

Ćwiczenie 6

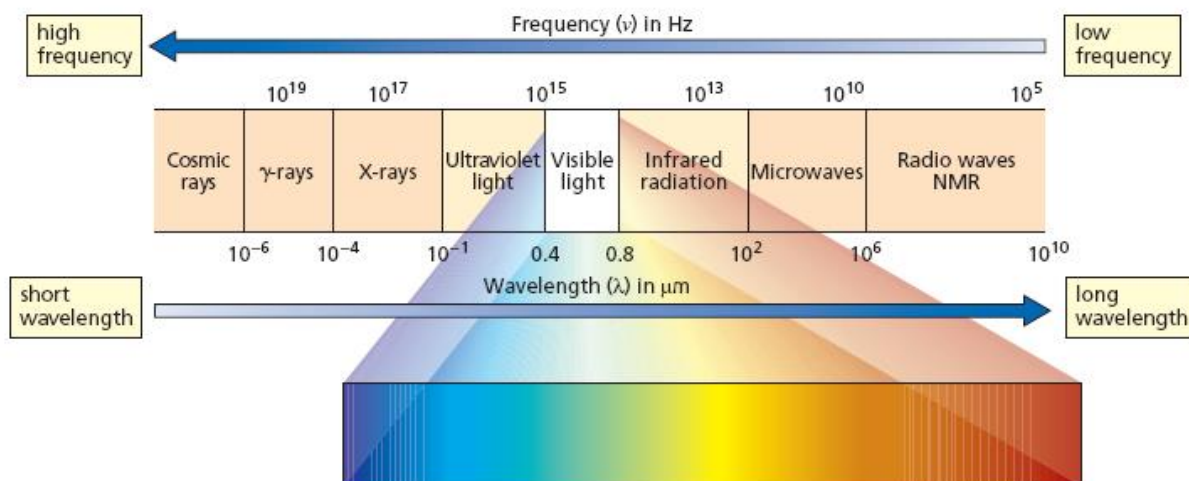
Wspomagana mikrofalowo synteza organiczna

1. WSTĘP

Świadomość nieodwracalnych zmian w przyrodzie związanych z szeroko pojętym rozwojem cywilizacyjnym, postępujące tempo zanieczyszczenia 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 [1] 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 [1] oraz Raymond J. Giguere [2] 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” lub „dry-media” [3], pojawiły się również nowoczesne reaktory mikrofalowe z funkcją kontroli parametrów reakcji. Wspomagana mikrofalowo synteza organiczna (MAOS) wzbudziła ogromne zainteresowanie badaczy z całego świata jako metoda skutecznej syntezy nowych związków chemicznych, optymalizacji warunków reakcji oraz lepszego zrozumienia mechanizmów chemicznych. Mikrofałe z powodzeniem są stosowane w licznych reakcjach organicznych, takich jak: acylowanie i alkirowanie, aromatyczna substytucja nukleofilowa, kondensacja i przegrupowania, cykloaddycja, estryfikacja, utlenianie i redukcja oraz w syntezie m.in. związków heterocyklicznych i polimerów [4].

Promieniowanie mikrofalowe jest częścią promieniowania elektromagnetycznego o częstotliwości 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.



Rysunek 1. Promieniowanie mikrofalowe w widmie elektromagnetycznym [5]

Energia kwantu mikrofalowego jest zbyt niska by samodzielnie doprowadzić do zajścia reakcji chemicznej, powoduje jednak szybki wzrost temperatury substratów z wykorzystaniem tzw. mikrofalowego dielektrycznego ogrzewania, który zależy od zdolności reagentów do absorpcji energii mikrofalowej i przekształceniu jej w ciepło.

Wyróżnia się **dwa główne mechanizmy ogrzewania mikrofalowego**:

- **dipolarna polaryzacja** (molekularne tarcie pomiędzy cząsteczkami posiadającymi moment dipolowy)
- **przewodnictwo jonowe** (zderzenia międzycząsteczkowe pod wpływem zmiennego pola elektrycznego).

