

Unkonventionelle Synthesetechniken

Die Entwicklung und Anwendung ungewöhnlicher oder unkonventioneller Synthesemethoden hat sich in den letzten Jahren stürmisch entwickelt. Dazu zählen Methoden, die nicht in den klassischen Lehrbüchern der präparativen organischen Chemie zu finden sind, deren Anwendungen erst in den letzten Jahren etabliert wurden und die damit eher selten zum Repertoire des Synthesechemikers gehören. Eine Reihe von unkonventionellen Synthesemethoden haben sich in der Vergangenheit von Laborkuriositäten zu allgemein angewandten Methoden entwickelt, beispielsweise die präparative Photochemie und die Festphasensynthese auf Merrifield-Harzen und PEG-Polymeren.

Die Notwendigkeit und Motivation zur Entwicklung dieser Methoden ist eng mit der immer stärkeren Nachfrage nach umwelt- und ressourcenschonenden chemischen Prozessen verknüpft. Der gesellschaftliche Zwang und die damit verbundenen gesetzlichen Maßnahmen drängen die chemische Industrie und auch Hochschullabore dazu, ihre traditionellen chemischen Prozesse im Licht einer Ökobilanz zu analysieren und nach Möglichkeit zu verbessern.¹⁾ Moderne chemische Prozesse sollen energieeffizient sein und giftige und schädliche Substanzen vermeiden, insbesondere organische Lösungsmittel. Problematische Nebenprodukte sollen vermieden werden, und die Aufarbeitung und Reinigung der Produkte soll möglichst effizient und umweltverträglich sein.²⁾

Lippard hat die Entwicklung umweltverträglicher Synthesemethoden und die Entwicklung lösungsmittelfreier Reaktionsprotokolle als eines der wichtigsten Ziele für die chemische Forschung im neuen Jahrtausend definiert.³⁾

Dieser Trendbericht soll einen kleinen Einblick in die Entwicklung unkonventioneller Synthesemethoden vermitteln und wird einen Schwerpunkt auf Mikrowellen-assistierte Reaktionen setzen. Der Grund dafür ist in erster Linie historisch bedingt, da die Anwendung von Mikrowellen in der organischen Synthese Anstoß für eine Reihe anderer unkonventioneller Methoden war und deren Entwicklung stark vorangetrieben hat.

Ionische Flüssigkeiten

Der Trend zur Entwicklung und Anwendung neuer umweltverträglicher Lösungsmittel hält weiter an. Neben superkritischen Lösungsmitteln, deren neuere Anwendungsgebiete den Rahmen dieses Trendberichtes sprengen würden, spielen ionische Flüssigkeiten in der Synthesechemie eine große Rolle. Ihr Vorteil als Lösungsmittel liegt in der vereinfachten Aufarbeitung. Das organische Produkt scheidet sich von der polaren ionischen Phase ab und kann somit leicht abgetrennt werden. Die ionische Flüssigkeit, in der weitere Reaktanden oder Katalysatoren gelöst sind, kann wieder verwendet werden. Song und Mitarbeiter zeigten, dass die Friedel-Crafts-Alkylierung von Benzol (1) mit Alken (2) in N-Alkyl-Imidazoliumsalzen [emim]SbF₆ (5) oder [bmim]SbF₆ (6) die Alkylbenzole (3) und (4) in ausgezeichneter Ausbeute liefert (Gleichung 1).⁴⁾ Die Reaktion wird durch Sc(OTf)₃ katalysiert, das in der ionischen Flüssigkeit gelöst ist. Eine Reihe anderer Olefine wie Cyclopenten und Norbornadien konnten ebenfalls erfolgreich umgesetzt werden. Die ionische Flüssigkeit mit gelöstem Katalysator konnte erfolgreich wiedergewonnen und zu weiteren Umsetzungen genutzt werden.

