

综 述

微波辐射在有机液相反应中的应用

黄 昆 刘 华 嵇学林

(镇江医学院有机化学教研室, 镇江 212001)

摘要 综述微波辐射应用于有机液相反应, 可显著加速反应, 使反应时间大大缩短, 而且使产率得以提高。概述了微波促进反应的机理, 介绍了不断改进的辐射技术以及微波辐射在具体有机液相反应中的应用。

关键词 微波辐射, 有机化合物, 液相反应, 微波加热设备

由于极性有机化合物分子吸收微波能量后可以通过偶极旋转被加热, 所以自 1986 年 Gedye^[1] 和 Giguere^[2] 等人揭示了许多有机反应在微波辐射下可以高产率地快速完成后, 微波辐射技术在有机合成中的应用迅速发展成为一个全新的研究领域。本文对微波辐射促进液相有机反应进行综述。

1 微波促进反应的机理

微波辐射促进有机反应的原因有: (1) 微波辐射使反应体系快速达到高温高压, 从而大大加速了反应速度; (2) 微波辐射能够激活有机分子内特定的键从而促进反应。到目前为止尚未弄清楚对于某特定反应, 何种因素是根本原因。现在多数研究人员倾向于用原因 (1) 去解释反应被促进的机理。

2 微波反应装置及技术

实验室研究用微波装置主要采用普通微波炉。但是微波辐射往往使液相反应体系在几分钟内达到很高的温度和压力, 爆炸事件时有发生, 这一安全问题限制了微波辐射在液相反应中的应用。为了解决这一难题, 研究人员对液相反应装置作了许多改进。

由于微波不仅对玻璃全透射, 而且对许多高分子材料也全透射。Giguere^[2] 等用耐高压的聚四氟乙烯材料制成防爆反应容器。为了安全起见, 反应温度超过 200℃ 或辐射时间过长时, 可把反应容器埋入填满蛭石(由铁、铝和镁的水合硅酸盐组成)的大容器中进行辐射反应。万一发生爆炸, 蛭石可吸附反应物。这样的装置不仅成本高而且麻烦, 人们就着眼于改装微波炉, 使反应可在普通玻璃容器中常压下进行。例如, 在微波炉壁上打孔, 插上聚四氟乙烯细管, 一端与炉内三角烧瓶口相连, 在炉外的另一端与回流冷凝管相连。为了适应不同反应条件的需要, 有人设计在微波炉顶部开孔, 插入圆柱形反应容器, 使容器底部处于炉腔中央, 以便加入反应物后可充分吸收微波。炉外容器口上可连各种装置, 如插上冷凝管进行常压回流反应, 或通入氮气、氩气等保护气进行反应, 也可连上真空泵进行减压反应。现在一些专门用于有机合成的特殊装置也陆续

收稿日期: 初稿 1993-05-20, 修改稿 1993-07-19

被研制出来。这些反应装置的研究成果大大推动了微波辐射液相有机反应的研究。

对微波辐射下的液相反应来说, 选择适当的溶剂作为微波能量传递介质极为重要。研究表明, 溶剂极性愈大, 愈易吸收微波能, 升温也愈快。**Bose**^[3]等人巧妙地利用选择溶剂的方法, 使微波辐射反应在敞开体系中进行, 无需改装微波炉, 更无需冷凝管、分水器等仪器, 使反应操作简单而且安全。这种简便技术的关键在于选择一种既有高极性(高介电常数 ϵ)易于吸收微波能, 又有高沸点(沸点必须高于反应所需温度20—30℃)的溶剂。反应容器需比反应混和物体积大得多, 容器的口上需有能透气的盖子, 如三角烧瓶顶部插一个漏斗。反应时小心控制能量输入, 保持体系反应温度略低于溶剂沸点。即使反应体系突然沸腾, 蒸汽可以从容器顶部透气孔逸出, 因而无爆炸的危险。**Bose**推荐DMF是极好的能量传递介质, 它不仅极性高、沸点高, 而且能阻止水在反应中形成。这种技术在反应量大的条件下愈能体现其有效性。

