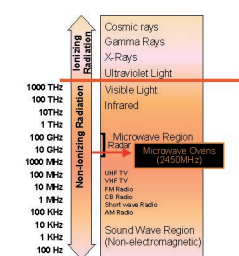


Mikrobølgebaseret kemi – nye muligheder for hurtigere syntese- og metodeudvikling

I midten af 1980'erne kom de første artikler, der beskrev, hvordan reaktionstiden for organiske synteser kunne reduceres markant, når reaktionerne blev opvarmet med mikrobølger. Men først nu er det instrumentelle udstyr blevet så avanceret, at det store potentiale for mikrobølgebaseret kemi for alvor kan realiseres

Af Andreas Hoel, Personal Chemistry, Birgitte V. Gundersen og Roger Olsson, ACADIA Pharmaceuticals



Figur 1. Mikrobølger befinder sig frekvensmæssigt mellem infrarød stråling og radiobølger.

På trods af de spændende resultater vandt mikrobølgebaseret kemi ikke for alvor indpas i laboratoriet. Det viste sig, at det ofte var svært at reproducere de publicerede resultater, og det var ikke ualmindeligt, at reaktionerne under opvarmningen kunne »løbe løbsk«, hvilket indebar væsentlige sikkerhedsproblemer. Begge problemer skyldtes, at reaktionerne blev udført i normale husholdningsmikrobølgeovne, hvor der hverken var kontrol over temperatur eller energitilførsel.

I løbet af de sidste år er udstyr specifikt designet til mikrobølgebaseret kemi blevet tilgængeligt. Her kan man med fuld kontrol over reaktionsparametre som temperatur og tryk udføre synteser med mikrobølgeopvarmning. Dermed er de problemer,

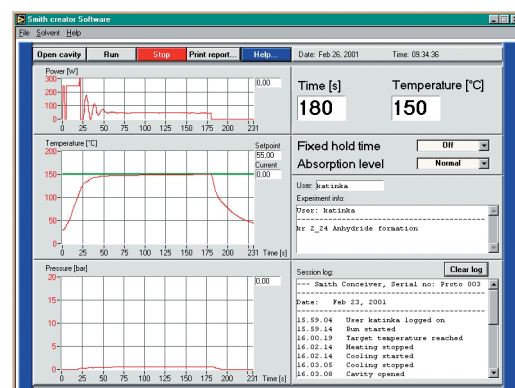
De første eksempler på organiske reaktioner udført med mikrobølgeopvarmning blev publiceret fra franske universiteter i 1986 [1,2]. Kort efter begyndte forskergrupper fra hele verden at rapportere om enestående resultater opnået ved at udsætte reaktionsblandinger for mikrobølgebestråling: Reaktionstiden for traditionelle organiske reaktioner kunne reduceres til få min., og ofte gav reaktionerne højere udbytte end under konventionelle reaktionsbetingelser.

som tidligere forhindrede en større udbredelse af teknikken, blevet løst, og mikrobølgebaseret kemi er nu blevet en etableret og hurtigt voksende metode til syntese- og metodeudvikling.

Hvad er mikrobølger?

Mikrobølger er en samlet betegnelse for den del af det elektromagnetiske spektrum, der har en frekvens mellem 0,3 og 300

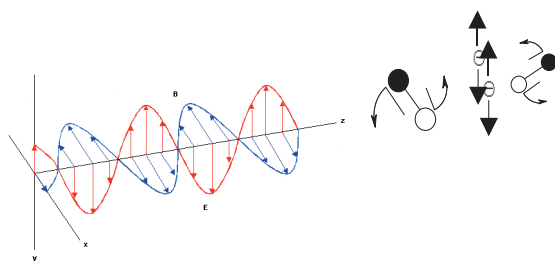
Figur 3. Den midterste graf på figuren viser hvordan en reaktion opvarmes til 150°C. Den øverste kurve angiver, hvor meget energi som er anvendt, mens den nederste graf viser trykket i reaktionen – i dette tilfælde er det næsten lig nul.



