



MAOS – Microwave Assisted Organic Synthesis

Methode in Ausbildung, Studium und Forschung

Der Einsatz der Mikrowelle im Labor hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Verbreitet ist vor allem der Mikrowellenaufschluss als umweltschonende und effiziente Alternative zu klassischen Aufschlüssen mit großem Chemikalien-Einsatz wie z. B. Königwasseraufschluss in der Pharma-, Umwelt- und Lebensmittelanalytik.

Einleitung

Neue Verfahren und Vorschriften wurden inzwischen durch die USP verabschiedet, da sich die Anforderungen durch spezifischere Schwermetall-Bestimmungsmethoden ergeben haben. In den Forschungslabors der NTA in Isny haben wir diese Verfahren überprüft und verbessert [1]. Die ersten erfolgreichen Extraktionsversuche in der Mikrowelle wurden 1986

von K. Ganzler durchgeführt [2]. Im gleichen Zeitraum wurden auch die ersten Mikrowellen-unterstützten Synthesen durch R. Giguere publiziert [3] und seit über 10 Jahren durch den damaligen Pionier im Skidmore College in Saratoga (NJ) für Studenten in der praktischen Ausbildung eingesetzt. In Europa wurden Praktikums-Versuche von der Gruppe um B. Ondruschka in Zusammenarbeit mit MLS in Form eines Handbuchs zusammengestellt [4].

Tabelle: Vergleich der Reaktionszeiten konventionelle Heizung / Heizung mittels Mikrowelle.

Produkt	Reaktionszeit (konventionelle Heizung) [min]	Reaktionszeit (Mikrowelle) [min]
Acetylsalicylsäure	60	6
Terephthalsäure	60	30
9,10,11,15-Tetrahydro-9,10[3',4']-furananthracen-12,14-dion	120	10



Abb. 1: Hochdruck-Mikrowellen-Reaktor.

Inzwischen findet der Mikrowelleneinsatz im Bereich der organischen Synthese sowie bei Extraktionen immer häufiger Anwendung in der Industrie wie z.B. bei der Qualitätskontrolle.

Durch die Verwendung verschiedener Mikrowellensysteme (Synthwave, Start, Ethos-contflow) im Bereich der organischen Synthese in der Ausbildung begegnet die NTA Isny den erweiterten Anforderungsprofilen, die zunehmend von der Industrie an Absolventen gestellt werden.

Funktionsprinzip

Mikrowellen stellen eine alternative Form der Energie-Eintragung in die Materie dar. Es handelt sich hierbei um dielektrische Erwärmung. Stoffe werden homogen und direkt erwärmt. Grundlage des dielektrischen Heizens ist die Fähigkeit von Dipolen, sich entsprechend der Richtung des elektrischen Feldes zu orientieren. Ändert sich das elektrische Feld, sind permanente Dipole in der Lage, sich durch Vibrationen ganz oder teilweise in die vorgegebene Richtung auszurichten. Erfolgt die Anregung in einem Frequenzbereich von > 108 Hz, findet die Umorientierung nicht mehr gleichzeitig mit der Feldumkehr statt. Die resultierende Phasenverschiebung führt zum dielektrischen Verlust. Feldenergie (elektrische Energie) wird in thermische Energie umgewandelt. Diese Energieumwandlung kann durch molekulare Reibung erklärt werden.

Polare Stoffe sind somit in der Lage, Mikrowellen zu absorbieren. Dies führt im Vergleich zur konventionellen (thermischen) Energieübertragung zu einer signifikanten Verkürzung der Reaktionszeiten, da der Energie-Eintrag über die Behälterwandung entfällt.

