

تبدیل متیل کتون‌ها به استرهای گوناگون با شکستن پیوند کربن - کربن به کمک ید ملکولی

احمدنور پالزوان، آرش قادری* +

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه هرمزگان، بندرعباس، ایران

چکیده: در این کار پژوهشی یک سامانه نوین برای استری شدن اکسایشی متیل کتون‌ها ارائه شده است. در این سامانه از ید و DBU به عنوان یک سامانه ساده استفاده شده و با شکستن پیوند کربن - کربن، استر به وجود آمد. این واکنش در دمای اتاق و مدت زمان کوتاه انجام شد. در این روش متیل کتون‌های گوناگون با الکل‌های نوع اول و دوم وارد واکنش شده و فراورده را با راندمان خوب تولید کردند. همچنین بررسی واکنش نشان داد که یدوفرم نیز به عنوان فراورده جانبی در این واکنش تولید می‌شود. این مشاهده مشخص کننده این است که مرحله اول در مکانیسم واکنش شامل یددار شدن در موقعیت آلفا متیل کتون می‌باشد.

واژه های کلیدی: متیل کتون‌ها، سنتز استر، ید ملکولی، اکسایش.

KEYWORDS: Methyl ketones, Ester synthesis, Molecular iodine, Oxidation.

مقدمه

ترکیب‌های آلی وجود دارند. یکی از رایج‌ترین روش‌هایی که به طور گسترده برای شکستن پیوند کربن - کربن در کتون‌ها استفاده می‌شود، اکسایش بایر - ویلیگر^[۴] است. از این روش کلاسیک برای تبدیل ترکیب‌های کربونیل‌دار به استرهای مربوطه در حضور پراسیدها، هیدروژن‌پراسیدها یا دیگر ترکیب‌های پراکسی استفاده می‌شود. استفاده از پراسیدهای آلی در این واکنش باعث تولید فراورده جانبی نمک کربوکسیلیک اسید می‌شود. افزون بر این، پراسیدهای آلی ترکیب‌هایی واکنش‌پذیر و حساس به ضربه و گران هستند. در نتیجه پژوهشگران همواره به دنبال پیدا کردن روش‌های سبز و کم‌خطر برای سنتز استرها از کتون‌ها هستند. از سویی کتون‌ها ترکیب‌های بسیار پایدار در برابر اکسایش هستند و این پایداری زیاد باعث شده که روش‌های خیلی محدودی برای استری شدن مستقیم کتون‌ها گزارش شود.

استرهای آروماتیک ساختارهای مهمی در فراورده‌های طبیعی، دارویی و مواد شیمیایی کشاورزی هستند [۱]. یکی از روش‌های عمومی سنتز استرها، استری شدن فیشر است. در این روش، کربوکسیلیک اسیدها با الکل‌ها در حضور مقدار کاتالیستی اسیدهای معدنی وارد واکنش می‌شوند [۲]. سایر روش‌های سنتز کلاسیک استرها بیش‌تر شامل جانشینی هسته دوستی الکل‌ها بر روی مشتق‌های فعال کربوکسیلیک اسید مانند اسید انیدریدها یا اسید هالیدها است. تلاش‌های بسیاری برای استری شدن مستقیم الکل‌ها با سایر خانواده‌های مواد شیمیایی در دسترس صورت گرفته است. آلدئیدها یک دسته از مواد شیمیایی فراوان هستند که در چنین فرایندهایی مورد استفاده قرار می‌گیرند [۳].

