

# Entdecke die Möglichkeiten

## Organische Synthesen in der Mikrowelle



► Prof. Dr. h. c. Helmut Ritter, Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Mikrowellen werden seit 1955 im Handel angeboten und fanden erste Anwendungen in der Erwärmung von Speisen. Mitte der 80er Jahre wurden sie erstmals als effiziente Heizmethode in der organischen Synthesechemie verwendet. Einen großen Beitrag zur Reproduzierbarkeit der Experimente lieferte die Entwicklung spezieller Mikrowellenöfen für die Anwendung im Labor. Solche Reaktoren werden derzeit von vier Herstellern angeboten: Anton Paar [1], Biotage [2],



Abb. 1: CEM Labormikrowellengerät ausgestattet mit Rückflusskühler und Wasserabscheider

**Der Einsatz von Mikrowellenstrahlung zum Energieeintrag für chemische Reaktionen hat sich in den letzten Jahren besonders in der organischen, pharmazeutischen und Polymerchemie zu einer wichtigen Synthesetechnik etabliert. Die Hauptvorteile des Einsatzes von Mikrowellengeräten gegenüber traditionellen Heizquellen sind größere Reaktionsgeschwindigkeiten, höhere Ausbeuten und reinere Produkte. Da moderne Mikrowellenreaktoren sowohl für Druckreaktionen als auch für Reaktionen unter Normaldruck eingesetzt werden können, bieten sie dem Synthetiker eine Vielzahl von Möglichkeiten zur Durchführung verschiedenster mikrowellenunterstützter Synthesen.**

CEM [3] und Milestone [4]. Wichtige Anforderungen an Labormikrowellenöfen sind die genaue Messung von Druck und Temperatur, eine kontinuierliche Leistungskontrolle, ein homogenes Mikrowellenfeld, Vorrichtungen zur magnetischen oder mechanischen Rührung, Kühlvorrichtungen, explosionsichere Reaktionskammern sowie die computergestützte Methodenprogrammierung. Je nach Verwendungszweck der jeweiligen Geräte sind diese Kriterien mehr oder

weniger stark ausgeprägt. Der Labormikrowellenofen von CEM bietet als einziges Gerät die Möglichkeit, sowohl unter Druck als auch drucklos im offenen System zu arbeiten.

### Material und Methode

Das Mono-Mode-Mikrowellengerät von CEM erlaubt sowohl Synthesen in geschlossenen Druckbehältern als auch Reaktionen in offenen Glasgeräten unter Rückfluss bei Atmosphärendruck. Eingestrahle Leistung, Temperatur und Rührgeschwindigkeit können dabei variiert werden. Die Temperaturmessung erfolgt entweder indirekt durch einen Infrarot-Sensor an der Außenwand des Reaktionsgefäßes oder innerhalb des Reaktionsgemisches mit einer genauer arbeitenden Fiberglas-Optik. Manuelle Temperaturkontrolle wird durch eine externe Druckluftkühlung möglich. Dies eröffnet dem Synthetiker beim Arbeiten mit temperaturempfindlichen Molekülen (z. B. Proteinen) auch die Möglichkeit, „cool reactions“ durchzuführen. Die Energie der Mikrowellenstrahlung wird dabei direkt in die Reaktanden eingebracht, der Großteil der Energie wird jedoch durch simultanes Kühlen aufgebraucht. Druckreaktionen können in geschlossenen 10 ml und 35 ml Druckbehältern durchgeführt werden. Außerdem stehen verschiedene Autosampler für bis zu 96 Proben zur Verfügung, so dass vorprogrammierte Methoden automatisch abgearbeitet werden können. Es kann bei einem Druck von bis zu 20 bar gearbeitet werden. Dies eröffnet dem Synthetiker Zugang zu Reaktionen, die sonst nur relativ aufwendig in speziellen Druckkesseln (Autoklaven) durchgeführt werden können.

