

This is an Open Access document downloaded from ORCA, Cardiff University's institutional repository: <https://orca.cardiff.ac.uk/id/eprint/96651/>

This is the author's version of a work that was submitted to / accepted for publication.

Citation for final published version:

Wirth, Thomas 2017. Neue organische synthesen durch ultraschnelle chemie. *Angewandte Chemie* 129 (3) , pp. 698-700. 10.1002/ange.201609595

Publishers page: <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201609595>

Please note:

Changes made as a result of publishing processes such as copy-editing, formatting and page numbers may not be reflected in this version. For the definitive version of this publication, please refer to the published source. You are advised to consult the publisher's version if you wish to cite this paper.

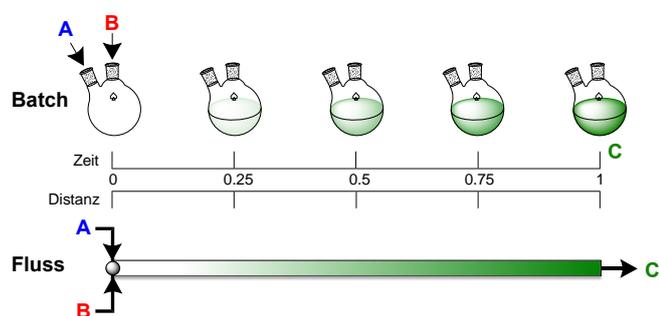
This version is being made available in accordance with publisher policies. See <http://orca.cf.ac.uk/policies.html> for usage policies. Copyright and moral rights for publications made available in ORCA are retained by the copyright holders.



Neue Organische Synthesen durch Ultraschnelle Chemie

Thomas Wirth*^[a]

Der Transfer organischer Reaktionen von Chargen- (Batch-) zu kontinuierlichen (Flow-) Prozessen hat eine lange Tradition. Erst vor kurzem hat dieses Gebiet der Chemie verstärkte Aufmerksamkeit erhalten, was vor allem auf die Verfügbarkeit von kommerziellen Reaktoren für kontinuierliche Reaktionen im Labormaßstab zurückzuführen ist.^[1] Werden die Reagenzien **A** und **B** zu Beginn der Reaktion (Zeit = 0) in den Reaktionskolben gegeben, kann der Fortschritt einer Batchreaktion typischerweise im Reaktionskolben bis zum Ende der Reaktion (Zeit = 1) verfolgt werden. Der Verlauf einer im kontinuierlichen Flußprozeß durchgeführten Reaktion kann an verschiedenen Stellen des Flußreaktors überwacht werden. Die Position am Durchflußreaktor, wenn die Reagenzien **A** und **B** gemischt werden, entspricht der Zeit = 0, während der Ausgang des Reaktors, bei dem die Reaktion abgeschlossen ist oder abgebrochen wird, dem Ende der Reaktion entspricht (Zeit = 1) (Figur 1). Die Distanz im Reaktor vom anfänglichen Mischpunkt ist so direkt mit der Reaktionszeit korreliert. Viele Forscher haben diese Zeitauflösung in einem Flußreaktor zur direkten Reaktionskontrolle oder zum Abfang von Intermediaten oder Zwischenprodukten genutzt.

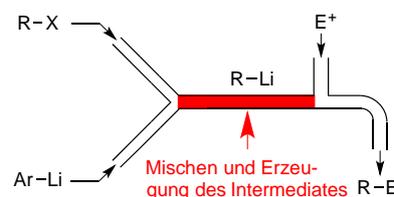


Figur 1. Zeitlicher Verlauf von Chargenprozessen und kontinuierlichen Reaktionen.

In Abhängigkeit von der Reaktionsgeschwindigkeit kann die Mischqualität der Reagenzien **A** und **B** wichtig sein. Das Mischen in diskontinuierlichen Verfahren wird typischerweise durch Rühren erreicht, während in Flusssystemen das Mischen an der Stelle erfolgt, an der die Reagenzien **A** und **B** zusammentreffen. Obwohl kleinere Volumina in der Flusssynthese gehandhabt werden, können Mischer zur Verringerung der Mischzeiten

verwendet werden. Insbesondere bei schnellen oder sehr schnellen Reaktionen ist die Mischqualität von **A** und **B** von entscheidender Bedeutung.

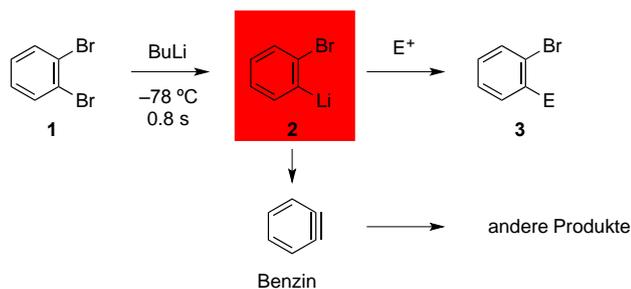
Die Erzeugung von gefährlichen Zwischenprodukten und deren sichere Handhabung in nachfolgenden Reaktionen ist einer der Hauptvorteile von geschlossenen kontinuierlichen Flußsystemen. In ähnlicher Weise wurde die Erzeugung von kurzlebigen Zwischenprodukten erfolgreich in Strömungssystemen erreicht, da, wie in Figur 2 gezeigt, die Raum / Zeit-Auflösung in einem Strömungssystem eine nachfolgende Reaktion nach einer kurzen und definierten Zeit ermöglichen kann. Dieses Konzept wurde als 'Flash Chemistry' von J.-i. Yoshida eingeführt und wird von verschiedenen Forschern verwendet.^[2]



Figur 2. Erzeugung kurzlebiger Reaktionsintermediate R-Li in Flussreaktoren.