GHz, hvilket vil sige bølgelængder mellem 1 mm og 1 m. Som det ses på figur 1, befinder mikrobølger sig i området mellem infrarød stråling og radiobølger. Langt de fleste frekvensbånd i dette område er optaget af radar- og telekommunikationsudrustning (dual-band GSM mobiltelefoner opererer f.eks. på 0,9 og 1,8 GHz båndene). For at reducere risikoen for interferens mellem forskellige typer af udstyr er det vedtaget, at udstyr til at varme med skal operere ved en frekvens på 2,45 GHz [3], svarende til en bølgelængde på 12,2 cm.

Energi i form af mikrobølger kan overføres til emner, der befinder sig i det felt mikrobølgerne udsender. Opvarmning af reaktionsblandinger foregår efter præcis samme mekanisme, som når mad opvarmes i en husholdningsmikrobølgeovn¹.

Mikrobølge-energi absorberes enten ved at polære molekyler bringes til at rotere pga. det konstant fluktuerende elektriske



Figur 2. Polære molekyler og ioner reagerer på et fluktuerende elektrisk felt.

felt, eller ved at feltet bringer ioner i bevægelse (figur 2). I begge tilfælde er det den friktion, bevægelsen skaber, som gør at mikrobølge-energien omdannes til termisk energi i prøven.

De to absorptionsmekanismer fungerer uafhængigt af hinanden. Polære solventer vil derfor opvarmes pga. deres dipolmoment, men de absorberer endnu kraftigere, hvis der er ioniske reagenser opløst i dem, f.eks. hvis en reaktion er basekatalyseret. Det betyder også, at reaktioner udført i upolære solventer som dioxan, THF eller toluen kan opvarmes, så længe reaktionsblandingen indeholder enten ioner eller polære substrater – hvilket næsten altid er tilfældet for synteseudvikling.

Med mikrobølgebaseret synteseudstyr er det muligt at indtaste til hvilken temperatur, man ønsker at opvarme sin reaktionsblanding. Instrumentet applicerer så automatisk den energi, der er nødvendig for at nå denne temperatur (figur 3).

Hvilke fordele er der ved at opvarme med mikrobølger?

Det unikke ved opvarmning med mikrobølger i forhold til konventionel opvarmning er, at det ikke er nødvendigt med en direkte kontakt mellem det emne som varmes og selve energikilden. I forhold til opvarmning baseret på konduktion (f.eks. et oliebad eller en reaktionsblok) betyder det, at det ikke er nødvendigt at vente på, at instrumentet kalibreres til den ønskede temperatur. Man kan således umiddelbart skifte mellem forskellige reaktionsbetingelser, hvilket er yderst praktisk, når man udfører optimeringsforsøg.

Samtidig gør adskillelsen mellem energikilde og reaktionsbeholder det muligt at konstruere instrumenter, hvor man uden sikkerhedsrisiko kan varme reaktioner i lukkede reaktionskolber (figur 4). For alle reaktioner gælder det, at jo højere temperatur jo hurtigere foregår reaktionen, så ved at opvarme en reaktionsblanding kan man reducere reaktionstiden betragteligt. I en lukket reaktionsbeholder kan man opvarme til langt højere temperaturer end ved konventionelle reflux-betingelser, idet man i stedet for kogning opbygger et tryk. I sådan et reaktionssystem kan man derfor opnå de største tidsbesparelser. Derudover kan solventer i en lukket reaktionsbeholder anvendes langt mere dynamisk end ved opvarmning ved atmosfærisk tryk. Flere publikationer beskriver f.eks., hvordan vand kan fungere som opløsningsmiddel for organiske reaktioner, når blot det opvarmes til tilstrækkelig høj temperatur [4,5].

For mange kemikere har det været overraskende, at reaktioner så generelt tåler opvarmning til de temperaturer, der normalt anvendes ved mikrobølgebaseret kemi (reaktionerne udføres ofte ved 100 til 200°C). Det er efterhånden blevet klart, at stort set alle synteser, der konventionelt udføres ved stuetemperatur eller varmere, med fordel kan udføres som mikrobølgebaseret kemi [6]. En væsentlig årsag er, at en række substanser ikke dekomponerer i samme udstrækning, når de opvarmes med mikrobølger, som ved opvarmning med konventionelle metoder. Forklaringen er formentlig, at det ved mikrobølge-

opvarmning er reaktionsblandingen og ikke reaktionsbeholderen, som absorberer energien.

