

سنتز α -آمینو نیتریل ها به کمک کاتالیست اسیدی جامد بوریک اسید

مصطفی خواجه دهقانی

دانش آموخته دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرضا رشته شیمی آلی.

نام و ایمیل نویسنده مسئول:

مصطفی خواجه دهقانی

چکیده

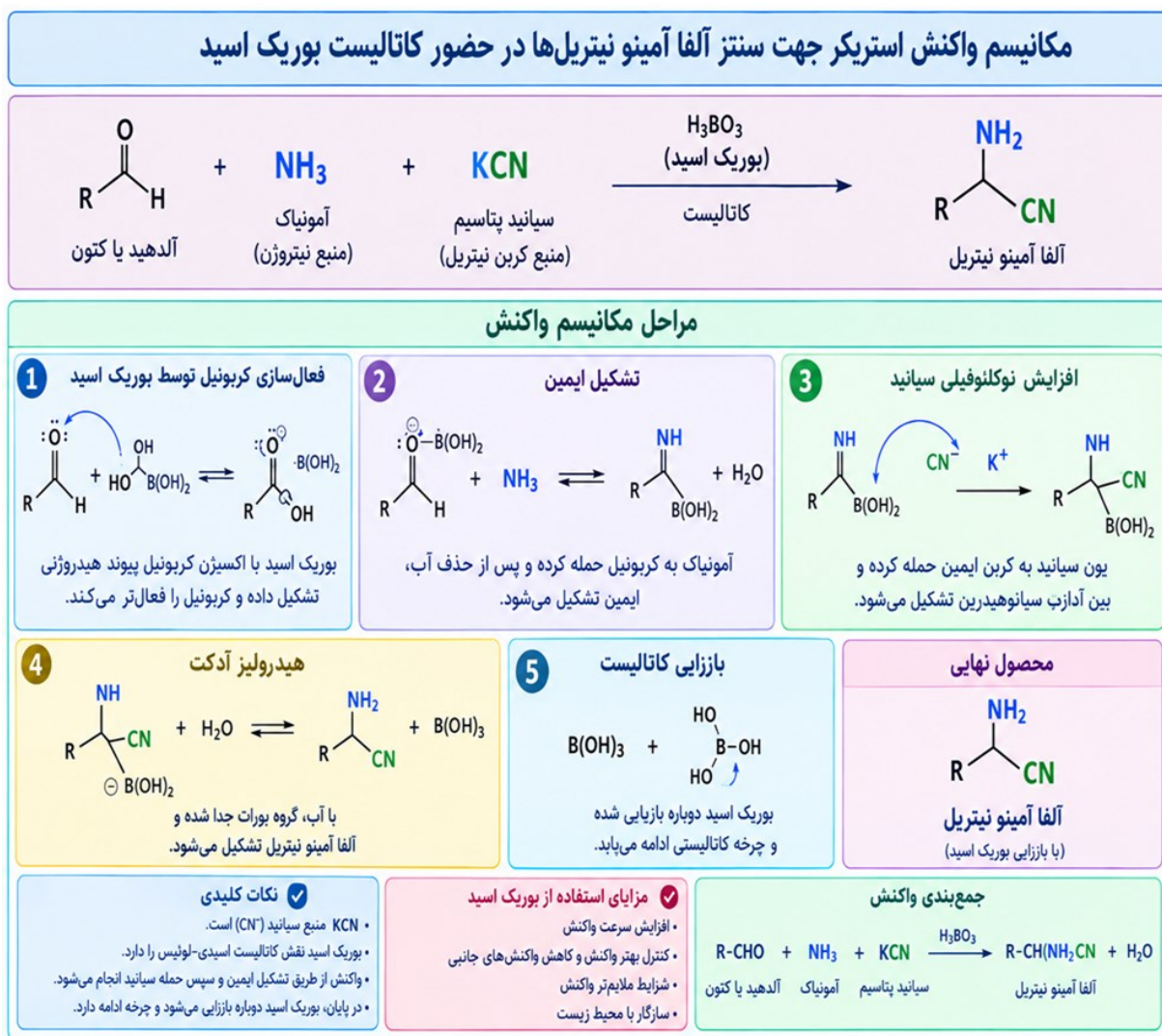
سنتز استریکر به عنوان یکی از روش‌های بنیادین و استراتژیک در شیمی آلی، جایگاه ویژه‌ای در تولید آلفا-آمینونیتریل‌ها دارد؛ ترکیباتی که به عنوان پیش‌ماده‌های کلیدی در سنتز آلفا-آمینواسیدها و ترکیبات دارویی و زیست‌فعال شناخته می‌شوند. در این پژوهش، یک روش بهینه‌سازی شده و ساده برای سنتز یک‌گانه (One-pot) آلفا-آمینونیتریل‌ها از طریق واکنش سه جزئی آلدهیدها، آمین‌ها و پتاسیم سیانید در حضور کاتالیزور اسید بوریک تحت شرایط بدون حلال گزارش شده است. این روش پیشنهادی مزایای متعددی نظیر زمان واکنش کوتاه، بازده بالا (۹۸ درصد)، شرایط عملیاتی ملایم و عدم استفاده از حلال‌های آلی سمی را به همراه دارد. کاتالیزور مورد استفاده در این فرآیند علاوه بر کارایی