Mikrowellensynthesen unter Normaldruck

Ob Esterbildung oder Polymerisation, die direkte Aktivierung der Reagenzien im Mikrowellenfeld führt bei vielen Reaktionstypen zu enormer Zeitersparnis und besseren Ausbeuten und kann sogar Reaktionsabläufe verändern. Immer häufiger gelingen solche Umsetzungen auch in offenen Gefäßen. Der Energieeintrag durch Mikrowellen als Alternative zu konventionellen Heiztechniken rückt zunehmend in das Blickfeld der Synthetiker.

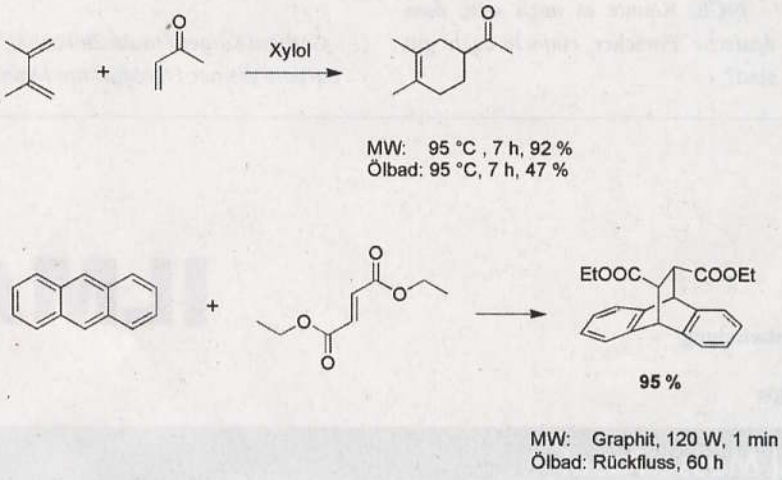


Abb. 1. ***MW-unterstützte Diels-Alder-Reaktionen.***

◆ Die erste Arbeit über Mikrowellen(MW)-beschleunigte organische Reaktionen stammt aus dem Jahr 1986.[1,2] Die Arbeitsgruppen von Gedye und Giguere führten die Umsetzungen unter erhöhtem Druck durch. Die Methode hat sich rasch etabliert, wie eine große Zahl an Übersichtsartikeln[3] und eine Reihe von Büchern[4a,5a,6] belegen. Allerdings können Ansätze unter erhöhtem Druck bei unkontrollierter MW-Erhitzung leicht explodieren.

MW-unterstützte Synthesen bei Normaldruck in Lösung[7–9] fanden aus praktischen Gründen bislang wenig Beachtung, obwohl auch im offenen Gefäß MW-Bestrahlung Reaktionen beschleunigt. Dieses Phänomen hat zu der Annahme geführt, dass es keinen thermischen MW-Effekt gibt.[10] Die MW-Bestrahlung von Reaktionsansätzen ist mehr als nur eine Heizmethode – sie beruht auf einer selektiven Anregung polarer Reagenzien durch „dielectric heating" auf molekularer Ebene.

www.mikrowellen-synthese.de

Die ersten Reaktionen unter Normaldruck wurden in offenen Gefäßen, z. B. Erlenmeyerkolben, in haushaltsüblichen MW-Öfen ohne Lösungsmittel durchgeführt.[4b] Diese „trockene" MW-Chemie führte durch nicht zu kontrollierende Aufheizung zu kaum reproduzierbaren Resultaten und war deshalb wenig erfolgreich. Die einfachen Geräte bargen außerdem ein Sicherheitsrisiko. So sollte beispielsweise ein konventionelles Kühlsystem außerhalb des Ofens Gefahren durch brennbare Dämpfe vermeiden helfen.[4c]

Mingos et al.[7] haben modifizierte Mikrowellengeräte für Arbeiten unter Normaldruck beschrieben. Die ersten Geräte für ein sicheres Arbeiten im MW-Feld bei normalem Druck brachte die französische Firma Prolabo auf den Markt. Mittlerweile sind alle Patente und Mikrowellentechnologien von Prolabo im Besitz von CEM.[11] Die neuen käuflichen Geräte erlauben Reaktionen in offenen Standardgefäßen unter Rückfluss oder mit Wasserabscheider, aber auch bei höherem Druck und erhöhten Temperaturen im geschlossenen Glas-Autoklaven. In-situ-Temperatur- und Druckmessungen, veränderbare Rührgeschwindigkeiten und variable MW-Leistung sind jetzt möglich und verbessern

die Reaktionskontrolle. Aufgrund der hohen Betriebssicherheit sind solche Computer-unterstützten Geräte zunehmend in Forschungslaboratorien und in der Produktion zu finden.

