

# Organic Synthesis Reactions Catalysed with Microwave Irradiation

Ming Liu<sup>1</sup>, Wenxiang Hu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>College of Life Sciences, Capital Normal University, Beijing

<sup>2</sup>Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing

Email: dianalm@cnu.edu.cn, huwx66@163.com

Received: Oct. 11<sup>th</sup>, 2018; accepted: Oct. 30<sup>th</sup>, 2018; published: Nov. 6<sup>th</sup>, 2018

---

## Abstract

The recent developments of application of microwave heating method in organic reactions were reviewed. They are widely used in esterification reaction, synthetic ether reaction, nucleophilic displacements reaction, saponification reaction, condensation reaction, asymmetric ring reaction, ring-opening reaction, coupling reaction, and synthetic heterocyclic compound reaction, etc.

## Keywords

Microwave Irradiation, Organic Synthesis, Microwave Synthesis

---

# 微波催化有机合成化学反应

刘 明<sup>1</sup>, 胡文祥<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>首都师范大学, 生命科学学院, 北京

<sup>2</sup>北京神剑天军医学科学院, 京东祥鹤微波化学联合实验室, 北京

Email: dianalm@cnu.edu.cn, huwx66@163.com

收稿日期: 2018年10月11日; 录用日期: 2018年10月30日; 发布日期: 2018年11月6日

---

## 摘 要

微波有机合成化学是一门颇具特色的有机化学分支, 具有反应迅速、产率高、选择性好等优点。在有机合成中已广泛用于酯化反应、合成醚反应、亲核取代反应、皂化反应、缩合反应、成环反应、开环反应、偶合反应、硝化反应、消除反应、Knoevenagel反应、重排反应、类Reformatsky反应、烷基化反应、

\*通讯作者。

文章引用: 刘明, 胡文祥. 微波催化有机合成化学反应[J]. 微波化学, 2018, 2(3): 70-78.

DOI: 10.12677/mc.2018.23011

Krapcho反应、合成杂环化合物及去保护基等。

## 关键词

微波辐射, 有机合成, 微波合成

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

微波技术应用于有机药物合成始于 20 世纪 80 年代中期, 由 Hu W.X., Gedye 和 Giguere/Majetich 等利用家用微波炉进行化学合成反应, 开创了有机微波化学先河[1]。之后随着微波技术的成熟, 逐渐运用到了各类反应中。微波由内而外的加热方式和微波对化学反应存在的“非热效应”, 都在一定程度上促进了化学反应的进行。

胡文祥等用微波催化, 仅用 5 min 就得到了产率为 60%的一种优质的漂白剂邻苯二甲酰亚胺己过氧酸, 它在消毒及卫生保健方面有许多独特的优点, 但其常规合成需在 160℃下, 加压 160 kpa, 反应 5 h。吴明书等用 DMF 作溶剂, 无催化剂, 微波辐射的条件下, 使吡啶-2 酮(1)和醛, 酮(2)发生缩合反应, 合成了 3-芳基亚甲基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮类化合物, 时间短, 收率高[2] [3]。

微波技术在聚合物的合成, 固化, 交联等各个方面都有成功的应用, 如聚氨酯的合成, 聚稀烃的交联等。微波技术用于药物合成形成微波药物合成化学, 是一门颇具特色的药物化学分支。

