

Katalizörsüz Ortamda Benzaldehit Türevlerinin Malononitril Eşliğinde Knoevenagel Kondenzasyonu: Disiyano Bileşiklerinin Sentezi İçin Yeşil Kimya Yasalarına Uygun Etkin Bir Yöntem

Bilal NİŞANCI^{1*}

ÖZET: Bu çalışmada aril aldehitlerin malonitril ile katalizörsüz ortamda, sadece çözücü olarak su/metanol karışımı kullanılmasıyla gerçekleştirdiği tepkime sonucu ilgili benzilidenmalononitril türevleri 15 dakikada oda sıcaklığında kantitatif verimlerle elde edilmiştir. Knoevenagel kondenzasyonu ile benzilidenmalononitril bileşiklerinin eldesi ile ilgili literatürde birçok yöntem bulunmasına rağmen, bu çalışmada herhangi bir katalizör kullanılmaması bu çalışmayı yeşil kimya yasalarına uyan etkin bir yöntem olarak ön plana çıkarmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Knoevenagel kondenzasyonu, yeşil kimya, malononitril, aldehit

Catalyst Free Knoevenagel Condensation of Benzaldehyde Derivatives with Malononitrile: A Facile and Compatible Method with Green Chemistry Rules for the Synthesis of Dicyano Compounds

ABSTRACT: In this study, as a result of the reaction of aryl aldehydes with malononitrile in a catalyst-free condition by using only water/methanol mixture as a solvent, the corresponding benzylidenemalononitrile derivatives were obtained in quantitative yields at room temperature just in 15 minutes. Although many methods have been found in the literature about Knoevenagel Condensation, addressed herein a catalyst free methodology which is in harmony with the green chemistry rules makes this work effective than the others.

Keywords: Knoevenagel Condensation, Green Chemistry, malononitrile, aldehyde

Bilal NİŞANCI (Orcid ID: 0000-0003-4290-1539), Atatürk Üniversitesi, Narman Meslek Yüksekokulu, Narman, Erzurum, Türkiye

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Bilal NİŞANCI, e-mail, bnisanci@atauni.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 19.10.2018
Kabul tarihi / Accepted: 19.11.2018

GİRİŞ

Organik kimya alanında karbon-karbon bağı oluşturabilen tepkimeler üzerine günümüzde çokça çalışmalar yapılmaktadır. Literatüre kazandırılan yöntemler arasında malononitril gibi aktif metilen bileşiklerinin aldehitlerle tepkimesiyle gerçekleşen Knoevenagel kondenzasyonu, hem antikanser, antioksidant, antibakteriyel, antikonvülsan vb. gibi önemli birçok biyolojik ve farmakolojik özellik gösteren benzilidenmalononitril (BMN) türevlerinin eldesine imkan sağlaması hem de tek basamakta yüksek atom ekonomisi ile karbon-karbon çift bağı oluşturması nedeniyle oldukça büyük önem arz etmektedir. Bu tepkimelerin aynı zamanda sudan başka yan ürün oluşturmaması sanayi uygulamaları için yüksek potansiyel oluşturmaktadır (Zhang ve ark., 2017).

Aldehit analoglarının aktif metilen bileşikleri ile reaksiyonu ilk olarak Emil Knoevenagel tarafından 1984 yılında literatüre kazandırılmıştır (Shirini ve Daneshvar, 2016). Günümüze kadar mikrodalga, yüksek basınç, sonikasyon desteği gibi parametreler BMN analoglarının sentezi için kullanılmıştır (Jenner, 2001; Yadav ve ark., 2004). Bu dönüşümler için genellikle kullanılan asit ve baz katalizli reaktifler korozif etki taşımaktadır ve elde edilen ürünün saflaştırılmasını zorlaştırmaktadır. $ZnCl_2$, Al_2O_3 , $TiCl_4$, CdI_2 vb. gibi Lewis asitlerinin yanı sıra amin veya amonyum tuzu içeren birçok baz reaktif bu kondenzasyon reaksiyonu için kullanılmıştır (Farzaneh ve ark., 2017; Mallouk ve ark., 2010). Son yıllarda heterojen katalizörler (Goa ve ark., 2004; Sakthivel ve Dhakshinamoorthy, 2017), iyonik sıvılar (Tamami ve Fadavi, 2005), metal-organik kafes molekülleri (MOF) (Martinez ve ark., 2017; Taher ve ark., 2016) yukarıda bahsedilen sorunların üstesinden gelmek için BMN'lerin sentezinde kullanılmaktadır. Fakat bu yöntemlerinde yüksek sıcaklık, uzun reaksiyon

süreleri ve ekstra ekstraksiyon işlemi gerektirmesi, araştırmacıları yeni yöntemler üzerine çalışmaya sevk etmektedir.