Durch eine homogene Erwärmung der Reaktionsmischung (kein Temperaturgradient) und die verkürzten Reaktionszeiten kann zudem die Entstehung von Nebenprodukten deutlich reduziert werden. Die erhaltenen Produkte sind daher, verglichen mit thermischer Energieübertragung, von besserer Reinheit bei gleichzeitig erhöhter Ausbeute. Zwischenzeitlich wurden verschiedene Verfahren zur Reaktionsverfolgung eingesetzt, da bei mikrowellenun-

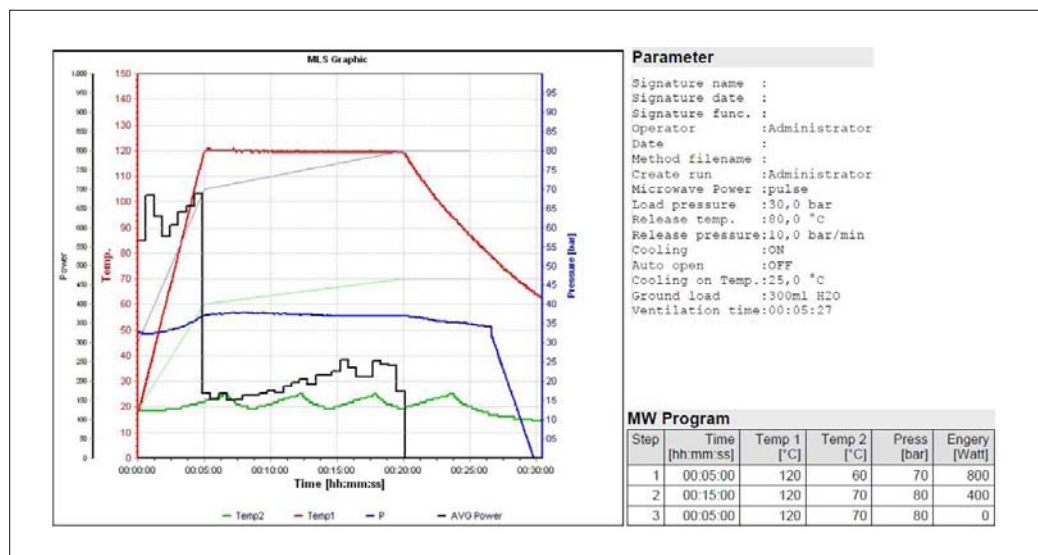


Abb. 2: Synthese Terephthalsäure Ansatz: 30 g KMnO_4 , 300 ml Wasser, 6,2 ml p-Xylol, 5 g Soda, conc. H_2SO_4 , KHSO_5 -Lsg. W = 40% Ausbeute: 7,65 g (98,6% d.Th.)

