

تهیه مشتقات بنزآمید در واکنش های فلئور دار کردن هالو بنزونیتریل با استفاده از تترا متیل آمونیم فلئورید

ابوالقاسم مقیمی^۱، شیما اسمعیل نژاد*^۲ و سمیه دهقان^۲

۱- دانشکده شیمی، دانشگاه امام حسین، تهران، ایران

۲- دانشکده شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران

دریافت: خرداد ۱۳۹۰، بازنگری: تیر ۱۳۹۰، پذیرش: مرداد ۱۳۹۰

چکیده: تترا متیل آمونیم فلئورید (TMAF) به عنوان عامل مناسب فلئوردار کننده در واکنش جانشینی نوکلئوفیلی آروماتیک، جهت فلئوردار کردن ترکیبات بنزونیتریل با روش هالکس مورد استفاده قرار می گیرد. در این تحقیق از واکنش TMAF در حلال دی متیل سولفوکسید با ترکیبات بنزونیتریل، مشتقات بنزآمید بدون استفاده از کاتالیست به دست آمده است. این ترکیبات در صنایع دارویی و کشاورزی از اهمیت ویژه ای برخوردار هستند.

واژه های کلیدی: فلئوردار کردن، تترا متیل آمونیم فلئورید، بنزونیتریل، بنزآمید.

مقدمه

در مقیاس صنعتی استفاده می شود. از دیگر روش های تهیه فلئورو آن ها تبدیل پیوند C-H به C-F، با واکنش ترکیب آروماتیک با عوامل فلئور کننده الکتروفیلی مانند معرف های N-F [۵] و گاز فلئور [۶] است و در سال های اخیر مورد توجه قرار گرفته است؛ ترکیبات غنی از الکترون با این روش فلئور دار شده اند. اگرچه تلاش های زیادی برای انجام واکنش های فلئور دار کردن الکتروفیلی صورت گرفته، ولی گزینش پذیری واکنش با این ترکیبات کم است و جداسازی ایزومر های ایجاد شده کار آسانی نیست. استفاده از ترکیبات آلی فلزی منیزیم، لیتیم [۷] و بورونیک اسید ها [۸] در واکنش با معرف های فلئور کننده الکتروفیلی فضاگزين هستند. این دسته از واکنش ها برای

ویژگی های فیزیکی و شیمیایی پیوند کربن-فلئور در مقایسه با سایر هالوژن ها منحصر به فرد است [۱]. به دلیل داشتن خواص ویژه، فلئوروآن ها در صنایع دارویی، کشاورزی و پلیمر کاربرد گسترده ای دارند [۲ و ۳]. با وجود کاربرد فراوان این ترکیبات، تهیه ی آریل فلئورید ها با روشی معین هم چنان یک چالش است. واکنش بالز- شیمین در سال ۱۹۲۷ برای نخستین بار برای تهیه آریل فلئوریدها انجام شده است [۴]. از تجزیه حرارتی آریل دیازونیم تترافلئوربورات و جانشینی گروه دی آزو با فلئور، آریل فلئورید به دست آمده است. با وجود پرهزینه بودن و احتمال انفجار به دست آمده از گاز نیتروژن، این روش هم چنان

فلوئوردار کردن ترکیبات آروماتیک و هترو آروماتیک دارای کمبود الکترون نیز استفاده می شود ولی بازده واکنش به نوع ماده اولیه بستگی دارد.

