

Mikor igazán érdemes mikrohullámú körülmények között lejátszatni egy szerves kémiai reakciót?

KEGLEVICH György* és KISS Nóra Zsuzsa

BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Budafoki út 8, 1111 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

A mikrohullámú (MW) technika alkalmazásának elterjedése robbanásszerű fejlődést hozott a szerves kémiában az elmúlt három évtizedben.¹⁻³ Azon kívül, hogy a reakciók gyorsabban játszódnak le, és a mellékreakciók háttérbe szorulásával szelektívebbekké válnak – vagyis az átalakulások hatékonyabbak lesznek – más előnyök is származhatnak a MW reakciómegvalósításból.¹⁻⁴ Különösen érdekesek a szerves foszforkémián belül elért eredmények.⁵⁻⁸ Nem egy esetben ugyanis olyan szerves kémiai átalakulások is kivitelezhetők,⁹ amelyek hagyományos melegítésre nem, vagy csak nagyon nehezen játszódnak le. Arra is van példa, hogy MW körülmények között katalizátorok elhagyhatók,¹⁰⁻¹² vagy katalizátor rendszerek egyszerűsíthetők.^{13,14}

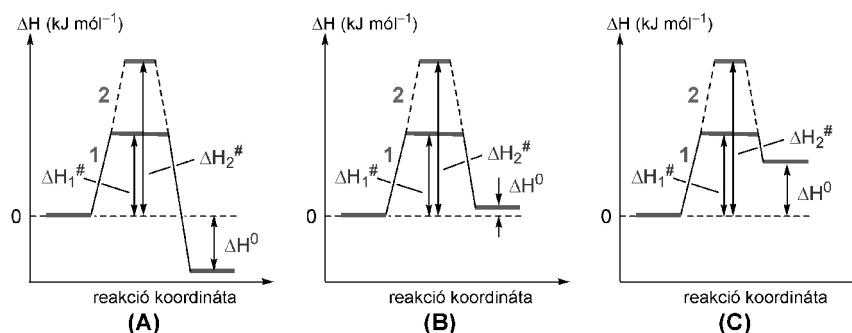
De hogyan lehet magyarázni a MW besugárzás előnyös hatását? Kezdetben azt feltételezték, hogy nem termikus effektusok („non-thermal effects”) felelősek az apoláris aprotikus oldószerben vagy oldószermentes körülmények között – poláris átmeneti állapotokon keresztül – lejátszódó reakciók sebesség gyorsulásáért.¹⁵ Olyan feltételezések is napvilágot láttak, hogy MW besugárzásra esetleg a termodinamikai paraméterek,¹⁶ vagy a preexponenciális tényező^{17,18} változhat meg, de mára ezeket a nem termikus hatásokkal operáló elméleteket a legtöbb kutató elveti.^{19,20} Egyetértés látszik kialakulni abban, hogy termikus hatások lehetnek felelősek a MW besugárzás gyorsító hatásáért.²¹ Egy reálisnak tűnő magyarázat, hogy az elegy belsejében statisztikusan előforduló ún. helyi túlmelegedések okozhatják a reakció sebességének növekedését.^{4,22} A „nano-méretben” előforduló túlmelegedések persze önmagukban nem mérhetők. Azonban összességében már kis túlmelegedéseknek is komoly hatása lehet a lejátszódásra.²³ Egy újabb elmélet szerint a MW besugárzás

áteresztő oldószerek esetén MW energiát elnyelő dipólok („MW-absorbing solutes”) képződése húzódnak meg a különleges sebességnövekedés mögött.²⁴⁻²⁶

2. Eredmények és értékelés

Energetikai szempontból a reakciók különféle termodinamikai paraméterekkel jellemezhetők. Entalpiaváltozás szempontjából a ΔH^0 releváns, amely előjelétől és értékétől függően a kémiai átalakulások exotermek vagy endotermek lehetnek, de az is előfordulhat, hogy a reakciót nem kíséri jelentősebb entalpiaváltozás. Az exoterm átalakulásoknál gondoskodni kell a hőelvonásról, a termoneutrális reakciók egyensúlyra vezethetnek, amelyeket valahogy el kell tolni, míg az endoterm reakciók csak részlegesen játszódnak le. Kinetikai szempontból a reakciók aktiválási paraméterekkel jellemezhetők. Az aktiválási entalpia (ΔH^\ddagger) az átmeneti állapot legyőzéséhez szükséges entalpiagátat határozza meg. az alacsony aktiválási entalpiaigényű reakciók könnyen lejátszódnak, míg a magasabb gáttal jellemezhető átalakulások csak magas hőmérsékleten, vagy egyáltalán nem realizálhatóak. Exoterm (A), termoneutrális (B) és endoterm (C) reakciók tipikus energialefutásait az 1. ábrán mutatjuk be. Mindegyik esetre megkülönböztetünk kisebb és nagyobb aktiválási entalpiaigényű átalakulásokat.

