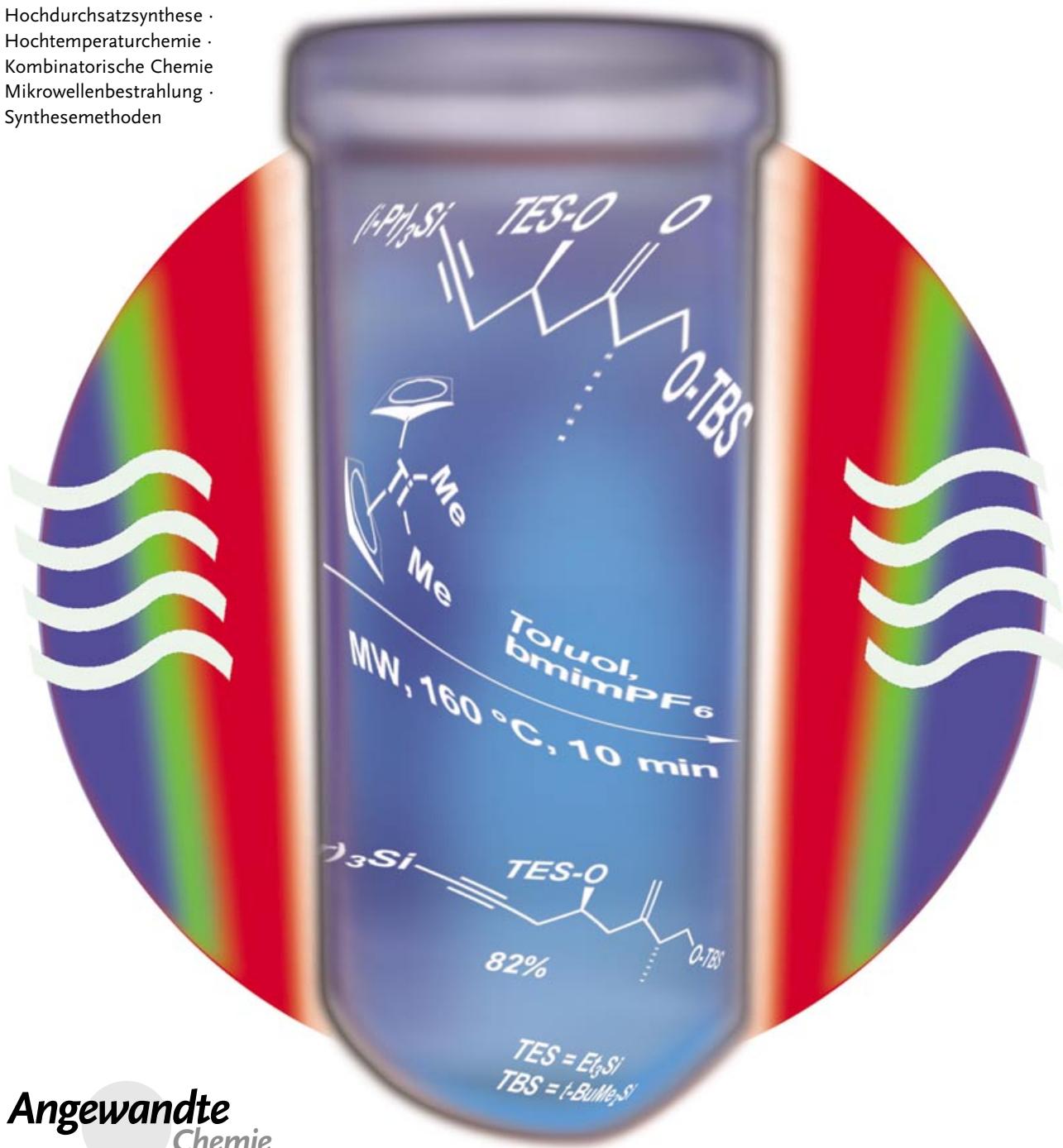


Kontrolliertes Erhitzen mit Mikrowellen in der modernen organischen Synthese

*C. Oliver Kappe**

Stichwörter:

Hochdurchsatzsynthese ·
Hochtemperaturchemie ·
Kombinatorische Chemie ·
Mikrowellenbestrahlung ·
Synthesemethoden



Angewandte
Chemie

Die offene Flamme konnte erst gezielt als Heizquelle für Reaktionsgefäße in der Synthesekemie verwendet werden, nachdem Robert Bunsen 1855 den nach ihm benannten Brenner erfunden hatte. Der Bunsen-Brenner wurde später durch den Heizpilz, das Ölbad und die Heizplatte als Wärmequellen für chemische Reaktionen abgelöst. In den vergangenen Jahren ist das Erhitzen und Beschleunigen chemischer Reaktionen durch Mikrowellenenergie populär geworden. Diese Heiztechnik hat sich von einer Laborkuriosität zu einer etablierten Methode entwickelt, die an Universitäten und in der Industrie stark genutzt wird. Die effiziente Verringerung der Reaktionszeiten (von Tagen und Stunden auf Minuten und Sekunden) ist nur einer der vielen Vorteile des schnellen Erhitzen mit Mikrowellen („microwave flash heating“). Dieser Aufsatz gibt einen Überblick über neuere Anwendungen des kontrollierten Mikrowellenerhitzens in der modernen organischen Synthese und diskutiert einige grundlegende Vorgänge.

1. Einleitung

Der Mikrowellen-beschleunigten Synthese wurde in den letzten Jahren große Aufmerksamkeit gewidmet.^[1] 1986 berichteten die Gruppen von Gedye und Giguere/Majetich erstmals über die Beschleunigung organisch-chemischer Transformationen durch Mikrowellenerhitzen,^[2,3] und seither wurden mehr als 2000 Beiträge zur Mikrowellen-unterstützten organischen Synthese (microwave-assisted organic synthesis, MAOS) publiziert. Diese Technologie wurde in den späten 80er und frühen 90er Jahren zunächst nur langsam aufgenommen, vermutlich als Folge der mangelnden Kontrollierbarkeit und Reproduzierbarkeit verbunden mit einer allgemeinen Unkenntnis der Grundlagen des dielektrischen Erhitzen mit Mikrowellen. Zu den Hauptkritikpunkten gehörten die mit der Entzündbarkeit organischer Lösungsmittel unter Mikrowellenbestrahlung verbundenen Risiken und das Fehlen geeigneter Systeme zur Temperatur- und Druckkontrolle.

Die ersten Versuche zur MAOS wurden zwar meistens in kommerziellen – manchmal modifizierten – Haushaltsmikrowellengeräten durchgeführt, heute geht der Trend aber eindeutig zur Verwendung spezieller Synthesemikrowellenreaktoren, die erst seit wenigen Jahren erhältlich sind. Die Zahl der Publikationen zur MAOS hat daher seit den späten 90er Jahren drastisch zugenommen, und man kann annehmen, dass in wenigen Jahren wahrscheinlich die meisten Chemiker Mikrowellenenergie zum Erhitzen chemischer Reaktionen im Labormaßstab einsetzen werden. Direktes Mikrowellenerhitzen kann nicht nur die Reaktionsdauer von Stunden auf Minuten verkürzen, sondern auch Nebenreaktionen vermindern, Ausbeuten erhöhen und die Reproduzierbarkeit verbessern. Daher nutzen bereits viele akademische und industrielle Forschungsgruppen die MAOS als eine fortschrittliche Technologie zur schnellen Reaktionsoptimierung, zur effizienten Synthese neuer Verbindungen oder zur Entdeckung und Untersuchung neuartiger chemischer Reaktionen. Zahlreiche Übersichten^[4–13] und Bücher^[14–16] bieten

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	6409
2. Literaturüberblick	
● Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen	
● Heterocyclensynthese	
● Kombinatorische Synthesen und Hochdurchsatzverfahren	6412
3. Zusammenfassung und Ausblick	6434

einen umfangreichen Überblick über das Gebiet. Dieser Aufsatz behandelt einige der neuesten Anwendungen und Entwicklungen der Mikrowellen-unterstützten Synthese und diskutiert die Auswirkungen und das Potenzial dieser Technologie.

1.1. Mikrowellentheorie

Mikrowellenstrahlung ist elektromagnetische Strahlung im Frequenzbereich zwischen 0.3 und 300 GHz. Ebenso wie alle haushaltstypischen Mikrowellenöfen arbeiten auch die für die chemische Synthese bestimmten Mikrowellenreaktoren bei einer Frequenz von 2.45 GHz (entsprechend einer Wellenlänge von 12.24 cm), um Störungen der Telekommunikations- und Mobiltelefon-Frequenzen zu vermeiden. Die Energie des Mikrowellenphotons in diesem Frequenzbereich ist mit 0.0016 eV zu gering, um chemische Bindungen aufzubrechen, und auch niedriger als die Energie der Brownschen Molekularbewegung. Daraus folgt eindeutig, dass Mikrowellen keine chemischen Reaktionen induzieren können.^[17–19]

Die Beschleunigung chemischer Reaktionen durch Mikrowellen beruht auf der effizienten Energieübertragung auf Reaktionsgemische durch das „dielektrische Erhitzen mit Mikrowellen“. Diesem Phänomen liegt die Fähigkeit eines bestimmten Stoffs (Solvans oder Reagens) zugrunde, Mikrowellenenergie zu absorbieren und in Wärme umzuwandeln. Die elektrische Komponente^[20] eines elektromagnetischen Felds bewirkt die Erwärmung hauptsächlich durch dipolare Polarisierung und Ionenleitung. Beim Bestrahlung mit Mikrowellenfrequenzen richten sich die Dipole oder Ionen der Probe im angelegten Feld aus. Dieses Feld oszilliert, und da das Dipol- oder Ionenfeld versucht, sich mit dem wechselnden elektrischen Feld neu auszurichten, wird durch Molekü-

[*] Prof. Dr. C. O. Kappe

Institut für Chemie, Organische und Bioorganische Chemie
Karl-Franzens-Universität Graz
Heinrichstrasse 28
A-8010 Graz (Österreich)
Fax: (+43)316-380-9840
E-mail: oliver.kappe@uni-graz.at

larreibung und Dielektrizitätsverlust Energie in Form von Wärme frei. Die so erzeugte Wärmemenge steht in direktem Verhältnis zur Fähigkeit der Matrix, sich mit der Frequenz des angelegten Feldes auszurichten. Wenn der Dipol nicht genügend Zeit hat sich auszurichten, oder sich mit dem angelegten Feld zu schnell reorientiert, findet keine Erwärmung statt. Die in allen kommerziellen Geräten genutzte Frequenz von 2.45 GHz liegt zwischen diesen beiden Extremen, sodass der Moleküldipol zwar genügend Zeit hat, sich im Feld auszurichten, aber dem wechselnden Feld nicht exakt folgen kann.^[18,19]

Die Aufheizcharakteristik eines bestimmten Stoffs (z. B. eines Lösungsmittels) unter Mikrowellenbestrahlung hängt von seinen dielektrischen Eigenschaften ab. Die Fähigkeit einer bestimmten Verbindung, elektromagnetische Energie bei gegebener Frequenz und Temperatur in Wärme umzuwandeln, wird vom Verlustfaktor $\tan\delta$ bestimmt. Dieser Verlustfaktor wird ausgedrückt als der Quotient $\tan\delta = \epsilon''/\epsilon'$, wobei der Dielektrizitätsverlust ϵ'' die Effizienz der Umwandlung von elektromagnetischer Strahlung in Wärme angibt, und die Dielektrizitätskonstante ϵ' die Polarisierbarkeit der Moleküle durch das elektrische Feld beschreibt. Eine effiziente Absorption und demzufolge ein rasches Aufheizen setzt voraus, dass $\tan\delta$ für das Reaktionsmedium groß ist. Die Verlustfaktoren für einige gebräuchliche organische Lösungsmittel sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die Solventien

Tabelle 1: Dielektrische Verlustfaktoren ($\tan\delta$) verschiedener Solventien.^[a]

Solvans	$\tan\delta$	Solvans	$\tan\delta$
Ethylenglycol	1.350	DMF	0.161
Ethanol	0.941	1,2-Dichlorethan	0.127
DMSO	0.825	Wasser	0.123
2-Propanol	0.799	Chlorbenzol	0.101
Ameisensäure	0.722	Chloroform	0.091
Methanol	0.659	Acetonitril	0.062
Nitrobenzol	0.589	Ethylacetat	0.059
1-Butanol	0.571	Aceton	0.054
2-Butanol	0.447	Tetrahydrofuran	0.047
1,2-Dichlorbenzol	0.280	Dichlormethan	0.042
NMP	0.275	Toluol	0.040
Essigsäure	0.174	Hexan	0.020

[a] Daten aus Lit. [15]; 2.45 GHz, 20°C.



C. Oliver Kappe promovierte an der Karl-Franzens-Universität in Graz (Österreich) unter Anleitung von Prof. G. Kollenz über Cycloadditionen und Umlagerungen von Acylketenen. Nach Postdoc-Aufenthalten bei Prof. C. Wentrup an der University of Queensland (Australien) und Prof. A. Padwa an der Emory University (USA) kehrte er an die Universität Graz zurück, wo er 1998 habilitierte und zurzeit Außerordentlicher Universitätsprofessor ist. 2003 forschte er als Gast bei Professor K. B. Sharpless am Scripps Research Institute in La Jolla (USA). Zu seinen Forschungsinteressen zählen die Anwendung von Mikrowellen in Synthesen, Kombinatorische Chemie und Mehrkomponentenreaktionen.

werden allgemein als stark ($\tan\delta > 0.5$), mittel ($0.1-0.5$) und schwach Mikrowellen-absorbierend ($\tan\delta < 0.1$) eingestuft.

Häufig verwendete Lösungsmittel ohne permanentes Dipolmoment wie Tetrachlorkohlenstoff, Benzol und Dioxan sind für Mikrowellen mehr oder weniger durchlässig. Dennoch schließt ein niedriger $\tan\delta$ -Wert ein Solvens nicht von der Verwendung in einer Mikrowellen-erhitzten Reaktion aus. Da oft entweder die Substrate oder einige der Reagenzien/Katalysatoren polar sind, dürften die dielektrischen Eigenschaften des Reaktionsgemischs in den meisten Fällen für das Erhitzen durch Mikrowellen ausreichen (siehe Abschnitt 1.2). Außerdem können zu schwach absorbierenden Reaktionsgemischen polare Additive wie ionische Flüssigkeiten zugegeben werden, um die Absorption zu erhöhen (siehe Abschnitt 2.2.1).

Organische Synthesen erfolgen traditionell unter direktem Heizen mit einer externen Wärmequelle (z. B. einem Ölbad). Diese Methode der Energieübertragung ist vergleichsweise langsam und ineffizient, da sie von der thermischen Leitfähigkeit der zu durchdringenden Stoffe abhängt, was dazu führt, dass die Temperatur des Reaktionsgefäßes höher ist als die des Reaktionsgemischs. Dagegen wird unter Mikrowellenbestrahlung effizient von innen erhitzt, indem die Mikrowellenenergie direkt auf die Moleküle im Reaktionsgemisch (Lösungsmittel, Reagenzien, Katalysatoren) übertragen wird („volumetric core heating“). Da die verwendeten Reaktionsgefäße im Allgemeinen aus für Mikrowellen (nahezu) durchlässigem Material wie Borosilikatglas, Quarz oder Teflon bestehen, resultiert ein Temperaturgradient, der umgekehrt wie beim konventionellen thermischen Erhitzen verläuft (Abbildung 1). Die äußerst wirksame interne Wärmeübertragung minimiert Wandeffekte (keine heiße Gefäßoberfläche), die dazu führen können, dass spezielle Mikrowelleneffekte, z. B. eine geringere Katalysatordesaktivierung, beobachtet werden.

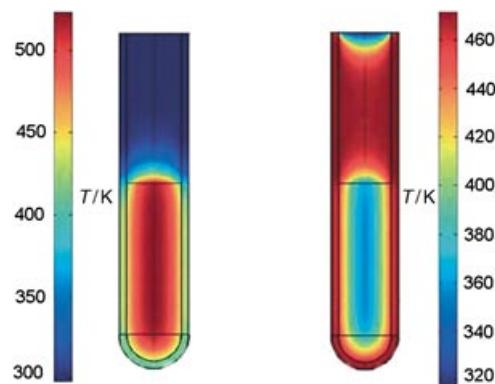


Abbildung 1: Inverse Temperaturgradienten beim Erhitzen mit Mikrowellen und im Ölbad: Temperaturprofile (Finite-Elemente-Modelling) nach 1 min unter Mikrowellenbestrahlung (links) und im Ölbad (rechts). Die Mikrowellenbestrahlung erhöht gleichzeitig die Temperatur im Gesamtvolumen (Volumenerhitzen), während im Ölbad zuerst der Teil des Reaktionsgemischs erhitzt wird, der im Kontakt mit der Gefäßwand ist.^[38]

1.2. Mikrowelleneffekte

Seit Beginn der Mikrowellen-unterstützten Synthese führen die gegenüber Synthesen im Ölbad erhöhten Reaktionsgeschwindigkeiten und die manchmal abweichenden Produktverteilungen zu Spekulationen über „spezielle“ oder „nichtthermische“ Mikrowelleneffekte.^[21–23] Früher wurden derartige Effekte angeführt, wenn eine Synthese unter Mikrowellenbedingungen bei scheinbar gleicher Temperatur ein anderes Ergebnis lieferte als die entsprechende konventionell erhitze Umsetzung. Heute stimmt man weitgehend darin überein, dass der Grund für die beobachtete Geschwindigkeitserhöhung zumeist ein rein thermischer/kinetischer Effekt ist, das heißt eine Folge der hohen Reaktionstemperaturen, die bei der Mikrowellenbestrahlung polarer Stoffe schnell erreicht werden können. Aus Abbildung 2 geht

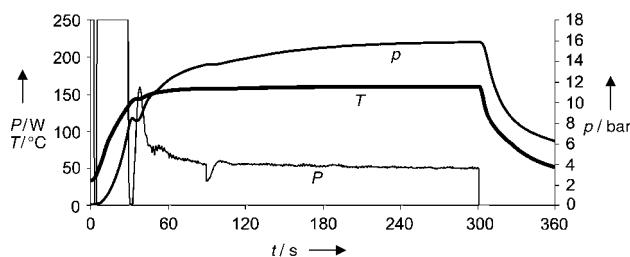


Abbildung 2. Verlauf von Temperatur (T), Druck (p) und Leistung (P) für eine im geschlossenen Gefäß unter Mikrowellenbedingungen erhitze Probe (3 mL Methanol; Monomode-Betrieb, 250 W, 0–30 sec), Temperaturkontrolle durch Rückkopplung mit IR-Thermographie (40–300 sec) und aktive Gasstrahlkühlung (300–360 sec). Der maximale Druck im Reaktionsgefäß betrug ca. 16 bar. Nach Erreichen der Solltemperatur von 160°C reguliert sich die Leistung automatisch auf ca. 50 W herunter.

hervor, dass ein stark absorbierendes Solvens wie Methanol ($\tan\delta = 0.659$) rasch auf mehr als 100°C über seinen Siedepunkt hinaus überhitzt werden kann, wenn es im geschlossenen Reaktionsgefäß mit Mikrowellen bestrahlt wird. Diese schnelle Temperaturerhöhung kann bei Reaktionsmedien mit extremen Verlustfaktoren sogar noch ausgeprägter sein, z. B. bei ionischen Flüssigkeiten (siehe Abschnitt 2.2.1), für die Temperatursprünge von 200°C innerhalb weniger Sekunden nicht ungewöhnlich sind. Da sich derartige Temperaturprofile naturgemäß auf thermischem Wege nur sehr schwer oder überhaupt nicht reproduzieren lassen, sind Vergleiche mit konventionell erhitzen Umsetzungen per se problematisch.

Vergleicht man Reaktionen, die bei Raumtemperatur oder unter Standarderhitzen im Ölbad (Rückfluss) durchgeführt wurden, mit Hochtemperaturumsetzungen unter Mikrowellenbedingungen, so beobachtet man häufig drastische Geschwindigkeitserhöhungen. Mingos und Baghurst haben durch einfache Anwendung des Arrhenius-Gesetzes $k = A \exp(-E_a/RT)$ dargelegt, dass eine Reaktion, die bei 27°C zum Erreichen von 90% Umsetzung 68 Tage benötigt, nur 1.61 Sekunden (!) dauert, wenn sie bei 227°C durchgeführt wird (Tabelle 2).^[18] Da bei Mikrowellen-unterstützten Reaktionen ein sehr schnelles Erhitzen und extreme Temperaturen

Tabelle 2: Zusammenhang zwischen Temperatur und Reaktionszeit für eine typische Reaktion erster Ordnung.^[a]

T [°C]	k [s ⁻¹]	t (90% Umsetzung)
27	1.55×10^{-7}	68 d
77	4.76×10^{-5}	13.4 h
127	3.49×10^{-3}	11.4 min
177	9.86×10^{-2}	23.4 s
227	1.43	1.61 s

[a] Daten aus Lit. [18]; $A = 4 \times 10^{10}$ mol⁻¹ s⁻¹, $E_a = 100$ kJ mol⁻¹.

auftreten, scheinen offenbar viele der beschriebenen Geschwindigkeitserhöhungen durch einfache thermische/kinetische Effekte erklärbar zu sein.

Neben den genannten thermischen/kinetischen Effekten sind auch Mikrowelleneffekte in Betracht zu ziehen, die auf die besonderen Mechanismen des dielektrischen Erhitzen mit Mikrowellen zurückgehen (siehe Abschnitt 1.1). Diese „speziellen Mikrowelleneffekte“ sollte man definieren als Geschwindigkeitserhöhungen, die durch konventionelles Erhitzen nicht zu erreichen oder zu wiederholen sind, im Wesentlichen aber thermische Effekte sind. Hierzu gehören beispielsweise 1) der Überhitzungseffekt von Lösungsmitteln bei Atmosphärendruck,^[24] 2) das selektive Erhitzen, z. B. von stark Mikrowellen-absorbierenden Heterogenkatalysatoren oder Reagentien in einem weniger polaren Reaktionsmedium,^[25–27] 3) die Bildung von „molekularen Strahlungsquellen“ durch direkte Kopplung der Mikrowellenenergie mit bestimmten Reagentien in homogener Lösung (mikroskopische Überhitzungsstellen)^[26] und 4) die Beseitigung von Wandefekten infolge inverser Temperaturgradienten (Abbildung 1).^[28] Die hierbei auftretenden Geschwindigkeitserhöhungen sind aber im Wesentlichen noch immer die Folge eines thermischen Effekts (d. h. einer Temperaturänderung gegenüber dem Erhitzen durch Standard-Konvektionsmethoden), wenn auch die exakte Reaktionstemperatur experimentell schwer bestimmbar ist.

Einige Autoren halten hingegen „nichtthermische Mikrowelleneffekte“ (auch als athermische Effekte bezeichnet) für möglich. Dies sind Geschwindigkeitserhöhungen, die weder durch rein thermische/kinetische noch durch spezielle Mikrowelleneffekte erklärt werden können. Diese nichtthermischen Effekte resultieren vermutlich aus einer direkten Wechselwirkung des elektrischen Felds mit bestimmten Molekülen im Reaktionsgemisch. Man nimmt an, dass das elektrische Feld bei dipolaren Molekülen Orientierungseffekte hervorruft und dadurch den präexponentiellen Faktor A oder die Aktivierungsenergie (den Entropieterm) in der Arrhenius-Gleichung ändert.^[21,22] Ein ähnlicher Effekt sollte auch bei polaren Reaktionsmechanismen auftreten, bei denen die Polarität beim Übergang vom Grundzustand in den Übergangszustand zunimmt. Die Reaktivität würde dabei durch Verringerung der Aktivierungsenergie gesteigert.^[22] Mikrowelleneffekte werden derzeit intensiv und kontrovers diskutiert,^[21–23] und es sind sicherlich umfangreiche Forschungsarbeiten nötig, um diese und ähnliche Phänomene wirklich zu verstehen.^[29] Da die Mikrowelleneffekte nicht das Hauptthema dieses Aufsatzes sind, sei der interessierte Leser auf detailliertere Übersichten verwiesen.^[21–23]

1.3. Technische Umsetzung

Zu den in der Mikrowellen-unterstützten organischen Synthese häufig verwendeten Verfahren gehören lösungsmittelfreie („Dry-Media“) Methoden, bei denen die Reagentien an einem mehr oder weniger Mikrowellen-durchlässigen (Siliciumdioxid, Aluminiumoxid oder Ton)^[32] oder an einem stark absorbierenden (Graphit)^[33] anorganischen Träger präadsorbiert sind, der zusätzlich einen Katalysator oder ein Reagens enthalten kann. Besonders in der Anfangszeit der MAOS war die lösungsmittelfreie Methode weit verbreitet, denn sie ermöglichte die sichere Nutzung von Haushaltsmikrowellenöfen und Standardverfahren in offenen Reaktionsgefäß. Auch wenn zahlreiche interessante „Dry-Media“-Umsetzungen beschrieben wurden,^[32] verbleiben technische Schwierigkeiten (ungleichmäßiges Erhitzen und Mischen, genaue Kontrolle der Reaktionstemperatur), die eine Maßstabsvergrößerung behindern. Die Phasentransferkatalyse fand in der MAOS ebenfalls breite Anwendung.^[34]

Die Mikrowellen-unterstützte Synthese lässt sich auch mit organischen Standardsolventien in offenen oder geschlossenen Reaktionsgefäß durchführen. Werden Lösungsmittel durch Mikrowellenbestrahlung bei Umgebungsdruck im offenen Gefäß erhitzt, so begrenzt der Siedepunkt des Solvens (wie bei einem Ölbadoxperiment) die erreichbare Reaktionstemperatur. Ohne spezielle oder nichtthermische Mikrowelleneffekte (z. B. den Überhitzungseffekt bei Atmosphärendruck, der bis zu 40 °C betragen kann)^[24] wären vergleichsweise geringe Geschwindigkeitserhöhungen zu erwarten. Um dennoch hohe Reaktionsgeschwindigkeiten zu erzielen, wurden für Mikrowellen-unterstützte Synthesen in offenen Reaktionsgefäß häufig hochsiedende Mikrowellen-absorbierende Lösungsmittel wie DMSO, NMP (*N*-Methyl-2-pyrrolidon), 1,2-Dichlorbenzol (DCB) oder Ethyenglycol eingesetzt (siehe Tabelle 1),^[6] wobei allerdings erhebliche Probleme bei der Produktisolierung auftraten. Da seit kurzem moderne Mikrowellenreaktoren mit Online-Überwachung von Temperatur und Druck zur Verfügung stehen, feierte die MAOS in geschlossenen Reaktionsgefäß – ein Mitte der 90er Jahre von Strauss eingeführtes Verfahren^[35] – in den letzten Jahren ein Comeback. Dies lässt die neuere Literatur auf dem Gebiet der MAOS klar erkennen (siehe Abschnitt 2), und vermutlich ist die Kombination aus schnellem dielektrischem Erhitzen mit Mikrowellen und der Technologie geschlossener Reaktionsgefäß (Autoklaven) die Methode der Wahl für die MAOS der Zukunft.

1.4. Geräte

Viele der früheren Mikrowellen-unterstützten organischen Synthesen erfolgten in Haushaltsmikrowellenöfen. In einem Haushaltsmikrowellenofen wird die Strahlungsleistung durch Ein-Aus-Zyklen des Magnetrons reguliert (pulsierende Bestrahlung), und die Reaktionstemperatur kann normalerweise nicht zuverlässig kontrolliert werden. Dieser Nachteil sowie das von billigen Magnetronen erzeugte inhomogene Feld und das Fehlen von Sicherheitseinrichtungen lassen von der Verwendung derartiger Geräte abraten, und heute gibt

man eindeutig Spezialgeräten den Vorzug. Alle derzeit im Handel erhältlichen Synthesemikrowellenreaktoren^[36–38] verfügen über eingebaute Magnetrührer, eine direkte Temperaturkontrolle des Reaktionsgemisches mithilfe faseroptischer Sonden oder IR-Sensoren. Eine Software ermöglicht die Online-Steuerung von Temperatur und Druck durch Regulierung der Mikrowellenleistung (Abbildung 2).

Für Mikrowellenreaktoren existieren derzeit zwei Bauprinzipien: Multimode- und Monomode- (auch Einzelmode-) Reaktoren.^[17] Multimode-Geräte sind ähnlich wie Haushaltsgeräte aufgebaut: Die in den Reaktionsraum eintretenden Mikrowellen werden von den Wänden und der Beschickung über den normalerweise großen Innenraum reflektiert. In den meisten Geräten sorgt ein Modenrührer dafür, dass das Feld möglichst homogen verteilt ist. In den viel kleineren Innenräumen der Monomode-Reaktoren wird die elektromagnetische Strahlung durch einen exakt rechteckigen oder kreisförmigen Wellenleiter auf das in einem festen Abstand zur Strahlungsquelle montierte Reaktionsgefäß gerichtet, sodass eine stehende Welle entsteht. Der Hauptunterschied zwischen diesen beiden Reaktorsystemen besteht darin, dass in Multimode-Geräten mehrere Reaktionsgefäß gleichzeitig in Mehrgefäßrotoren bestrahlt werden können (Parallelsynthese), während in Monomode-Reaktoren immer nur ein Reaktionsgefäß bestrahlt werden kann. In diesem Fall lässt sich ein hoher Durchsatz dadurch erzielen, dass einzelne Reaktionsgefäß automatisch in den Mikrowellenraum hinein und wieder heraus transportiert werden. Die meisten Gerätehersteller bieten eine Reihe von Reaktorsystemen an, die sich hinsichtlich Automatisierung, Datenverarbeitungsvermögen, Sicherheitsmerkmalen, Temperatur- und Druckkontrolle und der Form des Reaktionsgefäßes unterscheiden. Die mit vergleichsweise kleinen Volumina arbeitenden Monomode-Reaktoren verfügen dabei über eine eingebaute Kühlung, die ein rasches Abkühlen des Reaktionsgemisches durch Druckluft nach Ende der Bestrahlung ermöglicht (siehe Abbildung 2). Mit den heute erhältlichen Monomode-Synthesegeräten lassen sich Volumina zwischen 0.2 und ca. 50 mL unter geschlossenen Bedingungen (250 °C, ca. 20 bar) und etwas größere Volumina (ca. 150 mL) unter Rückfluss im offenen Reaktionsgefäß umsetzen. In den wesentlich größeren Multimode-Geräten können unter offenen wie unter geschlossenen Bedingungen mehrere Liter verarbeitet werden. Sowohl für Monomode- als auch für Multimode-Geräte sind heute Durchflussreaktoren erhältlich, sodass mithilfe von Mikrowellentechnik bereits Substanzen im Kilogramm-Maßstab hergestellt werden können (siehe Abschnitt 2.10).^[36–38]

2. Literaturüberblick

2.1. Umfang und Gliederung des Aufsatzes

Dieser Aufsatz gibt einen Überblick über neuere Anwendungen des kontrollierten Mikrowellenerhitzens in der organischen Synthese. Der Ausdruck „kontrolliert“ bezieht sich hier auf die Verwendung eines für chemische Synthesen bestimmten (Mono- oder Multimode-)Mikrowellenreaktors.

