus, dass in vielen Fällen auf Ligandensysteme verzichtet werden kann, da keine Löslichkeit des Katalysators erfor-

derlich ist.^[9] Obwohl bereits einfache ligandenfreie Pd-Salze wie Pd^{II}acetat in der Mechanokatalyse erfolgreich verwendet wurden, tragen diese doch entscheidend zu den Kosten einer solchen Umsetzung bei. Die Wiederverwendung des Katalysators ist jedoch aus ökonomischer und ökologischer Sicht geboten, gleichwohl wird dies insbesondere in der akademischen Forschung oft unterlassen, da das Abtrennen und Recyclen des salzförmigen Katalysators kostenintensiv und aufwändig ist.^[5,6,13] Ein Konzept, das dieses Problem zu überwinden vermag, ist die direkte Mechanokatalyse.^[4,14,15] In dieser übernimmt die Mahlkugel selbst die Rolle des Katalysators. Während des Zusammenstoßes der Mahlkugel mit dem Mahlgefäß oder mit anderen Mahlkugeln reagieren die Edukte an der Oberfläche der aus einem katalytisch aktivem Übergangsmetall bestehenden Mahlkugel. Die Wiederverwendung des Katalysators wird durch die manuelle Entnahme der Mahlkugel aus dem Reaktionsgemisch und dessen Einsatz in der nächsten Reaktion realisiert.^[15] Bisher sind nur wenige Reaktionen wie Cyclotrimerisationen, Übergangsmetall-katalysierte Kupplungen und Hydrierungsreaktionen bekannt, die unter diesen direkten mechanokatalytischen Bedingungen ablaufen.^[16,17] Der hohe Abrieb der oft teuren, katalytisch-aktiven Kugeln verhindert bislang eine mögliche Anwendungen insbesondere in pharmazeutischen Synthesen, in denen strenge Grenzwerte für Metallverunreinigungen gelten.^[4,18] Zusätzliche wird die Abtrennung des Katalysators bislang mit längeren Reaktionszeiten im Vergleich zu klassischen Metallsalz-katalysierten Protokollen erkauft.^[6,18] Diese Aspekte führen bisher dazu, dass die Nachteile dieses neuartigen Katalysekonzepts seine Vorteile überwiegen und seine breite Anwendung einschränken. In diesem Beitrag wird die erste Suzuki-Kreuzkupplung unter direkt mechanokatalytischen Bedingungen präsentiert, die Ausbeuten aufweist, die denen der homogenen Katalyse gleichkommt. Es wurde ein breites Spektrum von Substraten untersucht, kein Lösungsmittel verwendet, und ein Palladiumabrieb von weniger als 1 µg in 60 Minuten realisiert.

Ergebnisse und Diskussion

Als Modellsystem wurde die Reaktion von Phenylboronsäure und Iodbenzol gewählt und ein literaturbekanntes mechanochemisches Reaktionsprotokoll für Suzuki-Kreuzkupplungen an die direkte Mechanokatalyse angepasst.^[14] Eine 10 mm Palladium-Mahlkugel von etwa 4 g Gewicht, 1 mmol der beiden Ausgangsmaterialien und 1 g K₂CO₃ wurden in einem 10 mL Zirkoniumoxid Mahlgefäß vermahlen. Nach

[*] W. Pickhardt, C. Beaković, M. Mayer, M. Wohlgemuth, F. J. L. Kraus, Dr. S. Grätz, Prof. Dr. L. Borchardt
Anorganische Chemie I, Ruhr-Universität Bochum
Universitätsstraße 150, 44801 Bochum (Deutschland)
E-mail: lars.borchardt@rub.de

Dr. M. Etter
Deutsches Elektronen-Synchrotron (DESY)
Notkestraße 85, 22607 Hamburg (Deutschland)

© 2022 Die Autoren. Angewandte Chemie veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution License, die jede Nutzung des Beitrages in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert wird.