Günümüzde yeşil kimyaya ve sürdürülebilir teknolojilere artan ilgi katalizörsüz ortamda gerçekleştirilen tepkimeleri önemli kılmaktadır. Bu bağlamda ditiyokarbamatların, tiyosemikarbozonların ve heterosiklik yapı ihtiva eden birçok organik molekülün katalizörsüz ortamda sentezi gerçekleştirilmiştir (Azizi ve ark., 2006; Cunha ve Silva, 2009; Polshettiwar ve Varma, 2009). Aynı zamanda grubumuz tarafından önemli ilaç etken maddelerinden olan 1,5-benzodiazepin analoglarının sentezi (Solan ve ark., 2014; Young ve ark., 2016) ve yine bünyesinde birçok önemli biyolojik özellik barındıran pirol halkalarının sentezi (Cho ve ark., 2015) literatüre başarıyla kazandırılmıştır. Hem yeşil kimya yasalarına uyumlu yeni metotlar geliştirmeye yönelik ilgimiz hem de BMN'lerin önemli biyolojik özelliğe sahip olması, bizi katalizörsüz ortamda yeni bir Knoevenagel kondenzasyon yöntemi geliştirmeye yöneltmiştir. Moemeni ve arkadaşları (Moemeni ve ark., 2015) 160-240 dakika arasında değişen sürelerde katalizörsüz ortamda piridin türevleri üzerine Knoevenagel yöntemi geliştirmesine rağmen, günümüze kadar geliştirilen yöntemlerin genellikle katalizör gerektirmesi (Chaudhuri ve ark., 2018; Rajabi ve ark., 2017; Rambabu ve ark., 2017; Shiri ve ark., 2017; Xu ve ark., 2017) yeni, etkin, çevreye duyarlı bir Knoevenagel kondenzasyonu yönteminin literatüre kazandırılması ihtiyacını doğurmuştur.

Bu çalışmada katalizörsüz ortamda benzaldehit türevlerinin malononitril ile tepkimesi sonucu BMN analogları 15 dakika gibi oldukça kısa sürelerde, oda sıcaklığında ve çevreye duyarlı bir çözücü sistemi olan MeOH/H₂O karışımında yüksek verimlerle elde edilmiştir.

MATERYAL VE YÖNTEM

Materyaller ve Cihazlar

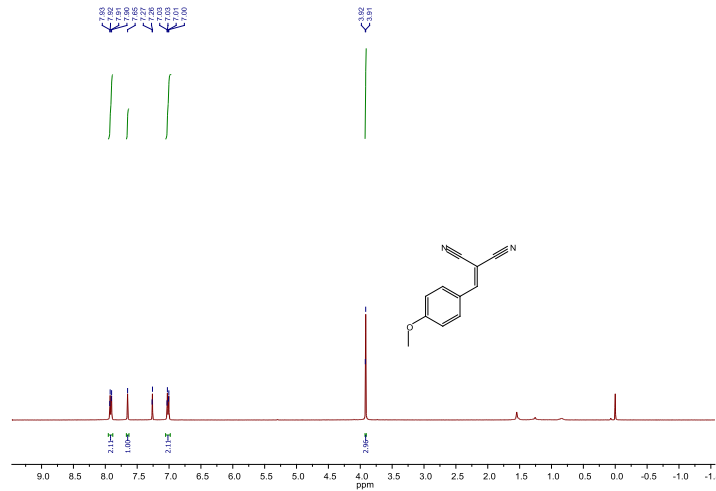
Bu çalışmada kullanılan bütün kimyasallar ticari olarak temin edilmiş ve herhangi bir saflaştırma işlemine maruz bırakılmamıştır. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları 400 (100) MHz Bruker Avance II cihazı ile alınmış ve internal standart olarak SiMe_4 ile δ biriminde rapor edilmiştir. GC/MS analizleri SHIMADZU GCMS QP2010 ile gerçekleştirilmiştir.

Bileşiklerin Sentezi

Benzilidenmalononitril Analoglarının Sentezi İçin Genel Prosedür: Benzaldehit (0.25 mmol) ve malononitril (0.25 mmol) içerisinde 3 mL

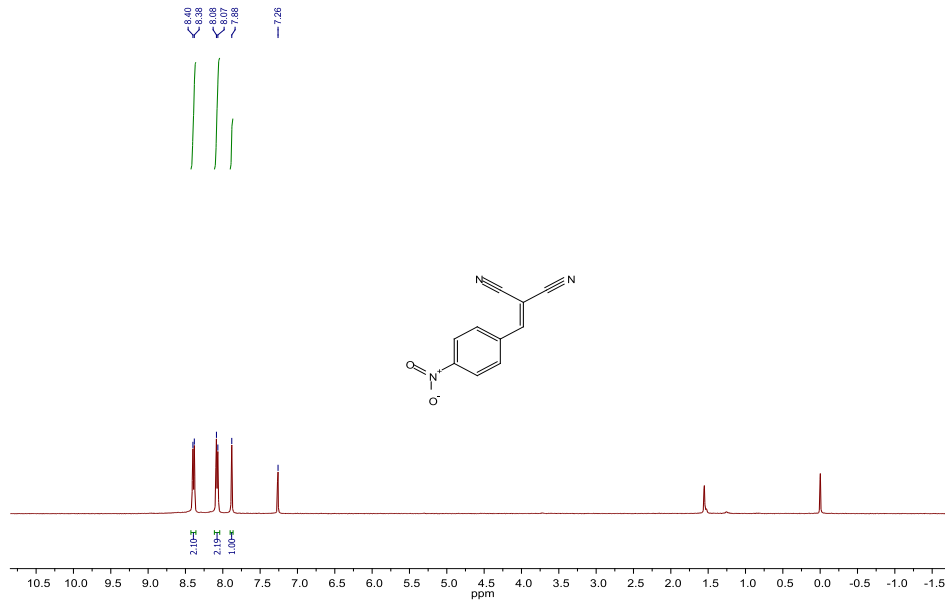
$\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2:1) bulunan bir balona ilave edilerek, 15 dakika oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün elde edildi. Reaksiyon verimleri GC-MS kullanılarak tespit edildi. Saflaştırmaya ihtiyaç duyulan BMN türevleri $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hekzan}$ (3:1) kullanılarak saflaştırıldı. Tüm sentezlenen moleküller literatürde iyi bilinmektedir, elde edilen BMN türevlerinin ^1H NMR spektrumlarına makalede yer verilmiştir.

