Wspomagana mikrofalowo synteza organiczna

Cel:

- zapoznanie się z metodami prowadzenia procesów chemicznych w sposób oszczędzający środowisko naturalne
- wykorzystanie promieniowania mikrofalowego w syntezie organicznej
- porównanie warunków mikrofalowych i konwencjonalnych
- kontrola stopnia konwersji metodą TLC

1. WSTĘP

Świadomość nieodwracalnych zmian w przyrodzie związanych z szeroko pojętym rozwojem cywilizacyjnym, postępujące tempo zanieczyszczania środowiska naturalnego, zmiany klimatu oraz wyczerpywanie się zasobów naturalnych związane z rozwojem przemysłu, nie tylko chemicznego, spowodowało zwrócenie uwagi na jakość odwiecznej relacji człowiek-natura. Początki filozofii zielonej chemii sięgają 1962 roku, kiedy to w USA zwrócono szczególną uwagę na problem środowiskowy. Pojęcie *green chemistry* po raz pierwszy zostało użyte w publikacji naukowej w 1990 roku, a w 1998 roku Anastas i Warner usystematyzowali i opublikowali 12 zasad zielonej chemii, które wskazują na istotne założenia oraz metody realizacji zielonej idei. Zawierają one wytyczne dotyczące interdyscyplinarnego dążenia do oszczędnego i rozważnego gospodarowania surowcami chemicznymi i energetycznymi.

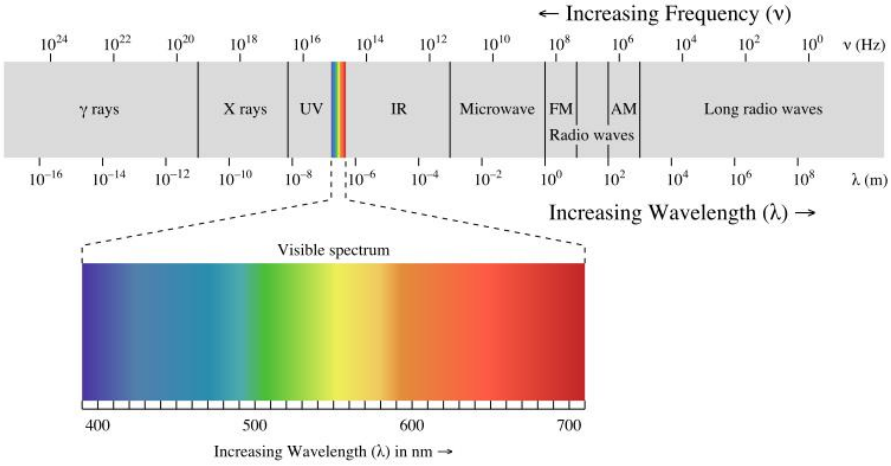
Synteza organiczna wspomagana mikrofalowo stanowi znakomitą alternatywę do klasycznego ogrzewania, ponieważ niejednokrotnie skraca długotrwałe reakcje chemiczne, nawet do kilku sekund. Ponadto, często umożliwia procesy, które w warunkach standardowych nie zachodzą. Energia mikrofalowa, która po raz pierwszy została zastosowana w 1946 roku do podgrzewania żywności, do chemii organicznej została wprowadzona w 1986 roku, kiedy Richard Gedye oraz Raymond J. Giguere równocześnie opublikowali pierwsze prace na temat przyspieszania reakcji chemicznych za pomocą ogrzewania mikrofalowego. Pierwsze eksperymenty były prowadzone w zamkniętych naczyniach reakcyjnych i nie zapewniały możliwości pomiaru temperatury i ciśnienia, co wielokrotnie powodowało gwałtowne eksplozje. Intensywny rozwój teorii i praktyki mikrofalowej techniki syntetycznej pozwolił wyeliminować zagrożenia, ponieważ rozpoczęto eksperymenty w warunkach bezrozpuszczalnikowych tzw. *solvent-free*, pojawiły się również nowoczesne reaktory mikrofalowe z funkcją kontroli parametrów reakcji. Wspomagana mikrofalowo synteza organiczna

wzbudziła ogromne zainteresowanie badaczy z całego świata jako metoda skutecznej syntezy nowych związków chemicznych, optymalizacji warunków reakcji oraz lepszego zrozumienia mechanizmów chemicznych. Promieniowanie mikrofalowe (MW) z powodzeniem stosowane jest w licznych reakcjach organicznych, takich jak: acylowanie i alkilowanie, aromatyczna substytucja nukleofilowa, kondensacja i przegrupowania, cykloaddycja, estryfikacja, utlenianie i redukcja oraz w syntezie m.in. związków heterocyklicznych i polimerów.