Det er længe blevet diskuteret, om den observerede reduktion i reaktionsstid alene skyldes termiske effekter, eller om der findes en særlig »mikrobølge-effekt«. I dag - hvor mere avanceret udstyr tillader en langt bedre kontrol over reaktionsbetingelserne end tidligere - er der stort set enighed om, at de fleste resultater kan forklares ud fra den forhøjede reaktionstemperatur.

Udvikling af mikrobølgebaseret synteseudstyr

Som tidligere nævnt blev de første eksempler på mikrobølgebaseret kemi udført i normale husholdningsmikrobølgeovne. Men det er klart, at de gennemgåede fordele kun udnyttes maksimalt i systemer, der er specifikt designet til kemisk syntese.

Rent teknisk er den største forskel, at udstyr designet til kemiudvikling er *monomode*-baseret, mens husholdningsovne er *multimode*-baserede.

De fleste har på et tidspunkt oplevet, at mad opvarmet i en mikrobølgeovn visse steder har opnået den ønskede temperatur, mens andre dele af maden stadig er kold. Det skyldes, at *multimode*-systemer er designet, så der opstår flere *hot spots* – områder med høj felt-intensitet – og tilsvarende *cold spots* (figur 5). I et *monomode*-system er der kun ét *hot spot* – det område hvor prøven placeres. Det giver langt bedre kontrol over, hvordan prøven opvarmes.

Mens konsekvensen af *hot spots* ved opvarmning af mad som regel er til at overse, kan de være anderledes alvorlige, når man udvikler kemi. I bedste fald er det svært at reproducere reaktionerne. I værste fald kan det have alvorlige sikkerhedsmæssige konsekvenser, hvis man forsøger at udvikle kemiske reaktioner i en husholdningsmikrobølgeovn.

Mikrobølgebaseret flertrinssyntese af bioaktive ligander

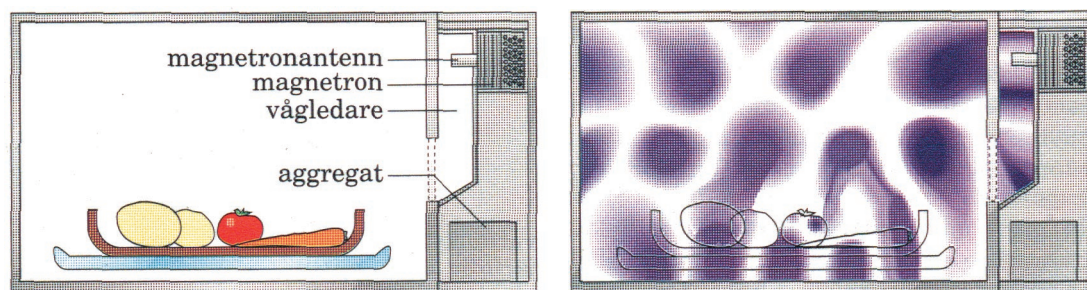
Ved at anvende mikrobølger som varmekilde i kemiske reaktioner kan man som nævnt reducere reaktionstiden fra adskillige timer til få min. Derfor kan man gennemføre langt flere syntesesequenser inden for et givent tidsinterval end ved klassisk syntese. Den reducerede reaktionstid gør det muligt at optimere og udvikle reaktioner meget hurtigere end ved konventionel opvarmning.

På baggrund af denne viden var brugen af mikrobølgebaseret kemi et naturligt valg, da det for et projekt var nødvendigt at udvikle syntesemetode samt at syntetisere det kendte stof **1** [7] hurtigst muligt. En retrosyntetisk analyse af stof **1** viste, at Pd-katalyserede reaktioner med fordel kunne anvendes. I litteratu-

ren er det rapporteret, at mange forskellige Pd-katalyserede reaktioner, som f.eks. Negishi, Suzuki og Sonogashira, også fungerer ved opvarmning med mikrobølger [6]. I flere tilfælde har disse reaktioner vist sig at være renere samt at give højere udbytte ved mikrobølgeopvarmning. Det øgede yderligere interessen for at udvikle



Figur 4. Reaktionskolber til anvendelse ved mikrobølgebaseret kemi. Kolberne lukkes ved hjælp af crimp caps.