2-(4-metoksibenziliden)Malononitril (3a): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.02 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 2H), 3.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H).



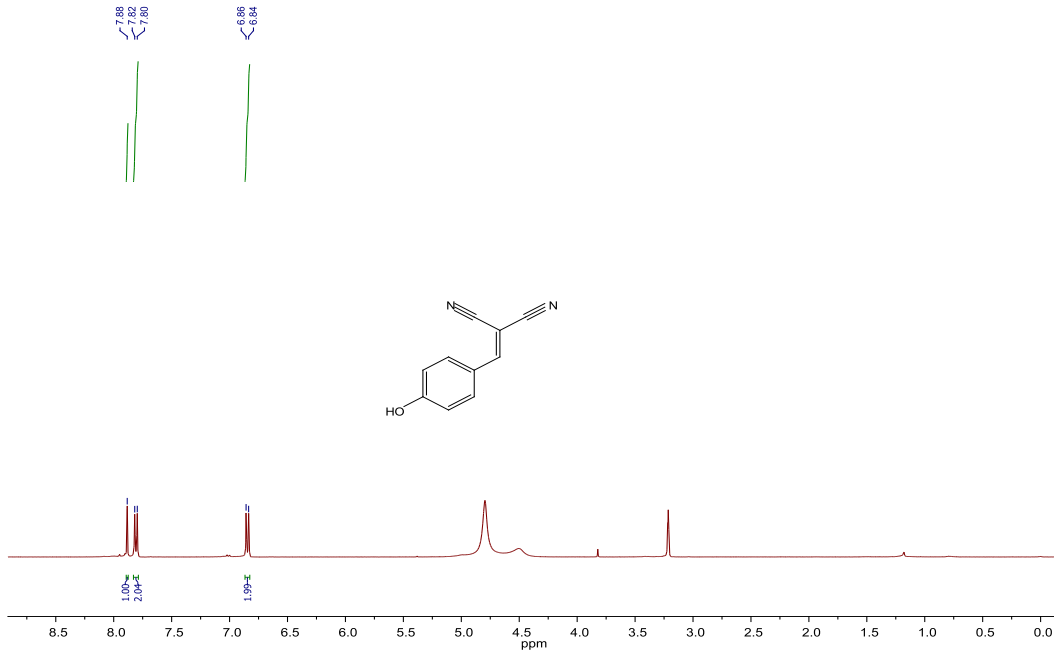
Şekil 1. 2-(4-metoksibenziliden)Malononitril (3a)'nın ^1H NMR spektrumu.

2-(4-nitrobenziliden)malononitril (3b): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.88 (s, 1H).



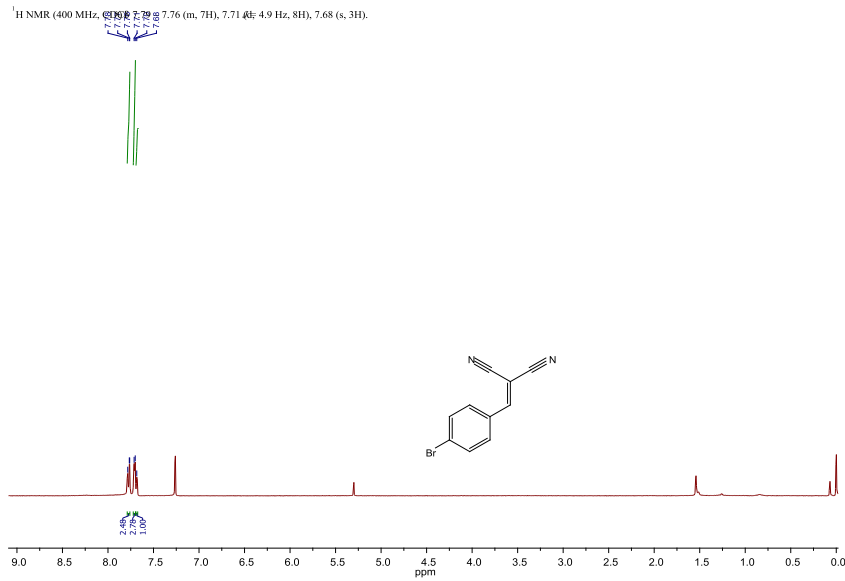
Şekil 2. 2-(4-nitrobenziliden)malononitril (3b)'nin ¹H NMR spektrumu.

2-(4-hidroksibenziliden)malononitril (3c): ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H).



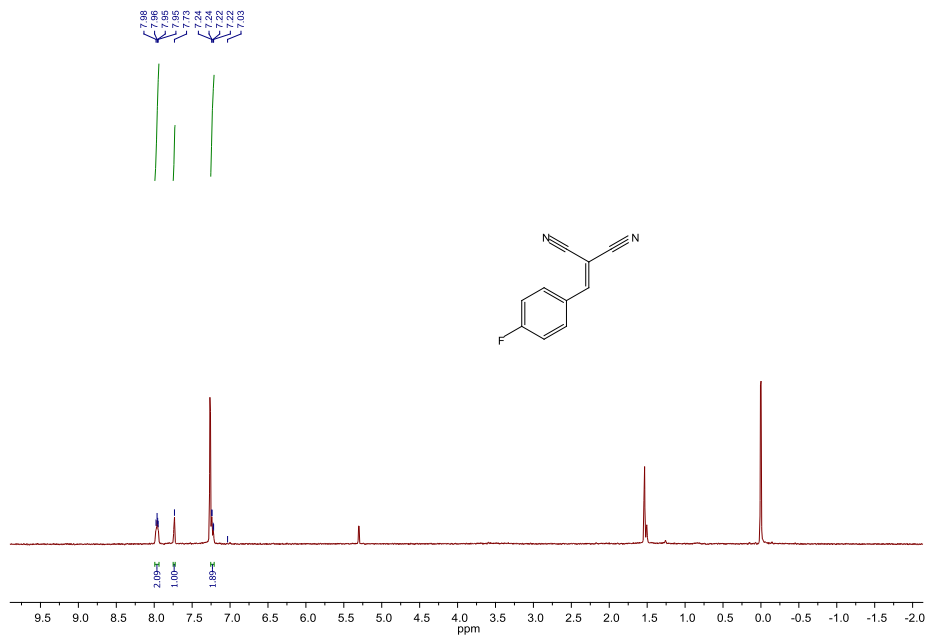
Şekil 3. 2-(4-hidroksibenziliden)malononitril (3c)'nin ¹H NMR spektrumu.