## 2. 微波催化有机合成反应

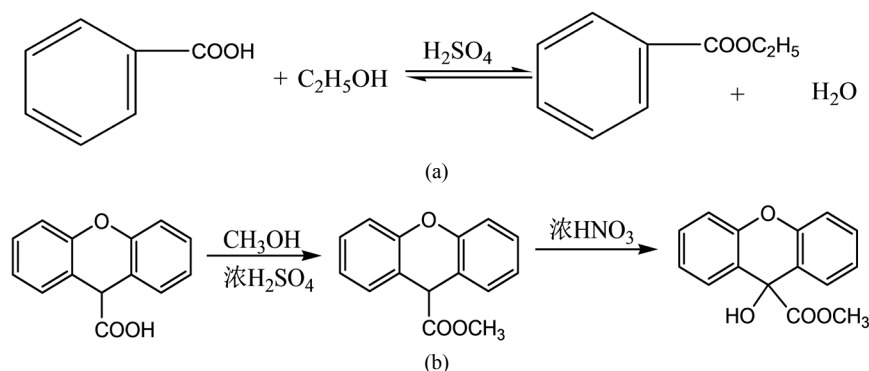
### 2.1. 酯化反应

己二酸二乙酯为无色油状液体, 是一些有机合成的重要溶剂和中间体, 广泛应用于化学工业和食品工业等。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。董迎等用微波辐射改进该反应, 微波功率 420 W, 醇:酸摩尔比为 2.0:0.5, 反应 22 min, 产品收率约为 80%。由于其微波辐射装置不够合理, 导致该反应过程中未能使用分水器等, 这对酯化反应收率有一定的影响。但是, 己二酸二乙酯制备的酯化反应用上述传统方法进行 2 h 约等于利用微波催化 22 min 的效果, 由此可见, 微波催化的方法可以大大节约反应时间和节省能源。

1) 酯化反应的微波催化。经典的酯化反应之一是羧酸与醇发生反应生成羧酸酯(见图 1(a))。此反应用常规的加热回流, 反应时间偏长, 而用微波催化反应可以大大缩短反应时间。

2) 微波催化下 9-咕吨羧酸甲酯的正交设计合成。9-咕吨羧酸甲酯是合成咕吨类抗胆碱能药物的一种重要的中间体(见图 1(b))。以 9-咕吨羧酸为原料, 在浓硫酸催化下, 一步酯化合成 9-咕吨羧酸甲酯。但是常规的酯化反应需要 18 h, 反应时间较长, 为了进一步优化实验条件, 本实验室设计了在微波作用下, 对中间产物 9-咕吨羧酸甲酯的正交设计合成, 探讨催化剂用量, 微波功率和反应时间对该酯化反应的影响, 找到了最佳实验条件。

微波催化合成 9-咕吨羧酸甲酯的正交设计实验: 取干净干燥的三口瓶 100 mL 加入 2.28 g 9-咕吨羧酸 (0.01 mol)、40 mL 无水甲醇, 室温下搅拌溶解, 搅拌下滴加浓硫酸, 放置于羊鹁微波催化合成萃取



**Figure 1.** (a) Synthesis of ethyl benzoate; (b) 9-Hydroxy-9-synthesis of xanthene carboxylate  
**图 1.** (a) 苯甲酸乙酯的合成反应; (b) 9-羟基-9-咕吨羧酸甲酯的合成

仪中, 控制微波功率和反应时间, 反应温度  $68^{\circ}\text{C}$ 。后处理方法与常规方法相同, 得到白色晶体, 熔点:  $98^{\circ}\text{C}\sim 103^{\circ}\text{C}$ 。

在采用微波催化法合成 9-咕吨羧酸甲酯中, 影响反应产率的因素很多, 主要有催化剂用量、微波功率、反应时间等。本实验根据单因素初步研究的结果, 选择了辐射时间, 微波功率和催化剂用量等 3 个因子作为考察对象, 各个因子取 3 水平, 用  $L_{27}(3^{13})$  正交表安排实验, 优选出了合成了 9-咕吨羧酸甲酯的最佳实验条件[4] [5]。

本实验室使用祥鹤微波催化合成萃取仪, 开展了微波催化有机合成反应实验研究, 包括微波催化下 9-咕吨羧酸甲酯的正交设计合成和卡芬太尼的微波催化合成反应等。微波催化反应可以大大缩短反应时间, 通过探讨催化剂用量、微波功率和时间对该酯化反应的影响, 找到了最佳合成实验条件, 同时观察到在极性反应体系中微波加快有机化学反应速度更加显著, 可提高反应最终产率。

## 2.2. 氧化反应

研究发现在用苯制备苯酚时, 羟基的获得可以以铁类似物 ( $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{HO}^- + \text{OH}^- + \text{Fe}^{3+}$ ) 作为催化剂并利用微波辐射。传统的加热法苯酚的产率只有 0.6%, 而采用微波辐射产率可提高到 13.9% (图 2)。在反应中微波为羟基的获得提供了足够的能量, 使得反应速率提高, 从而节省反应时间。