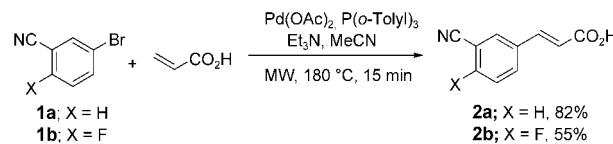
Entsprechend müssen mit angemessenen Methoden bestimmte Reaktionstemperaturen während des Bestrahlungsvorgangs in der Originalliteratur angegeben sein. Auch wenn dieser Aufsatz nicht in erster Linie über die Existenz von Mikrowelleneffekten spekulieren will (siehe Abschnitt 1.2), werden gelegentlich die Ergebnisse vergleichbarer Studien mit konventionell erhitzen Umsetzungen vorgestellt. Da derartige Untersuchungen mit inhärenten Schwierigkeiten verbunden sind, sollte der Leser aus diesen Ergebnissen keine endgültigen Schlüsse bezüglich der Beteiligung von „Mikrowelleneffekten“ ziehen. Hinsichtlich der technischen Umsetzung der Verfahren (Abschnitt 1.3) werden vorrangig Reaktionen in Lösung unter geschlossenen Bedingungen besprochen, da dies die jüngste Entwicklung in der Literatur widerspiegelt und da der Maßstab dieser Reaktionen im Batch- sowie im Durchflussverfahren prinzipiell vergrößert werden kann. Wenn nicht anders erwähnt, wurde also die Mikrowellentechnologie mit geschlossenem Reaktionsgefäß angewendet. Die meisten der beschriebenen Beispiele stammen aus den Jahren 2002 und 2003. Ältere Beispiele für die kontrollierte MAOS sind seltener und können früheren Übersichten und Büchern entnommen werden.^[4–16]

2.2. Übergangsmetallkatalysierte C-C-Verknüpfungen

Homogenkatalytische Reaktionen mit Übergangsmetallkatalysatoren gehören zu den wichtigsten und am besten untersuchten Reaktionsarten in der MAOS. Konventionell unter Rückfluss erhitze übergangsmetallkatalysierte Kohlenstoff-Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-Heteroatom-Kupplungen sind im Allgemeinen erst nach Stunden oder Tagen vollständig abgelaufen und erfordern oft eine Schutzgasatmosphäre. Die Gruppen von Hallberg, Larhed und anderen haben in den letzten Jahren nachgewiesen, dass viele dieser Umwandlungen durch Mikrowellenerhitzen im geschlossenen Reaktionsgefäß („microwave flash heating“) deutlich beschleunigt werden können und in den meisten Fällen ohne Inertgasatmosphäre gelingen.^[10] Die Verwendung von Mikrowellen in Verbindung mit Metallkatalysatoren kann erhebliche Vorteile gegenüber traditionellen Heizmethoden haben, da die inversen Temperaturgradienten, die unter Mikrowellenbedingungen vorliegen (Abbildung 1), Wandefekte beseitigen und so die Lebensdauer des Katalysators verlängern können.^[28,39]

2.2.1 Heck-Reaktionen

Bei der Heck-Reaktion, einer palladiumkatalysierten vinylischen Substitution, werden Alkene mit organischen Halogen- oder Pseudohalogenverbindungen umgesetzt. In der klassischen organischen Synthese ebenso wie in der Naturstoffchemie wurden zahlreiche elegante Umwandlungen entwickelt, die auf C-C-Verknüpfungen durch Heck-Reaktionen beruhen.^[40] Schon 1996 konnten Heck-Reaktionen in Lösung erfolgreich als MAOS durchgeführt werden, wobei sich die Reaktionszeiten von mehreren Stunden bei konventionellem Rückflusserhitzen auf manchmal weniger als 5 min verkürzten.^[41] Diese frühen Beispiele für Mikro-

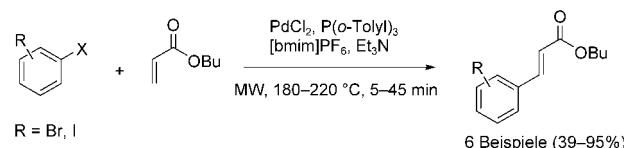


Schema 1. Beispiele für Heck-Reaktionen, die in 2- und 80-mmol-Ansätzen ausgeführt wurden.

wellen-unterstützte Heck-Reaktionen wurden von Larhed bereits eingehend besprochen.^[10]

Ein neueres typisches Beispiel für eine Heck-Reaktion ist die Umsetzung der Arylbromide **1** mit Acrylsäure zu den entsprechenden Zimtsäuredervaten **2** (Schema 1).^[42] Bei der Optimierung im kleinen Maßstab (2 mmol) unter Monomode-Mikrowellenbestrahlung erwiesen sich MeCN als Lösungsmittel, 1 Mol-% $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(o\text{-Tolyl})_3$ als Katalysatorsystem und Triethylamin als Base als beste Reaktionsbedingungen. Bei einer Temperatur von 180 °C betrug die Reaktionszeit 15 min. Interessanterweise entdeckten die Autoren, dass der teure Homogenkatalysator durch 5 % Pd/C (Konzentration des Pd-Katalysators < 0.1 Mol-%) ersetzt werden kann, ohne dass einer der anderen Reaktionsparameter geändert werden muss.^[42] Die Ausbeuten des durch homogen und heterogen Pd-katalysierte Heck-Reaktion erhaltenen Zimtsäuredervats **2a** waren sehr ähnlich. In derselben Arbeit^[42] wiesen die Autoren auch nach, dass sich der Maßstab der Heck-Reaktionen problemlos von 2 auf 80 mmol (ca. 120 mL Gesamtreaktionsvolumen) vergrößern lässt, indem man von einem Monomode- zu einem größeren Multimode-Mikrowellengerät wechselt (vergleiche auch Abschnitt 2.10). Dabei konnten die im kleinen Maßstab optimierten Reaktionsbedingungen direkt auf den größeren Ansatz übertragen werden, und es wurden sehr ähnliche Produktausbeuten erhalten.

2002 beschrieben Larhed et al. Mikrowellen-unterstützte Heck-Arylierungen im ionischen Lösungsmittel 1-Butyl-3-methylimidazolium-hexafluorophosphat ($[\text{bmim}]^+\text{PF}_6^-$, Schema 2).^[43] Unter den zahlreichen umweltfreundlichen Lösungsmittelalternativen für Katalysen und andere Reaktionen haben derartige nichtflüchtige, bei Raumtemperatur flüssige ionische Verbindungen in den letzten Jahren beträchtliche Aufmerksamkeit erregt.^[44] Ionische Flüssigkeiten wechselwirken mit Mikrowellen äußerst effizient über den Ionenleitungsmechanismus (siehe Abschnitt 1.1) und werden sehr schnell erhitzt, wobei Aufheizgeschwindigkeiten von 10°C s^{-1} ohne signifikanten Druckaufbau leicht überschritten werden können. So werden die Sicherheitsprobleme minimiert, die sonst als Folge der Überdruckbildung beim Erhitzen in geschlossenen Reaktionsgefäß auftreten.^[45,46] Als Katalysatorsystem für die Heck-Reaktionen in Schema 2

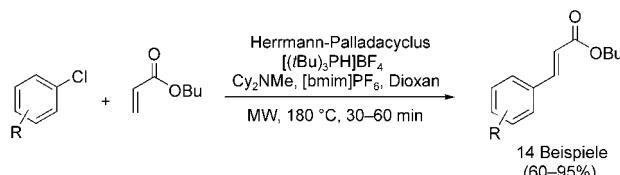


Schema 2. Heck-Reaktionen in ionischen Flüssigkeiten.

wurden 4 Mol-% $\text{PdCl}_2/\text{P}(o\text{-Tolyl})_3$ verwendet. Die Umsetzungen verliefen innerhalb von 5 min ($\text{X}=\text{I}$) bzw. 20 min ($\text{X}=\text{Br}$) vollständig, entsprechende Reaktionen ohne den Phosphanliganden dauerten 45 min. Eine wichtige Eigenschaft des phosphanfreien Systems $\text{PdCl}_2/[\text{bmim}]PF_6$ ist seine Wiederverwendbarkeit: Es wurde mindestens fünfmal wiederverwendet, wobei nach jedem Reaktionszyklus das flüchtige Produkt unter verminderterem Druck rasch abdestilliert und so direkt in hoher Ausbeute isoliert wurde.^[43]

Das Konzept von Mikrowellensynthesen in ionischen Flüssigkeiten wurde auch auf 1,3-dipolare Cycloadditionen,^[47] katalytische Wasserstoffübertragungen,^[48] Ringschlussmetathesen^[49] und die Umwandlung von Alkoholen in Alkylhalogenide angewendet.^[50] Als Alternative zur Verwendung als Lösungsmittel haben mehrere Forschungsgruppen die teuren ionischen Flüssigkeiten als „Dotierungsmittel“ beim Mikrowellenerhitzen von sonst unpolaren Solventien wie Hexan, Toluol, THF oder Dioxan zugesetzt. Dieses 2001 von Ley et al. eingeführte Verfahren (Abschnitt 2.9.4)^[51] wird immer häufiger angewendet.^[52–60] Systematische Untersuchungen zu den Temperaturprofilen und zur thermischen Stabilität von ionischen Flüssigkeiten unter Mikrowellenbestrahlung durch Leadbeater und Torenius^[52,53] haben ergeben, dass die Zugabe einer kleinen Menge ionischer Flüssigkeit (0.1 mmol mL^{-1} Solvens) genügt, um das Aufheizprofil des Reaktionsmediums drastisch zu ändern; der Grund dafür sind Änderungen der dielektrischen Gesamteigenschaften (d.h. von $\tan\delta$).

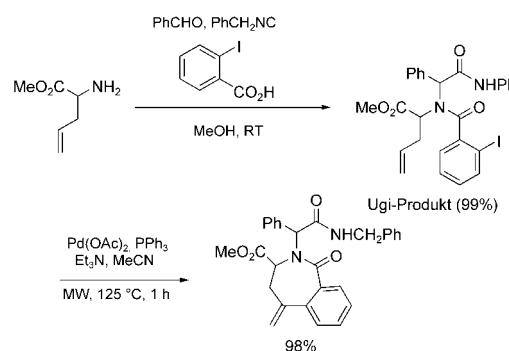
Larhed et al. haben die Kombination aus $[\text{bmim}]PF_6$ und Dioxan für die Heck-Kupplung von elektronenreichen und elektronenarmen Arylchloriden mit Butylacrylat genutzt (Schema 3).^[56] Übergangsmetallkatalysierte C-C-Kupplungen mit reaktionsträgen Arylchloriden galten lange als schwieriges Syntheseproblem. Erst vor kurzem hat die Entwicklung hoch aktiver Katalysatorsysteme derartige Umwandlungen möglich gemacht.^[61] Bei der in Schema 3 gezeigten Heck-Kupplung wurden das von Netherton und Fu beschriebene luftbeständige, aber reaktive Phosphoniumsalz $[(i\text{Bu})_3\text{PH}]BF_4$ ^[62] als Ligandenvorstufe und der Palladacyclus *trans*-Di(μ -acetato)-bis[*o*-(*di*-*o*-tolylphosphanyl)benzyl]dipalladium(II) von Herrmann et al.^[63] als Vorstufe des Palladiumkatalysators eingesetzt. Je nach Reaktivität des Arylchlorids wurden 1.5–10 Mol-% Pd-Katalysator (3–20% Ligand), 1.5 Äquivalente Cy_2NMe als Base und 1.0 Äquivalent $[\text{bmim}]PF_6$ in Dioxan bei 180°C zusammen mit dem Arylchlorid und Butylacrylat 30–60 min im geschlossenen Reaktionsgefäß bestrahlt (ohne Inertgasatmosphäre). Unter diesen optimierten Bedingungen wurden die gewünschten



Schema 3. Heck-Reaktionen von Arylchloriden mit luftbeständigen Phosphoniumsalzen als Ligandenvorstufen. Elektronenreiche und elektronenarme Arylchloride können gleichermaßen als Substrate eingesetzt werden.

Zimtsäureester in befriedigenden bis ausgezeichneten Ausbeuten erhalten (Schema 3).^[56]

Gracias et al. haben eine nützliche Anwendung der intramolekularen Mikrowellen-unterstützten Heck-Reaktion in der Synthese beschrieben (Schema 4).^[64] Sie erhielten



Schema 4. Sequenz aus Ugi-Reaktion und Heck-Cyclisierung zur Synthese von siebengliedrigen N-Heterocyclen.

siebengliedrige N-Heterocyclen, indem sie das Primärprodukt einer Ugi-Vierkomponenten-Reaktion durch intramolekulare Heck-Reaktion mit 5 Mol-% $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ als Katalysator cyclisierten. Für das in Schema 4 gezeigte Beispiel lieferte die einstündige Mikrowellenbestrahlung bei 125°C in Acetonitril das Produkt in 98% Ausbeute. In der Originalpublikation sind eine Reihe ähnlicher Sequenzen aus Ugi-Reaktion und Heck-Cyclisierung beschrieben, darunter auch solche mit Arylbromiden anstelle von Aryliodiden.

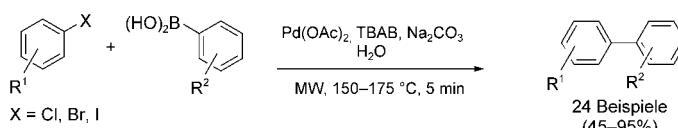
Eine neuere Ergänzung des ohnehin schon eindrucksvollen Spektrums von Mikrowellen-unterstützten Heck-Reaktionen ist ein allgemeines Verfahren für oxidative Heck-Kupplungen: die Pd^{II} -katalysierte C-C-Verknüpfung von Arylboronsäuren mit Alkenen in Gegenwart von $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ als Reoxidans (100–170°C, 5–30 min).^[65]

2.2.2 Suzuki-Reaktionen

Die Suzuki-Reaktion, die palladiumkatalysierte Kupplung von Arylhalogeniden mit Boronsäuren, ist eine der vielseitigsten und am häufigsten verwendeten Kreuzkupplungen in der modernen organischen Synthese.^[66,67] In Anbetracht der riesigen Zahl von bekannten Beispielen können schnelle Suzuki-Reaktionen unter kontrollierten Mikrowellenbedingungen fast schon als ein Routineverfahren angesehen werden.^[10] In neueren Beiträgen wird die Verwendung der Suzuki-Methode zur raschen Derivatisierung von pharmakologisch oder biologisch interessanten heterocyclischen Gerüsten beschrieben.^[68–74]

Einen bedeutenden Fortschritt brachte die Entdeckung, dass sich Suzuki-Kupplungen leicht in Wasser unter Mikrowellenerhitzen durchführen lassen.^[75–79] Wasser ist billig, ungiftig und nicht brennbar und bietet damit klare Vorteile als Lösungsmittel in der organischen Synthese. Mit seinem vergleichsweise hohen Verlustfaktor ($\tan\delta = 0.123$, Tabelle 1) ist es zudem potenziell äußerst nützlich als Solvens für die Mikrowellen-vermittelte Synthese, besonders in dem bei

Verwendung geschlossener Gefäße erreichbaren Hochtemperaturbereich. Leadbeater und Marco haben sehr schnelle, ligandenfreie palladiumkatalysierte Suzuki-Kupplungen von Arylhalogeniden mit Arylboronsäuren in Wasser beschrieben (Schema 5).^[75] Für den Erfolg dieser Methode war der Zusatz von 1.0 Äquivalent des Phasentransferkatalysators Tetrabutylammoniumbromid (TBAB) ausschlaggebend. Das Ammoniumsalz soll die Löslichkeit der organischen Substrate erhöhen und die Boronsäure durch Bildung von $[R_4N]^+[ArB(OH)_3]^-$ aktivieren. Durch kontrolliertes fünfminütiges Mikrowellenerhitzen bei 150 °C mit nur 0.4 Mol-% Pd(OAc)₂ als Katalysator gelang die Kupplung zahlreicher Arylbromide und -iodide mit Arylboronsäuren (Schema 5).^[75] Auch Arylchloride ließen sich umsetzen, allerdings erst bei höherer Temperatur (175 °C).



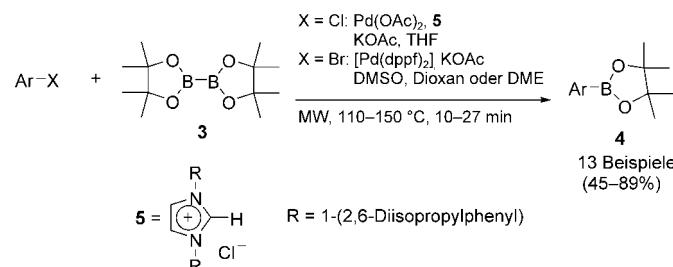
Schema 5. Ligandenfreie Suzuki-Reaktionen mit TBAB als Additiv.

Diese Suzuki-Kupplungen konnten mit nahezu den gleichen Ausbeuten durch Mikrowellenerhitzen in offenen Reaktionsgefäßen unter Rückfluss (110 °C, 10 min) im zehnfachen Maßstab durchgeführt werden.^[76,77] Interessanterweise wurden fast die gleichen Ausbeuten erhalten, wenn die Suzuki-Reaktionen nicht durch Mikrowellen erhitzt wurden, sondern in einem vorgeheizten Ölbad (150 °C) erfolgten. Dies spricht klar dafür, dass keine speziellen oder nichtthermischen Mikrowelleneffekte beteiligt sind (siehe Abschnitt 1.2).^[76]

Dieselben Autoren beschrieben eine weitere Modifizierung, bei der die in Schema 5 skizzierten Suzuki-Reaktionen überraschenderweise auch ohne den Palladiumkatalysator gelangen.^[78,79] Bei diesen übergangsmetallfreien Suzuki-artigen Kupplungen in Wasser wurden wiederum 1.0 Äquivalent TBAB als Additiv, 3.8 Äquivalente Na₂CO₃ als Base und 1.3 Äquivalente der entsprechenden Boronsäure eingesetzt (150 °C, 5 min). Arylbromide und -iodide lieferten hohe Ausbeuten, während Arylchloride unter diesen Bedingungen nicht reagierten. Die Reaktion ist zudem auf elektronenarme und -indifferente Boronsäuren beschränkt. Der genaue Mechanismus dieser ungewöhnlichen Umsetzung ist zwar noch nicht bekannt, möglich wäre aber ein radikalischer Reaktionsverlauf, wobei das Reaktionsmedium Wasser für eine verstärkte π -Stapelung infolge hydrophober Effekte sorgt.^[67]

Da eine Vielzahl von Boronsäuren kommerziell erhältlich ist, sind Suzuki-Reaktionen und ähnliche Kupplungen für Hochdurchsatzsynthesen und Derivatisierungen besonders interessant. Zudem sind Boronsäuren luft- und feuchtigkeitsbeständig sowie relativ ungiftig, und die als Nebenprodukte gebildeten Borerverbindungen können leicht aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden. Es überrascht daher nicht, dass effiziente und schnelle Mikrowellen-unterstützte Methoden für ihre Herstellung entwickelt wurden. Ausgehend von Arylchloriden mit elektronenziehenden Gruppen und dem

käuflichen Bis(pinacolato)diboran (3) haben Fürstner und Seidel 2002 die Synthese von Pinacolyl(aryl)boronaten mit einem in situ aus Pd(OAc)₂ und dem Imidazoliumchlorid 5 gebildeten Palladiumkatalysator beschrieben (Schema 6, X = Cl).^[80] Mit dem von 5 abgeleiteten hoch reaktiven N-hetero-



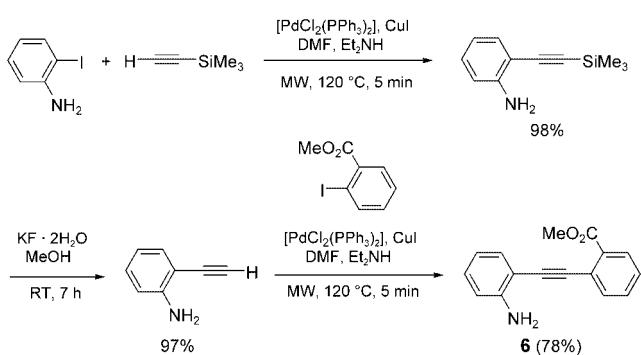
Schema 6. Palladiumkatalysierte Bildung von Arylboronaten aus elektronenreichen und elektronenarmen (Hetero)arylhalogeniden Ar-X. DME = 1,2-Dimethoxyethan.

cyclischen Carben(NHC)-Liganden (6–12 mol %) war die Reaktion bei 110 °C in THF unter Mikrowellenbestrahlung im geschlossenen Reaktionsgefäß binnen 10–20 min beendet. Die konventionell erhitzte Umsetzung (THF, Rückfluss (ca. 65 °C), Argonatmosphäre) lieferte zwar ähnliche Ausbeuten, dauerte aber 4–6 h. Eine später von Dehaen et al. entdeckte Methode nutzt elektronenreiche Arylbromide als Substrate (Schema 6, X = Br) und 3 Mol-% [PdCl₂(dppf)] (dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen) als Katalysator.^[81] Bei etwas höheren Temperaturen (125–150 °C) wurden zahlreiche Arylboronate in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten erhalten.^[81] Darüber hinaus wurde die schnelle Mikrowellen-unterstützte Trifluormethansulfonierung von Phenolen mit N-Phenyltrifluorsulfonimid beschrieben (120 °C, 6 min).^[82]

2.2.3. Sonogashira-Reaktionen

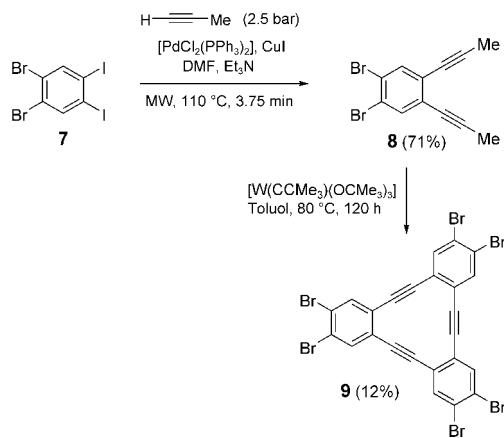
Als zuverlässige und allgemeine Synthesemethode für unsymmetrische Alkine findet die Sonogashira-Reaktion, die Palladium/Kupfer-katalysierte Kupplung terminaler Alkine mit Aryl- oder Vinylhalogeniden, breite Anwendung.^[83] Allgemeine Vorschriften für kontrollierte Mikrowellen-unterstützte Sonogashira-Reaktionen wurden erstmals 2001 von Erdélyi und Gogoll beschrieben.^[84] Typische Bedingungen für die Kupplung von Aryliodiden, -bromiden, -chloriden und -triflaten sind Diethylamin als Base und [PdCl₂(PPh₃)₂] (2–5 Mol-%) als Katalysator mit CuI (5 Mol-%) als Additiv in DMF.^[84] Diese Methode wurde von Gogoll et al. später in einer schnellen Domino-Sonogashira-Sequenz zur Synthese des Aminoesters 6 genutzt (Schema 7).^[85]

Vollhardt et al. verwendeten im Wesentlichen die gleiche Vorschrift zur Synthese des *o*-Dipropinylarens 8; diese Vorstufe wurde durch eine Alkinmetathese in das Tricyclicocloalkin 9 umgewandelt (Schema 8).^[86] In diesem Fall wurde die Sonogashira-Reaktion in einem geschlossenen Mikrowellenreaktor bei einem Propin-Druck von 2.5 bar durchgeführt. Die doppelte Sonogashira-Kupplung des Di-bromiodbenzols 7 war bei 110 °C nach 3.75 min beendet. Erstaunlich ist, dass die Autoren bei der anschließenden



Schema 7. Domino-Sonogashira-Sequenz zur Synthese von Diaryl-acetylenen.

wolframvermittelten Alkinmetathese nicht versuchten, mithilfe von Mikrowellenbestrahlung die außerordentlich lange Reaktionszeit zu verkürzen und die niedrige Ausbeute zu verbessern (vgl. Schema 16 zu einer Mikrowellen-unterstützten Alkinmetathese). Weitere Mikrowellen-unterstützte Sonogashira-Kupplungen zur Derivatisierung von Pyrazinonen^[70] und Pyrimidin-Grüsten^[87] sind beschrieben worden.



Schema 8. Doppelte Sonogashira-Reaktion unter Propin-Überdruck.

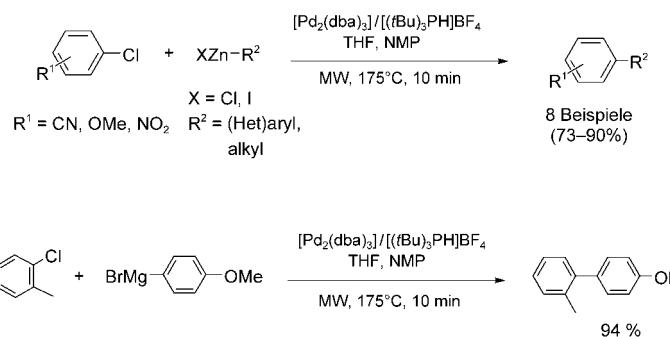
Analog zu den Beobachtungen für Suzuki-Reaktionen belegen zwei neuere Arbeiten der Gruppen von Leadbeater und Van der Eycken unabhängig voneinander,^[88] dass sich Sonogashira-Kupplungen auch ohne Übergangsmetallverbindungen durchführen lassen. Diese Verfahren beruhen ebenfalls auf der Verwendung von Mikrowellen-erhitztem Wasser als Solvens, einem Phasentransferkatalysator (TBAB oder Polyethylenglycol) und einer Base (NaOH oder Na₂CO₃). Bisher gelangen metallfreie Reaktionen mit Arylbromiden und -iodiden, wobei die Umsetzungen typischerweise 5–25 min auf 170 °C erhitzt werden. Eine kürzlich erschienene Arbeit von He und Wu beschreibt eine kupferkatalysierte (palladiumfreie) Sonogashira-artige Kreuzkupplung.^[89]

2.2.4. Stille-, Negishi- und Kumada-Reaktionen

Mikrowellen-unterstützte Stille-Reaktionen mit Organozinkreagentien als Kupplungspartnern wurden 2002 in einer

Übersicht zusammengefasst.^[10] Über Negishi- und Kumada-Kreuzkupplungen (mit Organozink- bzw. Organomagnesiumreagentien) unter Mikrowellenbedingungen wurden dagegen bis vor kurzem nur sehr wenige Arbeiten veröffentlicht. Zwei Beiträge zu Negishi-Kreuzkupplungen von aktivierte Arylbromiden^[90] und Heteroarylchloriden^[91] mit Organozinkhalogeniden finden sich in der Literatur.

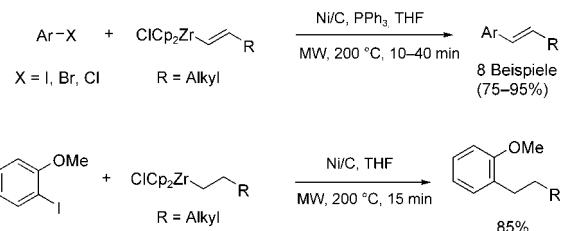
Kürzlich wurde ein allgemeines Verfahren für sehr schnelle Mikrowellen-unterstützte Negishi- und Kumada-Kupplungen von nichtaktivierten Arylchloriden beschrieben (Schema 9).^[92] Diese Methode verwendet 0.015–2.5 Mol-%



Schema 9. Negishi- und Kumada-Kreuzkupplungen.

[Pd₂(dba)₃] als Palladiumquelle und das luftbeständige Phosphoniumsalz [(tBu)₃PH]BF₄ als Ligandenvorstufe (vergleiche Schema 3). Die Kupplungen gelangen mit Arylzinkchloriden und -iodiden, Arylchloride konnten aber auch mit Alkylzinkreagentien wie *n*-Butylzinkchlorid sehr rasch und ohne Inertgasatmosphäre verknüpft werden. Unter optimierten Bedingungen erfolgt die Umsetzung im geschlossenen Reaktionsgefäß durch zehnminütige Mikrowellenbestrahlung bei 175 °C. Die gleichen Reaktionsbedingungen lassen sich auch auf Grignard-Reaktionen anwenden (Schema 9). Die Autoren beschreiben in derselben Publikation zudem Mikrowellen-unterstützte Methoden zur Herstellung der jeweiligen Organozink- und Organomagnesiumverbindungen.^[92]

Neben der klassischen Negishi-Kreuzkupplung mit Organozinkreagentien wurde auch eine „Zirconium-Variante“ beschrieben, bei der Zirconocenderivate Mikrowellen-unterstützt im geschlossenen Gefäß mit Arylhalogeniden gekuppelt werden. Lipshutz und Frieman berichteten über die schnelle Kupplung von Vinyl- und Alkylzirconocenen (in situ hergestellt durch Hydrozirconierung von Alkinen bzw. Alkenen) mit Aryliodiden, -bromiden und -chloriden (Schema 10).^[93] Während Aryliodide nur 5 Mol-% Ni/C als



Schema 10. Nickelkatalysierte Kreuzkupplung von Alkenyl- und Alkylzirconocenen mit Arylhalogeniden.

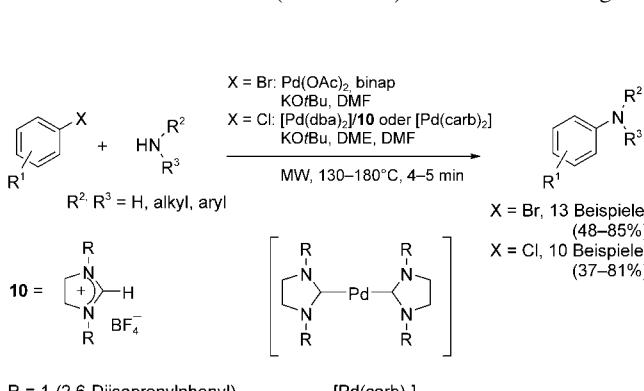
ligandenfreien Heterogenkatalysator benötigten, gelang die Verknüpfung von Arylbromiden und Arylchloriden nur in Gegenwart von Triphenylphosphan als Ligand (10 bzw. 20 Mol-%). Unter diesen Bedingungen waren die Umsetzungen nach 10–40 min bei 200 °C in THF vollständig.

2.3. Übergangsmetallkatalysierte Verknüpfungen zwischen Kohlenstoff- und Heteroatomen

2.3.1. Buchwald-Hartwig-Reaktionen

Buchwald et al.^[94] und Hartwig et al.^[95] haben eine Vielzahl nützlicher palladiumvermittelter C–O- und C–N-Verknüpfungen entwickelt. Diese Arylierungen fanden in den letzten Jahren breite Anwendung, und zahlreiche Publikationen über eine Vielfalt von palladiumkatalysierten Methoden, Liganden, Lösungsmitteln, Temperaturen und Substraten lieferten ein breites Spektrum genau einstellbarer Reaktionsbedingungen, sodass die meisten Zielverbindungen mit einer Arylamin-Struktureinheit zugänglich sind.

Alterman et al. haben 2002 die ersten schnellen Buchwald-Hartwig-Aminierungen durch kontrolliertes Mikrowellenröhren beschrieben (Schema 11).^[96] Die besten Ergebnisse wurden in DMF ohne Schutzgasatmosphäre mit 5 Mol-% Pd(OAc)₂ als Katalysatorvorstufe und dem Liganden 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl (binap) erhalten. Das Verfahren hat eine beachtliche Anwendungsbreite: Es liefert mit elektronenreichen wie elektronenarmen Arylbromiden befriedigende bis hohe Ausbeuten. Caddick et al. konnten diese schnelle Aminierung auf elektronenreiche Arylchloride ausdehnen, indem sie reaktivere diskrete Pd-NHC-Komplexe (NHC = N-heterocyclisches Carben) oder *in situ* aus einer Palladiumquelle und dem Imidazoliumsalz hergestellte Komplexe (1 Mol-%) verwendeten (Schema 11).^[97]



Schema 11. Buchwald-Hartwig-Aminierungen.