واکنش تعویض هالوژن (هالکس) روشی مهم و تنها رقیب اصلی روش های بر پایه ی نمک دیازونیم برای سنتز ترکیبات آروماتیک فلوئوردار در صنعت است. این واکنش نخستین بار در دهه ی ۱۹۳۰ برای تبدیل ۴و۲-دی نیترو کلرو بنزن به ۴و۲-دی نیترو-فلوئورو بنزن انجام شده است [۹]. در این واکنش هالوژن (اغلب کلر و به ندرت برم) و در برخی واکنش ها گروه نیترو روی حلقه آروماتیک که به وسیله ی گروه های الکترون کشنده در موقعیت اورتو یا پارا فعال شده است، با جانشینی هسته دوستی آروماتیک به وسیله ی فلوئور جایگزین می شود. نمک فلوئورید فلزات قلیایی مانند پتاسیم فلوئورید، منبع تأمین یون فلوئورید است. برای انتقال یون فلوئورید و افزایش سرعت واکنش از کاتالیست های انتقال فاز استفاده می شود. برای انجام واکنش نیاز به دمای بالا و زمان زیادی است [۱۰]. در مقایسه با شرایط انجام واکنش تعویض هالوژن با پتاسیم فلوئورید و کاتالیست انتقال فاز، استفاده از نمک های آمونیم چهارتایی فلوئورید شرایط ملایم تری را نیاز دارد و نسبت به فلزات قلیایی حلالیت بیشتری در حلال های قطبی غیر پروتونی دارند. تترا متیل آمونیم فلوئورید (TMAF) [۱۱] و تترا بوتیل آمونیم فلوئورید (TBAF) [۱۲] عوامل فلوئورکننده مناسبی به شمار می روند. در سال ۲۰۰۸ سنتز فلوئوروآرن ها از هالوآرن های غیر فعال در شرایط ملایم با استفاده از تترا متیل آمونیم فلوئورید توسط گروشین گزارش شده است [۱۳]. از آنجایی که در حضور آب هسته دوستی یون فلوئورید به دلیل تشکیل پیوند های هیدروژنی کاهش می یابد، واکنش باید در شرایط بدون آب انجام شود. بجز تترا متیل آمونیم فلوئورید، خشک کردن سایر نمک های آمونیم چهارتایی فلوئورید باعث تجزیه این ترکیبات می شود زیرا

در شرایط خشک و بدون آب یون فلوئورید نقش باز را ایفا کرده و حذف E_p (حذف هافمن) صورت می گیرد (شکل ۱) [۱۴]. در این تحقیق از تترا متیل آمونیم فلوئورید به عنوان عامل فلوئوره کننده ترکیبات سیانو هالو آرن ها استفاده شده است. نتایج نشان می دهند که فراورده عمده در اغلب این واکنش ها مشتقات بنزآمید است.

مواد و روش ها

داده های طیفی با دستگاه های ¹H NMR ۵۰۰ مگا هرتز، ¹³C NMR ۱۲۵ مگا هرتز و ¹⁹F NMR ۴۷۰ مگا هرتز و FT-IR با سل ATR ساخت BRUKER به دست آمده است.

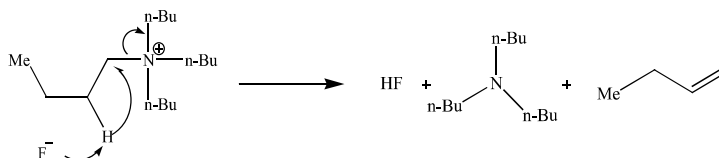
تهیه تترا متیل آمونیم فلوئورید

تترا متیل آمونیم کلرید (۹۱/۲ میلی مول، ۱۰ گرم) در متانول (۶۵/۲ میلی لیتر) حل شد. سپس پتاسیم فلوئورید (۱۱۴ میلی مول، ۶/۶۲ گرم) به محلول افزوده شد. مخلوط واکنش ۲۴ ساعت در دمای اتاق هم زده شد و پس از صاف شدن مخلوط واکنش، ماده روی کاغذ صافی با ۲- پروپانول تبلور داده شد. پس از تبخیر حلال و خشک کردن ماده، جامد سفید رنگ به دست آمد.

واکنش ۲-کلروبنزنونیتریل با TMAF

تهیه ۲-فلوئورو بنزنونیتریل (۱) و ۲-کلرو-N-(۲-سیانوفنیل) بنزآمید (۲)

دی متیل سولفوکسید یک شب روی کلسیم هیدرید خشک و سپس تحت خلا تقطیر و روی الک مولکولی ۴ Å نگه داری شد. تترا متیل-آمونیم فلوئورید نیز قبل از استفاده خشک شد. ۲-کلروبنزنونیتریل (۷/۲ میلی مول، ۱ گرم) و دی متیل سولفوکسید (۴/۸ میلی لیتر) داخل بالون ته گرد ریخته شد. سپس تترا متیل آمونیم فلوئورید (۲۱/۶ میلی مول، ۲/۰۱ گرم) به بالون



شکل ۱ حذف E_p در نمک تترا بوتیل آمونیم فلوئورید.