## 2.3. 缩合反应

程青芳等以香草醛为反应底物, 丙二酸为试剂, 醋酸铵为催化剂, 采用微波辐射技术, 经 Knoevenagel-Doebner 反应, 在无溶剂条件下合成了阿魏酸。其研究了酸、醛和醋酸铵用量, 微波功率和辐射时间对阿魏酸收率的影响, 得到了最优合成阿魏酸的工艺条件。在此条件下产率为 86.9%, 阿魏酸的质量分数超过 98% (图 3)。如果在微波辐射功率为 130~195 w, 微波辐射时间为 5~8 min, 以 PEG-800 或 PEG-1000 做相转移催化剂, 在冰乙酸/醋酸铵条件下, 采用 Henry 反应, 用对位取代苯甲醛和硝基乙烷快速合成  $\beta$ -甲基- $\beta$ -硝基对位取代苯乙烯, 见图 4。

## 2.4. 有机物和无机物的杂合聚合反应

有机物和无机物的杂合聚合反应可在紫外辐射和加热等多种条件的刺激下得到不同的产物。随着微波技术的发展, 微波被利用到促进有机物和无机物的杂合聚合反应中。例如溶胶反应, Clark 等报道了微波加速烷氧基硅烷(Alkoxysilane)和正硅酸乙酯(Tetraethoxysilane)的溶胶反应(图 5), 实验结果显示微波刺激可加快反应速度, 改变杂合聚合物的性质。

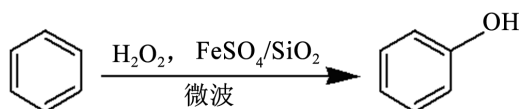


Figure 2. Benzene oxidation

图 2. 苯环的氧化

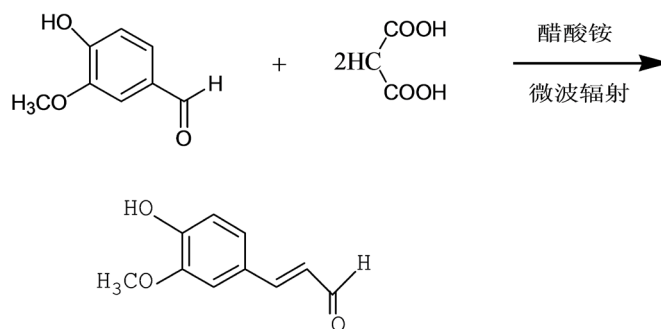


Figure 3. Condensation reaction

图 3. 缩合反应

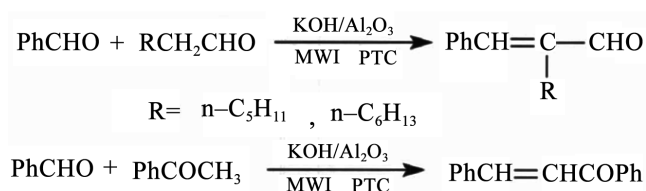


Figure 4. Henry reaction

图 4. Henry 反应

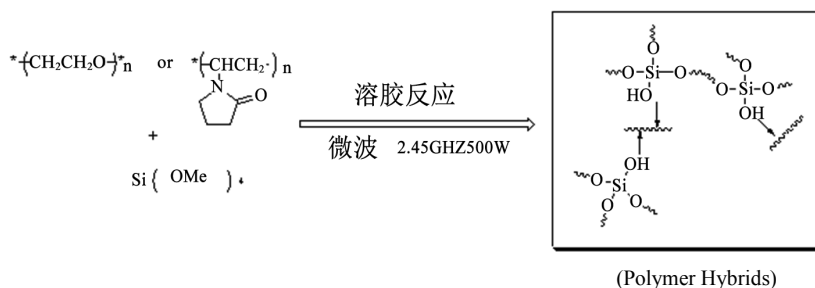


Figure 5. Sol reaction

图 5. 溶胶反应

## 2.5. 成环反应

1) 聚合物作载体的成环反应。乙内酰脲的合成类似于熟知的 Edman 降解(图 6), 环的形成是基于 N 端为游离氨基的异硫氰酸酯通过脱氨基酸后关环而成。Wen-Ben Yeh 等将微波技术应用于硫代海因(Thiohydantoin)和硫代四氢嘧啶酮(Thioxotetrahydropyrimidinones)的固相合成中, 即将液相载体聚合物(HO-PEG-OH, 微波 MW-600)溶于二氯甲烷中, 并在此溶液中加入氟保护氨基酸, 溶于 DCC/DMAP 中, 用微波辐射 14 min 即可。实验结果显示微波技术可以大大缩短反应时间, 同时作为载体的聚合物暴露在微波中也能够保持稳定。

