

آب و تری اتیل آمین، محیطی مناسب برای انجام سریع و کارآمد تراکم کنوونالگ و واکنش گیوالد در شرایط زیست‌سازگار

محمد سعید عبائی*

دانشیار شیمی آلی، پژوهشکده علوم و فناوری‌های پیشرفته، پژوهشگاه شیمی و مهندسی شیمی ایران، تهران، ایران

دریافت: مرداد ۱۳۹۲، بازنگری: شهریور ۱۳۹۲، پذیرش: شهریور ۱۳۹۲

چکیده: در حضور آب و تری اتیل آمین، آلدهیدهای گوناگون و کتون‌های خطی و حلقوی در واکنش با مالونونیتریل یا اتیل سیانواتات دچار تراکم کنوونالگ می‌شوند و فراورده‌های آلفا، بتا-سیرنشده متناظر را در مدت زمان‌های به نسبت کوتاهی با بازده‌های بالایی به دست می‌دهند. این فراورده‌ها خود می‌توانند به شکل مرحله‌ای یا درجا در واکنش گیوالد به کار روند تا ترکیب‌های ۲-آمینوتیوفن مربوط را در طی تنها چند ساعت ایجاد کنند.

واژه‌های کلیدی: تراکم کنوونالگ، واکنش گیوالد، شرایط آبی، تری اتیل آمین

مقدمه

آبی، کاهش چشمگیری در تأثیرات ناخواسته زیست‌محیطی ناشی از استفاده از حلال‌های آلی رایج را با خود به همراه داشت. تراکم کنوونالگ در زمره رایج‌ترین روش‌های به کار رفته در شیمی آلی برای سنتز آلفین‌های کم‌الکترون است که بر اثر واکنش بین متیلن‌های فعال و ترکیب‌های کربونیل‌دار روی می‌دهد [۳]. راحتی این واکنش به کاربرد آن در تهیه مولکول‌های گوناگونی برمی‌شود که می‌توانند در سایر تبدیل‌های نامدار آلی به کار روند [۴]. برای نمونه می‌توان واکنش گیوالد را گفت که فرایندی است که از طریق آن فراورده‌های تراکم کنوونالگ به شکل تک‌ظرف یا مرحله‌ای به مشتقات ۲-آمینوتیوفن تبدیل می‌شوند [۵]. در سال‌های اخیر، روش‌های جایگزین فراوانی برای واکنش اصلی کنوونالگ در مراجع معرفی شده‌اند که با به کارگیری چنین روش‌هایی این واکنش در شرایط ساده‌تری انجام می‌پذیرد. برای نمونه در این رابطه می‌توان به استفاده از مایعات یونی [۶]، ذرات

گرچه برای مدت‌های طولانی آب به عنوان ارزان‌ترین و بی‌زیان‌ترین حلال در کره خاکی شناخته شده بود اما استفاده از آن در واکنش‌های آلی به میزان گسترده‌ای موقوف بود، چرا که همواره پژوهشگران و شیمی‌دانان آلی تأکید جدی و فراوانی بر به کارگیری واکنش‌گرها، افزودنی‌ها و حلال‌های به‌طور کامل خشک و عاری از آب داشتند. چنین نگرشی برای دهه‌های متمادی منجر به محدودیت‌های بارزی در به کارگیری آب به عنوان حلال یا محیط واکنش‌های آلی شده بود تا این که گریکو [۱] و برسلو [۲] نشان دادند که آب می‌تواند به گونه نامنتظره‌ای منجر به افزایش غیر عادی سرعت و گزینش‌پذیری در بسیاری از واکنش‌های سنتزی در شیمی آلی شود. چنین تفاوتی به روشنی در مقایسه این واکنش‌ها با واکنش‌های مشابهی که در غیاب آب انجام می‌شوند به چشم می‌خورد. افزون بر این، به کارگیری شرایط