بالا، قابلیت جداسازی آسان و بازیابی مجدد را داراست که این ویژگی، پایداری فرآیند را از دیدگاه اقتصادی و زیست‌محیطی بهبود می‌بخشد. ساختار محصولات سنتز شده با استفاده از تکنیک‌های طیف‌سنجی (مانند $^1\text{H-NMR}$ ، $^{13}\text{C-NMR}$ و FT-IR) مورد تأیید قرار گرفت. نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که پروتکل ارائه‌شده در مقایسه با روش‌های کلاسیک گزارش‌شده، کارایی بهتری داشته و با اصول «شیمی سبز» کاملاً همخوانی دارد. در پروژه حاضر یک روش عمومی، ملایم و با کارایی بالا برای سنتز آلفا-آمینونیتریل‌ها از واکنش آلدهیدها، آمین‌ها و پتاسیم سیانید در حضور کاتالیست جامد اسیدی بوریک اسید بررسی شده است. در این روش ساده مخلوطی از واکنش دهنده‌ها در دمای اتاق و برای مدت زمان مشخص توسط همزن مغناطیسی به هم زده شده و پیشرفت واکنش به وسیله TLC دنبال شد. و منجر به تشکیل محصولات در یک مدت زمان کوتاه با بهره و درجه خلوص بالا گردید. محصولات واکنش از طریق جدا سازی ساده با بهره بسیار خوب بدست آمد.

