

Mikrowelleneffekte in der organischen Synthese – Mythos oder Wirklichkeit?**

C. Oliver Kappe,* Bartholomäus Pieber und Doris Dallinger

Alkylierungen · Elektromagnetische Felder ·

Mikrowellenchemie · Organische Synthese ·

Temperaturmessung

Seit den ersten Berichten aus dem Jahr 1986^[1] gab es erhebliche Spekulationen und Kontroversen über die genauen Gründe, warum Mikrowellenbestrahlung in der Lage ist, chemische Reaktionen zu verbessern oder zu beeinflussen. Im Mittelpunkt der Debatten stand das Thema, ob die beobachteten Effekte in allen Fällen durch rein thermische/kinetische Phänomene (thermische Mikrowelleneffekte) infolge des schnellen Aufheizens und der hohen Volumenreaktionstemperaturen durch dielektrisches Erhitzen mithilfe von Mikrowellen erklärt werden können oder ob einige Effekte so genannten spezifischen oder nicht-thermischen Mikrowelleneffekten zuzuordnen sind.^[2,3] Leider sind die Definitionen, die einen spezifischen oder nicht-thermischen Mikrowelleneffekt begründen, etwas vage, und in unterschiedlichen Wissenschaftsbereichen gibt es verschiedene Definitionen für diese Kategorien.^[3] Die meisten Wissenschaftler sind sich heute einig, dass die Energie der Mikrowellenphotonen bei weitem zu niedrig ist, um direkt molekulare Bindungen zu spalten. Daher können Mikrowellen, im Unterschied zu ultravioletter und sichtbarer Strahlung (Photochemie), keine chemischen Reaktionen durch direkte Absorption von elektromagnetischer Energie „induzieren“.^[3] Jedoch halten sich Behauptungen über das Vorhandensein von nicht-thermischen Mikrowelleneffekten in der organischen Chemie hartnäckig.^[2] So wurde etwa postuliert, dass diese Effekte von einer direkten – oft stabilisierenden – Wechselwirkung des elektromagnetischen Feldes mit bestimmten Molekülen, Zwischenprodukten oder sogar Übergangszuständen im Reaktionsmedium herrühren, die nicht mit einer Änderung der makroskopischen Reaktionstemperatur in Verbindung stehen.^[2,3] Außerdem wurde behauptet, dass z.B. das Vorhandensein eines elektrischen Feldes zu Orientierungseffekten

dipolarer Moleküle oder Zwischenprodukte führt und somit der präexponentielle Faktor A oder die Aktivierungsenergie (Entropieterm) in der Arrhenius-Gleichung für bestimmte Reaktionen verändert wird.^[2,3] Ein ähnlicher Effekt sollte auch bei polaren Reaktionsmechanismen auftreten, bei denen die Polarität beim Übergang vom Grund- in den Übergangszustand zunimmt. Die Reaktivität würde dabei durch Verringern der Aktivierungsenergie gesteigert.^[2,3] Spezifische Mikrowelleneffekte beruhen auf besonderen Mechanismen des dielektrischen Erhitzens mithilfe von Mikrowellen und umfassen z.B.:

- 1) den Überhitzungseffekt von Lösungsmitteln bei Atmosphärendruck,
- 2) das selektive Erhitzen von z.B. stark mikrowellenabsorbierender Heterogenkatalysatoren oder Reagentien in einem weniger polaren Reaktionsmedium (und Effekte, die aus dem differentiellen/selektiven Heizen von zwei- oder mehrphasigen Flüssig/flüssig-Systemen hervorgehen),
- 3) die Bildung von „molekularen Strahlungsquellen“ durch direkte Kopplung der Mikrowellenenergie mit bestimmten Reagentien in homogener Lösung (mikroskopische Hotspots) und
- 4) die Beseitigung von Wandeffekten infolge inverser Temperaturgradienten.^[3]

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.

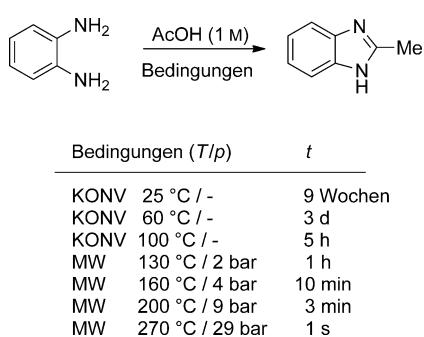
Spezifische sowie nicht-thermische Mikrowelleneffekte können durch die elektromagnetische Feldstärke beeinflusst werden (je höher die Feldstärke, desto ausgeprägter der Effekt) und sind – zumindest in der Theorie – weitgehend von der Volumenreaktionstemperatur unabhängig.^[2,3] Es gilt jedoch zu beachten, dass nicht immer zwischen spezifischen und nicht-thermischen Mikrowelleneffekten entsprechend den hier ausgeführten Definitionen unterschieden wird. Heute stimmt man weitgehend darin überein, dass die beobachteten Effekte in mikrowellen-unterstützten organischen Reaktionen in den meisten Fällen auf rein thermische Phänomene zurückzuführen sind.^[4,5] Mikrowellenchemie basiert auf der

[*] Prof. Dr. C. O. Kappe, B. Pieber, Dr. D. Dallinger
Christian Doppler Labor für Mikrowellenchemie (CDLMC)
und
Institut Für Chemie, Karl-Franzens-Universität Graz
Heinrichstraße 28, A-8010 Graz (Österreich)
E-Mail: oliver.kappe@uni-graz.at
Homepage: <http://www.maos.net>

[**] Diese Arbeit wurde von der Christian Doppler Gesellschaft (CDG) gefördert. Wir danken Bernd Werner für die Aufnahme der NMR-Spektren.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201204103> zu finden.