کتون‌ها یکی از متنوع‌ترین و اساسی‌ترین ترکیب‌ها در شیمی آلی محسوب می‌شوند. آریل کتون‌ها ساختارهایی هستند که در بسیاری از

* عهده‌دار مکاتبات

+ E-mail: aghaderi@hormozgan.ac.ir

(۱) Baeyer-Villiger Oxidation

پروتون و کربن، با دستگاه بروکر ^{13}C NMR (500MHz) و ^1H NMR (125MHz)، بروکر ^{13}C NMR (75MHz) و ^1H NMR (300MHz) و همچنین فناوری کروماتوگرافی گازی - طیف سنجی جرمی (GC-MS) توسط دستگاه Agilent 7890B GC and Agilent 5977A شناسایی شدند. جداسازی و خالص سازی فرآورده های به دست آمده در این پژوهش با استفاده از ستون کروماتوگرافی یا پلیت انجام شده است. سیلیکاژل ستون کروماتوگرافی Silica gel 60 (0.063-0.0200 mm) و پلیت Silica gel 60 GF₂₅₄ از شرکت مرک خریداری شد.

روش عمومی به کار رفته برای سنتز استرها

مشتق های استرها از واکنش بین کتون های آروماتیک (۰/۵ میلی مول) با منبع آلکوکسی (۱ میلی لیتر) در حضور ید (۲ میلی مول) و باز DBU (۳ میلی مول) در حلال DMF (۲ میلی لیتر) در دمای محیط سنتز شدند. برای بررسی پیشرفت واکنش از فناوری کروماتوگرافی لایه نازک استفاده شد. خالص سازی فرآورده پس از استخراج فاز آلی توسط حلال های آب و اتیل استات، با استفاده از ستون کروماتوگرافی (پترولیوم تر - اتیل استات با نسبت ۲:۱۰۰) انجام شد و فرآورده های مورد نظر با استفاده از روش طیف سنجی رزونانس مغناطیس هسته ای (NMR) و کروماتوگرافی گازی - طیف سنجی جرمی (GC-MS) شناسایی شدند.

اطلاعات ساختاری استرها

Ethyl 4-nitrobenzoate: White solid (m.p. 49-51 °C); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.39 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 4.40 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 8.16 (m, 2H), 8.23 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 14.13, 61.87, 123.38, 130.57, 135.78, 150.40, 164.53.

Ethyl 3-nitrobenzoate: Yellow solid (m.p. 40 °C); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.47 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H), 4.48 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H), 7.68 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 8.43 (m, 2 H), 8.88 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 14.28, 61.96, 124.56, 127.30, 129.58, 132.26, 135.28, 148.29, 164.48.

Methyl 4-nitrobenzoate: Yellow solid (m.p. 98 °C); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3.99 (s, 3H), 8.21 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 8.29 (d, $J=9.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 52.82, 123.53, 130.70, 135.48, 150.52, 165.14.

Isopentyl 3-nitrobenzoate: Yellow oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.01 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.73 (q, $J=6.7$ Hz, 2H), 1.86 (m, 1 H), 4.44 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 7.68 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.41 (m, 2H), 8.87 (t, $J=1.7$ Hz, 1H).

Isopentyl 4-nitrobenzoate: Yellow oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.01 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.72 (q, $J=6.7$ Hz, 2H), 1.83 (m, 1 H), 4.44 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 8.23 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.31 (d, $J=8.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 22.47, 25.22, 37.29, 64.62, 123.51, 130.65, 135.88, 150.49, 164.73.

گروه سائو^۱ در سال ۲۰۰۸ میلادی با استفاده از کاتالیست مس یدید در حضور تترا بوتیل آمونیوم نیتریت به عنوان منبع آلکوکسی موفق به سنتز استرها از آریل آلکیل کتون ها شده است [۵]. شرایط بهینه ای که در این پژوهش به دست آمده شامل به کار بردن مس یدید به عنوان کاتالیست در حضور لیگاند (۱۰ و ۱۰۰) - فنانترولین در حلال ارتو - زایلن در دمای ۱۳۰ درجه سلسیوس می باشد. طی بررسی شرایط بهینه مشخص شده است که گروه آلکیل به صورت کتون از واکنش خارج می شود. همچنین در سال ۲۰۰۸ میلادی با به کار بردن سامانه کاتالیستی مس اکسید/ید شکستن پیوند کربن(کربونیل) - کربن در کتون ها گزارش شد [۶]. در این واکنش فرآورده استری همراه با سه فرآورده جانبی به دست آمده است.