A következő általános megfontolások tehetők. Azok a reakciók amelyek aktiválási entalpiaigénye nem túl magas – akár entalpianyereséggel járnak, akár termoneutrálisak – (1. ábra A/1 és B/1 esetek), közönséges melegítéssel lejátszathatók. Magasabb aktiválási entalpiaigény esetén (1. ábra A/2 és B/2 esetek) célszerű a MW fűtéshez folyamodni. A MW besugárzás hasznosításának szempontjából a nagy aktiválási gáttal rendelkező termoneutrális átalakulások (1. ábra B/2 eset) az ideálisak.



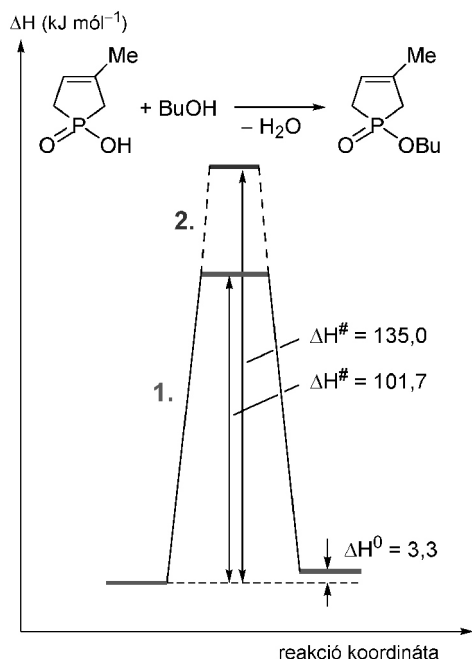
1. Ábra. Szerves kémiai reakciók tipikus entalpiaprofiljai.

* Tel.: 06-1-463-1111/5883 ; fax: 06-1-463-3648 ; e-mail: gkeglevich@mail.bme.hu

Az endoterm reakciók (1. ábra C/1 és C/2 esetek) MW besugárzás esetén sem fognak teljesen lejárni.

A fentiek demonstrálására szolgáljon három esettanulmány a foszforkémiai reakciók köréből.

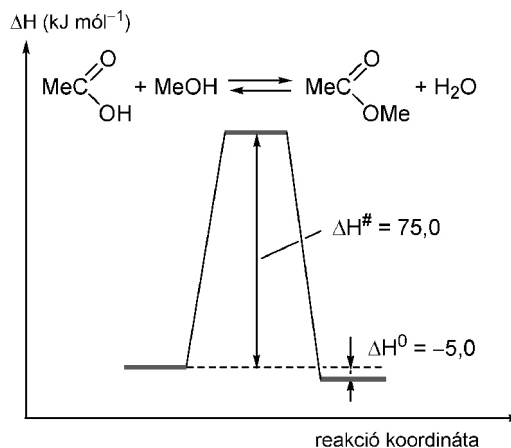
Az 1. ábra B/2 esetre vonatkozó példát a foszfinsavak direkt észterezésére szolgálhatja. Ismeretes, hogy a karbonsavak alkoholokkal való reakciójával ellentétben a foszfinsavak nem vihetők direkt észterezésbe.²⁷ Mi azonban azt tapasztaltuk, hogy 200–220 °C-on – az alkoholokat 15-szeres feleslegben alkalmazva – MW besugárzásra a különféle foszfinsavak észterezhetőek.^{28–30} Modellreakcióként válasszuk az 1-hidroxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxid butanollal megvalósított észterezését. 200 °C-on végzett 3 órás MW fűtés után 58%-os konverzióval képződött az 1-butoxi-foszfolén-oxid. Az átalakulás energetikáját a B3LYP/6-31++G(d,p) (2. ábra/1)³¹ és a magasabb szintű az explicit–implicit oldószermodell alkalmazó B3LYP/6-31G(d,p) (2. ábra/2)³² módszerekkel számoltuk ki, amikor is az aktiválási entalpiagény 101,7 kJ mol⁻¹ ill. 135,0 kJ mol⁻¹ értéknek adódott a termoneutrális ($\Delta H^0 = 3,3$ kJ mol⁻¹) észterezésre. Az első módszer valószínűleg alulbecsülte az aktiválási gátat, ezért a nagyobb értéket fogadtuk el.