Fähigkeit des Reaktionsgemisches, Mikrowellenenergie effizient zu absorbieren. Dies geschieht unter Nutzung der Phänomene des dielektrischen Erhitzen mithilfe von Mikrowellen, wie dipolarer Polarisation oder Ionenleitung.^[6] Dadurch entsteht eine schnelle, intrinsische Erwärmung („*in-core volumetric heating*“), indem die elektromagnetische Strahlung direkt mit den Molekülen der Reaktionsmischung wechselwirkt.^[6] Die Verwendung von geschlossenen Gefäßen (Autoklaven) in Mikrowellenreaktoren ermöglicht es daher, dass Reaktionsmischungen sehr rasch auf Temperaturen weit über dem Siedepunkt des Lösungsmittels unter atmosphärischen Bedingungen (300 °C/30 bar) erhitzt werden. Mikrowellen-Temperaturprofile können unter Verwendung von Standard-Konvektionsheizmethoden in manchen Fällen, wenn überhaupt, dann nur äußerst schwer reproduziert werden.^[4,5] Daher ist es auf Grundlage der Arrhenius-Gleichung [$k = A \exp(-E_a/RT)$] verständlich, dass Umwandlungen, die unter Rückflussheizen mehrere Stunden erfordern, in wenigen Minuten oder gar Sekunden vollständigen Umsatz erreichen können (Schema 1).^[4,5,7] Für Mikrowellen-unter-



Schema 1. Thermische Mikrowelleneffekte bei der Synthese von 2-Methylbenzimidazol. Die Kondensationsreaktion kann in Übereinstimmung mit der Arrhenius-Gleichung ($A = 3.1 \times 10^8$, $E_a = 73.43 \text{ kJ mol}^{-1}$) von 9 Wochen bei Raumtemperatur auf 5 h unter Rückflussbedingungen (KONV; ca. 100 °C) bis hin zu 1 s in einem geschlossenen Gefäß in einem Mikrowellen(MW)-Reaktor bei 270 °C beschleunigt werden [Lit. [7]].

stützte Transformationen werden typischerweise höhere Reaktionstemperaturen und ein schnelleres Aufheizen als bei herkömmlichen Rückflussexperimenten im Ölbad erreicht. In manchen Fällen kann dies zu veränderten Produktverteilungen führen oder sogar völlig neue Reaktionswege zugänglich machen, die bei niedrigeren Temperaturen nicht beobachtet werden.^[4,5,8] Durch solche rein thermischen Phänomene ist auch erklärbar, warum Mikrowellen-unterstützte Reaktionen in vielen Fällen in höherer Reinheit als konventionell beheizte Synthesen ablaufen: Die erstgenannten werden bei einer optimierten Reaktionstemperatur durchgeführt, die letztgenannten hingegen bei der (häufig nicht optimalen) Rückflusstemperatur des Lösungsmittels, was die Bildung von Nebenprodukten begünstigt.^[4,5]

Im Unterschied zu diesen unbestrittenen thermischen Mikrowelleneffekten sind spezifische oder nicht-thermische Mikrowelleneffekte schwieriger zu erklären (siehe oben), und ihre Existenz/Nichtexistenz ist Gegenstand ständiger Dis-

kussionen. Diese Effekte wurden mitunter im Zusammenhang mit ungewöhnlichen Prozesstechniken beobachtet: z. B. bei Mikrowellenchemie im offenen Gefäß oder einer Technik namens „simultanes Kühlen“, wobei das Reaktionsgefäß gleichzeitig von außen gekühlt wird, während mit Mikrowellen bestrahlt wird.^[9,10] In vielen Fällen, in denen spezifische/nichtthermische Mikrowelleneffekte aufgezeigt wurden, konnte allerdings durch eine erneute, sorgfältige Untersuchung nachgewiesen werden, dass vorwiegend experimentelle Artefakte – hervorgehend aus fehlerhaften Temperaturnmessungen und ineffizientem Röhren der Reaktionsmischung – für die ursprünglich beobachteten Phänomene verantwortlich sind.^[10–15] Im Wesentlichen wurde in den letzten Jahren erkannt, dass die allgemeine Praxis der Verwendung von externen IR-Temperatursensoren in Mikrowellenreaktoren höchst problematisch ist, vor allem in solchen Fällen, in denen zuverlässige Temperaturdaten für Reaktionskinetiken zur Untersuchung von Mikrowelleneffekten erforderlich sind, da die äußere Oberflächentemperatur des Reaktionsgefäßes und nicht die Temperatur im Inneren gemessen wird.^[10–12,14–16] Interne, schnell ansprechende faseroptische (FO)-Temperatursonden sind weit besser geeignet, die tatsächliche Reaktionstemperatur während der Mikrowellenbestrahlung genau zu verfolgen; dies gilt insbesondere für stark Mikrowellen-absorbierende und/oder viskose Reaktionsmischungen.^[16] Ein Hauptproblem bei der Untersuchung von Mikrowellen-effekten ist die schwierige Durchführbarkeit geeigneter Kontrollexperimente, bei denen Mikrowellen-erhitzte mit konventionell in Ölbadern oder Autoklaven erhitzten Umsetzungen verglichen werden. Für wissenschaftlich sinnvolle Untersuchungen müssen beide Experimente bei der exakt gleichen Temperatur, einschließlich eines sorgfältigen Abgleichs von Aufheiz- und Abkühlprofilen, durchgeführt werden.^[10–12] Andere Parameter wie Gefäßgeometrie, Rührgeschwindigkeit und die Methode der Temperaturmessung müssen ebenfalls genau abgestimmt werden, um zuverlässige Ergebnisse zu gewährleisten.^[10–12] In diesem Zusammenhang hat sich in den vergangenen Jahren die Verwendung eines Reaktionsgefäßes aus stark mikrowellenabsorbierendem Siliciumcarbid für den Nachweis von spezifischen/nicht-thermischen Mikrowelleneffekten bewährt. Mithilfe dieses Siliciumcarbidgefäßes wurde eine Vielzahl nicht nur auf organischen Synthesen begrenzter^[17] chemischer Umsetzungen evaluiert.^[7,13] Wir waren jedoch nicht in der Lage, die Existenz eines spezifischen/nicht-thermischen Mikrowelleneffekts für diese untersuchten chemischen Umsetzungen – einschließlich Reaktionen, für die solche Effekte bereits beschrieben worden waren oder zu erwarten gewesen wären – nachzuweisen.

