

微波辐射对有机合成反应的促进作用

胡玉才 林洁 李敏 吕菊波 刘淑芬

(烟台师范学院化学与材料科学学院 烟台 264025)

摘要 微波辐射作为一种非传统能量来源作用于有机化学反应中已成为一项非常有用并受欢迎的技术。微波辐射有很高的加热效率,因此,在某些反应中可显著增加反应速率,大大缩短反应时间。近年来在有机合成领域中,已有许多应用微波电介质加热效果的例子报道。同时,非热效应改变反应的动力学性质,降低反应的活化能,从而对有机化学反应具有较强的促进作用。本工作综述了微波对有机合成反应的促进作用的最新研究进展并探讨了微波的作用机理。

关键词 微波化学,有机合成,微波催化

中图分类号 TQ203.9, TQ460.1

微波系指波长为 1 mm—1 m、频率为 300 MHz—300 GHz 的电磁波。微波技术因军事应用而问世,尔后向民用领域转移,80 年代扩展到化学领域,逐步形成一门新的交叉学科——微波化学。微波化学已在无机材料、分析化学、高分子材料等领域得到广泛而成功的应用^[1]。

微波化学最主要的应用当为有机合成。1986 年, Gedye 等^[2]首次发现,微波可大大加快有机合成反应速率,缩短反应时间。他们比较了在微波炉内与常规条件下进行的酯化、水解、氧化和亲核取代反应的结果,发现在微波炉内进行的高锰酸钾盐氧化甲苯为苯甲酸的反应比常规回流快 5 倍,而 4-氰基酚盐与苯甲基氯的反应快 240 倍。微波有机合成的反应速率可比传统的加热法快几倍至几千倍,且该方法具有操作方便、产率高、产品易纯化等特点,因此该技术的发展非常迅速。迄今为止,已研究过的有机合成反应包括酯化、Diels-Alder (4n+2 环加成反应)、重排、Knoevenagel (缩合反应)、Perkin (缩合反应)、苯偶姻缩合、Reformatsky (3-苯丙烯腈的合成)、Deckman (1,4-环己二酮的合成)、缩醛(酮)、Witting (磷叶立德与苯加醛的反应)、羟醛缩合、开环、烷基化、水解、烯烃加成、消除、取代、自由基、立体选择性、成环、环反转、酯交换、酯胺化、催化氢化、脱羧、糖类化合物、有机金属、放射性药剂等反应^[3]。

微波辐射技术促进有机反应研究取得的进展,以在无溶剂条件下的固相微波反应尤为显著,其特

点为安全、反应装置简单、反应速率快、产物纯化容易以及产率高,引起各国化学工作者的重视。目前,微波促进有机合成化学 (Microwave-Induced Organic Reaction Enhancement Chemistry, 简称 MORE 化学),被称为“21 世纪的有机化学”^[4],其研究与应用已涉及为数众多的有机化学反应。

1 微波促进有机反应的机理

关于微波加速有机反应的机理,化学界存在着两种观点^[5]。

一种观点认为,虽然微波是一种内加热,具有加热速度快、加热均匀无温度梯度、无滞后效应等特点,但微波化学反应只是一种加热方式,与传统加热反应并无区别。微波仅使物质内能增加,并未改变反应的动力学性质。微波属非电离辐射,其作用于分子的化学键发生共振时不可能发生化学键断裂。故其作用机理是极性介质在微波场作用下随其高速旋转而产生相当于“分子搅动”的运动,从而被均匀地加热;许多有机化合物不能直接明显地吸收微波,可选用能强烈吸收微波的催化剂,使样品表面形成比周围温度高的“热点”而加速反应。微波对有机反应的加速主要归结为对极性物质的选择性加热,即微波的致热效应。许多实验结果支持了这一观点,如 Jahngen 等^[6]研究了三磷酸腺苷(ATP)在微波作用下的水解反应,发现微波作用下反应速度是常规加热下的 25 倍,但在微波和常规加热方式下,反应动力学并无明显的改变。