واژگان کلیدی: آلفا-آمینو نیتریل ها، آلدهیدها، آمین ها، بوریک اسید و پتاسیم سیانید.

مقدمه

آلفا آمینو نیتریل‌ها یکی از مهمترین حدواسط‌ها جهت تهیه آلفا آمینو اسیدهای طبیعی و غیر طبیعی می‌باشد علاوه بر این، آلفا - آمینو نیتریل‌ها به عنوان حد واسط‌های مهم در تهیه ترکیبات هتروسیکل نیتروژن دار مانند تیودی آزول‌ها و ایمیدآزول‌ها و مشتقات آن‌ها، یون‌های ایمینیوم، کتون‌ها، آمین‌ها و دی‌ایمین‌ها و دیگر ملکولهای بیولوژیک مانند سافرا مایسین به کار می‌روند تا کنون روشهای گوناگونی برای تهیه آلفا - آمینو نیتریل‌ها توصیف و در متون شیمی گزارش شده است. اما بسیاری از روشهای ارائه شده دارای مشکلاتی مانند زمان طولانی، استخراجهای وقت گیر، و غیر محیط زیستی می‌باشند که بهترین روش برای سنتز آلفا آمینو نیتریل‌ها سنتز شیمیایی استرکر می‌باشد که در شکل ۱ تحت عنوان مکانیسم واکنش استریکر جهت سنتز آلفا آمینو نیتریل‌ها در حضور کاتالیست بوریک اسید به صورت خلاصه بیان شده است. که اغلب این سنتز استفاده تجاری دارد. در این روش آمینونیتریل‌ها آلدئیدها، آمونیاک و سیانید هیدروژن بدست می‌آیند. که بطور مستقیم هیدرولیز می‌شوند و یا ابتدا به ۵-الکیل ایمیدازولیدین-۲، ۴دی اون (هیدانتوئین یا گلیکولیل اوره) تبدیل شده که با دی اکسید کربن مخلوط و صابونی می‌شوند و سپس به آمینو اسید تبدیل می‌شود. از دیگر کاتالیست‌هایی که برای سنتز α -آمینو نیتریل‌ها در روش استرکر مورد استفاده قرار گرفته است، می‌توان به هتروپولی اسیدها، لیتیم پرکلرات، اسکاندیم تریفلامید، نیکل کلراید، روی هالید، Montmorillonite KSF اشاره کرد. همانطور که مطالعات انجام شده بر روی این ترکیبات نشان می‌دهد، کاتالیست‌هایی که برای سنتز α -آمینو نیتریل‌ها مورد استفاده قرار گرفته است. کاتالیست‌های با خاصیت اسیدی، شامل لوئیس اسیدها و اسیدهای پروتیک می‌باشند و به خوبی می‌دانیم که تبدیلات گروه‌های عاملی، یکی از مهمترین بخش‌های شیمی آلی است که بسته به طبیعت گروه‌های عاملی، معرف‌های مختلفی برای این تبدیلات می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند. که از بین این معرف‌ها، می‌توان کاتالیست‌های لوئیس اسید و پروتیک اسید را نام برد. که موقعیت مناسبی در شیمی آلی دارند. اسید بوریک عنوان کاتالیست پروتیک اسید جهت سنتز α -آمینو نیتریل‌ها مورد استفاده قرار گرفته است. تاکنون هیچ واکنشی در غیاب کاتالیست مشاهده نشده است. در سال‌های اخیر توجه زیادی به استفاده از کاتالیست‌های هتروژن به خاطر کار در محیط‌های مختلف از سنتز ترکیبات آلی، فیلتراسیون و جداسازی و بازیابی اسان کاتالیست از مخلوط واکنش که از مزایای این کاتالیست‌ها است صورت گرفته. که در اینجا ما گزارش کرده‌ایم یک کاتالیست هتروژن با جداسازی آسان و قابل بازیابی و اثر کاتالیستی بسیار بالا همانند کاتالیست اسیدی جامد بوریک اسید در شرایط بدون حلال و یا متانول برای سنتز ترکیبات آلفا آمینو نیتریل در شرایط کاملاً ملایم، بوریک اسید یک اسید ملایم، غیر فرار، غیر خورنده، خنثی و پایدار با خاصیت اسیدی بسیار بالا در سنتز ترکیبات آلی می‌باشد. در اینجا ما توضیح می‌دهیم یک روش موثر برای سنتز ترکیبات آلفا آمینو نیتریل‌ها با استفاده از مقدار ۵٪ مول کاتالیست بوریک اسید در شرایط بدون حلال و در دمای محیط با سه ترکیب بنز آلدئید، آنیلین و پتاسیم سیانید جهت تشکیل آلفا آمینو نیتریل با راندمان ۹۸٪ (شمای ۱). چندین ترکیب آلفا آمینو نیتریل سنتز شده در جدول ۱ نشان داده شده است. ، که در این واکنش تک مرحله‌ای تعریف کرده است سنتز استرکر از واکنش بین انواع مختلف از آلدئیدها و آمین‌ها جهت تهیه ایمین‌ها و واکنش با پتاسیم سیانید این روش کار شده است به صورت خیلی خوب برای آلدئیدهای اسیدی حساس مانند فورفورال و همچنین برای آلدئیدهای قابل انوله بهترین نتایج بدست آمده است از آمین‌های نوع اول و نوع دوم در همه حالات ما معتقدیم مهمترین روش و سرعت بالای تشکیل حدواسط‌های ایمین تحت شرایط با کاتالیست بوریک اسید می‌باشد. مقادیر بالای استفاده از کاتالیست تأثیری بروی راندمان و سرعت واکنش ندارند میزان حلالیت پایین بوریک اسید و هتروژن بودن کاتالیست در شرایط کار با انواع حلال‌های آلی جداسازی اسان کاتالیست از محصولات با یک فیلتر کردن ساده می‌باشد. کاتالیست جدا شده به آسانی قابل بازیافت بوده ولیکن استفاده مجدد از آن باعث کاهش راندمان واکنش می‌گردد. به عنوان مثال از واکنش بنز آلدئید (a1) با آنیلین (a2) و پتاسیم سیانید به ترتیب دارای راندمان‌های ۹۸٪، ۹۶٪ و ۹۲٪ پس از سه بار بازیابی می‌باشد.