2) Biginelli 环合。由酮、醛和氨类三个化合物进行的 Biginelli 环合反应(图 7 和图 8)。Biginelli

Functionalized Dihydropyrimidines (DHPMs)具有一定的生物特性, 尤其是可作为钙离子通道阻断剂, 而且许多先导化合物都是基于这个片段而合成的[6] [7] [8] [9]。早期报道了利用微波炉进行环合反应, 在微波的作用下, 使 DHPMs 的产率提高到 95%并且极大地缩短了反应时间。

## 2.6. 开环反应

Goverdhan 等在微波辐射条件下利用相转移催化剂实现了环酯与环醚的开环反应, 反应时间较短, 产物的纯度高(图 9)。

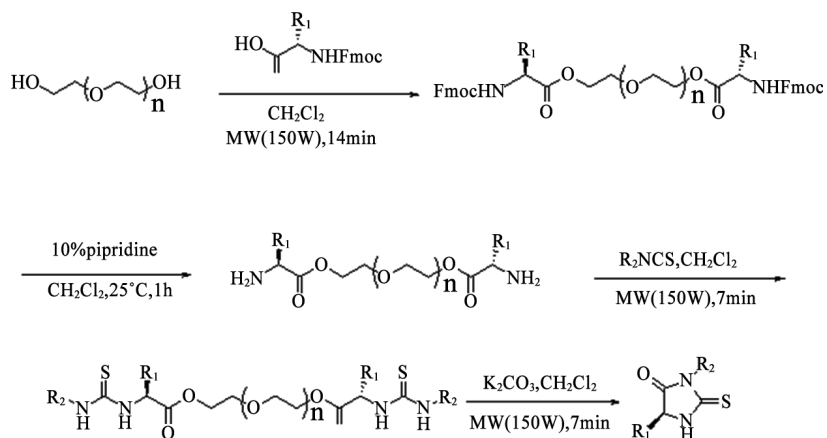


Figure 6. Edman degradation

图 6. Edman 降解

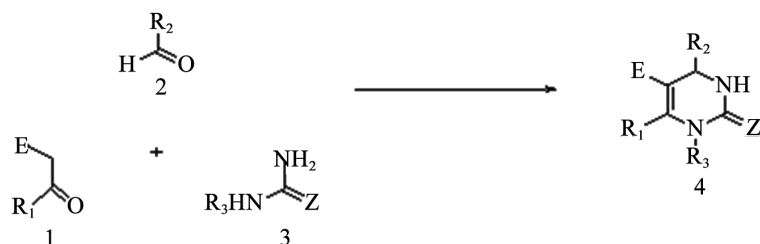


Figure 7. Biginelli cyclization

图 7. Biginelli 环合反应

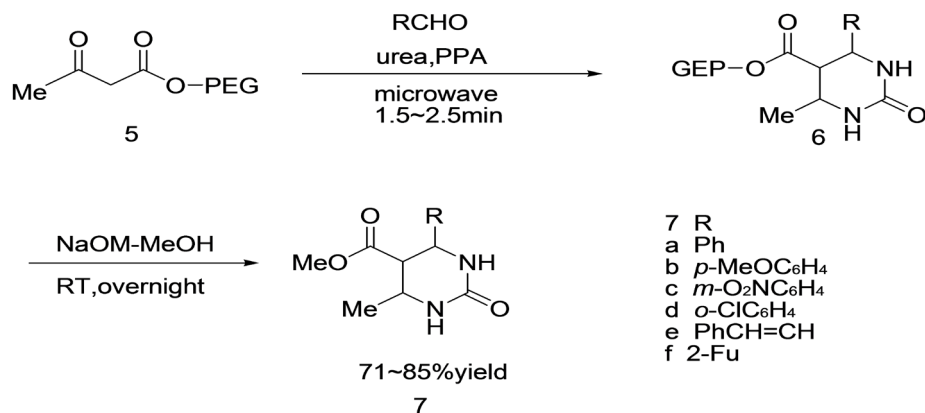
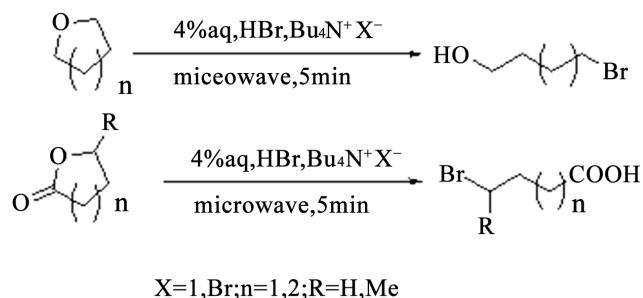