Ein weiteres Beispiel ist die Ligandenaustauschreaktion aus der Gruppe von Welton, in der ein Cyclopentadienylligand in Ferrocen (7), in [bmim]Cl·AlCl₃ als Lösungsmittel, durch einen η⁶-Arenliganden (8) ersetzt wurde und das Sandwichkation (9) lieferte (Gleichung 2).⁵⁾ Weitere Entwicklungen auf dem Gebiet der ionischen Flüssigkeiten sind in zwei Übersichtsartikeln nachzulesen.⁶⁾

Ultraschall-assistierte Reaktionen

Die Anwendung von Ultraschall zur Aktivierung organischer Reaktionen ist ein relativ etabliertes Gebiet, das sich weiterhin großer Popularität erfreut. Ein etabliertes Ultraschallprotokoll aus der Gruppe von Enders konnte von Moody und Mitarbeitern zur reduktiven Spaltung von Hydroxylaminen angewandt werden. Hydroxylamin (10) ließ sich unter Ultraschallbehandlung mit Zink/Essigsäure und anschließender Carbamylierung in guter Ausbeute und unter Erhalt der stereochemischen Information in das Carbamat (11) überführen (Gleichung 3).⁷⁾ Togo und Mitarbeiter zeigten, dass Sulfonamid (12) durch Diacetoxy-Iodobenzol und elementarem Iod unter oxidativen Bedingungen und Ultraschallbestrahlung glatt zum Stammsulfonamid (13) desalkyliert wird (Gleichung 4).⁸⁾ Diese Reaktion lieferte ohne Ultraschallaktivierung kein Produkt.

Bougrin und Mitarbeiter stellten eine durch Ultraschall stark beschleunigte [3+2]-Cycloaddition vor, in der aus dem Hydroxylamin (15) und 1-Natrium-3,5-dichlor-s-triazin-2,4,6-trion (SDCTT) als Chlorierungsmittel in Gegenwart eines Olefins (14) ein intermediäres Nitriloxid entsteht, das in einer Eintopfreaktion das tricyclische Produkt (16) liefert (Gleichung 5).⁹⁾ Die Reaktionszeit konnte unter Anwendung von Ultraschall von zwei Stunden auf 15 Minuten verkürzt werden. Es ist wert darauf hinzuweisen, dass unter Ultraschallbedingungen nur ein Regioisomer gebildet wird.

Lösungsmittelfreie Reaktionen

Im Licht einer nachhaltigen Chemie ist das beste Lösungsmittel kein Lösungsmittel.¹⁰⁾ Diesem Motto zufolge wurde auch im letzten Jahr eine Reihe von Syntheseprotokollen unter lösungsmittelfreien Bedingungen entwickelt, unter anderem eine von Quian und Mitarbeitern entwickelte lösungsmittelfreie Dreikomponenten Bignelli-Reaktion.¹¹⁾ In Gegenwart von 5 • Mol-% Sc(OTf)₃ lassen sich Benzaldehyd (17), Harnstoff (18) und Acetessigsäureethylester (19) in ausgezeichneter Ausbeute zum Dehydropyrimidin (20) kondensieren (Gleichung 6).

Mikrowellen-assistierte Chemie

Viele chemische Reaktionen bedürfen der thermischen Energiezufuhr. Traditionell benutzen Synthese Chemiker hierzu Öl- und Wasserbäder, Heizpilze und -spiralen. Diese Techniken beheizen eine chemische Reaktion durch Konvektion. In der Regel werden ein Heizmedium, das Reaktionsgefäß und die Reaktionsmischung beheizt, unter beachtlichem Verlust der zugeführten thermischen Energie. Mikrowellenstrahlung hingegen wechselwirkt selektiv mit der Reaktionslösung, dem Lösungsmittel oder den Reaktanden, vorausgesetzt sie besitzen ein permanentes Dipolmoment, und erlaubt damit eine effektivere Wärmeübertragung. Mikrowellen (MW) erlauben ferner, Reaktionslösungen in einem extrem kurzen Zeitraum auf hohe Temperaturen zu erhitzen (häufig oberhalb des Siedepunktes). Dadurch können Reaktionen erheblich beschleunigt und die Energiebilanz der Reaktionen verbessert werden.¹²⁻²²⁾

Reaktionen in Lösungsmitteln

Zahlreiche MW-assistierte Reaktionen werden nach herkömmlicher Art in organischen Lösungsmitteln durchgeführt. Innerhalb der letzten Jahre lässt sich jedoch ein Trend zu immer komplexeren Reaktionen unter MW-Reaktionsbedingungen beobachten. Langa und de la Hoz führten erfolgreich eine MW-assistierte [3+2] Cycloaddition zwischen Nitroxid (21) und C₆₀ durch, die das Cycloaddukt (22) in guten Ausbeuten lieferte (Gleichung 7) und wesentlich schneller ablief.²³⁾ Larhed und Mitarbeiter stellten eine asymmetrische Molybdän-katalysierte allylische Alkylierung in THF vor, die in Gegenwart des C₂-symmetrischen Diamids (24) das allylische Substitutionsprodukt (25) in sehr guter Ausbeute und Enantiomerenüberschuss lieferte (Gleichung 8).²⁴⁾ Mit einem Pd-Katalysator wurde unter ähnlichen MW-Bedingungen aus (23) das alternative Regioisomer (26) erhalten.