1 h Mahlen bei 35 Hz wurden 6 % Ausbeute erzielt, wobei 119 mg Palladium von der Kugel abgerieben wurden (vgl. Abbildung 1B, Kontrollreaktion b1,1). Um vertretbare Ausbeuten bei akzeptablen Reaktionszeiten zu erreichen, musste der Abrieb vermieden und die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht werden. Der Abrieb wird durch zwei Ereignisse verursacht, nämlich durch Kugel-Kugel- und Kugel-Gefäß-Kollisionen. Während ersteres durch die Verwendung eines einzelnen Mahlkörpers vermieden werden kann, hängt letzteres hauptsächlich von der Härte des Mahlgefäßmaterials ab. Gängige Gefäßmaterialien in der Mechanochemie, wie ZrO_2 , WC oder Stahl weisen im Vergleich zur Pd-Kugel eine größere mechanische Widerstandsfähigkeit auf.^[15] Bei typischen mechanochemischen Reaktionen wird eine Mahlkugel in einem Gefäß aus Zirkoniumdioxid oder Stahl mit einem Volumen von etwa 10 mL verwendet.^[9–11] Die Verwendung solcher Gefäße mit einer Pd-Mahlkugel führt jedoch zu inakzeptablem Abrieb. Die Verwendung von zwei Pd-Kugeln würde beim Zusammenstoß der beiden Palladiumkugeln zu noch höherem Abrieb führen.^[14] Daher wurden 19 mL Polymergefäße aus Poly(methylmethacrylat) (PMMA), Polytetrafluorethylen (PTFE) und Perfluoralkoxyalkan (PFA) gefertigt. Derartige Gefäße lassen sich leicht mittels CNC-Fräsen oder durch Drehen herstellen, was zu wesentlich geringeren Kosten pro Gefäß führt verglichen mit handelsüblichen Mahlgefäßen aus ZrO_2 oder Stahl. Während sich PMMA und PTFE aufgrund ihrer mangelnden chemischen bzw. mechanischen Beständigkeit als ungeeignet erwiesen (vgl. Hintergrundinformationen Tabelle S1), hat sich PFA als beständig gegenüber den Mahlbedingungen erwiesen und ist gleichzeitig lichtdurchlässig, was in situ-Studien ermöglicht. Daher wurde in dieser Arbeit grundsätzlich PFA als Gefäßmaterial verwendet (vgl. Hintergrundinformationen Kapitel 2,1). Als Alternative zu fluorierten Polymeren sollten bei einer breiten, rein synthetisch-motivierten Anwendung Polymere aus nachhaltigen Stoffen verwendet werden. Die Verwendung von kostengünstigem, ungiftigem, biobasiertem Polyamid-6 liegt nahe und wurde erfolgreich mit gleichwertigem Ergebnis für das optimierte Reaktionsprotokoll getestet. (vgl. Hintergrundinformationen Tabelle S2 und Abbildung 1 Eintrag b1,2). Nachdem eine Kombination von Mahlmaterialien gefunden wurde, die den oben genannten Ansprüchen genügte, stellten wir fest, dass unsere bisherigen Vermahlungsbedingungen selbst nach 16 Stunden Mahlzeit nie einen Umsatz von 50 % überstiegen, wie zeitabhängige GCMS-Messungen zeigen (vgl. Abbildung 1C, kein LAG Zusatz und Hintergrundinformationen Tabelle S3). Wir bemerkten ein Signal in der GC-MS (vgl. Hintergrundinformationen Abbildung S3, 1), welches der Kondensation von drei Einheiten Phenylboronsäure zu einem Boroxintrimer zuzuordnen ist. Eine für diese Kupplungsreaktion geringere Reaktivität vermutend, wurde das Trimer anstelle der Boronsäure als Ausgangsmaterial verwendet, was den Verdacht bestätigte (vgl. Abbildung 1B, Kontrollreaktionen b3 + b4). Um die Bildung des Boroxins zu vermeiden, welches sich im Gleichgewicht unter Abspaltung von Wasser bildet,^[20] wurden flüssige Additive hinzugefügt, um das Gleichgewicht dieser Kondensationsreaktion in Richtung der monomer vorliegen-



Abbildung 1. Zusammenfassung der Ausbeuten verschiedener Edukte (A) und der Kontrollversuche (B). Alle Reaktionen wurden in 19 ml PFA-Gefäßen bei 35 Hz für 1 h mit Ethanol als LAG-Zusatz durchgeführt. Darstellung inspiriert von Lit. [7b] C) Zeitabhängige GC-MS-Messungen. Nach jedem Zeitintervall wurde die Reaktion gestoppt und eine GC-Probe entnommen. Diese Messungen zeigten, dass die LAG-Additive eine elementare Rolle bei der Reaktion spielen, wobei Alkohole noch effizienter sind als Wasser. Selbst nach 16 h Mahlen überschritt der Umsatz der Trockenvermahlung nicht 50%.^[19] [a] Ausbeute wurde mittels HPLC bestimmt. [b] 4-Iod-benzoesäuremethylester wurde verwendet. [c] 4-Iod-benzoesäureethylester wurde verwendet.

den Phenylboronsäure zu verschieben. Die Zugabe kleiner Mengen flüssiger Zusatzstoffe wird in der Mechanochemie als flüssigkeitsunterstütztes Mahlen (LAG, aus dem Englischen für Liquid-assisted grinding) bezeichnet. Dabei wird dem Reaktionsgemisch ein Anteil Flüssigkeit bezogen auf die Gesamtsubstratmasse, gekennzeichnet durch η , zugesetzt. Dieser Anteil variiert typischerweise zwischen $\eta=0$ – $2\text{ }\mu\text{L}\cdot\text{mg}^{-1}$.^[21] Tatsächlich erhöhte die Zugabe von Wasser in der Quantität $\eta=0.1$ den Umsatz von 30 auf 60 % nach 1 h Vermahlung (vgl. Abbildung 1C). Das Signal des Triphenylboroxin wurde nach dem Einsatz von H_2O nicht mehr beobachtet (vgl. Hintergrundinformationen Abbildung S3, 2). Die Verwendung von $\eta=0.15$ Ethanol führte bei gleicher Reaktionszeit zu quantitativen Ausbeuten und bereits nach 10 Minuten konnten 85 % des Produkts isoliert werden (vgl. Abbildung 1C). Diese Zusätze wirken also nicht nur der Bildung des unerwünschten Boroxins durch die Bildung eines Phenylboronsäureethylesters entgegen, wie durch Raman-Spektroskopie bestätigt wurde (vgl. Hintergrundinformationen Kapitel 4,3), sondern erhöhen die Umsetzung überdies. Obwohl bekannt ist, dass Phenylboronsäureester bei der konventionellen Suzuki-Kupplung langsamer reagieren,^[22] sind sie für den direkten mechanokatalytischen Ansatz aus einem bestimmten Grund von Vorteil: sie sind flüssig. Bereits vor dem Einsatz von LAG konnten wir beobachten, dass die Reaktion bei flüssigen Edukten schneller voranschreitet als bei festen Edukten. Wird kein LAG eingesetzt, führt die Reaktion von Iodbenzol (flüssig) nach einer Stunde zu 30 % des Produkts (vgl. Abbildung 1B, Kontrollreaktion b3), während 4-Iodanisol (fest) zu weniger als 5 % führt, obgleich Iodanisol für die oxidative Addition aktivierter ist, als Iodbenzol.^[23] Ferner enthalten die effizientesten LAG-Zusätze Hydroxygruppen. Diese können mit der Phenylboronsäure reagieren, wobei Boronsäureester gebildet werden (Hintergrundinformationen Kapitel 2,4). Andere Lösungsmittel, die zwar in der Lage sind, die Ausgangsstoffe zu lösen, aber keine Phenylboronsäureester bilden können, z.B. Aceton oder Ethylacetat, führen zu schlechteren Ergebnissen als Reaktionen ohne Flüssigkeitszusatz (Hintergrundinformationen Kapitel 2,4). Dies bestätigt, dass die Umwandlung der Phenylboronsäure in einen Ester von entscheidender Bedeutung ist. Dabei ist zu beachten, dass sich die in diesen Experimenten verwendeten LAG-Mengen auf Flüssigkeits-Substrat Verhältnisse von 0.1–0.15 beziehen, was bedeutet, dass die Flüssigkeit die Substrate nicht vollständig auflösen kann, sondern vielmehr eine diffusions-steigernde Grenzschicht auf der Kugel oder dem Feststoff bildet und den Massentransport darin beschleunigt.