2. Ábra. Az 1-hidroxi-3-metil-3-foszfolén-oxid észterezésének entalpia profilja.

Összehasonlításképpen az ecetsav metanollal való észterezésének energiaprofilját is kiszámoltuk. Látható, hogy ez a kémiai átalakulás sem jár számottevő entalpiaváltozással ($\Delta H^0 = 5,0$ kJ mol⁻¹), viszont az aktiválási entalpiaszükséglet jóval alacsonyabb ($\Delta H^\ddagger = 75,0$ kJ mol⁻¹) (3. ábra).³¹

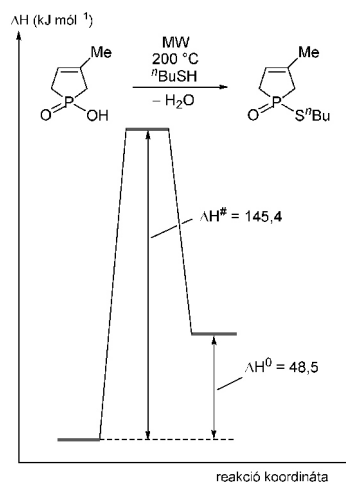
Megállapítható tehát, hogy a fent tárgyalt két észterezés az aktiválási entalpiagát nagyságában tér el. A foszfinsavak észterezését MW besugárzás alkalmazásával valósíthatjuk meg.



3. Ábra. Az ecetsav észterezésének entalpia profilja.

Megjegyezzük, hogy egy alkalmas ionos oldószer, a butilmetil-imidazólium hexafluorofoszfát 10%-os mennyiségben a reakcióelegyhez való hozzáadása még hatékonyabbá tette a foszfinsavak észterezését. Ily módon az 1-hidroxi-3-metil-3-foszfolén-oxid butanollal való észterezése az eredeti 200 °C-on 2 órán át történő besugárzás helyett már 180 °C-on 0,5 óra alatt lejár. Ráadásul 58%-os konverzió helyett a megfelelő foszfinátot 83%-os termeléssel kaptuk.³³ Összehasonlításképpen emlékeztünk arra, hogy termikus körülmények között 200 °C-on 2 óra után csak 17% konverzió érhető el. A foszfinsavak észterezését tehát a MW besugárzás és az ionos oldószer katalízis együttes alkalmazásával célszerű megvalósítani.

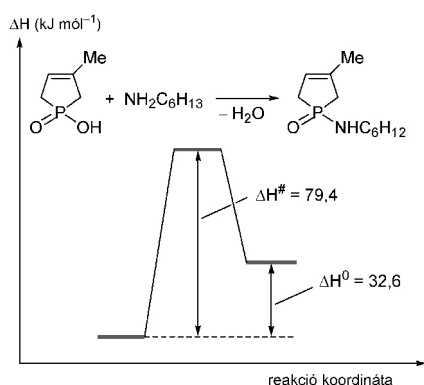
Második esettanulmányként tekintünk az 1-hidroxi-3-metil-3-foszfolén-oxid tiobutanollal való észterezését. A reakció 200 °C-on történő MW besugárzás után is csak kb. 30%-os konverzióval játszódott le.³⁴ A kísérleti eredmény összhangban van a B3LYP/6-31++G(d,p) kvantumkémiai számítás által szolgáltatott energetikával. E szerint a tioészterezés erősen endoterm ($\Delta H^0 = 48,5$ kJ mol⁻¹) és az aktiválási entalpiagát magas ($\Delta H^\ddagger = 145,4$ kJ mol⁻¹) (4. ábra).³⁴



4. Ábra. Az 1-hidroxi-3-metil-3-foszfolén-oxid tioészterezésének energiaprofilja.