در سال ۲۰۱۵ میلادی، استری کردن کتون ها با استفاده از نمک های مس گزارش شده است [۷]. در این پژوهش از $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, CuBr_2 , CuCl_2 , CuCl , CuBr , $\text{Cu}(\text{acac})_2$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ و همچنین نمک های آهن (III) برای به دست آوردن بهترین شرایط استفاده کرده اند که در حضور نمک های آهن بازده فرآورده به دست آمده بسیار ناچیز است. شرایط بهینه در این واکنش با استفاده از $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ به عنوان کاتالیست در حضور لیتیم برمید و در اکسیژن هوا به دست آمده است.

به تازگی، تیم پژوهشی ما با به کار بردن یک روش نوین از فرایند اکسایش هوازی در حضور کاتالیست مس، موفق به شکستن پیوند کربن(کربونیل) - کربن در آریل آلکیل کتون ها و سنتز استرهای آروماتیک شد [۸]. این روش به دلیل استفاده از کاتالیست ارزان مس و اتمسفر اکسیژن به عنوان اکسید کننده، یک روش بسیار سبز می باشد. برای اولین بار از مشتقات آلکوکسی سیلان به عنوان منبع آلکوکسی در فرایند اکسایشی استری شدن کتون ها استفاده شد. در این کار پژوهشی از S_8 به عنوان لیگاند در حضور الکل ها و آلکوکسی سیلان ها استفاده کردیم و موفق به شناسایی گونه فعال کاتالیستی شدیم که در حضور S_8 تولید می شود.

بخش تجربی

اطلاعات کلی

مواد اولیه و سایر ترکیب های شیمیایی از شرکت های مرک یا آلد ریچ خریداری شد. پیشرفت واکنش ها توسط تکنیک کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با استفاده از صفحه های سیلیکاژل خریداری شده از شرکت مرک مورد بررسی قرار گرفت. ترکیب های سنتز شده با فناوری طیف سنجی NMR

(۱) Saito

نتیجه‌ها و بحث

برای شروع، واکنش بین ۳ - نیترواستوفنون و اتانول به‌عنوان واکنش مدل انتخاب شد (جدول ۱). نخست واکنش در حضور ۲ میلی مول ید در حلال DMF در دمای اتاق بررسی شد که هیچ فرآورده‌ای دیده نشد (جدول ۱، ردیف ۱). سپس، در یک واکنش دیگر همین شرایط در حضور ۳ میلی مول پیریدین تکرار شد که باز هم نتیجه‌ای به دست نیامد (جدول ۱، ردیف ۲). بازهای تری اتیل آمین و بی‌پیریدین نیز در واکنش تأثیری نداشتند (جدول ۱، ردیف‌های ۳ و ۴). وقتی باز DBU در واکنش مورد استفاده قرار گرفت، فرآورده با بازده ۵۳ درصد تشکیل شد (جدول ۱، ردیف ۵). کم کردن مقدار ید تا یک میلی مول باعث کاهش بازده تا ۲۸ درصد شد (جدول ۱، ردیف ۶). همچنین در نبود ید هیچ واکنشی صورت نگرفت (جدول ۱، ردیف ۷). کم کردن مقدار DBU تا دو میلی مول نیز باعث کاهش بازده تا ۴۰ درصد شد (جدول ۱، ردیف ۸). حلال‌های استونیتریل و اتانول هم کارایی کم‌تری از حلال DMF از خود نشان دادند (جدول ۱، ردیف‌های ۹ و ۱۰). بنابراین شرایط ردیف ۵ به‌عنوان شرایط بهینه در نظر گرفته شد.

