

Fokussierte Mikrowellen-Synthese

Ulf Sengutta, Hans-Peter Meier

Es war einmal...

Der vorteilhafte Einsatz von Mikrowellentechnik ist seit der Erteilung des Patentes im Jahre 1946 jedermann bekannt. Dabei begann der außerordentliche Verbreitungsgrad dieser Technologie am Anfang ganz gemächlich. Das wesentliche Einsatzgebiet war damals die Nachrichtentechnik. Erst seit den 60er Jahren nutzt man im Haushalt die Mikrowelle als schnelle Heizquelle für das Erwärmen von Lebensmitteln. Damit traten die Mikrowellengeräte als Tischgeräte ihren Siegeszug an. Bereits 1976 waren in 60 % der US-Haushalte Mikrowellengeräte in der Küche anzutreffen. In dieser Zeit erkannte Dr. Michael Collins die enormen Vorteile der Energieübertragung mittels Mikrowellen für zahlreiche Anwendungen im Laboralltag. So entwickelte Mikrowellen-Pionier Collins eine Reihe von unterschiedlichen Mikrowellen-Laborsystemen und gründete 1978 die Fa. CEM. In der Folgezeit haben bis heute mikrowellenbeschleunigte Verfahren in weiten Bereichen des Laboralltages bereits Einzug gehalten und traditionelle Methoden abgelöst.

Allein in der organischen Synthese blieb der Einsatz von Mikrowellengeräten lange Zeit eine „exotische“ Anwendung - das Ölbad mit dem Rundkolben blieb Standardequipment (Abb. 1). Der Grund hierfür war einfach: Anfängliche Syntheserversuche in umfunktionierten Haushaltgeräten oder in modifizierten Aufschlussgeräten scheiterten an der zu geringen Energiedichte, an der gepulsten Mikrowelleneinstrahlung, an der ungleichmäßigen Energieverteilung („Mikrowellen-Chaos“) und an der unzureichenden Sensortechnik um reproduzierbare Versuchsabläufe zu beschreiben. Nun steht aber auch für den Bereich der Life Sciences, der kombinatorischen Chemie und der allgemeinen organischen chemischen Synthese mit dem Discover eine neue Generation von Mikrowellensystemen zur Verfügung, die speziell für die Anforderungen der chemischen Synthese entwickelt wurden (Abb. 2).

Warum eigentlich Mikrowellen-Synthese?

