

А. П. ОСИПОВ, К. МАРТИНЕК, А. К. ЯЦИМИРСКИЙ,
член-корреспондент АН СССР И. В. БЕРЕЗИН

СПЕЦИФИЧНОСТЬ МИЦЕЛЛЯРНОГО КАТАЛИЗА В РЕАКЦИЯХ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ ПРИ КАРБОНИЛЬНОМ АТОМЕ УГЛЕРОДА (АЦИЛИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА)

Основные причины, которые обуславливают влияние мицелл поверхностно-активных веществ на кинетику органических реакций — это концентрирование реагентов в мицеллярной «фазе», сдвиг pK_a реагентов, а также эффекты микросреды (¹⁻³). Значительный интерес представляет явление специфичности мицеллярного катализа, которое обусловлено, как правило, тем, что место локализации и ориентация молекулы реагента в мицелле зависят от его структуры, а также от природы п.а.в. (см. например, (^{1, 2, 4})).

В настоящей работе показано, что незначительные изменения в строении реагентов (которые практически не сказываются на протекании реакции в водной фазе) могут привести к огромным различиям в скорости реакции в присутствии мицелл (более чем в 10^5 раз). Нами было изучено влияние катионных мицелл бромистого дегилтриметиламмония (БЦТА), а также анионных мицелл додецилсульфата натрия (ДСН) на хорошо известную (^{5, 6}) реакцию ацилирования производных имидазола *n*-нитрофениловым эфиром гептановой кислоты (НФГ).

Скорость реакции ацилирования измеряли спектрофотометрически (λ 400 мк; 30°; 1 об. % диметилсульфоксида; 0,02 *M* боратный буфер). Безимидазол (БИ) фирмы «Союзхимреактив» марки ч. два раза перекристаллизовывали из спирта. *N*-замещенные имидазолы * и *N*-метилбензиимидазол (МБИ) были синтезированы согласно методикам (⁷⁻⁹) и очищены путем перегонки в вакууме не менее 6 раз. α -*N*-бензоил-*L*-гистидин (БГ) фирмы «Реагал» использовался без дальнейшей очистки. Характеристика ДСН, БЦТА и НФГ дана в работах (^{2, 3}).

Наиболее существенный результат наших исследований заключается в том, что обнаружена высокая специфичность мицеллярного катализа в отношении БИ по сравнению с МБИ. Рис. 1 иллюстрирует поразительное различие в мицеллярных эффектах, наблюдаемых в реакциях ацилирования БИ и МБИ *n*-нитрофенилгептаноатом. Метилирование БИ по азоту практически не влияет на величину константы скорости реакции в водной среде (при рН 7,8 имеем 0,37 и 0,35 л·моль⁻¹·мин⁻¹ для БИ и МБИ соответственно). Однако в присутствии катионного п.а.в. скорость реакции с участием БИ увеличивается в ~80 000 раз (кривая *a*), в то время как аналогичная реакция с МБИ тормозится в два раза (кривая *в*). Интересно отметить, что мицеллярный катализ обнаруживает аналогичную специфичность и по отношению к другим имидазольным производным. Так, кажущаяся константа скорости ацилирования *n*-нитрофенилгептаноатом ряда *N*-замещенных имидазолов лишь весьма слабо изменяется при добавлении п.а.в. (см. рис. 2, кривые *б-г*). В противоположность этому, ускорение реакции НФГ с БГ (содержащим *N*-незамещенное имидазольное ядро) в присутствии катионного п.а.в. (БЦТА) достигает величины 800 раз.

* *N*-фенилимидазол нам был любезно предоставлен В. А. Дадали, которому авторы приносят благодарность.