Technika syntezy wspomaganej mikrofalowo przeżywa intensywny rozwój właśnie w obszarze badań farmaceutycznych i akademickich, ponieważ dostarcza olbrzymiej ilości nowych indywiduów chemicznych i prekursorów substancji biologicznie aktywnych w szybki i bezpieczny sposób. Ponadto, poza mikrofalami wykorzystuje się różne inne czynniki wspomagające przebieg reakcji chemicznych, takie jak ultradźwięki czy promieniowanie ultrafioletowe.

2. PROMIENIOWANIE MIKROFALOWE

Promieniowanie mikrofalowe (MW) jest częścią promieniowania elektromagnetycznego o częstości od 0,3 do 300 GHz, co odpowiada długości fali od 1 cm do 1 m i mieści się w zakresie pomiędzy podczerwienią a falami radiowymi (Rys. 1).



Rysunek 1. Promieniowanie mikrofalowe w widmie elektromagnetycznym
(Image from UC Davis ChemWiki, CC-BY-NC-SA 3.0)

Energia kwantu mikrofalowego o częstotliwości 2,45GHz wynosi 0,0016eV i jest zbyt niska by samodzielnie doprowadzić do zerwania wiązania chemicznego i zajścia reakcji chemicznej. Oczywistym zatem jest, że mikrofale same w sobie nie mogą powodować zajścia reakcji chemicznej (Tabela 1).

Tabela 1.Charakterystyka energetyczna promieniowania i wiązań chemicznych

Promieniowanie	Częstotliwość [MHz]	Energia [eV]	Wiązanie	Energia wiązania [eV]
Promieniowanie γ	$3{,}0\cdot10^{14}$	$1{,}24\cdot10^{6}$	C-C	3,61
Promieniowanie X	$3{,}0\cdot10^{13}$	$1{,}24\cdot10^{3}$	C=C	6,35
UV	$1{,}0\cdot10^{9}$	4,1	C-O	3,74
VIS	$6{,}0\cdot10^{8}$	2,5	C=O	7,71
IR	$3{,}0\cdot10^{6}$	0,012	C-H	4,28
Mikrofale	2450	**0,0016**	O-H	4,80
Fale radiowe	1	$4{,}0\cdot10^{-9}$	wiązanie wodorowe	0,04-0,44

3. MECHANIZM DZIAŁANIA PROMIENIOWANIA MIKROFALOWEGO

Synteza przyspieszana mikrofalowo oparta jest na skutecznym i szybkim wzroście temperatury substratów z wykorzystaniem efektu tzw. mikrofalowego dielektrycznego ogrzewania. Ten fenomen zależy od zdolności materiału, tj. rozpuszczalnika lub reagentów, do absorpcji energii mikrofalowej, a następnie konwersji zaabsorbowanej energii w ciepło. Ogrzewanie mikrofalowe zachodzi według dwóch głównych mechanizmów:

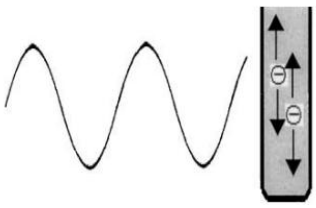
- **DIPOLARNA POLARYZACJA**

Aby substancja poddana działaniu promieniowania MW mogła zostać podgrzana musi posiadać moment dipolowy. Ekspozycja substancji, posiadającej moment dipolowy, na promieniowanie mikrofalowe o odpowiedniej częstotliwości powoduje, że dipole ulegają orientacji zgodnie z przyłożonym polem elektrycznym i ustawiają się wzdłuż linii sił tego pola poprzez rotacje. Przy odpowiednim doborze częstotliwości drgań pola, cząsteczki nie nadążają z oczekiwanym ustawieniem się i powstaje opóźnienie fazowe. To właśnie za sprawą tego opóźnienia następuje rozproszenie energii dipoli w formie ciepła.