4H), 7.80 (dd, J= 8.4 Hz, 4H), 10.05 (s, 1H);
¹³CNMR, : 106.4, 119.8, 121.1, 126.7, 130.8,
□ 132.3, 133.9, 134.2, 144.1, 166; mp 223-225

تهیه ۲-فلوئورونینزآمید (۵)

روش کلی واکنش مانند تهیه فراورده (۲) است. واکنش با
۲-فلوئورونینزونیتریل در مدت ۵ ساعت انجام شده است. جداسازی
فراورده با ستون کروماتوگرافی و با حلال نرمال هگزان و اتیل
استات با نسبت ۸ به ۲ انجام شده است.

yield 47%, MS (m/z,%) 123 (100); IR (neat)
(cm⁻¹) 3389 (m, NH), 3193 (m, NH), 1644 (s,
CO); ¹HNMR(CDCl₃), : 6.37 (s, 1H), 6.72
(s, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H),
7.52-7.53(m, 1H), 8.08-8.16 (m, 1H); ¹³CNMR,
: 116.3 (d, J=24.6 Hz), 125.2 (d, J=3.4 Hz),
132.7, 134.3 (d, J=9.4 Hz), 160.38, 162.3;
□ ¹⁹FNMR , : -113.2 (m, 1F);mp 113-115

تهیه نینزآمید (۶)

روش کلی واکنش مانند تهیه فراورده (۲) است. واکنش با
بنزونیتریل در مدت ۳ ساعت انجام شده است. و جداسازی فراورده
با ستون کروماتوگرافی و با حلال نرمال هگزان و اتیل استات با
نسبت ۷ به ۳ انجام شده است.

yield, 63%, IR (neat) (cm⁻¹) 3364 (m, NH),
3165 (m, NH), 1655 (s, CO); ¹HNMR (DMSO-
d₆), : 7.34 (s, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.49-7.52
(m, 1H), 7.86-7.88 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.52
(s, 1H);; ¹³CNMR, :128.3, 129, 132, 135.1,
□ 168.7; mp 139-141

نتیجه ها و بحث

در حلال های پروتیک به دلیل تشکیل پیوند هیدروژنی بین
یون فلوئورید و حلال، خاصیت بازی و هسته دوستی فلوئورید
کاهش می یابد، بنابراین واکنش در حلال های بدون پروتون
و قطبی انجام می شود [۱۵]. کوداک نشان داده است که در
جایگزینی گروه نیترو به وسیله فلوئور با تتراپوتیل آمونیم فلوئورید

افزوده شد و به مدت ۶ ساعت در دمای ۸۰ °C هم زده شد.
سپس مخلوط واکنش در آب ریخته شد و فاز آبی سه مرتبه با دی
کلرو متان استخراج شد. فاز آلی با نمک منیزیم سولفات خشک
شد. جداسازی فراورده ها با ستون کروماتوگرافی با حلال نرمال
هگزان و دی کلرومتان با نسبت ۸ به ۲ انجام شد.

Compd 1, yield 18%, ¹⁹FNMR (CDCl₃), : -106.8
(m, 1F
Compd 2, yield 38%, white powder, MS (m/z,%) 139
(100), 111 (25); IR (neat) (cm⁻¹) 3264 (m, NH), 2231
(m, CN), 1660 (s, CO), 760 (s); ¹HNMR(CDCl₃), :
7.27-7.29 (m, ¹H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.51-7.55 (m,
2H), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.86-7.88(m, 1H), 8.52 (s,
1H), 8.63 (d, J= 8.34 Hz, 1H); ¹³CNMR, : 116.7,
121.9, 125.1, 127.9, 131.1, 131.1, 131.3, 132.8,
□ 132.9, 134.3, 134.7, 140.7, 165; mp 124-126

تهیه ۴-کلرو-N-(۴-سیانوفنیل)نینزآمید (۳)

واکنش همانند روش بالا و با استفاده از واکنشگر ۴-کلروبنزونیتریل
انجام شده است. مدت زمان واکنش ۴ ساعت و جداسازی فراورده
با ستون کروماتوگرافی و با حلال نرمال هگزان و اتیل استات با
نسبت ۷ به ۳ بوده است.