2-(4-bromobenziliden)malononitril (3d): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 – 7.76 (m, 2H), 7.72–7.70 (m, 2H), 7.68 (s, 1H).



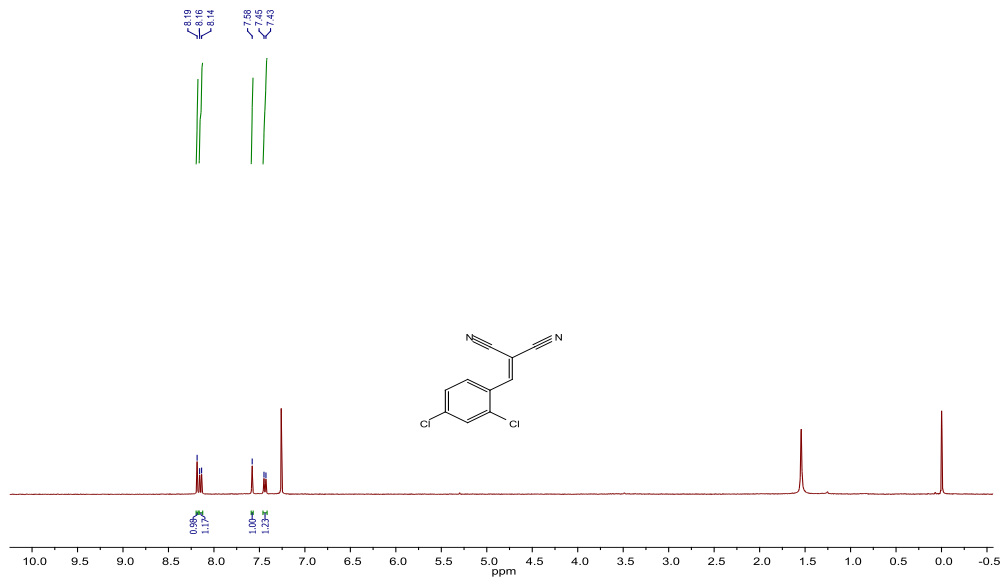
Şekil 4. 2-(4-bromobenziliden)malononitril (3d)'nin $^1\text{H NMR}$ spektrumu.

2-(4-florobenziliden)malononitril (3e): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 – 7.95 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.24 – 7.22 (m, 2H).



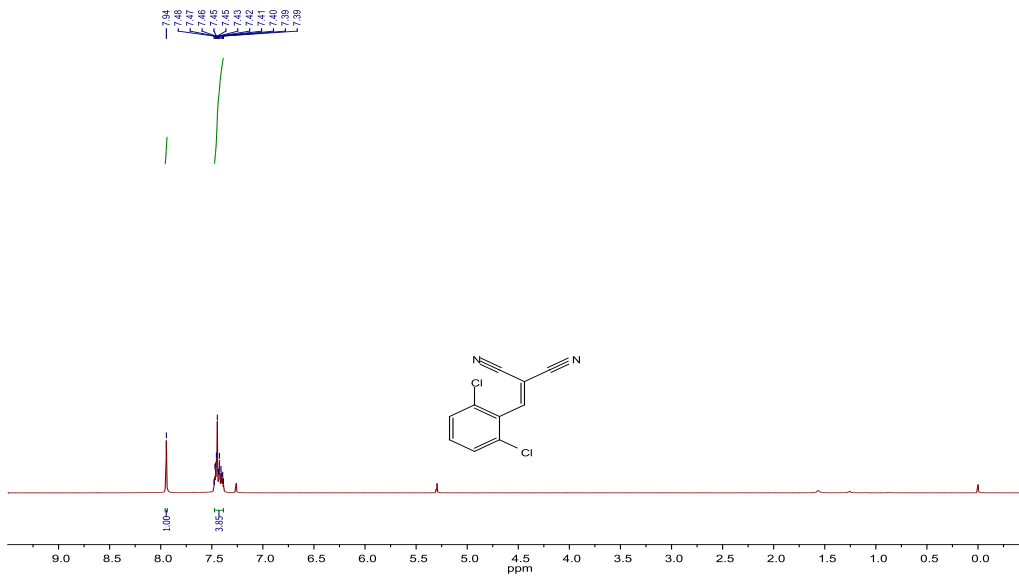
Şekil 5. 2-(4-florobenziliden)malononitril (3e)'nin $^1\text{H NMR}$ spektrumu.

2-(2,4-diklorobenziliden)malononitril (3f): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (m, 1H).