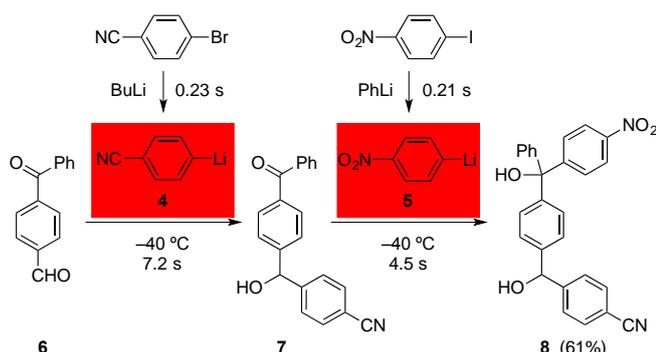
Mit geeigneten Flußreaktoren kann eine gezielte Erzeugung kurzlebiger Intermediate erreicht und eine definierte Reaktion durchgeführt werden, bevor diese Intermediate sich entweder zersetzen oder auf einem anderen Reaktionsweg abreagieren. Es gibt mehrere experimentelle Voraussetzungen für erfolgreiche Transformationen dieses Typs. Halogen-Lithium-Austauschreaktionen sind hier hervorzuheben, da die lithiierten Produkte R-Li sehr instabil sein können. Ein klassisches Beispiel für die Flash-Chemie, wie in Schema 1 gezeigt, ist die Lithiierung von 1,2-Dibrombenzol **1**.^[3] Das lithiierte Zwischenprodukt **2** wird effizient innerhalb von etwa 0,8 s bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ erzeugt, bevor es mit einem Elektrophil zu Additionsprodukten des Typs **3** abreagiert. Bei höheren Reaktionstemperaturen oder bei längeren Reaktionszeiten findet eine Elimination des Zwischenprodukts **2** zu Benzin statt, welches sich dann zersetzt, dimerisiert oder zu anderen Produkten abreagiert. Nur die richtigen Strömungsgeschwindigkeiten ermöglichen die Einstellung der Verweilzeit im roten Teil des in Figur 2 gezeigten Flussreaktors auf 0,8 Sekunden, bevor das Zwischenprodukt **2** mit dem Elektrophilen E^+ reagiert.

[a] Prof. Dr. T. Wirth
School of Chemistry
Cardiff University
Park Place, Main Building, Cardiff CF10 3AT (UK)
Fax: (+44) 29-2087-6968
E-Mail: wirth@cf.ac.uk



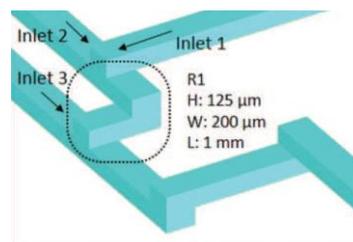
Schema 1. Abfangen des kurzlebigen Reaktionsintermediates **2** mit Elektrophilen im kontinuierlichen Prozeß.

Wie in Schema 2 gezeigt, wurde das Konzept der Erzeugung reaktiver lithierter Zwischenstufen kürzlich auf die selektive Funktionalisierung von Biselektrophilen erweitert.^[4] Aufgrund der kontrollierten Erzeugung und der kurzen Lebensdauer der lithierten Zwischenstufen **4** und **5** sind Schutzgruppen obsolet und die einfache Synthese des funktionalisierten Derivats **8** zeigt das Potenzial des Ansatzes. Durch Modifizierung der Substrate zu Carbamoylchloriden ($\text{R}_2\text{N-CO-Cl}$) können durch Lithierung bei niedrigen Temperaturen auch instabile Carbamoylanionen ($\text{R}^2\text{N-CO-Li}$) erzeugt und für Reaktionen mit unterschiedlichen Elektrophilen eingesetzt werden.^[5]



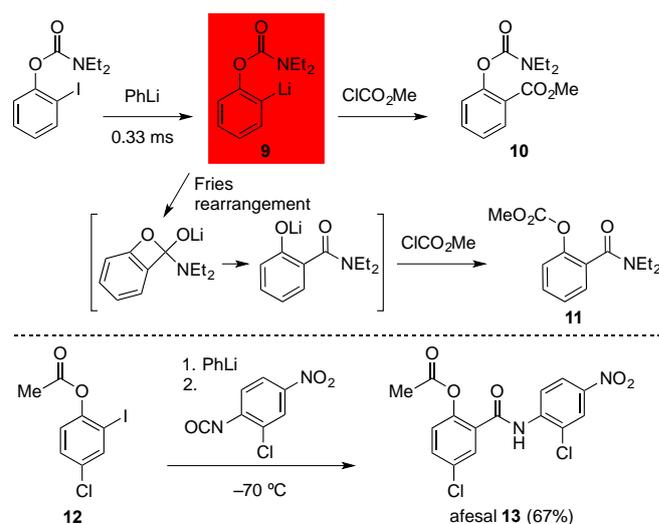
Schema 2. Kontrollierte Erzeugung der Intermediate **4** und **5** sowie kontinuierliche Reaktion mit Biselektrophil **6**.