در شرایط بهینه (جدول ۱، ردیف ۵)، متیل کتون‌های گوناگون با الکل‌ها وارد واکنش شده و استرها را تولید کردند (جدول ۲). واکنش بین ۳ - نیترواستوفنون با اتانول و متانول فرآورده مربوطه را به ترتیب با بازده ۵۳ و ۵۱ درصد تولید کرد (جدول ۲، ردیف‌های ۱ و ۲). تغییر الکل به ایزوآمیل الکل که یک الکل نوع اول است باعث تولید استر مورد نظر با بازده ۴۱ درصد شد (جدول ۲، ردیف ۳). تعویض منبع الکوکی از اتانول به تترااتیل ارتوسیلیکات فرآورده را با بازده ۳۴ درصد تولید کرد (جدول ۲، ردیف ۴). متأسفانه فنول به این سامانه جواب نداد و هیچ فرآورده‌ای تولید نشد (جدول ۲، ردیف ۵). واکنش استری شدن ۴ - نیترواستوفنون با اتانول و متانول باعث به‌وجود آمدن فرآورده مورد نظر به ترتیب با بازده ۵۴ و ۵۶ درصد شد (جدول ۲، ردیف‌های ۶ و ۷). استفاده از ایزوآمیل الکل و تترااتیل ارتوسیلیکات نیز در این واکنش ثمربخش بودند (جدول ۲، ردیف‌های ۸ و ۹). الکل نوع دوم ۲ - بوتانول نیز فرآورده را با بازده ۲۴ درصد تولید کرد (جدول ۲، ردیف ۱۰). این کم شدن بازده به دلیل ممانعت فضایی بیش‌تر الکل نوع دوم نسبت به الکل نوع اول است. همچنین، واکنش بین ۴ - متوکسی استوفنون با اتانول نیز فرآورده استری مورد نظر را با بازده ۳۳ درصد به‌وجود آورد (جدول ۲، ردیف ۱۱). برای بررسی مکانیسم واکنش، واکنش مدل موردتوجه قرار گرفت. در طی این واکنش متوجه شدیم که افزون بر فرآورده استری مورد نظر، یک فرآورده جانبی نیز به‌وجود می‌آید. ما این فرآورده جانبی زرد رنگ

جدول ۱. بهینه کردن شرایط واکنش در حضور ید ملکولی و باز^a

ردیف	باز	ید ملکولی (میلی مول)	حلال	بازده جداسازی شده (%)
۱	-	۲	DMF	-
۲	Pyridine	۲	DMF	-
۳	Et ₃ N	۲	DMF	مقدار ناچیز
۴	2,2'-Bipy	۲	DMF	-
۵	DBU	۲	DMF	۵۳
۶	DBU	۱	DMF	۲۸
۷	DBU	-	DMF	-
۸ ^b	DBU	۲	DMF	۴۰
۹	DBU	۲	CH ₃ CN	۴۱
۱۰	DBU	۲	EtOH	۳۴

^a ۳ - نیترو استوفنون (۰/۵ میلی مول)، اتانول (۱ میلی لیتر)، باز (۳ میلی مول)، حلال (۲ میلی لیتر). ^b DBU (۲ میلی مول)