Mikrowellenunterstützte Synthesen ermöglichen den Synthese-Chemikern

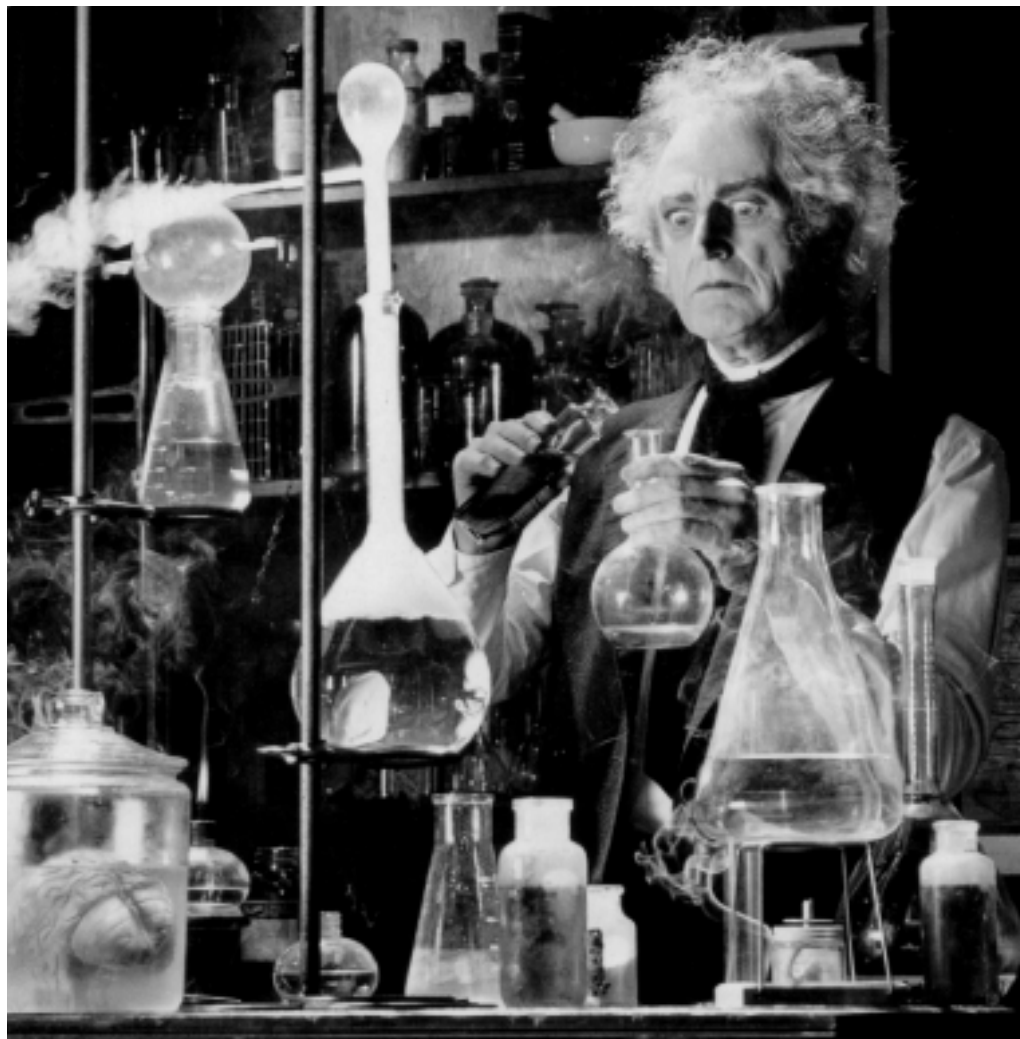


Abb. 1: Traditionelle Technik der organischen Synthese.

ganz neue Wege zum gewünschten Produkt (Wirkstoff). Mit einem Höchstmaß an Flexibilität und bisher nicht vorhandenen Kontrollmöglichkeiten der Reaktionsparameter ermöglicht die Mikrowellen-Chemie ein direktes Einkoppeln der Energie in die gewünschten Reaktionen. In kürzester Zeit wird die notwendige Aktivierungsenergie der Reaktion zugeführt, was sich in der Beschleunigung gegenüber traditionellen Reaktionsbedingungen niederschlägt. So sind Zeitverkürzungen um den Faktor 100 bis 1000 keine Seltenheit. Die mikrowellenunterstützte Synthese ist zweifelsfrei der schnellste und der produktivste Weg zum gewünschten Wirkstoff. Über 1300 Literaturstellen mit stark zunehmender Tendenz berichten von den Möglichkeiten

dieser Technologie [1]. Eine Literaturdatenbank der Mikrowellen-Synthesen finden Sie unter www.cemsynthesis.com

In vielen Labors wurden die Vorteile der mikrowellenbeschleunigten Synthese in Haushalts-Mikrowellen oder in „modifizierten“ Gastronomie-Mikrowellen bestätigt. Bereits Mitte der 80er Jahre berichteten Forscher von einer Reduzierung der Reaktionszeit von meh-

Keywords

Mikrowellentechnik, Synthese, Wirkstoff, Pharma, Mikrowellensynthese

renen Stunden auf wenige Minuten [2,3]. Der systematische Einsatz für Versuchsreihen scheiterte aber oft an den folgenden schlecht realisierten bzw. nicht vorhandenen technischen Grundlagen: Keine Druck- und Temperatursensoren; Keine Rührung; Gepulste Mikrowellenenergie; Ungleichmäßige Mikrowellenverteilung sowie eine zu geringe Energiedichte für kleine Volumina [4]. Alle diese technischen Nachteile führten zu unreproduzierbaren Versuchsbedingungen [5].