Auf Grundlage unserer Erfahrungen bei der Untersuchung von Mikrowelleneffekten während des letzten Jahrzehnts^[10–13,17,18] sind wir ziemlich sicher, dass nicht-thermische Mikrowelleneffekte in der organischen Chemie nicht existieren. Alle zuvor berichteten nicht-thermischen Mikrowelleneffekte erwiesen sich bei erneuter Untersuchung unter korrekt durchgeführten Bedingungen (insbesondere Temperaturmessung und Röhreffizienz) als rein thermischer Natur und waren letztlich Folge einer fehlerhaften Temperaturmessung. Für spezifische Mikrowelleneffekte ist die Situation

nicht so eindeutig, aber auch in diesem Fall waren wir beim Nachweis von echten und präparativ relevanten Effekten – z.B. als Folge von selektiven Katalysator-Heizphänomenen^[11c,12] oder der Eliminierung von Wandeffekten^[11d,13] – weitgehend erfolglos.^[19] Trotz der Tatsache, dass eine Reihe von neueren Studien die Existenz von nicht-thermischen und einigen Arten von spezifischen Mikrowelleneffekten erheblich anzweifelt, wird überraschenderweise immer noch regelmäßig über solche Effekte berichtet. Wir beschreiben hier eine detaillierte Untersuchung von zwei kürzlich veröffentlichten Fällen von Mikrowelleneffekten, die angeblich nicht mit reinen Volumentemperaturphänomenen (d.h. einem thermischen Mikrowelleneffekt) in Zusammenhang stehen. In beiden Arbeiten wurde behauptet, dass Mikrowellenbestrahlung zu einer signifikanten Verbesserung der Reaktionsgeschwindigkeit oder der Produktausbeuten führt und nicht durch herkömmliches konduktives Heizen bei gleicher Temperatur wiederholbar ist. In diesem Essay möchten wir auf häufig gemachte experimentelle Fehler und Stolpersteine bei der Durchführung Mikrowellen-erhitzter chemischer Umsetzungen hinweisen und einige der Missverständnisse im Zusammenhang mit dieser nichtklassischen Heiztechnik aufzeigen.

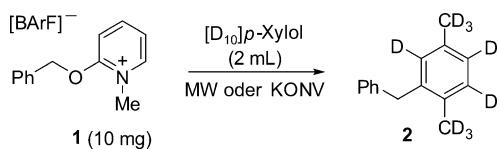
In einem kürzlich erschienenen Artikel in *Chemical Science* berichteten Dudley und Mitarbeiter über die thermische Friedel-Crafts-Benzylierung von $[D_{10}]p$ -Xylol unter Verwendung von **1** als Substrat (Schema 2).^[20] Das Benzylloxypyridinium-Salz **1** geht bei erhöhten Temperaturen eine geschwindigkeitsbestimmende unimolekulare Thermolyse unter Bildung eines Benzylkations ein, das anschließend mit dem Aren in einer elektrophilen aromatischen Substitution reagiert. Diese völlig homogene Reaktion wurde in einem Überschuss von $[D_{10}]p$ -Xylol unter verschiedenen Bedingungen entweder im Ölbad oder unter Mikrowellenbestrahlung erhitzt.^[20] Die Autoren stellten bemerkenswerterweise fest, dass bei der in Schema 2 gezeigten Friedel-Crafts-Benzylierung – bei scheinbar gleichen Reaktionstemperaturen im Bereich von 80 bis 100 °C – die Umsetzungen unter Mikrowellenbedingungen deutlich höher waren als die der Ölbadexperimente. Beispielsweise wurde mit konventionellem Heizen ein Umsatz von nur ca. 25% bei 80 °C binnen 250 min Reaktionszeit erreicht, wohingegen das Mikrowellenexperiment bereits auf ca. 90% fortgeschritten war.^[20] In ähnlicher Weise wurde innerhalb von 30 min bei 100 °C ein Umsatz von ca. 25% (Ölbad) und ca. 90% (Mikrowelle) erzielt.^[20] Die tatsächlich gemessene Reaktionstemperatur für die Mikrowellen-heizten „100 °C“-Experimente war nicht einmal 100 °C, da die Mikrowellenleistung des Reaktors (200 oder 300 W) nicht ausreichend war, um das Reaktionsgemisch auf die gewünschte Zieltemperatur zu erwärmen.

Die zentrale Hypothese der Autoren zur Erklärung dieser ungewöhnlichen Entdeckungen besagt, dass das ionische Substrat bei dieser Reaktion (d.h. **1**) stark polarer Natur, während das Lösungsmittel (die einzige weitere Komponente im Reaktionsgemisch) vollständig Mikrowellen-transparent ist. Die Autoren vermuten, dass die in Schema 2 dargestellte und in Mikrowellen-transparenten Quarz-Reaktionsgefäßen durchgeführte Reaktion unter diesen Bedingungen durch Mikrowellen „ausgelöst“ werden kann^[21] – oder anders formuliert: dass die Reaktion spezifisch durch Mikrowellenbestrahlung beeinflusst und nicht durch konventionelles Heizen wiederholt werden kann.^[20] Zwar liefert die Publikation keine eindeutige wissenschaftliche Begründung für das beobachtete Phänomen, allerdings wird vorgeschlagen, dass der präexponentielle Faktor *A* in der Arrhenius-Gleichung durch „einfallende Mikrowellenstrahlung“ beeinflusst werden kann. Dadurch würden die molekularen Kollisionen des polaren Substrats **1** zunehmen, was wiederum zu erhöhter Reaktivität führen würde.^[20] Der vorgeschlagene Effekt kann vielleicht am besten als spezifischer Mikrowelleneffekt eingestuft werden, der eine selektive Erwärmung einer stark Mikrowellen-absorbierenden Spezies („molekulare Strahlungsquelle“) in einem homogenen Reaktionsgemisch bedingt.^[2,3]

Dudley und Mitarbeiter erklärten die erhaltenen Daten mit dem Argument, dass die Mikrowellenleistung selbst von entscheidender Bedeutung für den Fortschritt der Reaktion sei. Die Autoren beschrieben daher eine zusätzliche Reihe von Experimenten, bei denen die Benzylierung unter Rückflussbedingungen in einem Rundkolben unter Verwendung beider Heizmodi (Toluol wurde anstelle von $[D_{10}]p$ -Xylol verwendet) durchgeführt wurde. Dieses Verfahren hat prinzipiell zwei wesentliche Vorteile:

- 1) die Reaktion kann bei konstanter Mikrowellenleistung statt im Temperatur-kontrollierten Modus – wo die Magnetronleistung typischerweise verringert wird, sobald die eingestellte Temperatur erreicht ist – durchgeführt werden. Wäre die Mikrowellenleistung (d.h. die elektrische Feldstärke) in der Tat ein wichtiger Faktor, so wäre dies im Verlauf der Reaktion erkennbar.
- 2) Die Reaktionstemperatur wäre viel einfacher zu kontrollieren, da der Siedepunkt der Reaktionsmischung eine physikalische Konstante ist und unabhängig davon sein sollte, ob mit Mikrowellen oder konventionell geheizt wird. Tatsächlich wurde für die Benzylierung in siedendem Toluol bei 110–111 °C unter Verwendung von 300 W konstanter Mikrowellenleistung ein höherer Umsatz erhalten als im Ölbadexperiment bei scheinbar derselben Reaktionstemperatur (67 gegenüber 36 % nach 30 min, 86 gegenüber 68 % nach 60 min).^[20]