Wir untersuchten ferner die Reaktivität der verschiedenen Halogene bei der direkt mechanokatalytischen Suzuki-Kupplung. Bromierte Arylhalogene reagieren deutlich langsamer als iodierter (vgl. Abbildung 1A). So liefert Iodbenzol mit Ethanol als LAG-Zusatz nach 1 h 99 % Kupplungsprodukt, während Brombenzol in der gleichen Reaktionszeit 63 % nicht übersteigt. Um dieses Problem zu lösen, wurde eine in situ-Transhalogenierung entsprechend der Literatur versucht.^[24] Zu diesem Zweck wurde dem Reaktionsgemisch 10 Mol.-% Kaliumiodid, bezogen auf die Edukt-Stoffmenge

zugesetzt, um den Bromsubstituenten gegen das reaktivere Iod auszutauschen. Diese Technik verbesserte die Reaktivität der bromierten Verbindungen und ermöglichte uns die Kupplung von Brombenzol mit einer guten Ausbeute von 86 % nach 1 h Reaktionszeit. In situ-Röntgendiffraktometrie wurde mit der Standardreaktion (vgl. Abbildung 1A, Eintrag 1, Br) unter Zusatz von Kaliumiodid durchgeführt. Wir beobachteten einen anfänglichen Verbrauch von Kaliumiodid, bevor eine Produktbildung zu beobachten war (vgl. Abbildung 2B). Dies bestätigt, dass Arylbromide unter mechanochemischen Bedingungen in Iodderivate umgewandelt werden können (vgl. Hintergrundinformationen Kapitel 4,5). Arylchloride hingegen zeigten auch unter Anwendung dieser Methodik keinen Umsatz (vgl. Hintergrundinformationen Kapitel 4,2). Mit einer 10 mm Pd-Mahlkugel, Ethanol ($\eta=0.15$) als LAG Zusatz und, im Falle der bromierten Verbindungen, 10 Mol.-% Kaliumiodid bei 35 Hz Mahlfrequenz wurden innerhalb von 1 h zahlrei-

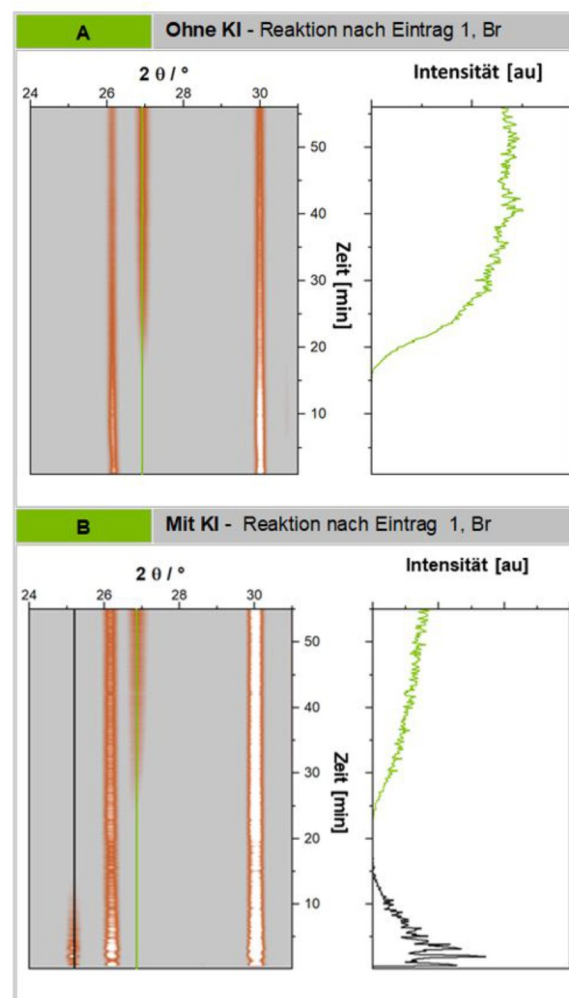


Abbildung 2. In situ PXRD-Analyse der Kupplung von Brombenzol und Phenylboronsäure. A: ohne die Zugabe von Kaliumiodid. Die grünen Linien heben die neuen Reflexe nach der Bildung des Produkts hervor. B: Kupplung von Brombenzol und Phenylboronsäure unter Zugabe von 10 mol% Kaliumiodid.

