



Gute Schwingungen in Düsseldorf**

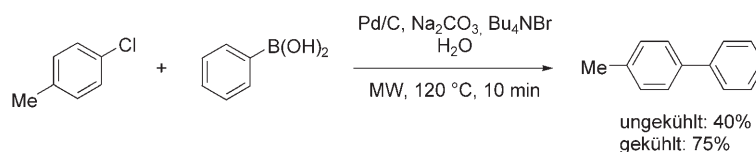
C. Oliver Kappe* und Mats Larhed*

In den letzten Jahren ist das Gebiet der Mikrowellenchemie deutlich gewachsen, besonders in den Bereichen organische Synthese, Wirkstoff-Findung und Polymerchemie.^[1] Diese nichtklassische Art des Erhitzens hat sich langsam von einer Laborkuriosität zu einer etablierten Methode entwickelt, die nicht nur an Hochschulen, sondern auch in der Industrie angewendet wird. Mittlerweile sind spezielle Mikrowellenreaktoren für chemische Synthesen auf dem Markt, die viele der anfänglichen Probleme mit der Sicherheit und Reproduzierbarkeit vergessen lassen, mit denen die Pioniere auf diesem Gebiet, die noch normale Haushaltsmikrowellengeräte verwendeten, konfrontiert waren. Über die Existenz spezieller, nichtthermischer Mikrowelleneffekte wird allerdings unvermindert heftig debattiert, und es gibt bisher keine allgemein akzeptierte Erklärung für viele der in der Mikrowellenchemie beobachteten Effekte.

Vor diesem Hintergrund hat die Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh) das erste „Symposium on Microwave Accelerated Synthesis“ an

der Heinrich-Heine Universität in Düsseldorf (M.A.S.-05) ausgerichtet. Das Komitee unter Vorsitz von Helmut Ritter (Universität Düsseldorf) stellte ein ausgewogenes Programm aus 21 Vorträgen und einer Posterpräsentation zusammen. Vielfältige Anwendungen in der organischen und medizinischen Chemie, der Festphasenpeptidsynthese, der Oligonucleotidsynthese, der Polymerchemie, der Mikrowellen-unterstützten Extraktion und den Materialwissenschaften wurden vorgestellt. Die 130 Teilnehmer kamen zu rund einem Drittel aus der Industrie und zu zwei Dritteln aus dem Hochschulbereich.

Den Eröffnungsvortrag hielt Michael J. Collins (CEM Corporation, Matthews, USA). Aus der Sicht eines Geräteherstellers berichtete er über aktuelle Entwicklungen auf dem Gebiet der Mikrowellenchemie. Im Mittelpunkt seiner Ausführungen stand die kontrovers diskutierte, so genannte „simultaneous cooling“-Technik. Bei diesem Verfahren wird die Reaktion unter Mikrowellenbestrahlung und gleichzeitiger Kühlung des Reaktionsgefäßes mit komprimierter Luft oder einer Kühlflüssigkeit durchgeführt. Bezug nehmend auf die kürzlich publizierte Arbeit von Arvela und Leadbeater^[2] stellte Collins Suzuki-Kupplungen mit Arylchloriden in Gegenwart eines Pd/C-Katalysators in wässriger Phase vor. Mithilfe der oben genannten Technik konnte die Ausbeute deutlich von 40 auf 75 % gesteigert werden (Schema 1).



Schema 1. Die Wirkung der „simultaneous cooling“-Technik auf eine Suzuki-Reaktion (interne faseroptische Temperaturmessung). MW: Mikrowellen.^[2]

Ferner kam er auf das wichtige Thema der Maßstabsvergrößerung Mikrowellen-unterstützter Reaktionen zu sprechen. Nach Collins ist die Herstellung von Verbindungen im Kilogrammmaßstab in Mikrowellenreaktoren in diskontinuierlichen oder Stopped-Flow-Verfahren zurzeit bereits technisch durchführbar, während Geräte für den

kontinuierlichen Betrieb, die größere Mengen Produkt pro Tag gewährleisten, vermutlich in den nächsten fünf Jahren verfügbar sein werden.