Figure 8. Biginelli cyclization

图 8. Biginelli 环合反应



**Figure 9.** Cyclic esters and cyclic ether ring-opening reaction  
**图 9.** 环酯与环醚的开环反应

## 2.7. 酰胺化反应

Doris 等利用微波在溶液中通过两步合成 N-酰基二氢嘧啶(图 10), 第一步在微波下实现酰基化, 第二步在微波作用下除去杂质, 反应时间从几小时缩短到几分钟。

Krishna 等利用微波辐射, 在水溶液中一步法即伯醇和伯胺类化合物直接酰基化(图 11), 反应时间较常规法大大减少并且产率有所提高。

## 2.8. 水解反应

魏俊发等报道了一种微波促进快速水解法, 用 95%~98% 硫酸进行对甲苯磺酰化全氮冠醚水解(图 12), 比常规加热水解所需时间缩短至原来的 1/3000~1/8000, 浓硫酸用量减少, 而且产率提高。

## 2.9. Ugi 反应

Ugi 反应是一个四组分的缩合反应(图 13), 包括氨、醛或酮、碳酸和氢氰类化合物。在固体作载体的前提下, 利用微波来促进 Ugi 反应, 四种化合物在微波刺激下 3~5 min 即可得到理想产率的产物并且具有较高的纯度。

## 2.10. 聚合物的合成反应

微波技术在化学反应中表现出了明显的优势, 它增加了化学反应的选择活性同时使化学反应达到最优化。在大分子反应中, 微波为单体和聚合物合成提供了有利条件, 并且加快了聚合物类似物的合成反应。何荣红等通过利用微波辐射技术合成了 Poly [2,2'-(m-phenylene)-5,5'-bibenzimidazole] (PBI) 和 Poly (2,5-benzimidazole) (ab-PBI) (图 14, 图 15), 我们可以发现在微波作用下有更高的产率和更短的反应时间。同时, 也显示出了微波效应可以作为加快单体和聚合物合成的一种有效方法。

## 2.11. 固相多肽合成反应

微波作用下的多肽缩合反应与传统方法相比, 其连接率和连接速率都很高, 同时多肽产物不会发生消旋, 如 Fmoc-Val-OH 与 NH<sub>2</sub>-Tyr(t-Bu)-Wang 树脂缩合反应, 微波作用下的连接率比常规方法提高了 35.0%, 而反应时间却缩短为传统方法的 1/14, 并且二肽产物 Fmoc-Val-Tyr(t-Bu)-OH 的旋光性没有发生改变。Fmoc-Val-OH 与 NH<sub>2</sub>-Tyr(t-Bu)-Wang 树脂缩合反应微波作用下的表观反应级数为 2.3, 表现活化能为 104.7 kJ/mol, 而传统方法下表观反应级数为 2.9, 表现活化能为 142.4 kJ/mol [10] [11] [12] [13] [14]。还有研究显示, 使用超声波技术进行 Boc-氨基酸得锌盐与 Merrifield 树脂成酯反应, 与不采用超声波技术辅助的合成反应相比, 合成速度明显提升。由此可见, 超声波技术不仅在固相多肽合成中有应用实现, 并且合成反应的产率较高。如下图 16 所示, 即为二肽合成过程。