Die Reaktionsführung unter Normaldruck bietet die Möglichkeit, den gleichen experimentellen Aufbau wie bei der traditionellen organi-



Abb. 2: ...und ausgestattet mit Rückflusskühler und Tropftrichter



Abb. 3: Hydrierungsreaktion mit dem Labormikrowellengerät

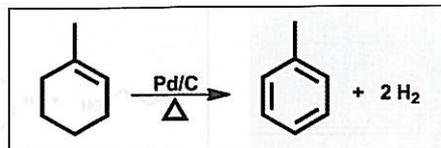


Abb. 4: Erzeugung von Wasserstoff durch palladium-katalysierte Dehydrierung von 1-Methyl-1-cyclohexen.

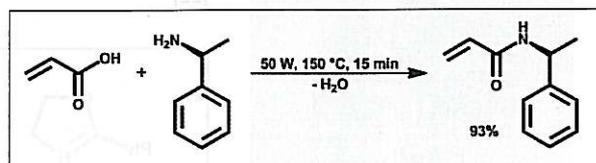


Abb. 5: Mikrowellenunterstützte Synthese von Acrylamiden [18]

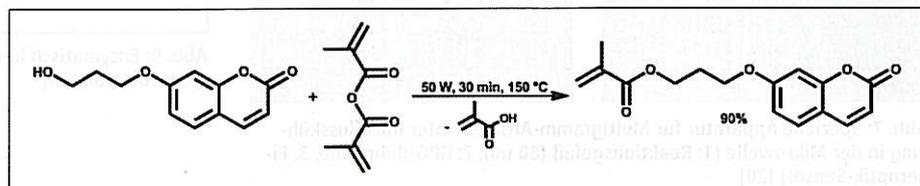


Abb. 6: Mikrowellenunterstützte Synthese von Methacrylaten [20]

schen Synthese zu verwenden. Dabei können Rundkolben mit einem Volumen von bis zu 100 ml sowie Standard-Glasgeräte wie Rückflusskühler, Tropftrichter oder Wasserabscheider eingesetzt werden. Die Reaktionsaufbauten sind dadurch leicht im Ölbad zu reproduzieren und machen einen direkten Vergleich beider Heizmethoden möglich. Die Reaktionstemperatur ist begrenzt durch den Siedepunkt des verwendeten Lösemittels. Allerdings ist es, ebenso wie bei Reaktionen in Druckbehältern, möglich, lösemittelfreie Synthesen durchzuführen.

Die einfache Bedienung, die Möglichkeit einer bequemen Reaktionsführung sowie der Hygienevorteil machen die Mikrowelle als Heizquelle für chemische Reaktionen zu einer effizienten Alternative zum Ölbad. Die folgenden Beispiele sollen zeigen, welche Möglichkeiten sich im Bereich der organischen und pharmazeutischen Chemie durch den Einsatz von Mikrowellenstrahlung ergeben.

## Synthesen

Eine Vielzahl chemischer Reaktionen kann durch Mikrowellenbestrahlung in wesentlich kürzeren Reaktionszeiten und oft auch mit höheren Ausbeuten als unter traditioneller Reaktionsführung durchgeführt werden.[5-10] Der Synthetiker gewinnt dadurch Zeit, um Reaktionen zu optimieren, bessere Prozesse zu entwickeln und neue Theorien zu testen. Die Beschleunigung chemischer Reaktionen beruht auf der Fähigkeit polarer und ionischer Moleküle, Mikrowellenstrahlung zu absorbieren und durch Molekülbewegungen in Wärme umzuwandeln. Der Reaktion kann so in kürzester Zeit die nötige Aktivierungsenergie zugeführt werden, was sich oft in einer deutlichen Reaktionsbeschleunigung im Vergleich mit konventionellen Heizmethoden widerspiegelt. Das Anwendungsspektrum mikrowellenunterstützter Synthesen reicht von organischen Reaktionen in Lösung (z.B. Bildung von

Estern und Ethern), über metallorganische Reaktionen, Oxidationen und Reduktionen bis hin zu Monomersynthesen und Polymerisationen.