شکل ۱ تحت عنوان مکانیسم واکنش استریکر جهت سنتز آلفا آمینو نیتریل ها در حضور کاتالیست بوریک اسید



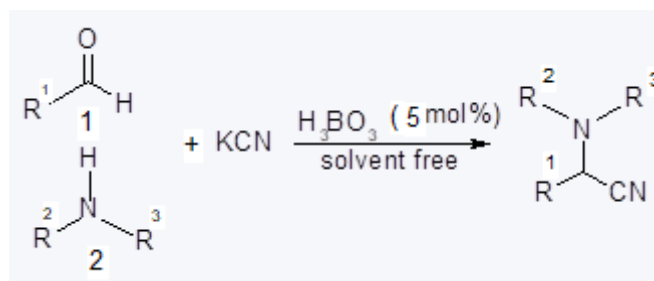
روش تجربی تهیه آلفا- آمینو نیتریل ها

در شرایط بدون حلال مخلوطی به انداز ۵۰ مول٪ از کاتالیست بهینه شده بوریک اسید، ۳ میلی مول از آلدهید، ۳/۲ میلی مول انیلین و ۳ میلی مول از پتاسیم سیانید در دمای اتاق به صورت ملایم در دمای اتاق به هم زده شده و پیشرفت واکنش بوسیله کروماتوگرافی لایه نازک TLC دنبال شده و پس از کامل شدن واکنش با ۱۰ * ۳ میلی لیتر از دی کلرو متان مخلوط واکنش از کاتالیست جدا شده لایه الی را جداسازی کرده و تحت شرایط خلاء تغلیظ شد و با استفاده از ستون کروماتوگرافی سلیکاژل ((مرک Mesh (۲۰۰- تا ۱۰۰) با فاز متحرک اتیل استات / ان - هگزان با نسبت ۱:۵ جدا سازی شده است. جهت بازیابی کاتالیست ابتدا آنرا با دی اتیل اتر شسته و برای مدت ۴۵ دقیقه در داخل آون با دمای ۴۵°C قرار داده شده است و سپس محصولات جدا سازی و خالص شده جهت شناسایی و تعیین ساختار طیف های ¹H-NMR، ¹³C-NMR و IR گرفته شده.

بحث و نتایج

با توجه به موفقیت ما در توسعه روش های آزمایشگاهی ساده و سازگار با محیط زیست با استفاده از معرف ها و کاتالیزورهای در دسترس برای سنتز مولکول های دارای فعالیت زیستی، نظیر ۳،۴-دی هیدرو پیریمیدین-۲-(H₁)-اون ها- تیون ها-ایمین ها (Mansoor et al., 2011)، ترکیبات بتا-آمینو کتون (Mansoor et al., 2015)، آمیدو آلکیل نفتول ها (Mansoor et al., 2016a)،

مشتقات ۲-آمینو-۴-دی فنیل پیریدین-۳-کربونیتیل (Mansoor et al., 2016b) و مشتقات ۱،۴-دی هیدرو پیریدین (Mansoor et al., 2016c)، ما به امکان توسعه روشی تک ظرفی (one-pot) برای سنتز آلفا-آمینو نیتریل ها از طریق واکنش استرکر (Strecker reaction) میان یک آلدهید آروماتیک، آمین و پتاسیم سیانید در حضور کاتالیزور قابل بازیابی بوریک اسید در دمای اتاق علاقه مند شدیم (شمای ۱). در این مقاله، قصد داریم یافته های خود را در خصوص واکنش سه-جزئی استرکر با کاتالیزوری بوریک اسید در دمای محیط، و شرایط بدون حلال را تشریح کنیم.



(شمای ۱) واکنش استرکر

اثر کاتالیست:

در مقایسه با سایر کاتالیزورهایی که برای سنتز α -آمینو نیتریل ها به کار می روند نظیر $\text{Pr}(\text{OTf})_3$ ، $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ، ZrCl_4 ، BiCl_3 ، $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ، RuCl_3 و $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ بوریک اسید از نظر مقدار کاتالیزور مورد نیاز، زمان واکنش و بازده محصولات، فعالیت کاتالیزوری بیشتری نسبت به آن ها نشان می دهد (جدول ۱).