Die Lösung

Die neue fokussierte Mikrowellentechnologie von CEM ermöglicht die Synthese unter genau definierten und reproduzierbaren Bedingungen in der größten Mono-Mode-Mikrowellenkammer der Welt! Dabei wird kontinuierliche, ungeladene Mikrowellenstrahlung fokussiert auf die Reaktionspartner eingestrahlt. Eine gleichmäßige und homogene Mikrowellenenergiedichte ist so gewährleistet. Aufgrund der speziellen, von CEM patentierten geometrischen Bauform der Mono-Mode Mikrowellenkammer und der damit verbundenen Selbstregulierung des Mikrowelleneintrages kann jedes beliebige Reagenzienvolumen (1, 10 oder bis zu 100 ml) eingesetzt werden. Entgegen der üblichen Praxis bei älteren Technologien

entfällt am Discover ein manuelles „Tuning“ am Mikrowellengerät, d. h. das Mikrowellengerät passt sich gezielt der Chemie an. Nur im Discover können drucklose, klassische Reaktionsbedingungen mit der Leistungsfähigkeit des fokussierten Mikrowelleneintrags kombiniert werden. Dabei können die Standard-Glasbehälter wie z. B. Rundkolben mit einem Volumen von bis zu 125 ml beliebig eingesetzt werden (Abb. 3). Typische Aufsätze wie z. B. Rückflusskühler oder Tropftrichter können in gewohnter Weise benutzt werden:

- Optimierung von Reaktionen – Wirkstoff-Synthese bis zum Scale-Up

- Zugabe von Reagenzien und Entnahme von Produkten möglich
- Verwendung von Standard-Rundkolben, Rückflusskühlern, Tropftrichter und Rührer möglich
- Klassische Reaktionsbedingungen im fokussierten Mikrowellenfeld
- Adaptern der Mikrowellenkammer können für verschiedene Behälter einfach ausgetauscht werden

In Ergänzung zu den drucklosen Reaktionsbedingungen können im Discover auch Reaktionen in Druckbehältern bei erhöhten Temperaturen erfolgen. CEM liefert hierfür Druckbehälter mit einem Volumen von 10 ml und einer Druckbeständigkeit von 35 bar. Die Abdichtung erfolgt über ein Teflonseptum, welches zur Probenentnahme bzw. zur Zugabe von Edukten durchstoßen werden kann. Druckreaktionen oberhalb des atmosphärischen Siedepunktes ermöglichen:

- bisher nicht erreichte Aktivierungsenergien durch die Temperaturerhöhung
- Wahl von alternativen Lösungsmitteln
- Einsatzmöglichkeit von niedrigsiedenden Lösungsmitteln
- Inerte Reaktionsbedingungen

Das Discover verfügt über eine ganze Reihe von Sensor- und Kontrollmechanismen um die Reaktionen sicher, reproduzierbar und kontrolliert ablaufen zu lassen. Wesentliche Reaktionsparameter sind die Echtzeitverfolgung von Druck und Temperatur, das schlagartige Abbrechen von Reaktionen durch spontane Abkühlung, das Kühlen während des Einwirkens der Mikrowellen auf die Reaktionspartner sowie das Rühren der Probe. Das Discover verfügt über eine spezielle Kühlfunktion um Reaktionen schlagartig abbrechen. Dadurch werden unerwünschte Nebenreaktionen unterbunden und die Probe kann typischerweise



Abb. 2: Moderne organische Synthese im Discover.