Nach einem kurzen Vortrag von Clemens Richert (Universität Karlsruhe) über den Einsatz von Mikrowellen in der Synthese modifizierter Oligonucleotide an Glasoberflächen mit kontrollierter Porenverteilung und -größe (cpg-Glasoberflächen) berichtete Hans-Georg Frank (AplaGen GmbH, Baesweiler) detailliert über Mikrowellen-unterstützte Peptidsynthesen an fester Phase. Während traditionelle Peptidchemiker wegen Bedenken hinsichtlich Nebenreaktionen (noch) zögern, Peptide im Mikrowellenofen zu „kochen“, hat die Gruppe von AplaGen mithilfe von Mikrowellen in der Peptidchemie einen spektakulären Erfolg erzielt: Die Synthese eines ansonsten schwierig herstellbaren Modellpeptids für Erythropoietin ($\text{H}_2\text{N-GGTYSCHFFGPLTWVCKPQGG-COOH}$) kann innerhalb eines Tages durchgeführt werden, wenn sowohl die Kupplungsprozesse als auch die Abspaltungen der Schutzgruppen unter Mikrowellenbestrahlung erfolgen – die Herstellung nach dem konventionellen Verfahren dauert dagegen zehn Tage. Außerdem sind die Ausbeute und die Reinheit des Peptids beim Mikrowellenverfahren deutlich höher, da durch eine sorgfältige Kontrolle der Reaktionsbedingungen – gepulste Bestrahlung sowie Eisbadkühlung des Reaktionsge-

misches – Racemisierungen vermieden werden.

Im folgenden Beitrag erörterte Ulrich S. Schubert (University of Technology and Dutch Polymer Institute, Eindhoven, Niederlande) die Vorteile, Automatisierung und potenzielle Maßstabsvergrößerung verschiedener Mikrowellen-unterstützter Polymerisatio-

[*] Prof. Dr. C. O. Kappe
Institut für Chemie, Organische und Bioorganische Chemie
Karl-Franzens-Universität Graz
Heinrichstraße 28, 8010 Graz (Österreich)
E-mail: oliver.kappe@uni-graz.at

Dr. M. Larhed
Abteilung für Medizinische Chemie
Organische Pharmazeutische Chemie
BMC, Universität Uppsala
Box 574, SE-751 23, Uppsala (Schweden)
E-mail: mats@orgfarm.uu.se

[**] Symposium on Microwave Accelerated Synthesis (M.A.S.-05) vom 14. bis 16. September 2005 in Düsseldorf.

nen, besonders von lebenden/kontrollierten Polymerisationen. In vielen Fällen verlaufen die Polymerisationen in geschlossenen Gefäßen unter kontrollierter Mikrowellenbestrahlung effizienter als bei konventionellem Erhitzen unter Rückfluss.^[1b] Das Auftreten bestimmter „Mikrowelleneffekte“ in vielen dieser Reaktionen ist allerdings noch ungeklärt. Bei der Atomtransfer-Radikalpolymerisation von Methylmethacrylat wurde z. B. durch kinetische Untersuchungen nachgewiesen, dass die Ergebnisse nach dem Mikrowellenverfahren und dem konventionellen Verfahren bei gleicher Reaktionstemperatur exakt übereinstimmen.^[3]

Mats Larhed (Universität Uppsala, Schweden) beschrieb einige schnelle Mikrowellenmethoden für die Synthese und rasche Optimierung neuer Protease-Inhibitoren des Hepatitis-C-Virus NS3 und von HIV-1. Zahlreiche Übergangsmetallkatalysierte C-C- und C-Heteroatom-Bindungsknüpfungen kamen dabei zum Einsatz.^[4]

C. Oliver Kappe (Universität Graz, Österreich) beschäftigte sich in seinem Vortrag mit einigen Anwendungen kontrollierter Erhitzung durch Mikrowellen in der Heterocyclenchemie. Unter anderem ging er auf die automatisierte Synthese einer Bibliothek von Dihydropyrimidonen und deren Modifizierung ein, wobei er Mehrkompo-