烟台师范学院自然基金 (032913、042901)、山东省优秀中青年科学家科研奖励基金 (2004BS08001)资助
第一作者:胡玉才,1970 年 3 月出生,2003 年在北京理工大学获博士学位,应用化学专业,副教授
收稿日期:初稿 2004-07-23,修回 2004-11-05

另一种观点认为,微波对有机化学反应的作用是非常复杂的,除其热效应外,它还能改变反应的动力学性质,降低反应的活化能,也即微波的非热效应。微波是电磁波,具有电磁影响,也具有微波的特性影响;微波可引起(激发)分子的转动,就可对化学键的断裂做出贡献。反应动力学认为:分子一旦获得能量而跃迁,就会成为一种亚稳态状态,此时分子状态极为活跃,分子间的碰撞频率和有效碰撞频率大大增加,从而促进了反应的进行。因此可以认为微波对分子具有活化作用;分子的振动、转动在能量上是量子化的,那么微波化学应该具有光化学的某些特性^[7]。许多实验事实也证实了微波的非热效应,如 Roy 等^[8]在照射过程中保持反应温度恒定的条件下,评价了酶催化反应中微波辐射的非热效应,用 6 种不同极性的溶剂,在 3 种温度下,分别进行了枯草杆菌蛋白酶催化的酯交换反应和 α -胰凝乳蛋白酶催化的酯化反应。他们发现,在这些反应中,微波辐射使水合情况下的反应初始速率增加了 2.1—4.7 倍。

2 微波在有机化学反应中的应用

2.1 酯化反应

己二酸二乙酯为无色油状液体,是有机合成的重要溶剂和中间体,广泛应用于日用化学工业和食品工业。目前,己二酸二乙酯的制备大都采用传统的硫酸催化法、对甲苯磺酸催化法和杂多酸催化法等进行了合成。董迎等^[9]尝试用微波辐射改进该反应,所用微波功率为 420 W,醇、酸摩尔比为 2.0:0.5,反应 22 min,收率为 80% 左右。限于其微波辐射装置,该反应过程中未能使用分水装置,这对酯化反应收率有一定的影响,还有待于进一步改进该装置。但无论如何,用上述传统方法需进行 2 h 的酯化反应,才能达此效果,而利用微波催化,则仅需 22 min。

2.2 Knoevenagel 反应

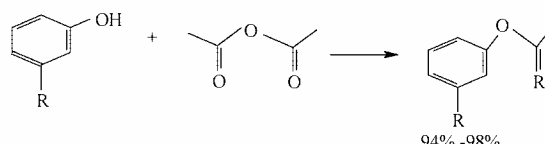
醛和丙二腈间发生 Knoevenagel 缩合反应,通常须以碱或路易斯酸为催化剂,在干介质中以 ZnCl_2 、硅胶、醋酸铵—碱性氧化铝为催化剂的 Knoevenagel 缩合反应也有报道。Bigi^[10]研究组报道,该反应可在无催化剂条件下在水中高效进行。最近,王官武等^[11]的研究表明,在无溶剂、无催化剂存在下能使该反应高产率、高选择性地。在微波辐射下,芳香醛和丙二腈间可高效地发生无溶剂、无催化剂的 Knoevenagel 缩合反应。最佳反应

条件是微波功率 450 W,反应时间 6 min。该反应无催化剂、无有毒有害有机溶剂,产品纯化处理简便,产率高,是一个成功的绿色化学反应。

2.3 乙酰化反应

乙酸酯通常用乙酸酐—吡啶混合物制备,但该方法对 5-羟基化合物不太有效,反应产率低、耗时长。这是因为,其邻近羰基形成氢键组成一个非共价的六元环。乙酰化或烷基化反应,一般需用乙酰氯和活泼基体,或用相转移催化剂,但耗时太长(40 h)。最近,用 I_2 路易斯酸作催化剂,使醇乙酰基化非常有效,这主要是由于 I_2 路易斯酸的酸性较强,但在室温或回流下反应耗时仍很长。