Reaktionen in Wasser oberhalb des Siedepunktes

Wasser ist das umweltverträglichste Lösungsmittel, das dem Synthesechemiker zur Verfügung steht. MW-Bedingungen erlauben es, Wasser in sehr kurzer Zeit weit über den Siedepunkt hinaus zu erhitzen. Bei diesen hohen Temperaturen verändert sich die Polarität des Wassers hin zu einem "Pseudo-organischen Lösungsmittel". Strauss und Mitarbeiter zeigten, dass bei 255 °C Reaktionstemperatur die Indolcarbonsäure (27) glatt zum Indol (28) decarboxyliert wird (Gleichung 9).²⁵⁾ Konventionell muss diese Decarboxylierung mit Kupfersalzen in Quinolin durchgeführt werden.

Jones und Mitarbeiter stellten eine detaillierte Arbeit über Raney-Nickel-katalysierte H/D-Austauschreaktionen an einer Reihe von Heterocyclen vor, z. B. an Indol (29) (Gleichung 10).²⁶⁾ Eine Beschleunigung der Reaktion um den Faktor 500 wurde festgestellt. Unter MW-Bedingungen wurde Indol in CDCl₃ regioselektiv in der 3-Position deuteriert (30), wohingegen in D₂O das mehrfach deuterierte Produkt (31) gebildet wurde. Die richtige Wahl des Lösungsmittels als Deuteriumquelle vorausgesetzt, führten die MW-Bedingungen also zur regioselektiven Deuterierung. Dies ist eine der wenigen MW-assistierten Reaktionen, die unter thermischen Bedingungen bisher nicht beobachtet wurden. Eine weitere Reaktion in Wasser oberhalb des Siedepunktes ist die neue Variante der Heck-Reaktion.²⁷⁾

Lösungsmittelfreie Reaktionen

Wie unter den oben beschriebenen thermischen Bedingungen können auch unter MW-Bestrahlung lösungsmittelfreie Reaktionen durchgeführt werden. Danks nutzte die klassische Paal-Knorr-Pyrrolsynthese unter lösungsmittelfreien MW-Bedingungen zur Darstellung von 2,5-Dimethylpyrrolen (33) (Gleichung 11).²⁸⁾ Das bei der Reaktion entstehende Wasser wird der Reaktionsmischung selbst in einem geschlossenen Reaktionsgefäß hierbei effektiv thermisch entzogen. Lösungsmittelfreie MW-Reaktionen eignen sich auch für die Parallelsynthese. Olson konnte eine Library bestehend aus 25 Thioamiden (37) in paralleler Art darstellen (Gleichung 12).²⁹⁾ Ein Schlüsselschritt hierbei ist die Reaktion der 25 Amide (36), dargestellt durch Parallelsynthese zwischen jeweils fünf Säurechloriden, z. B. (34), und fünf Aminen, z. B. (35), mit Lawesson's Reagenz unter MW-Bestrahlung. Die Reinheit der Produkte lag in der Regel über 90 • %.

Radiochemie

Die Radiochemie nimmt innerhalb der Synthesechemie eine Sonderstellung ein, da die Erzeugung von radioaktiven Abfällen und deren Entsorgung besonders problematisch ist. Vor allem bei der Synthese von organischen Verbindungen, die mit extrem kurzlebigen und emittierenden Isotopen substituiert sind, spielt die Reaktionszeit eine kritische Rolle, da die Synthese und Aufarbeitung innerhalb von fünf Halbwertszeiten des Isotops erfolgreich vollbracht werden muss.³⁰⁾ Eine Minimierung der Reaktionszeit unter MW-Bedingungen erreichten Dolle und Mitarbeitern bei der Synthese von ¹⁸F-substituierten Pyridinen.³¹⁾ Für die nucleophile Substitution an 2-Nitropyridin (38) zu (39) konnte die Reaktionszeit unter MW-Bedingungen, bei vergleichbarer Ausbeute, von zwanzig auf vier Minuten verkürzt werden (Gleichung 13).