Die Befunde von Dudley et al. sind in der Tat bemerkenswert und weisen auf den ersten Blick stark auf einen echten spezifischen oder nicht-thermischen Mikrowelleneffekt hin, wie in einem Beitrag in *Chemistry World* verkündet wurde.^[22] Wir waren daher daran interessiert, die Untersuchungen von Dudley und Mitarbeitern wiederholen und einen unabhängigen Nachweis dieser Thesen zu liefern. In ihrer



Schema 2. Friedel-Crafts-Benzylierung von $[D_{10}]p$ -Xylol unter Verwendung von **1** als Vorstufe. BArF^- = Tetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat.

rium-Salz **1** geht bei erhöhten Temperaturen eine geschwindigkeitsbestimmende unimolekulare Thermolyse unter Bildung eines Benzylkations ein, das anschließend mit dem Aren in einer elektrophilen aromatischen Substitution reagiert. Diese völlig homogene Reaktion wurde in einem Überschuss von $[D_{10}]p$ -Xylol unter verschiedenen Bedingungen entweder im Ölbad oder unter Mikrowellenbestrahlung erhitzt.^[20] Die Autoren stellten bemerkenswerterweise fest, dass bei der in Schema 2 gezeigten Friedel-Crafts-Benzylierung – bei scheinbar gleichen Reaktionstemperaturen im Bereich von 80 bis 100 °C – die Umsetzungen unter Mikrowellenbedingungen deutlich höher waren als die der Ölbadexperimente. Beispielsweise wurde mit konventionellem Heizen ein Umsatz von nur ca. 25% bei 80 °C binnen 250 min Reaktionszeit erreicht, wohingegen das Mikrowellenexperiment bereits auf ca. 90% fortgeschritten war.^[20] In ähnlicher Weise wurde innerhalb von 30 min bei 100 °C ein Umsatz von ca. 25% (Ölbad) und ca. 90% (Mikrowelle) erzielt.^[20] Die tatsächlich gemessene Reaktionstemperatur für die Mikrowellen-heizten „100 °C“-Experimente war nicht einmal 100 °C, da die Mikrowellenleistung des Reaktors (200 oder 300 W) nicht

Arbeit achteten die Autoren sorgfältig auf identische Reaktionsbedingungen zwischen den Mikrowellenexperimenten und den Ölbadversuchen. Exakt gleiche Reaktionsvolumina und Reaktionsgefäße wurden für beide Experimente eingesetzt, und effizientes Vermischen wird durch magnetisches Rühren sichergestellt. Die Autoren verlassen sich jedoch auf externe kalibrierte IR-Sensortechnik statt auf interne faser-optische (FO-)Sonden, um die tatsächlichen Reaktionstemperaturen während der Mikrowellenexperimente abzuschätzen. Sie weisen richtigerweise darauf hin, dass in diesem besonderen Fall, mit einer niedrig viskosen, vollständig homogenen Reaktionsmischung, die Verwendung von FO-Technik nicht erforderlich sein sollte. Allerdings sind wir als Resultat unserer Erfahrungen beim Studium von Mikrowelleneffekten im letzten Jahrzehnt der Meinung, dass nur die Verwendung interner FO-Temperatursonden genaue Informationen über die tatsächlichen Reaktionstemperaturen bei Mikrowellenunterstützten Reaktionen geben kann.

Wir wiederholten die von Dudley und Mitarbeitern beschriebenen Schlüsselexperimente unter genauer Einhaltung der in dem Originalbeitrag beschriebenen Reaktionsbedingungen und Versuchsanordnungen.^[23] Der einzige Unterschied bestand darin, dass bei unseren Experimenten die Reaktionstemperatur sowohl unter Mikrowellenbedingungen als auch in den Ölbadexperimenten sorgfältig durch genaue und reaktionsschnelle interne FO-Sonden kontrolliert wurde. Wie aus den Daten in Abbildung 1 ersichtlich, wurden die exakt gleichen Umsätze für die Mikrowellen- oder Ölbadgeheizten Benzylierungen unter Verwendung von $[D_{10}]p$ -Xylol als Lösungsmittel bei 80°C und 100°C erhalten.^[23] Da unsere Datensätze besser mit den von Dudley und Mitarbeitern veröffentlichten Umsätzen der Ölbadexperimente übereinstimmen, nehmen wir an, dass die tatsächlichen Reaktionstemperaturen in deren Mikrowellenexperimenten deutlich höher sein müssen als die mit externer IR-Sensorik erhaltenen Werte.^[24] Diese Hypothese wird auch durch die Tatsache gestützt, dass die eingesetzte Durchschnitts-Mikrowellenleistung bei den Experimenten von Dudley et al. beträchtlich höher als diejenige bei unseren Experimenten ist, obwohl die gleiche Art von Mikrowellenreaktor verwendet wurde.^[24]

Darüber hinaus wiederholten wir auch die Benzylierung unter Rückfluss mit Toluol als Lösungsmittel und 300 W konstanter Magnetronleistung (siehe oben).^[20] Auch hier waren die Umsätze nach 15 min (23 %), 30 min (43 %) und 60 min (67 %) mehr oder weniger identisch zu jenen unter Verwendung eines vorgeheizten Ölbad (21, 41 bzw. 67 %).^[23] Erneut entscheidend war die Verwendung von internen FO-Temperatursonden, um ähnliche Temperaturverläufe für die Ölbad- und Mikrowellen-Rückflussexperimente zu gewährleisten.^[24] Die Verwendung von Siedesteinen, um die Überhitzung unter Mikrowellenbedingungen zu verhindern, war ausschlaggebend, um vergleichbare Bedingungen bei beiden Arten von Experimenten zu erreichen.^[23] Nach Wiederholung sowohl der temperaturkontrollierten Experimente als auch jener mit konstanter Mikrowellenleistung sind wir davon überzeugt, dass die von Dudley et al. gefundenen Abweichungen in den Umsätzen zwischen Ölbad- und Mikrowellenheizen auf fehlerhafte Temperaturmessungen der Mikro-