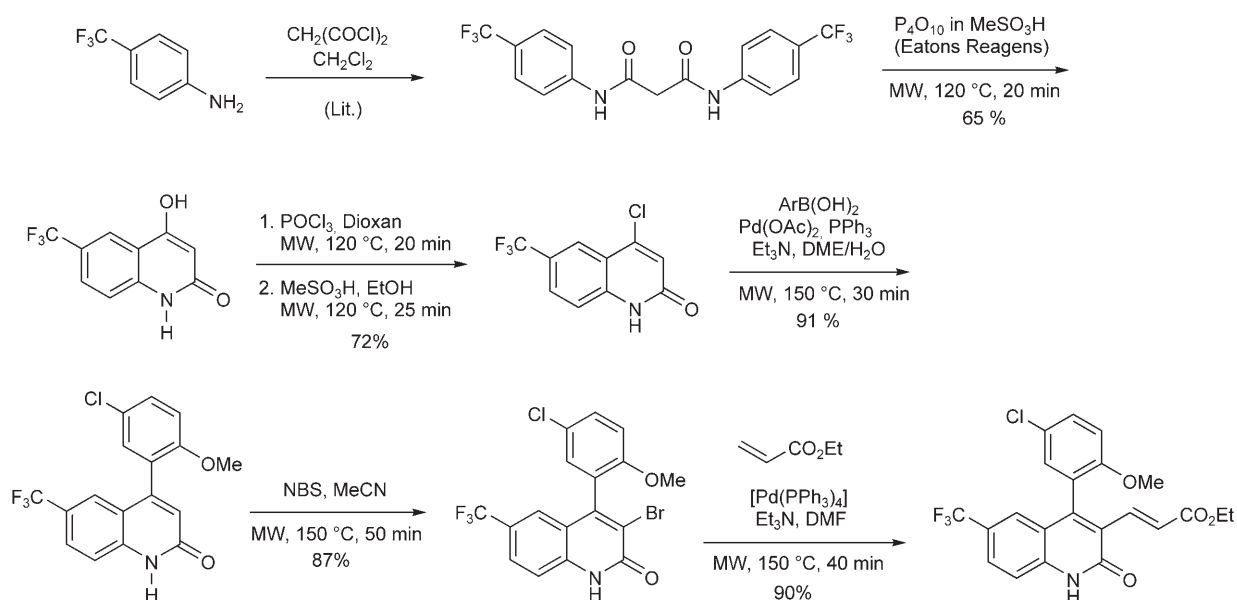
nentenreaktionen und Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen beschrieb. Kappe hob die Vorteile schneller Mikrowellensynthesen beim Testen neuer Ideen und bei Reaktionsoptimierungen hervor. Er forderte dazu auf, die Mikrowellenbestrahlung nicht erst als letzten Ausweg einzusetzen (was in vielen Laboratorien der Fall ist), sondern sie als erste Wahl für alle thermischen Umwandlungen anzusehen. Er unterstrich diesen Appell, indem er die Synthese eines 4-Arylchinolin-2-on-Derivats präsentierte, in der alle sechs Reaktionsschritte unter Mikrowellenbestrahlung erfolgen (Schema 2).^[5]

Über mehrere Mikrowellen-unterstützte Ringschlussreaktionen und nucleophile Substitutionen für die Synthese von Adenosinrezeptorliganden vom Xanthin-Typ berichtete Joachim C. Burbiel (Universität Bonn). In allen Fällen verliefen die Ringschlussreaktionen unter Mikrowellenreaktionsbedingungen in geschlossenen Gefäßen bei erhöhter Temperatur deutlich schneller als beim Erhitzen im Ölbad unter Rückfluss. Die Ausbeuten waren allerdings nahezu identisch.

Im Anschluss referierten Thomas J. J. Müller (Universität Heidelberg) und Bert U. W. Maes (Universität Antwerpen, Belgien) über die Verwendung von Mikrowellen in der organischen Synthese, Kolio Troev (Bulgari-

sche Akademie der Wissenschaften, Sofia, Bulgarien), Lionel L. Delaude (Universität Lüttich, Belgien) und Frank Wiesbrock (University of Technology and Dutch Polymer Institute, Eindhoven, Niederlande) über Mikrowellen-unterstützte Polymerisationen sowie Sandra Uy (University of Auckland, Neuseeland) über Mikrowellen-unterstützte Extraktionen von Seegras. Den Abschluss des Tages bildete eine Posterpräsentation mit 32 Postern, gefolgt von einem gemeinsamen Abendessen, bei dem die Konferenzteilnehmer Gelegenheit für informelle Gespräche hatten.

Ein Vortrag von Andreas Greiner (Philipps-Universität Marburg) eröffnete den zweiten Konferenztag. Nachdem er kurz allgemein über Polymerisationen unter Mikrowellenbedingungen berichtet hatte,^[1b] erläuterte er systematische Untersuchungen von radikalischen Styrol- und Methylacrylat-(co)polymerisationen unter Mikrowellenbestrahlung und unter konventionellem Erhitzen. Es stellte sich heraus, dass die Wahl des Lösungsmittels und Radikalbildners bei der Mikrowellen-unterstützten radikalischen Polymerisation maßgeblich ist. Trotz des eindrucksvollen Umfangs der Studie konnten weder ein Beweis für eine Monomeraselektivität noch eine klare Beziehung zwischen Mikrowellen-



Scheme 2. Die Synthese eines 4-Aryl-2-quinolinons (K^+ -Kanalöffner) umfasst sechs Mikrowellen-unterstützte Reaktionen. DME = 1,2-Dimethoxyethan, NBS = *N*-Bromsuccinimid.^[5]

leistung und Molekulargewicht ermittelt werden.