Végezetül tekintünk modellvegyületünk az 1-hidroxi-3-foszfolén-oxid ciklohexil-aminnal kivitelezett amidálását. 220 °C-on történő MW besugárzás után mindössze 33%-os konverzióval képződött a megfelelő

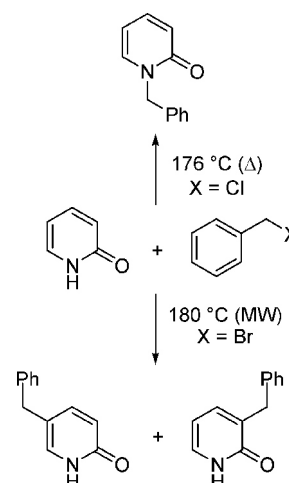
foszfinsav-amid.³⁵ Az elméleti számítások ebben az esetben is endotermicitásra utaltak ($\Delta H^0 = 32,6 \text{ kJ mol}^{-1}$), viszont az aktiválási entalpiaigény jelentősen kisebb volt ($\Delta H^\ddagger = 79,4 \text{ kJ mol}^{-1}$) mint a tioészterítés esetén (5. ábra).³⁵



5. Ábra. Az 1-hidroxi-3-metil-3-foszfólen-oxid amidálásának energiaprofilja.

A 4. és 5. ábrán bemutatott foszfinsav-származék képzések jól demonstrálják, hogy endoterm reakciók MW besugárással sem tehetők teljessé.

Tőlünk függetlenül egy spanyol kutatócsoport is aktiválási energiaértékekből vont le következtetést a MW technika szerves kémiai reakciók megvalósításában való alkalmazhatóságára.^{36,37} De la Hoz és munkatársai is hasonló következtetésre jutottak mint mi, ugyanis megállapították, hogy különösen a nagyobb, *ca.* 85-125 kJ mol⁻¹ aktiválási energiával rendelkező átalakításoknál várható a MW jótékony hatása.^{36,37} Azt is megfigyelték, hogy ha egy reakció kétféleképpen játszódhat le, a termikus megvalósítás a kisebb aktiválási gáttal rendelkező iránynak kedvez, míg a MW besugárással a magasabb entalpiaigényű átalakulást teszi lehetővé. Legyen az elmondottakra példa a 2-piridon benzilezése. Hagyományos hőközlés esetén az *N*-benzil, MW fűtés esetén pedig a *C*-benzil termék képződött (6. ábra). Szemiempirikus számításokkal arra a következtetésre jutottak, hogy az *N*-alkilezés a kisebb aktiválási energiának megfelelő S_N² mechanizmussal megy végbe, tehát ez a kinetikailag kedvezményezett termék. MW fűtés esetén pedig a termodinamikai kontrollnak megfelelő *C*-alkilezett termék keletkezik.³⁸



6. Ábra. A 2-piridon regioszelektív benzilezése.

Összefoglalásképpen tehát megállapítható, hogy egy reakció energetikájának ismeretében könnyen eldönthető, hogy az adott reakció MW körülmények közötti megvalósítása jár-e valamiféle komolyabb előnnyel. A nagy aktiválási entalpiaigényű szerves kémiai átalakítások ugyanis nem játszódnak le hagyományos melegítésre, és valójában ilyen esetekben van igazán létjogosultsága a MW technika alkalmazásának. Persze – végülis – minden reakció gyorsabb lesz MW melegítésre.

A közelmúltban – az irodalomban elsőként – modelleztük a MW besugárással okozott lokális túlmelegedések eloszlását, és számoltuk azok reakciósebességre gyakorolt hatását. Az eredményeket összevetettük a kísérleti adatokkal. Sikerült olyan matematikai modellt találni, ami jól közelíti a valóságot.³⁹⁻⁴²

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki az NKFIH-nak a K119202 sz. kutatás támogatásáért.