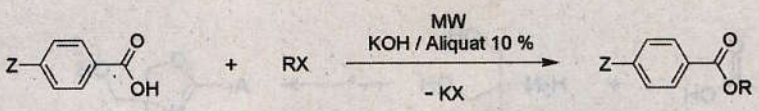
Die folgenden Beispiele zeigen auf, welche Möglichkeiten sich mit MW-unterstützten organischen Reaktionen unter Normaldruck eröffnen.

MW-unterstützte Reaktionen unter Normaldruck

◆ MW-Bestrahlung wirkt sich günstiger auf viele Typen chemischer Reaktionen aus als konventionelle Heizung.[12] Dazu gehören Hydrolysen, Bildung von Estern und Ethern, Oxidationen und Hydrierungen, metallorganische Reaktionen, Umlagerungen und Isomerisierungen, Enzym-katalysierte Reaktionen und Polymerisationen.[13,14]

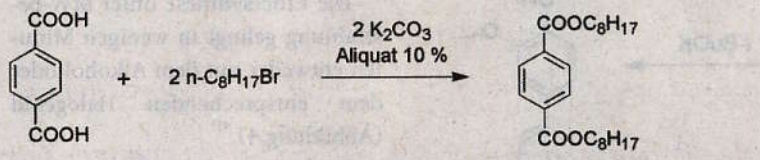
Organische Transformationen

Diels-Alder-Reaktionen zeigen MW-Effekte auf.[4d,15,16] Die polare Carbonylgruppe des Dienophils agiert dabei als eine Art Antenne für die MW-Bestrahlung. Nach Berlan et al.[17] ist der Umsatz der Reaktion von 2,3-Dimethylbutadien mit Methylvinylketon bei gleicher Temperatur (95 °C) achtmal höher, wenn nicht konventionell über ein Ölbad, sondern mit Mikrowellen geheizt wird (Abbildung 1). Entsprechend reagiert Anthracen mit Diethylmaleat in Xylol viermal so schnell,[17] und



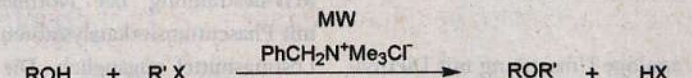
Z	Reaktionsdauer (Min)	Ausbeute (%)
H	2,5	99
OCH_3	2	98
CN	3	95
NO_2	2	95

Abb. 2. ***Veresterung von Benzoesäurederivaten unter MW-Bedingungen, Aliquat: Methyltridecylammoniumchlorid.***



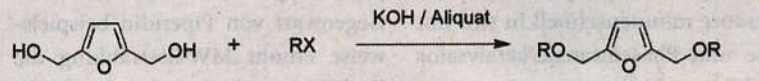
MW: 600 W, 227 °C, 7 min, 87 %
Ölbad: 227 °C, 7 min, 20 %

Abb. 3. ***MW-Effekt bei der Umsetzung von Terephthalsäure mit n-Octylbromid.***



R	R' X	Reaktionsdauer (min)	Ausbeute (%)
Et	$PhCH_2Cl_2$	5	85
$PhCH_2$	n-BuBr	10	92
n-Bu	$PhCH_2Cl$	10	78
n-Oct	$PhCH_2Cl_2$	10	78

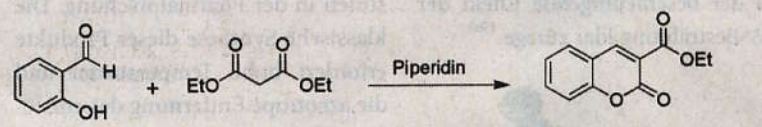
Abb. 4. ***MW-Effekt bei der Ethersynthese.***