Oprócz głównych mechanizmów ogrzewania istnieją także specyficzne efekty mikrofalowe [6]:

- *superheating effect* - przegrzanie rozpuszczalnika w warunkach ciśnienia atmosferycznego,
- *volumetric heating* - szybkie i równomierne ogrzanie całej objętości reakcyjnej,
- *wall effect* - odwrócenie gradientu temperatur w układzie reagenty-naczynie reakcyjne,
- *selective heating* - selektywne ogrzewanie reagentów o wysokiej absorpcji,
- molecular radiators - tworzenie mikroskopowych miejsc aktywnych w jednorodnej mieszaninie.

Ekspozycja substancji, posiadającej moment dipolowy, na promieniowanie mikrofalowe o odpowiedniej częstotliwości powoduje, że dipole lub jony ulegają orientacji zgodnie z przyłożonym polem elektrycznym. Opóźnienie fazowe, które powoduje rozproszenie energii dipoli w formie ciepła, powstaje, gdy cząsteczki nie nadążają za ustawieniem zewnętrznego pola elektrycznego [6,7]. Właściwości cieplne różnych substancji w warunkach promieniowania mikrofalowego zależą od ich właściwości dielektrycznych.

Drugi sposób absorpcji promieniowania mikrofalowego dotyczy substancji występujących głównie w postaci jonów. Zmienne pole elektryczne wywołuje ruch wibracyjny jonów, zgodnie z

kierunkiem pola elektrycznego. Zderzenia jonów z napotkanymi cząsteczkami wywołują efekt cieplny, wzrastający ze stężeniem i ruchliwością jonów [4].

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. Naczynia reakcyjne używane w tej technice są wykonane z materiałów transparentnych dla promieniowania mikrofalowego np. ze szkła borokrzemianowego, kwarcu lub teflonu [7,8].

2. TECHNIKI PROWADZENIE REAKCJI

Nowoczesna synteza mikrofalowa wykorzystuje szereg technik prowadzenia reakcji:

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 domieszkowane (katalizatory, reagenty)

b) kataliza przeniesienia międzyfazowego PTC

c) heterogeniczna fazowa kataliza gazowa

d) reakcje w roztworach organicznych

- warunki „open-vessel”
- warunki „sealed-vessel”

e) reakcje w roztworach nieklasycznych

- woda jako rozpuszczalnik
- ciecze jonowe

Wpływ promieniowania mikrofalowego na przebieg reakcji determinuje kilka czynników, jednym z nich jest **środowisko reakcji**. Zastosowanie rozpuszczalnika o dużej polarności spowoduje, że mikrofałe będą pochłaniane głównie przez polarne cząsteczki rozpuszczalnika, w wyniku czego szybkość prowadzonej reakcji będzie zbliżona do prowadzonej przy klasycznym ogrzewaniu. 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. Wyeliminowanie rozpuszczalnika pozwala uzyskać maksymalny efekt działania mikrofal [4].

Piśmiennictwo

1. R. Geyde, F. Smith, K. Westaway; Tetrahedron Lett., 27, 279 (1986).
2. R.J. Giguere, T.L. Bray, S.M. Duncan; Tetrahedron Lett., 27, 4945 (1986).
3. R.S. Varma; Tetrahedron, 58, 1235 (1999).
4. M.J. Sawicka, J.A. Soroka, K.B. Soroka; Wiadomości chemiczne, 61,11 (2007)
5. P. Y. Bruice, Organic chemistry, 4th Ed., Prentice Hall, p. 497 (2010).
6. P. Lidström, J. Tierney, B. Wathey; Tetrahedron, 57, 9225 (2001).
7. C.O. Kappe; Angew. Chem. Int. Ed., 43, 6250 (2004).
8. C.O. Kappe, A. Stadler; Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry, Wiley-WCH, Weinheim (2005).