Das Verfahren wurde nun weiter entwickelt und erlaubt mittlerweile die Erzeugung von Intermediaten, die Lebensdauern im Bereich von Millisekunden haben. Dies erfordert einen schnellen Fluss von Reagenzien durch die in Figur 2 gezeigte Vorrichtung und zusätzlich eine Volumenverringerng des roten Bereichs, in der das Zwischenprodukt erzeugt wird. Dies wurde kürzlich von D.-P. Kim und J.-i. Yoshida durch die Herstellung eines Chip-Mikroreaktors erreicht, wobei der Mischbereich aus einem 3D Serpentin Kanal für ein effizientes Mischen mit einem Gesamtvolumen von 25 nL (eingekreister Bereich) besteht (Figur 3).^[6] Dieser Reaktor wurde unter Verwendung eines Schichtansatzes konstruiert, bei dem Fluorethylen-Propylen-Polyimid-Folien durch UV-Laserablation strukturiert, geschichtet und dann thermisch miteinander verbunden wurden.^[7,8] Eine Gesamtflussgeschwindigkeit von 4,5 ml / min führt zu einer Verweilzeit von etwa 0,33 ms.



Figur 3. 3D Serpentin Kanal für ultraschnelle Reaktionen. Aus *Science* **2016**, 352, 691. Reproduziert mit Erlaubnis von AAAS.

Dieser Reaktor ermöglicht jetzt die Erzeugung und das Abfangen von extrem kurzlebigen Zwischenprodukten. Die lithierte Verbindung **9** reagiert innerhalb von 0,33 ms mit Methylchlorformiat und das Reaktionsprodukt **10** wird in 91% Ausbeute erhalten. Nach einer Verweilzeit von über 628 ms hat das Zwischenprodukt **9** bereits in einer Fries-Umlagerung komplett zur Verbindung **11** abreagiert, welches dann als einziges Produkt in ebenfalls 91% Ausbeute erhalten wird. Wird das Zwischenprodukt **9** erst 220 ms nach Erzeugung mit Methylchlorformiat umgesetzt, hat ungefähr die Hälfte davon bereits umgelagert bevor es reagiert und es werden gleiche Mengen von Verbindung **10** und **11** gebildet (Schema 3).



Schema 3. Submillisekundenchemie von Intermediat **9** im Fluß und Anwendung in der Synthese von Afesal **13**.

Durch die Reaktion von **9** im Submillisekundenbereich ist eine Umgehung der Fries-Umlagerung möglich. Selbst das reaktivere Esterderivat **12** kann lithiert und mit einem Isocyanat ohne Umlagerung abgefangen werden. Eine solche Reaktion wäre in einer Batchreaktion nicht realisierbar. Die direkte Synthese der anthelmintischen Verbindung Afesal **13** war in 67% Ausbeute möglich. Obwohl die physikalischen Abmessungen der Durchflußvorrichtung gering sind, wird eine gute Produktivität von 5,3 g / h erreicht.

Der synthetische Zugang zu sehr kurzlebigen Zwischenprodukten ist nun möglich und deren Einsatz in skalierbaren Synthesen in greifbarer Nähe. Diese neue Flusstechnik ermöglicht die Entwicklung neuer Synthesewege und einen schnelleren Zugang zu wertvollen Verbindungen.

Stichwörter: Flashchemie • Flusschemie • Fries Umlagerung •
Mikroreaktoren • Organolithiumverbindungen

-
- [1] *Microreactors in Organic Synthesis and Catalysis*, Ed.: T. Wirth, Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.
- [2] J.-i. Yoshida, *Flash Chemistry*, Wiley, Chicester, **2008**.
- [3] H. Usutani, Y. Tomida, A. Nagaki, H. Okamoto, T. Nokami, J.-i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3046–3047.
- [4] A. Nagaki, K. Imai, S. Ishiuchi, J.-i. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1914–1918.
- [5] A. Nagaki, Y. Takahashi, J.-i. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5327–5331.
- [6] H. Kim, K.-I. Min, K. Inoue, D. J. Im, D.-P. Kim, J.-i. Yoshida, *Science* **2016**, *352*, 691–694.
- [7] K.-I. Min, T.-H. Lee, C. P. Park, Z.-Y. Wu, H. H. Girault, I. Ryu, T. Fukuyama, Y. Mukai, D.-P. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7063–7067.
- [8] K.-I. Min, J.-O. Kim, H. Kim, J. Im, D.-P. Kim, *Lab Chip* **2016**, *16*, 977–983.