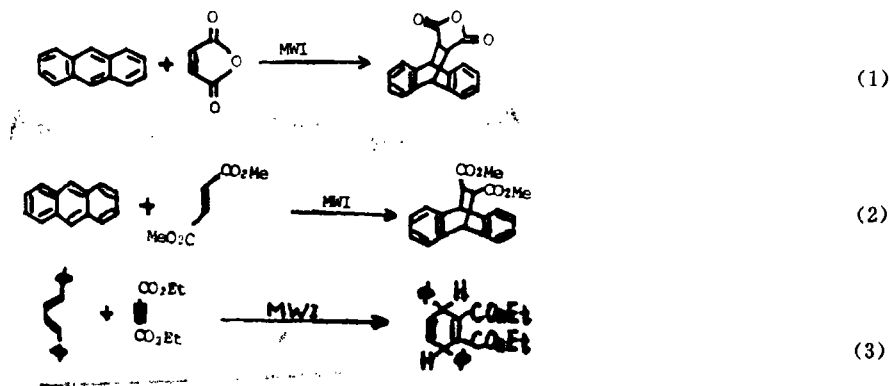
在微波辐射反应研究中, 反应温度的监测很重要。利用**Bose**的技术, 温度监测很方便。只要微波炉的能量输出被有效调整而且辐射周期为2—3 min一次, 那么就不会有剂溶挥发, 且玻璃壁不吸收微波, 容器上部是凉的, 可以直接用手把它拿出微波炉用温度计快速测量, 从而估计反应温度。如果反应装置较为复杂, 可把各种已知熔点的物质封于毛细管内, 绑在反应容器上。已有的系统研究表明, 容器内外壁温差不超过5℃, 故而可以通过观察毛细管内物质熔化情况直接估计容器内的反应温度^[2,3]。

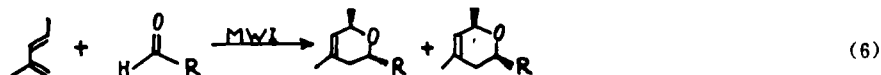
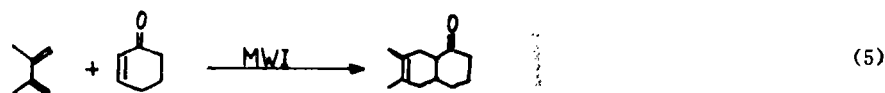
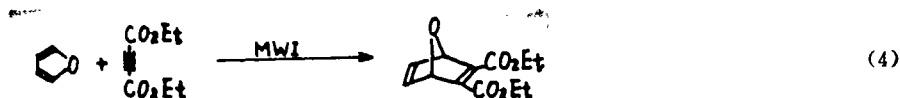
微波辐射下进行有机液相反应时, 过热现象是很常见的, 会影响产物的组成比, 但大多数情况下改变不大。值得一提的是, 如果反应物吸收辐射的容量不大或需长时间辐射, 为保护磁控管不受损伤, 炉内应放置一些极性溶剂以帮助吸收微波能。

3 微波辐射下的有机液相反应研究

3.1 Diels-Alder 反应

Diels-Alder 反应是人们注意最多的反应之一。1986年, **Giguere**^[2]等就报道了在非极性碳氢溶剂(对二甲苯)中进行了一系列微波辐射下的 Diels-Alder 反应。反应是在以蛭石保护的密闭体系中进行的。反应在微波辐射下数分钟即可得到长时间加热回流才能达到的产率, 向人们揭示了微波辐射促进有机反应的可能性和重要性。后来, **Berlan**^[4]也做了类似反应的研究, 他对相同温度下的传统加热与微波辐射的反应速率进行了系统比较。**Stambouli**^[5]把这一研究扩展至共轭双烯与羰基双键的反应(6), 发现微波辐射不仅使反应时间大大缩短而且避免一般加热反应时的降解和聚合副反应。以上这些研究为均相反应中微波辐射的特殊活化效应提供了证据。