- **PRZEWODNICTWO JONOWE**

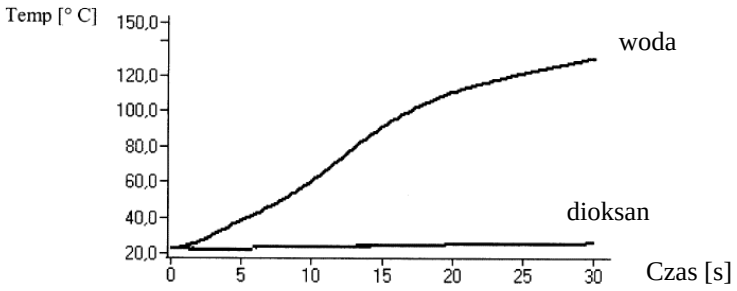
Natomiast przewodnictwo jonowe, czyli migracja jonów zawartych w roztworze pod wpływem zmiennego pola elektrycznego, powoduje zwiększoną liczbę zderzeń międzycząsteczkowych. Zderzenia te przekładają się na wzrost energii cząsteczek, a następnie jej przekształcenie w energię cieplną, proporcjonalnie do stężenia i ruchliwości jonów.



Całkowity efekt termiczny ogrzewania z wykorzystaniem promieniowania mikrofalowego jest sumą powyższych mechanizmów, a sumaryczne właściwości dielektryczne mieszaniny reakcyjnej określają czy możliwe jest skuteczne ogrzewanie przy użyciu promieniowania MW.
Również polarność stosowanego rozpuszczalnika ma duże znaczenie. Rozpuszczalnik polarny uczestniczy w pochłanianiu mikrofal, co skutkuje szybszym wzrostem temperatury mieszaniny reakcyjnej. Rozpuszczalnik niepolarny jest dla mikrofal przezroczysty i ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej wynika jedynie z absorpcji polarnych reagentów i jest tym szybsze im większe jest ich stężenie. Właściwości cieplne różnych substancji czy rozpuszczalników w warunkach promieniowania mikrofalowego zależą od ich właściwości dielektrycznych. Materiał o wysokiej stałej dielektrycznej magazynuje więcej energii niż materiał o niskiej stałej dielektrycznej (Tabela 2, Rysunek 2).

Tabela 2. Stała dielektryczna (względna przenikalność elektryczna) wybranych rozpuszczalników

Rozpuszczalnik	**ε**
kwas octowy	6,20
aceton	21,01
benzen	2,28
chloroform	4,81
cykloheksan	2,02
eter dietylowy	4,27
dioksan	2,22
etanol	25,3
glicerol	46,53
metanol	33,0
toluen	2,38
woda	80,10



Rysunek 2. Wzrost temperatury odpowiednio wody i dioksanu pod wpływem ogrzewania mikrofalowego (150 W)

W sposób tradycyjny, syntezy organiczne prowadzone są z wykorzystaniem ogrzewania polegającego na przewodzeniu ciepła z zewnętrznego źródła. Jest to względnie wolna i nieefektywna metoda transferu energii, która uzależniona jest od przewodnictwa cieplnego materiałów, które

tworzą naczynie reakcyjne. W rezultacie temperatura naczynia reakcyjnego jest znacznie wyższa od temperatury mieszaniny reakcyjnej.

W przeciwieństwie do ogrzewania klasycznego, promieniowanie MW skutecznie ogrzewa wyłącznie mieszaninę reakcyjną, jednocześnie w całej objętości, na skutek pochłaniania energii mikrofalowej bezpośrednio przez cząsteczki rozpuszczalnika, substratów czy katalizatora, które są obecne w mieszaninie reakcyjnej. Naczynia reakcyjne wykorzystywane w technice MW są wykonane z materiałów praktycznie transparentnych dla promieniowania MW, takich jak: szkło borokrzemianowe, kwarc lub teflon.

