

功能化离子液体 [bmim]OTs 催化乙酰化反应

刘 路, 刘 晔, 蔡月琴

(华东师范大学化学系上海市绿色化学与化工过程绿色化重点实验室, 上海 200062)

摘要: 以离子液体 1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐([bmim]BF₄)为溶剂, 对甲苯磺酸根(OTs⁻)为阴离子的功能化离子液体 [bmim]OTs 为催化剂进行苯甲醇的乙酰化反应. 结果表明, 该体系循环使用 10 次后仍能保持良好的催化活性和稳定性, 并对各种(伯、仲、叔)醇类、酚类和胺类化合物的乙酰化反应表现出良好的普适性. 核磁共振波谱(¹³C NMR)分析结果表明, 具有亲核性的 [bmim]OTs 和酰化试剂乙酸酐(Ac₂O)形成的活性中间体 AcOTs, 是催化反应的活性物种.

关键词: 乙酰化反应; 功能化; 离子液体; 醇; 酚; 胺

中图分类号: O643 文献标识码: A

Acetylation Catalyzed by Functionalized Ionic Liquid [bmim]OTs

LIU Lu, LIU Ye*, CAI Yueqin

(Shanghai Key Laboratory of Green Chemistry and Chemical Processes, Department of Chemistry, East China Normal University, Shanghai 200062, China)

Abstract: The functionalized ionic liquid of 1-butyl-3-methylimidazolium toluene-*p*-sulfonate ([bmim]OTs) dissolved in 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate ([bmim]BF₄) can efficiently catalyze the acetylation of benzyl alcohol under neutral reaction conditions. It shows high activity and stability even after recycling use ten times. A multicomponent ionic liquid system, [bmim]OTs/[bmim]BF₄, exhibits good universality to various substrates such as alcohols (primary, secondary, and tertiary), phenols, and amines. The formed intermediate of AcOTs derived from the reaction between [bmim]OTs and acetic anhydride (Ac₂O) is the catalytically active species with the supportive information from ¹³C NMR analysis.

Key words: acetylation; functionalization; ionic liquid; alcohol; phenol; amine

乙酰化反应是有机合成中最常见的反应之一^[1]. 乙酰化反应常采用醇和酸酐在酸或碱催化作用下进行, 其中吡啶、4-二甲氨基吡啶(DMAP)和 4-吡咯吡啶(PPY)等都是性能优良的碱性催化剂^[2]. 此外, 质子酸(如对甲苯磺酸等)和 Lewis 酸(如 ZnCl₂, CoCl₂, TiCl₄/AgClO₄ 和 2,4,6-三甲基苯磺酰氯(TMSCl)等)^{3,4]}能有效催化不含酸敏感基团的醇类底物与酸酐的酰基化反应. 研究表明, 一些特殊的 Lewis 酸包括 Cu(OTf)₂^[5], Sc(OTf)₃^[6,7], Yb(OTf)₃^[8], In(OTf)₃^[9], Bi-

(OTf)₃^[10], Ce(OTf)₃^[11]和 Gd(OTf)₃^[12]等多种金属三氟甲磺酸盐也是乙酰化反应的高效催化剂, 并在一定程度上可以循环使用. 但三氟甲磺酸盐价格昂贵, 多数对水不稳定, 存在金属污染问题, 且有毒有害^[8,12]. 随着人们对环境的日益关注, 室温离子液体因其不挥发, 具有可循环使用和可灵活修饰等优点而在有机反应和催化过程中得到广泛的应用^[13~16]. Deng 等^[17]报道了室温离子液体 1-丁基吡啶铝酸盐([bpy]AlCl₄)作为催化剂和溶剂催化醇和乙酸的酰化反应. Alletti 等^[12]报道了室温离子

收稿日期: 2007-09-09. 第一作者: 刘 路, 男, 1980 年生, 博士研究生.

联系人: 刘 晔. Tel: (021) 62232078; E-mail: yliu@chem.ecnu.edu.cn.

基金来源: 国家自然科学基金(20673039, 20533010, 20590366); 上海市科委重点基础研究项目(06JC14023); 复旦大学“上海市分子催化和功能材料重点实验室”开放课题(2005KF03).