تتراهیدروفوران (THF) با سدیم و در جو آرگون و در حضور بنزوفنون به عنوان شناساگر خشک و تقطیر شده است. تری‌اتیل‌آمین و دی کلرومتان هر یک جداگانه با هیدرید کلسیم و در جو آرگون خشک و تقطیر شده‌اند. متانول در جو آرگون و در حضور منیزیم فلزی خشک و تقطیر شده است. همه این حلال‌ها به‌وسیله یک سرنگ خشک و در جو آرگون از مخزن جمع‌کننده حلال به ظرف واکنش انتقال داده شده‌اند. بیشتر واکنشگرها و معرف‌ها بدون خالص‌سازی و به همان‌گونه که دریافت شدند به کار رفته‌اند. میزان استوکیومتری محاسبه شده بر پایه خلوصی است که شرکت سازنده گزارش کرده است. برخی مواد دیگر مانند تعدادی از آلدئیدها با دستگاه تقطیر جز به جز (BUCHI B-580) تقطیر شده‌اند. برای افزایش خلوص، حلال‌های تجاری تقطیر شده‌اند. همه واکنش‌ها در دمای محیط انجام شده‌اند. تغلیظ مواد در فاز آلی تحت فشار مکشی به‌وسیله دستگاه تبخیرکننده چرخشی (BUCHI 461) انجام شده است. کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) روی صفحه‌های سیلیکاژل مرک ۶۰ (F254) انجام شده است و ظهور لکه‌ها با لامپ فرابنفش (۲۵۴ nm) انجام شده است. آنالیز طیفی جرمی با دستگاه Fisons TRIO 1000 و یونش برخورد الکترون‌ها (EI) در ۷۰ الکترون ولت انجام شده است. طیف‌های زیرقرمز با دستگاه تبدیل فوریه Bruker (IFS-88) و بر روی قرص KBr ثبت شده‌اند. طیف‌های NMR در حلال $CDCl_3$ در ۵۰۰ MHz برای 1H و ۱۲۵ MHz برای ^{13}C اندازه‌گیری شده‌اند. جابجایی‌های شیمیایی 1HNMR و ثابت‌های زوج شدن با فرض رفتار مرتبه اول تعیین شده‌اند. از دستگاه تجزیه عنصری CHN-O Thermo Finnigan Flash EA 112 برای سنجش درصد عناصر موجود در فراورده‌ها استفاده شده است.

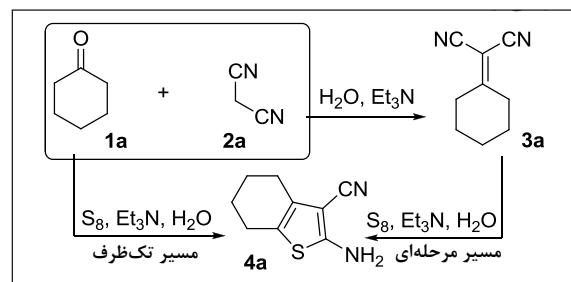
روش کار برای تراکم کنونواگل

مخلوطی از سیکلوهگزان^{ان} (۱۰ میلی‌مول) و مالونونتریل (۱۱۶ میلی‌گرم، ۱۰ میلی‌مول) در آب (۰٫۲۵ میلی‌لیتر) و تری‌اتیل‌آمین (۱۰ میلی‌مول) در دمای اتاق همزده می‌شود تا آن‌که پس از ۳ دقیقه کروماتوگرافی لایه نازک نشان داد که

نانو [۷]، کاتالیست‌های ناهمگن [۸]، ارگانو کاتالیست‌ها [۹] و تابش ریزموج [۱۰] اشاره داشت، ضمن آن‌که بسیاری از فرایندهای مهم چند جزئی در سنتزهای آلی هستند که یک مرحله کلیدی آن‌ها را واکنش کنونواگل تشکیل می‌دهد [۱۱ و ۱۲]. با این حال، هنوز در تعداد زیادی از این روش‌ها معرف‌های گران قیمتی به کار می‌روند، تحت شرایط سختی فرایند می‌یابند یا نیاز به افزودنی‌های دیگری نیز دارند تا انجام پذیرند. بنابر این، هنوز ارایه روش‌های جدید کارآمد می‌تواند با استقبال روبرو شود.