Figur 5. I et multimode-system dannes der hot spots, områder med høj felt-intensitet (de violette områder).

mikrobølgebaseret strategi for syntesen af **1** [8].

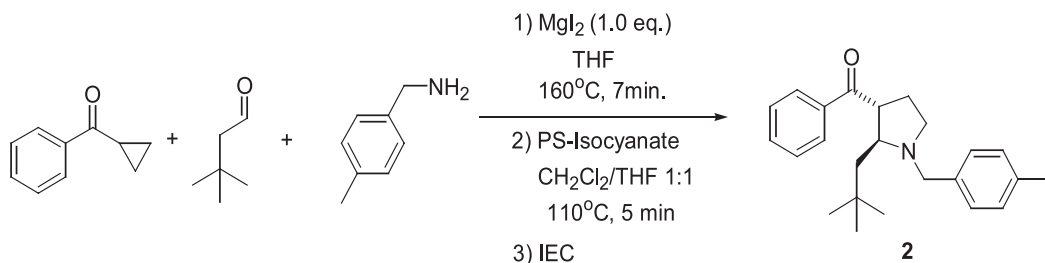
I syntesekvensens første trin (figur 6) kobles den alifatiske kæde på det aromatiske system ved en Negishi-krydskoblingsreaktion. Først dannes et Grignard-reagens ud fra 2-methylpentanbromid på 15 min. ved 160°C. For Grignard-reaktioner kan det ellers tage adskillige timer at opnå fuldstændig omdannelse ved traditionelle betingelser. Det opnåede Grignard-reagens transmetalleres med en tør opløsning af zinkbromid. Umiddelbart efter transmetalleringen, der forløber momentant, anvendes det nydannede zinkreagens og den kommercielt tilgængelige silylbeskyttede acetylenforbindelse i en Negishi-reaktion. Negishi-reaktionen forløber på 10 min. ved 60°C (udbytte: 82%). I det næste trin fjernes silylbeskyttelsesgruppen ved brug af tetrabutylammoniumfluorid, hvorved der fås en fri acetylen-gruppe. Den efterfølgende Negishi-reaktion, hvor acetylen-gruppen kobles med det aromatiske iodid, udføres på 5 min. ved 150°C. I den sidste reaktion i syntesekvensen fjernes methylesterbeskyttelsesgruppen (160°C, 5 min.). Efter en syre-base-ekstraktion og omkrystallisering fås det ønskede stof **1**. Fra afbeskyttelsen af silylgruppen til dannelsen af benzoesyren er udbyttet 52%. Totaludbyttet bliver således 42%.

Ved at bruge mikrobølger og automatiseret oprensning af mellemprodukterne udføres hele udviklingen og syntesen af **1** på kun to arbejdsdage.

Mikrobølgebaserede multikomponentreaktioner

Ved multikomponentreaktioner er det muligt at syntetisere komplekse molekyler ud fra simple substrater, hvilket gør det til en attraktiv syntesemetode inden for *High-Throughput Organic Synthesis* (HTOS).

Substituerede pyrrolidiner **2** syntetiseres ved reaktion mellem cyclopropylketoner, aldehyder og aminer under tilstedeværelse af et metal-iodid (f.eks. MgI_2 /80°C, se figur 7) [9,10]. Når



Figur 7. Syntese af pyrrolidin **2** via en multikomponentreaktion.

reaktionerne opvarmes konventionelt er reaktionstiden 7 timer, men under mikrobølgebaserede betingelser kan reaktionen udføres på 7 min. ved 160°C.