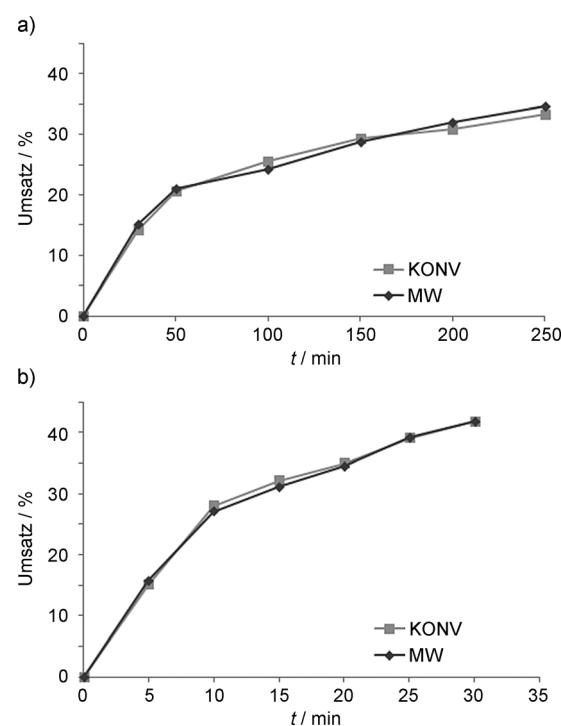
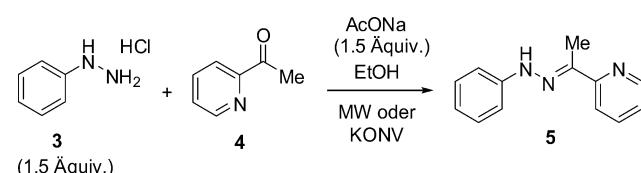


Abbildung 1. Umsetzung von **1** zum Aren **2** in $[D_{10}]p$ -Xylol (siehe Schema 2) bei 80°C (a) und 100°C (b) unter Verwendung von konventionellem Heizen in einem vorgeheizten Ölbad (KONV) oder Mikrowellenheizen (MW) in einem „single-mode“-Reaktor (CEM Discover). Die Umsätze wurden, wie in Lit. [20] beschrieben, durch ^1H -NMR-Spektroskopie unter Entnahme aliquoter Teile in definierten Zeitabständen bestimmt. Die Reaktionstemperatur für Ölbad- und Mikrowellenexperimente wurde mithilfe interner faseroptischer Temperatursonden eingestellt. Für die Experimente bei 100°C sind die Mittelwerte aus drei Experimenten angegeben (Standardabweichungen sind in den Hintergrundinformationen aufgeführt).

wellen-bestrahlten Reaktionen zurückzuführen sind.^[24] Somit konnten eindeutig keine Hinweise auf spezifische oder nicht-thermische Mikrowelleneffekte erhalten werden.

Beim zweiten Beispiel handelt es sich um eine Publikation von La Regina und Mitarbeitern in *ACS Combinatorial Science* aus dem Jahr 2011, die die Herstellung einer Reihe von Pyridinyl-N-arylhydrazenen durch klassische Hydrazonsynthese mithilfe von Mikrowellen beschreibt.^[25] Die Optimierung der Reaktionsbedingungen und eine detaillierte Diskussion über die mögliche Rolle von Mikrowellenbestrahlung erfolgten anhand der Modellreaktion von Phenylhydrazin-Hydrochlorid (**3**), 2-Acetylpyridin (**4**), Ethanol als Lösungsmittel und Natriumacetat als Base (Schema 3). Erste Versuche unter Mikrowellenbestrahlung im geschlossenen Gefäß in



Schema 3. Synthese von Hydrazon **5** aus Phenylhydrazin **3** und Keton **4**.

einem Temperaturbereich von 80 bis 130 °C für 3–5 min ergeben sehr geringe Ausbeuten (3–15%). Wurde die exakt gleiche Reaktion unter Verwendung offener Gefäße unter Rückflussbedingungen (ca. 80 °C) innerhalb von 5 min durchgeführt, wurde eine Produktausbeute von 50% erhalten. Diese Ausbeute konnte durch simultanes Kühlen des Reaktionsgemisches mit Druckluft unter sonst identischen Bedingungen auf 98% gesteigert werden.^[25] Die Autoren führen diesen bemerkenswerten Effekt der simultanen Kühlung^[9] auf die Vermeidung von „Mikrowellen-Überhitzung“ durch kontinuierliche Entfernung von latenter Wärme aus dem Reaktionsgemisch zurück, wodurch die vermeintliche Zersetzung der Ausgangsmaterialien und/oder Reaktionsprodukte vermieden wird.^[25] Falls dies bestätigt werden könnte, würden die Befunde dieser Studie eindeutig auf das Auftreten eines nicht rein thermischen Mikrowelleneffekts schließen lassen, wobei die Volumenreaktionstemperatur (immer 80 °C) nur eine untergeordnete Rolle spielt. Alle Mikrowellenexperimente wurden mit externen IR-Temperatursensoren durchgeführt.

Bei der Durchführung der in Schema 3 gezeigten Synthese mit exakt gleicher Reaktionsstöchiometrie und Reagenskonzentration wie in der Originalliteratur angegeben, bemerkten wir, dass Hydrazin-Hydrochlorid **3** im Wesentlichen spontan mit Keton **4** bei Raumtemperatur reagiert.^[23] Hydrazon **5**, das nach 5-minütigem Röhren der Reaktionsmischung bei Raumtemperatur in analytischer Reinheit ausfällt, wurde in 85% Ausbeute isoliert – offensichtlich besteht überhaupt keine Notwendigkeit, diese Reaktionsmischung zu erwärmen. Dennoch führten wir zusätzliche Heizexperimente (40–130 °C) sowohl im Ölbad als auch in der Mikrowelle in geschlossenen und offenen Gefäßen unter Verwendung sehr genauer interner FO-Temperatursonden durch.^[23] Im Wesentlichen waren die Befunde immer identisch: Das gewünschte Hydrazon **5** wurde nach 5 min Reaktionszeit in ca. 85% Ausbeute isoliert. Auch konnten wir keine Zersetzung des Hydrazonprodukts bei erhöhter Temperatur feststellen. Es ist daher recht offensichtlich, dass keine speziellen Mikrowelleneffekte jeglicher Art an dieser Reaktion beteiligt sind und dass die Verwendung von offenen Gefäßen im Mikrowellengerät oder die Anwendung simultaner Kühlung keine erkennbaren Vorteile mit sich bringen.^[24]