Обнаруженное нами явление специфичности мицеллярного катализа в реакциях ацилирования БИ и МБИ вряд ли может найти объяснение, если полагать, что тот и другой бензимидазольный реагент ацилируются в нейтральной форме. Это становится очевидным при рассмотрении данного вопроса в рамках предложенной нами ранее кинетической теории мицеллярного катализа (¹⁻³, ¹⁰). Из теории следует, что максимальное ус-

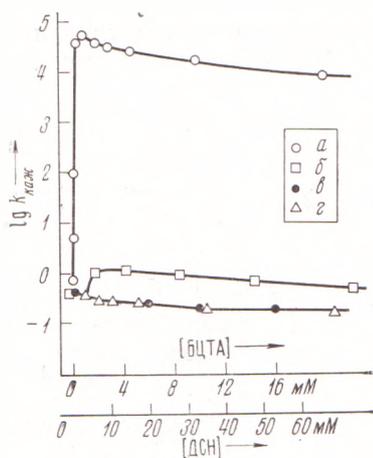


Рис. 1

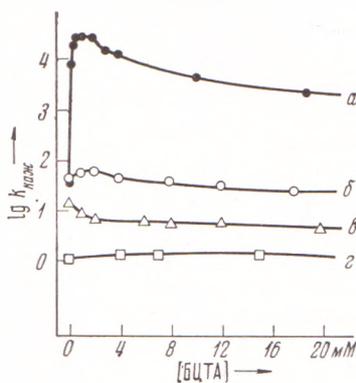


Рис. 2

Рис. 1. Зависимость кажущейся константы скорости реакции ацилирования бензимидазола или *N*-метилбензимидазола *n*-нитрофенилгептаноатом от концентрации п.в.: *a*, *б* — реакция бензимидазола в присутствии БЦТА и ДСН соответственно; *в*, *г* — реакция *N*-метилбензимидазола в присутствии БЦТА и ДСН соответственно. Условия опыта: pH 8 (для реакции бензимидазола в присутствии БЦТА pH 8,8); начальные концентрации эфира $5 \cdot 10^{-6}$ – $4 \cdot 10^{-5}$, бензимидазолов $5 \cdot 10^{-5}$ – $5 \cdot 10^{-2}$ мол/л

Рис. 2. Зависимость кажущейся константы скорости реакции ацилирования производных имидазола *n*-нитрофенилгептаноатом от концентрации БЦТА. *a* — α -*N*-бензоил-*L*-гистидин, *б* — *N*-гептилимидазол, *в* — *N*-бензилимидазол, *г* — *N*-фенилимидазол. Условия опыта: pH 8,5 (для реакции α -*N*-бензоил-*L*-гистидина pH 9,5); начальные концентрации эфира $4 \cdot 10^{-5}$, имидазолов $3 \cdot 10^{-4}$ – $5 \cdot 10^{-2}$ мол/л

корение бимолекулярной реакции $A + B \xrightarrow{k_{\text{наж}}} \text{продукты}$, наблюдаемое в присутствии мицелл п.в., определяется выражением:

$$\left(\frac{k_{\text{наж}}}{k_{\text{в}}} \right)_{\text{max}} = \frac{k_{\text{м}}}{k_{\text{в}}} \frac{K_{\text{A}} K_{\text{B}}}{V (\sqrt{K_{\text{A}}} + \sqrt{K_{\text{B}}})^2}, \quad (1)$$

где $k_{\text{м}}$ и $k_{\text{в}}$ — истинные константы скорости реакции в мицеллярной и водной фазах, K_{A} и K_{B} — константы связывания реагентов с мицеллами, V — мольный объем п.в. (см. (¹⁰)). Можно считать, во-первых, что реакционная способность того и другого бензимидазольного реагента изменяется при переносе их из воды в гидрофобную мицеллярную «фазу» примерно в одинаковой степени. Это означает, что множитель $k_{\text{м}}/k_{\text{в}}$ в правой части уравнения (1) должен принять для обеих реакций одно и то же значение. С этим согласуется, в частности, тот факт, что изменение концентрации органического компонента в водно-спиртовой смеси оказывает одинаковое влияние на обе реакции (см. рис. 3). Во-вторых, есть все основания полагать, что вклад, который в ускорение реакции вносит концентрирование реагентов в мицеллярной «фазе» (см. второй множитель в правой части уравнения (1)), также примерно одинаков для обеих имидазольных производных. Это предположение было нами доказано в специальном, независимом от кинетики опыте. Так, из зависимости разностных у.-ф. спектров реагентов от концентрации п.в. (¹¹) следует, что константы связывания с мицеллами БИ или, соответственно, МБИ практически не различаются между собой и равны примерно $33 \text{ мол}^{-1} \text{ л}$.