Nabajyoti 等^[12]将微波辐射与 I_2 路易斯酸并用使反应易发生,该法无溶剂、环境友好、产率高、耗时少。可在保护多酚方面大规模实际应用,尤其是生物性活泼的 5-羟基黄酮。



2.4 缩醛(酮)反应

缩醛(酮)是在质子酸、某些金属盐类、一些固体酸或固体超强酸作用下,由相应的醛(酮)与醇类化合物经缩合反应制得。但以上几种方法存在着污染严重、腐蚀设备、催化剂价格高、后处理复杂、产品纯度和收率不高、反应时间长等缺点。

龚菁等^[13]在微波辐射条件下,以 $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 为催化剂,苯乙醛和乙二醇在无有机溶剂和无机载体的条件下直接催化合成苯乙醛乙二醇缩醛。最佳反应条件为:微波功率 210 W,苯乙醛与乙二醇的摩尔比为 1:2.25,催化剂用量为苯乙醛与硫酸氢钠的摩尔比 10:1,反应 3 min,产率可达 82.9%。该法操作方便、后处理简单、催化剂价廉、收率高、环保节能。

2.5 酰肼的合成

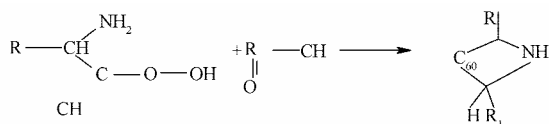
酰基酸酐和酰基氯都可与肼快速反应生成酰肼,但 HCl 和酸酐都很活泼,以致于很难阻止产物双酰化。常用方法是用相应的酯和肼的一水化合物发生肼解反应。Yanqing 等^[14]将微波辐射和超声波辐射同时应用于酯的肼解反应制酰肼。避免了有机溶剂和其它辅助试剂(如表面活性剂)的使用,方法简单、快速且环境友好。表 1 为该方法与其他方法的对比。

Table 1 Hydrazinolysis of methyl salicylate using different methods

Run	Method	Time	Yield / %
1	Conventional reflux	9 h	73
2	Ultrasound (50 W) + reflux	1.5 h	79
3	Microwave (200 W)	18 min	80
4	Microwave (200 W)+ultrasonic(50 W)	40 s	84

2.6 四氢吡咯环 C₆₀ 衍生物的合成

富勒烯化学反应一般在普通加热回流条件下进行, 反应时间长、产率较低。杨文^[15]等用微波射无溶剂法合成 C₆₀ 衍生物。此法的优点还在于, 从 FT-IR 和 NMR 谱仪分析可知微波辐射并未造成 C₆₀ 笼的破碎, 因此有广阔的应用前景。



2.7 硫脲树脂的合成

李华等^[16]研究了硫脲、甲醛、对苯二酚的聚合, 表明微波辐射法比常规加热法的产率高、反应时间短 (仅需 5 min)。这是由于微波辐射具有活化反应单体的作用, 增大了分子反应的活性。

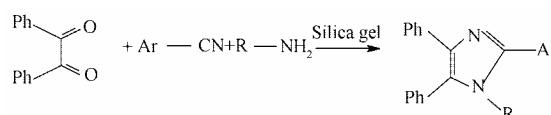
2.8 无溶剂反应

微波固相反应 (无溶剂反应) 是一门新兴的绿色化学合成技术, 已成功地应用于多种有机反应。微波辐射下的固相有机反应是将反应物浸渍在氧化铝、硅胶、粘土、硅藻土或高岭土等多孔无机载体上, 干燥后放入微波炉内反应, 再用适当溶剂将产物萃取纯化。无机固体载体不吸收微波, 不会成为传导微波的障碍; 而吸附于固体介质表面的羟基、水以及极性有机物质都强烈地吸收微波, 从而使这些吸附着的分子被激活, 反应速率大大提高。无溶剂反应是减少辅助剂使用的最佳方法, 其不仅在对人类健康与环境污染方面具有巨大优势, 而且有利于降低成本、提高安全性、简化操作过程、提高产率、缩短反应时间, 是绿色化学的重要研究方向之一^[17]。