Zaobserwowany intensywny wzrost szybkości reakcji chemicznych doprowadził do spekulacji na temat istnienia tzw. specyficznych efektów mikrofalowych, zwanych „nie-termicznymi". Pojęcie to, po raz pierwszy wprowadzono, gdy zaobserwowano, że reakcje prowadzone metodą mikrofalową i klasyczną w takich samych warunkach dawały zdecydowanie różne rezultaty. Efekty te mogłyby prowadzić do zwiększenia współczynnika przedwykładniczego A w równaniu Arrheniusa, które opisuje szybkość reakcji chemicznej. W warunkach mikrofalowych większa się prawdopodobieństwo skutecznych zderzeń międzycząsteczkowych, a także może dochodzić do obniżenia energii aktywacji poprzez zwiększenie czynnika entropowego.

$$k = Ae^{\frac{-E_a}{RT}}$$

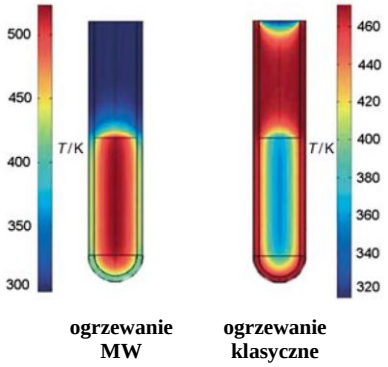
k – stała szybkości reakcji
A – czynnik przedwykładniczy związany z częstością zderzeń skutecznych w danej reakcji
e – podstawa logarytmu naturalnego
E_a – energii aktywacji [J/mol]
R – uniwersalna stała gazowa (R = 8,314 $J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$)
T – temperatura [K]

Uważa się, że w większości przypadków znaczne przyspieszenie szybkości reakcji jest głównie rezultatem efektów czysto termiczno-kinetycznych, które są konsekwencją wysokiej temperatury reakcji, uzyskanej przez bardzo szybkie ogrzanie polarnego medium w polu mikrofalowym oraz tzw. **specyficznych czynników mikrofalowych**, których nie można uzyskać na drodze konwencjonalnego ogrzewania:

- ***superheating effect***, czyli zjawisko przegrzania rozpuszczalników w warunkach ciśnienia atmosferycznego. W niektórych przypadkach punkt wrzenia rozpuszczalnika można podnieść nawet o 40°C w stosunku do tabelarycznej wartości temperatury wrzenia, co normalnie jest możliwe tylko przy współudziale podwyższonego ciśnienia,
- ***volumetric heating***, czyli jednoczesne i szybkie ogrzewanie całej masy reakcyjnej. Syntezy organiczne wykorzystujące tradycyjne ogrzewanie polegają na przewodzeniu ciepła z zewnętrznego źródła i są zależne od przewodnictwa cieplnego materiałów wchodzących

w skład naczynia reakcyjnego. Promieniowanie mikrofalowe ogrzewa wyłącznie mieszaninę reakcyjną w całej jej objętości, ponieważ cząsteczki substratów pochłaniają energię mikrofalową bezpośrednio.

- ***wall effect***, czyli zjawisko polegające na odwróceniu gradientu temperatur występującego w klasycznym ogrzewaniu, gdzie ścianki naczynia reakcyjnego charakteryzują się wyższą temperaturą niż masa reakcyjna,



- ***selective heating***, czyli wybiórcze ogrzewanie silnie absorbujących promieniowanie MW heterogenicznych katalizatorów w mało polarnym medium reakcyjnym,
- ***molecular radiators***, czyli tworzenie mikroskopowych obszarów aktywnych.