R = Alkyl, Benzyl

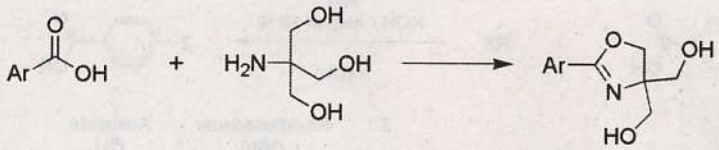
MW: 30 W, 180 °C , 5 min, 93 %
Ölbad: 180 °C, 5 min, 41 %

Abb. 5. ***MW-Effekt bei der Ethersynthese von Furanderivaten.***



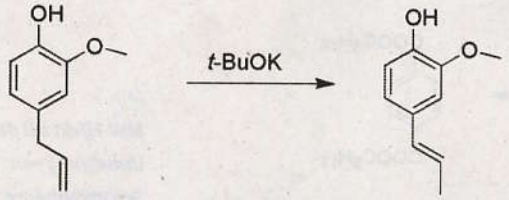
MW: 180 W, Rückfluss , 3 min, 82 %
Ölbad: Rückfluss, 20 min, 73 %

Abb. 6. ***MW-unterstützte Knoevenagel-Kondensation von Salicylaldehyd mit Ethylmalonat.***



MW: 200 °C , 10 min, 80-95 %
Ölbad: 200 °C, 10 min, < 5 %

Abb. 7. ***Nicht-katalysierte Synthese von Oxazolinderivaten unter MW-Bestrahlung.***



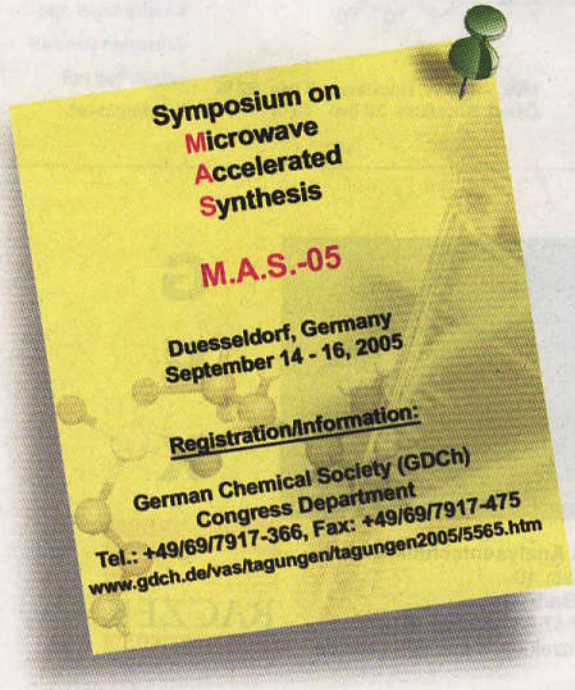
MW: 45 W, 192 °C , 18 min, 94 %
Ölbad: 200 °C, 20 min, 73 %

Abb. 8. ***MW-Effekt bei der Isomerisierung von Eugenol zu Isoeugenol.***

die analoge Umsetzung mit Diethylfumarat verläuft in sehr kurzer Zeit.[18)]

Veresterungen unter MW-Bedingungen in offenen Gefäßen verlaufen glatt, da das Wasser leicht entfernt werden kann.[5,15,19)] Beispielsweise verlief die nucleophile Veresterung von 4-substituierter Benzoesäure minutenschnell in situ mit Base und Phasentransferkatalysator (Abbildung 2).[4e)]

Auch bei der Umsetzung von n-Octylbromid mit der weniger reaktiven Terephthalsäure (Abbildung 3) trat der beschleunigende Effekt der MW-Bestrahlung klar zutage.[19a)]



Die Ethersynthese unter MW-Bestrahlung gelingt in wenigen Minuten entweder mit dem Alkohol oder dem entsprechenden Halogenid (Abbildung 4).[4f)]

Diether von Furanderivaten und wenig reaktiven langkettigen Halogenkohlenwasserstoffen sind unter MW-Bestrahlung bei Normaldruck mit Phasentransferkatalysatoren ohne Lösungsmittel zugänglich. Die Ausbeuten sind dabei deutlich höher als bei herkömmlicher Reaktionsführung (Abbildung 5).[5b)]