In einer anderen Arbeit haben Maes et al. 2-(Dicyclohexylphosphanyl)biphenyl als Ligand für die rasche Buchwald-Hartwig-Kupplung von (Hetero)arylchloriden mit Aminen unter Mikrowellenbedingungen eingesetzt (0.5–2 Mol-% Pd-Katalysator).^[98] Für zahlreiche Substrate sind Mikrowellen-unterstützte palladiumkatalysierte Aminierungen beschrieben worden, z.B. für Bromchinoline^[99] und

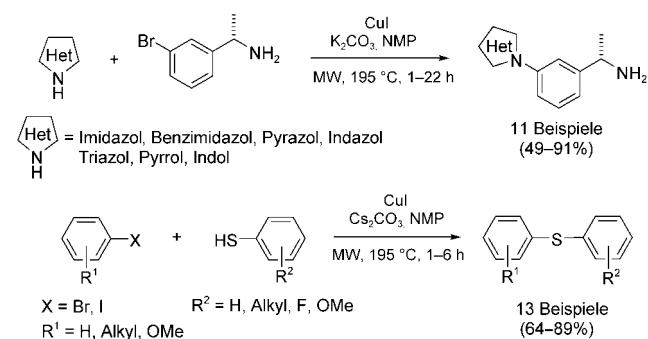
In einer anderen Arbeit haben Maes et al. 2-(Dicyclohexylphosphanyl)biphenyl als Ligand für die rasche Buchwald-Hartwig-Kupplung von (Hetero)arylchloriden mit Aminen unter Mikrowellenbedingungen eingesetzt (0.5–2 Mol-% Pd-Katalysator).^[98] Für zahlreiche Substrate sind Mikrowellen-unterstützte palladiumkatalysierte Aminierungen beschrieben worden, z.B. für Bromchinoline^[99] und

Aryltrifluorsulfonate,^[100] intramolekulare Aminierungen führten zu Benzimidazolen^[101] und Arylchloride wurden mit Sulfonamiden verknüpft.^[102]

Darüber hinaus sind direkte palladium- oder nickelkatalysierte Kohlenstoff-Phosphor-Kupplungen von Aryliodiden, -bromiden und -triflaten mit Diphenylphosphan in Gegenwart einer Base wie KOAc oder DABCO (Diazobicyclo[2.2.2]octan) bekannt, die zur raschen Bildung von Triarylphosphanen führen.^[103]

2.3.2. Ullmann-Kondensationen

Ein Aufsatz zu Ullmann-Kondensationen und verwandten Reaktionen belegt die zunehmende Bedeutung und Anwendung von kupfervermittelten C–N-, C–O- und C–S-Verknüpfungen.^[104] Schema 12 zeigt zwei von Forschern bei Bristol-

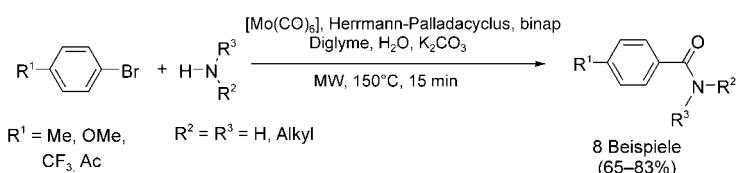


Schema 12. Kohlenstoff-Stickstoff- und Kohlenstoff-Schwefel-Kupplungen vom Ullmann-Typ.

Myers Squibb entwickelte Mikrowellen-unterstützte Ullmann-Kondensationen. Im ersten Reaktionstyp wurde (*S*)-1-(3-Bromphenyl)ethylamin in Gegenwart von 10 Mol-% CuI und 2.0 Äquivalenten K₂CO₃ als Base mit den N-H-Gruppen von elf verschiedenen Heteroarenen gekuppelt.^[105,106] Bemerkenswert sind die vergleichsweise hohe Temperatur (195 °C) und die langen Reaktionszeiten. So erforderte die Kupplung von 3,5-Dimethylpyrazol 22-stündiges (!) Mikrowellenröhren und lieferte 49 % Ausbeute. Die durchschnittlichen Reaktionszeiten betrugen 2–3 h. Im zweiten Beispiel wurden aromatische Thiole unter ähnlichen Bedingungen mit Arylbromiden und -iodiden zu Diarylsulfiden umgesetzt.^[107] Dieselben Autoren haben auch die Synthese von Diarylethern durch kupferkatalysierte Arylierung von Phenolen mit Arylhalogeniden beschrieben.^[108]

2.4. Übergangsmetallkatalysierte Carbonylierungen

Larhed et al. nutzten die Vorteile des schnellen und kontrollierten Erhitzens bei der Mikrowellenbestrahlung von Lösungsmitteln im geschlossenen Reaktionsgefäß für eine Reihe palladiumkatalysierter Carbonylierungen (Schema 13).^[109–113] In all diesen Verfahren wird Hexacarbonymolybdän als feste Vorstufe für das benötigte Kohlen-

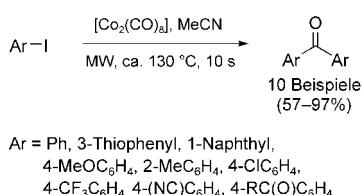


Schema 13. Palladiumkatalysierte Aminocarbonylierungen. Diglyme = Diethyleneglycoldimethylether.

monoxid eingesetzt. $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$ entwickelt bei 150°C in situ genügend CO, sodass beispielsweise Aminocarbonylierungen rasch stattfinden (bei 210°C wird CO spontan freigesetzt). Als katalytisches System diente zunächst eine Kombination aus dem Herrmann-Palladacylus (7.4 Mol-% Pd) und binap in Diglyme/Wasser, mit dem die gewünschten sekundären und tertiären Amide in hohen Ausbeuten erhalten wurden (Schema 13).^[109] Wie in vielen anderen Fällen war auch hier keine Inertgasatmosphäre erforderlich.

Experimentelle Verbesserungen ermöglichten später die Verwendung von sterisch und elektronisch anspruchsvoller Aminen (z. B. Anilinderivaten, freien Aminosäuren), wobei Arylbromide und -iodide mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) als Base in THF umgesetzt wurden.^[110] Durch Veränderungen der allgemeinen Strategie in Schema 13 konnten statt der Amide auch die entsprechenden Carbonsäuren^[109] und Ester^[111] erhalten werden. In einer weiteren Modifizierung nutzten Alterman et al. DMF als CO-Quelle.^[112] Mit Formamid als Quelle für NH_3 und CO erhielten sie primäre aromatische Amide aus Arylbromiden.^[113] Bei beiden Methoden sind starke Basen und Temperaturen um 180°C erforderlich (Reaktionsdauer 7–20 min).

Ein ähnliches Verfahren ist die cobaltvermittelte Synthese von symmetrischen Benzophenonen aus Aryliodiden und $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ (Schema 14),^[114] das als Aktivator für das Aryliodid und als CO-Quelle dient. Auf diese Weise gelingt in Acetonitril die carbonylierende Kupplung zahlreicher Aryliodide mit unterschiedlichen sterischen und elektronischen Eigenschaften in ausgezeichneten Ausbeuten. Einige Umsetzungen waren bereits nach nur sechs Sekunden Mikrowellenbestrahlung vollständig! Dabei waren weder eine Schutzgasatmosphäre noch Basen oder andere Additive erforderlich. Ohne Erhitzen fand dagegen – unabhängig von der Reaktionsdauer – keine Umsetzung statt. Allerdings konnten durch zweiminütiges Erhitzen des Reaktionsgemisches im Ölbad ebenso hohe Ausbeuten erzielt werden.

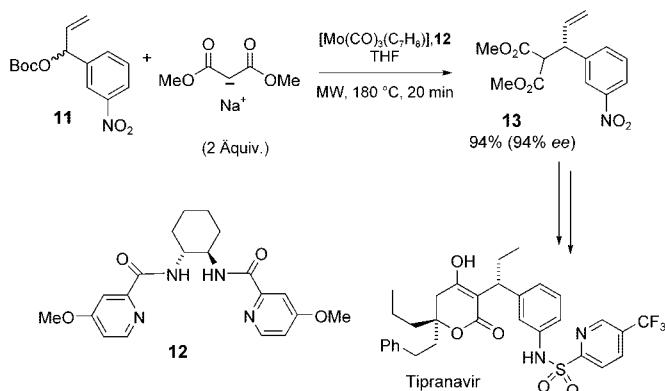


Schema 14. $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ -vermittelte Synthese von symmetrischen Diarylketonen.

2.5. Asymmetrische allylische Alkylierungen

Mit Bezug auf die normalerweise hohen Reaktionstemperaturen wurde häufig vermutet, dass Mikrowellen-unterstützte Synthesen weniger selektiv verlaufen sollten. Möglicherweise sind aus diesem Grund nur verhältnismäßig wenige Mikrowellen-unterstützte enantioselektive Verfahren beschrieben worden. Damit eine Reaktion mit hoher Enantioselektivität ablaufen kann, müssen sich die Aktivierungsenergien der zu den beiden Enantiomeren führenden Prozesse genügend unterscheiden. Je höher die Reaktionstemperatur ist, desto größer muss dieser Energieunterschied sein, um eine hohe Selektivität zu erzielen. Trotz dieser Einschränkungen sind eine Reihe interessanter enantioselektiver Reaktionen mit chiralen Übergangsmetallkomplexen bekannt. Die Gruppen von Moberg, Hallberg und Larhed haben bereits im Jahr 2000 über Mikrowellen-vermittelte palladium-^[115,116] und molybdänkatalysierte^[117-119] asymmetrische allylische Alkylierungen mit neutralen Kohlenstoff-, Stickstoff- und Sauerstoffnucleophilen berichtet. Beide Methoden wurden ohne Schutzgasatmosphäre durchgeführt und lieferten die gewünschten Produkte in hohen Ausbeuten und im Allgemeinen mit $> 98\% ee$.

Später haben Trost und Andersen das Verfahren auf ihre Synthese des oral verabreichbaren HIV-Inhibitors Tipranavir angewendet (Schema 15).^[120] Ausgehend von dem Carbonat



Schema 15. Molybdänkatalysierte asymmetrische allylische Alkylierung in der Totalsynthese des HIV-Inhibitors Tipranavir. Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl.

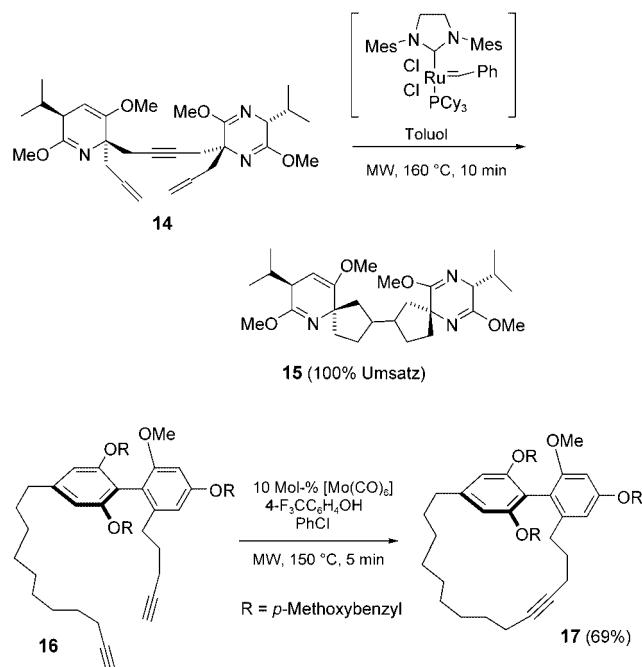
11 gelang die Synthese der chiralen Schlüsselverbindung **13** durch enantioselektive allylische Alkylierung. Mit 10 Mol-% des Molybdänpräkatalysators und 15 Mol-% des chiralen Liganden **12** sowie 2.0 Äquivalenten Natriumdimethylmalonat wurde das Produkt in 94 % Ausbeute erhalten. Die Umsetzung erfolgte im geschlossenen Reaktionsgefäß durch 20-minütiges Mikrowellenerhitzen bei 180°C . Thermisches Erhitzen unter Rückfluss (67°C) lieferte nach 24 h die Zwischenstufe **13** in der gleichen Ausbeute, aber mit etwas höherer Enantiomerenreinheit (96 % ee).

Für die Herstellung des Muskelrelaxans (*R*)-Baclofen entwickelten Moberg et al. einen ähnlichen Weg mit einer Mikrowellen-unterstützten molybdänkatalysierten enantiose-

lektiven allylischen Alkylierung (160°C , 6 min, THF) als Schlüsselschritt.^[121] Auch asymmetrische Heck-Reaktionen^[122] und rutheniumkatalysierte asymmetrische Wasserstoffübertragungen^[123] wurden unter Mikrowellenerhitzen durchgeführt.

2.6. Andere übergangsmetallvermittelte Prozesse

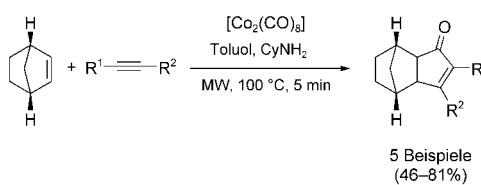
In den letzten Jahren hat die Olefinmetathese als vielseitige Methode für C-C-Verknüpfungen großes Interesse hervorgerufen.^[124] Unter den zahlreichen Metathesemethoden hat sich die Ringschlussmetathese (ring-closing metathesis, RCM) als sehr wirkungsvolles Verfahren zum Aufbau kleiner, mittlerer und makrocyclischer Ringsysteme erwiesen.^[124] Metathesereaktionen werden im Allgemeinen bei Raumtemperatur oder etwas darüber durchgeführt (z.B. bei 40°C in CH_2Cl_2 unter Rückfluss). Unter diesen Bedingungen dauern manche Umsetzungen mehrere Stunden, unter Mikrowellenbedingungen sind andernfalls träge RCM-Reaktionen dagegen innerhalb von Minuten oder sogar Sekunden beendet.^[49,55,71,125–128] Beispielsweise haben Efskind und Undheim 2003 die Domino-RCM des Dienins **14** mit einem Grubbs-II-Katalysator beschrieben (Schema 16).^[127] Das thermische Verfahren (Toluol, 85°C) dauerte 9 h und erforderte die mehrfache Zugabe frischen Katalysators (3×10 Mol-%), um das Produkt **15** in 92 % Ausbeute zu erhalten, die Umsetzung unter Mikrowellenbestrahlung in Toluol bei 160°C war hingegen nach 10 min mit 5 Mol-% Katalysator vollständig. Die Autoren führen die große Geschwindigkeitserhöhung auf das schnelle und gleichmäßige Erhitzen des Reaktionsgemisches und die höhere Lebensdauer des Katalysators durch Beseitigung von Wandeffekten zurück.^[127]



Schema 16. Dienin- und Alkin-Ringschlussmetathese.

Eine interessante Ringschlussalkinmetathese (RCAM) haben Fürstner et al. beschrieben (Schema 16).^[128] Das Diin **16** lieferte mit 10 Mol-% des *in situ* aus $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$ und 4-*Trifluormethylphenol* hergestellten Katalysators bei 150°C nach 5 min in 69 % Ausbeute das Cycloalkin **17**, das anschließend in einen DNA spaltenden Naturstoff aus der Gruppe der Turriane überführt wurde. Konventionelles Erhitzen unter Rückfluss in Chlorbenzol ergab das Produkt nach 4 h unter sonst gleichen Bedingungen in 83 % Ausbeute.

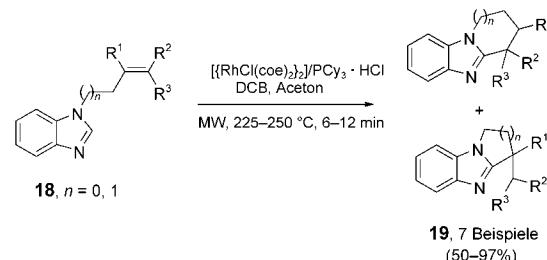
Die [2+2+1]-Cycloaddition eines Alkens mit einem Alkin und Kohlenmonoxid ist häufig die Methode der Wahl für die Synthese komplexer Cyclopentenone.^[129] Groth et al. haben nachgewiesen, dass diese Pauson-Khand-Reaktionen unter Mikrowellenbedingungen sehr effizient verlaufen (Schema 17).^[130] Im geschlossenen Reaktionsgefäß genügten



Schema 17. Pauson-Khand-[2+2+1]-Cycloadditionen.

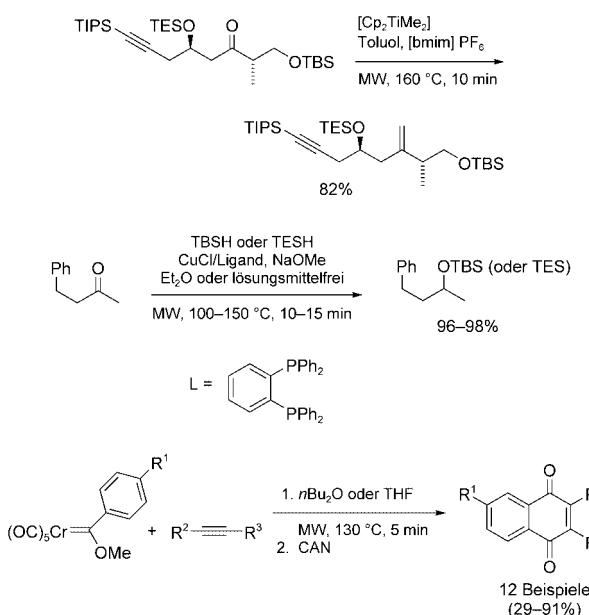
20 Mol-% $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$, damit alle untersuchten Pauson-Khand-Reaktionen ohne zusätzliches Kohlenmonoxid vollständig abliefen. Unter sorgfältig optimierten Bedingungen mit 1.2 Äquivalenten Cyclohexylamin als Additiv in Toluol lieferte das Mikrowellenerhitzen bei 100°C nach 5 min die gewünschten Cycloaddukte in guten Ausbeuten.^[130] Ähnliche Ergebnisse wurden auch von Evans et al. beschrieben.^[131]

Eine weitere wichtige Reaktion in der modernen organischen Synthese ist die C-H-Aktivierung.^[132] Bergman und Ellman et al. haben ein Verfahren eingeführt, mit dem die sonst äußerst träge inter- und intramolekulare rhodiumkatalysierte C-H-Aktivierung unter Mikrowellenbedingungen effizient abläuft. Ihren Arbeiten zufolge wurden durch Erhitzen der Benzimidazole **18** mit Alkenylfunktion in einem Gemisch aus 1,2-Dichlorbenzol und Aceton in Gegenwart von 2.5–5 Mol-% $[\text{RhCl}(\text{coe})_2]$ (coe = Cycloocten) und 5–10 Mol-% $\text{PCy}_3\text{-HCl}$ die gewünschten Heterotricyclen **19** in befriedigenden bis ausgezeichneten Ausbeuten gebildet (Schema 18).^[133] Als optimal erwies sich das Erhitzen mit Mikrowellen auf $225\text{--}250^{\circ}\text{C}$ für 6–12 min. Die Lösungsmittel wurden zuvor weder entgast noch getrocknet, und das Reaktionsgefäß wurde lediglich mit Stickstoff gespült.



Schema 18. Intramolekulare Kupplung eines Benzimidazolrings mit einer Alkenylgruppe unter C-H-Aktivierung.

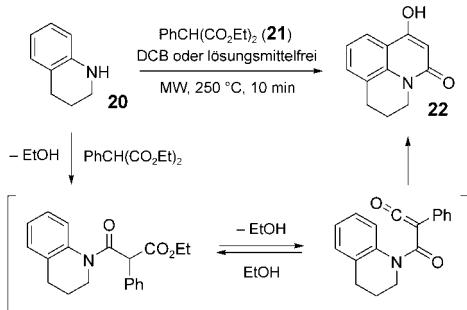
Weitere Mikrowellen-unterstützte Reaktionen mit Metallkatalysatoren oder -reagentien sind in Schema 19 zusammengestellt.^[60, 134, 135]



Schema 19. Petasis-Olefinierung,^[60] Hydrosilylierung von Ketonen^[134] und Dötz-Benzanellierungen.^[135] CAN = Cerammoniumnitrat, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TES = Triethylsilyl, TIPS = Triisopropylsilyl.

2.7 Heterocyclensynthese

Die Bildung heterocyclischer Ringe durch Cyclo kondensation eignet sich im Allgemeinen gut für die Synthese mit Mikrowellen. Viele dieser Kondensationsreaktionen erfordern hohe Temperaturen, und konventionelle Bedingungen schließen oft mehrstündigtes oder sogar tagelanges Erhitzen der Reaktanten im Öl-, Metall- oder Sandbad ein. Ein repräsentatives Beispiel ist die Bildung von 4-Hydroxy-1*H*-chinolin-2-onen des Typs **22** aus Anilinderivaten und Malonsäureestern (Schema 20). Das konventionelle thermische Verfahren erfordert mehrstündigtes Erhitzen äquimolarer Mengen der beiden Komponenten bei 220–300 °C im Ölbad (ohne Lösungsmittel),^[136] während durch Mikrowellenerhitzen bei 250 °C nach 10 min ähnliche hohe Ausbeuten erzielt werden können.^[137] Diese Umsetzung musste unbedingt im



Schema 20. Bildung des 4-Hydroxy-1*H*-chinolin-2-ons **22** aus dem Anilin **20** und dem Malonsäureester **21**.

offenen Reaktionsgefäß durchgeführt werden, um das flüchtige Nebenprodukt Ethanol durch Abdestillieren aus dem Gleichgewicht zu entfernen (Schema 20).^[136] Verhindert man das Verdampfen von Ethanol, indem man ein Standardmikrowellensystem mit geschlossenem Reaktionsgefäß verwendet, so sind die Ausbeuten deutlich niedriger (Tabelle 3). Diese Versuche unterstreichen, wie wichtig die Wahl geeig-

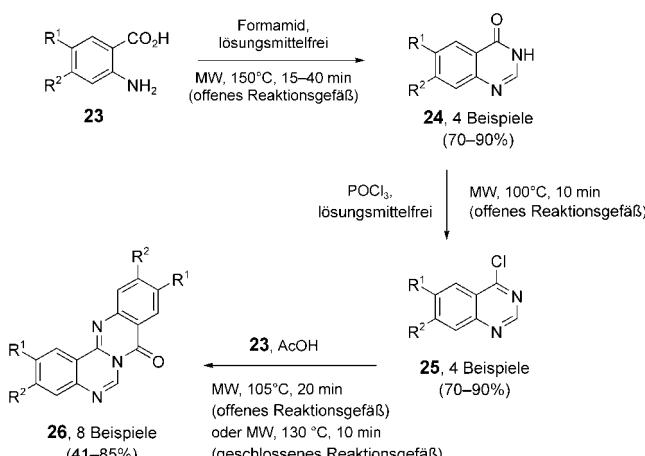
Tabelle 3: Ausbeuten an **22** durch Mikrowellenerhitzen im offenen oder geschlossenen Reaktionsgefäß (Schema 20).^[a,b]

x [mmol] ^[c]	Solvans [mL]	Ausbeute [%]	p [bar]
1	2	76	3.6
2	2	67	5.3
4	2	60	7.4
1	0.5	91	2.0
2	–	92	[d]
4	–	90	[d]

[a] Daten aus Lit. [137]. [b] Erhitzen mit Mikrowellen (250 °C, 10 min) in Dichlorbenzol oder ohne Solvens. [c] Reagentienmenge. [d] Offenes Reaktionsgefäß.

neter experimenteller Bedingungen für die Mikrowellenheiztechnik ist. So ist eine Maßstabsvergrößerung für die Synthese in Schema 20 sicherlich nur bei Verwendung offener Gefäße möglich.^[138]

Eine ähnliche Cyclo kondensation haben Besson et al. kürzlich bei der Synthese von 8*H*-Chinazolino[4,3-*b*]chinazolin-8-onen durch Niementowski-Kondensation beschrieben (Schema 21).^[139] Im ersten Schritt der mehrstufigen Sequenz

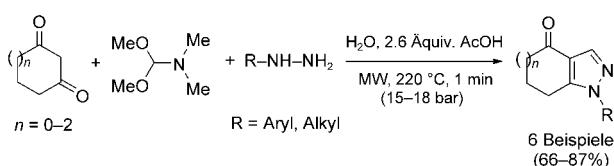


Schema 21. Bildung der 8*H*-Chinazolino[4,3-*b*]chinazolin-8-one **26** durch Niementowski-Kondensation.

wurden die Anthranilsäurederivate **23** mit Formamid (5.0 Äquivalente) unter Mikrowellenbedingungen im offenen Reaktionsgefäß kondensiert (Niementowski-Kondensation).^[140] Die anschließende Chlorierung mit POCl_3 im Überschuss erfolgte ebenfalls im offenen Reaktionsgefäß und lieferte die erwarteten 4-Chlorchinazolinderivate **25**, die danach mit **23** in Essigsäure zu den tetracyclischen Zielverbindungen **26** kondensiert wurden. Diese abschließenden Kondensationen waren innerhalb von 20 min unter Rückfluss

(ca. 105 °C) im offenen Reaktionsgefäß beendet, konnten aber erwartungsgemäß durch Erhitzen auf 130 °C im geschlossenen Reaktionsgefäß auch schneller durchgeführt werden. Die Reaktionsfolge in Schema 21 ist eines von vielen aktuellen Beispielen, in denen nicht nur eine, oft konventionell schwer ausführbare, Synthese durch Mikrowellen unterstützt wird, sondern mehrere Schritte einer Sequenz unter dielektrischem Erhitzen mit Mikrowellen erfolgen.

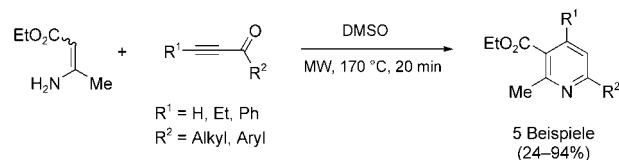
Molteni et al. haben die Dreikomponenten-Eintopfsynthese von kondensierten Pyrazolen durch Umsetzung cyclischer 1,3-Diketone mit Dimethylformamid-dimethylacetat (DMFDMA) und einem geeigneten zweizähnigen Nucleophil, z.B. einem Hydrazinderivat, beschrieben (Schema 22).^[141] Dabei bildet sich aus dem 1,3-Diketon und



Schema 22. Synthese kondensierter Pyrazole durch Dreikomponenten-Kondensation in Wasser.

DMFDMA zunächst eine Enaminoketon-Zwischenstufe, die anschließend in einer Tandem-Addition-Eliminierung/Cyclodehydratisierung zum Produkt reagiert. Bemerkenswerterweise ließ sich die Mehrkomponenten-Kondensation durch einminütiges Erhitzen aller drei Synthesebausteine mit einer kleinen Menge Essigsäure (2.6 Äquivalente) in Wasser bei 220 °C durchführen! Beim Abkühlen kristallisierten die gewünschten Produkte direkt aus und wurden durch einfaches Filtrieren in hoher Reinheit isoliert. Die meisten Ausgangsverbindungen sind zwar bei Raumtemperatur kaum in Wasser löslich, bei 220 °C verhält sich Wasser jedoch ähnlich wie ein organisches Lösungsmittel und kann daher viele organische Stoffe lösen, die in dem polaren Solvens unter anderen Bedingungen unlöslich sind. Die Hochtemperaturchemie in Wasser unter subkritischen Bedingungen (ca. 275 °C, 60 bar) hat in den letzten Jahren große Beachtung gefunden,^[142] und das Mikrowellenerhitzen im geschlossenen Reaktionsgefäß scheint ideal zu sein, um diese Bedingungen schnell zu erreichen.^[5,143] Mit anderen zweizähnigen Nucleophilen wie Amidinen oder Hydroxylamin synthetisierten Molteni et al. weitere, ähnliche Heterocyclen.^[141] Auch über die Verwendung von DMFDMA als Baustein für die rasche Synthese vielfältiger heterocyclischer Systeme durch MAOS wurde mehrfach berichtet.^[144-147]

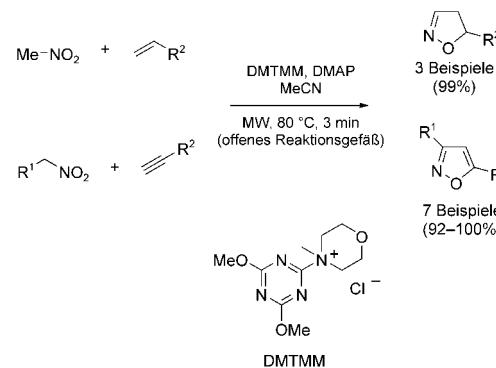
Die Bohlmann-Rahtz-Synthese von trisubstituierten Pyridinen aus β-Aminocrotonaten und einem Ethinylketon hat in der Herstellung zahlreicher Heterocyclen mit dieser Struktureinheit Anwendung gefunden.^[148] Bagley et al. entwickelten eine Mikrowellen-unterstützte Variante dieser Heterocyclisierung, die am besten in DMSO bei 170 °C durchgeführt wird und binnen 20 min die gewünschten Pyridinderivate in 24–94 % Ausbeute liefert (Schema 23).^[149] Aus der gleichen



Schema 23. Bohlmann-Rahtz-Synthese von trisubstituierten Pyridinen.

Arbeitsgruppe stammt ein ähnliches Verfahren zur Tandem-Oxidation/Heterocyclisierung von Propargylalkoholen.^[150]

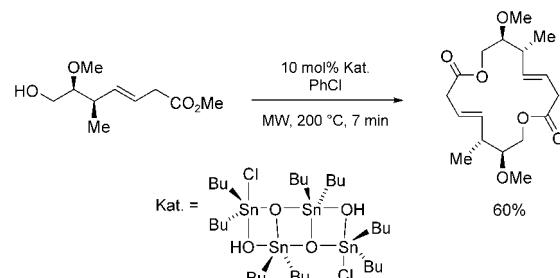
Zum Aufbau von Heterocyclen sind Cycloadditionen zweifellos von großer Bedeutung, und es sind zahlreiche Beispiele für Heterocyclensynthesen durch kontrolliertes Mikrowellenerhitzen beschrieben worden. So werden Nitroalkene in situ durch 4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium-chlorid (DMTMM) und 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) in Nitriloxide überführt (Schema 24).^[151] Diese 1,3-Dipole reagieren mit der Doppel-



Schema 24. Nitriloxid-Cycloadditionen.

oder Dreifachbindung eines Alken- bzw. Alkinderivats (5.0 Äquivalente) unter Cycloaddition zu 4,5-Dihydroisoxazolen bzw. Isoxazolen. Umsetzungen in offenen Reaktionsgefäß liefern bei 80 °C innerhalb von 3 min die Produkte in sehr hohen Ausbeuten.