## Hydrierungen

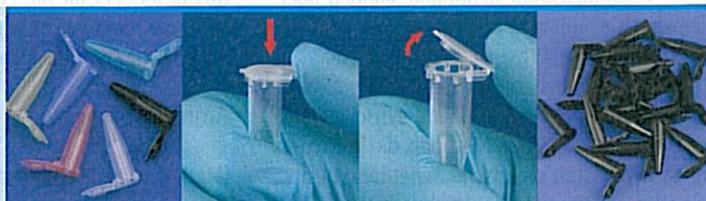
Die Hydrierung ist eine wichtige Reaktion in der organischen Synthesechemie, die sowohl im Labormaßstab als auch großtechnisch sehr häufig durchgeführt wird. Als wohl bekanntestes Alltagsbeispiel für ein katalytisch hydriertes Produkt ist die Margarine zu nennen, bei deren Herstellung ungesättigte Fettsäuren der Pflanzenöle mittels Nickelkatalysatoren hydriert werden, so dass feste Margarine entsteht. Industrielle Hydrierungen werden meist in Autoklaven unter Wasserstoffdruck ausgeführt. Aufgrund der unterschiedlichen Reaktivitäten der hydrierbaren funktionellen Gruppen variieren die erforderlichen Reaktionsbedingungen wie Temperatur und Druck dabei in weiten Bereichen.

## FLIPTUBE®

### Das Reaktionsgefäß mit «FlipVerschluss».

FlipTube® ermöglicht sauberes und kontaminationsfreies Arbeiten dank der innovativen, patentierten Verschlusstechnik!

Erhältlich in sechs Farbvarianten.



**Semadeni®**  
PIONEER IN PLASTICS

Semadeni AG  
Kunststoffartikel und -verarbeitung  
D-40219 Düsseldorf | Telefon +49 211 3003 423  
WWW.SEMADENI.COM

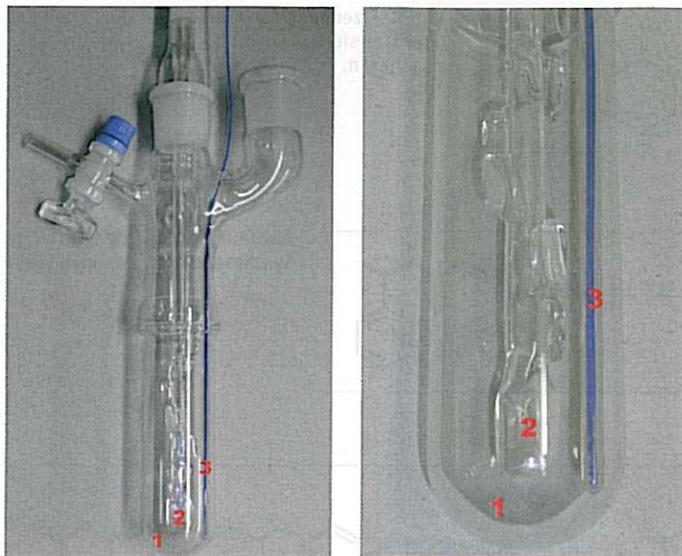


Abb. 7: Spezielle Apparatur für Multigramm-Ansätze unter Rückflusskühlung in der Mikrowelle (1: Reaktionsgefäß (80 ml), 2: KPG-Rührwelle, 3: Fibreroptik-Sensor) [20]

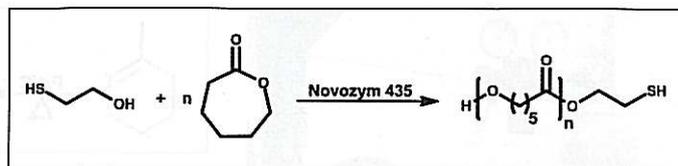


Abb. 8: Kationische ringöffnende Polymerisation von 2-Phenyl-2-oxazolin [22]