MW-Bestrahlung unter Normaldruck ist auch bei der Synthese von Heterocyclen von Vorteil. Bei der Knoevenagel-Kondensation von Salicylaldehyd mit Ethylmalonat in Gegenwart von Piperidin beispielsweise erhöht MW-Bestrahlung die Reaktionsgeschwindigkeit um mehr als das Doppelte (Abbildung 6).[20)]

Substituierte 2-Oxazoline sind wichtige heterocyclische Zwischenstufen in der Pharmaforschung. Die klassische Synthese dieser Produkte erfordert hohe Temperaturen und die azeotrope Entfernung des entstehenden Wassers. Durch MW-Bestrahlung bei Normaldruck kann der 2-Oxazolinring einfach über eine nicht-katalytische, lösungsmittelfreie Methode gemäß Abbildung 7 synthetisiert werden.[19a)]

Auch Isomerisierungen unter MW-Bestrahlung erregten Aufmerksamkeit. So isomerisiert z. B. Eugenol MW-unterstützt zu Isoeugenol. Die Reaktion gelingt lösungsmittelfrei mit Kalium-*tert*-butoxid und einem Phasentransferkatalysator (Abbildung 8).[4g)]

Enzymkatalyse

Umsetzungen mit Enzymen finden normalerweise in wässrigen oder organischen Lösungsmitteln bei gemäßigten Temperaturen statt. Diese Bedingungen sind zwar wichtig, um die Aktivität der Biokatalysatoren zu erhalten, sie haben aber lange Reaktionszeiten zur Folge. Auch hier kann MW-Bestrahlung von Vorteil sein. Loupy et al. setzten das Enzymsystem Novozym SP435 (*Candida-Antarctica*-Lipase, trägerfixiert) zur Trennung von racemischem 1-Phenylethanol ein.[21)] Diese gelang durch Umesterung lösungsmittelfrei unter MW-Bestrahlung (Abbildung 9). Überraschenderweise war die Enantioselektivität der Reaktion höher als bei konventioneller Wärmezufuhr, bedingt durch die beschleunigte Entfernung des Wassers und des Ethanols.

Polymersynthesen

Die Polymerchemie profitiert ebenfalls von der MW-Technik. Polare Gruppen in den Ausgangssubstanzen begünstigen auch hier die Absorption der MW-Strahlen. Dies ermöglicht schnelle und kontrollierte Polymerisation sowie Härtung der Systeme.[22,23)] Bei Polymersynthesen war die MW-Bestrahlung als Methode für freie und kontrollierte radikalische Polymerisation sowie auch für ringöffnende Polymerisation im Visier.[14)] In den meisten Fällen reagierten die Systeme deutlich schneller als bei konventioneller Reaktionsführung.

Gourdenne untersuchte 1979 die MW-unterstützte freie radikalische Polymerisation am Beispiel der Vernetzung eines ungesättigten Polyesters mit Styrol.[24a)] Vier Jahre später konnte er Hydroxyethylmethacrylat durch MW-Bestrahlung ohne Zusatz eines radikalischen Initiators polymerisieren.[24b)] Die Temperaturverläufe für beide Reaktionen, die MW-unterstützte und die thermische Polymerisation, waren gleich, obwohl die MW-Polymerisation erheblich schneller verlief. Eine Reaktionsbeschleunigung trat auch bei der MW-aktivierten Polymerisation von Methylmethacrylat, Styrol und Methylacrylat auf. Es zeigten sich sogar ähnliche Umsetzungsraten für unterschiedli-

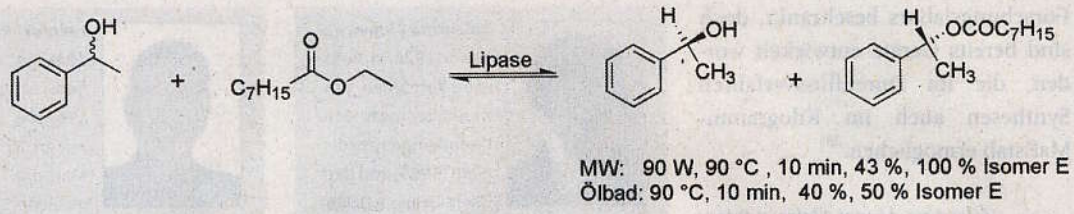


Abb. 9. ***MW-Effekt bei der enzymkatalysierten Umesterung.***

che MW-Leistungsstufen (200 und 500 W).[14)]