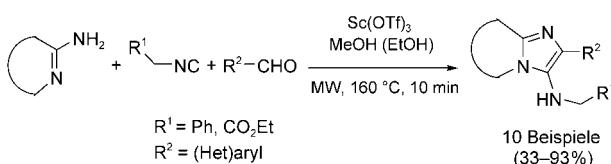
Makrodiolide sind ungewöhnliche heterocyclische Naturstoffe, die sich von Polyketiden ableiten. Die Arbeitsgruppen von Porco und Panek konnten kürzlich nachweisen, dass durch Cyclodimerisierung von chiralen Hydroxyestern stereochemisch wohldefinierte Makrodiolide zugänglich sind (Schema 25).^[152] Ersten Untersuchungen zufolge führte die Mikrowellenbestrahlung einer verdünnten Lösung des Hy-



Schema 25. Makrodiolidsynthese durch Cyclodimerisierung mit einem Distannoan-Katalysator.

droxyesters in Chlorbenzol (0.02 M) im geschlossenen Reaktionsgefäß (200°C, 7 min) in Gegenwart eines Distannoan-Umesterungskatalysators in 60% Ausbeute zum 16-gliedrigen Makrodiolid. Unter konventionellen Rückflussbedingungen im selben Lösungsmittel betrug die Ausbeute 75% (ca. 135°C, 48 h; Hydroxyester-Konzentration 0.01 M).

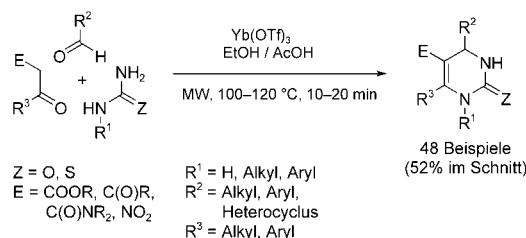
Mehrkomponenten-Reaktionen (multicomponent reactions, MCRs) gewinnen in der Organischen und der Medizinischen Chemie zunehmend an Bedeutung. In Zeiten, in denen Geschwindigkeit, Vielfalt und Effizienz in der Wirkstoff-Forschung gefragt sind, bieten MCR-Strategien erhebliche Vorteile gegenüber konventionellen linearen Synthesen.^[153] Besonders interessant ist die Ugi-Vierkomponenten-Kondensation, bei der ein Amin, ein Aldehyd oder Keton, eine Carbonsäure und ein Isocyanid zu einem α -Acylaminoamid reagieren, da durch Variieren der Ausgangsstoffe ein breites Produktspektrum zugänglich ist.^[154] Die Reaktion von heterocyclischen Amidinen mit Aldehyden und Isocyaniden in Gegenwart von 5 Mol-% Sc(OTf)₃ als Katalysator ist eine Ugi-artige Dreikomponenten-Kondensation (Schema 26), die normalerweise erst nach langen Reaktionszeiten (bis zu 72 h)



Schema 26. Ugi-artige Dreikomponenten-Kondensation.

bei Raumtemperatur die gewünschten anellierten 3-Amino-imidazole ergibt.^[155] Tye et al. konnten zeigen, dass diese Reaktion unter Mikrowellenbedingungen im geschlossenen Reaktionsgefäß erheblich schneller abläuft.^[156] Nach 10 min bei 160°C in Methanol (in einigen Fällen wurde Ethanol verwendet) wurden die Produkte zwar in ähnlichen Ausbeuten erhalten wie unter sonst gleichen Bedingungen bei Raumtemperatur, aber in einem Bruchteil der Zeit!

Eine weitere wichtige MCR ist die Biginelli-Synthese von Dihydropyrimidinen, bei der Aldehyde, CH-acide Carbonylverbindungen und Harnstoffderivate unter Säurekatalyse kondensiert werden (Schema 27).^[157] Unter konventionellen Bedingungen muss diese MCR in einem Lösungsmittel wie Ethanol mehrere Stunden unter Rückfluss auf ca. 80°C



Schema 27. Biginelli-Synthese von Dihydropyrimidinen durch eine Dreikomponenten-Reaktion. Tf=Trifluormethansulfonyl.

erhitzt werden. Anhand der Modellreaktion von Benzaldehyd, Ethylacetacetat und Harnstoff konnten Solvens, Art und Konzentration des Katalysators, Bestrahlungsdauer und Temperatur für die Mikrowellen-unterstützte Kondensation rasch optimiert werden.^[158] Abbildung 3 zeigt das Zeit-Temperatur-Optimierungsprofil für die Biginelli-Standardreakti-

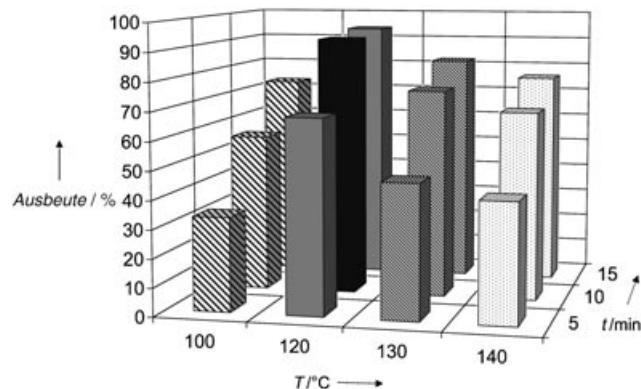


Abbildung 3. Schnelle Optimierung von Reaktionszeit und -temperatur für die Biginelli-Kondensation von Ethylacetacetat, Benzaldehyd und Harnstoff (Schema 27) in AcOH/EtOH (3:1) mit 10 Mol-% Yb(OTf)₃ als Katalysator. Die optimalen Bedingungen (schwarz markiert: 120°C, 10 min) lieferten das Produkt in 92% Ausbeute.

on mit 10 Mol-% Yb(OTf)₃ in Essigsäure/Ethanol (3:1). Die optimale Ausbeute von 92% an Dihydropyrimidin ($R^1=H$, $Z=O$, $R^2=Ph$, $E=CO_2Et$, $R^3=Me$) wurde durch zehnminütiges Erhitzen des Reaktionsgemisches auf 120°C erhalten. Dass eine nur geringfügig höhere Temperatur bei dieser Umsetzung bereits in einer spürbar niedrigeren Ausbeute resultiert,^[159] unterstreicht die Bedeutung der kontrollierten Mikrowellenbestrahlung mit entsprechender Temperatursteuerung.

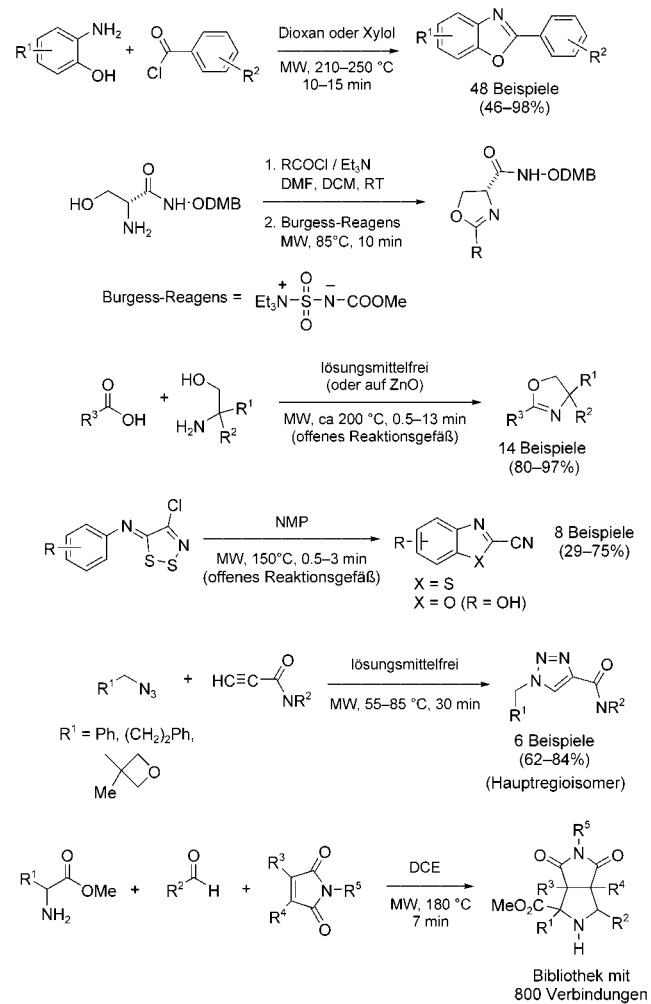
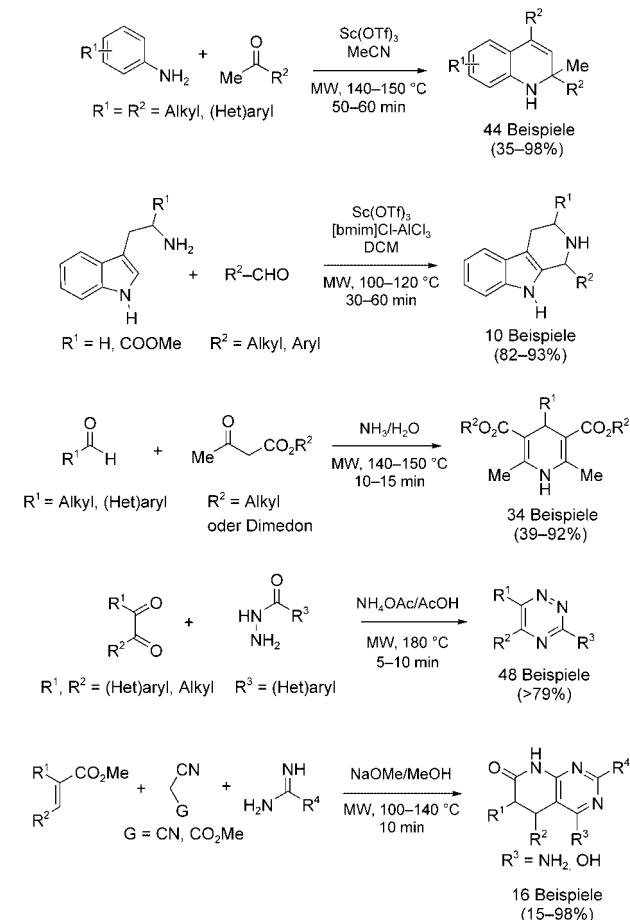
Abbildung 3 veranschaulicht einen wichtigen Vorteil der Schnellsynthese mit Mikrowellen, nämlich die rasche Optimierbarkeit, deren Nutzen bei der Kopplung von Mikrowellenheizern und Automatisierung besonders deutlich wird.^[158] Neuere Arbeiten von Forschern bei Arqule und Pfizer zeigen, wie sich der Gesamtprozess weiter verbessern lässt, wenn das schnelle Prüfen und Einstellen der Reaktionsbedingungen durch Mikrowellenerhitzen mit statistischer Versuchsplanung verknüpft wird.^[160] Diese Methode ist besonders dann vorteilhaft, wenn viele Reaktionsparameter berücksichtigt werden müssen.

Mit den erwähnten Automaten können auch Verbindungsbibliotheken durch automatisierte sequenzielle Synthese mit Mikrowellen hergestellt werden. Unter den optimierten Bedingungen für die Biginelli-Reaktion (Schema 27) wurde aus einem vielseitigen Satz von 17 CH-aciden Carbonylverbindungen, 25 Aldehyden und 8 Harnstoff-/Thioharnstoff-Derivaten eine Dihydropyrimidin-Bibliothek erzeugt. Ein repräsentativer Satz von 48 Derivaten der insgesamt 3400 möglichen Dihydropyrimidine wurde innerhalb von 12 h durch automatisierte Zugabe der Synthesebausteine und

anschließende sequenzielle Mikrowellenbestrahlung der Reaktionsgefäß in einem entsprechend automatisierten Monomode-Reaktor hergestellt.^[158]

Einen konzeptionell anderen Ansatz verfolgten Nüchter und Ondruschka et al., die eine Bibliothek aus 36 Biginelli-Dihydropyrimidinen parallel in einem Mehrgefäßrotor synthetisierten, der im Innenraum eines Multimode-Mikrowellenreaktors platziert war.^[161,162] Da moderne Multimode-Reaktoren mit 96er Titerplatten für Ansätze unter geschlossenen Bedingungen arbeiten können, ermöglicht die Parallelmethode einen erheblich höheren Durchsatz als das automatisierte sequenzielle Verfahren; allerdings können die Reaktionsparameter für die Ansätze nicht individuell reguliert werden. Ein weiterer Nachteil der Parallelmethode ist, dass alle Reaktionsgefäß während der Synthese der Verbindungsbibliothek gleich lang derselben Mikrowellenleistung ausgesetzt sind, sodass spezielle Bedingungen für einzelne Synthesebausteine durch Variieren von Zeit und Temperatur nicht berücksichtigt werden können.

In Schema 28 und 29 sind eine Reihe weiterer heterocyclischer Verbindungen aufgeführt, die durch Mikrowellenunterstützte Cyclo kondensationen oder Cycloadditionen synthetisiert wurden.



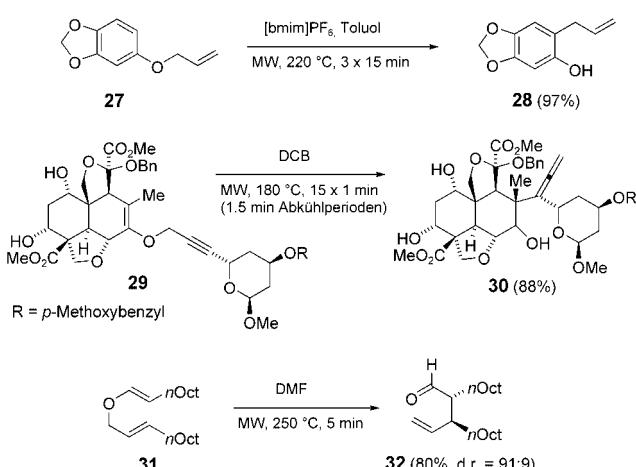
Schema 29. Synthese von Benzoxazolen,^[167] Oxazolidinen^[168,169] und Benzothiazolen,^[170] 1,3-dipolare Cycloaddition zu Triazolen^[171] sowie [3+2]-Cycloadditionen von Azomethin-Yliden und Maleinimiden.^[172] DCE = 1,2-Dichlorethan; DMB = 2,4-Dimethoxybenzyl.

2.8. Verschiedene organische Umsetzungen in Lösung

Da die MAOS zunehmend anerkannt und von immer Wissenschaftlern in Hochschule und Industrie angewandt wird, zeigt es sich, dass prinzipiell alle chemischen Umwandlungen, die erhitzt werden müssen, auch unter Mikrowellenbedingungen durchführbar sind. Der folgende Literaturüberblick über Mikrowellen-unterstützte organisch-chemische Umsetzungen in Lösung beschränkt sich daher auf ausgewählte Beispiele für besonders interessante Reaktionen oder Anwendungen.

2.8.1. Umlagerungen

Ley et al. haben in ihrer Synthese des Naturstoffs Carpanon die Mikrowellen-unterstützte Claisen-Umlagerung des Allylethers **27** beschrieben (Schema 30).^[173] Danach konnte das umgelagerte Produkt **28** durch drei aufeinander folgende Bestrahlungen von je 15 min Dauer bei 220°C in 97% Ausbeute erhalten werden. Als Lösungsmittel wurde mit



Schema 30. Beispiele für Claisen-Umlagerungen. Bn = Benzyl.

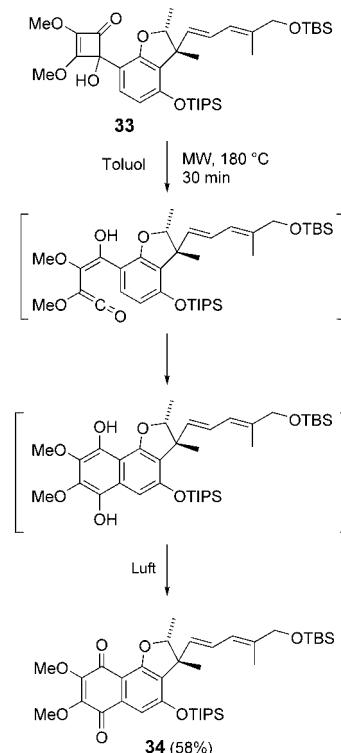
der ionischen Flüssigkeit $[\text{bmim}] \text{PF}_6$ dotiertes Toluol verwendet. Interessanterweise ergab eine Einzelbestrahlung von 45 min bei derselben Temperatur eine etwas niedrigere Ausbeute (86 %).

Die gleiche Gruppe verwendete diese „gepulste“ Mikrowellenbestrahlung auch bei einer weiteren Claisen-Umlagerung, allerdings für ein wesentlich komplexeres Substrat. Durch Erhitzen einer Lösung des Propargylenethers **29** in Dichlorbenzol bei 180°C wurde nach 15 min das gewünschte Allen **30** in 71 % Ausbeute als einziges Diastereomer isoliert; ausgehend von dieser Verbindung wurde anschließend das Gerüst des Triterpenoid-Naturstoffs Azadirachtin aufgebaut.^[174] Die Bestrahlung mit 15 Pulsen von je 1 min Dauer steigerte die Ausbeute auf 88 %. Derzeit gibt es noch keine Erklärung dafür, dass die gepulste Bestrahlung höhere Ausbeuten liefert als die kontinuierliche Bestrahlung. Nordmann und Buchwald haben vor kurzem über die diastereoselektive Claisen-Umlagerung des Allylvinylethers **31** zum Aldehyd **32** berichtet.^[175] Durch Mikrowellenerhitzen auf 250°C in DMF wurde nach 5 min das Produkt in 80 % Ausbeute und mit einem Diastereomerenverhältnis von 91:9 erhalten. Konventionelles Erhitzen auf 120°C führte nach 24 h zu einer etwas höheren Ausbeute und Selektivität (90 %, 94:6).

Bei der Suche nach Synthesemethoden für Analoga der Furachinocin-Antibiotika nutzten Trost et al. eine Mikrowellen-unterstützte Quadratsäure-Vinylketen-Umlagerung, um das Dimethoxynaphthochinon **34**, ein geschütztes Derivat von Furachinocin E, zu synthetisieren (Schema 31).^[176] Da die Reaktion unter konventionellen Bedingungen (Toluol, 110°C) im Gegensatz zu sehr ähnlichen Umlagerungen unvollständig verlief, wurde sie unter Mikrowellenerhitzen bei 180°C durchgeführt. Nach der Oxidation erhielten sie das Naphthochinon **34** in befriedigender Ausbeute (58 %).

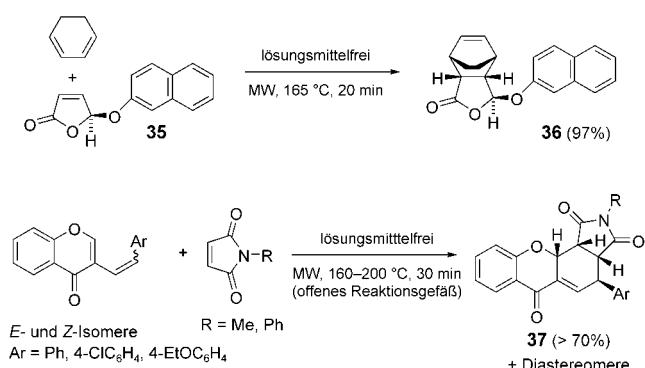
2.8.2. Cycloadditionen

Cycloadditionen gehörten zu den ersten Umsetzungen, die mithilfe der Mikrowellentechnologie untersucht wurden,^[3,7] und in früheren Übersichten und Büchern sind zahlreiche Beispiele zu finden.^[4–16] Da konventionelle Cycloadditionen häufig hohe Temperaturen und lange Reaktions-



Schema 31. Umlagerung eines Quadratsäurederivats in ein Vinylketen, das zum tricyclischen Produkt **34** weiterreagiert.

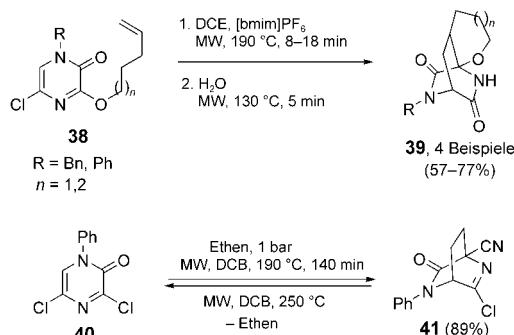
zeiten erfordern, konnten sie unter Mikrowellenbedingungen sehr erfolgreich durchgeführt werden. Schema 32 zeigt zwei neuere Beispiele für Diels-Alder-Cycloadditionen, bei denen



Schema 32. Beispiele für Diels-Alder-Cycloadditionen.

Dien und Dienophil ohne Zugabe eines Lösungsmittels dielektrisch mit Mikrowellen erhitzt wurden. Die von Trost und Crawley beschriebene Bestrahlung von **35** zusammen mit 1,3-Cyclohexadien ergab nach 20 min bei 165°C (oder 60 min bei 150°C) nahezu quantitativ das Cycloaddukt **36**.^[177] Bei dem Verfahren von de la Hoz et al. lieferte die Bestrahlung von 3-(2-Arylethenyl)chromonen mit Maleimiden im offenen Reaktionsgefäß bei $160\text{--}200^\circ\text{C}$ nach 30 min die tetracyclischen Addukte **37** sowie kleinere Mengen der anderen Diastereomere.^[178]

Die Gruppe von Van der Eycken hat inter- und intramolekulare Hetero-Diels-Alder-Cycloadditionen von funktionalisierten *1H*-Pyrazin-2-onen detailliert untersucht (Schema 33).^[54,179,180] Während die intramolekularen Cyclo-



Schema 33. Hetero-Diels-Alder-Cycloadditionen von *1H*-Pyrazin-2-onen.

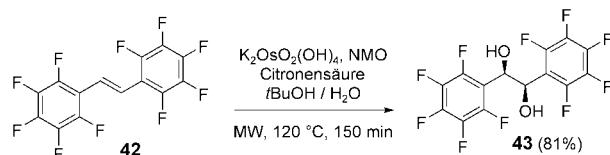
additionen der Alkenyl-funktionalisierten *1H*-Pyrazin-2-one **38** unter konventionellen thermischen Bedingungen (Chlorbenzol, Rückfluss, 132 °C) 1–2 Tage dauerten, waren sie in *[bmim]PF₆*-dotiertem 1,2-Dichlorethan unter Mikrowellenbedingungen bei 190 °C im geschlossenen Reaktionsgefäß innerhalb von 8–18 min beendet.^[54] Die primär gebildeten Imidoylchlorid-Cycloaddukte wurden nicht isoliert, sondern sofort durch Zugabe von wenig Wasser und erneute Mikrowellenbestrahlung hydrolysiert (130 °C, 5 min). So wurden für **39** ähnliche Gesamtausbeuten erzielt wie mit dem konventionellen Verfahren.^[54]

Die intermolekulare Diels-Alder-Cycloaddition zwischen dem Pyrazinon-Heterodien **40** und Ethen führte zum bicyclischen Addukt **41** (Schema 33).^[54] Unter konventionellen Bedingungen müssen derartige Cycloadditionen im Autoklaven mit einem Anfangsdruck von 25 bar Ethen 12 Stunden auf 110 °C erhitzt werden. Dagegen war die Diels-Alder-Addition des Pyrazinons **40** in einem zuvor mit Ethen gespülten geschlossenen Reaktionsgefäß nach 140 min Mikrowellenbestrahlung bei 190 °C beendet. Durch Temperaturerhöhung ließ sich diese Reaktionsgeschwindigkeit nicht mehr steigern, denn oberhalb 200 °C gewann die mit der Cycloaddition **40**–**41** konkurrierende Retro-Diels-Alder-Fragmentierung an Bedeutung (Schema 33).^[54] Mit einem Mikrowellenreaktor, bei dem sich im Reaktionsgefäß ein Anfangsdruck von 10 bar Ethen herstellen lässt, war die Diels-Alder-Addition **40**–**41** bei 220 °C noch wesentlich effizienter und dauerte nur 10 min.^[179]

2.8.3. Oxidationen

Die osmiumkatalysierte Dihydroxylierung von Alkenen, die mit der Addition von Osmiumtetroxid an die Doppelbindung beginnt und ein vicinales Diol liefert, zählt zu den selektivsten und zuverlässigsten organischen Reaktionen. Sharpless und Fokin et al. entdeckten, dass elektronenarme Alkene erheblich effizienter in die zugehörigen Diole überführt werden können, wenn der pH-Wert des Reaktionsmediums im sauren Bereich gehalten wird.^[181] Als in dieser

Hinsicht besonders nützliches Additiv hat sich Citronensäure (2.0 Äquivalente) erwiesen, sodass in Kombination mit 4-Methylmorpholin-N-oxid (NMO) als Reoxidans für Os^{VI} und K₂OsO₄(OH)₄ (0.2 Mol-%) als stabilem, nichtflüchtigem Ersatz für OsO₄ viele Alkene bei Raumtemperatur in die entsprechenden Diole überführt werden können. Einige Substrate müssen bei 120 °C unter Mikrowellenbestrahlung umgesetzt werden: So wird beispielsweise bei der Reaktion des äußerst elektronenarmen Alkens **42** das Diol **43** in 81 % Ausbeute isoliert (Schema 34).^[181]



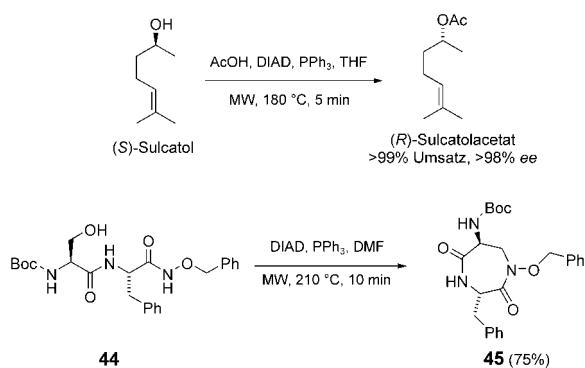
Schema 34. Osmiumkatalysierte Dihydroxylierung von elektronenarmen Alkenen.

Eine andere, industriell wichtige Oxidation ist die Umsetzung von Cyclohexen zu Adipinsäure. Nach der Noyori-Methode wird Cyclohexen mit Wasserstoffperoxid, katalytischen Mengen Wolframat und einem Phasentransferkatalysator glatt zu Adipinsäure oxidiert. Ondruschka et al. konnten zeigen, dass ein modifiziertes Verfahren ohne Lösungsmittel unter Mikrowellenbestrahlung das gewünschte Produkt mit ähnlicher Ausbeute, aber in wesentlich kürzerer Zeit liefert.^[182] Vor kurzem wurden auch rhodium- und rutheniumkatalysierte Wasserstofftransfer-Oxidationen von primären und sekundären Alkoholen beschrieben.^[183]

2.8.4. Mitsunobu-Reaktionen

Die Mitsunobu-Reaktion ist eine stereochemische Umwandlung, mit der sich die Konfiguration chiraler sekundärer Alkohole effizient umkehren lässt; im Allgemeinen verläuft die Reaktion glatt nach einem S_N2-Mechanismus („Mitsunobu-Inversion“). Da Mitsunobu-Reaktionen normalerweise bei Raumtemperatur oder darunter stattfinden, erschien die Durchführung dieser Umsetzungen bei hohen Temperaturen unter Mikrowellenbedingungen kaum erfolgversprechend. Im Zusammenhang mit einer enantiokonvergenten Synthese der Aggregationspheromone (*R*- und (*S*)-Sulcatol wurde 2001 aber bewiesen, dass Mitsunobu-Reaktionen auch bei hohen Temperaturen gelingen können (Schema 35).^[184] Während sich das konventionelle Mitsunobu-Verfahren bei Raumtemperatur in diesem Fall als äußerst träge erwies, wurde (*S*)-Sulcatol im Wesentlichen mit den für Mitsunobu-Reaktionen üblichen Reagentien (1.9 Äquivalente DIAD, 2.3 Äquivalente PPh₃) durch Mikrowellenbestrahlung im geschlossenen Reaktionsgefäß bei 180 °C innerhalb von 5 min vollständig in das *R*-Acetat überführt (S_N2-Inversion). Trotz der hohen Reaktionstemperaturen wurden dabei keine Nebenprodukte nachgewiesen: Die Enantiomerenreinheit von (*R*)-Sulcatolacetat betrug >98 % ee.

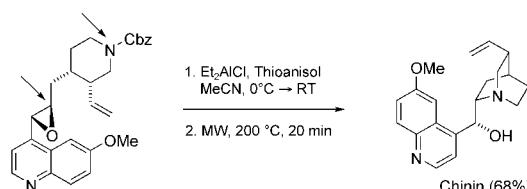
Die Gruppe von Taddei entdeckte kürzlich mit der Herstellung konformativ gespannter Peptidmimetika auf



Schema 35. Mitsunobu-Reaktionen. DIAD = Diisopropylazodicarboxylat.

der Basis des 1,4-Diazepan-2,5-dion-Gerüsts eine Anwendung dieser recht ungewöhnlichen Mitsunobu-Reaktion bei hohen Temperaturen.^[185] Durch Cyclisieren des Dipeptidhydroxyhydroxamats **44** mit DIAD/PPh₃ unter Mikrowellenbedingungen (210 °C, 10 min) wurde das 1,4-Diazepan-2,5-dion **45** in 75% Ausbeute isoliert. Die Reaktion unter Standardbedingungen (RT, DMF, 12 h) lieferte nur 46% der gewünschten Verbindung.

Eine andere Mikrowellen-vermittelte intramolekulare S_N2-Reaktion gehört zu den Schlüsselschritten einer kürzlich von Jacobsen et al. beschriebenen katalytischen asymmetrischen Synthese des Cinchona-Alkaloids Chinin.^[186] Die Strategie zum Aufbau des schwierigen Chinuclidin-Gerüsts im Naturstoff beruht auf einer intramolekularen S_N2-Reaktion/Epoxidöffnung (Schema 36). Nach Abspalten der Benzyloxy-

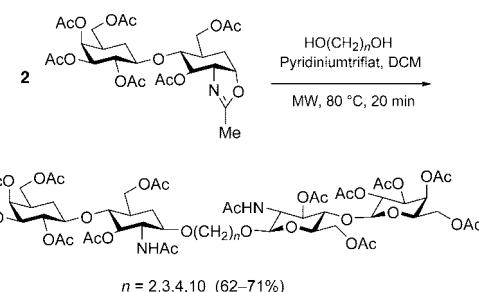


Schema 36. Intramolekulare S_N2-Reaktion in der Totalsynthese von Chinin.

carbonyl(Cbz)-Schutzgruppe mit Et₂AlCl/Thioanisol lieferte 20-minütiges Mikrowellenerhitzen der Acetonitrillösung auf 200 °C im letzten Schritt der 16-stufigen Totalsynthese den Naturstoff in 68% Ausbeute.