Reaktionen auf der festen Phase

Die Nutzung eines festen Trägers in MW-assistierten Reaktionen ist eine clevere Erweiterung des Konzeptes der lösungsmittelfreien Reaktionen. Unter Vermeidung des Gebrauchs eines organischen Lösungsmittels werden hierbei die Reaktanden auf einen festen Träger, in der Regel SiO₂, Al₂O₃ oder "KSF oder Montmorillonit-Clay" aufgebracht. Der feste Träger ist in der Regel transparent für MW-Strahlung oder absorbiert diese nur schwach, so dass die Reaktanden selektiv erhitzt werden und die Gesamttemperatur des Reaktionsgemisches sehr niedrig bleibt. Trotzdem können beachtliche Erhöhungen der Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet werden. Die Aufarbeitung vereinfacht sich in der Regel, und das Produkt kann, nachdem es in Lösung gebracht wurde, durch Filtration einfach vom festen Träger abgetrennt werden. Besonders bei Oxidationen mit Schwermetallsalzen lassen sich hierbei wässrige Schwermetallabfälle vermeiden, so zum Beispiel bei der von Varma vorgestellten CuSO₄-Oxidation von α -Hydroxyketon (40) zum Benzil (41) (Gleichung 14).³²⁾ Ein weiteres Beispiel für die Anwendung des festen Träger-Konzeptes ist die Formylierung mit dem Vilsmeier-Haack-Reagenz (43), die eine Reihe aromatischer Aldehyde und Formylindole (44) lieferte (Gleichung 15).³³⁾ Die Reaktion wurde auf SiO₂ als festem Träger durchgeführt. Die Reaktionszeit ist gegenüber der thermischen Variante in DMF um den Faktor 100 verkürzt, und die Ausbeute ist der bei der thermischen Variante überlegen. Unter zusätzlicher MW-Bestrahlung auf einem festen Träger lassen sich eine Reihe von Heterocyclen in hervorragender Ausbeute darstellen. Trisubstituierte Imidazole (47) wurden durch Kondensation zwischen Benzil (45), Benzaldehyd (46) in Gegenwart von NH₄OAc auf Al₂O₃ als festem Träger dargestellt (Gleichung 16).³⁴⁾ Diese Reaktion wie auch eine weitere Reihe der angeführten Beispiele wurde in einem handelsüblichen Haushaltsmikrowellengerät durchgeführt. Mittlerweile sind eine Reihe von Spezialmikrowellengeräten auf dem Markt erhältlich, die ausschließlich für die Synthesechemie konstruiert sind und fokussierte MW-Strahlung benutzen. Neben der Sc(OTf)₃-katalysierten lösungsmittelfreien Variante der Dreikomponenten-Bignelli-Reaktion entwickelten Varma und Mitarbeiter eine MW-assistierte Variante dieser Reaktion zur Darstellung der Dehydropyrimidine (20) (Gleichung 17).³⁵⁾ Polyphosphatester (PPE) dient hier als Lewis-Säure-Katalysator, und Al₂O₃ bildet die feste Phase. Die Ausbeuten sind denen der lösungsmittelfreien Variante (Gleichung 6) unterlegen, jedoch denen der klassischen thermischen Bignelli-Reaktion in Ethanol als Lösungsmittel überlegen. Die Reaktionszeit ist gegenüber der bei der lösungsmittelfreien Variante deutlich vermindert.

Als letztes Beispiel für MW-assistierte Reaktionen auf der festen Phase sei die Molybdän-katalysierte allylische Alkylierung von Hallberg erwähnt,²⁴⁾ der unter MW-Bedingungen auf einem mit Malonat beladenen Tentagelharz (48) erfolgreich die Synthese des allylischen Substitutionsproduktes (49) durchführte (Gleichung 18). Das freie allylische Substitutionsprodukt (25) wurde nach Abspaltung von dem polymeren Trägerharz in exzellentem Enantiomerenüberschuss erhalten.

Nikolai Kuhnert, Department of Chemistry, University of Surrey, Guildford; E-Mail n.kuhnert@surrey.ac.uk.