Abb. 3: Behälterflexibilität.

nach nur 2 Minuten entnommen werden (Abb. 4). Die spontane Abkühlung wird durch das Einleiten von Druckluft in die Mikrowellenkammer bewirkt. Durch das Entspannen der Druckluft wird der Reaktionsbehälter extrem schnell heruntergekühlt. Zur Erzielung des optimalen Wirkungsgrades wird die Druckluft über eine Düse direkt auf den Behälter gerichtet.

Beispiele aus der Mikrowellen-Chemie im Discover

Nucleophile Aromatische Substitution

Die in der Abb. 5 aufgeführten Reaktionen wurden mittels nucleophiler aromatischer Substitution (S_NAr) acht Verbindungen synthetisiert [6]. Beginnend vom aromatischen Gerüst ergaben acht verschiedene Amine die jeweiligen heterocyclischen

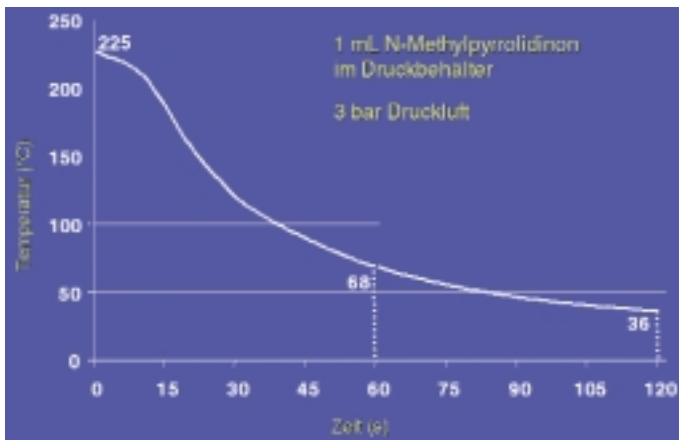


Abb. 4: Bignelli Synthese von Dihydropyrimidin.

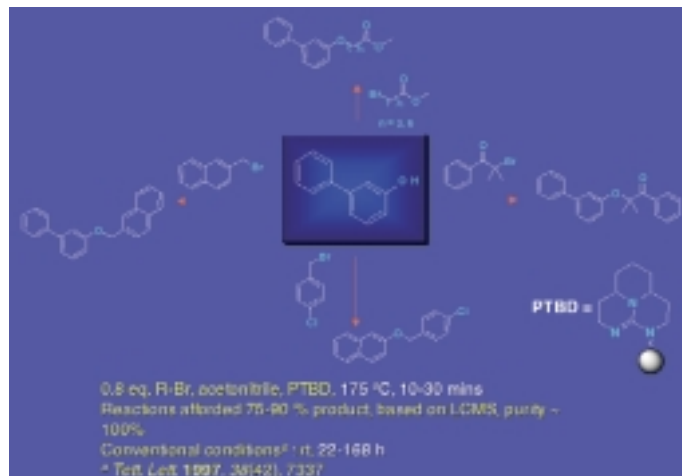


Abb. 6: O-Akylierung von Phenolen.

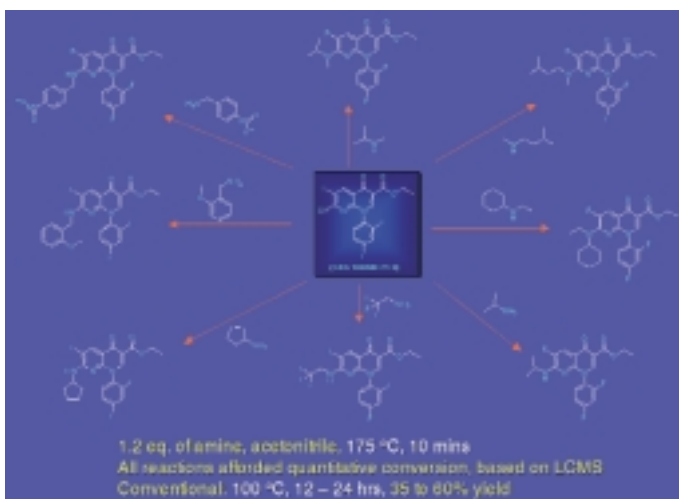


Abb. 5: Nucleophilic Aromatic Substitution (S_NAr).