传统制备脎的方法是由一种羰基化合物和羟胺、HCl、吡啶、在乙醇溶剂中回流, 或者由腈、膦化合物与甲酮、NH₂OH·HCl、和 NaOAc 在乙醇中微波辐射发生反应。Goverdhan 等^[18]在无溶剂条

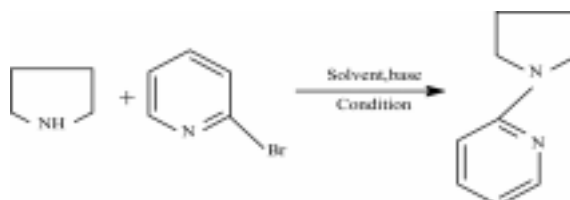
件下用微波照射醛和酮来制备脎和酮脎。该方法环境友好, 操作简单, 能使脎产率达到一般水平, 并且副产物少, 减少了产物异构问题, 是一种合成脎的有效方法。

合成多取代咪唑的方法可有以下四种: 通过杂环重排合成, 芳基乙二醛、伯胺、羧酸和异氰化物在 Wang 树脂上四部分聚合, N-(2-氧代)-胺和三氯乙酸铵反应, 以及 N-烷基-N-(β-酮基) 胺和乙酸铵反应。Saeed 等^[19]将偶苯酰、苄腈衍生物和伯胺放在硅胶表面上, 在无溶剂条件下用微波照射在反应锅内聚合制取了 1, 2, 4, 5 四取代咪唑, 并获高产率。最佳条件是: 微波功率 850 W, 时间 8 min。该法不使用溶剂, 使用的底物不需变更或活化, 产率高, 反应时间短, 固体催化剂可回收利用, 并且环境友好。



Dariusz 等^[20]把水杨醛、氯乙酸酯、少量溴化四丁基铵催化剂简单混合, 吸附在 K₂CO₃ 上, 在微波炉中加热 8—10 min, 合成苯并[b]咪唑, 产率可达 65%—96%。最佳条件是: 微波功率 160—300 W。与传统方法 (油浴, K₂CO₃-甲酮或 KOH-乙醇为催化剂) 相比, 该法反应快、条件温和、溶剂便宜、环境友好、设施安全、装置简单, 采用固-液相转移催化剂避免了液体催化剂的分离困难问题, 且无毒, 是个理想的方法。

Sanjay 等^[21]在无溶剂、无过渡金属催化剂条件下, 用计算机控制微波辐射卤代吡啶 (或嘧啶) 的氨基化。将卤代吡啶 (嘧啶) 和吡咯烷与哌啶衍生物进行亲核的芳香族化合物的取代反应。与其他的 C-N 键形成的方案相比, 该法反应时间短、产率高, 不使用过渡金属催化剂, 不用溶剂。可应用于合成对映异构体 N-(2-吡啶基)-2-三丁基甲锡烷基-吡咯烷或哌啶, 是一个环境友好的反应。



Lal 等^[22]首次提出一种新方法: 在微波辐射、无溶剂条件下, 将 N-酰基甘氨酸、醋酸酐、无水醋酸钠、芳香族乙醛和 N-芳基二硫代氨基甲酸铵在反应锅中迅速且有立体选择性 (顺式) 地进行一连串