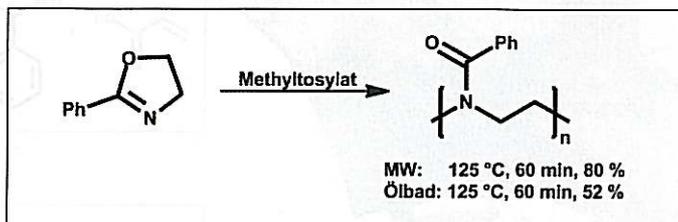


Abb. 9: Enzymatisch katalysierte ringöffnende Polymerisation von  $\epsilon$ -Caprolacton [24]

Ebenso wie eine große Zahl anderer metallkatalysierter Reaktionen können auch Hydrierungen durch Mikrowellenbestrahlung begünstigt werden. Das sichere Einleiten von Wasserstoffgas in ein geschlossenes Reaktionsgefäß wird dabei mit Hilfe eines Zusatzgerätes ermöglicht. Es besteht aus einer modifizierten Schließanlage sowie einer externen Schaltapparatur zur Gaseinleitung und zum Evakuieren des Reaktionsgefäßes (Abb. 3).

Das System bietet ein feines Maß an Kontrolle über die Menge des verwendeten Gases und ermöglicht die ständige Überwachung des Innendrucks. Die Temperatur wird mit einer faseroptischen Temperatursonde erfasst. Der Betrieb ist limitiert auf 200 psi (ca. 14 bar) und 200 °C, wobei die verwendete Reaktionstemperatur den Siedepunkt des jeweiligen Lösemittels jedoch nicht übersteigen sollte. Die Reduktion von Alkenen, Alkinen, nitroaromatischer Verbindungen, Carbonylen oder Pyridin-Derivaten gelingt auf diese Weise in relativ kurzen Reaktionszeiten (3 bis 20 Minuten), Temperaturen zwischen 80 und 100 °C und einem Wasserstoffdruck von 50-100 psi mit nahezu quantitativen Umsätzen. Reaktionen, die für das Erreichen hoher Umsätze eine große Leistungszufuhr benötigen, können überdies durch simultanes Kühlen mit Druckluft begünstigt werden [11].

Eine Alternative zur klassischen Hydrierung mit Wasserstoffgas stellt die katalytische Transferhydrierung dar. Diese Methode, die besonders im Labormaßstab praktische Bedeutung besitzt, benötigt ein Reagenz, welches in Anwesenheit von Hydrierkatalysatoren Wasserstoff in-situ bildet. Als geeignete Wasserstoff-Quellen werden oft einfache Moleküle wie Ameisensäure, Formiate, (Methyl-) Cyclohexene, Cyclohexadiene oder Hydrazine verwendet [12]. Besonders für mikrowellenunterstützte Transferhydrierungen haben sich 1,4-Cyclohexadien und 1-Methyl-1-cyclohexen als gute Wasserstoff-Quellen bewährt [13,14]. Unter katalytischer Wirkung von Pd/C

werden diese zu Benzol bzw. Toluol dehydriert (Abb. 4). Der dabei frei werdende Wasserstoff kann nun auf ein vorhandenes Substrat transferiert werden.