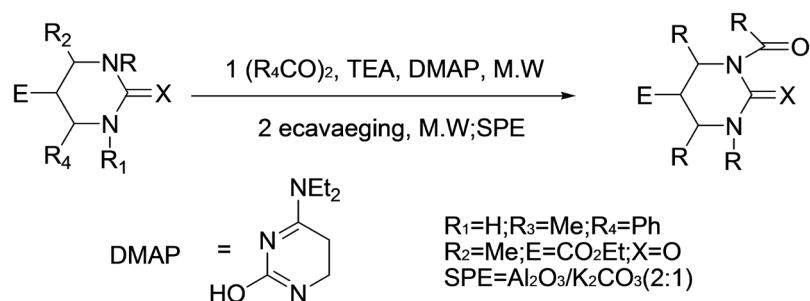
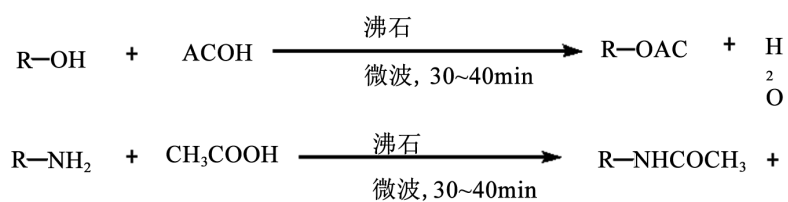
Figure 10. Synthesis of *N*-acyl dihydropyrimidine图 10. *N*-酰基二氢嘧啶的合成