Aus den hier berichteten Experimenten – besonders denen von Dudley et al. – geht erneut klar hervor, dass, wenn genaue Reaktionstemperaturen erforderlich sind, die Verwendung von internen FO-Temperatursonden in der Mikrowellenchemie essenziell ist. Externe IR-Temperatursensoren sind aus vielen Gründen zu unzuverlässig.^[24] Besonders bei Verwendung des simultanen Kühlens (siehe das Beispiel von La Regina et al.)^[9] sollten keinesfalls externe IR-Sensoren verwendet werden, da der IR-Sensor die möglicherweise wesentlich geringere Oberflächentemperatur des Gefäßes und nicht die tatsächliche Temperatur der Reaktionsmischung innerhalb des Reaktionsgefäßes wiedergibt.^[10–12] Eine wohl optimale Darstellung der echten Reaktionstemperatur bei einer Mikrowellen-erhitzten Reaktion wird durch ein System garantiert, das gleichzeitig externe (kalibrierte) IR- und interne FO-Temperaturen erfasst.^[16] Der entscheidende Vorteil der Durchführung eines Mikrowellenheizexperiments

mit duality IR/FO-Temperaturmessung ist die gleichzeitige Aufnahme der Temperatur an zwei verschiedenen Positionen des Reaktionsgefäßes. Jede signifikante Abweichung zwischen den beiden Temperaturwerten weist auf das Auftreten von Temperaturgradienten im Reaktionsgemisch und daher auf Probleme von Masse- und/oder Wärmeübertragung hin.^[16]

Ein weiterer Faktor von entscheidender Bedeutung in diesem Zusammenhang ist das Röhren. Dielektrisches Mikrowellenheizen in „single-mode“-Reaktoren führt unweigerlich zu Regionen mit hoher und niedriger Feldstärke^[26] und damit zu heißen und kalten Stellen im beheizten Medium.^[11] Wenn ausreichender Masseaustausch (z.B. durch Röhren) nicht gewährleistet werden kann, können Temperaturgradienten auftreten, wodurch Unterschiede der FO- und IR-Temperaturen resultieren können. In diesem Zusammenhang kann eine integrierte Kamera sehr nützlich sein, die eine direkte Beobachtung der Röhreffizienz^[27] und anderer wichtiger Vorgänge in der Reaktionsmischung (z.B. Funkenschlagphänomene)^[19] ermöglicht.

In ihren Arbeiten beschreiben sowohl Dudley et al. als auch La Regina et al. Mikrowellenexperimente unter Rückflussbedingungen im offenen Gefäß.^[20,25] Die unter diesen Bedingungen maximal erreichbare Reaktionstemperatur ist somit durch den Siedepunkt des Lösungsmittels begrenzt – die Überhitzung unter atmosphärischen Bedingungen nicht berücksichtigend. Man kann behaupten, dass dies den Zweck, unter Mikrowellenbedingungen zu arbeiten, eigentlich zunichte macht, da die Fähigkeit, Lösungsmittel im geschlossenen Gefäß über ihren Siedepunkt zu erhitzten, verloren geht (vgl. Schema 1). Der Einsatz eines offenen Reaktionsgefäßes würde eindeutig nur dann Sinn haben, wenn das Auftreten von spezifischen oder nicht-thermischen Mikrowelleneffekten vermutet wird, da hier die Mikrowellenleistung und somit elektromagnetische Feldstärke entscheidend ist und nicht die VolumenTemperatur. Tatsächlich argumentieren sowohl Dudley als auch La Regina, dass unter Bedingungen, die offene Reaktionsgefäße nutzen, mehr Mikrowellenenergie in die Reaktionsmischung eingebracht wird. Diese Hypothese erwies sich für die beiden hier diskutierten Beispielen letztlich als unbegründet. Wenn man akzeptiert, dass es keine nicht-thermischen Mikrowelleneffekte gibt und spezifische Mikrowelleneffekte relativ selten sind, dann scheint es nicht sinnvoll, unter Rückflussbedingungen bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches in einem Mikrowellenreaktor zu arbeiten. Die unter diesen Bedingungen erhaltenen Resultate können typischerweise leicht durch konventionelles Heizen mit Heizpilzen oder Ölbadern reproduziert werden. Dieselben Argumente gelten auch für das simultane Kühlen, das im Prinzip die Durchführung von Mikrowellenexperimenten bei erhöhter Leistung ermöglicht^[9] und somit in Abwesenheit eines spezifischen/nicht-thermischen Mikrowelleneffekts die Chemie in keiner Weise verändert.

Nach unserer allgemeinen Erfahrung im Bereich der Mikrowellen-unterstützten organischen Chemie beeinflusst in der überwiegenden Mehrzahl der Beispiele letztlich nur die Volumenreaktionstemperatur das Ergebnis einer chemischen Umsetzung unter Mikrowellenbedingungen. Die eingebrachte Mikrowellenleistung und somit die elektrische Feld-

stärke haben wenig oder keinen direkten Einfluss auf die chemische Reaktivität, abgesehen von der Steuerung der Heizrate.^[10–13, 17, 18, 28] Anders ausgedrückt: Die Effekte für die meisten Mikrowellen-bestrahlten chemischen Umsetzungen können durch rein thermische/kinetische Phänomene erklärt werden und fallen damit letztlich in die Kategorie der thermischen Mikrowelleneffekte.^[29] Spezifische Mikrowelleneffekte, die durch Phänomene des selektiven Heizens begründet sind, können manchmal für sehr sorgfältig ausgewählte Beispiele beobachtet werden, treten jedoch relativ selten auf und sind wahrscheinlich von geringer praktischer Relevanz für die präparative organische Chemie.^[3, 19] Vor allem sind wir der festen Überzeugung, dass echte nicht-thermische Mikrowelleneffekte ein Mythos sind, da all unsere Versuche während des letzten Jahrzehnts, diese oft postulierten „magischen“ Mikrowelleneffekte nachzuweisen, gescheitert sind.^[10–13, 17, 18] Ähnlich wie bei den hier dargestellten Fallstudien – bei denen im Wesentlichen eine Art von spezifischen Mikrowelleneffekten postuliert wird – konnten diese Effekte nicht beobachtet werden, wenn Kontrollexperimente mit akribischer Aufmerksamkeit bezüglich der Versuchspараметer durchgeführt wurden.