Kürzlich berichteten Ritter et al. über die Synthese von Methacrylamiden und die nachfolgende Polymerisation der Monomere in einem Mikrowellenofen bei Normaldruck.[25,26)] Die Methacrylamide entstanden aus Methacrylsäure und den entsprechenden Aminen in einem Schritt (Abbildung 10). Diese neuen Monomere wurden, unter Zusatz von 2,2'-Azoisobutyronitril (AIBN) als Initiator, durch MW-Bestrahlung polymerisiert.

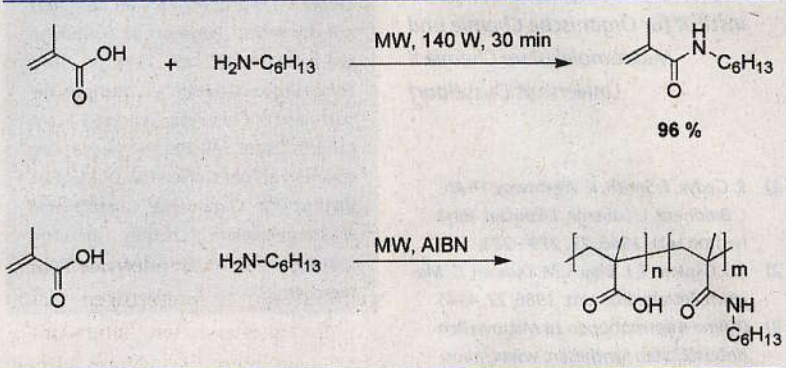


Abb. 10. ***MW-unterstützte Synthese und Polymerisation von Methacrylamiden.***

Bei der entsprechenden MW-unterstützten radikalischen Polymerisation von Acrylsäure in Gegenwart von Hexylamin oder Benzylamin bildet sich in situ ein Copolymer aus Acrylsäure und Acrylamid.[25)] Ähnlich sind die Ergebnisse im Falle der Umsetzung von Methacrylsäure mit chiralem (*R*)-1-Phenylethylamin.[26a)] Kinetische Vergleiche der Reaktionen unter MW-Bestrahlung mit denen unter konventionellen Heizmethoden ergaben eine wesentlich höhere Selektivität der MW-unterstützten Reaktion (Abbildung 11). In einem Schritt entstand aus (Meth)acrylsäure und dem Amin ein optisch aktives Polymer.

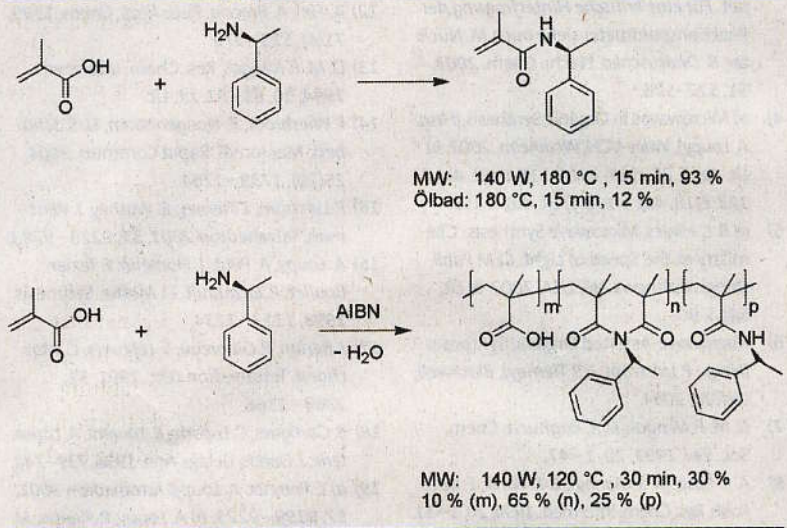


Abb. 11. ***MW-unterstützte Umsetzungen von Methacrylsäure und (R)-1-Phenylethylamin.***

Eine ganze Reihe von Forschungsgruppen hat sich mit MW-unterstützten ringöffnenden Polymerisationen beschäftigt.[14)] Scola et al. haben die Möglichkeit aufgezeigt, Poly(ε-caprolacton) durch MW-Bestrahlung bei Temperaturen von 150 bis 200 °C und Zusatz von Wasser oder Butandiol als Initiator herzustellen. Die ringöffnende Polymerisation konnte von 12 h bei normaler Heizung (110 °C) auf 2 h in der Mikrowelle (150, 200 °C) beschleunigt werden. Die Eigenschaften des „MW-Polymers" ähnelten denen des konventionell hergestellten Polymers.