На основании этих результатов следует заключить, что обнаруженная нами специфичность мицеллярного катализа в реакции ацилирования БИ и МБИ обусловлена, по всей вероятности, тем, что БИ (в отличие от МБИ) способен образовывать в результате диссоциации анионную форму. Как известно⁽⁶⁾, имидазольный анион по реакционной способности в реакции с *n*-нитрофениловыми эфирами карбоновых кислот на несколько порядков преобладает над нейтральной формой. В этом свете нам представляется наиболее вероятным следующий механизм мицеллярного катализа в изученной системе. При связывании БИ на катионной мицелле про-

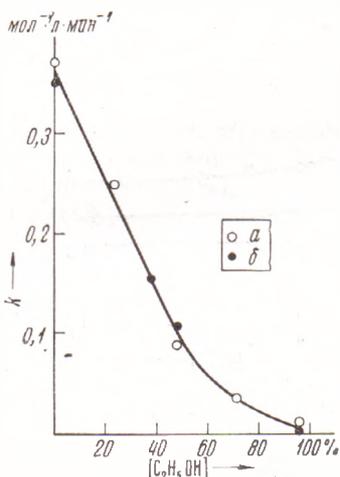


Рис. 3

Рис. 3. Влияние среды на константу скорости реакции ацилирования бензимидазола (а) и N-метилбензимидазола (б) *n*-нитрофенилгептаноатом в смеси 0,02 М боратный буфер (рН 8,0) — C_2H_5OH . Начальные концентрации эфира $4 \cdot 10^{-5}$, бензимидазолов $4 \cdot 10^{-4}$ — $5 \cdot 10^{-2}$ мол/л

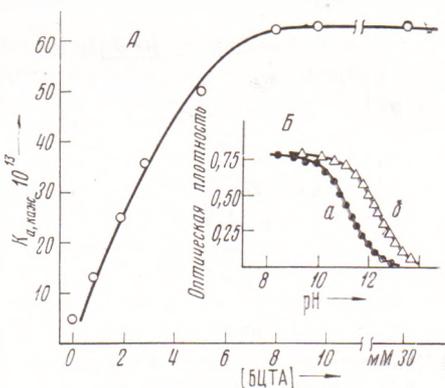


Рис. 4

Рис. 4. Зависимость кажущегося значения K_a бензимидазола от концентрации БЦТА (А) и спектрофотометрическое определение кажущегося значения pK_a бензимидазола (Б): а — в присутствии $8 \cdot 10^{-3}$ М БЦТА, б — в отсутствие п.в. Условия опыта: концентрация бензимидазола $\approx 10^{-4}$ мол/л, λ 283 мμ

исходит преимущественное концентрирование в мицеллярной «фазе» более реакционной анионной формы, что фактически приводит к сдвигу кажущегося значения pK_a реагента и, следовательно, к ускорению реакции.

С таким представлением о механизме мицеллярного катализа согласуется тот факт, что замена катионной мицеллы (БЦТА) на анионную (ДСН), которая, очевидно, должна отталкивать анион реагента, значительно уменьшает величину ускорения, наблюдаемого в случае БИ (ср. кривые а и б на рис. 1). В противоположность этому, смена заряда мицеллы практически не оказывает влияния на скорость реакции между заведомо незаряженными реагентами, а именно в процессе с участием МБИ (рис. 1, в и г).

Дополнительное подтверждение представленной концепции об участии в реакции ацилирования аниона БИ дает исследование влияния противоионов. Нами было найдено, что реакция НФГ с БИ сильно тормозится (в ~ 10 — 100 раз) при добавлении солей NaF, KCl и KNO_3 в концентрации 0,12 мол/л. По эффективности действия противоионы можно расположить в следующей последовательности: $F^- < Cl^- < NO_3^-$. Аналогичный порядок расположения анионов по величине ингибирующего действия характерен для ионных реакций, протекающих в присутствии ионогенных п.в.⁽¹²⁾. Для сравнения интересно отметить, что в изученных нами реакциях между незаряженными реагентами, а именно, в реакциях ацилирования

n-нитрофенилгептаоатом *N*-замещенных имидазолов и МБИ, а также в реакции БИ в присутствии анионного п.а.в. ДСН влияния солей не наблюдается. Это согласуется с литературными данными для других реакций, где также было обнаружено, что эффективность мицеллярного катализа в реакциях между незаряженными молекулами не меняется при добавлении солей (¹³).

