

سنتز سبز و تک ظرف مشتقات تتراهیدروپیریدین ها با استفاده از کاتالیزور مایع یونی

تترامتیل گوانیدینیوم استات با قابلیت استفاده مجدد

سید سجاد سجادی خواه*

گروه شیمی، دانشگاه پیام نور، صندوق پستی ۱۹۳۹۵-۳۶۹۷، تهران، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۵/۰۳/۰۸

تاریخ تصحیح: ۹۵/۰۲/۲۵

تاریخ دریافت: ۹۴/۱۲/۲۵

چکیده

یک روش ساده و کارآمد برای سنتز مشتقات تتراهیدروپیریدین ها چند استخلافی از طریق واکنش تک ظرف آمین های آروماتیک (۲ اکی والان)، بتا-کتواسترها (۱ اکی والان) و آلدهید های آروماتیک (۲ اکی والان) در حضور کاتالیزور مایع یونی N,N',N'',N''' -تترامتیل گوانیدینیوم استات $[(TMG)][Ac]$ ارائه شده است. واکنش در حلال اتانول و تحت شرایط رفلکس انجام شده است. برخی از مزایای این روش شامل حلال سبز و ایمن، بهره وری اتمی بالا، بازده بالا و عدم نیاز به ستون کروماتوگرافی برای خالص سازی فرآورده ها می باشد. افزون بر آن کاتالیزور قابلیت استفاده مجدد داشته و می توان برای چهار مرتبه و بدون کاهش محسوس در فعالیت کاتالیزوری بکار گرفته شود.

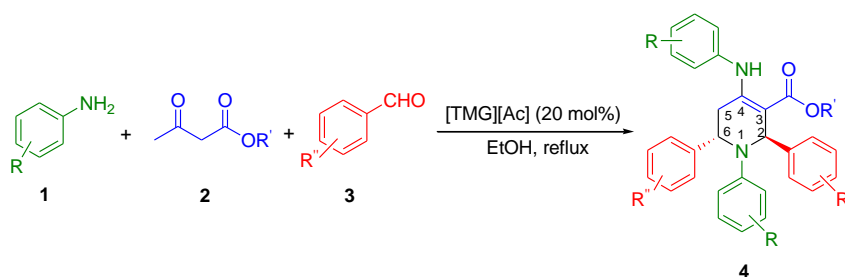
واژگان کلیدی: تتراهیدروپیریدین، شیمی سبز، تترامتیل گوانیدینیوم استات، مایع یونی، کاتالیزور با قابلیت استفاده مجدد

۱- مقدمه

ترکیبات هتروسیکل نیتروژن دار به سبب نقش مهمی که در کشف مواد دارویی دارند بسیار مورد توجه هستند [۱، ۲]. در این زمینه، حضور تتراهیدروپیریدین ها در ترکیبات طبیعی و دارویی سبب شده که تهیه این دسته از ترکیبات به عنوان یکی از هدف های مهم در شیمی آلی سنتزی باشد. مشتقات تتراهیدروپیریدین ها به صورت موفقیت آمیزی به عنوان ضد مالاریا [۳]، ضد فشار خون [۴]، ضد باکتری [۵]، ضد تشنج و ضد التهاب [۶] استفاده شده اند. افزون بر آن، تتراهیدروپیریدین های استخلاف دار در ساختار مواد دارویی همچون کلبوپراید (Clebopride)، سیسپراید (Cisapride)، بامپین (Bamipine)، فنتانیل (Fentanyl) و ایندورامین (Indoramine) وجود دارند [۷]. اخیراً سنتز تتراهیدروپیریدین های چند استخلافی با استفاده از کاتالیزورهایی مانند L-پرولین/TFA، ایندیم کلرید، برم دی متیل سولفونیم برمید (BDMS)، اگزالیک اسید، ید، آلومینیوم تریس دی هیدروژن فسفات $Al(H_2PO_4)_3$ ، ۱-متیل-۲-اکسو پیرولیدینیوم هیدروژن سولفات $([Hpyro][HSO_4])$ ، سریوم آمونیوم نترات (CAN)، استیک اسید، زیرکونیل کلرید اکتاهیدرات $(ZrOCl_2 \cdot 8H_2O)$ ، $BF_3 \cdot SiO_2$ ، پارا-تولون سولفونیک اسید و تریتیل کلرید گزارش شده است [۳، ۱۹-۸].