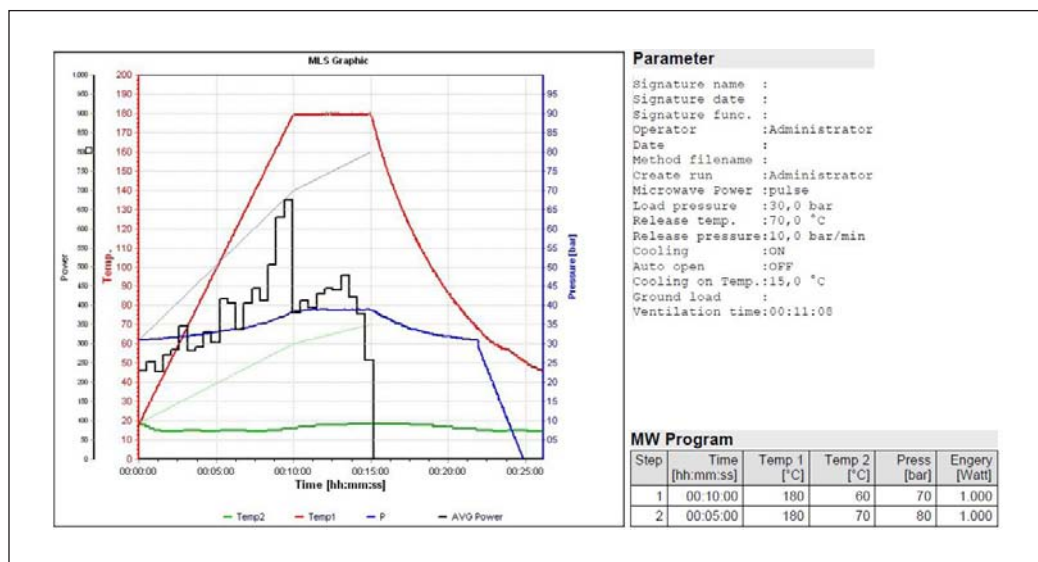


Abb. 3: Synthese 9,10,11,15-Tetrahydro-9,10 [3',4']-furananthracen-12,14-dion Ansatz: 55 g Anthracen, 30,25 g MSA, LM: 150 ml Toluol, 100 ml Acetonitril, Ausbeute: 66,01 g (77,57% d.Th.)

terstützten Methoden häufig die Reaktion bereits abgeschlossen war, bevor die ersten Ausbeuten erfasst werden konnten. Dabei wurde festgestellt, dass sowohl schnelle FTIR- als auch UV-spektroskopische Systeme mit speziellen Messzellen notwendig waren, um eine Echtzeitauswertung zu verwirklichen [6]. Bei den meisten Prozessen reicht jedoch auch eine sequentielle Einzelmessung mit der FTIR-ATR-Technik, die in Sekunden- bzw. Minuten-Abständen durchgeführt wird [7]. Bei Hochdruckreaktoren war es erforderlich, Reaktionsprodukte während des Prozesses bei hohen Drücken und Temperaturen über eine Kühlkapillare zu entnehmen.

Mikrowellen-Synthesen

Der Vorteil von MAOS gegenüber Reaktionen mit einer konventionellen Heizung ist vor allem die kürzere Reaktionszeit durch schnelles Aufheizen, die zu einer

höheren Ausbeute führt. Dabei entstehen auch weniger Nebenprodukte. Insgesamt ist daher der Aufwand bei der Reinigung des Produkts geringer. Darüber hinaus sind Handhabung und Reinigung einfacher.

Ausbildung + Studium nta Isny

Wir bilden aus zum Techn. Assistenten:
 Biotechnologie (BiTA) + Chemie (CTA)
 Informationstechnik (AIT)
 Pharmazie (PTA) + Physik (PhyTA)

2 Jahre Ausbildung am Berufskolleg. Sie können zugleich die Fachhochschulreife erwerben!

Wir bieten das Studium:
 Chemie + Pharmazeutische Chemie
 Informatik + Physik-Ingenieurwesen

Alle Studiengänge bieten Schwerpunkte!
 Förderung über BAföG oder Stipendien.
 Vorberufungssemester
 Wohnheime und Mensen

Informieren Sie sich!

Naturwissenschaftlich-Technische Akademie
 Prof. Dr. Günter Gombh, Isny
 Staatlich anerkannte Fachhochschule
 und Berufscollege
 University of Applied Sciences

Seidenstraße 12-35
 88216 Isny im Allgäu
 Telefon: 07562 50070
 Telefax: 07562 500771
 info@nta-isny.de
 www.nta-isny.de