Максимальный мицеллярный эффект в реакции с диссоциируемым реагентом типа: $A \rightleftharpoons A^- + H^+$, $A^- + B \xrightarrow{k_{\text{как}}} \text{продукты}$, теоретически можно представить (²) в виде

$$\left(\frac{k_{\text{как}}}{k_{\text{в}}} \right)_{\text{max}} = \frac{k_{\text{м}}}{k_{\text{в}}} \frac{K_A K_B}{V(\sqrt{K_A} + \sqrt{K_B})^2} \frac{K_{A^-}}{K_A} \quad (2)$$

Вклад, который вносит в ускорение реакции сдвиг rK_a , отражен третьим множителем в правой части уравнения (2), равным отношению констант связывания с мицеллой анионной и нейтральной формы реагента (в случае катионной мицеллы, очевидно, имеем $K_{A^-} > K_A$). Максимальная величина кажущегося сдвига rK_a БИ в присутствии мицелл БЦТА, определенная нами методом спектрофотометрического титрования (см. рис. 4), равна лишь 1,1. Следовательно, столь большое различие в скоростях реакций с участием БИ или соответственно МБИ (5 порядков, см. рис. 1) должно найти дополнительный источник объяснения. Представляется разумным искать его в эффекте микросреды, в которой протекает «мицеллярная» реакция. Так, анионная форма БИ, будучи сорбирована мицеллой, явно находится на ее поверхности, где она и реагирует. Поэтому можно предполагать, что в случае реакции с участием аниона БИ имеем $k_{\text{м}} \approx k_{\text{в}}$. Другое дело в случае незаряженного МБИ, который при сорбции на мицелле может втягиваться несколько внутрь ее, в среду с пониженной диэлектрической проницаемостью. Как нами показано (см. рис. 3), это должно сильно тормозить реакцию ацилирования и поэтому следует ожидать, что в данном случае $k_{\text{м}}/k_{\text{в}} \ll 1$. Таким образом, в реакции с МБИ неблагоприятный эффект микросреды может полностью компенсировать способствующий реакции эффект концентрирования реагентов (рис. 1, в, г).

Разумеется, для подтверждения предложенного механизма еще потребуются детальные исследования; тем не менее, обнаруженная субстратная специфичность мицеллярного катализа представляет самостоятельный интерес. В связи с этим подчеркнем, что наблюдаемый масштаб специфичности (более 5 порядков при небольших изменениях в строении реагентов) достигает величин, характерных для биологического (ферментативного) катализа (⁵, ¹⁴).

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова

Поступило
22 X 1973

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ И. В. Березин, К. Мартинек, А. К. Яцимирский, Усп. хим., т. 42, 1729 (1973).
- ² А. К. Yatsimirski, K. Martinek, I. V. Berezin, Tetrahedron, v. 27, 2855 (1971).
- ³ K. Martinek, A. K. Yatsimirski et al., Tetrahedron, v. 29, 963 (1973). ⁴ Е. Фендлер, Дж. Фендлер, в сборн. Методы и достижения в физико-органической химии, М., 1973.
- ⁵ В. Дженкс, Катализ в химии и энзимологии, М., 1972. ⁶ Т. Брюс, С. Бенкович, Механизмы биоорганических реакций, М., 1970. ⁷ Т. Ф. Данкова, Е. И. Генкин, Н. А. Преображенский, ЖОХ, т. 15, 189 (1945). ⁸ M. Haring, Helv. chim. acta, v. 42, 1845 (1959). ⁹ O. Wallach, Ber., B.16, 539 (1883). ¹⁰ А. К. Яцимирский, К. Мартинек, И. В. Березин, ДАН, т. 194, 840 (1970). ¹¹ S. J. Rehfeld, J. Phys. Chem., v. 74, 117 (1970). ¹² J. Albrizzio, J. Archilla et al., J. Org. Chem., v. 37, 871 (1972). ¹³ С. А. Bunton, L. Robinson, J. Am. Chem. Soc., v. 92, 356 (1970). ¹⁴ И. В. Березин, К. Мартинек, Журн. Всесоюз. хим. общ. им. Д. И. Менделеева, т. 16, 411 (1971).