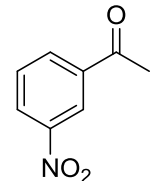
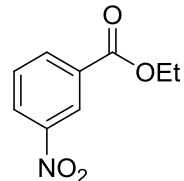
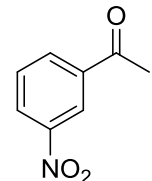
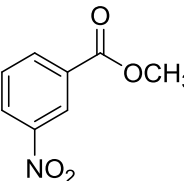
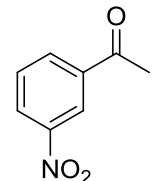
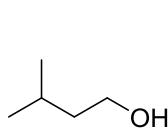
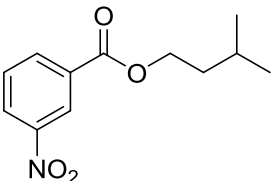
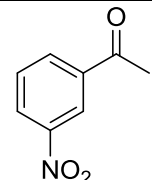
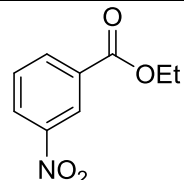
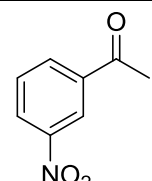
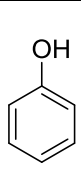
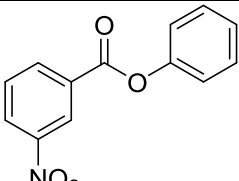
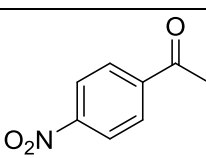
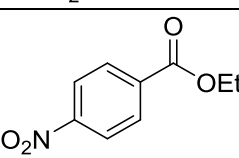
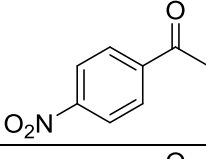
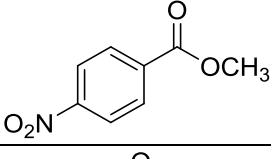
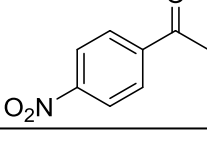
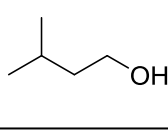
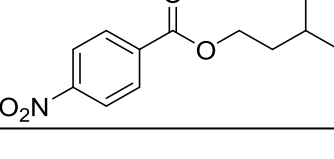
Py = pyridine; 2,2'-Bpy = 2,2'-bipyridine; TEA = triethylamine; DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene; DMF = N,N-Dimethylformamide

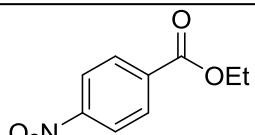
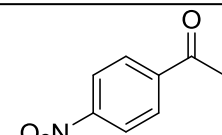
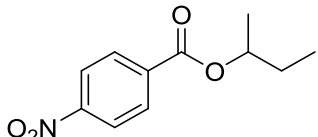
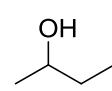
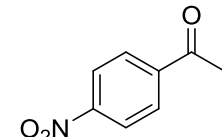
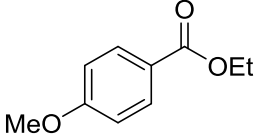
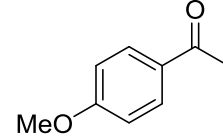
رنگ را جداسازی و شناسایی کردیم که این فرآورده یدوفرم بود. با توجه به تولید یدوفرم در این واکنش، ما مکانیسم زیر را برای این واکنش پیشنهاد می‌دهیم (طرح ۱). نخست پروتون‌های آلفا متیل کتون به‌وسیله باز جدا شده و کربانیون به‌وجود می‌آید که به‌عنوان هسته دوست به ید حمله کرده و آلفا - یدارشدن اتفاق می‌افتد (طرح ۱، مرحله ۱). این فرایند دو بار دیگر نیز تکرار می‌شود تا همه پروتون‌های آلفا جای خود را به ید بدهند (طرح ۱، مرحله‌های ۲ و ۳). در مرحله بعد اتانول (اتوکسید) به گروه کربونیل حمله کرده و فرآورده مورد نظر به همراه یدوفرم تولید می‌شود (طرح ۱، مرحله ۴).