در چارچوب بررسی‌هایی که ما تاکنون در شیمی تیوپیران و هتروسیکل‌های مشابه آن انجام داده‌ایم [۱۳ و ۱۴] و در ادامه پژوهش‌های قبلی‌مان در زمینه گسترش واکنش‌های آلی در محیط آبی [۱۵ و ۱۶]، در این گزارش کاربرد موفق سامانه آب-تری‌اتیل‌آمین به عنوان محیطی کارآمد برای انجام تراکم کنونواگل بین کتون‌ها و مشتقات مالونونتریل ارایه می‌شود. با به‌کارگیری این شرایط، واکنش به راحتی و تنها در طول چند دقیقه انجام می‌پذیرد ضمن آن‌که فراورده‌های واکنش می‌توانند در همان ظرف واکنش یا پس از جداسازی به گوگرد افزایش یابند و موجب انجام فرایند گیوالد شوند.

شکل ۱ این فرایند را برای واکنش بین سیکلوهگزان 1a، مالونونتریل 2a و گوگرد به هر دو شکل مرحله‌ای و تک‌ظرف نمایش می‌دهد.



شکل ۱ تراکم کنونواگل و واکنش گیوالد در شرایط آب و تری‌اتیل‌آمین

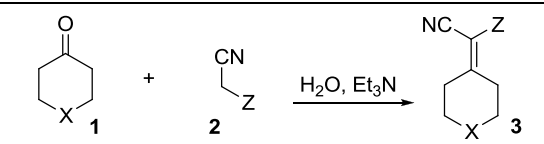
بخش تجربی

روش‌های آزمایشگاهی

حلال‌ها و واکنشگرها از شرکت‌های تجاری تهیه شده‌اند.

تیوپیران-۴-آن (ردیف‌های ۵ و ۶) و پیران-۴-آن (ردیف‌های ۷ و ۸) نیز نه تنها به بازده‌های بالایی از فراورده‌های متناظر منجر شد بلکه به دلیل واکنش‌پذیری بیشتر این دو کتون زمان‌های واکنش‌ها نیز کاهش یافتند.

جدول ۱ تراکم کنونواگل در حضور آب و تری‌اتیل‌آمین

|  | | | | |
|---|-----------|--|--------------|------------------------|
| ردیف | واکنشگرها | فراورده (Z : X) | زمان (دقیقه) | بازده (%) ^a |
| ۱ | ۱a + ۲a | (CN : CH ₇) ۲a | ۷ | ۸۹ |
| ۲ | ۱a + ۲b | (EtO ₂ C : CH ₇) ۲b | ۱۰ | ۹۰ |
| ۳ | ۱b + ۲a | (CN : none) ۲c | ۷ | ۹۱ |
| ۴ | ۱b + ۲b | (EtO ₂ C : none) ۲d | ۱۰ | ۷۸ |
| ۵ | ۱c + ۲a | (CN : S) ۲e | ۳ | ۸۲ |
| ۶ | ۱c + ۲b | (EtO ₂ C : S) ۲f | ۳ | ۹۰ |
| ۷ | ۱d + ۲a | (CN : O) ۲g | ۳ | ۷۷ |
| ۸ | ۱d + ۲b | (EtO ₂ C : O) ۲h | ۳ | ۹۱ |

^a بر مبنای وزن جداشده فراورده‌ها

با توجه به واکنش‌پذیری فراورده‌های نووناگل با گوگرد و در نتیجه تبدیل مرحله‌ای آن‌ها به فراورده‌های واکنش گیوالد، در این مرحله تصمیم بر آن شد تا با به‌کارگیری شرایط بهینه واکنش سه‌جزئی بین کتون‌ها، مشتقات مالونونیتریل و گوگرد مطالعه شود. نتیجه‌های این مطالعه که در جدول ۲ آمده است نشان می‌دهد که در این شرایط حد واسط‌های نووناگل ایجاد شده بلافاصله در ظرف واکنش مورد حمله گوگرد قرار گرفته و طی مدت زمان‌های کوتاهی فراورده‌های متناظر 4a-4h را به‌دست می‌دهند. در این‌جا نیز هم‌چنان که انتظار می‌رود کتون‌های 1c و 1d به دلیل واکنش‌پذیری بالاترشان با سرعت بیشتری نسبت به دو کتون دیگر دست‌خوش انجام واکنش گیوالد می‌شوند و به فراورده‌های نهایی تبدیل می‌شوند. در نتیجه فراورده‌های موردنظر طی مدت زمان ۳ الی ۶ ساعت و به میزان ۹۲-۸۵٪ درصد به‌دست می‌آیند.