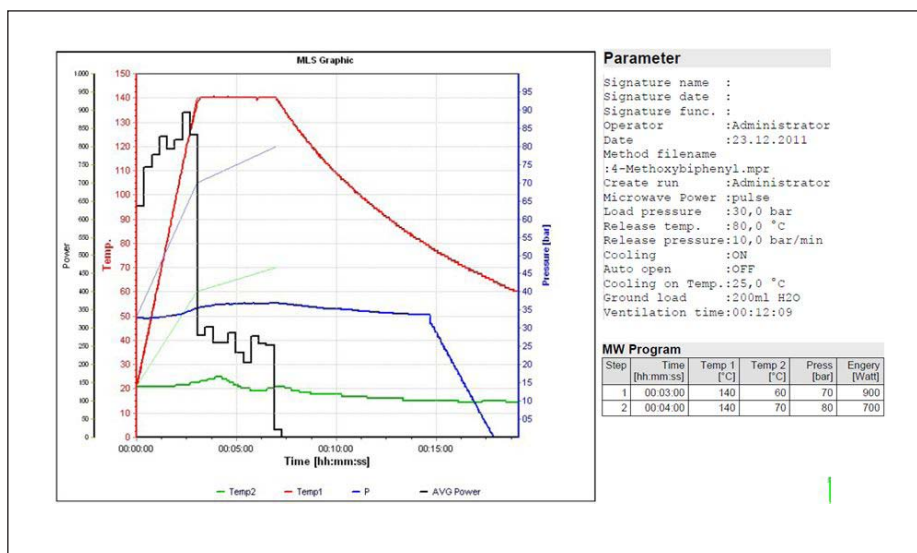


Abb. 4: Synthese von ASS Ansatz: 1,38 g Salizylsäure, 1,2 ml Acetanhydrid, Ansatz in 5er-Rack, Grundlast 200 ml Wasser.

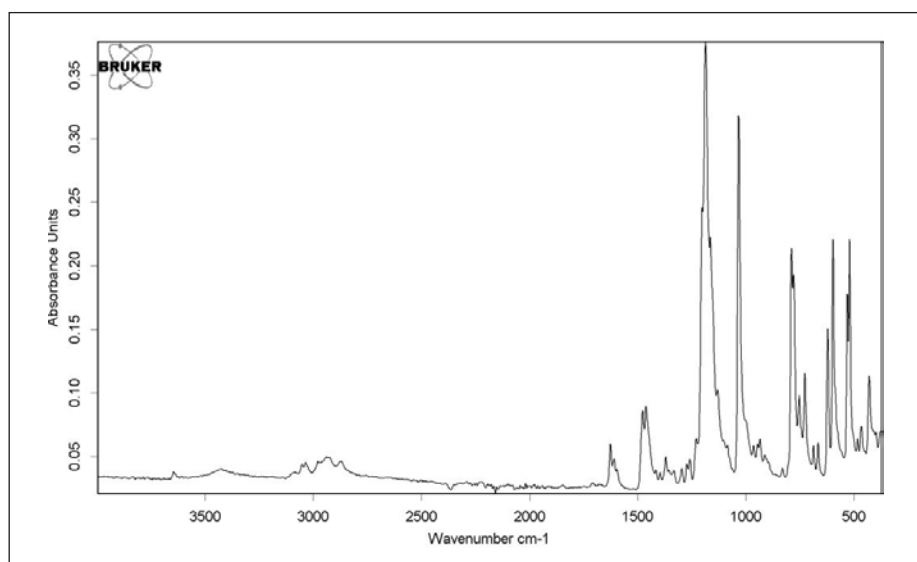


Abb. 5: IR-Spektrum ASS Produkt aus Abb. 4.

Die Synthwave-Systeme ermöglichen in einem 1-Liter-Behälter Drücke bis 199 bar und Temperaturen bis 300 °C. Die Reaktionsprodukte können während des Prozesses über eine Kühlschleife entnommen und kondensiert werden. Auf einer Scheibe werden die Substanzen direkt mit Hilfe der ATR-Technik und FTIR-Spektroskopie analysiert und so der Reaktionsverlauf auf Vollständigkeit kontrolliert [6]. Mit Hilfe dieses Systems konnten zum ersten Mal schwierige katalytische Hydrierungen an Strychnin-Verbindungen mit Mikrowellen-Unterstützung erfolgreich durchgeführt werden [5] [8].