che Eduktkombinationen getestet (vgl. Abbildung 1). Mehrere aktivierte, flüssige Aryliodide reagieren unter den vorgestellten Bedingungen leicht und quantitativ (vgl. Abbildung 1A, Einträge 1+2). Es konnten sogar sterisch-gehinderte Ausgangsstoffe wie 2-Iodbiphenyl und 2-Brombiphenyl mit Phenylboronsäure in ausgezeichneten bzw. guten Ausbeuten gekuppelt werden (vgl. Abbildung 1A, Eintrag 4). Darüber hinaus konnten Substrate mit unterschiedlichem elektronenziehendem oder -schiebendem Charakter wie Anisole, Carbonsäuren oder Carbonsäureesterderivate erfolgreich mit teils exzellenten Ausbeuten gekuppelt werden, die mit denen der klassischen Flüssigphasensynthese vergleichbar sind (vgl. Abbildung 1A, Eintrag 5–10). Um das Potenzial dieses Ansatzes voll auszuschöpfen, ist jedoch ein tieferes Verständnis der zugrundeliegenden Prinzipien erforderlich. Wir konnten im Zuge unserer Untersuchungen zwei wichtige mechanistische Hypothesen formulieren:

1. Die Reaktion findet in einem dünnen Film um den Aufprallpunkt herum statt.
2. Die Palladiumkugel, genauer, der Bereich des Aufpralls auf der Oberfläche ist die katalytisch aktive Stelle.

Die erste Hypothese wird durch unsere oben beschriebenen Beobachtungen und durch Berechnungen gestützt, die zeigen, dass die Reaktionsgeschwindigkeit zu hoch ist, als dass nur eine einzelne monomolekulare Schicht auf der Kugeloberfläche pro Kollision umgewandelt werden kann (für detaillierte Berechnungen siehe Hintergrundinformationen Kapitel 4,4). Daher ist davon auszugehen, dass sich die Substrate nicht in einer monomolekularen Schicht, sondern in einem Film bzw. in mehreren Schichten um die Mahlkugel herum anreichern. Dies ist auch der Grund, wieso der Flüssigkeitszusatz einen so großen Einfluss hat. Ohne diesen kann der diffusions-steigernde Film bei flüssigen Substraten nur teilweise, bei festen Substraten gar nicht gebildet werden, was den Unterschied zwischen der Umwandlung fester und flüssiger Substrate erklärt (vgl. Abbildung 1B, Kontrollreaktionen b3+b5). Beim Aufprall der Mahlkugel auf das Gefäß wird dieser Film mechanisch belastet. Dadurch werden Molekülkollisionen durch Konvektion erzeugt, der die Edukte zu den gewünschten Reaktionen zwingt.

Um die zweite Hypothese, ergo die Katalyse auf der Oberfläche der Mahlkugel selbst, zu beweisen, musste zunächst die Möglichkeit ausgeschlossen werden, dass abgeriebene Palladium-Nanopartikel die Reaktion katalysieren. Daher wurden Experimente zur Katalysatorausblutung durchgeführt. In einem der beiden Versuchskonzepte wurde die Pd-Kugel mit dem Füllmaterial und dem LAG Reagenz vorgemahlen, ohne dass die Substrate vorhanden waren. Dieser Prozess simuliert eine typische Reaktion und sollte die mutmaßlichen katalytisch-aktiven Nanopartikel abtragen, welche sich sodann in der Vermahlungsmischung befinden müssten. Anschließend wurde die Pd-Kugel gegen eine inerte Mahlkugel von etwa gleicher Größe und gleichem Gewicht ausgetauscht und die Substrate wurden dem Gemisch zugesetzt. Das Mahlen wurde für 10 bzw. 60 Minuten fortgesetzt. Selbst nach 60-minütigem Mahlen konnten nur Spuren des Produkts mittels HPLC gefunden werden (vgl.

Abbildung 1B, Kontrollreaktion b2). In einem zweiten Versuchsaufbau befanden sich alle Ausgangsmaterialien und die Pd-Kugel bereits zu Versuchsbeginn im Gefäß und wurden 2 Minuten lang gemahlen, bevor die Pd-Kugel durch eine inerte Zirkoniumdioxid-Mahlkugel ausgetauscht wurde. Wenn sich z.B. durch Ätzprozesse der Edukte an der Kugel Pd-Nanopartikel bildeten, würden diese in der Mahl Mischung verbleiben und auch nach Austausch der Kugel die Reaktion weiterhin katalysieren. Dieses Experiment zeigte jedoch, dass die Umsatzrate abfällt, sobald die Pd-Mahlkugel aus dem Mahlgefäß entfernt wird (vgl. Hintergrundinformationen Kapitel 4,1,1). Daraus schließen wir, dass die Reaktion nicht durch abgeriebene Partikel in der Reaktionsmischung abläuft. Das Palladium, welches trotz Optimierung der Vermahlungsparameter in die Reaktionsmischung abgegeben wird, wurde mittels ICP-OES-Messungen quantifiziert. Während der 60 Minuten Mahldauer wurden weniger als 1 ppm (900 ng) Palladium in das Reaktionsgemisch abgegeben (siehe Hintergrundinformationen-Kapitel 4,1,4). Dieser Wert wäre sogar im Angesicht der strengen Grenzwerte für elementare Verunreinigungen in pharmazeutischen Erzeugnissen vertretbar.^[25]