واکنشگرها به تمامی مصرف شده‌اند. به مخلوط واکنش اتیل استات (۳۱۰ میلی‌لیتر) افزوده می‌شود و لایه آلی به‌وسیله محلول سیرشده سدیم بی‌کربنات و آب نمک شسته می‌شود. لایه آلی پس از جداسازی با سدیم سولفات بی‌آب خشک می‌شود. با تبخیر حلال و مواد فرار، فراورده واکنش رسوب می‌کند که با استفاده از اتیل استات و هگزان نوبلور می‌شود. این فراورده با بررسی‌های طیفی‌سنجی شناسایی می‌شود.

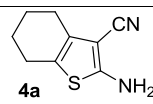
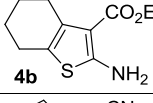
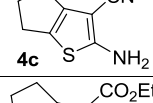
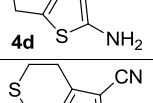
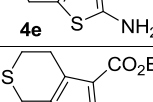
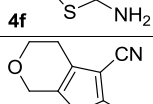
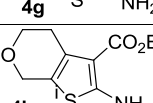
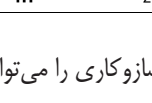
روش کار برای واکنش تک‌ظرف گیوالد

مخلوطی از سیکلوهاگزان‌آن (۱۰ میلی‌مول) و مالونونیتریل (۱۱۶ میلی‌گرم، ۱۰ میلی‌مول) در آب (۰٫۲۵ میلی‌لیتر) و تری‌اتیل‌آمین (۱۰ میلی‌مول) در دمای اتاق هم‌زده شد. پس از ۳ دقیقه کروماتوگرافی لایه نازک نشان داد که واکنشگرها به تمامی مصرف شده‌اند. به این مخلوط مقداری گوگرد (۳۲ میلی‌گرم، ۱۰ میلی‌مول) افزوده و هم‌زدن برای مدت ۳ ساعت دیگر ادامه یافت. به مخلوط واکنش اتیل استات (۳۱۰ میلی‌لیتر) افزوده و لایه آلی با محلول سیرشده سدیم بی‌کربنات و آب نمک شسته شد. لایه آلی پس از جداسازی با سدیم سولفات بی‌آب خشک شد. با تبخیر حلال و مواد فرار فراورده واکنش رسوب می‌کند که با استفاده از اتیل استات و هگزان نوبلور می‌شود. این فراورده با بررسی‌های طیفی‌سنجی شناسایی شد.

نتیجه‌ها و بحث

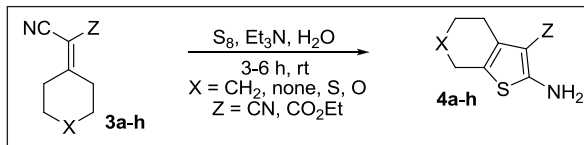
در بررسی تراکم کنونواگل برای واکنش بین سیکلوهاگزان‌آن 1a و مالونونیتریل 2a، با به‌کارگیری آمین‌های گوناگون مشخص شد که تری‌اتیل‌آمین می‌تواند در حضور آب واکنشگرها را طی تنها چند دقیقه به فراورده 3a (جدول ۱، ردیف ۱) تبدیل کند. در این شرایط، ۸۹٪ از فراورده مورد نظر به‌دست آمد. به‌گونه همانندی، واکنش 1a با اتیل سیانو استات 2b (EtO₂CCH₂CN) فراورده 3b را در مدت زمان مشابهی و با بازده ۹۰٪ ایجاد کرد (ردیف ۲). سیکلوپنتانون 1b نیز واکنش‌های همانندی را بر اثر ترکیب با 2a-b به نمایش گذارد (ردیف‌های ۳ و ۴). به‌کارگیری