Figure 11. Direct acylation of the primary alcohol and primary amine

图 11. 伯醇与伯胺的直接酰基化

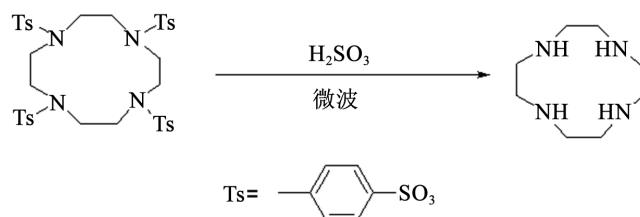


Figure 12. Hydrolysis of tosylated nitrogen crown

图 12. 对甲苯磺酰化全氮冠醚的水解

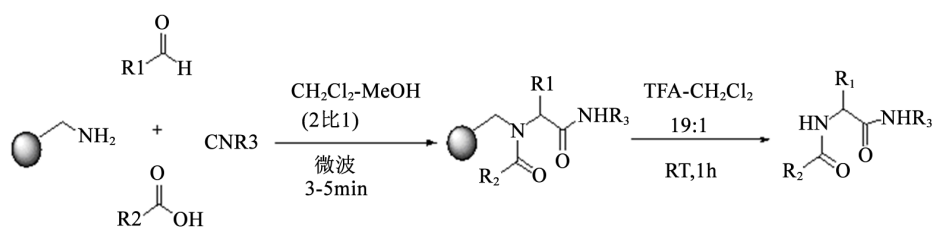


Figure 13. Ugi reaction

图 13. Ugi 反应

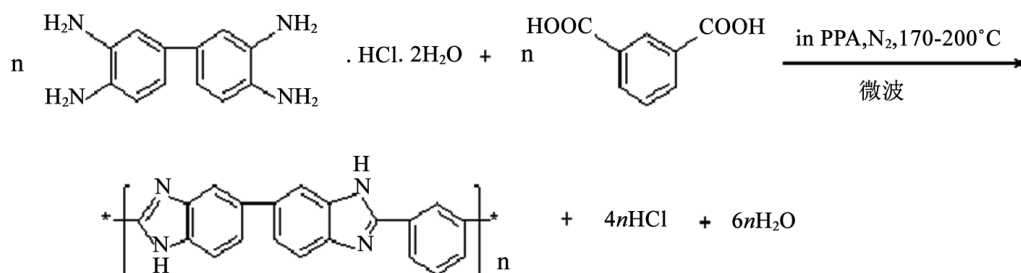


Figure 14. BI synthesis

图 14. BI 的合成

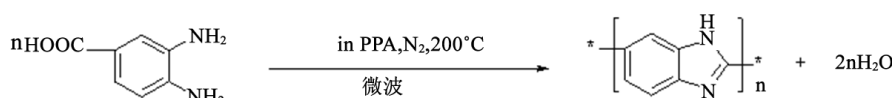


Figure 15. Ab-PBI synthesis diagram

图 15. Ab-PBI 的合成

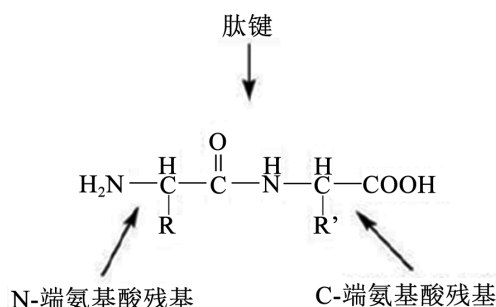


Figure 16. Synthesis process of two peptide

图 16. 二肽合成过程

### 3. 结语

微波技术在有机药物合成反应中,越来越显示出其反应迅速、完全、产率高、选择性好等优点[15]-[23],在有机合成中已广泛用于酯化反应、合成醚反应、亲核取代反应、皂化反应、缩合反应、成环反应、开环反应、偶合反应、硝化反应、消除反应、Knoevenagel 反应、重排反应、类 Reformatsky 反应、烷基化反应、Krapcho 反应、合成杂环化合物及去保护基等方面。微波合成技术近年来在纳米材料等领域应用也愈来愈广泛[24] [25] [26] [27] [28],在医药化学[29] [30] [31] [32] [33]等领域显示出了强大的生命力。

### 参考文献

- [1] 微波化学 《微波化学》创刊词——唯有微波可壮志敢教化学换新天[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 1-2. <https://doi.org/10.12677/mc.2017.11001>
- [2] 胡文祥, 刘明, 卢建勋, 孔博. 微波催化有机合成反应研究[M]//王静康, 主编. 现代化工、冶金与材料技术前沿, 中国工程院化工、冶金与材料工程学部第七届学术会议论文集(上册). 北京: 化学工业出版社, 2009: 492-496.
- [3] 胡文祥. 微波辐射有机合成反应[M]//李明, 刘永军, 王书文, 于跃芹, 主编. 有机化学实验. 北京: 科学出版社, 2010: 223-228.
- [4] 孔博, 弓亚玲, 胡文祥. 9-羟基-9-吡啶羧酸甲酯和中间体的合成[J]. 化学通报, 2009, 72(6): 569-572.
- [5] 胡文祥, 刘明, 弓亚玲. 微波催化有机药物反应机理及其应用研究[J]. 压电与声光, 2008, 30(2): 9-11.
- [6] 刘明, 胡文祥. 阿片受体分子药理学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2014.
- [7] 李峰, 张润基, 陈学迪. 微波技术在化学合成中的应用的研究进展[J]. 卫生职业教育, 2012, 30(2): 153-154.
- [8] 张茉莉. 微波辐射相转移催化在有机合成中的应用[J]. 西部皮革, 2010, 32(17): 24-28.
- [9] Liu, M. and Hu, W.X. (2013) Recent Progress of Microwave Irradiation in Synthesis and Diagnosis Treatment. *Advanced Material Research*, **616-618**, 1711-1716.
- [10] 董继东, 杨新伟, 杨丽鹏, 王乔, Yan Zhao, 胡文祥. 祥鹤电脑双控微波消解仪消解空心胶囊实验[J]. 昆明理工大学学报(自然科学版), 2012, 37: 240-243.
- [11] 王乔, 刘明, 邵华宙, 胡文祥. 微波催化有机药物合成研究进展[J]. 昆明理工大学学报(自然科学版), 2012, 37: 97-106.
- [12] 王浩宇, 胡文祥. 微波紫外光组合催化合成甲硫甲基锂[M]//何林涛, 王彦吉, 主编. 胡文祥, 孙玉波, 李文君, 副主编. 公共安全中的化学问题研究进展(第二卷). 北京: 中国人民公安大学出版社, 2011: 769-772.