2.8.5. Glycosylierungen

Glycosylierungen mit Oxazolin-Donoren verlaufen normalerweise wegen der geringen Reaktivität der Donoren recht langsam. Oscarson et al. haben über Alkylbrücken verknüpfte N-Acetylglucosamin-Dimere durch Mikrowellen-unterstützte Glycosylierungen mit Oxazolin-Donoren in Gegenwart von Pyridiniumtriflat als Promotor hergestellt (Schema 37).^[187] Mit je 2.2 Äquivalenten Oxazolin-Donor und Pyridiniumtriflat gelang in Dichlormethan die schnelle

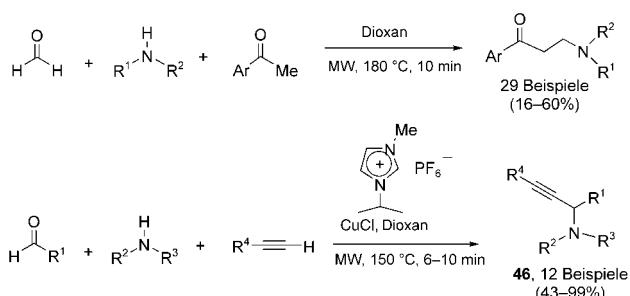


Schema 37. Mikrowellen-unterstützte Glycosylierungen.

und effiziente Kupplung mit vier verschiedenen Diolen. Nach 20 min Mikrowellenbestrahlung bei 80 °C wurden die Dimere in moderaten bis hohen Ausbeuten erhalten, die um 12–15 % über denjenigen des konventionellen Verfahrens lagen. Ähnliche Saccharidkupplungen mit *n*-Pentenylglycosyl-Donoren und N-Iodsuccinimid (NIS) als Promotor in Acetonitril haben Fraser-Reid et al. beschrieben.^[31] In der Kohlenhydratchemie sind ferner mehrere Mikrowellen-unterstützte Schnellverfahren zur Bindung und Abspaltung von Schutzgruppen etabliert.^[188]

2.8.6. Mehrkomponenten-Reaktionen

Die Mannich-Reaktion ist seit Beginn des 20. Jahrhunderts bekannt und seither eine der wichtigsten Herstellungsmethoden für β-Aminoketone. Die Reaktion ist sehr leistungsfähig, sie hat aber einige Nachteile wie drastische Bedingungen, lange Reaktionszeiten und manchmal niedrige Ausbeuten. Luthman et al. haben Mikrowellen-unterstützte Mannich-Reaktionen mit Paraformaldehyd als Formaldehydquelle, dem Hydrochlorid eines sekundären Amins und einem substituierten Acetophenon beschrieben (Schema 38).^[189] Unter optimierten Bedingungen entstehen aus äquimolaren Mengen der Reaktanten in Dioxan unter Mikrowellenbestrahlung (180 °C, 8–10 min) die gewünschten β-Aminoketone in befriedigenden bis guten Ausbeuten. Einige dieser Umsetzungen wurden nicht nur im 2-mmol-Maßstab im Monomode-Reaktor durchgeführt, sondern auf den 40-mmol-Maßstab in einem Multimode-Gerät übertragen. Wie für andere in diesem Aufsatz besprochene Umsetzungen (Schema 1) konnte der Maßstab aller untersuchten Mikrowellen-unterstützten Mannich-Reaktionen direkt ver-



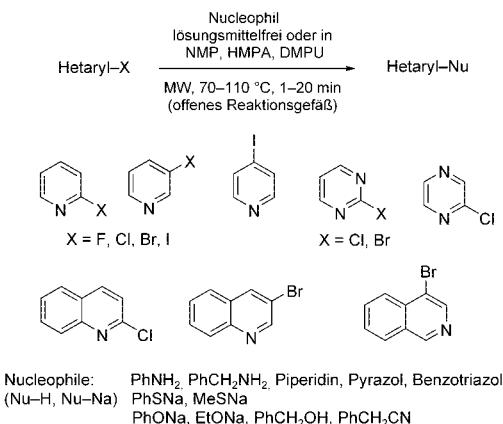
Schema 38. Beispiele für Mannich-Kondensationen und verwandte Reaktionen.

größert werden: Die Ausbeuten in den 2-mmol- und in den 40-mmol-Ansätzen waren nahezu identisch, ohne dass die Reaktionsbedingungen erneut optimiert werden mussten.^[189]

Die Gruppe von Leadbeater hat über eine Variante der Mannich-Reaktion berichtet, bei der sie einen Aldehyd (1.5 Äquivalente) mit einem sekundären Amin und einem durch CuCl (10 Mol-%) aktivierten Alkin mit terminaler Dreifachbindung kondensierten (Schema 38).^[58] Zu optimalen Ausbeuten an den Propargylaminen **46** führte die Mikrowellenbestrahlung (150 °C, 6–10 min) einer Lösung der drei Synthesebausteine und des Katalysators in Dioxan, das mit einer ionischen Flüssigkeit dotiert war. Schnelle Mikrowellenverfahren existieren auch für die Petasis-Mehrkomponenten-Reaktion (Boronsäure-Mannich-Reaktion)^[190] und für die Kindler-Thioamidsynthese (die Kondensation eines Aldehyds mit einem Amin und Schwefel).^[191]

2.8.7. Nucleophile aromatische Substitutionen

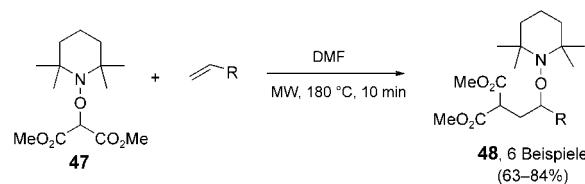
Außer durch die palladiumkatalysierte Buchwald-Hartwig-Reaktion und die verwandten kupferkatalysierten Methoden können C(Aryl)-N-, C(Aryl)-O- und C(Aryl)-S-Bindungen (Abschnitt 2.3) auch durch nucleophile aromatische Substitutionen gebildet werden. Ein mit einer Abgangsgruppe substituiertes Benzolderivat kann beispielsweise mit einem Amin umgesetzt werden. Allerdings gelingt dies normalerweise nur dann, wenn das Benzolderivat eine elektronenziehende Gruppe trägt. Solche nucleophilen aromatischen Substitutionen erfordern bekanntermaßen oft hohe Temperaturen und lange Reaktionszeiten. In einer Reihe von Arbeiten wurden effiziente nucleophile aromatische Substitutionen an halogensubstituierten Arenen^[192, 193] und Heteroarenen durch Mikrowellenerhitzen beschrieben.^[72, 73, 194–196] In Schema 39 sind einige dieser Heteroarene und Nucleophile sowie die von Cherng für Mikrowellen-unterstützte nucleophile Substitutionen entwickelten Reaktionsbedingungen zusammengestellt.^[194–196] Im Allgemeinen liefern die Verfahren mit Mikrowellenbestrahlung bei wesentlich kürzeren Reaktionszeiten deutlich höhere Ausbeuten der gewünschten Produkte.



Schema 39. Nucleophile aromatische Substitutionen mit halogensubstituierten N-Heterocyclen. DMPU = *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff; HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriamid.

2.8.8. Radikalische Reaktionen

Es gibt in der Literatur nur wenige Beispiele für radikalische Reaktionen unter kontrollierten Mikrowellenbedingungen.^[197] Wetter und Studer haben radikalische Carboaminoxylierungen von nichtaktivierten Alkenen und schwierige radikalische Cyclisierungen beschrieben (Schema 40).^[198]



Schema 40. Radikalische Carboxaminierungen mit Malonylradikalen.

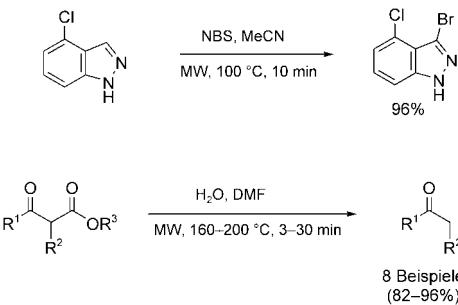
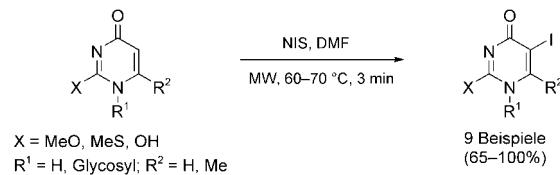
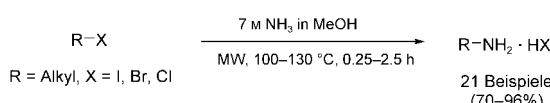
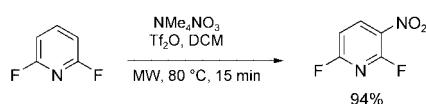
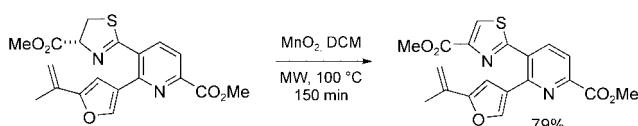
Durch reversible thermische Homolyse des Alkoxyamins **47** entstehen das stabile Radikal 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyl-1-ol (TEMPO) und ein stabilisiertes Malonylradikal, das anschließend mit einem Alken zum Carboaminoxylierungsprodukt **48** reagiert. Unter konventionellen Bedingungen (DMF, geschlossenes Reaktionsgefäß, 135 °C) dauerten diese radikalischen Additionen bis zu drei Tage, während die gleichen Umsetzungen nach 10 min Mikrowellenerhitzen bei 180 °C im geschlossenen Reaktionsgefäß beendet waren; bis auf eine Ausnahme erhielt man so zudem höhere Ausbeuten.

Weitere Beispiele für Mikrowellen-unterstützte organische Reaktionen sind in den Schemata 41 und 42 zusammengestellt.

2.9. Kombinatorische Synthesen und Hochdurchsatzverfahren

2.9.1. Organische Festphasensynthese

Die organische Festphasensynthese (solid-phase organic synthesis, SPOS) hat gegenüber den klassischen Verfahren in Lösung viele Vorteile. Um Reaktionen zu beschleunigen und einen möglichst vollständigen Umsatz zu erreichen, können die Reagenzien in großem Überschuss eingesetzt werden, da sie durch Filtrieren und anschließendes Waschen des festen Trägers leicht entfernt werden. Außerdem lässt sich die SPOS leicht automatisieren und in „Split-und-Mix“-Strategien zur Synthese großer kombinatorischer Substanzbibliotheken nutzen.^[208] Allerdings hat die SPOS als Heterogenreaktion auch einige Nachteile. Dazu zählen eine nichtlineare Kinetik, Solvationsprobleme, lange Reaktionszeiten und demzufolge eine Zersetzung des polymeren Trägers. Die Mikrowellen-unterstützte Synthese kann einige dieser Probleme lösen und ist daher besonders für die Hochdurchsatzsynthese interessant. Als polymere Träger für die Mikrowellen-unterstützte SPOS dienen am häufigsten vernetzte makroporöse oder mikroporöse Polystyrol(PS)-Harze. Entgegen der allgemeinen Ansicht, wonach Polystyrolharze nur bei Temperaturen unter 130 °C eingesetzt werden können, wurde vor kurzem nachgewiesen, dass diese Harze in der Mikrowellen-unterstützten SPOS und bei der Verwendung in trägegebundenen Reagenzien und Katalysatoren (siehe Abschnitt 2.9.4) sogar

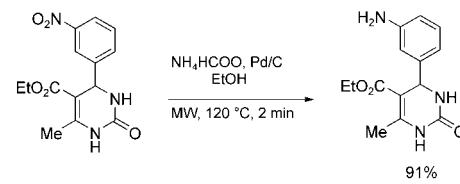
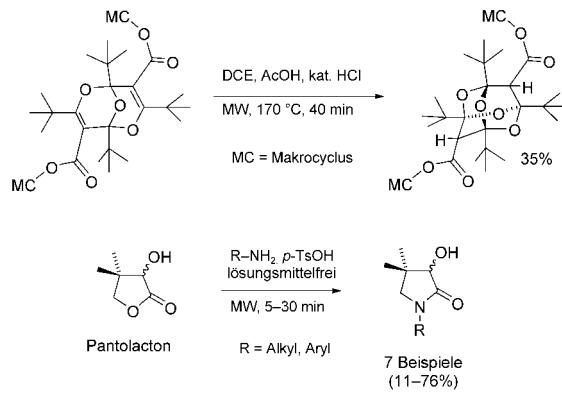
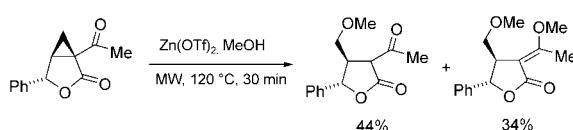
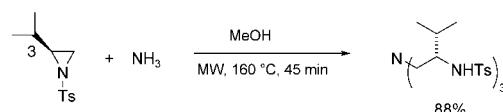


Schema 41. Oxidation von Thiazolidinen,^[199] elektrophile Nitrierung,^[200] Aminierung,^[201] Iodierung,^[87] Bromierung^[73] und Desalkoxycarbonylierung.^[202] NBS = *N*-Bromsuccinimid.

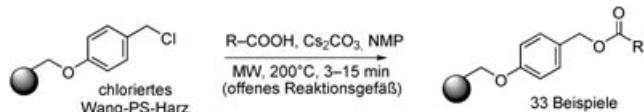
einer Mikrowellenbestrahlung mit Temperaturen über 200 °C kurzzeitig standhalten.

In frühen Beispielen für die SPOS unter kontrollierten Bedingungen^[12] wurden Mikrowellen oft nur dazu verwendet, eine Substanz mit dem Harz zu verknüpfen oder sie abzuspalten. 2001 zeigte eine Studie, dass aromatische Carbonsäuren mit dem Caesiumcarbonat-Verfahren durch Mikrowellenerhitzen auf hohe Temperaturen (200 °C) effizient an chlormethylierte Merrifield- oder Wang-Polystyrolharze gebunden werden können (Schema 43).^[203] Mit der Mikrowellen-unterstützten Methode wurden deutlich schneller höhere Beladungen erzielt als nach dem konventionellen thermischen Verfahren. Die Reaktionszeiten verringerten sich von 12–48 h bei konventionellem Erhitzen (80 °C) auf 3–15 min beim Mikrowellenerhitzen (200 °C) in NMP in offenen Glasgefäßen. Ein Vergleich der Reaktionskinetik der thermischen Kupplung von Benzoesäure an das chlorierte Wang-Harz bei 80 °C mit der Mikrowellen-unterstützten Verknüpfung bei derselben Temperatur ergab keinen Hinweis auf etwaige Mikrowelleneffekte.

Die Peptidsynthese war von jeher ein Eckpfeiler der organischen Festphasensynthese, und schon 1992 wurden

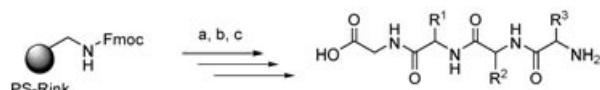


Schema 42. Aziridin-^[203] und Cyclopropan-Ringöffnung,^[204] doppelte Michael-Addition,^[205] Lactambildung^[206] und Reduktion einer Nitrogruppe durch katalytische Transferhydrogenierung.^[207] Ts = Toluolsulfonyl.



Schema 43. Verknüpfung aromatischer Carbonsäuren mit einem chlorierten Wang-Polystyrolharz.

Versuche unternommen, das zeitaufwändige Verfahren durch Mikrowellenerhitzen zu beschleunigen.^[210] Erdélyi und Gogoll verwendeten die kontrollierte Mikrowellenbestrahlung bei der Synthese eines kleinen Tripeptids aus drei der am stärksten gehinderten natürlichen Aminosäuren (Thr, Val, Ile; Schema 44).^[211]



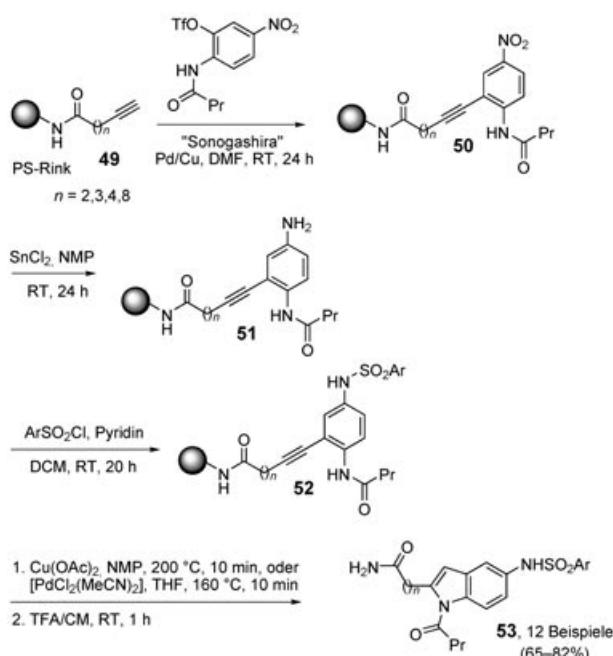
Schema 44. Synthese eines Tripeptids: a) Entschützen mit Piperidin bei RT; b) Kupplungsreagens, Fmoc-geschützte Aminosäure, *i*Pr2NEt, DMF, MW, 110 °C, 20 min; c) TFA, RT, 2 h. Fmoc = 9-Fluorenylmethoxy carbonyl, TFA = Trifluoressigsäure.

Die Synthese dieser schwierigen Peptidsequenz an einem Standard-Rink-Polystyrolharz wurde mit einer Reihe üblicher Kupplungsreagentien untersucht. Unter Mikrowellenbedingungen war die Kupplung der aktivierten Aminosäuren nach 1.5–20 min beendet, ohne dass wie bei konventionellen Vorschriften doppelte oder dreifache Kupplungsschritte erforderlich waren. Mit den meisten der verwendeten Kupplungsreagentien waren die Verknüpfungen bis 110°C effizienter; am wirksamsten war HATU (*O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat), das bei 110°C eine vollständige Kupplung in 1.5 min ermöglichte. Oberhalb dieser Temperatur zeigte eine Farbänderung der Reaktionsgemische die Zersetzung der Reagentien an, ein Abbau des festen Trägers trat aber nicht auf. LC-MS- und ¹H-NMR-Spektren sprachen zudem dafür, dass die hohe Temperatur trotz der Gegenwart der Base Diisopropylethylamin nicht zu Racemisierung geführt hatte.

Darüber hinaus wurde eine Reihe ähnlicher Peptidverknüpfungen unter optimierten Mikrowellenbedingungen beschrieben.^[212] Mittlerweile ist sogar ein spezieller Reaktor für die Mikrowellen-unterstützte Festphasensynthese von Peptiden kommerziell erhältlich.^[36]

Viele übergangsmetallkatalysierte Umsetzungen wurden als Mikrowellen-unterstützte Verfahren nicht nur in Lösung (siehe Abschnitte 2.2 und 2.3), sondern auch an der Festphase erfolgreich durchgeführt: Suzuki-,^[213] Stille-^[213] und Sonogashira-Kupplungen,^[214] Negishi-Reaktionen,^[92] Mo-katalysierte allylische Alkylierungen,^[117] Aminocarbonylierungen,^[110] Cyanierungen,^[215] Trifluormethansulfonierungen,^[82] Buchwald-Hartwig-Aminierungen^[216] und Cu-katalysierte C-N-Arylierungen vom Ullmann-Typ.^[217]

Mit Cu^{II}- oder Pd^{II}-vermittelten Cyclisierungen von 2-Alkinylaniliden zu Indolen haben Dai et al. ein interessantes Beispiel für eine übergangsmetallvermittelte Mikrowellen-

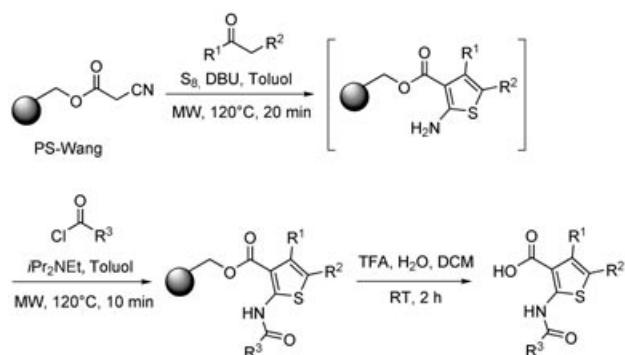


Schema 45. Pd- oder Cu-vermittelter Ringschluss von trägergebundenen 2-Alkinylaniliden zu Indolen.

unterstützte SPOS untersucht (Schema 45).^[218] Die Alkinylanilid-Vorstufen **52** wurden nach SPOS-Standardmethoden an einem Rink-Harz aufgebaut. Unter konventionellen thermischen Bedingungen (80°C, 4–5 h) verlief der Cyclisierungsschritt **52**→**53** äußerst langsam und unvollständig. Dagegen lieferte dielektrisches Erhitzen mit Mikrowellen bei 160°C in THF in Gegenwart von 20 Mol-% [PdCl₂(MeCN)₂] nach 10 min das Indol **53** (Ar=p-CF₃C₆H₄, n=8) nach der Abspaltung vom Träger in 75% Ausbeute und 94% Reinheit. Alternativ konnten die gewünschten Indole in ähnlichen Ausbeuten und Reinheiten auch durch das analoge Cu^{II}-vermittelte Verfahren (1 Äquivalent Cu(OAc)₂, NMP, 200°C, 10 min) erhalten werden. Die Autoren merkten in ihrer Arbeit ausdrücklich an, dass selbst bei 200°C keine Zersetzung des Trägerharzes auftrat.

Eine ähnliche Indolsynthese an einem Rink-Harz von Berteina-Raboin et al. beruht auf der Pd-katalysierten Cyclisierung von Propargylaminen zu Iodanilinen.^[219] In diesem Fall erfolgten alle drei Syntheseschritte mit dem Mikrowellenverfahren im offenen Reaktionsgefäß (<15 min, <140°C), das Produkt wurde anschließend bei Raumtemperatur vom Träger abgespalten. Dieses Verfahren ergab in wesentlich kürzeren Reaktionszeiten höhere Ausbeuten als die Reaktionsführung mit konventionellem Erhitzen.

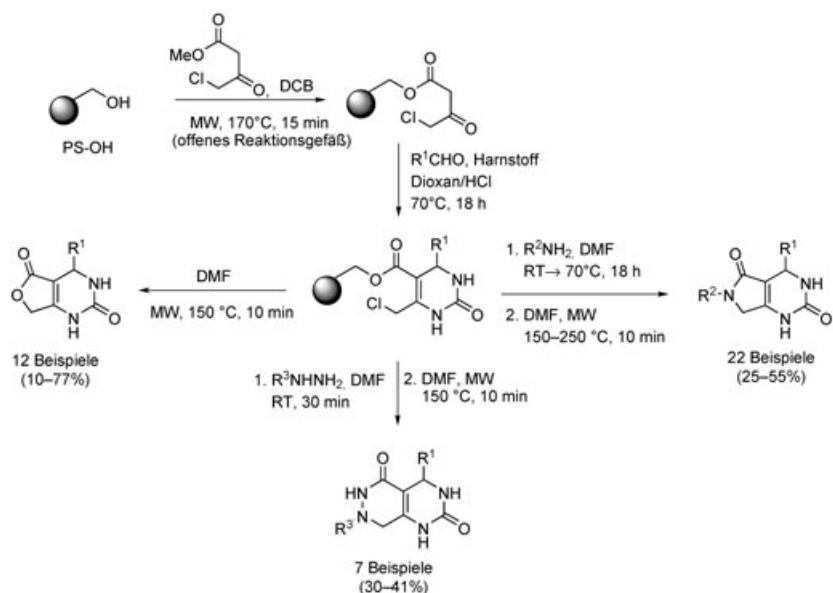
Die Gewald-Synthese von 2-Amino-3-acylthiophenen ist eine interessante Mehrkomponenten-Reaktion. Früheren Berichten zufolge ist die klassische Gewald-Synthese durch konventionelles Erhitzen mit langen Reaktionszeiten und einer mühsamen Reinigung der Produkte verbunden. Angeichts dieser Probleme untersuchte eine Forschergruppe bei Morphochem eine Mikrowellen-unterstützte Eintopfvariante dieser Reaktion mit einem käuflichen cyanoacetylierten Wang-Harz als festem Träger (Schema 46).^[220] Die zweistufige



Schema 46. Gewald-Synthese von 2-Acylaminothiophenen durch eine Dreikomponenten-Reaktion.

ge Gesamtreaktion einschließlich der Acylierung der primär gebildeten 2-Aminothiophene konnte in weniger als einer Stunde durchgeführt werden. Diese effiziente Synthese von 2-Acylaminothiophenen erfordert keine Filtration zwischen den beiden Reaktionsschritten. Verschiedene Aldehyde, Ketone und Acylierungsreagentien lieferten die gewünschten Produkte in hohen Ausbeuten (81–99 %) und mit generell guten Reinheiten.

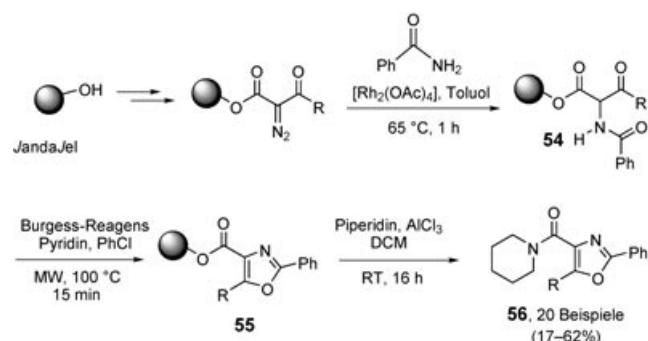
Pérez et al. nutzten für eine mehrstufige Festphasensynthese bicyclischer Pyrimidinderivate die Biginelli-Mehrkomponentenreaktion in Verbindung mit multidirektionalen cyclisierenden Abspaltungsreaktionen (Schema 47).^[221] Das benötigte 4-Chloracetacet-Harz wurde durch Mikrowellenunterstützte Acetoacetylierung des entsprechenden Hydroxymethyl-Polystyrolträgers erhalten. Analog zu einer früheren Arbeit derselben Arbeitsgruppe^[222] erfolgte diese Umsetzung am besten in 1,2-Dichlorbenzol (170°C) im offenen Reaktionsgefäß, um das entstehende Methanol aus dem Gleichgewicht zu entfernen (vergleiche Schema 20). Das so erhaltene Harz wurde anschließend mit Harnstoff und verschiedenen Aldehyden in einer säurekatalysierten Biginelli-Mehrkomponentenreaktion (Dioxan, 70°C) zu den entsprechenden trägerbundenen Dihydropyrimidinonen umge-



Schema 47. Synthese verschiedener bicyclischer Dihydropyrimidinone durch cyclisierende Abspaltung.

setzt. Durch cyclisierende Abspaltung vom Träger in DMF bei 150°C wurden die Euro[3,4-*d*]pyrimidin-2,5-dione erhalten. Die gleichen trägerbundenen Pyrimidinderivate dienten auch als Vorstufen für Pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidin-2,5-dione: Dabei wurde zunächst das Chloratom durch Umsetzung mit einer Reihe repräsentativer primärer Amine substituiert, bevor die cyclisierende Abspaltung vom Träger bei Temperaturen zwischen 150 und 250°C die Pyrrolopyrimidin-2,5-dione in hoher Reinheit lieferte. Analog wurden Pyrimido[4,5-*d*]pyridazin-2,5-dione synthetisiert, indem für die nucleophile Substitution vor der cyclisierenden Abspaltung Hydrazine eingesetzt wurden. Weitere Mikrowellenunterstützte cyclisierende Abspaltungsmethoden sind beschrieben worden.^[223,224]

Neben den üblichen vernetzten Polystyrolharzen wurden auch andere Träger in der Mikrowellenunterstützten SPOS eingesetzt. Dazu gehören Tentagel-Harze,^[117,213,214,225] Cellulosemembranen (SPOT-Synthese),^[226,227] Cellulosekügelchen^[228] und Glasoberflächen.^[229] Janda et al. haben Janda/Jel



Schema 48. Oxazolsynthese durch Cyclisierung von α-Acylamino-β-ke-toestern.

als Träger bei der Festphasensynthese von Oxazolen eingeführt (Schema 48).^[230] Dabei ergab die Umsetzung der trägerbundenen α-Acylamino-β-ke-toester **54** mit dem Burgess-Reagens die Oxazole **55**, die anschließend durch eine diversifizierende Amidierung vom Trägerharz abgespalten wurden. Mithilfe von dielektrischem Erhitzen mit Mikrowellen und IR-spektroskopischer Charakterisierung der harzgebundenen Produkte wurden die Bedingungen für den entscheidenden Cyclisierungsschritt **54** → **55** optimiert. Dabei erwies sich die Verwendung von 3.0 Äquivalenten Burgess-Reagens und 20 Äquivalenten Pyridin in Chlorbenzol als optimal (100°C, 15 min). Interessanterweise gelang der abschließende Schritt in der Herstellung der Substanzbibliothek durch vierständiges konventionelles Erhitzen bei 80°C mit ähnlich hohem Umsatz wie durch 15-minütiges Bestrahlen mit Mikrowellen.

Das Potenzial der Mikrowellenunterstützten SPOS konnte unter anderem deshalb nicht vollständig ausgeschöpft werden, weil eine geeignete Technologie fehlt, die das Mikrowellenerhitzen im geschlossenen Reaktionsgefäß mit der Bodenfiltration oder ähnlichen Methoden kombiniert.^[231]

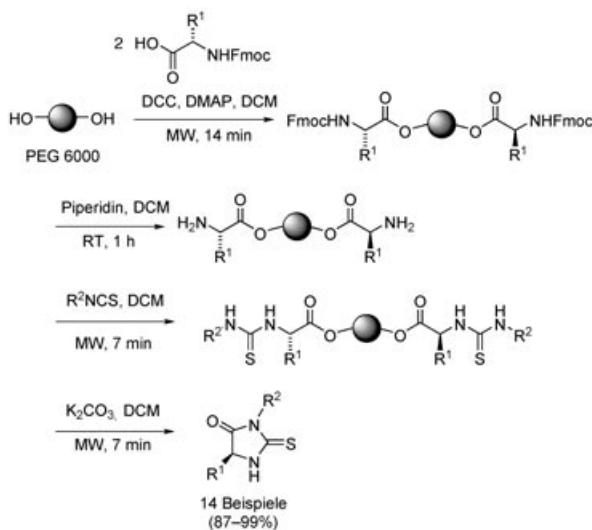
Daher ist es bislang nicht möglich, das Entfernen von Reagentienüberschüssen und Lösungsmitteln sowie die notwendigen Reinigungsschritte zu automatisieren. Weitere Beispiele für die SPOS unter kontrolliertem Mikrowellenerhitzen sind Lit. [232] zu entnehmen.