Nach diesen Experimenten richteten wir unsere Aufmerksamkeit auf die Katalysatorkugel selbst. Um zu beweisen, dass die Reaktion auf der Oberfläche der Mahlkugel stattfindet, führten wir röntgenphotoelektronenspektroskopische Analysen der Mahlkugeloberfläche vor und nach dem Mahlen mit Iodobenzol durch (Abbildung 3A, Hintergrundinformationen Kapitel 4,1,2). In Übereinstimmung mit unserer Theorie konnten wir zeigen, dass Palladium auf einer unbenutzten Mahlkugel im Oxidationszustand Pd⁰ vorliegt, aber während der Reaktion in Pd^{II} übergeht, was, wie mehrere Referenzexperimente zeigen, nur beobachtet werden kann, wenn a) aktiv gemahlen wird und b) Arylhalogenide vorhanden sind (vgl. Abbildung 3, Hintergrundinformationen Kapitel 4,1,2). Diese Ergebnisse wurden ferner durch Niedervakuum-Rasterelektronenmikroskopie und röntgenphotoelektronenspektroskopische Analysen bestätigt, die nach dem Mahlen adsorbiertes Iodobenzol auf der Oberfläche der Mahlkugel zeigen (vgl. Hintergrundinformationen, Kapitel 4,1,3). Diese Beobachtungen stimmen mit den Ergebnissen von Sajiki et al. überein, die den Mechanismus der heterogen-katalysierten Suzuki-Reaktionen an Pd-Clustern untersuchten.^[26] Die Reaktionskinetik wurde ferner mit Synchrotron-In situ-Röntgendiffraktometrie verfolgt (vgl. Abbildung 2 und Hintergrundinformationen, Kapitel 4,2). Obwohl sich das Reaktionsprodukt Biphenyl amorph bildet, konnten wir die Reaktion aufgrund der Bildung der hochkristallinen Nebenprodukte (Kaliumhalogenide) und der Abnahme des Kaliumcarbonatsignals verfolgen. Nach 15 bzw. 20 Minuten wird das erste kristalline Nebenprodukt beobachtet, wenn Brombenzol und Phenylboronsäure verwendet werden (vgl. Abbildung 2A). Es ist jedoch zu beachten, dass die Reaktion bereits vorher stattfindet, aber amorphe Produkte liefert. Dies wird durch ex situ Referenzexperimente belegt, die eine Ausbeute von 23 % nach 10 Minuten Reaktionszeit zeigt (vgl. Abbildung 2B, Kontrollreaktionen b6). Mit den innerhalb dieser Untersuchungen gesammelten Daten sind wir in der Lage,

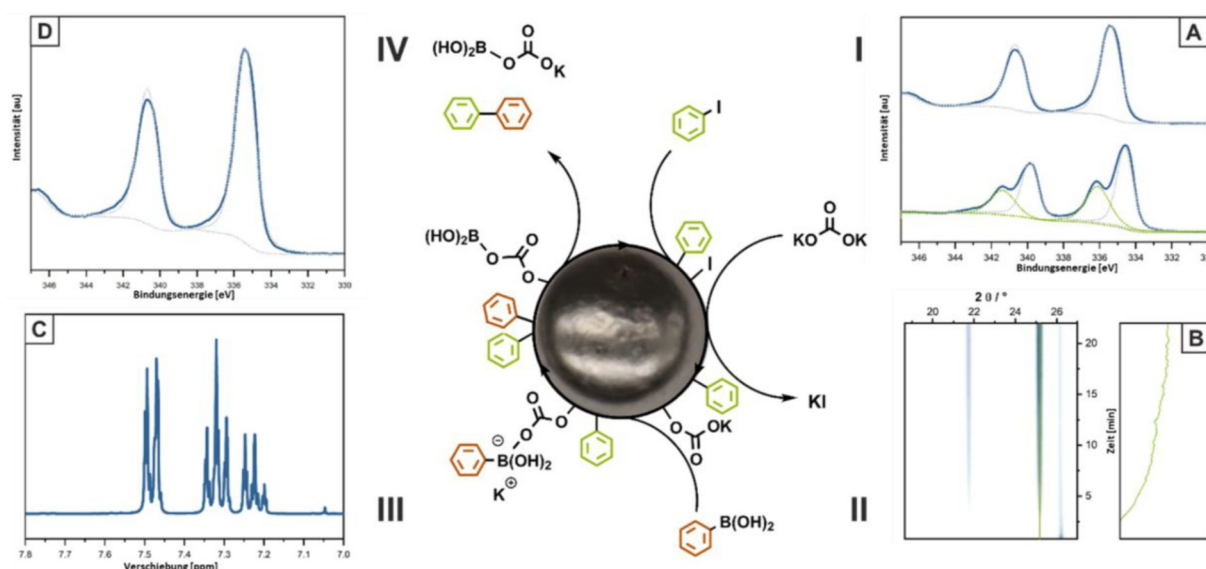


Abbildung 3. Postulierter Katalysezyklus auf der Oberfläche der Mahlkugel während der direkten Mechanokatalyse auf Grundlage von XPS-, in situ XRD- und ex situ NMR Spektren. I) Die oxidative Addition des Arylhalogens bildet eine Pd^{II} -Spezies, die auf einer sauberen Pd-Mahlkugel nicht zu finden ist (A). II) Die Base, in diesem Fall Kaliumcarbonat, ersetzt das oberflächengebundene Iodid durch den Basenrest und eliminiert dabei KI, was mittels in situ XRD nachgewiesen wurde (B). Dieser Basenrest ermöglicht es der Phenylboronsäure mit der Oberfläche zu interagieren, vergleichbar mit der Interaktion der Phenylboronsäure mit Ethanol, was ohne den Basenrest nicht möglich wäre. III) Die Phenylboronsäure durchläuft die Transmetallierung, bevor IV) das gewünschte Produkt (C) und das Boronsäure-Nebenprodukt mit anschließender Wiederherstellung der katalytisch-aktiven Pd-Oberfläche eliminiert wird (D).

einen Mechanismus für die direkte mechanokatalytische Suzuki-Kupplung am Beispiel der Kupplung von Iodobenzol und Phenylboronsäure zu postulieren (vgl. Abbildung 3).