Hivatkozások

1. *Microwaves in Organic Synthesis*; de la Hoz, A.; Loupy, A., Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.
<https://doi.org/10.1002/9783527651313>
2. *Milestones in Microwave Chemistry – SpringerBriefs in Molecular Science*; Keglevich, G., Ed.; Springer: Switzerland, **2016**.
<https://doi.org/10.1007/978-3-319-30632-2>
3. Keglevich, G.; Mucsi, Z. In *Microwave Chemistry*; Carnaroglio, D. and Gravotto, G., Eds.; De Gruyter, **2017**; Ch. 4, nyomdában.
4. Kranjc, K.; Kočevár, M. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 1050–1074. <https://doi.org/10.2174/138527210791130488>
5. Guenin, E.; Meziane, D. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 3465–3485. <https://doi.org/10.2174/138527211797374724>
6. Keglevich, G.; Grün, A.; Bálint, E.; Kiss, N. Z.; Jablonkai, E. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 545–554.
<https://doi.org/10.2174/1385272811317050009>
7. Keglevich, G.; Greiner, I. *Curr. Green Chem.* **2014**, *1*, 2–16.
<https://doi.org/10.2174/221334610101131218094831>
8. Keglevich, G.; Kiss, N. Z.; Grün, A.; Bálint, E.; Kovács, T. *Synthesis* **2017**, nyomdában.
9. Keglevich, G.; Kiss, N. Z.; Mucsi, Z.; Jablonkai, E.; Bálint, E. *Green Process. Synth.* **2014**, *3*, 103–110.
<https://doi.org/10.1515/gps-2013-0106>
10. Keglevich, G.; Novák, T.; Vida, L.; Greiner, I. *Green Chem.* **2006**, *8*, 1073–1075. <https://doi.org/10.1039/B610481A>
11. Grün, A.; Bálint, E.; Keglevich, G. *Catalysts* **2015**, *5*, 634–652. <https://doi.org/10.3390/catal5020634>
12. Keglevich, G.; Szekrényi, A. *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 616–622. <https://doi.org/10.2174/157017808786857598>
13. Keglevich, G.; Jablonkai, E.; Balázs, L. B. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 22808–22816. <https://doi.org/10.1039/C4RA03292F>
14. Jablonkai, E.; Keglevich, G. *Curr. Green Chem.* **2015**, *2*, 379–391.
<https://doi.org/10.2174/2213346102999150630114117>
15. Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199–9223.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)00905-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00905-X)
16. Miklavc, A. *ChemPhysChem* **2001**, *2*, 552–555.
[https://doi.org/10.1002/1439-7641\(20010917\)2:8/9<552::AID-CPHC552>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1439-7641(20010917)2:8/9<552::AID-CPHC552>3.0.CO;2-5)
17. Binner, J. G. P.; Hassine, N. A.; Cross, T. E. *J. Mat. Sci.* **1995**, *30*, 5389–5393. <https://doi.org/10.1007/BF00351548>
18. Yadav, G. D.; Bisht, P. M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *236*, 54–64. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2005.04.003>
19. Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088–1094.
<https://doi.org/10.1002/anie.201204103>
20. Kuhnert, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1863–1866.
[https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020603\)41:11<1863::AID-ANIE1863>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020603)41:11<1863::AID-ANIE1863>3.0.CO;2-L)
21. Bana, P.; Greiner, I. In *Milestones in Microwave Chemistry – SpringerBriefs in Molecular Science*; Keglevich, G., Ed.; Springer: Switzerland, **2016**; Ch. 4, pp. 77–110.
22. Hayes, B. L. *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*; CEM Publishing: Matthews, NC, USA, **2002**; p. 23.
23. Yeboah, K. A.; Boyd, J. D.; Kyeremateng, K. A.; Shepherd, C. C.; Ingersoll, I. M.; Jackson, D. L., Jr.; Holland, A. W. *Reac. Kinet. Mech. Cat.* **2014**, *112*, 295–304.
<https://doi.org/10.1007/s11144-014-0733-z>
24. Rosana, M. R.; Tao, Y.; Stiegman, A. E.; Dudley, G. B. *Chem. Science* **2012**, *3*, 1240–1244.
<https://doi.org/10.1039/c2sc01003h>
25. Rosana, M. R.; Hunt, J.; Ferrari, A.; Southworth, T. A.; Tao, Y.; Stiegman, A. E.; Dudley, G. B. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7437–7450. <https://doi.org/10.1021/jo501153r>
26. Chen, P.-K.; Rosana, M. R.; Dudley, G. B.; Stiegman, A. E. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7425–7436.
<https://doi.org/10.1021/jo5011526>
27. Kiss, N. Z.; Keglevich, G. *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 2673–2690.
<https://doi.org/10.2174/1385272819666140829011741>
28. Kiss, N. Z.; Ludányi, K.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2392–2404.
<https://doi.org/10.1080/00397910802654880>
29. Keglevich, G.; Bálint, E.; Kiss, N. Z.; Jablonkai, E.; Hegedüs, L.; Grün, A.; Greiner, I. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1802–1810.
<https://doi.org/10.2174/138527211795656570>
30. Kiss, N. Z.; Böttger, É.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Heteroatom Chem.* **2013**, *24*, 283–285.
<https://doi.org/10.1002/hc.21092>
31. Keglevich, G.; Kiss, N. Z.; Mucsi, Z.; Körtvélyesi, T. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2011–2018.
<https://doi.org/10.1039/c2ob06972e>
32. Mucsi, Z.; Kiss, N. Z.; Keglevich, G. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 11948–11954. <https://doi.org/10.1039/c3ra47456a>
33. Kiss, N. Z.; Keglevich, G. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 971–974. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.01.044>
34. Keglevich, G.; Kiss, N. Z.; Drahos, L.; Körtvélyesi, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 466–469.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.11.054>
35. Keglevich, G.; Kiss, N. Z.; Körtvélyesi, T. *Heteroatom Chem.* **2013**, *24*, 91–99. <https://doi.org/10.1002/hc.21068>
36. Prieto, P.; de la Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Rodriguez, A.M. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 431–451.
<https://doi.org/10.1039/C6CS00393A>
37. Prieto, P.; de la Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Rodriguez, A.M. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2363–2364.
<https://doi.org/10.1039/C7CS90028G>
38. de la Hoz, A.; Prieto, P.; Rajzman, M.; de Cozar, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A.; Cossio, F.P. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 8169–8176.
39. Keglevich, G.; Kiss, N. Z.; Jablonkai, E.; Bálint, E.; Mucsi, Z. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **2015**, *190*, 647–654.
<https://doi.org/10.1080/10426507.2014.989430>
40. Keglevich, G.; Greiner, I.; Mucsi, Z. *Curr. Org. Chem.* **2015**, *19*, 1436–1440.
<https://doi.org/10.2174/1385272819666150528004505>
41. Keglevich, G.; Kiss, N. Z.; Mucsi, Z. *Pure Appl. Chem.* **2016**, *88*, 931–939. <https://doi.org/10.1515/pac-2016-0604>
42. Keglevich, G.; Kiss, N. Z.; Mucsi, Z. *Curr. Phys. Chem.* **2016**, *6*, 307–311.
<https://doi.org/10.2174/1877946806666161103142955>