反应,生成 5-芳胺基-3,6-二芳基全氢化-2-硫代-1,3-噻嗪-4-酮。该法将所有反应物先进行 2 min 微波辐照,再取出蒸发,使醋酸酐的损失达到最少,并充分混合 2 min,再放入微波炉中在 480 W 下反应 2 min,如此重复至 8—12 min,产率 76%—92%,远远高于同温(80℃)、同反应时间(8—12 min)下,传统油浴的产率 26%—39%。反应机理为,微波作用使这一系列反应中有更多的偶极转向状态形成,与传统方法只有较少偶极场状态相比,微波辐射电场作用下通过偶极-偶极间的相互作用,这种状态更稳定。

2.9 1,5-苯并硫氮杂卓- α -溴代- $\alpha\beta$ -内酰胺衍生物的合成

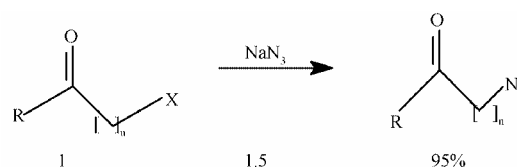
杂卓亚胺双键与烯酮的成环反应常规条件下,反应时间普遍较长(5—24 h),且副产物较多,后者给产物分离和纯化带来一定不便,微波辐射可有效加速有机反应。张萍等^[23]将微波用于 1,5-苯并硫氮杂卓和烯酮的反应,大大加快了反应速度,缩短反应时间,所用溶剂量也明显减少,因此降低了对环境的污染。最佳反应条件:二氯甲烷作溶剂,杂卓与酰氯摩尔比为 1:3,微波功率为 522 W,反应时间为 1.5 min。

2.10 双内酯合成 N-取代双内酰胺

Ivana 等^[24]研究发现,在酸催化剂下,外消旋 N-取代双内酰胺可快速从外消旋双内酯和伯胺的反应中获得高产率,反应条件为在压力反应器中 250℃或在微波辐射下。该研究表明:伯胺能和双内酯在羰基碳原子上反应,可逆的生成 NH_4OH ,在亚甲基碳原子上生成 γ 氨基酸,后者进行脱水反应生成相应的双内酰胺。

2.11 叠氮基芳基酮的合成

叠氮基芳基酮在有机合成中非常重要,它可被转化生成很多种类的有机分子,例如杂环化合物。叠氮基芳基酮有热不稳定性,用传统微波炉不适合用冷凝器来防止加热过火。Pradeep 等^[25]在 DMSO 中用微波辐射相应的卤代芳基酮和叠氮化钠,制备 β -和 γ -叠氮基取代的芳基酮,水浴加热反应,这种手段可以安全的产生叠氮基芳基酮达 10 g 之多,水沸腾时就更换。最佳反应条件是:卤代芳基酮和叠氮化钠的摩尔比为 1:1.5,反应 8 min,产率达 95%。

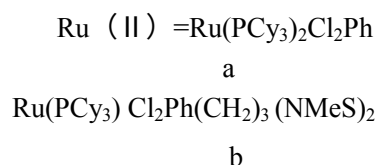


该法不用 NaI 之类的催化剂,产物在短期辐射下足够稳定,不会发生热重排而形成亚胺。产物的高沸点和 DMSO 的偶极子在这些反应中被充分利用有效吸收微波。该法同样可用于制备芳基叠氮化物而不用任何酮和叠氮基甲酸酯,但是更活泼的芳基叠氮物不能用此法制备。

2.12 RCM(ring-closing metathesis, 闭环置换)反应

传统的以烯炔为底物的 RCM 反应需要在 88℃ 以上反应数小时,由此导致高温下 Ru(II) 催化剂逐步分解,而需不断加入催化剂来推动反应进行。Jon 等^[26]将催化剂在高温下(160℃)微波辐照一会儿,从而解决了 Ru(II) 的热不稳定性带来的限制。

微波加热大大加快了 Ru(II) 催化的二烯炔为底物的、在惰性气体氛围下的多米诺反应。在二烯炔的反应中,IMes 配体的 a 催化剂最有效,而对三烯炔为底物的 RCM 反应,IMes 配体的 a 催化剂比标准的 b 催化剂有效。