Während für diese Reaktion im Ölbad oft lange Reaktionszeiten und starkes Heizen nötig sind, um die gewünschten Produkte zu erhalten [12], sind durch Mikrowellenbestrahlung schnelle Aufheizraten, mildere Reaktionsbedingungen und somit kürzere Reaktionszeiten möglich [13]. Je nach sterischer Hinderung der zu hydrierenden Substrate verlaufen die Reaktionen dabei bereits im offenen Reaktionsgefäß mit Rückflusskühlung unter Normaldruck mit guten Umsätzen. Werden höhere Temperaturen als der Siedepunkt des jeweiligen Lösemittels benötigt, um hohe Umsätze zu erreichen oder ist ein geringerer apparativer Aufwand gewünscht, so kann die Transferhydrierung problemlos in geschlossenen Reaktionsgefäßen unter Druck durchgeführt werden. Auf diese Weise gelingt nicht nur die Hydrierung von C-C-Doppelbindungen, nitroaromatischer Verbindungen oder Nitrilgruppen, sondern auch die Abspaltung von Benzyl- und Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppen, was besonders für die Peptidsynthese von großer Bedeutung ist, in relativ kurzen Reaktionszeiten mit guten Umsätzen [13-16].

### Amidsynthese

(Meth)Acrylamide werden klassisch durch Reaktion eines Amins und des entsprechenden Säurechlorids synthetisiert. Bestimmte Kupplungsreagenzien erlauben zwar den Einsatz der freien Säure, die Reaktionszeiten betragen dabei jedoch zum Teil bis zu mehreren Tagen. Durch Mikrowellenbestrahlung wird die Amidsynthese durch Reaktion von Aminen und Carbonsäuren ohne weitere Aktivierungsreagenzien möglich. Vermutlich fungiert dabei die ionische Struktur des temporär gebildeten Ammoniumions als

„Antenne“ für die Mikrowellenstrahlung. Die Reaktanden werden dadurch in dem Maß ange-regt, dass die Reaktion erfolgreich ablaufen kann. Acrylamide sowie Methacrylamide entstehen so innerhalb weniger Minuten mit hohen Ausbeuten (Abb. 5) [17-19].

Diese Reaktion führte unter gleichen Reaktionsbedingungen im Ölbad nach nur zwei Minuten zu einer unbeabsichtigten, nahezu vollständigen Polymerisation des Acrylsäure-Aminsalzes. Die gezielte Polymerisation unter Mikrowellenbestrahlung konnte durch Zugabe eines Radikalinitiators erreicht werden [18].

### Methacrylierung

Auch die Veresterung primärer Alkohole mit Methacrylsäureanhydrid verläuft in der Mikrowelle ohne zusätzliches Lösemittel mit guten Umsätzen (Abb. 6). Die so erhaltenen Methacrylate lassen sich gut durch Umkristallisation oder säulenchromatographisch aufreinigen.

Eine mikrowellenunterstützte Methacrylierung im Multigramm-Maßstab wurde durch die Verwendung spezieller Reaktionsgefäße realisierbar (Abb. 7). Diese Gefäße ermöglichen das Durchmischen der Suspensionen unter KPG-Rührung. Die Reaktionstemperatur kann dabei mit Hilfe einer eingearbeiteten Fibreroptik-Führung genau kontrolliert werden. Ein seitlich angebrachter Hahn erlaubt zudem das Einleiten von Schutzgas oder eine Probenentnahme zur Messung von Kinetiken. Die Ausbeuten der mit Hilfe dieser Apparatur durchgeführten Methacrylierungen blieben von der Ansatzgröße unbeeinflusst [20].

### Polymersynthese

In den letzten Jahren wurde der Einsatz von Mikrowellen besonders in der Polymerchemie zu einer wichtigen Synthesetechnik [9,21].

Freie und kontrollierte radikalische Polymerisationen, Polyadditionen, Polykondensationen sowie ringöffnende Polymerisationen verlaufen oft schneller als unter konventioneller Reaktionsführung. Durch Variation der Reaktionsbedingungen oder Zugabe verschiedener Additive lassen sich so in kurzer Zeit verschiedene Strukturen synthetisieren und somit eine kombinatorische Strategie zur Herstellung neuer Materialien verfolgen.