MWI: Microwave Irradiation, 即微波辐射

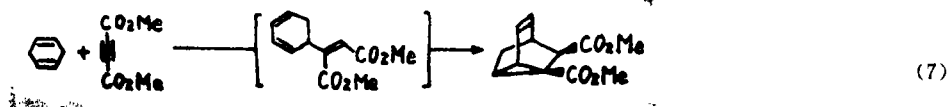
最近, Bose^[3]改变苛刻的反应条件, 利用选择适当极性溶剂, 在敞开体系中对反应(1)和(2)进行了研究, 取得良好结果。微波辐射与普通加热下的 Diels-Alder 反应比较见表 1。

Tab 1. Diels-Alder reactions under microwave irradiation

Reaction	Microwave irradiation			Convenient heating			
	Solvent	Time/min	Yield/%	Solvent	Time/min	Temperature/°C	Yield/%
(1)	p-Xylene	3	92	p-Xylene	10	138	90
	Chlorobenzene	2—3	40				
	o-Dichlorobenzene	2	80—85				
	Diglyme	1	90				
(2)	p-Xylene	10	87	Dioxane	43—20	101	90
	Chlorobenzene	5	<5				
	o-Dichlorobenzene	5	15—20				
	Diglyme	5—10	70				

3.2 烯反应

1952 年, Alder 和 Bong 最先发现了反应(7)。

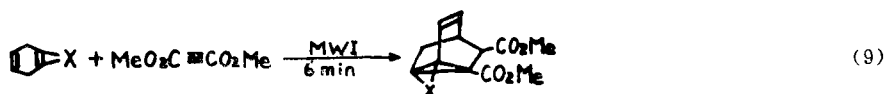


这个反应是一个烯反应/分子内 Diels-Alder 反应过程, 需要在 185°C 下反应 20 h 才能得到 40% 的产率。Giguere^[6] 利用微波辐射技术重新研究了 this 反应, 微波辐射 6 min 即可达到 82% 的产率。

进一步研究 1,4-环己二烯与具有单吸电子基的炔进行的 Alder-Bong 反应(8)发现, 微波辐射仅 7 至 8 min 即可得到 30% 左右的具有区域选择性的产物。用普通加热方式, 需在 330°C 以上的高温反应 3 h 才能得到类似产率的产物。同时还发现 ZnCl_2 对该反应具有催化作用。

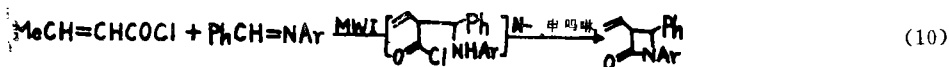


对取代的 1,4-环己二烯与双吸电基团炔进行的 Alder-Bong 反应(9)的研究也表明, 微波辐射有良好的促进作用。



(X = $-(\text{CH}_2)_3-$, 80%; X = $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, 65%; X = $-\text{CH}_2\text{C}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O})\text{CH}_2-$, 37%)

反应(10)是一个烯反应/成酰胺过程。用传统加热方法需在苯中回流数小时^[7]。把苯换成高极性高沸点的氯苯,微波辐射控制氯苯不沸腾,保持反应温度在110℃左右,约5 min便得到65%—70%产率的产物^[3]。

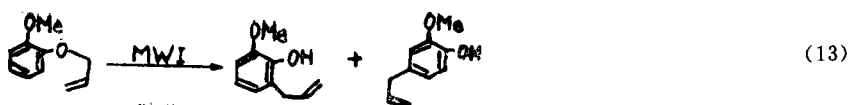


3.3 重排反应

Rama Rao^[8]发现微波辐射能在3 min内得到60%—70%的顺丁烯二醇的重排产物(11)。而同样的重排若无微波辐射则需要在水溶液中回流1.5 h^[9]。微波的加速作用是由于水分子吸收了微波能后参与反应所致。