Warum jedoch wird über nicht-thermische und spezifische Mikrowelleneffekte in der Literatur noch berichtet? Unserer Meinung nach sind die heutzutage handelsüblichen Labor-Mikrowellenreaktoren nicht sehr gut geeignet, um Mikrowelleneffekte zu studieren.^[30] Diese Instrumente wurden im Wesentlichen dazu entwickelt, chemische Verbindungen in effizienter Weise herzustellen, und nicht, um genaue kinetische Untersuchungen durchzuführen. Daher werden diese Mikrowellenreaktoren in den meisten Fällen nicht mit der Temperatursensorik und den Software-Algorithmen ausgestattet, die nötig sind, um die Reaktionstemperatur während eines Mikrowellenexperiments genau zu steuern und zu kontrollieren. Zusätzlich müssen z. B. die Zunahme der Viskosität, exothermes Verhalten und die Veränderungen des Mikrowellen-Absorptionsvermögens des Reaktionsgemisches berücksichtigt werden. Wie oben dargelegt, ist eine zuverlässige Kontrolle der Reaktionstemperatur anspruchsvoll, aber dennoch entscheidend bei der Untersuchung von Mikrowelleneffekten. Zudem haben die meisten Chemiker nur ein begrenztes Verständnis der zugrundeliegenden physikalischen Prinzipien der elektromagnetischen Welle-Materie-Wechselwirkungen^[31] und sind auch nicht mit der Funktionsweise von wissenschaftlichen Mikrowellenreaktoren vertraut.^[26] Unseres Erachtens ist vor allem die Kombination dieser drei Faktoren für die Verwirrung und Spekulationen über das Auftreten von Mikrowelleneffekten verantwortlich. Daher finden sich sehr häufig fehlerhafte Beschreibungen von Mikrowellenexperimenten, die nicht alle unabhängig überprüft werden können.

Es ist erwähnenswert, dass die Debatte über Mikrowelleneffekte in der organischen Chemie nicht neu ist und bereits vor zehn Jahren kontrovers in der *Angewandten Chemie* diskutiert wurde.^[32] Schon damals wurde die Existenz von nicht-thermischen Mikrowelleneffekten im Wesentlichen widerlegt. Nach mehr als einem Jahrzehnt intensiver Forschung auf diesem Gebiet müssen wir nun zum Schluss kommen, dass es tatsächlich keine nicht-thermischen Mikrowelleneffekte gibt.

Zweifellos werden in Zukunft noch so manche Behauptungen über das Auftreten dieser Effekte in der organischen Chemie (und in anderen Bereichen) aufgestellt werden. Sofern diese nicht unabhängig geprüft sind, würden wir davor warnen, die Existenz dieser Effekte als gegeben zu betrachten. Wir hoffen, dass dieser Essay helfen wird, die Tatsache zu akzeptieren, dass Mikrowellenchemie keine „Voodoo Science“,^[33] aber im Wesentlichen eine unglaublich effektive, sichere, schnelle und hoch reproduzierbare Methode ist, um ein Autoklaven-Experiment unter streng kontrollierten Versuchsbedingungen durchzuführen.^[34, 35]

Eingegangen am 26. Mai 2012

Online veröffentlicht am 7. Dezember 2012

- [1] a) R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279; b) R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945.
- [2] Wesentliche Übersichtsartikel über Mikrowelleneffekte in der organischen Synthese: a) L. Perreux, A. Loupy, *Tetrahedron* **2001**, 57, 9199; b) A. De La Hoz, A. Diaz-Ortiz, A. Moreno, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 164; c) L. Perreux, A. Loupy, *Microwaves in Organic Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, Kap. 4, S. 134–218; d) A. De La Hoz, A. Diaz-Ortiz, A. Moreno, *Microwaves in Organic Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, Kap. 5, S. 219–277; e) L. Perreux, A. Loupy, A. Petit, *Microwaves in Organic Synthesis*, 3. Aufl. (Hrsg.: A. De La Hoz, A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, **2013**, Kap. 4, S. 127–208.
- [3] Definition und Beispiele für thermische, spezifische und nicht-thermische Mikrowelleneffekte in der organischen Chemie: a) C. O. Kappe, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6408; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250; b) C. O. Kappe, A. Stadler, D. Dallinger, *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2012**, Kap. 2, S. 9–39.
- [4] a) C. R. Strauss, D. W. Rooney, *Green Chem.* **2010**, 12, 1340; b) C. R. Strauss, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, 13, 915.
- [5] C. O. Kappe, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1127.
- [6] a) D. R. Baghurst, D. M. P. Mingos, *Chem. Soc. Rev.* **1991**, 20, 1; b) C. Gabriel, S. Gabriel, E. H. Grant, B. S. Halstead, D. M. P. Mingos, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 213.
- [7] M. Damm, T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, 14, 215.
- [8] a) A. M. Rodriguez, P. Prieto, A. de La Hoz, A. Diaz-Ortiz, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 2371; b) A. M. Rodriguez, C. Cebrian, P. Prieto, J. I. Garcia, A. de La Hoz, A. Diaz-Ortiz, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 6217.
- [9] a) B. L. Hayes, M. J. Collins, Jr., World Patent **2004**, WO 04002617; b) B. L. Hayes, *Aldrichimica Acta* **2004**, 37, 66; c) aktueller Übersichtsartikel mit Beispielen der Mikrowellenchemie unter Verwendung des simultanen Kühlens: M. O'Brien, R. Denton, S. V. Ley, *Synthesis* **2011**, 1157.
- [10] M. Hosseini, N. Stiasni, V. Barbieri, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1417.
- [11] a) M. A. Herrero, J. M. Kremsner, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 36; b) B. Bacsá, K. Horváti, S. Böszé, F. Andreae, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7532; c) T. Razzaq, J. M. Kremsner, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6321; d) D. Dallinger, M. Irfan, A. Suljanovic, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5278.
- [12] a) M. Irfan, M. Fuchs, T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 11608; b) T. N. Glasnov, S. Findenig, C. O. Kappe, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1001.