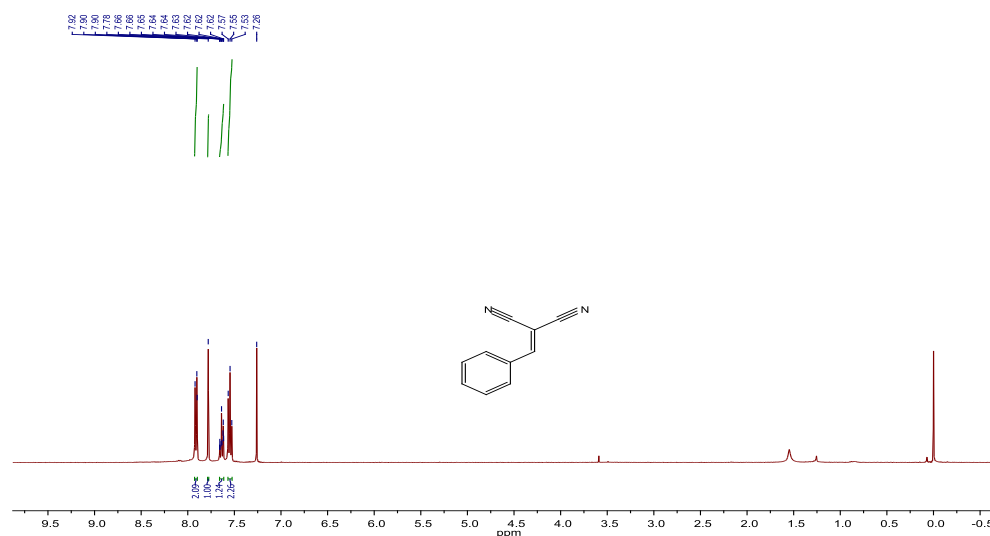
Şekil 6. 2-(2,4-diklorobenziliden)malononitril (3f)'nin ¹H NMR spektrumu.

2-(2,6-diklorobenziliden)malononitril (3g): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.48-7.39 (m, 3H).



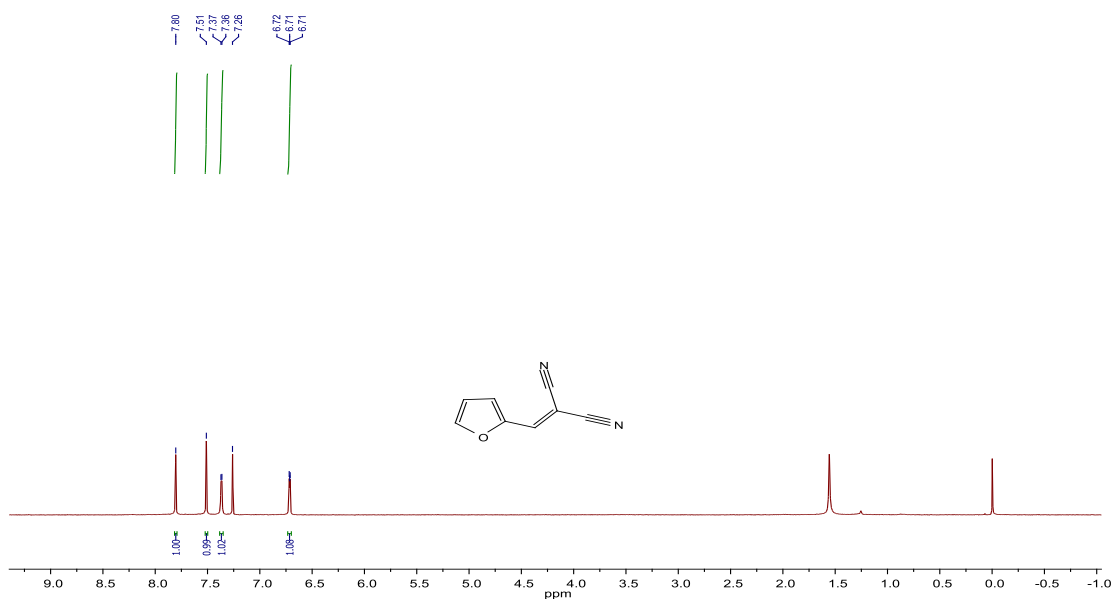
Şekil 7. 2-(2,6-diklorobenziliden)malononitril (3g)'nin ¹H NMR spektrumu.

2-benzilidenmalononitril (3h): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92-7.90 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H).