2.9.2. Flüssigphasensynthesen an löslichen Polymerträgern

Neben der organischen Festphasensynthese (SPOS) an unlöslichen polymeren Trägern, haben sich Umsetzungen an löslichen Polymermatrices als nützliche Alternative erwiesen.^[233] (Diese Methode wird manchmal auch als „organische Flüssigphasensynthese“ bezeichnet.) Probleme im Zusammenhang mit der heterogenen Reaktionsführung und der spektroskopischen Charakterisierung am Harz bei der SPOS führten zur Entwicklung von löslichen Polymeren als alternativen Matrices zur Herstellung von kombinatorischen Substanzbibliotheken. Syntheseverfahren mit löslichen Polymeren verbinden die Vorteile von Synthesen in Lösung (hohe Reaktivität, keine Diffusionsphänomene, einfache Analyse)

mit denen von Festphasenmethoden (Verwendung der Reagenzien im Überschuss, einfache Isolierung und Reinigung der Produkte). Die funktionalisierte Matrix wird durch Lösungsmittel- oder Hitzefüllung, Membranfiltration oder Größenausschlusschromatographie abgetrennt.^[233]

Seit 1999 gelang eine Reihe von Mikrowellen-unterstützten Umwandlungen an löslichen Polymeren wie Polyethylen-glycol (PEG),^[234] und erst kürzlich nutzten Sun et al. dafür kontrollierte Mikrowellenbedingungen im offenen Reaktionsgefäß.^[235,236] Bei der in Schema 49 gezeigten Umsetzung



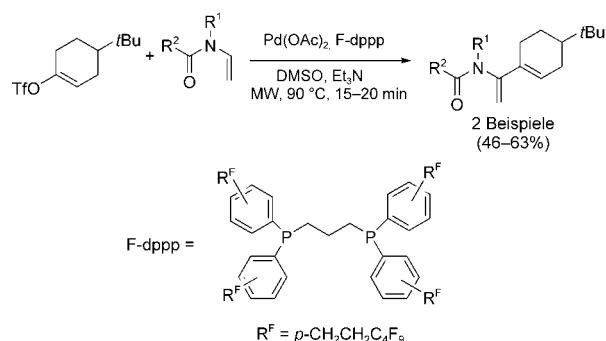
Schema 49. Synthese von Thiohydantoinen am PEG-Träger. Alle Mikrowellen-unterstützten Schritte wurden in offenen Reaktionsgefäßchen ausgeführt.

wurde Polyethylen-glycol der Molekülmasse 6000 (PEG 6000) als Träger für die Synthese einer kleinen Thiohydantoin-Bibliothek verwendet.^[235] Im ersten Schritt wurden die Fmoc-geschützten Aminosäuren (3.0 Äquivalente) durch Standard-Peptidkupplung mit klassischer DCC/DMAP-Aktivierung an den Träger gebunden. Die Kupplung in Dichlormethan (DCM) durch Mikrowellenbestrahlung im offenen Reaktionsgefäß unter Rückfluss dauerte 14 min. Nach Abspaltung der Schutzgruppe mit 10 % Piperidin in DCM bei Raumtemperatur wurden verschiedene Isothiocyanate (3.0 Äquivalente) durch Erhitzen unter Rückfluss in DCM eingeführt (7 min). Die kombinierte Cyclisierung/Abspaltung unter schwach basischen Bedingungen lieferte binnen 7 min die gewünschten Thiohydantoinen in hoher Gesamtausbeute und Reinheit. Zwar wurden über „Rückflussbedingungen“ hinaus keine weiteren Angaben zu den Reaktionstemperaturen gemacht, die Autoren merkten aber an, dass Kontrollversuche unter konventionellen Rückflussbedingungen deutlich längere Reaktionszeiten erforderten, was für einen spezifischen Mikrowellen-Effekt spricht (namentlich für einen Überhitzungseffekt bei Atmosphärendruck).

2.9.3. Fluorophasen-Reaktionen

Fluoromarkierte Substrate, Reagenzien, Katalysatoren und Abfangreagenzien werden in der organischen Synthese immer

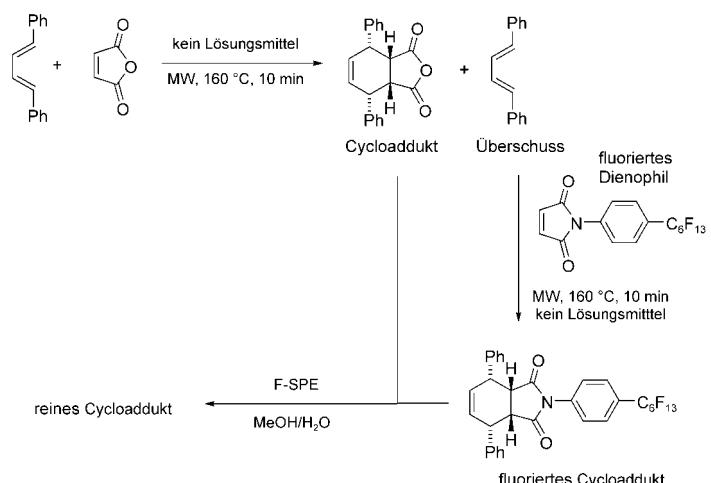
häufiger verwendet, besonders seit Schnellreinigungsverfahren wie die Extraktion mit einer fluorierten Festphase (fluorous solid-phase extraction, F-SPE) zur Verfügung stehen.^[237] Der erste Bericht über Synthesen mit Fluorderivaten unter Mikrowellenbedingungen stammt aus dem Jahr 1997 und behandelt Stille-Kupplungen mit fluorierten Zinnreagenzien.^[238] Zwei Jahre später folgten Beispiele für durch fluorierte Zinnhydride initiierte Radikalreaktionen,^[197] und vor kurzem wurden sehr effiziente Pd-katalysierte Kreuzkupplungen von Perfluoralkylsulfonaten mit Thiolen^[239] und die Verwendung von fluoromarkierten zweizähnigen Liganden in Mikrowellen-unterstützten Heck-Reaktionen von Vinyltriflaten mit Enamiden beschrieben (Schema 50).^[240] Bei



Schema 50. Heck-Vinylierung von Enamiden unter Verwendung fluorierter Liganden.

diesen Umsetzungen wurde der Überschuss an Reagens bzw. Ligand durch F-SPE entfernt.

Werner und Curran haben mit der Diels-Alder-Cycloaddition von Maleinsäureanhydrid und 1,4-Diphenylbutadien (Schema 51) eine interessante Anwendung von fluorierten Abfangreagenzien in Kombination mit der Mikrowellen-unterstützten Synthese und der Reinigung durch F-SPE beschrieben.^[241] Nach der Mikrowellen-unterstützten Cycloaddition (160 °C, 10 min) wurde der Dienüberschuss von 50 %



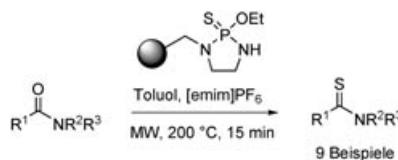
Schema 51. Fluorierter Dienophil als Abfangreagenz für Diene bei Diels-Alder-Cycloadditionen.

sofort von einem strukturell verwandten fluorierten Dienophil unter den gleichen Reaktionsbedingungen abgefangen. Mit MeOH/H₂O wurde das gewünschte Cycloaddukt von einer F-SPE-Säule in 79 % Ausbeute und 90 % Reinheit eluiert. Anschließendes Eluieren mit Diethylether lieferte das fluorierte Diels-Alder-Cycloaddukt.

2.9.4. Polymergebundene Reagentien, Katalysatoren und Abfangreagentien

Neben der traditionellen organischen Festphasensynthese (SPOS) gilt das Interesse von Praktikern auf dem Gebiet der kombinatorischen Chemie zunehmend den Reagentien auf Trägerpolymeren (polymer-supported reagents, PSR).^[242] Die Verwendung von PSRs vereinigt die Vorteile von SPOS und herkömmlicher Synthese in Lösung, besonders weil derartige Reagentien die Aufarbeitung (durch einfache Filtration) und Isolierung des Produkts vereinfachen. Zudem können PSRs im Überschuss eingesetzt werden, ohne dass sich dies auf den Reinigungsschritt auswirkt. Mit diesem Verfahren lassen sich Umsetzungen leichter vollständig durchführen als mit der konventionellen Methode in Lösung.

Die Kombination aus MAOS und der PSR-Methode ist ein rasch wachsendes Arbeitsgebiet.^[243] Ein frühes Beispiel beschrieben Ley et al. mit der schnellen Umwandlung von Amiden in Thioamide durch ein polystyrolgebundenes Sulfurierungsreagens vom Lawesson-Typ.^[51] Durch Mikrowellenbestrahlung bei 200 °C wurde eine Reihe von sekundären und tertiären Amiden mit 3–20 Äquivalenten des PSR binnen 15 min in hoher Ausbeute und Reinheit in die entsprechenden Thioamide überführt (Schema 52). Die Thionierungen

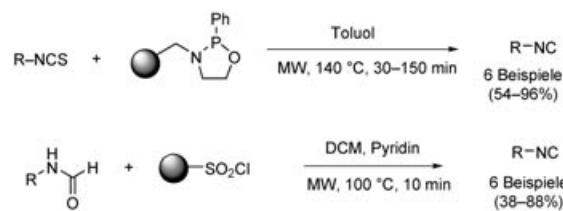


Schema 52. Sulfurierung von Amiden mit einem polymergebundenen Sulfurierungsreagens.

verliefen mit dieser Methode (10–15 min) erheblich schneller als unter klassischen Rückflussbedingungen (30 h). Bemerkenswerterweise schädigten selbst die erhöhten Temperaturen den polymeren Träger nicht. Da reines Toluol als Solvens für die Absorption und Ableitung der Mikrowellenenergie schlecht geeignet ist (Tabelle 1), wurde dem Reaktionsgemisch eine kleine Menge der ionischen Flüssigkeit 1-Ethyl-3-methyl-1*H*-imidazolium-hexafluorophosphat ([emim]PF₆) zugesetzt, um eine gleichmäßige und effiziente Wärmeverteilung zu erzielen.

Isonitrile sind wegen ihrer einzigartigen Reaktivität in MCRs ideale Synthesenziele (vergleiche z. B. Schema 26). Da die Herstellung in Lösung und die anschließende Reinigung der manchmal instabilen Isonitrile nicht trivial sind, ist ein Verfahren, das die rasche Produktion von Isonitrilen „nach Bedarf“ ermöglicht, äußerst wünschenswert. 2002 wurden zwei verschiedene Synthesewege zu Isonitrilen durch

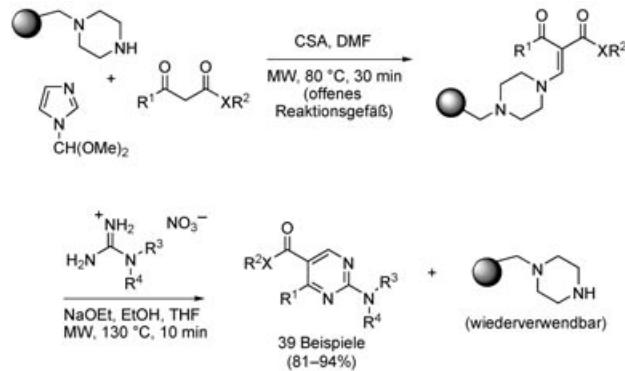
Mikrowellen-unterstützte PSR-Reaktionen beschrieben (Schema 53).^[244–246] Bei dem Verfahren von Ley und Taylor wurden ein Isothiocyanat und ein polymergebundenes 1,3,2-Oxazaphospholidin-Reagens (1.5–3.0 Äquivalente) in Toluol



Schema 53. Synthese von Isonitrilen unter Verwendung polymergebundener Reagentien.

unter Mikrowellenbestrahlung bei 140 °C im geschlossenen Reaktionsgefäß erhitzt. Auf diese Weise wurden primäre, sekundäre, tertiäre und aromatische Isocyanide in hohen Ausbeuten und Reinheiten erhalten.^[244] Die Methode von Bradley et al.^[245] beruht auf der Umsetzung von Formamiden, die ihrerseits effizient durch MAOS hergestellt werden können,^[246] mit einem trägergebundenen Sulfonylchlorid (3.0 Äquivalente) und Pyridin (50 Äquivalente) in Dichlormethan. Unter optimalen Bedingungen (10 min, 100 °C) wurden die gewünschten Isonitrile in mäßigen bis hohen Ausbeuten erhalten.^[245, 246]

Erst kürzlich beschrieben Porcheddu et al. eine interessante Strategie zur „Trägeranknüpfung und -abspaltung“ bei der Herstellung von Bibliotheken aus 2,4,5-trisubstituierten Pyrimidinen (Schema 54).^[247] Der Schlüssel zum Erfolg dieser



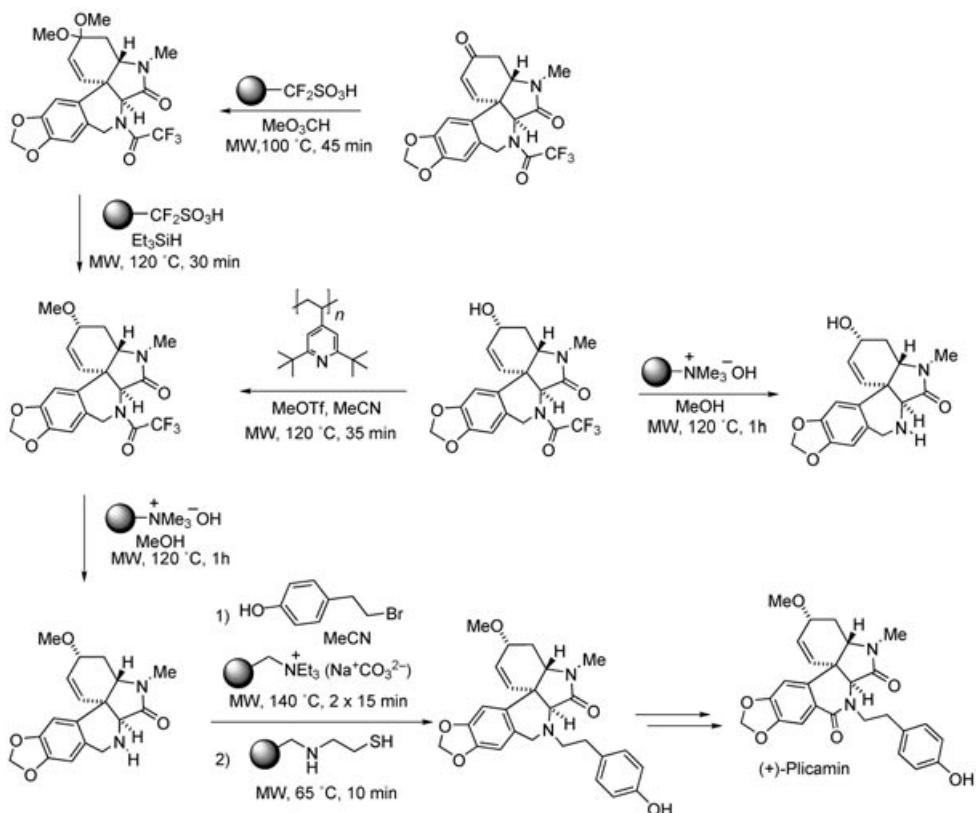
Schema 54. Strategie zum Anknüpfen und Abspalten bei der Festphasensynthese einer Pyrimidin-Bibliothek.

„spurlosen“ Festphasensynthese ist die Verknüpfung von β -Ketoestern oder β -Ketoamiden mit trägergebundenem Piperazin. Durch Erhitzen eines Gemisches aus dem trägergebundenen Piperazin, *N*-Formylimidazolidimethylacetal und der 1,3-Dicarbonylverbindung in DMF in Gegenwart von 10 Mol-% Camphersulfonsäure (CSA) auf 80 °C wurden nach 30 min die trägergebundenen Enaminone in hohen Ausbeuten erhalten. Wie andere, in diesem Aufsatz beschriebene Reaktionen (vergleiche Schema 20 und 47) führt man die Umsetzung am besten in einem offenen Reaktionsgefäß durch, um

das entstandene Methanol aus dem Gleichgewicht zu entfernen. Die gewünschten Pyrimidine wurden anschließend durch zehnminütiges Erhitzen derträgergebundenen Enaminoone mit 1.0 Äquivalent der (durch ein MAOS-Verfahren hergestellten) Guanidiniumnitrate bei 130 °C vom Träger abgespalten. So wurde eine Bibliothek aus 39 Pyrimidin-Derivaten in ausgezeichneter Ausbeute und Reinheit erhalten. Über ähnliche Mikrowellen-unterstützte Anknüpfungs- und Abspaltungsstrategien haben auch Turner et al. berichtet.^[248] Weitere Anwendungen der Mikrowellen-unterstützten PSR-Chemie sind in Schema 55 zusammengestellt.

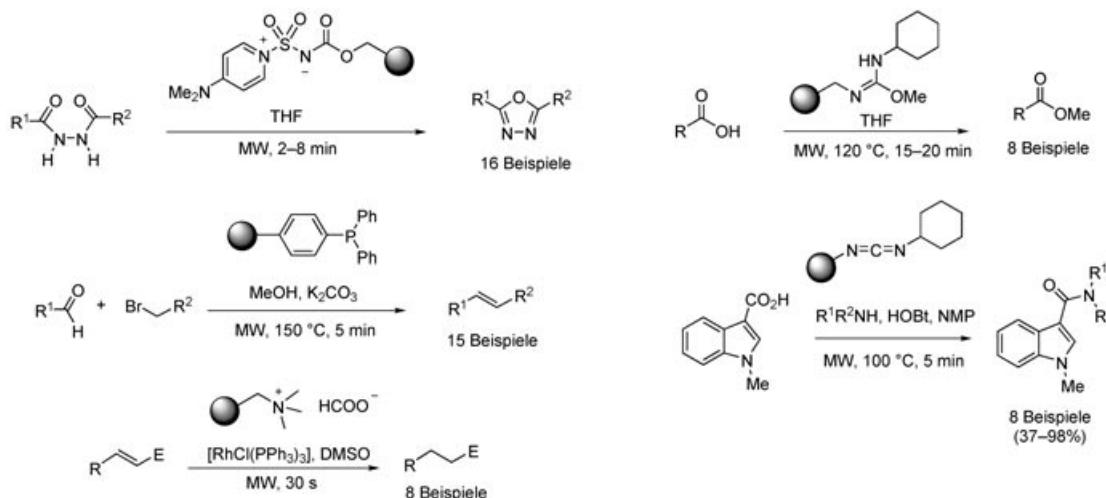
Eine bemerkenswerte Kombination aus polymeren Trägerreagentien, Katalysatoren und Abfangreagentien nutzte die Gruppe von Ley bei ihrer Totalsynthese des Naturstoffs (+)-Plicamin (Schema 56).^[254] Dabei beschleunigte das dielektrische Erhitzen mit Mikrowellen mehrere langsame Reaktionen entscheidend, sodass größere Mengen der Zwischenstufen für die weitere Synthese zur Verfügung standen. Durch die automatisierte Synthese mit Mikrowellen gelang ein schnelles Optimieren und Screening von Reaktionsbedingungen, das maßgeblich zum Erfolg beitrug. Für weitere Einzelheiten sei auf die Originalarbeit verwiesen.^[254]

Mikrowellen-unterstützte Abfangverfahren sind erst vor kurzem systematisch untersucht worden. Ellman et al. haben eine interessante Sequenz aus Mikrowellen-unterstützter

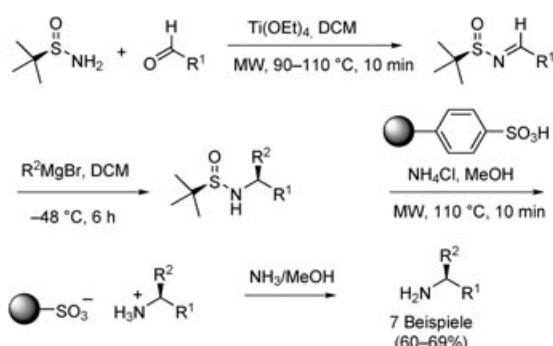


Schema 56. Totalsynthese von (+)-Plicamin.^[243]

Synthese und Abfangreaktion beschrieben (Schema 57):^[255] Sie nutzten im ersten Schritt ihrer asymmetrischen Synthese von α -substituierten Aminen das Mikrowellenerhitzen, um die Bildung der Iminzwischenstufe aus dem chiralen 2-Methylpropan-2-sulfinamid und einem Aldehyd zu erleichtern. Unter optimierten Bedingungen wird das Sulfinamid mit dem Aldehyd (1.2 Äquivalente) in Gegenwart von Ti(OEt)₄



Schema 55. Anwendungsbeispiele für polystyrolgebundene Reagentien: Synthese von 1,3,4-Oxadiazolen mit einem Burgess-Reagens,^[249] Wittig-Reaktionen mit Triarylphosphanen,^[250] katalytischer Wasserstofftransfer mit Formiat,^[251] O-Alkylierung mit O-Alkylisoharnstoffen^[252] und Bildung von Amidbindungen mit Carbodiimid.^[253] HOBT = 1-Hydroxybenzotriazol.



Schema 57. Synthese chiraler Amine aus Sulfinamiden.

(2.2 Äquivalente) als Lewis-Säure und Abfangreagens für Wasser in Dichlormethan erhitzt (90–110 °C, 10 min). Der Überschuss an Titanreagens wurde durch Zugabe von wasergesättigtem Kieselgur zum Rohgemisch und anschließendes Filtrieren durch Kieselgel entfernt. Die nucleophile Addition der Grignard-Reagentien an die Sulfinylimine verlief bei –48 °C mit hoher Diastereoselektivität. Abspalten der Sulfinylgruppe unter Abfangen des Produkts mit einem makroporösen Sulfonsäureharz in Gegenwart einer katalytischen Menge Ammoniumchlorid als Additiv (110 °C, 10 min) lieferte die gewünschten Amine, die in protonierter Form fest an das saure Ionenaustauscherharz gebunden waren. Nach Waschen des Harzes mit Methanol und Dichlormethan und Eluieren mit Ammoniak wurden die chiralen Amine in hoher Gesamtausbeute und Reinheit erhalten.

Einen ähnlichen Mikrowellen-unterstützten Abfangprozess haben Messeguer et al. mit der schnellen Maskierung von Aminen durch ein hochbeladbares Wang-Aldehydharz beschrieben,^[256] und 2003 erschien eine systematische kinetische Untersuchung über Mikrowellen-unterstützte Abfangmethoden mit verschiedenenartigen Trägern.^[257]

Eine aktuelle Übersicht behandelt die zunehmende Bedeutung der Kombination von immobilisierten Katalysatoren (namentlich Palladium-Nanopartikeln) mit dem dielektrischen Erhitzen mit Mikrowellen.^[258]

2.10. Probleme bei der Maßstabsvergrößerung

An dieser Stelle muss angemerkt werden, dass die meisten der in diesem Aufsatz besprochenen Beispiele für Mikrowellen-unterstützte Synthesen – von wenigen Ausnahmen abgesehen – in Ansätzen < 1 g durchgeführt wurden (normalerweise 1–5 mL Reaktionsvolumen). Dies folgt zum Teil daraus, dass seit kurzem Monomode-Mikrowellenreaktoren erhältlich sind, in denen kleine Reaktionsvolumina im geschlossenen Reaktionsgefäß sicher mit Mikrowellen bestrahlt werden können (Abschnitt 1.3).^[36,38] Diese Geräte haben sich zwar als sehr nützlich für organische Synthesen im kleinen Maßstab erwiesen, aber wenn sich die Mikrowellen-unterstützte Synthese künftig etablieren soll, dann müssen MAOS-Techniken entwickelt werden, die routinemäßig mehrere Kilogramm der Produkte liefern.

Unter Berücksichtigung einiger physikalischer Einschränkungen des dielektrischen Erhitzen mit Mikrowellen^[259]

wurden zwei verschiedene Methoden für die Mikrowellen-unterstützte Synthese mit > 100 mL Volumen im geschlossenen Reaktionsgefäß entwickelt. Während einige Gruppen größere Multimode-Geräte^[35,42,46,137,189,200,260] oder Monomode-Reaktoren im Batch-Verfahren verwendeten,^[261] versuchten andere, die mit der Maßstabsvergrößerung der MAOS verbundenen Schwierigkeiten mithilfe von (Multimode- und Monomode-)Durchflusstechniken zu lösen.^[59,262]

Mit der modernen Monomode-Mikrowellentechnologie lassen sich sehr kleine Reaktionsvolumina (0.2 mL) in der MAOS umsetzen.^[263] Einige Autoren haben unabhängig voneinander berichtet, dass die Reaktionsbedingungen für einen kleinen Ansatz im Monomode-Reaktor (normalerweise 0.5–5 mL) ohne neuerliche Optimierung direkt auf größere Ansätze in Multimode-Reaktoren (10–500 mL) übertragen werden können.^[42,131,137,189,200] Besonders in offenen Reaktionsgefäß können Volumina bis zu 1 L unter Mikrowellenbedingungen erfolgreich umgesetzt werden.^[46] Für Volumina > 1 L scheint das Durchflusssverfahren die bevorzugte Alternative zu sein, auch wenn hierfür nur wenige Beispiele mit speziellen Mikrowellenreaktoren bekannt sind.^[59,262] Dass eine Verwendung der Mikrowellentechnologie in der großtechnischen organischen Synthese (> 1000-kg-Maßstab) bislang noch nicht beschrieben wurde, schränkt die Bedeutung dieser sonst so erfolgreichen Technologie zweifellos ein.^[26]

3. Zusammenfassung und Ausblick

Die Beispiele in Abschnitt 2 sollten deutlich machen, dass vielfältige chemische Umwandlungen erfolgreich unter Mikrowellenbedingungen durchgeführt werden können. Dabei wird die Reaktionsgeschwindigkeit gegenüber dem klassischen thermischen Verfahren zwar nicht immer drastisch erhöht,^[264] aber die einfache Handhabung der Mikrowellentechnologie wird diese neuartige Heizmethode innerhalb weniger Jahre zu einem Standard-Laborverfahren machen. In der Vergangenheit wurden Mikrowellen oft als „letztes Mittel“ eingesetzt, wenn alle anderen Möglichkeiten, eine bestimmte Reaktion durchzuführen, fehlgeschlagen waren, oder wenn eine Umsetzung außerordentlich lange Reaktionszeiten oder hohe Temperaturen erforderte. Diese Einstellung beginnt sich langsam zu ändern, und da in immer mehr Laboratorien Mikrowellenreaktoren zur Verfügung stehen, werden Mikrowellen inzwischen auch bei Routinesynthesen eingesetzt.

Das kontrollierte Mikrowellenerhitzen, besonders die Variante in geschlossenen Reaktionsgefäß, bietet viele Vorteile:

- Der wichtigste Punkt: Mikrowellenverfahren verringern die Reaktionszeiten häufig drastisch, erhöhen die Ausbeuten und führen zu eindeutigeren Reaktionsverläufen. Die Geschwindigkeitserhöhungen können einfach die Folge der hohen Reaktionstemperaturen sein, die mit dieser Heizmethode rasch erreicht werden, oder sie können aus der Beteiligung spezieller oder nichtthermischer Mikrowelleneffekte resultieren (Abschnitt 1.2).
- Die Wahl des Lösungsmittels für eine bestimmte Reaktion wird nicht vom Siedepunkt (wie beim konventionel-

len Erhitzen unter Rückfluss), sondern von den dielektrischen Eigenschaften des Reaktionsmediums bestimmt, die sich beispielsweise durch die Zugabe sehr polarer Verbindungen wie ionischer Flüssigkeiten leicht einstellen lassen.

- Die Steuerungsmechanismen für Druck und Temperatur in modernen Mikrowellenreaktoren ermöglichen eine ausgezeichnete Kontrolle der Reaktionsparameter (Abbildung 2) und verbessern so die Reproduzierbarkeit.
- Da das Reaktionsmedium durch die Mikrowellen direkt erhitzt wird (Abbildung 1), ist der Gesamtorgang energieeffizienter als das klassische Erhitzen im Ölbad.
- Das Mikrowellenerhitzen kann leicht an eine parallele oder automatisierte sequenzielle Arbeitsweise angepasst werden. Besonders das automatisierte Verfahren ermöglicht die rasche Prüfung neuer Ideen und die schnelle Optimierung von Reaktionsbedingungen (Abbildung 3 zeigt ein Beispiel). Dass man für eine bestimmte chemische Umwandlung binnen 5–10 min ein aussagekräftiges Ergebnis („Ja“ oder „Nein“) erhalten kann, hat erheblich zur Akzeptanz der Mikrowellenchemie in Industrie und Hochschule beigetragen, denn konventionelle Methoden benötigen hierfür mehrere Stunden! Die erst kürzlich beschriebene Echtzeitkontrolle von Mikrowellen-unterstützten Reaktionen *in situ* durch Raman-Spektroskopie wird die Effizienz der Mikrowellenmethoden noch steigern.^[265]

Zusätzlich zu den in Abschnitt 2 besprochenen traditionellen organischen und kombinatorischen Synthesemethoden befassen sich neuere Anwendungen der Mikrowellenchemie mit biochemischen Prozessen wie der schnellen Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR),^[266] der raschen Enzym-vermittelten Proteinkartierung^[267] und enzymkatalysierten organischen Reaktionen (Biokatalyse).^[268] Darüber hinaus wurden Mikrowellen nicht nur bei elektrochemischen^[269] und photochemischen Prozessen intensiv genutzt,^[270] sondern auch in Polymerchemie^[271] und Materialwissenschaften,^[272] z.B. bei der Synthese und Modifizierung von Kohlenstoffnanoröhren oder -nanodrähten.^[273]

Warum nutzt also nicht jedermann Mikrowellen? Einer der Hauptnachteile dieser relativ neuen Technologie liegt in den Kosten für die Ausstattung. Obwohl die Preise für Synthesemikrowellengeräte seit ihrer Einführung in den späten 90er Jahren beträchtlich gesunken sind, kosten Mikrowellenreaktoren noch immer ein Vielfaches von konventionellen Heizgeräten.^[36–38] Wie bei jeder neuen Technologie wird sich diese Situation ändern, und in den nächsten Jahren sollten preiswerte Geräte erhältlich sein. Dann werden Mikrowellenreaktoren als „Bunsen-Brenner des 21. Jahrhunderts“^[274] zur Standardausrüstung jedes chemischen Labors gehören.

Addendum

Seit der Einreichung des Originalmanuskripts sind viele weitere Anwendungen der kontrollierten Mikrowellen-vermittelten organischen Synthese beschrieben worden.

Eine Reihe luft- und feuchtigkeitsbeständiger Komplexe [Pd(allyl)Cl(NHC)] mit N-heterocyclischen Carbenliganden katalysiert, wie Nolan und Mitarbeiter gezeigt haben, die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von Arylchloriden mit Boronsäuren.^[275] Die Katalysatoren können auch in Mikrowellenverfahren eingesetzt werden: Unter diesen Bedingungen sind die Kupplungen bei 120 °C in 1.5 min beendet; konventionell erhitzte Reaktionen (60 °C) benötigen hierfür mehrere Stunden. Im selben Beitrag sind auch Mikrowellen-vermittelte Dehalogenierungen von Arylchloriden mit diesem Katalysatorsystem beschrieben.

Altermann und Mitarbeiter synthetisierten Phthalide mit Hilfe einer Carbonylierungs/Lactonisierungs-Sequenz.^[276] Als optimal erwies sich die Verwendung von [Mo(CO)₆] als feste CO-Quelle bei 180 °C in Gegenwart des Katalysators Pd(OAc)₂/dppf (5 Mol-%). Die Mikrowellen-vermittelte Carbonylierung/Cyclisierung bewährte sich auch beim Aufbau von Dihydroisocumarin-, Dihydroisoindon- und Phthalimid-Gerüsten.

Harmata et al. berichteten über die effiziente Pd-katalysierte N-Arylierung von enantiomerenreinen Sulfoximinen mit Arylchloriden.^[277] Die besten Ergebnisse wurden mit Pd(OAc)₂ als Pd-Quelle in Kombination mit den Liganden *rac*-binap oder PtBu₃ unter Mikrowellenbestrahlung erhalten. Arylchloride mit *ortho*-Carbonylsubstituenten lieferten die entsprechenden Benzothiazine.