Die mikrowellenunterstützte kationische ringöffnende Polymerisation von 2-Phenyl-2-oxazolin in siedendem Butyronitril zeigte im Vergleich zur Reaktion im Ölbad eine deutliche Reaktionsbeschleunigung (Abb. 8). Der lebende Charakter der Polymerisation blieb dabei erhalten. Die Polymerisationen führten im offenen und im geschlossenen Reaktionsgefäß in etwa zu gleicher Steigerung der Geschwindigkeitsrate. Es ist anzunehmen, dass das ionisch vorliegende Oxazolinpolymer die Mikrowellenstrahlung aufgrund seiner hoch polaren Endgruppe bevorzugt absorbiert und dadurch die Reaktion beschleunigt [22].

Unter dem Gesichtspunkt der „grünen“ Chemie ist besonders die enzymatisch katalysierte ringöffnende Polymerisation von großem Interesse, da hier auf toxische Metallkatalysatoren verzichtet wird. Anhand der enzymatischen ringöffnenden Polymerisation von  $\omega$ -Caprolacton und Novozym 435 konnte der Einfluss verschiedener Lösemittel auf die Reaktionsergebnisse gezeigt werden. Die Messung der Reaktionskinetik zeigte, dass die Reaktion unter Mikrowellenbestrahlung in siedendem Toluol deutlich langsamer verläuft als unter konventionellem Heizen. Die Mikrowellen verursachen bei dieser hohen Temperatur vermutlich eine Denaturierung des Enzyms. Durch Reaktion in siedendem Diethylether konnte der Monomerumsatz durch Mikrowellenbestrahlung jedoch um bis zu 30% erhöht werden [23].

Auf gleiche Weise wurde  $\epsilon$ -Caprolacton mit 2-Mercaptoethanol als Initiator ringöffnend polymerisiert (Abb. 9). Die Polymerisation lieferte unter Mikrowellenbestrahlung höhere Ausbeuten. Zudem wurde eine geringe Zahl an Nebenprodukten gebildet. Der entstandene Polyester mit terminalen

SH-Einheiten konnte als Kettenüberträger genutzt werden [24].

## Zusammenfassung

Viele chemische Reaktionen können durch Mikrowellenbestrahlung begünstigt werden und, im Vergleich mit traditionellen Heizmethoden, mit schnelleren Reaktionsgeschwindigkeiten und höheren Ausbeuten ablaufen. Wichtig für den Synthetiker sind neben dem großen Zeitvorteil auch der geringe Arbeitsaufwand sowie eine einfache und sichere Bedienung der Geräte. Durch die Nutzung verschiedener Arbeitstechniken ergibt sich synthetisch ein großes Maß an Flexibilität. Automatisierte Verfahren ermöglichen zudem eine schnelle Optimierung von Reaktionsbedingungen sowie die rasche Prüfung neuer Ideen.

## Literatur

- [1] [www.anton-paar.com](http://www.anton-paar.com)
- [2] [www.biotage.com](http://www.biotage.com)
- [3] [www.cem.de](http://www.cem.de)
- [4] [www.milestonesrl.com](http://www.milestonesrl.com)
- [5] Loupy A.: Ed., *Microwaves in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2006
- [6] Lidström P. und Tierney G. P.: *Microwave-Assisted Organic Synthesis*; Blackwell Publishing Ltd: Oxford, UK, 2005
- [7] Kappe C. O. und Stadler A.: *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2005
- [8] Hayes B. L.: *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*; CEM Publishing: Matthews, NC, USA, 2002
- [9] Hoogenboom R. und Schubert U. S.: *Macromol. Rapid Commun.*, 28, 368–386 (2007)
- [10] Kappe C. O.: *Angew. Chem.* 116, 6408–6443 (2004)

Weitere Literatur ist direkt bei den Autoren erhältlich.

## ► KONTAKT

Dipl.-Wirt.-Chem. Julia Theis  
Prof. Dr. Dr. Helmut Ritter  
Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf  
Tel.: 0211/81-14760  
Fax: 0211/81-15840  
[h.ritter@uni-duesseldorf.de](mailto:h.ritter@uni-duesseldorf.de)