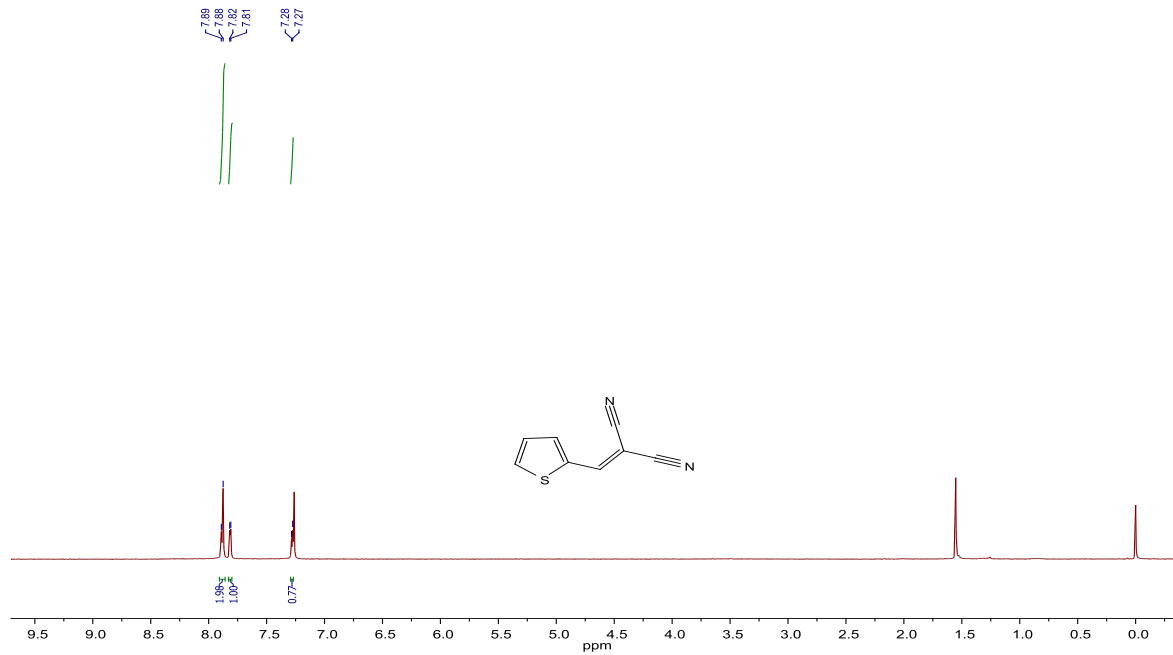
Şekil 8. 2-benzilidenmalononitril (3h)'ın ¹H NMR spektrumu.

2-(furan-2-ilmetilen)malononitril (3i): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 6.71 (m, 1H).



Şekil 9. 2-(furan-2-ilmetilen)malononitril (3i)'nin ¹H NMR spektrumu.

2-(tiyofen-2-ilmetilen)malononitril (3j): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.28 (m, 1H).



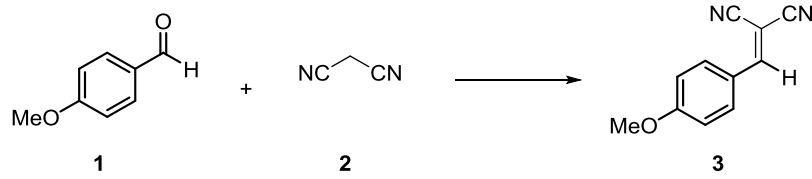
Şekil 10. 2-(tiyofen-2-ilmetlen)malononitril (**3j**)'nin ¹H NMR spektrumu.

BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada günümüze kadar farklı katalizörlerle gerçekleştirilen Knoevenagel kondenzasyon metodolojisi, sulu ortamda ve oda sıcaklığında sadece 15 dakika gibi kısa sürelerde katalizörsüz ortamda kantitatif verimlerle ürüne dönüştürülmüştür.

İlk olarak reaksiyon şartlarını optimize etmek için 4-metoksibenzaldehit (**1**) ile malonitrilin (**2**) tepkimesi; katalizörsüz ortamda farklı sıcaklık, çözücü ve mikrodalga ile sonikasyon desteği gibi farklı parametreler altında uygun reaksiyon şartları araştırıldı (Çizelge 1). Ayrıca BMN türevlerinin organik çözücülerde sentezi için mikrodalga desteği ve mikrodalga ısınımını en iyi absorblayabilen katalizörlerden biri olan K-10 Montmorillonit bu çalışmada kullanıldı. Reaksiyonda çözücü olarak sadece su kullanıldığı durumda %46'lık dönüşüm tespit edilmiştir (Çizelge 1, Giriş 1). Su yerine EtOH

ve CH₂Cl₂ gibi organik çözücülerin kullanıldığı durumda ise ürün oluşumuna rastlanmamıştır (Çizelge 1, Giriş 2 ve 3). Sulu ortama reaktiflerin çözünlülüğünü arttırmak için MeOH ilave edildiğinde BMN türevlerinin 15 dakikada eldesi detaylı reaksiyon süresi çalışmasıyla tespit edilmiştir (Çizelge 1, Giriş 4-6). Sulu çözelti oranı eşit kullanıldığında (MeOH/H₂O:1mL-1mL) reaksiyon veriminde düşüş gözlenmiştir (Çizelge 1, Giriş 7). Organik çözücü altında reaksiyonu gerçekleştirmek için mikrodalga destekli tepkimeler denenmiş fakat başarıya ulaşılamamıştır (Çizelge 1, Giriş 8-11). Bu bağlamda K-10 montmorillonit de katalizör olarak kullanılmasına rağmen BMN türevleri elde edilememiştir (Çizelge 1, Giriş 10-11). Yapılan optimizasyon çalışmaları sonucu en uygun reaksiyon koşulunun MeOH-H₂O (2.1) içerisinde 15 dakika süren tepkime olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 1, Giriş 6).

Çizelge 1. 4-Metoksibenzaldehit (1) ve malononitril (2) eşliğinde reaksiyon şartlarının belirlenmesi.^a