4. TECHNIKI PROWADZENIE REAKCJI

Nowoczesna synteza mikrofalowa wykorzystuje szereg technik prowadzenia reakcji, między innymi:

a) reakcje typu *solvent-free*
   - czyste reagenty
   - nieorganiczne podłoża
     - transparentne dla promieniowania MW (SiO_2, Al_2O_3, glinki, zeolity)
     - absorbujące promieniowanie MW (grafit)
     - nieorganiczne (katalizatory, reagenty)

b) reakcje w roztworach organicznych
   - w otwartych naczyniach pod ciśnieniem atmosferycznym (systemy refluksowe)
   - w zamkniętych naczyniach (systemy ciśnieniowe)
   - warunki przepływowe

c) reakcje w roztworach nieklasycznych
   - woda jako rozpuszczalnik
   - ciecze jonowe

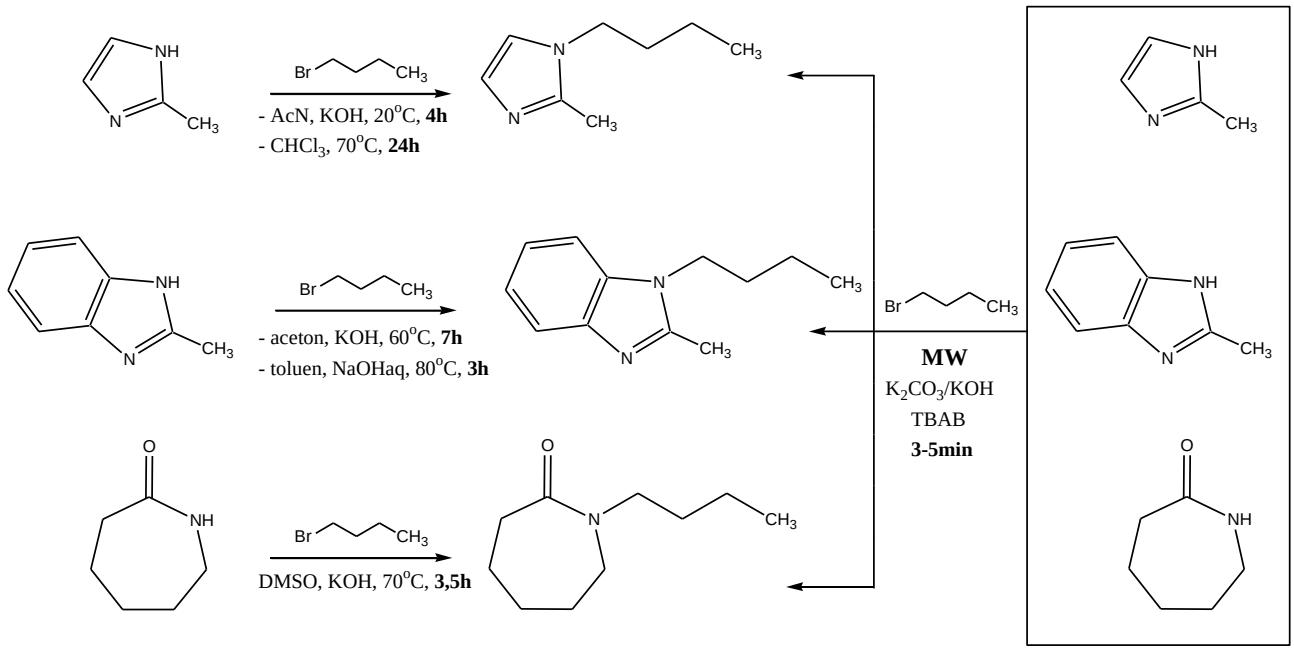
Zastosowanie rozpuszczalnika o dużej polarności spowoduje, że mikrofale będą pochłaniane głównie przez polarne cząsteczki rozpuszczalnika, w wyniku czego szybkość prowadzonej reakcji często będzie zbliżona do prowadzonej w warunkach klasycznych. Natomiast zmniejszenie polarności rozpuszczalnika zwiększa efekt promieniowania, ponieważ niepolarne substancje absorbują w małym stopniu promieniowanie mikrofalowe, a prawie cała energia może być pochłonięta przez reagenty. Całkowite wyeliminowanie rozpuszczalnika często pozwala uzyskać maksymalny efekt działania mikrofal.