Reaktionskontrolle mit Hilfe der FTIR-Technik und abgeschwächter Total-Reflexion (ATR)

Das eingesetzte Mikrowellenreaktorsystem ermöglicht die Überwachung und Dokumentation aller Reaktionsparameter (Druck, Temperatur,

eingestrahle Energie) in Echtzeit. Eine Anpassung des Temperaturprogramms ist während der Reaktion möglich und wird dokumentiert. Zudem kann der Reaktionsverlauf zu jeder Zeit mittels DC bzw. FTIR kontrolliert werden. Durch ein Entnahmenteil mit Kühlschleife am Reaktorkopf kann zu diesem Zweck Probe aus dem unter Druck stehenden Reaktionsbehälter problemlos entnommen werden.

Unpolare Stoffe können nicht direkt durch Mikrowellen erwärmt werden. Sie sind für die Mikrowelle „transparent“. Es existieren verschiedene Ansätze um dieses Problem zu umgehen. Eine universelle Lösung gibt es hingegen nicht.

Einsatz von Heizelementen

Halbleiter sind sehr gute Mikrowellenabsorber. Röhren und Ringe aus SiC bzw. Weflon eignen sich daher als Heizelemente. Auch Stabührer mit Weflon-Flügeln (Heizrührer) können diesem Zweck dienen.

Es handelt sich bei dieser Methode um eine indirekte Energieübertragung. Das Heizelement wird aufgeheizt und erwärmt das umgebende Medium. Der Heizeffekt entspricht somit weitgehend dem eines „Tauschlers“. An den Grenzflächen zwischen Heizelement und Reaktionsgemisch treten hohe Temperaturdifferenzen auf, die zur Bildung von Nebenprodukten führen können. Damit solche partiellen Überhitzungen verhindert werden, ist eine intensive Rührung und Durchmischung notwendig. Werden Lösungsmittel mit niedrigem Flammpunkt verwendet, kann es bei Anwesenheit von Sauerstoff zur Entzündung des Lösungsmittels kommen. Es ist somit stets notwendig unter Schutzgas zu arbeiten. Beim Spülen mit Argon wird durch dessen höhere Dichte die Luft (Sauerstoff) verdrängt. Durch einen Druckaufbau im Reaktor werden Sauerstoff-Restspuren zusätzlich stark verdünnt und bleiben somit ohne Wechselwirkung mit den Substanzen.

Geeignet sind Heizelemente vor allem für Ansätze im mmol-Maßstab bei wenig polaren Lösemitteln.

Literatur

- [1] Grübler G. *et al.*: GIT Labor-Fachzeitschrift 08/2011
- [2] Ganzler K. *et al.*: Journal of Chromatography, Elsevier Science Publishers B.V, 371, 299 - 306 (1986)
Proceedings of the 2nd International Eastern European-American Symposium of Chromatography 435-42 (1986)
- [3] Giguere R. J. *et al.*: Tetrahedron Lett. 27, 4945-4048 (1986)
- [4] Ondruschka B. und Bahadir *et al.*: Verlag Harri Deutsch (2005)
- [5] Heller E. *et al.*: Tetrahedron Lett., 46, 1247-1249 (2005)
- [6] Heller E. *et al.*: Tetrahedron Lett. 50, 1321-1323. (2009)
- [7] Heller E. *et al.*: European Journal of Organic Chemistry, 3569-3573 (2010)
- [8] Heller E.: European Journal of Organic Chemistry (2012) (wird in Kürze publiziert)
- [9] Loupy *et al.*: Microwaves in Organic Synthesis, Wiley-VCH (2006)

Autoren

Prof. Dr. Gerald Grübler, Prof. Dr. Heiner Quast, Dipl.-Ing. (FH) Katharina Fenk, nta Isny Dipl.-Ing. (FH) Werner Lautenschläger, MLS GmbH

► KONTAKT

MLS GmbH
Mikrowellen Laborsysteme
Leutkirch, Deutschland
Tel.: 07561/9818-10