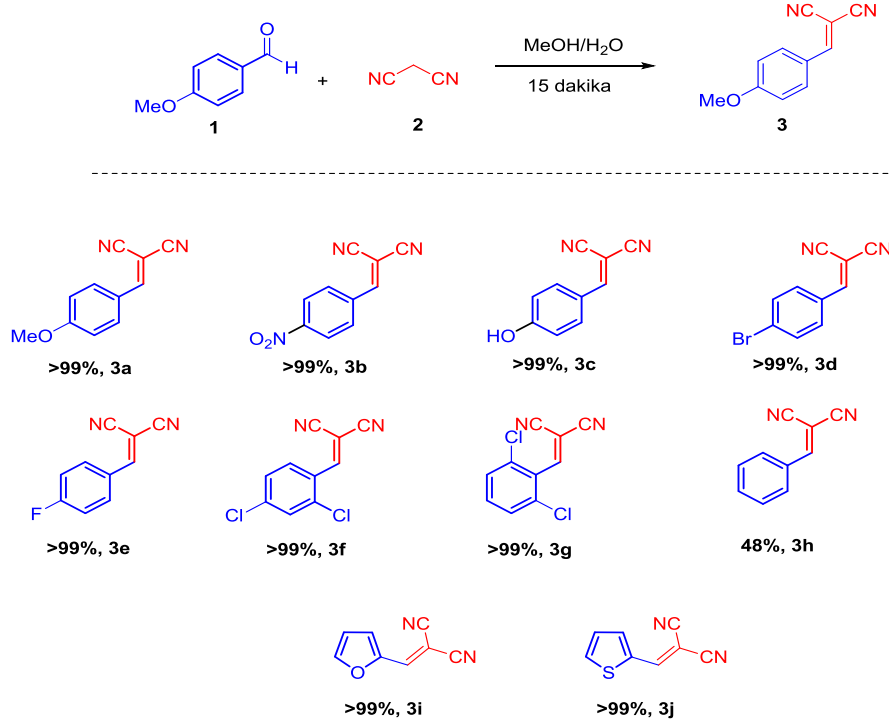
Giriş	Katalizör	Çözücü	Sıcaklık	Zaman	Verim ^b
1	-	H ₂ O	rt	15 min	46
2	-	CH ₂ Cl ₂	rt	15 min	-
3	-	EtOH	rt	15 min	-
4	-	MeOH-H ₂ O	rt	5 min	61
5	-	MeOH-H ₂ O	rt	10 min	90
6	-	MeOH-H₂O	rt	15 min	≥99
7	-	MeOH-H ₂ O	rt	15 min	72 ^c
8	-	EtOH	40°C	15 min	- ^d
9	-	CH ₂ Cl ₂	40 °C	15 min	- ^d
10	K-10	EtOH	40 °C	15 min	- ^d
11	K-10	-	40 °C	15 min	- ^d

^aReaksiyon Şartları: 0.25 mmol benzaldehit, 0.25 mmol malononitril, 3 mL MeOH/H₂O (2:1) ^b GC verimleri ^c 2 mL MeOH/H₂O (1:1) ^d Mikrodalga destekli sentez

Optimizasyon çalışmalarının ardından geliştirilen bu yöntem farklı aldehit türevlerine uygulanarak, metodun uygulanabilirliği üzerine çalışmalar yapılmıştır (Çizelge 2).

Çizelge 2'den anlaşılacağı üzere geliştirilen bu yöntemle birçok BMN türevi kantitatif verimle elde edilmiştir. Bu yöntem ile, hem metoksi ve hidroksi grubu gibi güçlü elektron verici gruplar içeren (Çizelge 2, 3a ve 3c) hem de kuvvetli elektron çekici nitro grubu içeren benzaldehit türevleri (Çizelge 2, 3b) ilgili

disiyano bileşiklerine dönüştürülmüştür. Bunlara ilave olarak, halojen ihtiva eden benzaldehit türevlerinden de yine yüksek verimle hedeflenen moleküller sentezlenmiştir (Çizelge 2, 3d, 3e, 3f, 3g). Benzaldehit ile yapılan tepkimede ise %48'lik verim ile ilgili ürün elde edilmiştir (Çizelge 2, 3h). Son olarak furan ve tiyofen analoglarının malononitril ile tepkimesi sonucu heterosiklik yapıdaki BMN türevleri başarıyla elde edilmiştir (Çizelge 2, 3i ve 3j).

Çizelge 2. Farklı aldehit türevlerinin malononitril ile reaksiyonu.^a

^aReaksiyon Şartları: 0.25 mmol benzaldehit, 0.25 mmol malononitril, 3 mL MeOH/H₂O (2:1), 15 dakika, oda sıcaklığı ^b GC verimleri

SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışma ile literatüre oda sıcaklığında sulu ortamda gerçekleştirilen katalizörsüz yeni ve etkin bir Knoevenagel kondenzasyonu metodu kazandırılmıştır. Geliştirilen bu yöntemin avantajlarını şöyle sıralayabiliriz; (i) geliştirilen bu yöntem katalizör kullanmadan BMN türevlerinin eldesine imkan sağlamaktadır (ii) kullanılabilir en çevre dostu çözücü sistemi kullanılmıştır (iii) herhangi bir şafların işlemine gerek duyulmamıştır (iv) bu yöntem oldukça yüksek atom ekonomisine sahiptir, yan ürün olarak sadece su oluşmaktadır oda üründen kolaylıkla ayrılabilir (v) tepkimeler oda

sıcaklığında gerçekleştiğinden dolayı enerji tüketimi çok düşük seviyededir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmaya katkılarından dolayı, Atatürk Üniversitesine, Atatürk Üniversitesi Kimya Bölümü'ne ve Atatürk Üniversitesi Doğu Anadolu İleri teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezine (DAYTAM) teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

Azizi N, Aryanasab F, Torkiyan L, Ziyaei A, Saidi MR, 2006. One-pot synthesis of dithiocarbamates accelerated in water. The Journal of Organic Chemistry, 71 (9): 3634-3635.