- [13] a) D. Obermayer, B. Gutmann, C. O. Kappe, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8471; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8321; b) B. Gutmann, D. Obermayer, B. Reichart, B. Prekodravac, M. Irfan, J. M. Kremsner, C. O. Kappe, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12182; c) B. Pieber, D. Cantillo, C. O. Kappe, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5047.
- [14] a) M. H. C. L. Dressen, J. E. Stumpel, B. H. P. van de Kruijjs, J. Meuldijk, J. A. J. M. Vekemans, L. A. Hulshof, *Green Chem.* **2009**, *11*, 60; b) C. K. Lombard, K. L. Myers, Z. H. Platt, A. W. Holland, *Organometallics* **2009**, *28*, 3303; c) N. E. Leadbeater, L. M. Stencel, E. C. Wood, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1052; d) J. R. Schmink, N. E. Leadbeater, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3842.
- [15] a) M. Burns, G. C. Lloyd-Jones, J. D. Moseley, J. S. Renny, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6347; b) J. P. Gilday, P. Lenden, J. D. Moseley, B. G. Cox, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3130.
- [16] a) D. Obermayer, C. O. Kappe, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 114; b) J. Ramier, E. Renard, D. Grande, *Macromol. Chem. Phys.* **2012**, *213*, 784; c) J. Rigolini, B. Grassl, S. Reynard, L. Billon, *J. Polym. Sci. Part A* **2010**, *48*, 5775.
- [17] a) Ausgewähltes Beispiel der Nanopartikelsynthese: M. Baghbanzadeh, S. D. Škapin, Z. C. Orel, C. O. Kappe, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5724; b) Beispiel der Proteinhydrolyse: M. Damm, M. Holzer, G. Radspieler, G. Marsche, C. O. Kappe, *J. Chromatogr. A* **2010**, *1217*, 7826.
- [18] Frühe Studien von Mikrowelleneffekten aus unserem Labor:
 - a) A. Stadler, C. O. Kappe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 1363; b) A. Stadler, C. O. Kappe, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 919; c) S. Garbacia, B. Desai, O. Lavastre, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9136.
- [19] Die einzige Ausnahme, die bis jetzt in unseren Labors gefunden wurde, bezieht sich auf den Gebrauch nullwertiger Metalle, die in schwach Mikrowellen absorbierenden organischen Lösungsmitteln suspendiert sind. In diesem Fall konnten wir die Existenz eines eindeutigen spezifischen Mikrowelleneffekts bestätigen. In Abhängigkeit von der elektromagnetischen Feldstärke und unabhängig von der Volumenreaktionstemperatur wurde die Insertion von metallischem Mg in eine C-Cl-Bindung entweder in einem Mikrowellenfeld niedriger Dichte beschleunigt oder unterdrückt, wenn ein Feld hoher Dichte vorlag. Dieser spezielle Effekt steht in direkter Verbindung zu den überaus hohen lokalen Temperaturen, die durch Funkenschlagphänomene (arc-ing) auf der Metalloberfläche generiert werden und letztlich auch ein relativ leicht erklärabes Resultat eines thermischen Phänomens ist. Details: a) B. Gutmann, A. M. Schwan, B. Reichart, C. Gspan, F. Hofer, C. O. Kappe, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7778; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7636, zit. Lit.; b) siehe auch: W. Chen, B. Gutmann, C. O. Kappe, *ChemistryOpen* **2012**, *1*, 39.
- [20] M. R. Rosana, Y. Tao, A. E. Stiegman, G. B. Dudley, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1240.
- [21] Unterschiede in der Verwendung von Quarz- und Pyrexgefäß in „single-mode“-Mikrowellenreaktoren: J. M. Kremsner, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4651. Siehe auch Lit. [26].
- [22] E. Richards, „Magical microwave effects revived. Microwaves can accelerate reactions without heating“; *Chem. World* **2012**, März-Ausgabe, S. 25.
- [23] Sämtliche hier erwähnten Experimente sind in allen Einzelheiten in den Hintergrundinformationen beschrieben.
- [24] Eine erweiterte Diskussion zu diesem Thema findet sich in den Hintergrundinformationen.
- [25] G. La Regina, V. Gatti, F. Piscitelli, R. Silvestri, *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 2.
- [26] J. Robinson, S. Kingman, D. Irvine, P. Licence, A. Smith, G. Dimitrakis, D. Obermayer, C. O. Kappe, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 4750.
- [27] a) M. D. Bowman, N. E. Leadbeater, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 195; b) S. Hayden, M. Damm, C. O. Kappe, *Macromol. Chem. Phys.* **2012**, DOI: 10.1002/macp.201200449.
- [28] Die Heizrate kann auch von der verwendeten Mikrowellenfrequenz beeinflusst werden. Sogenannte „Mikrowellenfrequenzeffekte“ sind jedoch auch auf ein Volumen-temperaturphänomen zurückzuführen. Details: S. Horikoshi, N. Serpone, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2011**, *8*, 299.
- [29] Einen zusätzlichen Beleg dafür, dass Mikrowellen-unterstützte organische Synthesen auf rein thermischen Phänomenen basieren, liefert die einfache Übertragung vieler dieser Hochtemperaturprozesse auf Durchflussvorschriften unter Verwendung von *konventionell beheizten Durchflussreaktoren*. Details: T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11956.
- [30] Überblick über kommerziell erhältliche Mikrowellenreaktoren: C. O. Kappe, A. Stadler, D. Dallinger, *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2012**, Kap. 3, S. 41–81.
- [31] Einführung zu diesem Thema: D. Stuerga in *Microwaves in Organic Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, Kap. 1, S. 1–61.
- [32] a) C. R. Strauss, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3741; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3589; b) N. Kuhnert, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1943; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1863.
- [33] R. L. Park, *Voodoo Science – The Road from Foolishness to Fraud*, Oxford University Press, Oxford, **2000**.
- [34] In diesem Zusammenhang glauben wir auch, dass ein allgemeiner Wechsel der Terminologie angebracht wäre. Die Verwendung von Ausdrücken wie „Mikrowellen-beschleunigt“ oder „Mikrowellen-induziert“ für chemische Umsetzungen in Mikrowellenreaktoren suggeriert, dass die Mikrowellen selbst – also das elektromagnetische Feld – eine chemische Reaktion beschleunigen, induzieren usw. Unter der Annahme, dass alle beobachteten Veränderungen auf rein thermische Mikrowelleneffekte zurückzuführen sind, sind solche Bezeichnungen klar irreführend. Wir bevorzugen deshalb den allgemein anerkannten Ausdruck „Mikrowellen-unterstützt“, obgleich „Mikrowellen-erhitzt“ wohl am passendsten wäre. Auch Aussagen wie „Mikrowellen- im Vergleich mit thermischen Bedingungen“ sollten vermieden werden, da sie Verwirrung hervorrufen können.
- [35] Ein anderer Mythos, der unter Wissenschaftlern kursiert, ist, dass Mikrowellenheizen energieeffizient und somit „umweltfreundlich“ sei. Dies ist normalerweise nicht der Fall, besonders nicht bei Laborreaktoren für den Kleinmaßstab. Eine kritische Diskussion findet sich bei: J. D. Moseley, C. O. Kappe, *Green Chem.* **2011**, *13*, 794.