5. REAKCJE N-ALKILOWANIA ZWIĄZKÓW N-HETEROCYKLICZNYCH

Układy N-heterocykliczne, takie jak: imidazol, benzimidazol, triazol, benzotriazol, pirazol i inne są najliczniejszymi i najbardziej powszechnymi rusztowaniami, które występują w dużej liczbie bioaktywnych produktów naturalnych, farmaceutyków i innych związków biofunkcjonalnych. Ich pochodne podstawione przy atomie azotu stanowią ważną odnogę rodziny związków N-heterocyklicznych ze względu na szerokie spektrum aktywności biologicznej i farmakologicznej. Reakcje N-alkilowania związków heterocyklicznych posiadających kwasowy atom wodoru przy atomie azotu, klasycznie realizowane są w warunkach zasadowych, na drodze reakcji tych związków z odpowiednią zasadą, na przykład z węglanem potasu lub wodorotlenkiem potasu, w różnych rozpuszczalnikach organicznych, takich jak aceton, chloroform, metanol, acetonitryl, DMSO czy DMF, a następnie z odpowiednim halogenkiem alkilowym. Reakcje te mogą być wspierane przez różne układy katalityczne, jednakże charakteryzują się one poważnymi wadami, takimi jak niska wydajność, wydłużony czas reakcji, problem z selektywnością, możliwość konkurencyjnych reakcji ubocznych i inne.

Natomiast reakcje realizowane w warunkach mikrofalowych najczęściej przeprowadzane są w warunkach bezrozpuszczalnikowych poprzez proste zmieszanie związku azaheterocyklicznego z nadmiarem odpowiedniego halogenku alkilowego, katalityczną ilością bromku tetrabutyloamoniowego (TBAB). Uzyskaną mieszaninę adsorbowano na stałym podłożu składającym się z węglanu potasu i wodorotlenku potasu, a następnie poddawano działaniu promieniowania mikrofalowego w urządzeniu mikrofalowym.

Porównanie parametrów reakcji N-alkilowania realizowanej w warunkach konwencjonalnych oraz analogicznej reakcji prowadzonej w warunkach mikrofalowych, na przykładzie wybranych układów azaheterocyklicznych, według danych literaturowych (baza Reaxys) zdecydowanie przeważa na korzyść syntezy wspomaganej mikrofalowo, co przedstawiono na poniższym schemacie:



Schemat 1. Porównanie warunków reakcji N-alkilowania metodą klasyczną i metodą mikrofalową (wg bazy danych Reaxys)

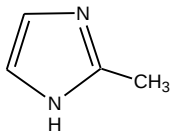
Piśmiennictwo

- P. Lidström, J. Tierney, B. Wathey; *Microwave Assisted Organic Synthesis - A Review*, Tetrahedron, 57, 9225 (2001)
- C.O. Kappe; *Controlled microwave heating in modern organic synthesis*, Angew. Chem. Int. Ed., 43, 6250 (2004).

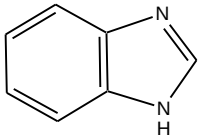
WYKONANIE ĆWICZENIA

Reakcja N-alkilowania związków N-heterocyklicznych (1-5) z wykorzystaniem stałego podłoża (metoda bezrozpuszczalnikowa *solvent-free*)

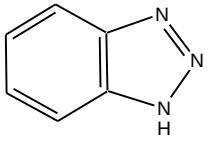
Związki N-heterocykliczne: 2-metyloimidazol (**1**), benzimidazol (**2**), benzotriazol (**3**), 3,5-dimetylopirazol (**4**), kaprolaktam (**5**)



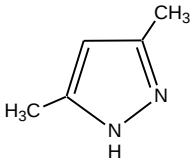
1



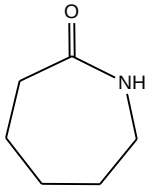
2



3



4



5

Odczynniki:

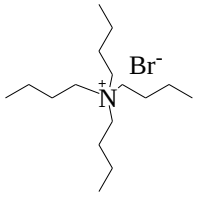
- związek heterocykliczny - 5 mmoli

Związek N-heterocykliczny	**Masa do reakcji [g]**
2-metyloimidazol (**1**)	0,41
benzimidazol (**2**)	0,59
benzotriazol (**3**)	0,60
3,5-dimetylopirazol (**4**)	0,48
kaprolaktam (**5**)	0,56