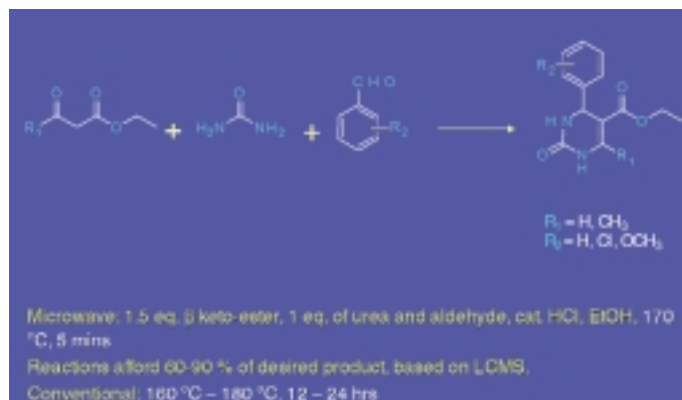


Abb. 7: Effektive Kühlung im Discover.

Zielverbindungen. Unter Mikrowelleneinwirkung waren die Reaktionen in 90 min. absolviert, während die klassischen Bedingungen bis zu 2 Tage in Anspruch nehmen (Abb. 5).

O-Alkylierung von Phenolen

Die Mikrowellen-Synthese wirkt auch auf Festphasenreaktionen extrem zeitverkürzend. Zur Veranschaulichung der Effektivität wurde in der nebenstehenden Versuchsreihe eine Phenolverbindung mit unterschiedlichen Alkylbromiden umgesetzt. Unter klassischen Bedingungen benötigen diese Reaktionen zwischen einem und 7 Tagen. Im Discover ließen sich dieselben Umsetzungen innerhalb von nur 30 min. errei-

chen [6]. Analog zur oben dargestellten S_NAr Reaktion wurden auch hier mit dem Discover höhere Ausbeuten erzielt (Abb. 6).

Bignelli Synthese von Dihydropyrimidin

Zur nebenstehende Bignelli Synthese wird eine hohe pharmakologische Effizienz sowie eine Reihe von biologischen Einflüssen (antivirale, antitumore und antibakterielle Aktivitäten) berichtet. Mit konventioneller Beheizung benötigen diese Reaktionen bis zu 24 Stunden bis zur kompletten Umsetzung, allerdings mit geringen Ausbeuten. Im Discover ließ sich dieselbe Reaktion innerhalb von nur 5 Minuten mit Ausbeuten zwischen 60-90 % erreichen [6].

Literatur

- [1] P. Lidström et al., Tetrahedron Lett. 2001, 57, 9225
- [2] R. Gedye et al., Tetrahedron Lett., 1986, 27, 279
- [3] R. J. Giguere, Tetrahedron Lett. 1986, 27, 4945-4948
- [4] B. C. Glass, A. P. Combs in: High-Throughput Synthesis. Practices and Principles, Chap. 4.6, Marcel Dekker, New York 2001
- [5] D. M. P. Mingos und D. R. Baghorst, Chem. Soc. Rev. 1991, 20, 1-47
- [6] M. J. Collins, Drug Discovery at the Speed of Light, Presented at Drug Discovery Technology, Boston, August 2001

Die Autoren

Ulf Sengutta
CEM GmbH
Carl-Friedrich-Gauß-Str. 9
47475 Kamp-Lintfort
Fax: 02842/9644-11
info@cem.de
www.cem.de

Hans-Peter Meier
Fehrenweg 351
CH-4204 Himmelried
Fax: 0041/617412164
meier_hp@freesurf.ch