جدول ۲ واکنش تک‌ظرف گیوالد در حضور آب و تری‌اتیل‌آمین

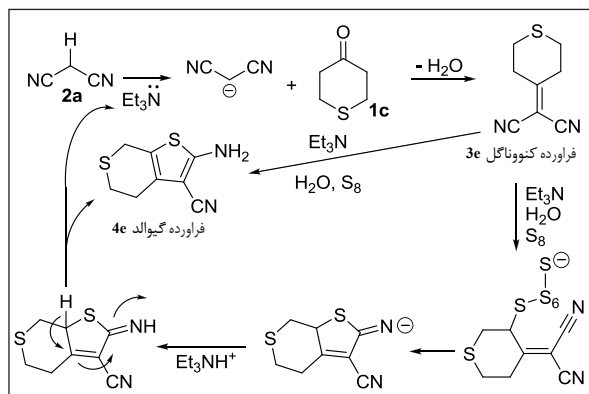
| بازده | زمان (ساعت) | محصول | واکنش‌گرها | ردیف |
|-------|-------------|--|--------------------------|------|
| ۸۵ | ۶ |  | ۱a + ۲a + S ₈ | ۱ |
| ۹۰ | ۶ |  | ۱a + ۲b + S ₈ | ۲ |
| ۹۱ | ۶ |  | ۱b + ۲a + S ₈ | ۳ |
| ۹۰ | ۶ |  | ۱b + ۲b + S ₈ | ۴ |
| ۸۸ | ۳ |  | ۱c + ۲a + S ₈ | ۵ |
| ۹۲ | ۳ |  | ۱c + ۲b + S ₈ | ۶ |
| ۸۶ | ۴ |  | ۱d + ۲a + S ₈ | ۷ |
| ۹۱ | ۴ |  | ۱d + ۲b + S ₈ | ۸ |

^a بر مبنای وزن جدانشده فراورده‌ها

آن واکنش‌گرهای ۱ و ۲ می‌توانند در حضور آب و تری‌اتیل‌آمین با انجام یک تراکم کنوونال طی چند دقیقه به فراورده ۳ تبدیل شوند. این فراورده‌ها را می‌توان پس از جداسازی و یا در همان ظرف واکنش نخست در معرض گوگرد قرار داد تا دستخوش واکنش گیوالد شوند و ترکیب‌های متناظر ۴ را تولید کنند. فرایند پیشنهادی در شکل ۳ برای کتون تیوپیران-۴-ان^۱، 1c، مالونونیتریل 2a و گوگرد در هر دو مسیر مرحله‌ای و تک‌ظرف به تصویر کشیده شده است.



شکل ۲ تبدیل مرحله‌ای حد واسط‌های کنوونال به فراورده‌های گیوالد



شکل ۳ مکانیسم پیشنهادی

نتیجه‌گیری

آنچه از نتیجه‌های حاضر برمی‌آید این است که روش ارایه شده می‌تواند به آسانی موجب انجام تراکم کنوونال بین کتون‌های گوناگون و مشتقات مالونونیتریل شود. این ترکیب‌ها به نوبه خود، به شکل مرحله‌ای یا تک‌ظرف، قابل تبدیل به محصولات گیوالد هستند. با توجه به آن که در این روش از آب و باز ارزان قیمت و ملایم تری‌اتیل‌آمین استفاده می‌شود و واکنش‌ها در دمای محیط پیش می‌روند. بنابراین، روش حاضر در زمره دستور کارهای زیست‌سازگار برای انجام این دو واکنش مهم در شیمی آلی قرار می‌گیرد. افزون بر این، شرایط کار و تهیه فراورده‌های ساده است و در زمان‌های کوتاهی به اتمام می‌رسد.

بر پایه این مشاهده‌ها، سازوکاری را می‌توان پیشنهاد کرد که از مسیر آن حد واسط‌های کنوونال بتوانند در مرحله جداگانه‌ای با گوگرد واکنش دهند و به فراورده‌های گیوالد تبدیل شوند. در واقع، چنین تبدیلی در گذشته توسط پژوهشگران دیگری نیز مشاهده و گزارش شده است [۱۷]. به منظور ارزیابی چنین سازوکاری تحت شرایط حاضر، فراورده‌های نوونال 3a-3h را در مخلوط آب و تری‌اتیل‌آمین در معرض واکنش با گوگرد قرار دادیم. در نتیجه این کار و هم‌چنان که در شکل ۲ نشان داده شده است، حد واسط‌های 3a-3h به سادگی و طی زمان ۳ الی ۶ ساعت به 4a-4h تبدیل شدند.