液体中金属三氟甲磺酸钆催化的乙酰化反应,虽然该催化剂具有高效、底物普适性好和对水稳定的特点,但是循环使用过程中催化活性仍明显下降。

作为金属三氟甲磺酸盐催化剂,其催化本质在于三氟甲磺酸根(OTf^-)的强亲核性和易离去性。受 OTf^- 的启示,本文研究了对甲苯磺酸根(OTs^-)为阴离子的离子液体 1-丁基-3-甲基咪唑对甲苯磺酸盐($[\text{bmim}][\text{OTs}]$)^[18]为催化剂的乙酰化反应。该催化剂具有便宜易得、无(重)金属污染以及对水和空气稳定的特点。实验考察了其乙酰化反应的活性、稳定性和普适性,探讨了 $[\text{bmim}][\text{OTs}]$ 催化乙酰化反应的机理^[19]。

1 实验部分

1.1 离子液体 $[\text{bmim}][\text{OTs}]$ 的合成

参照文献[18]合成离子液体 $[\text{bmim}][\text{OTs}]$ 。在 100 ml 去离子水中依次加入 17.5 g (0.1 mol) 1-丁基-3-甲基咪唑氯盐($[\text{bmim}][\text{Cl}]$, 合成参见文献[20]), 4.8 g (0.12 mol) 氢氧化钠和 19.0 g (0.10 mol) 对甲苯磺酸一水合物($\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$), 室温搅拌 2 h, 得到浅黄色溶液。减压蒸馏后, 加入约 100 ml 二氯甲烷溶解, 得到浅黄色溶液(混有白色不溶物), 加入活性炭脱色, 搅拌回流 2 h, 过滤, 所得滤液经旋转蒸发除去溶剂, 并在加热条件下真空干燥, 得黄色固体 29.3 g, 收率 94.6% ($m_p = 67^\circ\text{C}$)。

电喷雾质谱(ESI-MS, Agilent 1100 LC/MSD-VL)测得: m^+ / z 171 ($[\text{bmim}]^+$), m^- / z 139 (OTs^-)。¹H NMR (Bruker Avance 500, D_2O): δ_{H} 0.8 (m, 3H, CH_3), 1.3 (m, 2H, $\text{N}^+ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.8 (m, 2H, $\text{N}^+ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.4 (s, 3H, Ar- CH_3), 3.8 (s, 3H, N- CH_3), 4.1 (m, 2H, $\text{N}^+ \text{CH}_2$), 7.3 和 7.6 (d, $2 \times 2\text{H}$, $J = 8 \text{ Hz}$, Ar), 7.4 (s, 2H, NCHCHN⁺), 8.6 (s, 1H, NCHN⁺)。红外光谱(Nicolet NEXUS 670, cm^{-1} , KBr 压片): ν_{max} 3149 (m), 3100 (m), 2960 (m), 2872 (m), 1645 (m), 1570 (m), 1461 (m), 1380 (m), 1192 (s), 1037 (s)。热重/差热同步分析仪(TGA/SD-TA851e, TG/DTA)测定分解温度为 370°C 。

1.2 离子液体 $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$ 的合成

1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐($[\text{bmim}][\text{BF}_4]$)的合成参见文献[20]。在 300 ml 丙酮中加入 87.3 g (0.5 mol) $[\text{bmim}][\text{Cl}]$ 和 66.0 g (0.6 mol) 四氟硼酸

钠(NaBF_4), 室温搅拌 48 h, 过滤, 蒸干溶剂, 用 250 ml 二氯甲烷溶解所得固体, 过滤, 滤液除去溶剂后真空干燥, 得到无色粘稠液体 104.4 g, 收率 92.4%。