WYKONANIE ĆWICZENIA

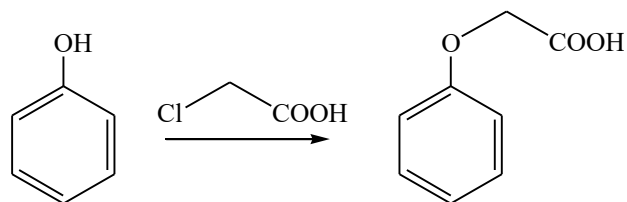
Cel:

- zapoznanie się z koncepcjami racjonalnego projektowania i przeprowadzanie procesów chemicznych w sposób oszczędzający środowisko naturalne
- wykorzystanie promieniowania mikrofalowego w reakcjach N-, C- lub O-alkilowania
- porównanie warunków mikrofalowych i konwencjonalnych
- kontrola stopnia konwersji metodą TLC z wykorzystaniem wizualizacji lampą UV, par jodu oraz odczynnikiem Dragendorffa

ĆWICZENIE 1. Reakcja O-alkilowania (etryfikacja). Synteza kwasów aryloksyoctowych z wykorzystaniem promieniowania mikrofalowego

Odczynniki:

- fenol (np. tymol, nipagina M, nipagina P, 1-naftol, 2-naftol) - 10 mmoli
- kwas chlorooctowy - 10 mmoli
- 50% NaOH
- 10% HCl
- chloroform:metanol 9:1



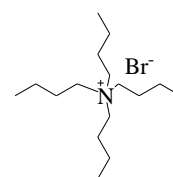
Do kolby płaskodennej (100 ml) odważyć 10 mmoli odpowiedniego fenolu (np.: tymolu (1,50 g), nipaginy M (1,52 g), nipaginy P (1,80 g)) oraz 10 mmoli (0,94 g) kwasu chlorooctowego. Całość dokładnie wymieszać. Następnie do otrzymanej mieszaniny wkropić 20 mmoli (1,60 g) 50% roztworu NaOH. (opcjonalnie: z mieszaniny oddestylować niewielkie ilości wody z wykorzystaniem wyparki rotacyjnej). Otrzymaną pozostałość poddać działaniu promieniowania mikrofalowego przez 5 minut stosując moc 385 W. Po ochłodzeniu, zawartość kolby rozpuścić w minimalnej ilości wody, a uzyskany roztwór zakwasić 10% roztworem kwasu solnego do pH~3 wobec papierka wskaźnikowego.

Wydzielony osad odsączyć na lejku Buchnera. Otrzymany i wysuszony osad krystalizować z etanolu. W celu kontroli przebiegu reakcji i czystości produktu, jako fazę rozwijającą zastosować układ chloroform-metanol 9:1.

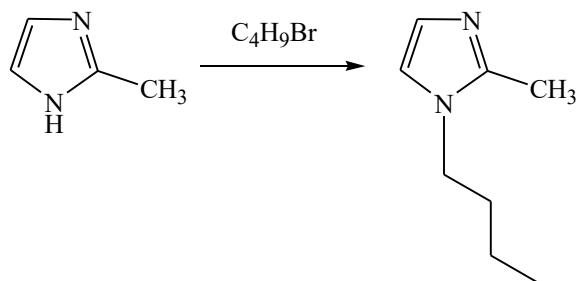
ĆWICZENIE 2. Reakcja N-alkilowania związków heterocyklicznych z wykorzystaniem stałego podłoża (metoda solvent free)

Odczynniki:

- związek heterocykliczny (np. 2-metyloimidazol (0.4 g), benzimidazol (0.59 g), 3,5-dimetylopirazol (0.48 g), benzotriazol (0.66 g) - 5 mmoli
- bromek alkilowy (np. 2-bromobutan - 1.03 g, 1-bromopentan - 1,13 g, 2-bromopropan - 0,92 g) - 7,5 mmoli
- KOH (1.12 g) 20 mmoli
- K₂CO₃ (2.76 g) 20 mmoli,
- TBAB (bromek tetra n-butyloamoniowy) 0.50 mmola (0.16 g - koniec szpatułki)
- chlorek metylenu lub chloroform
- chloroform-metanol 9:1