Zu Beginn des katalytischen Zyklus (Abbildung 3, I) zeigt die Pd-Oberfläche während des Vermahlens eine starke Interaktion mit dem Edukt Iodobenzol, wobei sich teilweise eine Pd^{II} -Spezies bildet (vgl. Abbildung 3A). Diese Verschiebungen der Pd-Signale in den Röntgenphotoelektronenspektren stimmen mit der Literatur überein.^[27,28] Bemerkenswert ist dabei, dass das Vermahlen von Phenylboronsäure, Kaliumcarbonat oder einer Mischung aus beiden unter den gleichen Bedingungen zu keiner beobachtbaren Wechselwirkung mit der Pd-Kugel führt (vgl. Hintergrundinformationen Abbildung S6E,F). Darüber hinaus können wir einen radikalischen Weg ausschließen, da dieser zu Nebenprodukten durch radikalische Rekombination mit unterschiedlichen Substitutionsmustern führen würde. Das Fehlen dieser Nebenprodukte (vgl. Abbildung 3C) in unseren Untersuchungen lässt die oxidative Addition in einem konzertierten Weg als einzig sinnvolle Option übrig, wie sie bereits für die homogene und heterogene Suzuki Kupplung bekannt ist.^[29] In situ röntgendiffraktographische Analysen zeigen außerdem die schnelle Bildung von Kaliumhalogenen nach Beginn des Mahlens (vgl. Abbildung 3B, Hintergrundinformationen Abbildung S9A). Diese Bildung wird durch einen Austausch des Halogens von der Oberfläche der Mahlkugel mit einem Rest der Base, der eine Oxo-Gruppe enthält, verursacht.

Im zweiten Schritt des Zyklus (vgl. Abbildung 3, II) ist die Oxo-Bindungsstelle in der Lage, mit der Phenylboronsäure zu reagieren, wie bereits in der Literatur beschrie-

ben.^[28] Diese Oxo-Spezies wird als Ankerpunkt für das Bor benötigt, um den borgebundenen Phenylring zu aktivieren. Ein Verhalten, das bereits bei den LAG Tests beobachtet wurde (vgl. Abbildung 3, III). Da keinerlei Boronsäuregruppen auf der Mahlkugel nach dem Mahlen zu finden sind (vgl. Hintergrundinformationen Abbildung S6 E), müssen dieser und der darauffolgende Schritt schnell und die oxidative Addition des Arylhalogens der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für den katalytischen Zyklus sein. Nach der Bindung der Phenylboronsäure kann eine gerichtete Rekombination des Phenylrings der Phenylboronsäure und des Ringes des vormals addierten Iodobenzols stattfinden. Die hohe Selektivität dieser Umwandlung ist in diesem Schritt begründet, da beide Substrate durch unterschiedliche, voneinander unabhängige Prozesse in den katalytischen Zyklus eingeführt werden, wodurch eine ungerichtete Rekombination eines der beiden Substrate verhindert wird. Eine Eliminierung des gewünschten Kreuzkuppelungsprodukts (vgl. Abbildung 3, IV) und des Boronsäurederivats setzt sowohl das Produkt als auch das Nebenprodukt frei. Da das Mahlen selbst zu einer ständigen Ablösung der Grenzschicht führt, werden beide Produkte schnell von der Oberfläche der Mahlkugel entfernt, sodass der katalytische Zyklus mit einer aufgefrischten Pd^0 -Oberfläche erneut beginnen kann (vgl. Abbildung 3D). Um die Möglichkeit einer Arylhalogenid- oder Arylboronsäure-Homokupplung auszuschließen, wurde eine Reaktion von Iodobenzol und 4-Methoxyphenylboronsäure mittels GC-MS verfolgt. Die hochgradig selektive Generierung von 4'-Methoxy-1,1'-biphenyl beweist, dass die Biphenylderivate aus einer gerichteten Kreuzkuppelung stammen (vgl. Hintergrundinformationen Kapitel 4,6).