1.3 乙酰化反应

向 1 ml 离子液体 $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$ 中加入一定量 $[\text{bmim}][\text{OTs}]$, 再加入乙酸酐(Ac_2O , 0.02 mol, 2.04 g) 和苯甲醇(PhCH_2OH , 0.01 mol, 1.08 g) 或其它底物, 得到均匀的浅黄色溶液, 在平行反应器(Argonaut Advantage Series 2410)中反应。反应进程通过薄层色谱板(TLC, 青岛海洋化工厂)监测。反应结束后, 将反应液快速冷却至室温, 用环己烷萃取有机底物和产物(8 ml \times 3), 合并萃取液后用气相色谱仪(Shimadzu GC-14B, 石英毛细管色谱柱 HP-1)分析确定底物转化率(正十二烷为内标)和产物选择性(归一化法), 计算得到产物的收率。用气相色谱质谱联用仪(Agilent 6890 Series, MS/Agilent 5973 Network)鉴定产物的结构。

萃取完全后, 剩余的离子液体于 60°C 真空干燥后, 直接加入苯甲醇和乙酸酐各 0.01 mol, 进行下一次循环使用。因为在新鲜的反应体系中加入 0.02 mol 的乙酸酐, 所以在后续循环时只需要再补加入 0.01 mol 的乙酸酐即可。

2 结果与讨论

2.1 离子液体催化剂体系与传统催化体系的对比

我们以苯甲醇为模板底物, 分别考察了 $[\text{bmim}][\text{OTs}]$ 催化剂和常规有机碱催化剂(吡啶和 DMAP)在离子液体溶剂和有机溶剂中的乙酰化反应。对比实验结果见表 1。可以看出, 在有催化剂作用的情况下(实验 2~19), 乙酰化反应速率显著加快。其中, $[\text{bmim}][\text{OTs}][\text{bmim}][\text{BF}_4]$ 组成的复合多元离子液体体系表现出良好的催化活性(实验 10~13), 且增加 $[\text{bmim}][\text{OTs}]$ 用量可以进一步加快反应速率; $[\text{bmim}][\text{OTs}][\text{bmim}][\text{PF}_6]$ (1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐)组成的体系由于二者互溶性较差(实验 5, 6), 受传质因素的限制, 反应速率相对较低。不同溶剂的对比实验(实验 7~10)表明, $[\text{bmim}][\text{OTs}]$ 在离子液体 $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$ 中的催化活性明显优于在有机溶剂中, 这表明 $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$ 不仅起到溶剂的作用, 还具有协同催化效应。这种协同催化作用可能与离子液体体系 $[\text{bmim}][\text{OTs}][\text{bmim}][\text{BF}_4]$ 中普遍存在的氢键相互作用和电荷效应有关^[21]。

与传统催化剂吡啶和 DMAP (吡啶和 DMAP 是典型的催化活性良好的乙酰化催化剂之一^[2]) 相比, [bmim]OTs-[bmim]BF₄ 体系的催化活性超过吡啶(实验 14), 与 DMAP 相当(实验 15)。

表 1 [bmim]OTs 和传统催化剂催化对苯甲醇乙酰化反应的性能比较

Table 1 Comparison of the catalytic performance between [bmim]OTs and organic amines in [bmim]BF₄ and organic solvents for acetylation of benzyl alcohol (PhCH₂OH)

Entry	Catalyst	Solvent	Time (min)	Yield ^a (%)
1	—	—	720	96
2	1% [bmim]OTs	—	40	95
3	1% [bmim]OTs	1,4-dioxane	60	98
4	1% [bmim]OTs	CH ₃ CN	90	96
5	1% [bmim]OTs	[bmim]PF ₆	180	94
6	1% [bmim]OTs	[bmim]PF ₆	30	81
7	1% [bmim]OTs	—	30	93
8	1% [bmim]OTs	1,4-dioxane	30	91
9	1% [bmim]OTs	CH ₃ CN	30	88
10	1% [bmim]OTs	[bmim]BF ₄	30	97
11	2% [bmim]OTs	[bmim]BF ₄	20	98
12	5% [bmim]OTs	[bmim]BF ₄	10	99
13	10% [bmim]OTs	[bmim]BF ₄	5	99
14	10% pyridine	1,4-dioxane	10	98
15	10% DMAP	1,4-dioxane	5	97
16	10% NaOTs	1,4-dioxane	20	97
17	10% NaOTs	[bmim]BF ₄	10	98
18	10% NaOTs	1,4-dioxane	5	87
19	10% NaOTs	[bmim]BF ₄	5	91

Reaction conditions: PhCH₂OH 0.01 mol, acetic anhydride (Ac₂O) 0.02 mol, solvent 1 ml, reaction temperature 50 °C. The reaction time was determined by the disappearance of PhCH₂OH spot on the thin layer chromatography plate.