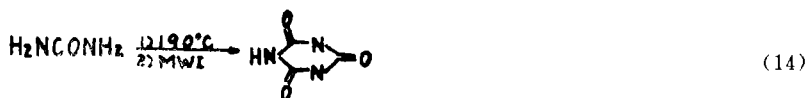
最早研究重排反应的是Giguere,他用微波辐射加速了Fries重排^[2]。



DMF为溶剂,5 min,产率72%;N-甲基甲酰胺为溶剂,90 s,产率87%。类似地,微波辐射同样也能使4-EtC₆H₄-OCH₂CH=CH₂的Fries重排大大加速^[9]。

3.4 缩合反应

把脲先加热至190℃,呈混浊,放入微波炉(750 W)6.5 min,可得52%—58%产率的混合物。



3.5 酯化反应

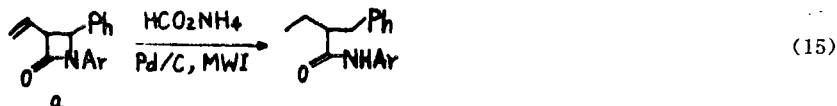
利用微波辐射,可以缩短一些酯化反应的时间,如苯甲酸甲酯的合成。560 W的微波辐射可在5 min内得到76%的高产率,通常需在65℃下反应8 h才能达74%的产率。但并不是所有的酯化反应都可以通过微波加速。Pollinton^[10]发现乙酸与正戊醇的反应,微波无促进作用。

3.6 氧化还原反应

微波能使甲苯在5 min内氧化成苯甲酸,产率40%。常规方法获得相同产率至少需要25 min。有人用装有搅拌设备和温度压力控制装置的微波炉对氯硝基苯进行还原胺化研究,发现

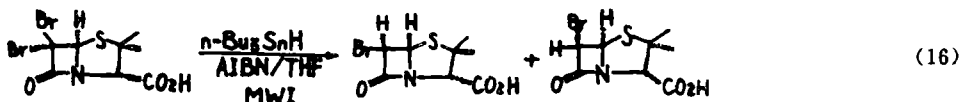
反应速度被明显加快^[11]。

微波辐射用于催化氢化反应效果更加显著。如下式中的化合物 **a** 在乙二醇二乙醚的溶液中加入甲酸铵和 Pd/C (10%) 作催化剂, 辐射不到 45 s 即使双键还原, β -内酰胺键断开, 生成胺^[3] (15)。如此之快的催化作用在短寿命的放射性药物合成中有极高的实用价值。



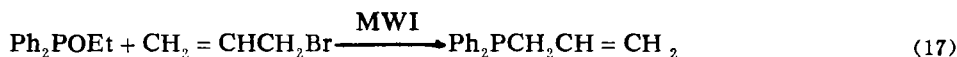
3.7 自由基反应

α -卤代 β -内酰胺以干燥 THF 为溶剂, n -Bu₃SnH 和偶氮二异丁腈 (AIBN) 存在下进行立体选择性脱卤反应。这是一个自由基反应历程。如 6,6-二溴青霉烷酸在低功率微波炉中反应 3 min, 即转化为顺-6 β -溴化合物, 伴有少量反-6 α -溴代异构体。



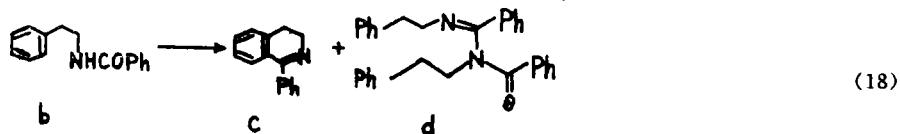
3.8 取代反应

Giguere 及其同事^[12]在密闭的安瓿中对反应(17)进行了微波辐射下的反应条件研究。为了测定微波辐射对反应体系的加热反应, 他们在安瓿外绑了装有不同熔点的物质的熔点管, 以此来估计反应温度。研究表明, 微波辐射 1 min, 体系温度即达 177—205℃, 产率 83%; 辐射 2 min, 温度无显著变化, 但产率高达 86%; 辐射 3 min, 温度升至 205—275℃, 产率下降至 83%。该反应在一般条件下, 130℃反应 1 h, 才能达到 85%的产率。室温下需 24 h 才能达到 82%的产率。