Oparbejdning og oprensning af reaktioner er den mest tidskrævende proces i HTOS. I et af oprensningstrinene af produktet fra multikomponentreaktionen fjernes overskud af den anvendte amin på en polymer (*scavenger resin*), en proces der normalt udføres natten over ved stuetemperatur. Men også dette trin kan udføres under mikrobølgeopvarmning, og aminen kan fjernes på 5 min. ved en temperatur på 110°C. Disse betingelser gav samme udbytte (59%) og renhed (UV > 98%) som den konventionelle, men altså med en betydelig reduktion af syntesetiden.

Konklusion

Når mikrobølgeopvarmning anvendes, spares der meget tid, i forhold til hvis reaktionerne og modsvarende udviklingsarbejde skulle udføres under traditionel opvarmning. De korte reaktionstider giver mulighed for hurtigt at gå videre med næste syntestrin, hvorved der spares tid. Derudover vil det i en optimeringsproces være muligt at indsamle informationer om udfaldet af en given reaktion, før en ny syntese startes på basis af den opnåede kundskab.

E-mail-adresser:

Andreas Hoel: andreas.hoel@personalchemistry.com

Birgitte V. Gundersen: bgundersen@acadia-pharm.com

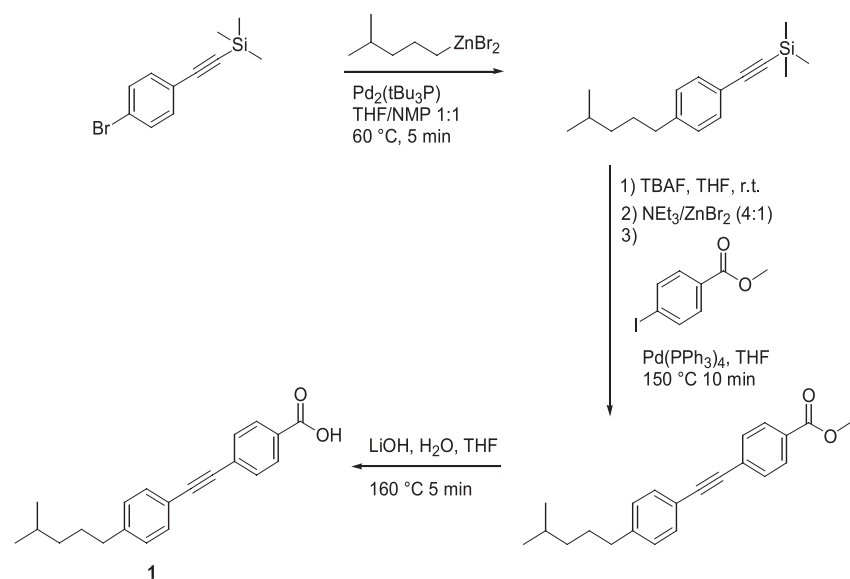
Roger Olsson: roger@acadia-pharm.com

Referencer:

1. Gedye, R., et al., *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 279-282
2. Giguere, R. J., et al. *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 4945-4948
3. For en grundigere indføring i teorien bag opvarmning med mikrobølger anbefales Mingos, D.M.P. og Baghurst, D. R., *Chem. Soc. Rev.* 20 (1991) 1-47
4. Molteni, V. et al., *Synthesis* (2002) 1669-1674
5. Öberg, L. og Westman, J., *Synlett.* (2001) 1296
6. Lidström, P., et al, *Tetrahedron* 57 (2001) 9225-9283
7. MACCS-II-Drug Data Report er tilgængelig fra MDL information Systems Inc., San Leandro, CA 94577
8. Gundersen, B.V. og Olsson, R. *manuskript undervejs*
9. Bertozzi, F; Gustafsson, M.; Olsson R. *Organic Lett.* 4 (2002) 3147-3150
10. Bertozzi, F; Gustafsson, M.; Olsson R. *manuskript undervejs*

Fodnote

¹⁾ Når mad varmes er det hovedsagligt pga. madens indhold af vand, men alle molekyler med et dipolmoment vil reagere på et elektrisk felt, således også polære, organiske solventer som DMF, NMP og EtOH. Flere organiske solventer absorberer faktisk mikrobølge-energi betydeligt bedre end vand.



Figur 6. Syntese af 4-[4-(4-methylpentyl)phenylethynyl]benzoesyre udført i en EmrysCreator fra Personal Chemistry.