

## 重水在咪唑 *N*-烷基化相转移催化反应中的影响

刘汉明\* 袁承业

(中国科学院上海有机化学研究所, 上海)

咪唑及其衍生物在相转移催化剂(PTO)存在下和烷基卤进行 *N*-烷基化反应能得到较好的结果<sup>[1-3]</sup>, 但重水在此反应中的影响, 至今未见文献记载. 作者为进一步探讨在相转移催化剂存在下吡啶、咪唑及其衍生物 *N*-烷基化反应机制, 采用重水作为相转移反应体系的水相, 观察其对反应的影响.

### 实 验

重水(D<sub>2</sub>O)G.R. (北京化工厂), 氘含量 99.8% 原子, 与金属钠(C.P.)配制不同浓度的 NaOD+D<sub>2</sub>O 溶液. 其他有机试剂和动力学试验以及数据处理与前文<sup>[1-3]</sup>所述相同. 玻璃仪器均经干燥处理.

吡啶、咪唑及其衍生物的 p*K*<sub>a</sub> 值采用 Orion 半微量复合 pH 电极和普通玻璃电极参照文献<sup>[4]</sup>测定, 并按 Pentz<sup>[4]</sup>提出公式

$$pK_{a,\alpha} = pH - \log \frac{[Im]}{[Im^+]} + \log \gamma + \Delta pH_\alpha$$
 进行计算, 式中 pH 值为在 0.01 mol·dm<sup>-3</sup> 样品中用 0.04 mol·dm<sup>-3</sup> DCl (北京化工厂产品) 滴定至半中和点时 pH 计上读数.  $\log \frac{[Im]}{[Im^+]}$  为未离解物和离解物浓度之对数比, 在半中和点时为零.  $\gamma$  为溶液的活度系数,  $\log \gamma$  取 0.79.  $\Delta pH_\alpha = 0.8139\alpha + 0.085\alpha^2$ ,  $\alpha$  为重水浓度 ( $\alpha = \frac{D_2O}{D_2O + H_2O}$ ),  $\alpha = 0.998$  时, 代入上式, 得到  $\Delta pH_\alpha = 0.3984$ .

反应产物经 <sup>1</sup>H NMR 检测未发现氘化产物, 故可不考虑氘-氢交换反应.

### 结 果 和 讨 论

在 D<sub>2</sub>O + NaOD 存在下咪唑的相转移催化 *N*-正丁基化反应速度常数和活化能 首先测得在 H<sub>2</sub>O + NaOH 和 D<sub>2</sub>O + NaOD 存在时咪唑的相转移催化 *N*-烷基化反应的速度常数, 反应均在 55±0.1°C 和 17% NaOH 条件下进行, 并按 lg( $\alpha - x$ )-*t* 关系制图(图 1). 其中  $\alpha$  为反应物 mmol,  $x$  为反应后留下的反应物的 mmol.

由图 1 求得  $k_{D_2O} = 3.26 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ ,  $k_{H_2O} = 2.06 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ ,  $k_{D_2O}/k_{H_2O} = 1.58$ . 由此可见, 在保持水相中相同的碱浓度条件下, 采用重水为水相的反应速度常数要比在一般水中大 1.58 倍. 为观察温度对反应速度的影响, 我们测定了不同温度时的  $k_{D_2O}$  和  $k_{H_2O}$ , 并以  $-\lg k$  和  $\frac{1}{T} \times 10^{-3}$  为坐标制图(图 2), 求取它们的活化能分别为:  $E_{a,D_2O} = 84.9 \times 10^3 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}$  和  $E_{a,H_2O}$

$=76.1 \times 10^3 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}$ . 由此可见, 表观活化能  $E_{a, \text{D}_2\text{O}} > E_{a, \text{H}_2\text{O}}$ , 反应活化能虽然提高了, 但反应速度仍然增大, 这可能由于反应分子有效碰撞数增加所致.

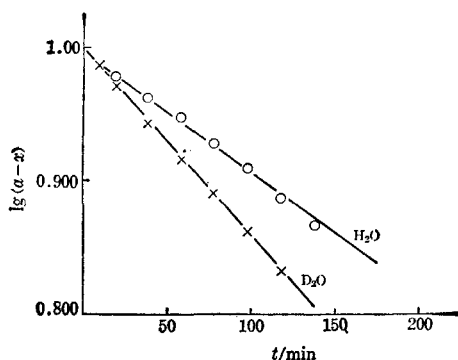


图1  $\text{D}_2\text{O}$  和  $\text{H}_2\text{O}$  对咪唑 PTCN-正丁基化反应影响

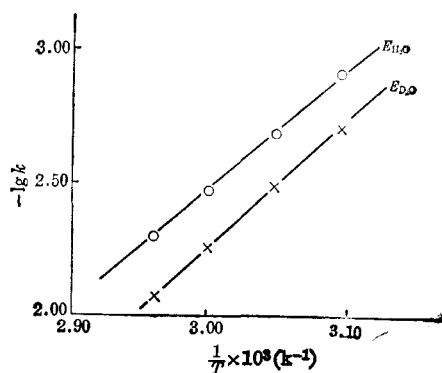


图2 咪唑在 PTCN-正丁基化反应中温度和  $k$  的关系

**重水对吡唑和咪唑衍生物的相转移催化  $N$ -正丁基化反应的影响** 基于上述结果我们又分别观察  $\text{H}_2\text{O}$  和  $\text{D}_2\text{O}$  对 PTCN-正丁基化反应的影响(表1).