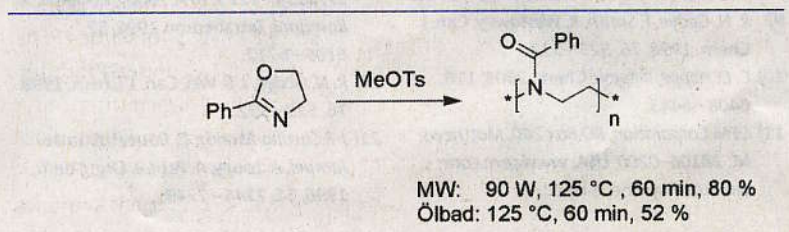


Abb. 12. ***MW-unterstützte Polymerisation von 2-Phenyl-2-oxazolin.***

Kürzlich untersuchten Ritter et al. die Kinetik der MW-unterstützten lebenden kationischen Polymerisation von 2-Phenyl-2-oxazolin in siedendem Butyronitril unter Normaldruck.[27)] Die Reaktion wurde durch die MW-Bestrahlung mindestens um den Faktor 3 beschleunigt. Der lebende Charakter der Polymerisation blieb dabei erhalten (Abbildung 12).

Zusammenfassung und Ausblick

◆ Mikrowellen-Bestrahlung macht viele Umsetzungen schneller. Wichtig für den Synthetiker ist, dass sich der große Zeitvorteil für viele Reaktionstypen mit nur geringem Aufwand und einfach handzuhabenden Geräten unter Normaldruck erzielen lässt.

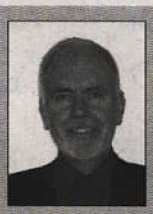
Die meisten Mikrowellen-Anwendungen waren bislang zwar auf

www.peptid-synthese.de

Forschungslabors beschränkt, doch sind bereits Geräte entwickelt worden, die im Durchflussverfahren Synthesen auch im Kilogramm-Maßstab ermöglichen.[28]

Valentina Alupei, Helmut Ritter
Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie II
Universität Düsseldorf

Valentina Alupei, geboren 1970 in Botosani, Rumänien, promovierte nach dem Chemieingenieurdiplom (1995) und dem Chemiediplom (1996) an der TU Iasi, Rumänien, im Jahr 2002 mit der Arbeit „Polymers of 2-substituted-2-oxazolines". Von 1996 bis 1998 Forschungsassistentin am dortigen Department of Chemistry, seit 1998 Assistant-Professor. Seit 2002 ist sie Postdoktorandin an der Universität Düsseldorf, Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie. Ihr Forschungsgebiet ist die präparative Polymerchemie.



Helmut Ritter, geb. 1948 in Nieder-Roden, studierte von 1967 bis 1972 Chemie an der Universität Marburg und promovierte 1975 an der Universität Mainz bei Helmut Ringsdorf. Von 1976 bis 1981 war er Laborleiter bei Bayer, Uerdingen, von 1982 bis 1997 Professor im FB Organische Chemie der Universität Wuppertal (1989 Habilitation). Von 1997 bis 2001 hatte er eine C4-Professur an der Universität Mainz inne; seit Oktober 2001 ist er C4-Professor an der Universität Düsseldorf. Sein Forschungsgebiet ist die Entwicklung von Methoden zur Synthese von Polymeren.