- 1) R. Stevenson, Chem. Br. 2000, 7, 34.
- 2) J. H. Clark, Green Chem. 1999, 1, 1.
- 3) S. Lippard, Nature 2000, 406, 807.
- 4) C. E. Song, W. H. Shim, E. J. Roh, J. H. Choi, Chem. Commun. 2000, 1695.
- 5) P. J. Dyson, M. C. Grossel, N. Srinivasan, T. Vine, T. Welton, D. J. Williams, A. J. P. White, T. Zagas, J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1997, 3465.
- 6) T. Welton, Chem. Rev. 1999, 99, 2071; P. Wasserscheid, W. Keim, Angew. Chem. 2000, 112, 3926; P. Wasserscheid, Nachr. Chem. 2001, 49, 12.
- 7) J.C. A. Hunt, C. J. Lloyd, C. J. Moody, A. M. Z. Slawin, A. K. Takle, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1999, 1, 3443.
- 8) M. Kathogi, M. Yokoyama, H. Togo, Synlett 2000, 1055.
- 9) B. Syass, B. El Bakkal, G. A. Benabdellah, A. Hassikou, M. N. Dinia, M. Riviere, K. Bougrin, M. Soufiaoui, Tetrahedron Lett. 1999, 40, 7205.
- 10) J. O. Metzger, Angew. Chem. 1998, 110, 3145.
- 11) Y. Ma, C. T. Qian, L. M. Wang, M. Yang, J. Org. Chem. 2000, 65, 3864.
- 12) R. S. Varma, Green Chem. 1999, 1, 43.
- 13) S. Chaddick, Tetrahedron 1995, 51, 10403.
- 14) C. R. Strauss, R. W. Trainor, Aust. J. Chem. 1995, 48, 1665.
- 15) C. R. Strauss, Aust. J. Chem. 1999, 52, 83.
- 16) N. Elander, J. R. Jones, S.-Y. Lu, S. Stone-Elander, Chem. Soc. Rev. 2000, 29, 239.

- 17) A de la Hoz, A. Diaz-Ortis, A. Moreno, F. Langa, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3659.
- 18) A. Loupy, A. Petit, J. Hamelin, F. Texier-Boullet, P. Jacquault, D. Mathe, *Synthesis* **1998**, 9, 1213.
- 19) A. R. von Hippel, *Dielectric Materials and Applications*, MIT Press, Cambridge, MA, USA, 1954.
- 20) C. Gabriel, S. Gabriel, E. H. Grant, B. S. J. Halstead, D. M. P. Mingos, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 213.
- 21) S. A. Galema, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 233.
- 22) K. J. Rao, B. Vaidyanathan, M. Ganguli, *Chem. Mater.* **1999**, 11, 882.
- 23) P. De la Cruz, A. Diaz, Ortiz, J. J. Garcia, M. J. Gomez-Escalonilia, A. de la Hoz, F. Langa, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1587.
- 24) N.-F. K. Kaiser, U. Bremberg, M. Larhed, C. Moberg, A. Hallberg, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3741.
- 25) C. R. Strauss, R. W. Trainor, *Aust. J. Chem.* **1998**, 51, 703.
- 26) S. Anto, G. S. Getvoldsen, J. R. Harding, J. R. Jones, S.Y. Lu, J. C. Russell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2000**, 2, 2208.
- 27) D. Villemin, B. Nechab, *J. Chem. Res.* **2000**, 429.
- 28) T. N. Danks, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3957.
- 29) R. Olson, H. C. Hansen, C. M. Andersson, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7947.
- 30) B. Långström, T. Khilberg, M. Bergström, G. Antoni, M. Björkman, B. H. Forngren, T. Forngren, P. Hatvig, K. Markides, U. Yngve and M. Ögren, *Acta Chem. Scand.* **1999**, 53, 651.
- 31) L. Dolci, F. Dolle, S. Jubeau, F. Vaufrey, C. Crouzel, *J. Label. Comp. Radiopharm.* **1999**, 42, 975.
- 32) R. S. Varma, D. Kumar, R. Dahiya, *J. Chem. Res.(S)* **1998**, 324.
- 33) S. Paul, M. Gupta, R. Gupta, *Synlett* **2000**, 1115.
- 34) A. Y. Usyatinsky, Y. L. Khmel'nitsky, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5031.
- 35) C. O. Krappe, D. Kumar, R. S. Varma, *Synthesis* **1999**, 1799.