TBAB
M=322,4g/mol



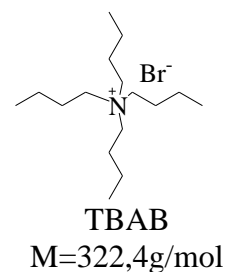
W kolbie płaskodennej (100 ml) umieścić dobrze roztartą mieszaninę 20 mmoli bezwodnego węgla potasu, 0,5 mmola bromku tetrabutylamoniowego (TBAB) do której następnie dodać 5 mmoli związku heterocyklicznego z aktywnym wodorem (np.: 2-metyloimidazol) oraz 7,5 mmola bromku alkilowego, np. bromku butylu. Na końcu dodać 20 mmoli utartego KOH. Całość dokładnie wymieszać. Do erlenmayerki można włożyć lejek szklany. Otrzymaną mieszaninę poddać działaniu promieniowania mikrofalowego przez 5 minut stosując moc 230 W. (np. dla benzimidazolu zastosować 120W przez 2-3 min., dla 3,5-dimetylopirazolu zastosować 230W przez 8 min.). Po ochłodzeniu, zawartość kolby wyekstrahować dwukrotnie 15 ml chlorku metylenu lub chloroformu. Z połączonych wyciągów organicznych oddestylować rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej.

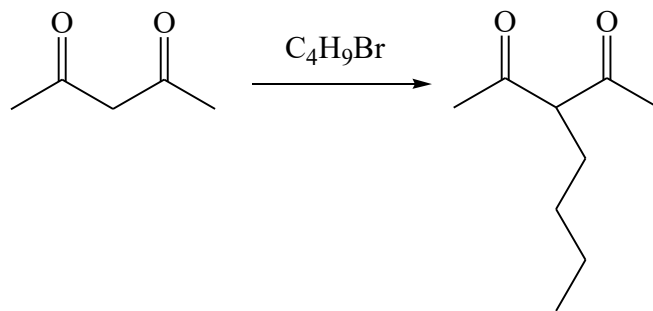
Otrzymaną pozostałość zważyć i obliczyć wydajność reakcji. W celu kontroli przebiegu reakcji i czystości produktu, jako fazę rozwijającą zastosować układ chloroform-metanol 9:1. Płytkę wizualizujemy parami jodu a następnie odczynnikiem Dragendorffa.

ĆWICZENIE 3. Reakcja C-alkilowania z wykorzystaniem stałego podłoża (metoda solvent free)

Odczynniki:

- acetyloaceton (0,50 g) – (5 mmoli)
- bromek alkilowy - (np. bromek butylu, 0.89 g) - 7,5 mmoli
- K₂CO₃ (2.76 g) 20 mmoli
- TBAB 0.50 mmola (0.16 g - koniec szpatułki)
- chlorek metylenu lub chloroform
- heksan-octan etylu 6:1





W kolbie płaskodennej (100 ml) umieścić dobrze roztartą mieszaninę 20 mmoli bezwodnego węgla potasu i 0,5 mmola bromku tetrabutylamoniowego (TBAB), do której następnie dodać 5 mmoli acetyloacetonu oraz 6 mmoli bromku alkilowego (np. bromku butylu). Całość dokładnie wymieszać. Otrzymaną mieszaninę poddać działaniu promieniowania mikrofalowego przez 5 minut stosując moc 385W. Po ochłodzeniu, zawartość kolby wyekstrahować dwukrotnie eterem dietylowym. Z połączonych wyciągów organicznych oddestylować rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej.

Otrzymaną pozostałość zważyć i obliczyć wydajność reakcji. W celu kontroli przebiegu reakcji i czystości produktu, jako fazę rozwijającą zastosować układ heksan-octan etylu 6:1. Płytkę wizualizujemy pod lampą UV.