نتیجه‌گیری

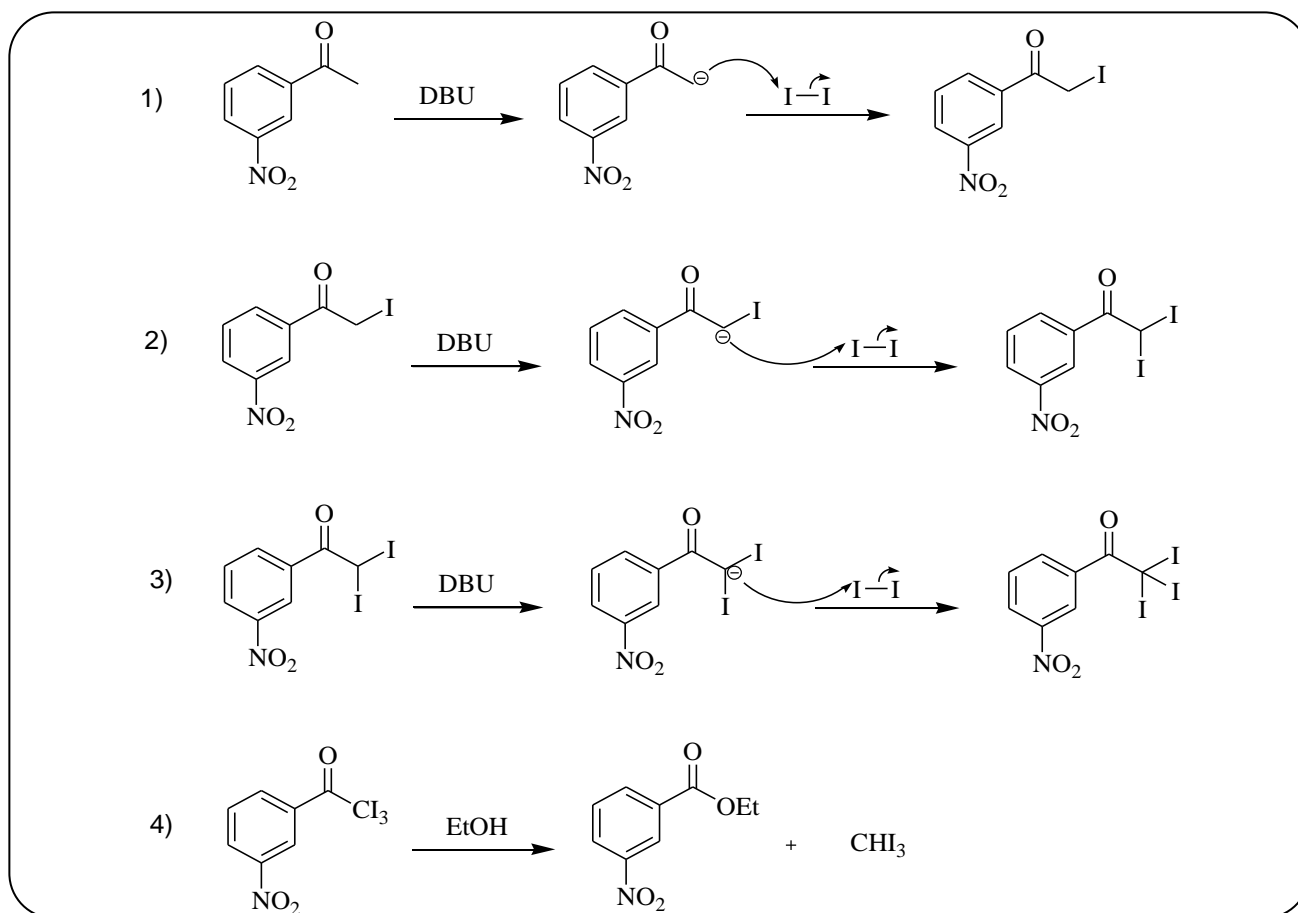
در این کار یک روش نوین برای شکستن پیوند کربن - کربن و تبدیل آن به پیوند کربن - اکسیژن استری ارائه شد. در این روش سامانه I₂/DBU برای استری شدن متیل کتون‌ها در دمای اتاق و مدت زمان بسیار کوتاه مورد استفاده قرار گرفت. بررسی مخلوط واکنش نشان داد که افزون بر فرآورده استری مورد نظر، یدوفرم نیز به‌عنوان فرآورده جانبی در این واکنش به‌وجود می‌آید. تشخیص این فرآورده جانبی کمک بسیار بزرگی به فهمیدن مکانیسم واکنش کرد.