3.9 Bischler-Napieralski 反应

Bischler-Napieralski 反应是一世纪前由 Bischler 和 Napieralski 合作发现的^[13]。该反应是由下式中的胺 **b** 转化为 3,4-二氢异喹啉 **c**, 产率较高。文献报道该反应是在 POCl₃ (或 P₂O₅) 存在下的甲苯或二甲苯中回流数小时。Bose^[7]在微波辐射下对该反应进行了一系列研究。他首先以 DMF (bp 160℃) 作溶剂, 但只得到焦油状物质。而改用 1,2-二氯乙烷 (bp 80℃) 作溶剂, 却得到高产率产物 **d**。用氯苯作溶剂, 辐射 2—4 min, 反应温度高达 110—120℃, 产物 **c** 与 **d** 之比为 40:60。为了达到更高的反应温度, 他们又选用了邻二氯苯作溶剂, 3 min 辐射使 **c** 与 **d** 之比为 90:10, 且 **c** 以 72%的产率被分离。经一系列研究, Bose 认为对于微波辐射下的 Bischler-Napieralski 反应条件以邻二氯苯为溶剂, POCl₃ 作缩合剂较佳。



3.10 其它反应

除了上述九大类反应外, 人们对其它一些反应也有研究。如环己醇、2-甲基环己醇和 PhCH(OH)Me 的脱水反应^[11], 蒽与蒽醌的磺化^[14], 2-和 4-乙烯基吡啶的氢化硅烷化^[14]等。

这些反应在微波辐射下,能大大地提高反应效率。

此外, Baghurst 把微波辐射方法引入金属有机反应领域,引起人们的重视。微波辐射不仅大大加速了一些已知金属有机化合物的合成,而且还能方便地合成一些原来在一般方法下难以合成的有机金属化合物^[16]。Baghurst 的研究成果揭示了微波辐射在有机金属化学领域中应用研究的潜力。

4 结 束 语

目前,人们对微波辐射对有机液相反应的活化效应存在不同的看法,反应机理尚不十分清楚,有待深入研究。但已有的研究表明,微波辐射这一有机合成新技术具有良好的研究前景,而且可以预见将在耗能高、生产周期长的化学合成工业中具有重要的应用价值。

参 考 文 献

- 1 Gedye R N et al. *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27: 279
- 2 Giguere R J et al. *ibid*, 1986, 27: 4945
- 3 Bose A K et al. *J. Org. Chem.*, 1991, 56: 6968
- 4 Berlan J et al. *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32: 2363
- 5 Stambouli A et al. *ibid*, 1991, 32: 1723
- 6 Giguere R J et al. *ibid*, 1987, 28: 6553
- 7 Bose A K et al. *ibid*, 1971, 12: 3167
- 8 Rama Rao A V et al. *J. Org. Chem.*, 1991, 56: 1320
- 9 Rama Rao A V et al. *Tetrahedron*, 1989, 45: 7031
- 10 Pollington S D et al. *J. Org. Chem.*, 1991, 56: 1313
- 11 Ipaktshi J et al. *Chem. Ber.*, 1990, 123(7): 159
- 12 Giguere R J et al. *Synth. Commun.*, 1991, 21(21): 2197
- 13 Bischler A et al. *Chem. Ber.*, 1983, 26: 1903
- 14 Abramovitch R A et al. *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32: 5251
- 15 Baghurst D R et al. a; *J. Organometal. Chem.*, 1989, 368(3): C 43; b; *ibid*, 1990, 384(3): C 57; c; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1992, 7: 1151

APPLICATION OF MICROWAVE IRRADIATION TO ORGANIC LIQUID PHASE REACTIONS

Huang Kun Liu Hua Ji Xuelin

(Zhenjiang Medical College, Zhenjiang, Jiangsu 212001)

ABSTRACT Microwave irradiation has been used in organic liquid phase reactions to significantly reduce the reaction time and improve the yield. In this article, the proposed mechanism, the development of techniques and reactions, such as Diels-Alder, ene, rearrangement reactions etc., are discussed.

KEYWORDS Microwave irradiation, Organic compounds, Liquid phase reaction, Microwave heating equipments