^a GC yield of acetoxy-methyl-benzene (PhCH₂OAc).

bmim: 1-butyl-3-methylimidazolium; OTs: toluene-*p*-sulfonate; DMAP: 4-(dimethylamino)pyridine.

另外, 对于含有 OTs⁻ 阴离子的乙酰化催化剂, 其核心催化部位是具有强亲核性的 OTs⁻, 但我们观察到阳离子的性质也会极大地影响乙酰化反应的催化活性. 与典型的金属盐对甲苯磺酸钠 (NaOTs, 实验 16~19) 相比, 非金属的功能离子液体 [bmim]OTs 催化剂(实验 13)的活性优于 NaOTs 金属盐催化剂. 这可能是由于阳离子 [bmim]⁺ 的咪唑环上仍具有一定的酸性, 该酸性源于咪唑 2-C 上的质子^[22] (酸催化剂也可以有效催化乙酰化反应), 与阴离子 OTs⁻ 产生了叠加的催化效应. 此外, NaOTs 金属盐在有机溶剂 1,4-二氧六环和离子液体 [bmim]BF₄ 中的溶解性较差, 导致酰化反应速率下降.

2.2 [bmim]OTs-[bmim]BF₄ 离子液体体系的循环使用与底物普适性考察

与传统吡啶或 DMAP 催化体系相比, 虽然 [bmim]OTs-[bmim]BF₄ 离子液体体系具有与其相当的催化活性, 但催化剂与产物的分离和循环使用情况截然不同. 吡啶或 DMAP 催化剂很难与有机底物和产物分离, 且在反应过程中生成的副产物乙酸会中和催化剂, 使这些碱性催化剂容易失活^[2]. 同时, 吡啶或 DMAP 本身提供的碱性反应环境不利于碱敏感底物或酰化产物的稳定性^[4, 12].

表 2 给出了 [bmim]OTs-[bmim]BF₄ 离子液体体系在苯甲醇乙酰化反应中的循环使用情况. 在循环使用 10 次后, 催化活性无明显变化, 且通过简单的萃取即可将有机产物与 [bmim]OTs-[bmim]BF₄ 离子液体相完全分离. 该离子液体催化剂体系的循环使用性能与目前文献报道的多类乙酰化催化剂相比具有明显的优越性^[12].

表 2 [bmim]OTs-[bmim]BF₄ 体系催化苯甲醇乙酰化循环实验

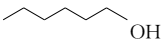
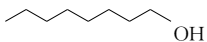
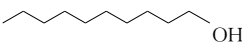
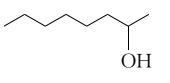
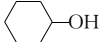
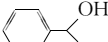


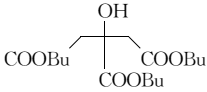

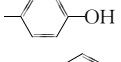

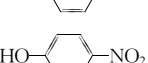
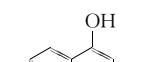

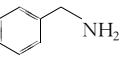
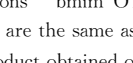
Table 2 Recycling use of [bmim]OTs-[bmim]BF₄ for acetylation of PhCH₂OH

Entry	Recycling times	Time (min)	Yield (%)
1	0	5	99
2	1	5	99
3	2-10	5	99

Reaction conditions: [bmim]OTs 10% (0.001 mol), [bmim]BF₄ 1 ml. The other conditions are the same as in Table 1.