Die Hydrozirconierung ist eine milde und selektive Synthesemethode für funktionalisierte Organometallverbindungen; ein beachtlicher Vorteil dieser Spezies gegenüber herkömmlichen Organometallreagentien besteht darin, dass sie mit einer Vielzahl gängiger Schutzgruppen kompatibel sind. Die Arbeitsgruppe von Wipf beschrieb kürzlich, dass die Hydrozirconierung von Alkinen mit [Cp₂Zr(H)Cl] durch Mikrowellenbestrahlung deutlich beschleunigt werden kann.^[278] Bei einer nützlichen Eintopf-Synthese von Allylamiden wird ein Alkin zuerst unter Mikrowellenbedingungen hydrozirconiert, bevor die schnelle Addition eines Imins in Gegenwart von Dimethylzink das Produkt liefert.

Verschiedene Gruppen haben weitere Beispiele für schnelle Mikrowellen-unterstützte Übergangsmetallkatalysierte Umsetzungen vorgestellt, darunter Suzuki,^[279] Heck-,^[280] Sonogashira-,^[281] Negishi,^[282] und Liebeskind-Srogl-Reaktionen,^[283] Buchwald-Hartwig-Aminierungen^[284] sowie verwandte Reaktionen.^[285]

Bahn und Adolfsson haben gezeigt, dass funktionalisierte 2,5-Dihydropyrrole durch eine Mikrowellen-vermittelte Ringschlussmethathese (RCM) mit einem Rutheniumkatalysator zugänglich sind.^[286] Die Dien-Vorstufen wurden bequem aus Aza-Baylis-Hillman-Addukten erhalten. Mikrowellenbestrahlung einer verdünnten Lösung der Diene zusammen mit 5 Mol-% Grubbs-II-Katalysator in Dichlormethan (100 °C, 1–2 min) ergab die gewünschten Dihydropyrrole in hohen Ausbeuten. Brown und Mitarbeitern gelang eine Mikrowellen-unterstützte Enin-RCM.^[287]

Eine einfache Synthese, die 2,4,5-trisubstituierte Imidazole ausgehend von 1,2-Diketonen und Aldehyden in Gegenwart von Ammoniumacetat in hoher Ausbeute liefert, wurde vor kurzem von Wolkenberg und Mitarbeitern entwickelt.^[288] Mithilfe von Mikrowellenbestrahlung erhielten sie

alkyl-, aryl- and heteroarylsubstituierte Imidazolderivate mit ausgezeichneten 76–99 % Ausbeute. Die folgende Mikrowellen-unterstützte Alkylierung von 2,4,5-Trimethylimidazol mit Benzylchlorid in Gegenwart einer Base ergab das Alkaloid Lepidilin B in 43 % Gesamtausbeute.

Wellner und Mitarbeiter haben die Mikrowellenchemie ausführlich für die Herstellung cyclischer Thioharnstoff- und Guanidin-Derivate genutzt.^[289] Mithilfe von MAOS wurden alle Zwischenstufen und Produkte aufgebaut, ohne dass es erforderlich gewesen wäre, aktivierende Gruppen oder Schutzgruppen einzuführen. So wurden die Reaktions- und Aufarbeitungszeiten auf ein Minimum reduziert. Mikrowellen-unterstützte Synthesen für eine Vielfalt weiterer Heterocyclen sind ebenfalls bekannt.^[290]

In einer neueren Veröffentlichung stellt die Gruppe von Baran eine Totalsynthese von Ageliferin, einem antiviralen Wirkstoff mit interessantem Molekülgerüst, vor.^[291] Die einminütige (!) Mikrowellenbestrahlung des Naturstoffs Scetrin in Wasser bei 195 °C in einem geschlossenen Reaktionsgefäß liefert Ageliferin in 40 % Ausbeute, 52 % der Ausgangsverbindung wurden zurückgewonnen. Führt man die Reaktion bei derselben Temperatur ohne Mikrowellen durch, so erhält man erstaunlicherweise nur das Ausgangsmaterial und Zersetzungsprodukte.

Moody und Mitarbeiter bauten den Pyridinring von Amythiamycin D mithilfe einer „biomimetischen“ Hetero-Diels-Alder/Aromatisierungs-Sequenz auf.^[292] Die entscheidende Cycloaddition eines Azadiens mit einem Enamin führte unter Mikrowellenbestrahlung (120 °C, 12 h) in mäßigen Ausbeuten zur 2,3,6-Tris(thiazolyl)pyridin-Zwischenstufe. Die Anknüpfung der übrigen Baueinheiten schloss die erste Totalsynthese des Thiopeptid-Antibiotikums Amythiamycin D ab.

Die Synthese von vollständig N-differenzierten Heparin-Oligosacchariden gelang Lohman und Seeberger. In einem der zahlreichen Schritte dieser Synthese wurde ein Trisaccharid-Baustein mit einer *N,N*-Diacyl- sowie einer *O*-Acetyl-Funktionalität versehen.^[293] Die Mikrowellenbestrahlung einer Lösung in Isopropenylacetat lieferte in Gegenwart von *p*-TsOH nach 5 h bei 90 °C das gewünschte Produkt in 86 % Ausbeute. Diese Umsetzung schlug unter verschiedenen thermischen Bedingungen fehl; auch nach mehreren Tagen wurden nur geringe Ausbeuten erhalten.

Vasudevan und Verzal entdeckten, dass terminale Alkine unter neutralen Bedingungen und ohne Zugabe von Metallverbindungen (wie AuBr₃) in durch Mikrowellenbestrahlung überhitztem destilliertem Wasser hydratisiert werden können.^[294] Die Weiterentwicklung dieser Methode führte zu einem Eintopfverfahren für die Umwandlung von Alkinen in Imine (Hydroaminierung).

Ein neuer Beitrag von Takvorian und Combs stellt die Synthese von 2-Aminopurinen durch schnelle, Mikrowellen-unterstützte nucleophile aromatische Substitution (S_N2_{Ar}) vor.^[295] Dabei verwendeten die Autoren kleine Reaktionsgefäße (0,2 mL), um die Bedingungen für Reaktionen mit gewünschten Konzentrationen zu optimieren.

Fukase und Mitarbeiter haben Indol-2-one (mit vier Diversitätszentren) durch eine radikalische Cyclisierung an der Festphase synthetisiert.^[296] Die Cyclisierung im Schlüs-

selsschritt erfolgte durch Mikrowellenbestrahlung in DMF in Gegenwart von Bu₃SnH und Azodiisobutyronitril (AIBN) und lieferte eine kleine Bibliothek mit 40 Verbindungen. Interessanterweise war die entsprechende radikalische Cyclisierung in der Flüssigphase deutlich weniger effizient.

Vor kurzem beschrieben Blackwell und Mitarbeiter die mehrstufige Synthese einer räumlich unterteilten Bibliothek von Pyrimidin-Derivaten auf einer ebenen Trägermembran (SPOT-Synthese).^[297] Alle drei Stufen dieser Synthese wurden durch Mikrowellenbestrahlung beschleunigt, wobei der Cellulose-Träger nicht beschädigt wurde. Das Verfahren konnte problemlos auf größere (nicht ebene) Cellulose-Träger übertragen werden.

Eine Arbeit von Zhang et. al. zeigt eine neue Strategie, mit der die Effizienz von Suzuki-Kupplungen verbessert werden kann; dazu wird die schnelle Mikrowellen-Synthese mit Fluorphasen-Trenntechniken (F-SPE) kombiniert.^[298] Arylperfluoroctylsulfonat-Vorstufen für Suzuki-Kupplungen sind leicht aus Phenolen und käuflichem Perfluoroctylsulfonylfluorid erhältlich. Mit Arylboronsäuren ergeben diese Verbindungen in Gegenwart eines Pd-Katalysators die gewünschten Biaryle in hohen Ausbeuten. Aufgearbeitet wurden die Reaktionsgemische durch einfache Filtration in einer F-SPE-Kartusche. Dieselben Autoren haben auch Desoxygenierungen von Arylperfluoroctylsulfonaten beschrieben.^[299]

Lei und Porco haben gezeigt, dass sich thermisch stabile polymergebundene Anthracen-Derivate unter Mikrowellenbedingungen als Afbangreagenten für Dienophile eignen.^[300] Diese Strategie wurde erfolgreich eingesetzt, um reaktive Dienophile aus den Reaktionsmischungen von Mikrowellen-unterstützten Diels-Alder-Cycloadditionen zu entfernen, durch die Flavonoid-Diene in flavonoide Diels-Alder-Cycloaddukte überführt wurden. Diels-Alder-Reaktionen unter Mikrowellenbedingungen dienten auch zur Modifizierung einwanderiger Kohlenstoffnanoröhren.^[301]

Zwei weitere Übersichten unterstreichen die Bedeutung von Mikrowellenmethoden für die Kohlenhydratchemie.^[302]

Die Arbeiten des Autors auf dem Gebiet der Mikrowellenchemie wurde vom Austrian Science Fund (FWF, P15582 und I18-N07), vom „Jubiläumsfonds der Österreichischen Nationalbank“ (ÖNB, Projekt 7904) und von verschiedenen Firmen großzügig gefördert. Ich möchte allen früheren und jetzigen Mitarbeitern für ihren Einsatz, ihre Begeisterung und ihre wichtigen Beiträge zur Mikrowellenchemie danken.

Eingegangen am 12. Februar 2004
Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

-
- [1] D. Adam, *Nature* **2003**, *421*, 571–572.
 - [2] R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279–282.
 - [3] R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945–4958.
 - [4] Allgemeine organische Synthese: a) R. A. Abramovitch, *Org. Prep. Proced. Int.* **1991**, *23*, 685–711; b) S. Caddick, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10403–10432; c) Lidström, J. Tierney, B.

- Wathey, J. Westman, *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225–9283. Übersichten mit Schwerpunkt auf technischen Fragen: d) M. Nüchter, B. Ondruschka, W. Bonrath, A. Gum, *Green Chem.* **2004**, 6, 128–141; e) M. Nüchter, U. Müller, B. Ondruschka, A. Tied, W. Lautenschläger, *Chem. Eng. Technol.* **2003**, 26, 1207–1216.
- [5] a) C. R. Strauss, R. W. Trainor, *Aust. J. Chem.* **1995**, 48, 1665–1692; b) C. R. Strauss, *Aust. J. Chem.* **1999**, 52, 83–96.
- [6] Verfahren im offenen Reaktionsgefäß (MORE): a) A. K. Bose, B. K. Banik, N. Lavlinskaia, M. Jayaraman, M. S. Manhas, *Chemtech* **1997**, 27, 18–24; b) A. K. Bose, M. S. Manhas, S. N. Ganguly, A. H. Sharma, B. K. Banik, *Synthesis* **2002**, 1578–1591.
- [7] Cycloadditionen: A. de la Hoz, A. Díaz-Ortis, A. Moreno, F. Langa, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3659–3673.
- [8] Heterocyclensynthese: a) J. Hamelin, J.-P. Bazureau, F. Texier-Boulet in *Microwaves in Organic Synthesis* (Hrsg.: A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 253–294; b) T. Besson, C. T. Brain in *Microwave-Assisted Organic Synthesis* (Hrsg.: P. Lidström, J. P. Tierney), Blackwell, Oxford, **2004**, Kap. 3; c) Y. Xu, Q.-X. Guo, *Heterocycles* **2004**, 63, 903–974.
- [9] Radiochemie: a) N. Elander, J. R. Jones, S.-Y. Lu, S. Stone-Elander, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 239–250; b) S. Stone-Elander, N. Elander, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2002**, 45, 715–746.
- [10] Homogene Übergangsmetallkatalyse: a) M. Larhed, C. Moberg, A. Hallberg, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 717–727; b) K. Olofsson, M. Larhed, in *Microwave-Assisted Organic Synthesis* (Hrsg.: P. Lidström, J. P. Tierney), Blackwell, Oxford, **2004**, Kap. 2.
- [11] Medizinische Chemie: a) J. L. Krstenansky, I. Cotterill, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2000**, 3, 454–461; b) M. Larhed, A. Hallberg, *Drug Discovery Today* **2001**, 6, 406–416; c) B. Wathey, J. Tierney, P. Lidström, J. Westman, *Drug Discovery Today* **2002**, 7, 373–380; d) N. S. Wilson, G. P. Roth, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2002**, 5, 620–629; e) C. D. Dzirba, A. P. Combs in *Ann. Rep. Med. Chem.*, Vol. 37 (Hrsg.: A. M. Doherty), Academic Press, **2002**, S. 247–256.
- [12] Kombinatorische Chemie: a) A. Lew, P. O. Krutznik, M. E. Hart, A. R. Chamberlin, *J. Comb. Chem.* **2002**, 4, 95–105; b) C. O. Kappe, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, 6, 314–320; c) P. Lidström, J. Westman, A. Lewis, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2002**, 5, 441–458; d) H. E. Blackwell, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1251–1255; e) F. Al-Obeidi, R. E. Austin, J. F. Okonya, D. R. S. Bond, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2003**, 3, 449–460; f) K. M. K. Swamy, W.-B. Yeh, M.-J. Lin, C.-M. Sun, *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 2403–2423; g) *Microwaves in Combinatorial and High-Throughput Synthesis* (Hrsg.: C. O. Kappe), Kluwer, Dordrecht, **2003** (Themenheft von *Mol. Diversity* **2003**, 7, 95–307; h) A. Stadler, C. O. Kappe in *Microwave-Assisted Organic Synthesis* (Hrsg.: P. Lidström, J. P. Tierney), Blackwell, Oxford, **2004**, Kap. 7.
- [13] Online-Quellen zur Mikrowellen-unterstützten organischen Synthese (MAOS): www.maos.net.
- [14] *Microwaves in Organic Synthesis* (Hrsg.: A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [15] B. L. Hayes, *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing, Matthews, NC, **2002**.
- [16] *Microwave-Assisted Organic Synthesis* (Hrsg.: P. Lidström, J. P. Tierney), Blackwell, Oxford, **2004**.
- [17] a) D. Stuerga, M. Delmotte in *Microwaves in Organic Synthesis* (Hrsg.: A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 1–34; b) M. D. P. Mingos in *Microwave-Assisted Organic Synthesis* (Hrsg.: P. Lidström, J. P. Tierney), Blackwell, Oxford, **2004**, Kap. 1.
- [18] D. R. Baghurst, D. M. P. Mingos, *Chem. Soc. Rev.* **1991**, 20, 1–47.
- [19] C. Gabriel, S. Gabriel, E. H. Grant, B. S. Halstead, D. M. P. Mingos, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 213–223.
- [20] In bestimmten Fällen wurden auch Magnetfeldwechselwirkungen beobachtet: a) D. V. Stass, J. R. Woodward, C. R. Timmel, P. J. Hore, K. A. McLauchlan, *Chem. Phys. Lett.* **2000**, 329, 15–22; b) C. R. Timmel, P. J. Hore, *Chem. Phys. Lett.* **1996**, 257, 401–408; c) J. R. Woodward, R. J. Jackson, C. R. Timmel, P. J. Hore, K. A. McLauchlan, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, 272, 376–382.
- [21] a) K. C. Westaway, R. Gedye, *J. Microwave Power* **1995**, 30, 219–230; b) F. Langa, P. de la Cruz, A. de la Hoz, A. Díaz-Ortiz, E. Díez-Barra, *Contemp. Org. Synth.* **1997**, 4, 373–386.
- [22] L. Perreux, A. Loupy, *Tetrahedron* **2001**, 57, 9199–9223.
- [23] a) N. Kuhnert, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1943–1946; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1863–1866; b) C. R. Strauss, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3741–3743; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3589–3590.
- [24] a) D. R. Baghurst, D. M. P. Mingos, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 674–677; b) R. Saillard, M. Pouix, J. Berlan, M. Audhuy-Peauducer, *Tetrahedron* **1995**, 51, 4033–4042; c) F. Chemat, E. Esveld, *Chem. Eng. Technol.* **2001**, 24, 735–744.
- [25] a) D. Bogdal, M. Lukasiewicz, J. Pielichowski, A. Miciak, Sz. Bednarz, *Tetrahedron* **2003**, 59, 649–653; b) M. Lukasiewicz, D. Bogdal, J. Pielichowski, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 1269–1272.
- [26] M. Hajek in *Microwaves in Organic Synthesis* (Hrsg.: A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 345–378.
- [27] a) H. Will, P. Scholz, B. Ondruschka, *Chem. Ing. Tech.* **2002**, 74, 1057–1067; b) X. Zhang, C. S.-M. Lee, D. M. P. Mingos, D. O. Hayward, *Catal. Lett.* **2003**, 88, 129–139; c) X. Zhang, D. O. Hayward, D. M. P. Mingos, *Catal. Lett.* **2003**, 88, 33–38.
- [28] Die Beseitigung von Wandeffekten und die geringen Wärmegradienten (Volumenerhitzen) bei Mikrowellen-erhitzten Umsetzungen wurde häufig herangezogen, um die Ergebnisse von Mikrowellen-unterstützten Reaktionen zu erklären. Für Beispiele siehe Lit. [5a], [41], [127], [143a] und [197].
- [29] In Verbindung mit diesen Mikrowelleneffekten steht die Annahme, dass externes Kühlen des Reaktionsgemisches (oder das Aufrechterhalten von Reaktionstemperaturen unterhalb der Umgebungstemperatur) beim Erhitzen durch Mikrowellen den Gesamtprozess verbessert. Für Beispiele siehe Lit. [30], [31] und Lit. [15] (insbesondere S. 22–23).
- [30] J. J. Chen, S. V. Deshpande, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8873–8876.
- [31] F. Mathew, K. N. Jayaprakash, B. Fraser-Reid, J. Mathew, J. Scicinski, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 9051–9054.
- [32] a) A. Loupy, A. Petit, J. Hamelin, F. Texier-Boulet, P. Jacquot, D. Mathé, *Synthesis* **1998**, 1213–1234; b) R. S. Varma, *Green Chem.* **1999**, 1, 43–55; c) M. Kidawi, *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 147–151; d) R. S. Varma, *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 193–198; e) R. S. Varma, *Tetrahedron* **2002**, 58, 1235–1255; f) R. S. Varma, *Advances in Green Chemistry: Chemical Syntheses Using Microwave Irradiation*, Kavitha, Bangalore, **2002**; siehe auch Lit. [14] und [15].
- [33] A. Laporterie, J. Marquié, J. Dubac in *Microwaves in Organic Synthesis* (Hrsg.: A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 219–252.
- [34] S. Deshayes, M. Liagre, A. Loupy, J.-L. Luche, A. Petit, *Tetrahedron* **1999**, 55, 10851–10870.
- [35] C. R. Strauss in *Microwaves in Organic Synthesis* (Hrsg.: A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 35–60.
- [36] J. D. Ferguson, *Mol. Diversity* **2003**, 7, 281–286; CEM Corporation, www.cemsynthesis.com.
- [37] L. Favretto, *Mol. Diversity* **2003**, 7, 287–291; Milestone Inc., www.milestonesci.com.

- [38] J.-S. Schanche, *Mol. Diversity* **2003**, *7*, 293–300; Biotage AB (ehemals Personal Chemistry AB), www.personalchemistry.com; www.biotage.com.
- [39] Aufgrund der manchmal extrem hohen Reaktionstemperaturen kann es zur Zersetzung des Katalysators und zur Abscheidung von Metall an der Innenwand des Reaktionsgefäßes kommen. Dies kann zu Lichtbögen führen, die möglicherweise das Reaktionsgefäß zerstören. Zu Einzelheiten über Lichtbögen unter Mikrowellenbedingungen siehe: A. G. Whittaker, D. M. P. Mingos, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 1521–1526.
- [40] I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.
- [41] M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9582–9584.
- [42] A. Stadler, B. H. Yousefi, D. Dallinger, P. Walla, E. Van der Eycken, N. Kaval, C. O. Kappe, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 707–716.
- [43] K. S. A. Vallin, P. Emilsson, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6243–6246.
- [44] *Ionic liquids in Synthesis* (Hrsg.: P. Wasserscheid, T. Welton), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [45] Zur Herstellung von ionischen Flüssigkeiten unter Mikrowellenbedingungen: a) R. S. Varma, V. V. Namboodiri, *Chem. Commun.* **2001**, 643–644; b) B. M. Khadilkar, G. L. Rebeiro, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 826–828; c) R. S. Varma, V. V. Namboodiri, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5381–5383; d) V. V. Namboodiri, R. S. Varma, *Chem. Commun.* **2002**, 342–343; e) J. F. Dubreuil, M.-H. Famelart, J. P. Bazureau, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 374–378; f) G. V. Thanh, B. Pegot, A. Loupy, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1112–1116.
- [46] M. Deetlefs, K. R. Seddon, *Green Chem.* **2003**, *5*, 181–186.
- [47] J. F. Dubreuil, J. P. Bazureau, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7351–7355.
- [48] H. Berthold, T. Schotten, H. Hönig, *Synthesis* **2002**, 1607–1610.
- [49] K. G. Mayo, E. H. Nearhoof, J. J. Kiddie, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1567–1570.
- [50] N. E. Leadbeater, H. M. Torenius, H. Tye, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2253–2258.
- [51] S. V. Ley, A. G. Leach, R. I. Storer, *J. Chem. Soc.* **2001**, 358–361.
- [52] N. E. Leadbeater, H. M. Torenius, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3145–3148.
- [53] Eine weitere Untersuchung: J. Hoffmann, M. Nüchter, B. Ondruschka, P. Wasserscheid, *Green Chem.* **2003**, *5*, 296–299.
- [54] E. Van der Eycken, P. Appukuttan, W. De Borggraeve, W. Dehaen, D. Dallinger, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7904–7909.
- [55] S. Garbacia, B. Desai, O. Lavastre, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9136–9139.
- [56] G. K. Datta, K. S. A. Vallin, M. Larhed, *Mol. Diversity* **2003**, *7*, 107–114.
- [57] N. Srinivasan, A. Ganesan, *Chem. Commun.* **2003**, 916–917.
- [58] N. E. Leadbeater, H. M. Torenius, H. Tye, *Mol. Diversity* **2003**, *7*, 135–144.
- [59] W.-C. Shieh, M. Lozanov, O. Repic, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6943–6945.
- [60] M. J. Gaunt, A. S. Jessiman, P. Orsini, H. R. Tanner, D. F. Hook, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4819–4822.
- [61] Eine neuere Übersicht: A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4350–4386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176–4211.
- [62] M. R. Netherton, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4295–4298.
- [63] W. A. Herrmann, V. P. H. Bohm, C. P. Reisinger, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 23–41.
- [64] a) V. Gracias, J. D. Moore, S. W. Djuric, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 417–420; intramolekulare Heck-Reaktionen bei Steroiden: b) L. F. Tietze, J. M. Wiegand, C. Vock, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 346–352.
- [65] M. M. S. Andappan, P. Nilsson, M. Larhed, *Mol. Diversity* **2003**, *7*, 97–106.
- [66] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [67] C.-J. Li, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5004–5006; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4856–4858.
- [68] Y. Gong, W. He, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3803–3805.
- [69] a) D. Nöteberg, W. Schaal, E. Hamelink, L. Vrang, M. Larhed, *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 456–464; b) S. P. Miller, J. B. Morgan, F. J. Nepveux, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 131–133.
- [70] a) N. Kaval, K. Bisztray, W. Dehaen, C. O. Kappe, E. Van der Eycken, *Mol. Diversity* **2003**, *7*, 125–134; b) Y. Gong, W. He, *Heterocycles* **2004**, *62*, 851–856.
- [71] M. G. Organ, S. Mayer, F. Lepifre, B. N'Zemba, J. Khatri, *Mol. Diversity* **2003**, *7*, 211–227.
- [72] G. Luo, L. Chen, G. S. Pointdexter, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5739–5742.
- [73] T. Y. H. Wu, P. G. Schultz, S. Ding, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3587–3590.
- [74] J. W. Han, J. C. Castro, K. Burgess, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9359–9362.
- [75] N. E. Leadbeater, M. Marco, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2973–2976.
- [76] N. E. Leadbeater, M. Marco, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 888–892.
- [77] Siehe auch: L. Bai, J.-X. Wang, Y. Zhang, *Green Chem.* **2003**, *5*, 615–617.
- [78] N. E. Leadbeater, M. Marco, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1445–1447; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1407–1409.
- [79] N. E. Leadbeater, M. Marco, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5660–5667.
- [80] A. Fürstner, G. Seidel, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 541–543.
- [81] P. Appukuttan, E. Van der Eycken, W. Dehaen, *Synlett* **2003**, 1204–1206.
- [82] A. Bengtson, A. Hallberg, M. Larhed, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1231–1233.
- [83] K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46–49.
- [84] M. Erdélyi, A. Gogoll, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4165–4169.
- [85] M. Erdélyi, V. Langer, A. Karlén, A. Gogoll, *New. J. Chem.* **2002**, *26*, 834–843.
- [86] O. Š. Miljanović, K. P. C. Vollhardt, G. D. Whitener, *Synlett* **2003**, 29–34.
- [87] E. Petricci, M. Radi, F. Corelli, M. Botta, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9181–9184.
- [88] a) N. E. Leadbeater, M. Marc, B. J. Tominack, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3919–3922; b) P. Appukuttan, W. Dehaen, E. Van der Eycken, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4713–4716.
- [89] H. He, Y.-J. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3237–3239.
- [90] L. Öhberg, J. Westman, *Synlett* **2001**, 1893–1896.
- [91] P. Stanetty, M. Schnürch, M. D. Mihovilovic, *Synlett* **2003**, 1862–1864.
- [92] P. Walla, C. O. Kappe, *Chem. Commun.* **2004**, 564–565.
- [93] B. H. Lipshutz, B. Frieman, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1309–1316.
- [94] a) A. R. Muci, S. L. Buchwald, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 131–209; b) J. P. Wolfe, S. Wagaw, J. F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805–818.
- [95] J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2154–2177; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046–2067.
- [96] Y. Wan, M. Alterman, A. Hallberg, *Synthesis* **2002**, 1597–1600.
- [97] A. J. McCarroll, D. A. Sandham, L. R. Titcomb, A. K. de K. Lewis, F. G. N. Cloke, B. P. Davies, A. P. de Santana, W. Hiller, S. Caddick, *Mol. Diversity* **2003**, *7*, 115–123.
- [98] B. U. W. Maes, K. T. J. Loones, G. L. F. Lemière, R. A. Domisse, *Synlett* **2003**, 1822–1825.
- [99] T. Wang, D. R. Magnin, L. G. Hamann, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 897–900.
- [100] T. Ulrich, F. Giraud, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4207–4211.
- [101] C. T. Brain, J. T. Steer, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6814–6816.
- [102] G. Burton, P. Cao, G. Li, R. Rivero, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4373–4376.

- [103] A. Stadler, C. O. Kappe, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3541–3544.
- [104] A. W. Thomas, S. V. Ley, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5558–5607; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400–5449.
- [105] Y.-J. Wu, H. He, A. L'Heureux, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4217–4218.
- [106] Zu einer Mikrowellen-unterstützten Goldberg-Reaktion: J. H. M. Lange, L. J. F. Hofmeyer, F. A. S. Hout, S. J. M. Osnabrug, P. C. Verveer, C. G. Kruse, R. W. Feenstra, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1101–1104.
- [107] Y.-J. Wu, H. He, *Synlett* **2003**, 1789–1790.
- [108] H. He, Y.-J. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3445–3446.
- [109] N.-F. K. Kaiser, A. Hallberg, M. Larhed, *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 109–111.
- [110] J. Wannberg, M. Larhed, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5750–5753.
- [111] J. Georgsson, A. Hallberg, M. Larhed, *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 456–458.
- [112] Y. Wan, M. Alterman, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6232–6235.
- [113] Y. Wan, M. Alterman, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 82–84.
- [114] P.-A. Enquist, P. Nilsson, M. Larhed, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4875–4878.
- [115] N.-F. K. Kaiser, U. Bremberg, M. Larhed, C. Moberg, A. Hallberg, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 2–5.
- [116] U. Bremberg, S. Lutsenko, N.-F. K. Kaiser, M. Larhed, A. Hallberg, C. Moberg, *Synthesis* **2000**, 1004–1008.
- [117] N.-F. K. Kaiser, U. Bremberg, M. Larhed, C. Moberg, A. Hallberg, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3741–3744; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3596–3598.
- [118] O. Belda, N.-F. K. Kaiser, U. Bremberg, M. Larhed, A. Hallberg, C. Moberg, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5868–5870.
- [119] O. Belda, C. Moberg, *Synthesis* **2002**, 1601–1606.
- [120] B. M. Trost, N. G. Andersen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14320–14321.
- [121] O. Belda, S. Lundgren, C. Moberg, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2275–2278.
- [122] P. Nilsson, H. Gold, M. Larhed, A. Hallberg, *Synthesis* **2002**, 1611–1614.
- [123] S. Lutsenko, C. Moberg, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2529–2532.
- [124] a) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413–4450; b) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140–3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012–3043.
- [125] C. Yang, W. V. Murray, L. J. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1783–1786.
- [126] a) R. Grigg, W. Martin, J. Morris, V. Sridharan, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4899–4901; b) D. Balan, H. Adolfsson, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3089–3092.
- [127] J. Efskind, K. Undheim, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2837–2839.
- [128] A. Fürstner, F. Stelzer, A. Rumbo, H. Krause, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1856–1871.
- [129] P. L. Pauson, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5855–5860.
- [130] S. Fischer, U. Groth, M. Jung, A. Schneider, *Synlett* **2002**, 2023–2026.
- [131] M. Iqbal, N. Vyse, J. Dauvergne, P. Evans, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7859–7862.
- [132] Übersichten: a) G. Dyker, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1808–1822; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1699–1712; b) F. Kakiuchi, S. Murai, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 826–834; c) V. Ritteng, C. Sirlin, M. Pfeffer, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731–1769.
- [133] K. L. Tan, A. Vasudevan, R. G. Bergman, J. A. Ellman, A. J. Souers, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2131–2134.
- [134] B. H. Lipshutz, C. C. Caires, P. Kuipers, W. Chrisman, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3085–3088.
- [135] E. J. Hutchinson, W. J. Kerr, E. J. Magennis, *Chem. Commun.* **2002**, 2262–2263.
- [136] W. Stadlbauer, O. Schmutz, T. Kappe, *Monatsh. Chem.* **1980**, *111*, 1005–1013.
- [137] A. Stadler, S. Pichler, G. Horeis, C. O. Kappe, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3177–3183.
- [138] J. H. M. Lange, P. C. Verveer, S. J. M. Osnabrug, G. M. Visser, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1367–1369.
- [139] F.-R. Alexandre, A. Berecibar, R. Wrigglesworth, T. Besson, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1413–1419.
- [140] F.-R. Alexandre, A. Berecibar, T. Besson, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3911–3913.
- [141] V. Molteni, M. M. Hamilton, L. Mao, C. M. Crane, A. P. Termin, D. M. Wilson, *Synthesis* **2002**, 1669–1674.
- [142] Umsetzungen in subkritischem und überkritischem Wasser: a) D. Bröll, C. Kaul, A. Krämer, P. Krammer, T. Richter, M. Jung, H. Vogel, P. Zehner, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3180–3196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2999–3018; b) P. E. Savage, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 603–621; c) N. Akiya, P. E. Savage, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2725–2750; d) M. Siskin, A. R. Katritzky, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 825–835; e) A. R. Katritzky, D. A. Nichols, M. Siskin, R. Murugan, M. Balasubramanian, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 837–892; f) A. Nolen, C. L. Liotta, C. E. Eckert, R. Gläser, *Green Chem.* **2003**, *5*, 663–669.
- [143] MAOS in subkritischem Wasser: a) L. Bagnell, T. Cablewski, C. R. Strauss, R. W. Trainor, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7355–7359; b) J. An, L. Bagnell, T. Cablewski, C. R. Strauss, R. W. Trainor, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2505–2511; c) T. A. Bryson, J. J. Stewart, J. M. Gibson, P. S. Thomas, J. K. Berch, *Green Chem.* **2003**, *5*, 174–176; d) T. A. Bryson, J. M. Gibson, J. J. Stewart, H. Voegtle, A. Tiwari, J. H. Dawson, W. Marley, B. Harmon, *Green Chem.* **2003**, *5*, 177–180; e) A. Vasudevan, M. K. Verzal, *Synlett* **2004**, 631–634.
- [144] J. Westman, R. Lundin, J. Stalberg, M. Ostbye, A. Franzen, A. Hurynowicz, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2002**, *5*, 565–570.
- [145] G. Giacomelli, A. Porcheddu, M. Salaris, M. Taddei, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 537–541.
- [146] N. Yu. Gorobets, B. Yousefi, C. O. Kappe, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8633–8644.
- [147] J. Siu, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 160–167.
- [148] F. Bohlmann, D. Rahtz, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2265–2273.
- [149] M. C. Bagley, R. Lunn, X. Xiong, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8331–8334.
- [150] M. C. Bagley, D. D. Hughes, H. M. Sabo, P. H. Taylor, X. Xiong, *Synlett* **2003**, 1443–1446.
- [151] G. Giacomelli, L. De Luca, A. Porcheddu, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5437–5440.
- [152] Q. Su, A. B. Beeler, E. Lobkovsky, J. A. Porco, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2149–2152.
- [153] *Multicomponent Reactions* (Hrsg.: J. Zhu, H. Bienaymé), Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- [154] I. Ugi, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 187–191.
- [155] C. Blackburn, B. Guan, P. Fleming, K. Shiosaki, S. Tsai, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3635–3638.
- [156] S. M. Ireland, H. Tye, M. Whittaker, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4369–4371.
- [157] a) C. O. Kappe, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879–888; b) C. O. Kappe, *QSAR Comb. Sci.* **2003**, *22*, 630–645.
- [158] a) A. Stadler, C. O. Kappe, *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 624–630; b) C. O. Kappe, A. Stadler in *Combinatorial Chemistry Part B* (Hrsg.: B. B. Bunin, G. Morales), Elsevier, Amsterdam, **2003**, S. 197–223.
- [159] A. Stadler, C. O. Kappe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1363–1368.
- [160] a) M. D. Evans, J. Ring, A. Schoen, A. Bell, P. Edwards, D. Berthelot, R. Nicewonger, C. M. Baldino, *Tetrahedron Lett.*