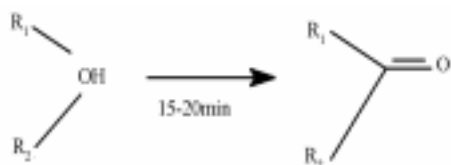
2.13 香豆素衍生物的合成

香豆素衍生物在自然界中分布广泛,其生物活性包括抗凝血性、杀虫性、驱虫性、催眠性、杀真菌性以及植物补体性等,还因可用作 HIV 蛋白酶抑制剂而闻名。

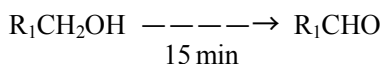
Shanmugasundaram 等^[27]研究了一种简单易行的合成方法,用易获得的原料进行 Knoevenagel 反应并伴随 Diels-Alder 反应,生成多环吡喃[3-2c]香豆素框架。在随后的 IMHDA 反应中,在两条不同的环加成途径的竞争下,表现出很高的化学选择性。800 W 微波辐照下,反应 10 s—2.5 min(传统加热法需 4—8 h),产率 74%—92%(传统加热法为 40%—75%),香豆素与色酮的比例为 79:21—95:5(传统加热法为 55:45—80:20),且立体选择性高。

2.14 氢转移反应形成烯酮

Masaaki 等^[28]在微波辐射条件下,用甲基丙烯酸和铈作催化剂,使仲醇有效地转化为相应的酮。但在同样条件下的伯醇反应,会还原成原反应物。所以,他们用甲基乙烯基酮和钨作催化剂,使伯醇发生氢转移反应转化成醛。在微波辐射条件下,用过渡金属作催化剂,使链烷醇发生分子内氢转移反应形成烯酮的速率大大提高。该反应过程简单,并且使微波化学应用于有机化学。



产率可达 99%。



产率可达 77%。

3 结论

综上所述,微波以其独特的方式在促进有机反应中具有潜在价值,微波作用下的有机反应的速率较传统的加热方法快数倍甚至上千倍,且具有操作方便、产率高及产品易纯化等特点。因此微波有机合成发展迅速,已涉及到有机化学方方面面,成功地应用于多种有机反应,并展示了广泛的应用前景。