- K_2CO_3 bezwodny - 20 mmoli (2,76 g)
- TBAB (bromek tetra n-butyloamoniowy) - 0,5 mmola (0,16 g - koniec szpatułki)
- KOH - 20 mmoli (1,12 g)
- bromek alkilowy - 7,5 mmoli

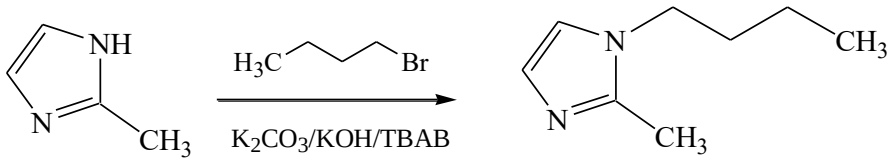
Czynnik alkilujący	**Masa do reakcji [g]**
1-bromopropan	0,92
2-bromobutan	1,02
1-bromopentan	1,13

- chloroform – 2×15 ml (do ekstrakcji)
- chloroform-metanol 9:1 (do TLC)



TBAB, M=322,4g/mol

Przykładowa reakcja:



Wszystkie reagenty stałe (wybrany związek N-heterocykliczny, K_2CO_3 bezwodny, TBAB, KOH) należy każdy osobno utrzeć w moździerzu, następnie dokładnie odważyć zadane ilości i umieścić w naczyniu płaskodennym (~100 ml). Zawartość dokładnie wymieszać z wykorzystaniem bagietki. Do mieszaniny dodać 50% nadmiar - 7,5 mmola odpowiedniego bromku alkilowego (wkroplić do mieszaniny na wadze). Ponownie całość dokładnie wymieszać bagietką w taki sposób aby mieszanina pozostała na dnie naczynia. Naczynie przykryć lejkiem szklanym. Otrzymaną mieszaninę poddać działaniu promieniowania mikrofalowego przez 5 min (w przypadku 2-metyloimidazolu, benzotriazolu, 3,5-dimetylopirazolu i kaprolaktamu) oraz 10 min w przypadku benzimidazolu*, stosując moc 120 lub 160 W (w zależności od modelu urządzenia mikrofalowego)**. Po ochłodzeniu, zawartość kolby wyekstrahować dwukrotnie 15 ml chloroformu. W celu kontroli przebiegu reakcji wykonać chromatografię cienkowarstwową TLC, jako fazę rozwijającą zastosować układ chloroform-metanol 9:1. Płytkę wizualizujemy z wykorzystaniem lampy UV, parami jodu w komorze jodowej, a następnie poprzez spryskanie odczynnikiem Dragendorffa. Z połączonych wyciągów organicznych oddestylować rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej. Otrzymaną pozostałość zważyć i określić wydajność surowego produktu w gramach [g].

** w przypadku zapalenia zawartości naczynia lub jego pęknięcia w trakcie procesu mikrofalowego należy przerwać reakcję wspomaganą mikrofalowo, zanotować czas trwania reakcji i dalej postępować zgodnie z procedurą*

*** do dyspozycji dwa urządzenia mikrofalowe marki Amica o nieco zróżnicowanych poziomach mocy mikrofalowej*

Sposób wizualizacji substratów i produktów reakcji N-alkilowania:

Zw. heterocykliczny	**Substrat**	**Produkt**
2-metyloimidazol	UV, I_2, OD (słabo)	OD
benzimidazol	UV, I_2, OD	OD
benzotriazol	UV, I_2	OD
3,5-dimetylopirazol	UV, I_2, OD	OD
kaprolaktam	UV, I_2, OD (słabo)	OD

OD – odczynnik Dragendorffa (roztwór jodobizmutanu potasu $KBiI_4$), który szczególnie wybarwia związki zawierające III- i IV-rz atom azotu na intensywny pomarańczowo-czerwony kolor

Sposób przedstawiania wyników (protokół)

- Tytuł ćwiczenia/nazwa preparatu/związek N-heterocykliczny/bromek alkilowy
- Schemat reakcji
- Mechanizm reakcji
- Opis w punktach kolejnych etapów ćwiczenia
- Masa otrzymanego związku w [g]
- Wyniki chromatografii TLC (współczynniki retencji r_f dla substratu i produktu)
- Uwagi, komentarz