Weiterführende Untersuchungen der mechanochemischen Parameter der Reaktionen mit einem Schwerpunkt auf der scheinbaren Aktivierungsenergie der Aryliod-Wechselwirkung ergaben, dass es eine Schwellenmahlfrequenz gibt (vgl. Abbildung 4, A). Unterhalb von 23 Hz werden nur Spuren des Produkts gefunden. Bei näherer Betrachtung scheint die Bewegung der Mahlkugel im Verhältnis zum Gefäß der entscheidende Faktor zu sein. Während bei niedrigen Frequenzen die Kugel auf der unteren Seite des Gefäßbodens rollt, löst sich bei Frequenzen ab 23 Hz die Mahlkugel von der Gefäßoberfläche und trifft im freien Flug auf die Wände, was eine effektivere Energieübertragung und höhere Ausbeuten ermöglicht (vgl. Abbildung 4, B). Allerdings steigt die Ausbeute nach diesem Schwellenwert nicht mehr linear mit der Anzahl der Aufschläge. Eine Reaktion, die bei 23 Hz für eine festgelegte Anzahl von Stößen (42k, 47 % Ausbeute) durchgeführt wird, führt zu weniger Produkt als eine Reaktion, die bei 35 Hz für die gleiche Anzahl von Stößen (42k, 84 % Ausbeute) durchgeführt wird (vgl. Hintergrundinformationen Kapitel 2,5). Um dies weiter zu bestätigen, führten wir die Standardreaktion (vgl. Abbildung 1A, Eintrag 1, I) mit Palladiumkugeln unterschiedlicher Größe bei 35 Hz durch. Kein Schwellenwert des Kugelgewichts war zu erkennen, da sehr kleine und damit leichte Mahlkugeln zu einer erfolgreichen, wenngleich geringerem Umsatz führen (vgl. Abbildung 4, B). Eine 4.5 mm große Mahlkugel bei 35 Hz hat eine approximierte kinetische Energie von 0.685 mJ und führt zu einer Ausbeute von 40 %. Eine Mahlkugel von 10 mm bei 20 Hz hat eine höhere kinetische Energie von etwa 2.09 mJ und eine fünfmal größere Oberfläche, führt aber nicht zum gewünschten Produkt. Das bedeutet, dass die Bewegung der Mahlkugel, im Flug vs. rollend, wichtiger ist als die kinetische Energie der einzelnen bewegten Mahlkugel.

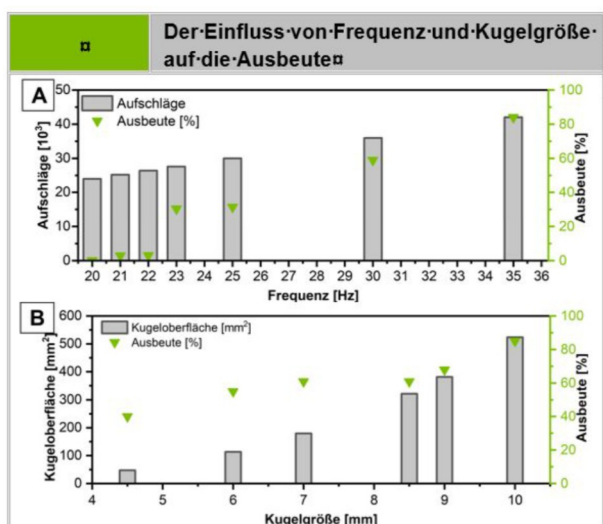


Abbildung 4. Suzuki-Kupplung von Iodobenzol und Phenylboronsäure. A) Ausbeute aufgetragen gegen die Frequenz, der Kugelmasse und dem Durchmesser. B) Mahlfrequenzabhängige Ausbeute der Suzuki-Kupplung. Unterhalb von 23 Hz ist keine Produktbildung zu beobachten. Sämtliche Ausbeuten wurde mittels HPLC bestimmt.

Zusammenfassung

Mittels des vorgestellten Protokolls kann die direkt mechano-katalytische Suzuki-Kreuzkupplung ohne Abrieb an zahlreichen Substraten in preiswerten Polymergefäßen durchgeführt werden. Bei der Standardreaktion (vgl. Abbildung 1A, Eintrag 1, I) werden 85 % des Produkts nach 10 Minuten und eine quantitative Ausbeute nach nur 30 Minuten Vermahlung erzielt. Dabei ist die flüssigkeitsunterstützte Vermahlung der entscheidende Faktor, der die Reaktivität deutlich erhöht. Verschiedene anspruchsvolle Substratkombinationen können umgesetzt werden, einschließlich Benzoessäurederivate, welche üblicherweise Löslichkeitsprobleme aufweisen. Eine gründliche Untersuchung der Mahlparameter und der Einsatz verschiedener Charakterisierungstechniken legen nahe, dass der Ort der Katalyse tatsächlich die Oberfläche der Mahlkugel ist. Auf Grundlage dieser Ergebnisse konnte ein Mechanismus für die direkt mechanokatalytische Suzuki-Kreuzkupplung vorgeschlagen werden.

Danksagung

Wir danken dem DESY (Hamburg, Deutschland), Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft HGF, für die Bereitstellung der experimentellen Einrichtungen. Teile dieser Forschung wurden an der PETRA III-Beamline P02.1 durchgeführt. Weiterhin geht ein besonderer Dank an Stefanie Hutsch für die Anfertigung von Niedervakuum rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen und röntgenphotoelektronenspektroskopischen Analysen. Wir danken dem Europäischen Forschungsrat (ERC) für die Finanzierung im Rahmen des Forschungs- und Innovationsprogramms Horizont 2020 der Europäischen Union ("Mechanocat", Finanzhilfvereinbarung Nr. 948521). Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Erklärung zur Datenverfügbarkeit

Die Daten, die die Ergebnisse dieser Studie unterstützen, sind auf begründete Anfrage beim Autor erhältlich.

Stichwörter: Direkte Mechanokatalyse · Kreuzkupplung · Kugelmühlen · Mechanochemie · Übergangsmetallkatalyse

- [1] a) J. Andersen, J. Mack, *Green Chem.* **2018**, *20*, 1435; b) T. Yong, G. Bati, F. García, M. C. Stuparu, *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 5187; c) S. Ni, M. Hribersek, S. K. Baddigam, F. J. L. Ingner, A. Orthaber, P. J. Gates, L. T. Pilarski, *Angew. Chem.*