- Chaudhuri H, Gupta R, Dash S, 2018. Efficient Synthesis of Branched Polyamine Based Thermally Stable Heterogeneous Catalyst for Knoevenagel Condensation at Room Temperature. *Catalysis Letters*, 148: 1703–1713.
- Cho H, Madden R, Nisanci B, Török B, 2015. The Paal–Knorr reaction revisited. A catalyst and solvent-free synthesis of underivatized and N-substituted pyrroles. *Green Chemistry*, 17 (2): 1088-1099.
- Cunha S, da Silva TL, 2009. One-pot and catalyst-free synthesis of thiosemicarbazones via multicomponent coupling reactions. *Tetrahedron Letters*, 50 (18): 2090-2093.
- Farzaneh F, Maleki MK, Rashtizadeh E, 2017. Expedient catalytic access to Knoevenagel condensation using Sr₃Al₂O₆ nanocomposite in room temperature. *Journal of Cluster Science*, 28 (6): 3253-3263.
- Goa Y, Wu P, Tatsumi T, 2004. Liquid-phase Knoevenagel reactions over modified basic microporous titanosilicate ETS-10. *Journal of Catalysis*, 224 (1): 107-114.
- Jenner G, 2001. Steric effects in high pressure Knoevenagel reactions. *Tetrahedron Letters*, 42 (2): 243-245.
- Mallouk S, Bougrin K, Laghzizil A, Benhida R, 2010. Microwave-assisted and efficient solvent-free Knoevenagel condensation. A sustainable protocol using porous calcium hydroxyapatite as catalyst. *Molecules*, 15 (2): 813-823.
- Martínez F, Orcajo G, Briones D, Leo P, Calleja G, 2017. Catalytic advantages of NH₂-modified MIL-53 (Al) materials for Knoevenagel condensation reaction. *Microporous and Mesoporous Materials*, 246: 43-50.
- Moemeni MH, Amrollahi MA, Tamaddon F, 2015. A facile catalyst-free Knoevenagel condensation of pyridinecarbaldehydes and active methylene compounds. *Bulgarian Chemical Communications*, 47 (1): 7-12.
- Rajabi F, Fayyaz F, Luque R, 2017. Cytosine-functionalized SBA-15 mesoporous nanomaterials: Synthesis, characterization and catalytic applications. *Microporous and Mesoporous Materials*, 253: 64-70.
- Rambabu D, Ashraf M, Gupta A, Dhir A, 2017. Mn-MOF@ Pi composite: synthesis, characterisation and an efficient catalyst for the Knoevenagel condensation reaction. *Tetrahedron Letters*, 58 (50): 4691-4694.
- Polshettiwar V, Varma RS, 2008. Ring-fused aminated: catalyst and solvent-free microwave-assisted α -amination of nitrogen heterocycles. *Tetrahedron Letters*, 49 (50): 7165-7167.
- Sakthivel B, Dhakshinamoorthy A, 2017. Chitosan as a reusable solid base catalyst for Knoevenagel condensation reaction. *Journal of Colloid and Interface Science*, 485: 75-80.
- Shiri L, Rahmati S, Ramezani Nejad Z, Kazemi M. 2017. Synthesis and characterization of bromine source immobilized on diethylenetriamine-functionalized magnetic nanoparticles: A novel, versatile and highly efficient reusable catalyst for organic synthesis. *Applied Organometallic Chemistry*, 31 (9): e3687.
- Shirini F, Daneshvar N, 2016. Introduction of taurine (2-aminoethanesulfonic acid) as a green bio-organic catalyst for the promotion of organic reactions under green conditions. *RSC Advances*, 6 (111): 110190-110205.

- Solan A, Nişancı B, Belcher M, Young J, Schaefer C, Wheeler KA, Török B, Dembinski R, 2014. Catalyst-free chemo-/regio-/stereo-selective amination of alk-3-ynones. Synthesis of 1, 5-benzodiazepines and 3-amino-2-alkenones. *Green Chemistry*, 16 (3): 1120-1124.
- Taher A, Lee DJ, Lee BK, Lee IM, 2016. Amine-functionalized Metal-Organic Frameworks: An Efficient and Recyclable Heterogeneous Catalyst for the Knoevenagel Condensation Reaction. *Synlett*, 27 (09): 1433-1437.
- Tamami B, Fadavi A, 2005. Amino group immobilized on polyacrylamide: An efficient heterogeneous catalyst for the Knoevenagel reaction in solvent-free and aqueous media. *Catalysis Communications*, 6 (11): 747-751.
- Xu H, Pan L, Fang X, Liu B, Zhang W, Lu M, Xu Y, Ding T, Chang H, 2017. Knoevenagel condensation catalyzed by novel Nmm-based ionic liquids in water. *Tetrahedron Letters*, 58 (24): 2360-2365.
- Yadav JS, Reddy BVS, Basak AK, Visali B, Narsaiah AV, Nagaiah K, 2004. Phosphane-catalyzed Knoevenagel condensation: A facile synthesis of α -cyanoacrylates and α -cyanoacrylonitriles. *European Journal of Organic Chemistry*, (3): 546-551.
- Young J, Schäfer C, Solan A, Baldrice A, Belcher M, Nişancı B, Wheeler KA, Trivedi ER, Török B, Dembinski R, 2016. Regioselective "hydroamination" of alk-3-ynones with non-symmetrical o-phenylenediamines. Synthesis of diversely substituted 3 H-1, 5-benzodiazepines via (Z)-3-amino-2-alkenones. *RSC Advances*, 6 (108): 107081-107093.
- Zhang H, Han M, Chen T, Xu L, Yu L, 2017. Poly (N-isopropylacrylamide-co-L-proline)-catalyzed Claisen-Schmidt and Knoevenagel condensations: Unexpected enhanced catalytic activity of the polymer catalyst. *RSC Advances*, 7 (76): 48214-48221.