选择一系列具有不同空间位阻效应和电子效应的醇类、酚类和胺类化合物, 对 [bmim]OTs-[bmim]BF₄ 离子液体体系的催化普适性进行了考察, 结果见表 3. 可以看出, [bmim]OTs-[bmim]BF₄ 体系对伯醇和仲醇乙酰化的催化活性很好(实验 1~6), 对空间位阻大且比较活泼的叔醇更表现出远远优于吡啶的乙酰化催化活性(实验 8, 9), 且没有检测到消除或分解产物的生成. [bmim]OTs-[bmim]BF₄ 作为一个中性催化剂体系, 对叔醇的乙酰化反应不会像酸碱催化剂一样容易促使醇发生消去反应^[4]. 对于酚类化合物的乙酰化, 取代基的位阻效应和电子效应对催化活性有显著影响, 邻位取代的苯酚反应速率低于对位取代(实验 11, 12), 吸电子基团的引入不利于酚羟基的乙酰化(实验 14, 15), 说明底物的亲核性减弱不利于该反应的进行. 对于含有两个羟基的底物 1,2-丙二醇和对二苯酚(实验 7, 13), 均得到双乙酰化产物. 伯胺的乙酰化(实验 16, 17)也可顺利进行. 说明中性的 [bmim]OTs-[bmim]BF₄

表 3 [bmim]OTs-[bmim]BF₄ 体系催化不同醇和胺的普适性
Table 3 Universality of [bmim]OTs-[bmim]BF₄ for acetylation of alcohols or amines

Entry	Substrate	Time (min)	Yield (%)
1		10	99
2		10	99
3		20	99
4		60	99
5		40	99
6		20	99
7		20	99 ^a
8		300	79 ^b (4 ^c)
9		480	19 ^b (2 ^c)
10		10	99
11		20	99
12		40	99
13		20	99 ^c
14		120	99
15		60	99
16		5	99
17		5	99

Reaction conditions : [bmim]OTs 10% , substrate 0.01 mol. The other conditions are the same as in Table 1.

^a Di-acetylated product obtained only.

^b Isolated yield.

^c Pyridine used as a catalyst under the same conditions.

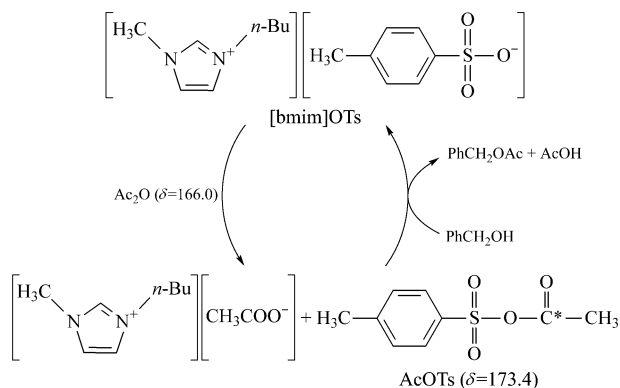
BF₄ 体系具有更加广泛的底物普适性。

2.3 [bmim]OTs 催化乙酰化反应机理研究

目前,乙酰化催化反应机理包括酸碱催化和亲核催化两种类型^[2,4]。其中三氟甲磺酸金属盐(M⁺OTf⁻)遵循亲核催化的机理^[4,9,10,12],OTf⁻既是强的亲核试剂,又是易离去基团。它直接进攻酰

化试剂的羰基 C 原子,形成活性中间体 AcOTf,该活性中间体再被醇等底物进攻,同时活性中间体上的 OTf 离去,生成酰化产物^[4]。

与 OTf⁻ 相比,OTs⁻ 也具有类似的性质,它既是较强的亲核试剂,又是易离去基团。可以认为 [bmim]OTs 催化的乙酰化反应也遵循亲核催化的反应机理(图式 1)。为证明该观点,进行了如下实验。将催化剂 [bmim]OTs 和酰化试剂 Ac₂O 按摩尔比 1/10 混合(CDCl₃ 作溶剂)后,立即进行宽带去偶 ¹³C NMR 检测。结果表明,除了在 δ = 166.0 处出现典型的 Ac₂O 中羰基碳(C=O)的特征峰之外,在 δ = 173.4 处出现一个新峰,结合文献^[4,9,10,12]关于三氟甲磺酸金属盐催化乙酰化反应机理的研究工作,该峰属于活性中间体 CH₃C^{*}OOTs 中羰基碳(C^{*}=O)的特征峰。这说明 [bmim]OTs 和 Ac₂O 之间形成的中间体 AcOTs 是乙酰化反应的活性物种。该物种中羰基碳(C^{*}=O)的正电性增大,有利于底物(亲核试剂)的进攻;同时 OTs 基团又极易离去,为底物留出进攻乙酰基的空间。因此,[bmim]OTs 催化的乙酰化反应是典型的亲核催化过程。