1) *R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Roussel,* Tetrahedron Lett. *1986,* 27, *279–281.*
2) *R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich,* Tetrahedron Lett. *1986,* 27, *4945.*
3) *Online-Informationen zu Mikrowellen-unterstützten Synthesen: www.maos.net. Für eine kritische Hinterfragung der Reaktionsparameter siehe auch M. Nüchter, B. Ondruschka,* Nachr. Chem. *2003,* 51, *522–526.*
4) *a)* Microwaves in Organic Synthesis *(Hrsg.: A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, 2002. b) Lit. 4a), S. 35. c) Lit. 4a), S. 116. d) Lit. 4a), S. 123. e) Lit. 4a), S. 152. f) Lit. 4a), S. 153.*
5) *a) B. L. Hayes,* Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light, *CEM Publishing, Matthews, NC, USA, 2002. b) Lit. 5a), S. 90.*
6) Microwave-Assisted Organic Synthesis *(Hrsg.: P. Lidström, J. P. Tierney), Blackwell, Oxford, 2004.*
7) *D. M. P. Mingos, D. R. Baghurst,* Chem. Soc. Rev. *1991,* 20, *1–47.*
8) *A. K. Bose, M. S. Manhas, B. K. Banik, E. W. Robb,* Res. Chem. Intermed. *1994,* 20, *1–11.*
9) *R. N. Gedye, F. Smith, K. Westaway,* Can. J. Chem. *1998,* 76, *525–532.*
10) *C. O. Kappe,* Angew. Chem. *2004,* 116, *6408–6443.*
11) *CEM Corporation, PO Box 200, Matthews, NC 28106–0200, USA;* www.cem.com; www.cemsynthesis.com.
12) *A. Fini, A. Breccia,* Pure Appl. Chem. *1999,* 71(4), *573–579.*
13) *D. M. P. Mingos,* Res. Chem. Intermed. *1994,* 20, *85–91, zit. Lit.*
14) *F. Wiesbrock, R. Hoogenboom, U. S. Schubert,* Macromol. Rapid Commun. *2004,* 25(20), *1739–1764.*
15) *P. Lidström, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman,* Tetrahedron *2001,* 57, *9225–9283.*
16) *A. Loupy, A. Petit, J. Hamelin, F. Texier-Boullet, P. Jacquault, D. Mathe,* Synthesis *1998, 1213–1234.*
17) *J. Berlan, P. Giboreau, S. Lefeuvre, C. Marchand,* Tetrahedron Lett. *1991,* 32, *2363–2366.*
18) *B. Garrigues, C. Laporte, R. Laurent, A. Laporterie, J. Dubac,* Liebigs Ann. *1996, 739–741.*
19) *a) L. Perreux, A. Loupy, Tetrahedron 2001, 57, 9199–9223; b) A. Loupy, P. Pigeon, M. Ramdani,* Tetrahedron *1996,* 52, *6705–6712.*
20) *R. N. Gedye, J. B. Wei,* Can. J. Chem. *1998,* 76, *525–532.*
21) *J-R.Carrillo-Munoz, D. Bouvet, E.Guibe-Jampel, A. Loupy, A. Petit,* J. Org. Chem. *1996,* 61, *7746–7749.*
22) *D. Bogdal, P. Penczek, J. Pielichowski, A. Prociak,* Adv. Polym. Sci. *2003,* 163, *193–263.*
23) *a) D. E. Clark, W.H. Sutton,* Annu. Rev. Mater. Sci. *1996,* 26, *299–331; b) A. J. Gourdenne,* Ceramic Trans. *1997,* 80, *425–436; c) J.B. Wei, T. Shidaker, M.C. Hawley,* Trends Polym. Sci. *1996,* 4, *18–24.*
24) *a) A. Gourdenne, A.-H. Maassarant, P. Monchaux,* Polym. Preprints *1979,* 20, *471–474; b) M. Teffal, A. Gourdenne,* Eur. Polym. J. *1983,* 19, *543–549.*
25) *C. Goretzki, A. Krlej, C. Steffens, H. Ritter,* Macromol. Rapid Comm. *2004,* 25, *513–516.*
26) *a) M. Iannelli, V. Alupei, H. Ritter,* Tetrahedron *2005, im Druck; b) M. Iannelli, H. Ritter,* Macromol. Chem. Phys. *2005,* 206, *349–353.*
27) *S. Sinnwell, H. Ritter,* Macromol. Rapid Commun. *2005,* 26, *160–163.*
28) *M. Nüchter, B. Ondruschka, W. Bonrath, A. Gum,* Green Chemistry *2004,* 6(3), *128–141.*