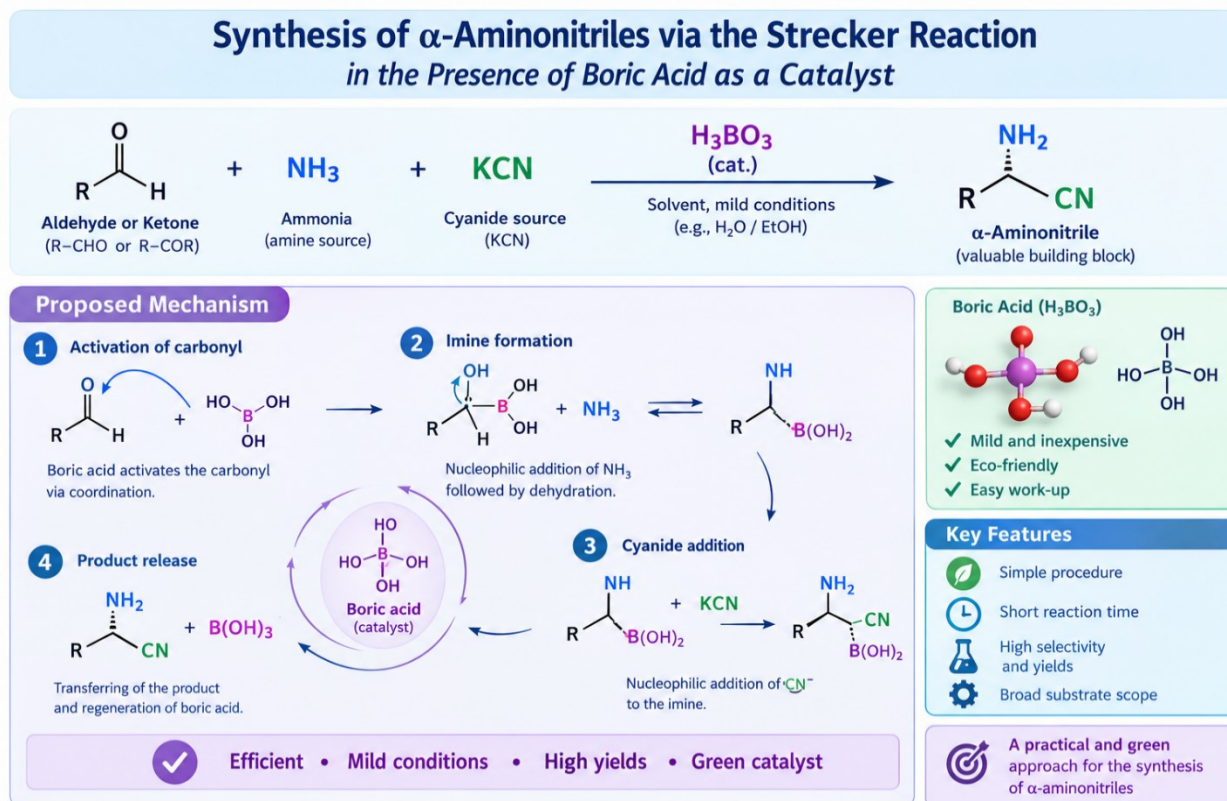
(جدول ۱). اثر کاتالیست بر میزان بازدهی واکنش

Entry	Catalyst	Amount of catalyst (mol %)	Time (min)	Yield	References
1	$\text{Pr}(\text{OTf})_3$	10	600	89	De and Gibbs
2	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	2	360	89	Paraskar and Sudalai
3	ZrCl_4	10	60	90	Raghu and Reddy
4	BiCl_3	10	600	84	De and Gibbs
5	RuCl_3	20	1200	74	De
6	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	10	1200	88	Kobayashi et al.
7	$\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	10	60	90	Narasimhulu et al.
8	Boric Acid	10	60	95	This work

مکانیسم واکنش استریکر در حضور بوریک اسید

بر پایه مسیر متداول واکنش استریکر، بوریک اسید احتمالاً از طریق فعال سازی اسید لوئیس گروه کربونیل و تسهیل انتقال پروتون، تراکم آلدهید با آمین و تشکیل حدواسط کربینول آمین را تسریع می کند. آب گیری این حدواسط، ایمین یا گونه ایمینیوم الکترون دوست را به وجود می آورد. سپس، یون سیانید به کربن ایمینیوم حمله کرده و پیوند کربن-کربن تشکیل می شود؛ انتقال پروتون در ادامه، α -آمینونیتریل متناظر را فراهم می کند. در این چرخه، بوریک اسید می تواند با افزایش الکترون دوستی کربونیل و تسهیل تشکیل حدواسط ایمینیوم، پیشرفت واکنش را تسریع کند به طور کلی، بوریک اسید با فعال سازی آلدهید و کمک به تشکیل حدواسط ایمینیوم، سد انرژی حمله سیانید به کربن الکترون دوست را کاهش می دهد. محصول نهایی، α -آمینونیتریل است که می تواند پیش ماده مناسبی برای سنتز α -آمینو اسیدها و ترکیبات دیگر باشد.