表1 吡唑和咪唑及其衍生物在  $\text{D}_2\text{O}$  及  $\text{H}_2\text{O}$  中的  $N$ -正丁基化反应\*

反应物	$\text{p}K_a, \text{H}_2\text{O}$	$\text{p}K_a, \text{D}_2\text{O}$	$\Delta \text{p}K_a$	$k_{\text{H}_2\text{O}} (\text{min}^{-1})$	$k_{\text{D}_2\text{O}} (\text{min}^{-1})$	$k_{\text{D}_2\text{O}}/k_{\text{H}_2\text{O}}$
咪 唑	6.98	7.47	0.49	$1.10 \times 10^{-2}$	$1.65 \times 10^{-2}$	1.50
吡 唑	2.65	4.00	1.35	$8.50 \times 10^{-3}$	$1.62 \times 10^{-2}$	1.90
2-甲基咪唑	7.86	8.02	0.16	$2.85 \times 10^{-3}$	$2.80 \times 10^{-3}$	$\approx 1$
4-甲基咪唑	7.52	7.62	0.10	$4.80 \times 10^{-3}$	$4.75 \times 10^{-3}$	$\approx 1$

\* 水相 NaOH 浓度  $10 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ , 反应温度  $60 \pm 0.1^\circ \text{C}$ .

表1结果表明, 重水能提高咪唑和吡唑相转移催化  $N$ -正丁基化反应速度, 而对2-甲基咪唑和4-甲基咪唑则几乎没有影响, 为探讨重水引起上述结果的原因, 我们又进行了下列两方面的实验.

**相转移催化反应中水相碱浓度的影响** 调节相转移催化反应中水相碱浓度对反应的影响, 得到的结果如表2所示.

从表2所示结果可见, 在相转移催化反应中提高水相碱浓度能明显促进反应进行, 几乎呈线性关系, 其活化能也随着碱度上升而降低, 符合一般相转移催化反应规律, 即随着碱浓度上升, 盐效应加强所引起的结果, 并且盐效应对咪唑化合物进行  $N$ -烷基化反应也应类同, 参见表2所列结果, 因此重水的存在在反应中有其特殊的同位素效应.

表2 PTC 反应中水相碱浓度对咪唑  $N$ -正丁基化反应的影响

NaOH 浓度 (wt %)	42	33.3	28.6	23.1	9.1
反应速度常数 $k_{333} \times 10^{-4} (\text{min}^{-1})$	190	151	56	36	2.5
$E_a (\text{J} \cdot \text{mol}^{-1})$	40.3	44.7	49.3	76.1	89.9

**吡唑、咪唑及其衍生物在  $\text{D}_2\text{O}$  中的  $\text{p}K_a$  值** 弱酸性有机物在  $\text{D}_2\text{O}$  中显示出较高碱性的同位素效应已被证实<sup>[5,6]</sup>, Pentz 等<sup>[4]</sup>也已测定咪唑等化合物随着溶剂组成的不同  $\text{p}K_a$  变化

的规律性,我们对咪唑、2-甲基咪唑、4-甲基咪唑和吡唑等进行类似的测定,得到结果列于表1.

表1数据说明咪唑和吡唑在重水中的  $pK_a$  值均比在  $H_2O$  中大一些,而2-甲基咪唑和4-甲基咪唑的  $pK_a$  值在  $D_2O$  和  $H_2O$  中相差较少,因为吡唑和咪唑在  $D_2O$  中由于溶剂效应使得它们  $pK_a$  值增大,碱性增强,提高  $NH$  基团氮原子上的电荷密度,在相转移催化反应中由水相转移到有机相中容易与烷基卤发生亲核取代反应,表现  $k_{D_2O}/k_{H_2O}$  比值增大,而2-甲基与4-甲基咪唑和  $D_2O$  发生溶剂效应影响小,因此显示  $k_{D_2O}/k_{H_2O}$  比值近乎1,对反应速度影响不大.由此可知,  $D_2O$  在相转移催化反应中促使咪唑等化合物  $N$ -烷基化反应进行,主要是由于  $D_2O$  对化合物的同位素溶剂效应显示出来它们的  $pK_a$  值差别所引起的,而盐析效应关系不大.

### 参 考 文 献

- [1] 刘汉明 袁承业,有机化学,1983, 41, 123.
- [2] 刘汉明,伍文超,袁承业,化学学报,1983, 41, 324.
- [3] 刘汉明,袁承业,化学学报,1984, 42, 1074.
- [4] Pentz, L.; Thornton, E. R., *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 6930.
- [5] Will., A. V., "Isotopeneffekte bei Chemischen Reactionen", Geirg Threine Verlage, Stuttgart, 1983, p. 44.
- [6] Melander, L.; Saunders, W. H., Jr., "Reaction Rates of Isotopic Molecules", Wiley, New York, 1980, p. 202.

## The Effect of Heavy Water on Phase Transfer Catalytic $N$ -Alkylation of Imidazole and Its Derivatives

Liu Han-Ming\* Yuan Cheng-Ye

(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Academia Sinica, Shanghai)

### Abstract

This paper describes the effect of heavy water on  $N$ -alkylation of imidazole and its derivatives under phase transfer catalytic condition. It is demonstrated that heavy water shows significant solvent isotope effect, associated with the increase of basicity of imidazole and pyrazole. The reaction rate of  $N$ - $n$ -butylation in PTC in  $H_2O$  and  $D_2O$  were determined. The reaction rate of  $N$ - $n$ -butylation of imidazole is  $k_{H_2O}=1.31 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$  and  $k_{D_2O}=2.06 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ , its ratio of  $k_{D_2O}/k_{H_2O}$  is 1.58 at  $50^\circ\text{C}$ , and their activation energies are  $E_{a,H_2O}=76.1 \times 10^3 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}$  and  $E_{a,D_2O}=84.9 \times 10^3 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}$  respectively. Their isotope effects were also discussed.