Ein weiterer Höhepunkt der Symposiums war der Beitrag von Rainer Schobert (Universität Bayreuth) mit dem Titel „Solid phase and domino synthesis in the microwave – bioactive heterocycles in no time“. Schobert demonstrierte, dass durch sorgfältige Wahl der Reaktionsparameter zahlreiche 5–7-gliedrige O- und N-Heterocyclen unter kontrollierter Mikrowellenbestrahlung selektiv synthetisiert werden können. Sowohl die Addition-Wittig-Cyclisierung als auch die Fries-Umlagerung, die er in seiner Beschreibung der Melophlin-B-Synthese vorstellte, wurden durch Mikrowellenerhitzung erheblich beschleunigt (Schema 3).^[6] Zwar wurden

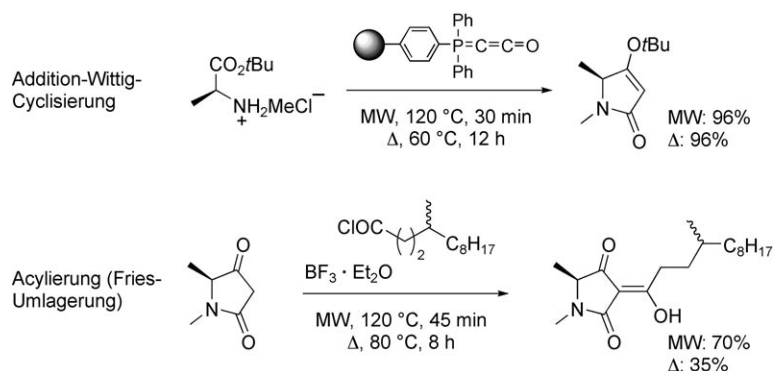
lagert. Die Herstellung farbstofffreier Siebe durch Erhitzen mit Mikrowellen gelang schnell und einfach.

Die Erzeugung von Alkoxy-Radikalen durch Mikrowellenbestrahlung war das Thema des Vortrags von Jens Hartung (TU Kaiserslautern), der *N*-(Alkoxy)thiazolthione als nützliche Ausgangsstoffe für O-Radikale in der Synthesechemie beschrieb. Hartungs Untersuchungen führten zu zwei wesentlichen Resultaten: Zum einen war trotz verschiedener Generierungsmethoden, sei es Erhitzen im Ölbad, Mikrowellen- oder UV-Strahlung, kein Unterschied in der Selektivität zu erkennen; zum anderen führte die Mikrowellenmethode durchweg zu den

(Schema 4).^[7] Ferner wurde ein positiver Einfluss der Mikrowellenbestrahlung auf die Ausbeute und Selektivität zahlreicher durch Brönstedt- oder Lewis-Säuren katalysierten Cyclisierungen nachgewiesen.

Es folgten Vorträge von Richard Hoogenboom (University of Technology and Dutch Polymer Institute, Eindhoven, Niederlande) über die Maßstabsvergrößerung Mikrowellen-unterstützter Polymerisationen und von Steven Tierney (Merck Chemical Ltd, Southampton, Großbritannien) über Synthesemethoden für polymere Halbleiter unter Einstrahlung von Mikrowellen hoher Dichte. Im abschließenden Vortrag von Wilfried M. Braje (Abbott GmbH & Co. KG, Ludwigshafen) stand das heikle Problem der korrekten Temperaturmessung in Reaktionen unter Mikrowellenbestrahlung im Mittelpunkt. Besonders betonte er, dass sorgfältige Kontrollexperimente und eine exakte Messung der Reaktionstemperatur nicht nur wegen der Quantität und Qualität des Produkts, sondern auch im Interesse der Reproduzierbarkeit des Reaktionsergebnisses von größter Bedeutung sind.

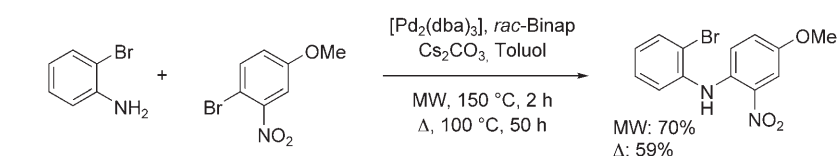
Die Konferenz schloss mit der Auszeichnung der besten Posterbeiträge und der Verabschiedung durch den Vorsitzenden Helmut Ritter. Die meisten Teilnehmer werden vermutlich –



Schema 3. Verfeinerung der Synthese der 3-Acyltetracarbamoylcarbonsäure Melophlin B durch Mikrowelleneinsatz.^[6]

vielfältige Reaktionen und eine beeindruckende Vielfalt von Strukturen entwickelt, Schobert betonte allerdings auch, dass bei hohen Temperaturen frühzeitige Linker-Spaltungen und unerwünschte Racemisierungen zu beobachten waren.