بدین ترتیب و بر مبنای نتیجه‌های ارایه شده در بالا می‌توان مکانیسمی را برای واکنش‌های کنوونال و گیوالد ارایه کرد که در

- [1] Grieco, P.A.; Garner, P.; He, Z.; *Tetrahedron Lett.*, 24, 1897–1900, 1983.
- [2] Rideout, D.C.; Breslow, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 7816–7817, 1980.
- [3] Jones, G.; *Organic reactions*-John Wiley & Sons, New York, 15, 204, 1967.
- [4] Marcaccini, S.; Pepino, R.; Pozo, M.C.; Basurto, S.; Valverde, M.G.; Torroba, T.; *Tetrahedron Lett.*, 45, 3999–4001, 2004.
- [5] Huang, Y.; Dömling, A.; *Mol. Divers.*, 15, 3–33, 2011.
- [6] Moosavi-Zare, A.R.; Zolfigol, M.A.; Zarei, M.; Zare, A.; Khakyzadeh, V.; Hasaninejad, A.; *Appl. Catal. A Gen.*, 467, 61–68, 2013.
- [7] Sharma, R.K.; Monga, Y.; Puri, A.; *Catal. Commun.*, 35, 110–114, 2013.
- [8] Sebti, S.; Tahir, R.; Nazih, R.; Saber, A.; Boulaajaj, S.; *Appl. Catal. A Gen.*, 228, 155–159, 2002.
- [9] Voigt, B.; Matviitsuk, A.; Mahrwald, R.; *Tetrahedron*, 69, 4302–4310, 2013.
- [10] Biradar, J.S.; Sasidhar, B.S.; *Eur. J. Med. Chem.*, 46, 6112–6118, 2011.
- [11] Rostami, A.; Atashkar, B.; Gholami, H.; *Catal. Commun.*, 37, 69–74, 2013.
- [12] Kim, I.; Kim, S.G.; Choi, J.; Lee, G. H.; *Tetrahedron*, 64, 664–671, 2008.
- [13] Abaee, M.S.; Mojtahedi, M.M.; Akbari, M.; Mehraki, E.; Mesbah, A.W.; Harms, K.J.; *Heterocycl. Chem.*, 49, 1346–1351, 2012.
- [14] Mojtahedi, M.M.; Abaee, M.S.; Khakbaz, M.; Alishiri, T.; Samianifard, M.; Mesbah, A.W.; Harms, K.; *Synthesis*, 3821–3826, 2011.
- [15] Abaee, M.S.; Mojtahedi, M.M.; Pasha, G.F.; Akbarzadeh, E.; Shockravi, A.; Mesbah, A.W.; Massa, W.; *Org. Lett.*, 13, 5282–5285, 2011.
- [16] Abaee, M.S.; Mojtahedi, M.M. Navidipoor, S.; *Synth. Commun.*, 41, 170–176, 2011.
- [17] Barnes, D.M.; Haight, A.R.; Hameury, T.; McLaughlin, M.A.; Mei, J.; Tedrowy, J.S.; Riva-Toma, J.D.; *Tetrahedron*, 62, 11311–11319, 2006.

H₂O and triethylamine, an appropriate medium for rapid Knoevenagel condensation and Gewald reaction under environmentally friendly conditions

M.S. Abaee*

Associate Prof. of Organic Chemistry, Advanced Institute of Science and Technology, Chemistry and Chemical Engineering Research Center of Iran, Tehran, Iran

Received: August 2013, Revised: September 2013, Accepted: September 2013

Abstract: In presence of water and triethylamine, various aldehydes and ketones undergo a rapid and efficient Knoevenagel condensation with malononitrile derivatives to produce the respective α,β -unsaturated systems within short time periods in high yields. Products can be either stepwise or in situ employed in a Gewald reaction to give their respective 2-aminothiophenes after a few hours at room temperature.

Keywords: Knoevenagel condensation, Gewald reaction, Aqueous conditions, Triethylamine