شمای (۲): شرح مکانیزم انجام واکنش استریکر جهت سنتز الفا امینو نیتریل



شکل ۱: جدول نتایج سنتز الفا امینو-نیتریلها در حضور کاتالیست بوریک اسید

entry	R ¹	R ²	R ³	yield (%) of 4
a	Phenyl	H	Phenyl	98
b	n-butyl	H	Phenyl	90
c	4-Me-Phenyl	H	Phenyl	97
d	2-Furyl	H	Phenyl	95
e	Cinnamyl	H	Phenyl	98
f	n-butyl	Ethyl	Ethyl	82
g	Phenyl	Ethyl	Ethyl	90
h	4-Me-Phenyl	Ethyl	Ethyl	85
i	2-Furyl	Ethyl	Ethyl	80
j	Cinnamyl	Ethyl	Ethyl	88
k	4-MeO-Phenyl	Ethyl	Ethyl	91
l	Phenyl	Benzyl	Benzyl	94
m	i-Propyl	Benzyl	Benzyl	94
n	4-Me-Phenyl	tert-butyl	H	84
o	Cinnamyl	tert-butyl	H	88

طیف‌ها:

Compound 4a:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): d = 4.1 (br s, 1H, NH), 5.4 (s, 1H), 6.5–6.8 (m, 5H), 7.1–7.8 (m, 5H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): d = 48.2, 114.3, 117.8, 128.2, 128.3, 129.2, 131.4, 145.5.

Compound 4d:

¹H NMR (90 MHz, CDCl₃): d = 4.1 (br s, 1H, NH), 5.4 (s, 1H), 6.3–6.5 (m, 3H), 7.1–7.8 (m, 5H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): d = 47.3, 102.3, 113.8, 114.6, 116.1, 118.0, 130.0, 133.4, 139.0, 147.8.

Compound 4e:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): d = 3.9 (br s, 1H, NH), 5.0 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 6.3 (dd, J = 7.8 Hz, 4.5 Hz, 1H), 6.9 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.1–6.8 (m, 5H), 7.1–7.8 (m, 5H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): d = 46.4, 114.3, 117.0, 118.6, 119.9, 126.0, 127.1, 129.3, 131.1, 132.0, 135.2, 146.2.

Compound 4i:

¹H NMR (90 MHz, CDCl₃): d = 1.1 (t, J = 8.7 Hz, 6H), 2.5 (q, J = 8.7 Hz, 4H = 2.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): d = 11.2, 48.2, 52.0, 96.3, 106.3, 145.0, 153.4.

نتیجه گیری

در نتیجه، ما یک روش آسان و راحت برای سنتز تک مرحله‌ای استر کر- α آمینو نیتریل‌ها از طریق جفت شدن آلدهیدهای مختلف با آنیلین و پتاسیم سیانید با استفاده از اسید بوریک به عنوان یک کاتالیزور کارآمد، توسعه داده‌ایم. این کاتالیزور مزایای زیادی مانند کاتالیزور ارزان و غیرسمی، راندمان کاتالیزوری بالا، زمان واکنش کوتاه، جداسازی آسان و روش سازگار با محیط زیست دارد. علاوه بر این، سیستم بوریک اسید در شرایط بدون حلال از روش‌های قبلی مؤثرتر است. بنابراین، این روش مورد استفاده عمومی و مورد توجه برای مطالعه شیمی سنتز خواهد بود.

مراجع

- [1] (a) Chakraborty, T. K.; Reddy, G. V.; Hussain, K. A. Tetrahedron Lett. 1991, 32, 7597; (b) Leblanc, J.; Gibson, H. W. Tetrahedron Lett. 1992, 33, 6295
- [2] Duthaler, R. O. Tetrahedron 1994, 50, 1539
- [3] Heydari, A.; Fatemi, P.; Alizadeh, A.-A. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 3049
- [4] Kobayashi, S.; Nagayama, S.; Busujima, T. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 9221.
- [5] De, S. K.; Gibbs, R. A. J. Mol. Catal. A: Chem. 2005, 232.