Ein wichtiges Thema der Tagung war auch die Mikrowellen-unterstützte Herstellung anorganischer Materialien. Dieter Wöhrle (Universität Bremen) präsentierte eindrucksvolle Ergebnisse der Mikrowellen-unterstützten Synthese strukturell einheitlicher, farbstoffbeladener molekularer Siebe. Diese neuen Verbundstoffe könnten als optische Schalter, Mikrolaser, optische Sensoren und für den Energietransfer verwendet werden. Bei der Hydrothermalsynthese unter Mikrowellenbedingungen werden die Farbstoffmoleküle schadlos in nur 15–45 min in die Molekularsiebe einge-



Schema 4. Beschleunigung einer Pd-katalysierten intermolekularen Buchwald-Hartwig-N-Arylierung durch Bestrahlung mit Mono-Mode-Mikrowellen. dba = *trans,trans*-Dibenzylidenacetone.^[7]

kürzesten Reaktionszeiten und höchsten Ausbeuten.

Übereinstimmend mit Schobert hob Uwe Beifuss (Universität Hohenheim, Stuttgart) die Nützlichkeit des Mikrowellenerhitzens für die Heterocyclensynthese hervor. Er erklärte, dass sich die Reaktionszeiten inter- und intramolekularer palladiumkatalysierter N-Arylierungen, Teilreaktionen einer Synthese biologisch aktiver Phenazine, unter Mikrowellenbestrahlung von Tagen zu Stunden verkürzten

wenn sie nicht bereits „auf der Mikrowelle mitschwimmen“ – den Vorsatz mit nach Hause genommen haben, die nächsten Reaktionen versuchsweise unter Mikrowellenbestrahlung durchzuführen, obwohl die Frage nach der Existenz nichtthermischer Mikrowelleneffekte nicht beantwortet werden konnte. Wie vom Vorsitzenden angekündigt, wird die GDCh höchstwahrscheinlich in naher Zukunft eine weitere Konferenz über Mikrowellenchemie ausrichten.^[8]

- [1] Aktuelle Übersichtsartikel: a) C. O. Kappe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6408–6443; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250–6285; b) F. Wiesbrock, R. Hoo-genboom, U. S. Schubert, *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, *25*, 1739–1764; ein aktuelles Buch: C. O. Kappe, A. Stadler, *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [2] R. K. Arvela, N. E. Leadbeater, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2101–2104.
- [3] H. Zhang, U. S. Schubert, *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, *25*, 1225–1230.
- [4] a) K. Ersmark, M. Larhed, J. Wannberg, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2004**, *7*, 417–427; b) X. Wu, R. Rönn, T. Gossas, M. Larhed, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3094–3098.
- [5] T. N. Glasnov, W. Stadlbauer, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3864–3870.
- [6] R. Schobert, C. Jagusch, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2301–2307.
- [7] M. Tietze, A. Iglesias, E. Merisor, J. Conrad, I. Klaiber, U. Beifuss, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1549–1552.
- [8] Weitere Informationen über die Mikrowellen-unterstützte Synthesechemie und bevorstehende Tagungen: www.maos.net

DOI: 10.1002/ange.200503543

Highlights 2005:

- ▶ Now 18 issues
- ▶ 4700 pages
- ▶ **Online Manuscript Submission Service**
- ▶ EarlyView® online publication
- ▶ Supplementary material (e.g. extensive tables) published online
- ▶ Indexed in Medline, ISI and other databases
- ▶ **Topical Special Issues**

For ordering information please contact:

Wiley-VCH

E-MAIL: service@wiley-vch.de

INTERNET: www.wiley-vch.de

John Wiley & Sons, Inc.

E-MAIL: subinfo@wiley.com

INTERNET: www.wiley.com

John Wiley & Sons, Ltd

E-MAIL: cs-journals@wiley.co.uk

INTERNET: www.wiley.com



Dominating the Field of Proteomics



2005 Volume 5 18 issues

ISSN Print 1615-9853

ISSN Electronic 1615-9861

PROTEOMICS is the premier international source for information on all aspects of applications and technologies in proteomics.

For more information, or access to an online sample copy, please visit

www.proteomics-journal.de