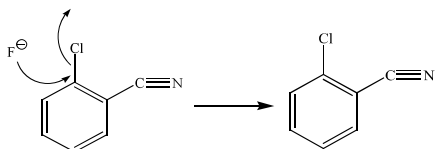
yield 45%, white powder, IR (neat) (cm⁻¹) 3172-
3240 (w, NH), 2258 (m, CN), 1674 (s, CO), 764
(s); ¹HNMR(CDCl₃), : 7.16 (dd, J= 8 and 8.2 Hz,
4H), 7.66 (dd, J= 10 and 9.8 Hz, 4H), 10.05 (s, 1H);
¹³CNMR, : 106.5, 119.2, 120.6, 128.7, 129.8, 133,
□ 133.3, 138.1, 143.6, 165.7; mp 149-151

تهیه ۴-برومو-N-(۴-سیانوفنیل)نینزآمید (۴)

از واکنشگر ۴-برومونینزونیتریل استفاده شده است. مدت زمان
واکنش ۴ ساعت و جداسازی فراورده با ستون کروماتوگرافی و با
حلال نرمال هگزان و اتیل استات با نسبت ۸ به ۲ بوده است.

yield 54%, IR (neat) (cm⁻¹) 3101-3233 (w,
NH), 2220 (m, CN), 1650 (s, CO), 834 (s);
¹HNMR(DMSO-d₆), : 7.75 (dd, J= 8.1 Hz,

با سایر هالوژن ها می تواند صورت پذیرد. انجام این واکنش با توجه به حضور گروه الکترون کشنده نیتریل به طور کامل توجیه پذیر است.



شکل ۲ مکانیسم جانشینی هسته دوستی مستقیم یون فلوئورید با کلر

واکنش رقابتی دیگر حمله هسته دوستی یون فلوئورید به کربن گروه نیتریل است که در حضور رطوبت موجود در واکنش، ترکیب آبکافت و به مشتق بنزآمید تبدیل می شود (شکل 3).

تجاری دارای ۱۵٪ آب اگرچه بازده بالا دارد و شرایط متعادل برای انجام واکنش مورد نیاز است ولی فراورده های جانبی نیز به دست آمده است [۱۶]. در این تحقیق از واکنش مشتقات متفاوت بنزونیتریل با تترا متیل آمونیم فلوئورید در حلال دی متیل-سولفوکسید، در مواردی مشتقات فلوئوردار با بازده کم اما مشتقات بنزآمید به عنوان فراورده های اصلی به دست آمدند. جدول ۱ فراورده های به دست آمده از واکنش مشتقات متفاوت بنزونیتریل را با TMAF نشان می دهد.

از هیدراته کردن نیتریل ها در حضور اسید یا باز قوی برای تهیه یون فلوئورید استفاده می شود. برای بالا رفتن بازده سنتز آمید از کاتالیست های متفاوتی مانند کبالت [17] پالادیم [18]، رودیم [19]، فلوئورواپاتیت [20] ...

بر اساس شکل 2 جانشینی هسته دوستی مستقیم یون فلوئورید

1 واکنش مشتقات بنزونیتریل با TMAF

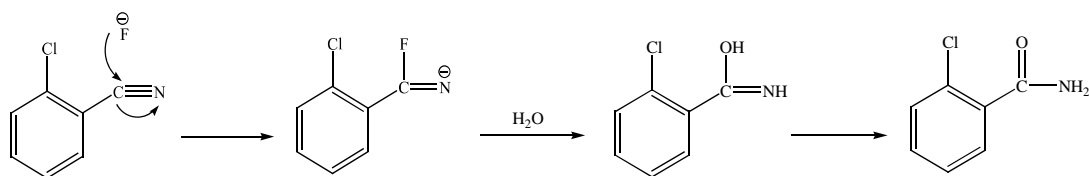
ماده اولیه	1
	1
	2
	3
	4
	5

شده در شکل 3 به مشتق بنزآمید تبدیل شده باشد.

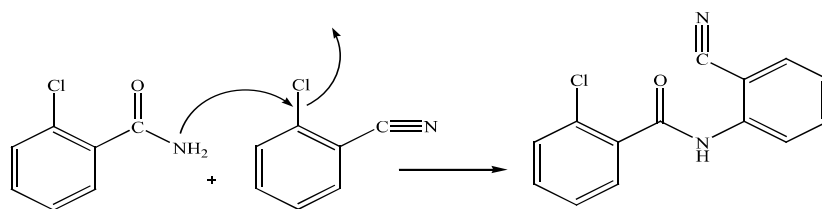
سپاسگزاری

این تحقیق در آزمایشگاه شیمی و پلیمر مرکز تحقیقات صنایع لاستیک ایران و با استفاده از امکانات آن مرکز انجام شده است. نویسندگان این مقاله نهایت سپاس را از این مرکز اعلام می دارند