参考文献

- 金钦汉,戴树珊,黄卡玛.微波化学.北京:科学出版社,1999.1-5
JIN Qinhan, DAI Shushan, HUANG Kama. Microwave Chemistry. Beijing: Science Press, 1999. 1-5
- Gedye R, Smith F, Westaway H, *et al.* Tetrahedron Lett, 1986, **27**(3): 279-282
- 张寒琦,金钦汉.大学化学,2001, **16**(1): 32-36
ZHANG Hanqi, JIN Qinhan. University Chem, 2001, **16**(1): 32-36
- 王静,姜凤超.有机化学,2002, **22**(3): 212-219
WANG Jing, JIANG Fengchao. Chinese J Org Chem, 2002, **22**(3): 212-219
- 刘福萍.精细化工中间体,2004, **34**(2): 1-4
LIU Fuping, LU Ming. Fine Chem Intermed, 2004, **34**(2): 1-4
- Jahngen E G, Lentz R R, Pesheck P S, *et al.* J Organic Chemistry, 1990, **55**(9): 3406-3409
- 孙晓娟,苏跃增,金凤明.江苏石油化工学院学报,2000, **12**(3): 42-45
SUN Xiaojuan, SU Yuezheng, JIN Fengming. J Jiangsu Institute of Petrochemical Technology, 2000, **12**(3): 42-45
- Roy I, Gupta M N. Tetrahedron, 2003, **59**(29): 5431-5436
- 董迎,范嘉,李文鹏,等.天津理工学院学报,2003, **19**(2): 106-108
DONG Ying, FAN Jia, LI Wenpeng, *et al.* J Tianjin Institute Technol, 2003, **19**(2): 106-108
- Bigi F, Conforti M L, Maggi R, *et al.* Green Chem, 2000, **2**(3): 101-103
- 王官武,王宝亮.有机化学,2004, **24**(1): 85-87
WANG Guanwu, WANG Baoliang. Chinese J Org Chem, 2004, **24**(1): 85-87
- Nabajyoti D, Anne-Marie M, Ahcene B. Green Chemistry, 2001, **3**(5): 263-264
- 龚菁,王云翔,朱雪华.精细化工,2004, **21**(1): 55-57
GONG Jing, WANG Yunxiang, ZHU Xuehu. Fine Chemicals, 2004, **21**(1): 55-57
- Yanqing Peng, Gonghua Song. Green Chemistry, 2001, **3**(6): 302-304
- 杨文,章建民,姜豪,等.有机化学,2004, **24**(2): 231-233
YANG Wen, ZHANG Jianmin, LOU Hao, *et al.* Chinese J Org Chem, **24**(2): 231-233
- 李华,路建美,张正彪,等.高校化学工程学报,2004, **18**(1): 62-66
LI Hua, LU Jianmei, ZHANG Zhengbiao, *et al.* J Chemical Eng Chinese Univ, 2004, **18**(1): 62-66
- 尹显洪.化学通报,2003, **66**(6): 393-403
YIN Xianhong. Chem Trans, 2003, **66**(6): 393-403
- Goverdhan L K, Monica B, Jasamrit K. *et al.* Green Chemistry, 2001, **3**(6): 275-277
- Saeed B, Mohammed M H, Maryam A. Tetrahedron Letters, 2003, **44**(8): 1709-1711
- Dariusz B, Marek W. Tetrahedron, 2000, **56**(44): 8769-8773
- Sanjay N, Troy S, Robert E. Tetrahedron Letters, 2004, **45**(4): 757-759
- Lal D S Y, Amrish S. Tetrahedron Letters, 2003, **44**(30): 5637-5640
- 张萍,李文红,李媛.有机化学,2004, **24**(3): 334-337
ZHANG Ping, LI Wenhong, LI Yuan. Chinese J Org Chem, 2004, **24**(3): 334-337
- Ivana B, Pelayo C, Manro C, *et al.* Tetrahedron, 2003, **59**(11): 1971-1979

- 25 Pradeep N D S, Carrie L C, Anna D G. *Tetrahedron Letters*, 2003, **44**(51): 9169-9171
- 26 Jon E, Kjell U. *Tetrahedron Letters*, 2003, **44**(14): 2837-2839
- 27 Shanmugasundaram M, Manikandan S, Raghunathan R. *Tetrahedron*, 2002, **58**(5): 997-1003
- 28 Masaaki T, Koichiro O, Sejiro M. *Tetrahedron Letters*, 2003, **44**(51): 9201-9203

A review on organic reactions enhanced by microwave irradiation

HU Yucai LIN Jie LI Min LU Jubo LIU Shufen

(School of Chemistry and Material Sciences, Yantai Normal University, Yantai 264025)

ABSTRACT The application of microwave irradiation as a new kind of energy source for activation of reactions has become a popular and useful technology in organic chemistry. The high heating efficiency of microwaves brings, in many cases, marked increase of the reaction rate and dramatic reduction of the reaction time. Many studies in the past decade on organic synthesis by microwave irradiations showed that this was because of dielectric heating effects of microwaves, while some other studies suggested that non-thermal effects of microwaves could change the reaction dynamics and decrease activation energy of organic reactions. The paper reviews recent progresses in the enhancement of microwave to organic reactions and the reaction mechanisms.

KEYWORDS Microwave chemistry, Organic synthesis, Microwave catalysis

CLC TQ203.9, TQ460.1