When to apply the microwave tool in organic chemical reactions?

Microwave (MW)-assisted reactions became an integrant part of green chemistry due to the advantages, such as shorter reaction times, more selective transformations and higher yields. Moreover, the application of the MW tool may be often associated with the solvent-free accomplishment.

Beside these general benefits, there may be other advantages as well. MW irradiation may promote reactions that are reluctant on traditional heating. We have recently found that the direct esterification of phosphinic acids, which is rather reluctant and remains incomplete on thermal heating may take place on MW irradiation. It was also found that the MW-promoted thioesterifications and amidations led only to incomplete conversions.

It is also possible that MW irradiation may substitute catalysts, or catalyst systems may be simplified on MW irradiation. Thus, the phase transfer catalyst could be omitted in solid-liquid phase C-alkylations under MW conditions, and P-ligand-free Hirao reactions could be performed on MW irradiation. In these cases there was no need for directly added P-ligands, a part of the >P(O)H reagent took part in the complexation.

In order to be able to make a comparison and to explore the scope and limitations of the MW-assisted derivatizations of the phosphinic acids, three model reactions, the esterification, thioesterification and amidation of 1-hydroxy-3-methyl-3-phospholene 1-oxide were selected, and studied on the basis of their energetics calculated. We

found that the energetics of these reactions (determined by quantum chemical calculations) may bear important information on the utility of the application of the MW technique in the particular transformation. From the point of view of MW assistance, the most suitable reactions are those exhibiting a relatively high enthalpy of activation ($\Delta H^\ddagger > 100 \text{ kJ mol}^{-1}$), and that are thermoneutral ($\Delta H^0 \sim 0$). Such reaction is the direct esterification of phosphinic acids. At the same time, endothermic reactions, such as the thioesterification or amidation of phosphinic acids will remain incomplete even under MW conditions.

The potential of the MW technique lies in the fact that on irradiation, statistically occurring local overheatings appear in the bulk of the mixture, whose extent may be quite significant. Modest thermal differences may produce disproportionately large rate enhancements. Non-thermal approaches involving effects assumed under solvent-free conditions or in apolar aprotic solvents for the case of polar transition states, or explanations supposing a change in the thermodynamic parameters, or an increase in the preexponential factor should be rejected.

A mathematical approach modelling the distribution of the local overheatings by exponential functions and taking the effect of the overheatings into consideration by the Arrhenius equation was elaborated by us.

On the above basis, it is possible to judge the scope and limitations of the MW-assisted reactions.