جدول ۲. واکنش استری شدن متیل کتون‌های آروماتیک با سامانه ید/DBU^a

$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3 + \begin{matrix} \text{ROH} \\ \text{or} \\ \text{Si(OR)}_4 \end{matrix} \xrightarrow[\text{rt, 10 min}]{\text{I}_2, \text{DBU, DMF}} \text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$				
ردیف	کتون‌های آروماتیک	منبع الکوکی	فراورده	بازده جداسازی شده (%)
۱		EtOH		۵۳
۲		CH ₃ OH		۵۱
۳				۴۲
۴		Si(OEt) ₄		۳۴
۵				-
۶		EtOH		۵۴
۷		CH ₃ OH		۵۶
۸				۴۰

۳۱		Si(OEt) ₄		۹
۲۴				۱۰
۳۳		EtOH		۱۱

^a کتون آروماتیک (۰/۵ میلی مول)، منبع الکوکسی (۱ میلی لیتر)، ید ملکولی (۲ میلی مول)، DBU (۳ میلی مول)، DMF (۲ میلی لیتر) در ۲۵ درجه سانتی گراد برای ۱۰ دقیقه تمام بازده‌ها مربوط به فراورده جداسازی شده بعد از کروماتوگرافی می باشد



طرح ۱. مکانیسم پیشنهادی برای واکنش استری شدن اکسایشی متیل کتون‌ها

قدردانی

نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه هرمزگان برای حمایت مالی از این پژوهش تشکر می‌کنند.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۴/۱۵ ؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۷/۲۹

مراجع

- [1] Liu B., Hu F., Shi, B. F., [Recent Advances on Ester Synthesis via Transition-Metal Catalyzed C-H Functionalization](#). *ACS Catal.*, **5**: 1863-1881 (2015).
- [2] (a) Ishihara K., Nakayama M., Ohara S., Yamamoto H., [Direct Ester Condensation from a 1:1 Mixture of Carboxylic Acids and Alcohols Catalyzed by Hafnium \(IV\) or Zirconium \(IV\) Salts](#). *Tetrahedron*, **58**: 8179-8188 (2002).
- (b) Ishihara K., Nakagawa S., Sakakura A., [Bulky Diarylammonium Arenesulfonates as Selective Esterification Catalysts](#). *J. Am. Chem. Soc.*, **127**: 4168-4169 (2005).
- [3] (a) Gopinath R., Patel B. K., [A Catalytic Oxidative Esterification of Aldehydes Using V₂O₅-H₂O₂](#). *Org. Lett.*, **2**: 577-579 (2000).
- (b) Gopinath R., Barkakaty B., Talukdar B., Patel B. K., [Peroxovanadium-Catalyzed Oxidative Esterification of Aldehydes](#). *J. Org. Chem.*, **68**: 2944-2947 (2003).
- [4] Olah G. A., Wang Q., Trivedi N. J., Prakash G. S., [Baeyer-Villiger Oxidation of Ketones to Esters with Sodium Percarbonate/Trifluoroacetic Acid](#). *Synthesis*, **23**: 739-740 (1991).
- [5] Nakatani Y., Koizumi Y., Yamasaki R., Saito S., [Copper-Catalyzed Synthesis of Esters from Ketones. Alkyl Group as a Leaving Group](#). *Org. Lett.*, **10**: 2067-2070 (2008).
- [6] Yin G., Gao M., Wang Z., Wu Y., Wu A., [Direct Conversion of Aromatic Ketones to Arenecarboxylic Esters via Carbon-Carbon Bond Cleavage Reactions](#). *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **81**: 369-372 (2008).
- [7] Ma R., He L.N., Liu A. H., Song Q. W., [Cu\(II\)-Catalyzed Esterification Reaction via Aerobic Oxidative Cleavage of C\(CO\)-C \(alkyl\) Bonds](#). *Chem. Commun*, **52**: 2145-2148 (2016).
- [8] Ghaderi A., Maddah Roodan S., [Copper-Catalyzed Demethylative Esterification of Arylmethylketones: A New Route for the Synthesis of Benzocaine](#). *J. Iran. Chem. Soc.* **16**: 2327-2332 (2019).