رقابت بین این دو واکنش درصد تشکیل هر یک از فرآورده های به دست آمده از جایگزینی مستقیم هالوژن و حمله به گروه نیتریل را رقم می زند. شکل 4 تشکیل مشتقات آریل بنزآمید را که نتیجه واکنش مشتق بنزآمید با هالو بنزونیتریل ها است را تبیین می کند. تأیید کننده وجود چنین مکانیسمی تبدیل بنزونیتریل به بنزآمید TMAF است که تنها می تواند براساس مکانیسم ارایه



شکل 3 مکانیسم تشکیل مشتق بنزآمید از بنزونیتریل مربوطه در حضور TMAF



شکل 4 مکانیسم تشکیل آریل بنزآمید

- [9] Gottlieb, B.; J. Am. Chem. Soc.; 58, 532-533; 1936.
- [10] a) Suzuki, H.; Kimura, Y.; J. Fluorine Chem.; 52, 341 – 351; 1991. b) Yoshida, Y.; Kimura, Y.; Furusawa, O.; J. Fluorine Chem.; 53, 301-305; 1991. c) Stuart, A. M.; Vidal, J. A.; J. Org. Chem.; 72, 3735-3740; 2007.
- [11] a) Boechat, N.; Clark, J. H.; J. Chem. Soc., Chem. Commun.; 921-922; 1993. b) Clark, J. H.; Wails, D.; J. Fluorine Chem.; 70, 201-205; 1995.
- [12] Sun, H.; Dimagno, S. G.; Angew. Chem.; 118, 2786-2791; 2006
- [13] Grushin V. V.; Marshall J. W.; Organometallics; 27, 4825-4828; 2008.
- [14] Sharma, R. K.; Fry, J. L.; J. Org. Chem.; 48,

مراجع

- [1] Smart B.E.; J. Fluorine Chem.; 109, 3-11; 2001.
- [2] Jeschke, P.; ChemBioChem; 5, 570-589; 2004.
- [3] Kirsch, P.; Modern Fluoroorganic Chemistry WILEY-VCH Verlag, Weinheim; 237- 247; 2004
- [4] Balz, G.; Schiemann, G.; Chem. Ber.; 60, 1186-1190; 1927.
- [5] Bluck, G.W.; Carter, N.B.; Smith, S.; turnbull, M.; J. Fluorine Chem.; 125, 1873-1877; 2004.
- [6] Chambers, R.D.; Sanford, G.; Trmcic, J.; Okazoe, T.; Org. Process Res. Dev.; 12, 339-344; 2008.
- [7] Anbarasan, P.; Neumann, H.; Angew. Chem. Int. Ed.; 49, 2219-2222; 2010.
- [8] Furuya, T.; Ritter, T.; Org. Lett.; 11, 2860-2863; 2009.

- [18] Kaminskaia, N. V.; Kostic, N. M.; J. Chem. Soc. Trans.; 18, 3677-3686; 1996.
- [19] Djoman, M. C.; Nalt Ajjou, A.; Tetrahedron Lett.; 41, 4845-4849; 2000.
- [20] Solhy, A.; Smahi, A.; Sebti, S.; et al.; Tetrahedron Lett.; 44, 4031-4033; 2003.
- 2112-2114; 1983.
- [15] Clark, J. H; Chem. Rev; 80, 429-452; 1980
- [16] Kudek, S. D.; Dipardo, R. M.; Bock, M. G.; Org. Lett.; 7, 577-579; 2005.
- [17] Kim, J. H.; Britten, J.; Chin, J.; J. Am. Chem. Soc.; 115, 3618-3622; 1993.

Preparation of benzamide derivatives in fluorination of halo-benzonitrile using tetramethylammonium fluoride

Shima Esmail Nejad^{*1}, Abolghasem Moghimi² and Somayeh Dehghan¹

1- Department of Chemistry, Islamic Azad University, North Tehran Branch, Tehran, Iran.

2- Department of Chemistry, Imam Hossein University, Tehran, Iran.

Received: June 2011, Revised: July 2011, Accepted: August 2011

Abstract: Tetramethylammonium fluoride (TMAF) has been found an efficient fluorinating reagent for nucleophilic aromatic fluorination in halogen exchange (Halex) reaction. Benzamide derivatives were formed surprisingly from benzonitrile compound with TMAF in Dimethylsulfoxide without catalyst in presence of water. Benzamide derivatives have some applications in pharmaceutical and agrochemical industries.

Keywords: Fluorination, Tertamethylammonium Fluoride, benzonitrile, benzamide.

^{*}Corresponding Autor E mail: esmaeilnejad.sh@gmail.com