- [13] 冯琳, 胡文祥. 微波与离子液体组合催化合成反恐药物中间体[M]//王彦吉, 何林涛, 主编. 公共安全中的化学问题研究进展. 北京: 中国人民公安大学出版社, 2010: 274-277.
- [14] Liu, M. and Hu, W.X. (2010) Highly Efficient Microwave-Assisted and Ultrasonic-Assisted Extraction. *Proceedings of 2010 the Second China Energy Scientist Forum*, **1**, 98-101.
- [15] 陆模文, 胡文祥, 恽榴红. 有机微波化学研究进展[J]. 有机化学, 1995, 15(6): 561-566.
- [16] 胡文祥, 胡文辉, 王建营, 丁景范, 恽榴红. 微波催化药物合成研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 1999, 9(1): 70-78.
- [17] 韩谢, 杨萱平, 邵开元, 胡文祥. 微波辐射和超声波催化有机合成实验[J]. 微波化学, 2018, 2(1): 1-6. <https://doi.org/10.12677/MC.2018.21001>
- [18] 韩谢, 邵开元, 胡文祥. 微波辐射合成 9-氧-2-溴乙基小檗碱工艺研究[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 8-14. <https://doi.org/10.12677/mc.2017.11003>
- [19] 秦宁, 闵清, 付梦蕾, 曲有乐, 邵开元, 胡文祥. 间甲基苯脲的微波超声波催化合成[J]. 微波化学, 2018, 2(2): 31-36. <https://doi.org/10.12677/MC.2018.22005>
- [20] 杨博文, 付梦蕾, 赵志刚, 曲有乐, 马密霞, 刘明. 书评: 《反恐技术方略》[J]. 微波化学, 2018, 2(1): 15-25. <https://doi.org/10.12677/MC.2018.21003>
- [21] 杨博文, 赵志刚, 邵开元, 胡文祥. 2-氯丙酸微波合成 2-氟丙酸及过渡态能垒计算[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 39-44. <https://doi.org/10.12677/mc.2017.11008>
- [22] 付梦蕾, 曲有乐, 马密霞, 韩谢. 书评: 《分析样品制备》[J]. 微波化学, 2018, 2(1): 7-14. <https://doi.org/10.12677/MC.2018.21002>
- [23] 韩谢, 邵开元, 胡文祥. 微波辐射有机药物合成研究进展[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 15-21. <https://doi.org/10.12677/mc.2017.11004>
- [24] <http://www.xianghukeji.com/show.asp?id=186>
- [25] <http://www.xianghukeji.com/show.asp?id=185>
- [26] Xu, S. and Chen, Z. (2011) Development of an Anti-Vibration Crystal Oscillator for Reducing Vibration Induced Phase Noise. *Symposium on Piezoelectricity, Acoustic Waves, and Device Applications*, Shenzhen, 9-11 December 2011, 217-220. <https://doi.org/10.1109/SPAWDA.2011.6167230>
- [27] Han, B., Wang, Y., Liu, Q. and Huang, Q. (2015) Microwave Assisted Sintering and Photoluminescence Properties of  $\text{Ba}_3\text{Si}_6\text{O}_{12}\text{N}_2:\text{Eu}^{2+}$  Green Phosphors. *Journal of Inorganic Materials*, **30**, 330-335. <https://doi.org/10.15541/jim20140495>
- [28] Ye, S., Xiao, F., Pan, Y.X., *et al.* (2010) Phosphors in Phosphor-Converted White Light-Emitting Diodes: Recent Advances in Materials, Techniques and Properties. *Materials Science and Engineering R*, **71**, 1-34. <https://doi.org/10.1016/j.mser.2010.07.001>
- [29] Sivakumar, R., Pradeepchandran, R., Jayaveera, K.N., *et al.* (2011) Benzimidazole: An Attractive Pharmacophore in Medicinal Chemistry. *International Journal of Pharmaceutical Research*, **3**, 19-31.
- [30] Coffinier, D., Kaim, L.E. and Grimaud, L. (2009) New Benzotriazole and Benzimidazole Scaffolds from Ugismiles Couplings of Isocyanides. *Organic Letters*, **11**, 995-997. <https://doi.org/10.1021/ol8029438>
- [31] Shen, X., He, H., Yang, B., Zhao, Z., Shao, K. and Hu, W. (2017) Studies on the Activities of Electrophilic Sites on Benzene Ring of 4-Substituted Anilines and Their Acyl Compounds with Multiphlicity Descriptor. *Chemical Research in Chinese University*, **33**, 773-778. <https://doi.org/10.1007/s40242-017-7112-z>
- [32] Han, X., Shao, K. and Hu, W. (2018) Synthesis of 9-Substituted Berberine Derivatives with Microwave Irradiation. *Chemical Research in Chinese University*, **34**, 571-577. <https://doi.org/10.1007/s40242-018-7425-6>
- [33] 胡文祥, 等. 反恐技术方略[M]. 北京: 化学工业出版社, 2013.

**知网检索的两种方式：**

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2576-1110，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：[mc@hanspub.org](mailto:mc@hanspub.org)