图式 1 [bmim]OTs 催化乙酰化反应机理
Scheme 1 A proposed mechanism of acetylation catalyzed by [bmim]OTs

3 结论

对于苯甲醇的乙酰化反应,[bmim]OTs-[bmim]BF₄ 复合多元离子液体体系作为中性非金属乙酰化催化剂表现出良好的催化活性、稳定性和循环使用效果。以廉价乙酸酐为酰化试剂,在温和的反应条件(催化剂摩尔百分比浓度 10%,反应时间 5 min,反应温度 50 °C)下 [bmim]OTs-[bmim]BF₄ 体系可循环使用 10 次以上而活性无下降;对具有不同空间效应和电子效应的醇类、酚类和胺类

也表现出良好的底物普适性,尤其对酸性或碱性条件下不稳定的底物和酰化产物,该中性催化体系具有更大的优越性.与传统的酸碱催化剂或三氟甲磺酸金属盐(M^+OTf^-)催化剂相比,[bmim]OTs离子液体具有廉价易得、对水和空气稳定性好、可循环使用、无金属污染以及底物普适性广等特点,是一种应用前景广阔的新型绿色催化体系.

参 考 文 献

- Greene T W, Wuts P G M. *Protective Groups in Organic Synthesis*. 3rd Ed. New York: Wiley, 1999. 150
- Scriven E F V. *Chem Soc Rev*, 1983, **12**(2):129
- Iqbal J, Srivastava R R. *J Org Chem*, 1992, **57**(7):2001
- Chandra K L, Saravanan P, Singh R K, Singh V K. *Tetrahedron*, 2002, **58**(7):1369
- Saravanan P, Singh V K. *Tetrahedron Lett*, 1999, **40**(13):2611
- Ishihara K, Kubota M, Kurihara H, Yamamoto H. *J Am Chem Soc*, 1995, **117**(15):4413
- Ishihara K, Kubota M, Kurihara H, Yamamoto H. *J Org Chem*, 1996, **61**(14):4560
- Lee S G, Park J H. *J Mol Catal A*, 2003, **194**(1-2):49
- Ghosh R, Maiti S, Chakraborty A, Halder R. *J Mol Catal A*, 2004, **215**(1-2):49
- Alleti R, Perambuduru M, Samantha S, Reddy V P. *J Mol Catal A*, 2005, **226**(1):57
- Dalpozzo R, de Nino A, Maiuolo L, Procopio A, Nardi M, Bartoli G, Romeo R. *Tetrahedron Lett*, 2003, **44**(30):5621
- Alleti R, Oh W S, Perambuduru M, Afrasiabi Z, Sinn E, Reddy V P. *Green Chem*, 2005, **7**(4):203
- Park S, Kazlauskas R J. *J Org Chem*, 2001, **66**(25):8395
- Miao W, Chan T H. *J Org Chem*, 2005, **70**(8):3251
- Bates E D, Mayton R D, Ntai I, Davis J H. *J Am Chem Soc*, 2002, **124**(6):926
- Song G H, Cai Y Q, Peng Y Q. *J Comb Chem*, 2005, **7**(4):561
- Deng Y Q, Shi F, Beng J J, Qiao K. *J Mol Catal A*, 2001, **165**(1-2):33
- Reynolds J L, Erdner K R, Jones P B. *Org Lett*, 2002, **4**(6):917
- 刘路,刘晔. 分子催化(Liu L, Liu Y. *J Mol Catal (China)*), 2007, **21**(Suppl):583
- Bonhote P, Dias A P, Papageorgiou N, Kalyanasundaram K, Gratzel M. *Inorg Chem*, 1996, **35**(1):1168
- Dong K, Zhang S, Wang D, Yao X. *J Phys Chem A*, 2006, **110**(31):9775
- MacFarlane D R, Pringle J M, Johansson K M, Forsyth S A, Forsyth M. *Chem Commun*, 2006, (18):1905

(Ed LN)