- Int. Ed.* **2021**, *60*, 6660; *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 6734; d) K. Kubota, R. Takahashi, H. Ito, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 5837.
- [2] K. J. Ardila-Fierro, J. G. Hernández, *ChemSusChem* **2021**, *14*, 2145.
- [3] a) T. Friščić, C. Mottillo, H. M. Titi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 1018; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 1030; b) D. M. Baier, S. Grätz, B. F. Jahromi, S. Hellmann, K. Bergheim, W. Pickhardt, R. Schmid, L. Borchardt, *RSC Adv.* **2021**, *11*, 38026.
- [4] C. G. Vogt, M. Oltermann, W. Pickhardt, S. Grätz, L. Borchardt, *Adv. Energy Sustainable Res.* **2021**, *2*, 2100011.
- [5] T. Seo, T. Ishiyama, K. Kubota, H. Ito, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 8202.
- [6] F. Schneider, A. Stolle, B. Ondruschka, H. Hopf, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 44.
- [7] a) J.-L. Do, D. Tan, T. Friščić, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2667; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 2697; b) A. C. Jones, W. I. Nicholson, J. A. Leitch, D. L. Browne, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 6337.
- [8] Y. Gao, C. Feng, T. Seo, K. Kubota, H. Ito, *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 430–438.
- [9] R. Thorwirth, A. Stolle, B. Ondruschka, *Green Chem.* **2010**, *12*, 985.
- [10] F. Schneider, B. Ondruschka, *ChemSusChem* **2008**, *1*, 622.
- [11] D. A. Fulmer, W. C. Shearouse, S. T. Medonza, J. Mack, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1821.
- [12] a) L. Chen, B. E. Lemma, J. S. Rich, J. Mack, *Green Chem.* **2014**, *16*, 1101; b) J. G. Hernández, T. Friščić, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4253; c) T. Seo, K. Kubota, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9884; d) J. Zhang, P. Zhang, L. Shao, R. Wang, Y. Ma, M. Szostak, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, 202114146; *Angew. Chem.* **2022**, *134*, 202114146.
- [13] a) J. Yu, H. Shou, W. Yu, H. Chen, W. Su, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 5133; b) K. Kubota, T. Seo, K. Koide, Y. Hasegawa, H. Ito, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 111.
- [14] C. G. Vogt, S. Grätz, S. Lukin, I. Halasz, M. Etter, J. D. Evans, L. Borchardt, *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 19118.
- [15] W. Pickhardt, S. Grätz, L. Borchardt, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 12903.
- [16] a) A. J. Cummings, F. Ravalico, K. I. S. McColgan-Bannon, O. Eguagie, P. A. Elliott, M. R. Shannon, I. A. Bermejo, A. Dwyer, A. B. Maginty, J. Mack et al, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2015**, *34*, 361; b) L. Rinaldi, K. Martina, F. Baricco, L. Rotolo, G. Cravotto, *Molecules* **2015**, *20*, 2837; c) Y. Sawama, M. Niikawa, H. Sajiki, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2019**, *77*, 1070; d) M. Tireli, S. Maračić, S. Lukin, M. J. Kulcsár, D. Žilić, M. Cetina, I. Halasz, S. Raić-Malić, K. Užarević, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2352; e) L. Chen, D. Leslie, M. G. Coleman, J. Mack, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 4650; f) R. A. Haley, J. Mack, H. Guan, *Inorg. Chem. Front.* **2017**, *4*, 52; g) R. A. Haley, A. R. Zellner, J. A. Krause, H. Guan, J. Mack, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 2464; h) Y. Sawama, T. Kawajiri, M. Niikawa, R. Goto, Y. Yabe, T. Takahashi, T. Marumoto, M. Itoh, Y. Kimura, Y. Monguchi et al, *ChemSusChem* **2015**, *8*, 3773.
- [17] Y. Sawama, N. Yasukawa, K. Ban, R. Goto, M. Niikawa, Y. Monguchi, M. Itoh, H. Sajiki, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2892.
- [18] C. G. Vogt, S. Grätz, S. Lukin, I. Halasz, M. Etter, J. D. Evans, L. Borchardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 18942; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 19118.
- [19] S. Hwang, S. Grätz, L. Borchardt, *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 1661.
- [20] H.-G. Li, L. Li, H. Xu, G.-W. Wang, *Curr. Org. Chem.* **2018**, *22*, 923.
- [21] P. Ying, J. Yu, W. Su, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1246.
- [22] A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412.
- [23] C. Sandford, L. R. Fries, T. E. Ball, S. D. Minter, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 18877.
- [24] G. Evano, A. Nitelet, P. Thilmany, D. F. Dewez, *Front. Chem.* **2018**, *6*, 114.
- [25] S. Phillips, D. Holdsworth, P. Kauppinen, C. Mac Namara, *Johnson Matthey Technol. Rev.* **2016**, *60*, 277.
- [26] T. Yamada, H. Masuda, K. Park, T. Tachikawa, N. Ito, T. Ichikawa, M. Yoshimura, Y. Takagi, Y. Sawama, Y. Ohya, H. Sajiki, *Catalysts* **2019**, *9*, 461.
- [27] P. Wu, Y. Huang, L. Kang, M. Wu, Y. Wang, *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 14173.
- [28] W. C. Elias, A. M. Signori, L. Zaramello, B. L. Albuquerque, D. C. de Oliveira, J. B. Domingos, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1462.
- [29] a) L. Kürti, B. Czako, *Strategic applications of named reactions in organic synthesis. Background and detailed mechanisms; 250 named reactions*, Elsevier Acad. Press, Amsterdam, Heidelberg, **2009**; b) G. Bao, J. Bai, C. Li, D. Yu, *Catal. Lett.* **2018**, *148*, 3389.

Manuskript erhalten: 5. April 2022

Akzeptierte Fassung online: 30. Mai 2022

Endgültige Fassung online: 13. Juli 2022