- 2003, 44, 9337–9341; siehe auch: b) H. Tye, M. Whittaker, *Org. Biomol. Chem.* 2004, 2, 813–815.
- [161] M. Nüchter, B. Ondruschka, *Mol. Diversity* 2003, 7, 253–264.
- [162] M. Nüchter, B. Ondruschka, A. Tied, W. Lautenschläger, K. J. Borowski, *Am. Genomic/Proteomic Technol.* 2001, 1, 34–39.
- [163] M.-E. Theoclitou, L. A. Robinson, *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 3907–3910.
- [164] L. Öhberg, J. Westman, *Synlett* 2001, 1296–1298.
- [165] a) Z. Zhao, W. H. Leister, K. A. Strauss, D. D. Wisnoski, C. W. Lindsley, *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 1123–1128; b) C. W. Lindsley, D. D. Wisnoski, Y. Wang, W. H. Leister, Z. Zhao, *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 4495–4498.
- [166] a) N. Mont, J. Teixidó, J. I. Borrell, C. O. Kappe, *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 5385–5388; b) N. Mont, J. Teixidó, J. I. Borrell, C. O. Kappe, *Mol. Diversity* 2003, 7, 153–159.
- [167] R. S. Pottorf, N. K. Chadha, M. Katkevics, V. Ozola, E. Suna, H. Ghane, T. Roberg, M. R. Player, *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 175–178.
- [168] M. C. Pirrung, L. N. Tumey, A. L. McClellen, C. R. H. Raetz, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 1575–1586.
- [169] F. García-Tellado, A. Loupy, A. Petit, A. L. Marrero-Terrero, *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 4387–4391.
- [170] S. Frére, V. Thiéry, C. Baily, T. Besson, *Tetrahedron* 2003, 59, 773–779.
- [171] A. R. Katritzky, S. K. Singh, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 9077–9079.
- [172] N. S. Wilson, C. R. Sarko, G. P. Roth, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8939–8942.
- [173] I. R. Baxendale, A.-I. Lee, S. V. Ley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 2002, 1850–1857.
- [174] T. Durand-Reville, L. B. Gobbi, B. L. Gray, S. V. Ley, J. S. Scott, *Org. Lett.* 2002, 4, 3847–3850.
- [175] G. Nordmann, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 4978–4979.
- [176] B. M. Trost, O. R. Thiel, H.-C. Tsui, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 13155–13164.
- [177] B. M. Trost, M. L. Crawley, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 9328–9329.
- [178] D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, L. M. P. M. Almeida, J. R. Carrillo, A. Díaz-Ortiz, A. de la Hoz, J. A. S. Cavaleiro, *Synlett* 2003, 1415–1418.
- [179] N. Kaval, W. Dehaen, C. O. Kappe, E. Van der Eycken, *Org. Biomol. Chem.* 2004, 2, 154–156.
- [180] N. Kaval, J. Van der Eycken, J. Caroën, W. Dehaen, G. A. Strohmeier, C. O. Kappe, E. Van der Eycken, *J. Comb. Chem.* 2003, 5, 560–568.
- [181] P. Dupau, R. Epple, A. A. Thomas, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Adv. Synth. Catal.* 2002, 344, 421–433.
- [182] J. Freitag, M. Nüchter, B. Ondruschka, *Green Chem.* 2003, 5, 291–295.
- [183] M. Takahashi, K. Oshima, S. Matsubara, *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 9201–9203.
- [184] A. Steinreiber, A. Stadler, S. F. Mayer, K. Faber, C. O. Kappe, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 6283–6286.
- [185] L. R. Lamariello, D. Piras, M. Rodriguez, M. Taddei, *J. Org. Chem.* 2003, 68, 7893–7895.
- [186] I. T. Raheem, S. N. Goodman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 706–707.
- [187] H. Mohan, E. Gemma, K. Ruda, S. Oscarson, *Synlett* 2003, 1255–1256.
- [188] E. Söderberg, J. Westman, S. Oscarson, *J. Carbohydr. Chem.* 2001, 20, 397–410.
- [189] F. Lehmann, Å. Pilotti, K. Luthman, *Mol. Diversity* 2003, 7, 145–152.
- [190] N. J. McLean, H. Tye, M. Whittaker, *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 993–995.
- [191] O. I. Zbruyev, N. Stiasni, C. O. Kappe, *J. Comb. Chem.* 2003, 5, 145–148.
- [192] Y.-J. Cherng, *Tetrahedron* 2000, 56, 8287–8289.
- [193] G. R. Brown, A. J. Foubister, C. A. Roberts, S. L. Wells, R. Wood, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 3917–3919.
- [194] Y.-J. Cherng, *Tetrahedron* 2002, 58, 887–890.
- [195] Y.-J. Cherng, *Tetrahedron* 2002, 58, 1125–1129.
- [196] Y.-J. Cherng, *Tetrahedron* 2002, 58, 4931–4935.
- [197] K. Olofsson, S.-Y. Kim, M. Larhed, D. P. Curran, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 4539–4541.
- [198] C. Wetter, A. Studer, *Chem. Commun.* 2004, 174–175.
- [199] M. C. Bagley, J. W. Dale, X. Xiong, J. Bower, *Org. Lett.* 2003, 5, 4421–4424.
- [200] S. A. Shackelford, M. B. Anderson, L. C. Christie, T. Goetzen, M. C. Guzman, M. A. Hananel, W. D. Kornreich, H. Li, V. P. Pathak, A. K. Rabinovich, R. J. Rajapakse, L. K. Truesdale, S. M. Tsank, H. N. Vazir, *J. Org. Chem.* 2003, 68, 267–275.
- [201] M. G. Saulnier, K. Zimmermann, C. P. Struzynski, X. Sang, U. Velaparthi, M. Wittman, D. B. Frennesson, *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 397–399.
- [202] D. P. Curran, O. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* 2003, 345, 329–332.
- [203] F. Lake, C. Moberg, *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 3179–3188.
- [204] N. A. Swain, R. C. D. Brown, G. Bruton, *Chem. Commun.* 2002, 2042–2043.
- [205] V. A. Chebanov, C. Reidlinger, H. Kanaani, C. Wentrup, C. O. Kappe, G. Kollenz, *Supramol. Chem.* 2004, 16, 121–127.
- [206] I. Barrios, P. Camps, M. Comes-Franchini, D. Muñoz-Torrero, A. Ricci, L. Sánchez, *Tetrahedron* 2003, 59, 1971–1979.
- [207] N. Stiasni, C. O. Kappe, *ARKIVOC* 2002, 8, 71–79.
- [208] a) F. Zaragoza Dörwald, *Organic Synthesis on Solid Phase*, Wiley-VCH, Weinheim, 2002; b) *Handbook of Combinatorial Chemistry* (Hrsg.: K. C. Nicolaou, R. Hanko, W. Hartwig), Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
- [209] a) A. Stadler, C. O. Kappe, *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 919–925; b) A. Stadler, C. O. Kappe, *Tetrahedron* 2001, 57, 3915–3920.
- [210] H.-M. Yu, S.-T. Chen, K.-T. Wang, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 4781–4784.
- [211] M. Erdélyi, A. Gogoll, *Synthesis* 2002, 1592–1596.
- [212] C. Lindquist, U. Tedebar, O. Ersøy, P. Somfai, *Synth. Commun.* 2003, 33, 2257–2262.
- [213] M. Larhed, G. Lindeberg, A. Hallberg, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 8219–8222.
- [214] M. Erdélyi, A. Gogoll, *J. Org. Chem.* 2003, 68, 6431–6434.
- [215] M. Alterman, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* 2000, 65, 7984–7989.
- [216] K. Weigand, S. Pelka, *Mol. Diversity* 2003, 7, 181–184.
- [217] A. Combs, S. Saubern, M. Rafalski, P. Y. S. Lam, *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 1623–1626.
- [218] W.-M. Dai, D.-S. Guo, L.-P. Sun, X.-H. Huang, *Org. Lett.* 2003, 5, 2919–2922.
- [219] A. Finaru, A. Berthault, T. Besson, G. Guillaumet, S. Berteina-Raboin, *Org. Lett.* 2002, 4, 2613–2615.
- [220] A. P. Frutos Hoener, B. Henkel, J.-C. Gauvin, *Synlett* 2003, 63–66.
- [221] R. Pérez, T. Beryozkina, O. I. Zbruyev, W. Haas, C. O. Kappe, *J. Comb. Chem.* 2002, 4, 501–510.
- [222] G. A. Strohmeier, C. O. Kappe, *J. Comb. Chem.* 2002, 4, 154–161.
- [223] Y.-D. Gong, H.-Y. Sohn, M. J. Kurth, *J. Org. Chem.* 1998, 63, 4854–4856.
- [224] B. Martin, H. Sekljic, C. Chassaing, *Org. Lett.* 2003, 5, 1851–1853.
- [225] A. M. L. Hoel, J. Nielsen, *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 3941–3944.
- [226] D. Scharn, H. Wenschuh, U. Reineke, J. Schneider-Mergener, L. Germeroth, *J. Comb. Chem.* 2000, 2, 361–369.
- [227] D. Scharn, L. Germeroth, J. Schneider-Mergener, H. Wenschuh, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 507–513.
- [228] L. De Luca, G. Giacomelli, A. Porcheddu, M. Salaris, M. Taddei, *J. Comb. Chem.* 2003, 5, 465–471.

- [229] A. A. Yates, M. O. Jones, C. E. Clarke, A. K. Powell, S. R. Johnson, A. Porch, P. P. Edwards, J. E. Turnbull, *J. Mater. Chem.* **2003**, *13*, 2061–2063.
- [230] B. Clapham, S.-H. Lee, G. Koch, J. Zimmermann, K. D. Janda, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5407–5410.
- [231] Zu Prototypen von Bodenfiltrationsgefäß für die kontrollierte Mikrowellen-unterstützte SPOS: a) C. M. Coleman, J. M. D. MacElroy, J. F. Gallagher, D. F. O'Shea, *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 87–93; b) siehe auch Lit. [186a]; die Verwendung von Bodenfiltrationsplatten für 96 Ansätze in der Mikrowellen-unterstützten SPOS wurde beschrieben: c) B. M. Glass, A. P. Combs in *High-Throughput Synthesis. Principles and Practices* (Hrsg.: I. Sucholeiki), Marcel Dekker, New York, **2001**, S. 123–128.
- [232] a) J. Westman, R. Lundin, *Synthesis* **2003**, *7*, 1025–1030; b) R. E. Austin, J. F. Okonya, D. R. S. Bond, F. Al-Obeidi, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6169–6171; c) V. A. Yaylayan, M. Siu, J. M. R. Bélanger, J. R. J. Paré, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9023–9025; d) P. Grieco, P. Campiglia, I. Gomez-Monterrey, T. Lama, E. Novellino, *Synlett* **2003**, 2216–2218; e) R. Schobert, C. Jagusch, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6449–6451; f) S. Weik, J. Rademann, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2595–2598; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2491–2494; g) S. M. Miles, R. J. Leatherbarrow, S. P. Marsden, W. J. Coates, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 281–283; h) P. Campiglia, I. Gomez-Monterrey, L. Langobardo, T. Lama, E. Novellino, P. Grieco, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1453–1456; i) B. Henkel, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2219–2221.
- [233] a) D. J. Gravert, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 489–509; b) P. Wentworth, K. D. Janda, *Chem. Commun.* **1999**, 1917–1924; c) C. M. Sun, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **1999**, *2*, 299–318; d) P. H. Toy, K. D. Janda, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 546–554.
- [234] a) C. G. Blettner, W. A. König, W. Stenzel, T. Schotten, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3885–3890; b) B. Sauvagnat, F. Lamaty, R. Lazaro, J. Martinez, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6371–6375; c) J. J. Vanden Eynde, D. Rutot, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2687–2694; d) A. Porcheddu, G. F. Ruda, A. Segà, M. Taddei, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 907–910; e) M. Xia, Y.-G. Wang, *J. Chem. Res. Synop.* **2002**, 173–175; f) M. Xia, Y.-G. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7703–7705; g) M. Xia, Y.-G. Wang, *Synthesis* **2003**, 262–266.
- [235] a) M.-J. Lin, C.-M. Sun, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8739–8742; b) W.-B. Yeh, M.-J. Lin, M.-J. Lee, C.-M. Sun, *Mol. Diversity* **2003**, *7*, 185–198.
- [236] a) P. M. Bendale, C.-M. Sun, *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 359–361; b) C.-Y. Wu, C.-M. Sun, *Synlett* **2002**, 1709–1711; c) W.-J. Chang, W.-B. Yeh, C.-M. Sun, *Synlett* **2003**, 1688–1692; d) W.-B. Yeh, C.-M. Sun, *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 279–282; e) M.-J. Lee, C.-M. Sun, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 437–440; f) C.-L. Tung, C.-M. Sun, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1159–1162.
- [237] W. Zhang, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4475–4489.
- [238] M. Larhed, M. Hoshino, S. Hadida, D. P. Curran, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5583–5587.
- [239] a) W. Zhang, Y. Lu, C. H.-T. Chen, *Mol. Diversity* **2003**, *7*, 199–202; b) W. Zhang, C. H.-T. Chen, Y. Lu, T. Nagashima, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1473–1476.
- [240] K. S. A. Vallin, Q. Zhang, M. Larhed, D. P. Curran, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6639–6645.
- [241] a) S. Werner, D. P. Curran, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3293–3296. b) Kürzlich wurde eine komplementäre Strategie mit einem polymergebundenen Anthracen als Dienophil-Abfangreagens beschrieben: X. Lei, J. A. Porco, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 795–798.
- [242] a) S. V. Ley, I. R. Baxendale, R. N. Bream, P. S. Jackson, A. G. Leach, D. A. Longbottom, M. Nesi, J. S. Scott, R. I. Storer, S. J. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3815–4196; b) S. V. Ley, I. R. Baxendale, *Nature Rev. Drug Discovery* **2002**, *1*, 573–586; c) A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 670–701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 650–679; d) A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4445–4450; e) C. C. Tzschucke, C. Markert, W. Bannwarth, S. Roller, A. Hebel, R. Haag, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4136–4173; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3964–4000.
- [243] I. R. Baxendale, A.-L. Lee, S. V. Ley in *Microwave-Assisted Organic Synthesis* (Hrsg.: P. Lidström, J. P. Tierney), Blackwell, Oxford, **2004**, Kap. 6.
- [244] S. V. Ley, S. J. Taylor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1813–1816.
- [245] D. Launay, S. Booth, I. Clemens, A. Merritt, M. Bradley, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7201–7203.
- [246] S. Crosignani, D. Launay, B. Linclau, M. Bradley, *Mol. Diversity* **2003**, *7*, 203–210.
- [247] A. Porcheddu, G. Giacomelli, L. De Luca, A. M. Ruda, *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 105–111.
- [248] C. E. Humphrey, M. A. M. Easson, J. P. Tierney, N. J. Turner, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 849–852.
- [249] a) C. T. Brain, J. M. Paul, Y. Loong, P. J. Oakley, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3275–3276; b) C. T. Brain, S. A. Brunton, *Synlett* **2001**, 382–384.
- [250] J. Westman, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3745–3747.
- [251] B. Desai, T. N. Danks, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5963–5965.
- [252] S. Crosignani, P. D. White, B. Linclau, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2961–2963.
- [253] D. R. Sauer, D. Kalvin, K. M. Phelan, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4721–4724.
- [254] a) I. R. Baxendale, S. V. Ley, C. Piutti, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2298–2301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2194–2197; b) I. R. Baxendale, S. V. Ley, M. Nessi, C. Piutti, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6285–6304; c) siehe auch Lit. [243].
- [255] T. Mukade, D. R. Dragoli, J. A. Ellman, *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 590–596.
- [256] I. Masip, C. Ferrández-Huertas, C. García-Martínez, J. A. Ferragut, A. Ferrer-Montiel, A. Messeguer, *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 135–141.
- [257] a) D. Dallinger, N. Yu. Gorobets, C. O. Kappe, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1205–1208; b) D. Dallinger, N. Yu. Gorobets, C. O. Kappe, *Mol. Diversity* **2003**, *7*, 229–245.
- [258] a) B. Desai, C. O. Kappe, *Top. Curr. Chem.* **2004**, 242, im Druck, zit. Lit. Siehe auch: b) Y. Liu, C. Khemtong, J. Hu, *Chem. Commun.* **2004**, 398–399; c) M. D. Smith, A. F. Stepan, C. Ramarao, P. E. Brennan, S. V. Ley, *Chem. Commun.* **2003**, 2652–2653; siehe auch Lit. [262j].
- [259] Zu den Haupteinschränkungen bei der Maßstabsvergrößerung von Mikrowellenverfahren zählt die begrenzte Eindringtiefe von Mikrowellenstrahlung in absorbierende Stoffe (Lösungsmittel oder Reaktionsgemische). Bei der für die meisten Mikrowellenreaktoren typischen Arbeitsfrequenz von 2.45 GHz liegt die Eindringtiefe je nach den dielektrischen Eigenschaften des Mediums normalerweise in der Größenordnung von wenigen Zentimetern. Dies bedeutet, dass die Energiedichte der Mikrowellen im Innern eines großen Reaktors (>1 L Volumen) nur einen Bruchteil der Dichte an der Oberfläche beträgt. Daher werden Lösungsmittel oder Reagenzien im Zentrum des Reaktionsgefäßes durch Konvektion erhitzt und nicht direkt durch dielektrisches Erhitzen mit Mikrowellen. Diese physikalische Einschränkung ist einer der wichtigsten Anreize für die Entwicklung von Durchflussreaktoren, in denen das Reaktionsgemisch eine relativ kleine Mikrowellen-erhitzte Zelle passiert, um Probleme in Bezug auf die Eindringtiefe zu vermeiden. Für die Verarbeitung von Feststoffen, hochviskosen Flüssigkeiten oder heterogenen Reaktionsgemischen sind Durchflussreaktoren mit Pumpensystemen jedoch ungeeignet.

- [260] a) K. D. Raner, C. R. Strauss, R. W. Trainor, J. S. Thorn, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2456–2460; b) B. A. Roberts, C. R. Strauss in *Microwave-Assisted Organic Synthesis* (Hrsg.: P. Lidström, J. P. Tierney), Blackwell, Oxford, **2004**, Kap. 9.
- [261] a) B. Perio, M.-J. Dozias, J. Hamelin, *Org. Process Res. Dev.* **1998**, *2*, 428–430; b) J. Cléophax, M. Liagre, A. Loupy, A. Petit, *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 498–504.
- [262] a) T. Cablewski, A. F. Faux, C. R. Strauss, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3408–3412; b) K. Kazba, B. R. Chapados, J. E. Gestwicki, J. L. McGrath, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1210–1214; c) B. M. Khadlikar, V. R. Madyar, *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 452–453; d) E. Esveld, F. Chemat, J. van Haveren, *Chem. Eng. Technol.* **2000**, *23*, 279–283; e) E. Esveld, F. Chemat, J. van Haveren, *Chem. Eng. Technol.* **2000**, *23*, 429–435 f) W.-C. Shieh, S. Dell, O. Repiè, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5607–5609; g) W.-C. Shieh, S. Dell, O. Repiè, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4279–4281; h) K. A. Savin, M. Robertson, D. Gernert, S. Green, E. J. Hembre, J. Bishop, *Mol. Diversity* **2003**, *7*, 171–174; i) N. S. Wilson, C. R. Sarko, G. Roth, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 535–538; j) P. He, S. J. Haswell, P. D. Fletcher, *Lab Chip* **2004**, *4*, 38–41.
- [263] A. G. Takvorian, A. P. Combs, *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 171–174.
- [264] Es muss betont werden, dass trotz der zahlreichen Beispiele in Abschnitt 2 offenbar nicht alle chemischen Prozesse für ein Hochtemperatur-Mikrowellenverfahren geeignet sind; das trifft besonders für Reaktionen zu, bei denen das gewünschte Produkt kinetisch kontrolliert entsteht. Zudem gibt es Fälle, bei denen sich ein Reagens oder Substrat oberhalb der Raumtemperatur zersetzt. Der Leser sollte berücksichtigen, dass solche „Fehlschläge“ natürlich nicht in der Literatur erscheinen, was die Erfolgsrate der Mikrowellen-unterstützten Synthese verzerrt.
- [265] a) D. E. Pivonka, J. R. Empfield, *Appl. Spectrosc.* **2004**, *58*, 41–46; b) Online-UV-Kontrolle: G. S. Getvoldsen, N. Elander, S. A. Stone-Elander, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2255–2260.
- [266] a) C. Fermér, P. Nilsson, M. Larhed, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2003**, *18*, 129–132; b) K. Orrling, P. Nilsson, M. Gullberg, M. Larhed, *Chem. Commun.* **2004**, 790–791.
- [267] a) B. N. Pramanik, U. A. Mirza, Y. H. Ing, Y.-H. Liu, P. L. Bartner, P. C. Weber, A. K. Bose, *Protein Sci.* **2002**, *11*, 2676–2687; b) B. N. Pramanik, Y. H. Ing, A. K. Bose, L.-K. Zhang, Y.-H. Liu, S. N. Ganguly, P. Bartner, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2565–2568; c) A. K. Bose, Y. H. Ing, N. Lavlinskaia, C. Sareen, B. N. Pramanik, P. L. Bartner, Y.-H. Liu, L. Heimark, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2002**, *13*, 839–850.
- [268] a) B. Réjasse, S. Lamare, M.-D. Legoy, T. Besson, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1086–1089; b) T. Maugard, D. Gaunt, M.-D. Legoy, T. Besson, *Biotechnol. Lett.* **2003**, *25*, 623–629; c) B. K. Pchelka, A. Loupy, J. Plenkiewicz, L. Blanco, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2719–2732; d) G. Lin, W.-Y. Lin, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4333–4336; e) M.-C. Parker, T. Besson, S. Lamare, M.-D. Legoy, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8383–8386; f) M. Gelo-Pujic, E. Guibé-Pujic, E. Guibé-Jampel, A. Loupy, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17247–17252; g) M. Gelo-Pujic, E. Guibé-Jampel, A. Loupy, S. A. Galema, D. Mathé, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1996**, 2777–2780; h) J.-R. Carrillo-Munoz, D. Bouvet, E. Guibé-Jampel, A. Loupy, A. Petit, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7746–7749.
- [269] Y.-C. Tsai, B. A. Coles, R. G. Compton, F. Marken, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9784–9788.
- [270] P. Klan, V. Cvirká in *Microwaves in Organic Synthesis* (Hrsg.: A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 463–486.
- [271] a) D. Bogdal, P. Penczek, J. Pielichowski, A. Prociak, *Adv. Polym. Sci.* **2003**, *163*, 193–263; b) K. R. Carter, *Macromolecules* **2002**, *35*, 6757–6759; c) A. Khan, S. Hecht, *Chem. Commun.* **2004**, 300–301.
- [272] a) S. Barlow, S. R. Marder, *Adv. Funct. Mater.* **2003**, *13*, 517–518; b) R. G. Blair, E. G. Gillan, N. K. B. Nguyen, D. Daurio, R. B. Kaner, *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 3286–3293; c) M. Melucci, M. Gazzano, G. Barbarella, M. Cavallini, F. Biscarini, P. Maccagnani, P. Ostoja, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10266–10274.
- [273] a) E. H. Hong, K.-H. Lee, S. H. Oh, C.-G. Park, *Adv. Funct. Mater.* **2003**, *13*, 961–966; b) T. J. Imholt, C. A. Dyke, B. Hasslacher, J. M. Perez, D. W. Price, J. A. Roberts, J. B. Scott, A. Wadhawan, Z. Ye, J. M. Tour, *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 3969–3970; c) F. Della Negra, M. Meneghetti, E. Menna, *Fullerenes Nanotubes Carbon Nanostruct.* **2003**, *11*, 25–34; d) Y.-J. Zhu, W.-W. Wang, R.-J. Qi, X.-L. Hu, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1434–1438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1410–1424.
- [274] Der Ausdruck „Bunsen-Brenner des 21. Jahrhunderts“ wurde ursprünglich von A. K. Bose geprägt (Lit. [6a]), der maßgeblich zur Einführung des Mikrowellenerhitzens in der organischen Synthese beitrug.
- [275] O. Navarro, H. Kaur, P. Mahjoor, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3173–3180.
- [276] X. Wu, A. K. Mahalingam, Y. Wan, M. Alterman, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4635–4638.
- [277] M. Harmata, X. Hong, S. K. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5233–5236.
- [278] P. Wipf, J. Janjic, C. R. J. Stephenson, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 443–445.
- [279] a) M. Melucci, G. Barbarella, M. Zambianchi, P. Di Pietro, A. Bongini, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4821–4828; b) Y. Wang, D. R. Sauer, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2793–2796.
- [280] a) L. Botella, C. Najera, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1833–1836; b) L. Botella, C. Najera, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5563–5570; c) A. Svennebring, P. Nilsson, M. Larhed, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3345–3349.
- [281] a) H. He, Y.-J. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3237–3239; b) P. H. Kwan, M. J. MacLachlan, T. M. Swager, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8638–8639.
- [282] I. Mutule, E. Suna, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3909–3912.
- [283] A. Lengar, C. O. Kappe, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 771–774.
- [284] T. A. Jensen, X. Liang, D. Tanner, N. Skjaerbaek, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4936–4947.
- [285] a) D. A. Alonso, C. Najera, M. C. Pacheco, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1615–1619; b) G. Vo-Tanh, H. Lahache, A. Loupy, I.-J. Kim, D. H. Chang, C.-H. Jun, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5539–5543.
- [286] D. Balan, H. Adolfsson, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3089–3092.
- [287] S. S. Salim, R. K. Bellingham, R. C. D. Brown, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 800–806.
- [288] S. E. Wolkenberg, D. D. Wisnoski, W. H. Leister, Y. Wang, Z. Zhao, C. W. Lindsley, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1453–1456.
- [289] H. Sandin, M.-L. Swanstein, E. Wellner, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1571–1580.
- [290] a) G. Minetto, L. F. Ravaglia, M. Taddei, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 389–392; b) A. R. Bharadwaj, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2465–2468; c) C. D. Cox, M. J. Breslin, B. J. Mariano, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1489–1493; d) R. B. Sparks, A. P. Combs, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2473–2475; e) H.-K. Lee, T. M. Rana, *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 504–508; f) Y. Peng, G. Song, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5313–5316; g) Z. Zhao, D. D. Wisnoski, S. E. Wolkenberg, W. H. Leister, Y. Wang, C. W. Lindsley, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4873–4876; h) D. Tejedor, D. González-Cruz, F. García-Tellado, J. J. Marrero-Tellado, M. López Rodríguez, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8390–8391.
- [291] P. S. Baran, D. P. O’Malley, A. L. Zografas, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2728–2731; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2674–2677.
- [292] R. A. Hughes, S. P. Thompson, L. Alcaraz, C. J. Moody, *Chem. Commun.* **2004**, 946–948.
- [293] G. J. S. Lohman, P. H. Seeberger, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4081–4093.

- [294] A. Vasudevan, M. K. Verzal, *Synlett* **2004**, 631–634.
- [295] A. G. Takvorian, A. P. Combs, *J. Comb. Chem.* **2004**, 6, 171–174.
- [296] H. Akamatsu, K. Fukase, S. Kusumoto, *Synlett* **2004**, 1049–1053.
- [297] M. D. Bowman, R. C. Jeske, H. E. Blackwell, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2019–2022.
- [298] W. Zhang, C. H.-T. Chen, Y. Lu, T. Nagashima, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1473–1476.
- [299] W. Zhang, T. Nagashima, Y. Lu, C. H.-T. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4611–4613.
- [300] X. Lei, J. A. Porco, Jr., *Org. Lett.* **2004**, 6, 795–798.
- [301] J. L. Delgado, P. de la Cruz, F. Langa, A. Urbina, J. Casado, J. T. López Navarrete, *Chem. Commun.* **2004**, 1734–1735.
- [302] a) S. K. Das, *Synlett* **2004**, 915–932; b) A. Corsaro, U. Chiachio, V. Pistara, G. Romeo, *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 511–538.

Mikrowellensynthese im 1 Liter Maßstab!

Das Synthos 3000 eröffnet neue Dimensionen für die Durchführung mikrowellen-assistierter organischer Synthese unter erhöhtem Druck und hohen Temperaturen.

Ihre Vorteile:

- Direkte Skalierbarkeit – keine weitere Optimierung
- Exzellente Reproduzierbarkeit für Reaktionen im großen Maßstab
- Homogenes Feld für Parallelreaktionen
- Umfangreiches Sicherheitspaket für extreme Druck- und Temperaturbedingungen



Anton Paar

Fragen Sie Ihren nächsten Anton Paar Partner nach einem Angebot oder kontaktieren Sie uns direkt:

Tel: +43 (0)316 257-0
E-mail: info@anton-paar.com
Web: www.anton-paar.com