مایعات یونی به دلیل ویژگی های بی نظیری همچون فراریت کم، اشتعال ناپذیری، پایداری حرارتی و شیمیایی بالا، قابلیت استفاده مجدد و توانایی گسترده در حل کردن مواد آلی و معدنی توجه روزافزونی را به خود جلب کرده اند. مایعات یونی در همه بخش های صنایع شیمیایی شامل حلال و کاتالیزور در شیمی سنتزی، حسگرها، ماتریکس برای طیف سنجی جرمی، استخراج و جداسازی، الکترولیت در باطری ها، نرم کننده ها و روان کننده ها به کار گرفته شده اند [۲۰، ۲۱].

در سال های اخیر به سبب نگرانی های زیست محیطی، شیمی سبز و گسترش روش های جدید سنتز ترکیبات شیمیایی با استفاده از حلال های ایمن آب و اتانول بسیار مورد توجه قرار گرفته است [۲۲-۲۴]. نظر به اهمیت تتراهیدروپیریدین ها از منظر دارویی و زیست شناختی، هنوز نیز ارائه و گسترش روشی ساده، موثر و در عین حال بی خطر از لحاظ شرایط زیست محیطی مورد توجه قرار دارد. در این کار پژوهشی روشی ساده، سبز و کارآمد برای سنتز مشتقات تتراهیدروپیریدین های چند استخلافی از واکنش سه (شبه پنج) جزیبی آمین های آروماتیک، بتا-کتو استرها و آلدهیدهای آروماتیک با استفاده از کاتالیزور N,N',N'' -ترامتیل گوانیدینیوم استات ([TMG][Ac]) در حلال اتانول تحت شرایط رفلکس ارائه شده است (شکل ۱).



شکل ۱- سنتز مشتقات تتراهیدروپیریدین های چند استخلافی

۲- روش تجربی

۲-۱- مواد شیمیایی و دستگاهها

تمامی مواد شیمیایی و حلال های مورد استفاده در این تحقیق از شرکت مرک، فلوکا و آلدریچ خریداری شده و بدون خالص سازی مجدد مورد استفاده قرار گرفته اند. دمای ذوب محصولات سنتز شده با دستگاه نقطه ی ذوب الکتروترمال ۹۱۰۰ اندازه گیری شده است. طیف های IR با استفاده از دستگاه طیف سنج مادون قرمز JASCO FT/IR-460 plus ثبت شده است. طیف های ^1H NMR و ^{13}C NMR توسط دستگاه BRUKER DRX-400 AVANCE به ترتیب با قدرت ۴۰۰ و ۱۰۰ مگاهرتز به دست آمده است.

۲-۲- روش تهیه کاتالیزور [TMG][Ac]

در یک ظرف واکنش ۰/۱ مول N',N',N,N -تترامیل گوانیدین در ۱۰ میلی لیتر متانول حل شده و سپس ضمن هم زدن مخلوط واکنش، ۰/۱ مول استیک اسید به آهستگی اضافه گردید. محلول به مدت ۲۴ ساعت در دمای محیط هم زده شد. پس از پایان واکنش متانول تحت فشار کاهش یافته حذف شده و کاتالیزور [TMG][Ac] به صورت یک مایع چسبناک بی رنگ بدست آمد [۲۵].

۲-۳- روش عمومی سنتز مشتقات تتراهیدروپیریدین های چند استخلافی

نخست محلولی از آمین آروماتیک (۲ میلی مول) و بتا-کتو استر (۱ میلی مول) در ۵ میلی لیتر اتانول در حضور [TMG][Ac] (۲۰ مول درصد) به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق هم زده شد. سپس آلدید آروماتیک (۲ میلی مول) اضافه گردید و مخلوط واکنش به مدت کافی تحت شرایط رفلکس هم زده شد. پس از پایان واکنش (با TLC بررسی شد)، دمای مخلوط واکنش تا دمای محیط کاهش یافت. رسوب ایجاد شده صاف گردید و با اتانول شستشو داده شد تا فرآورده خالص تتراهیدروپیریدین بدست آید. به منظور بازیافت کاتالیزور، اتانول زیر صافی تحت فشار کاهش یافته حذف شده و پس از شستشو با دی اتیل اتر، خشک شد. کاتالیزور بازیافتی چند بار دیگر مورد استفاده قرار گرفت.

۲-۴- داده های طیفی برخی از فرآورده ها

جدول ۲، ترکیب ۴c

اتیل ۱-فنیل-۴-(فنیل آمینو)-۲،۶-بیس(۳-متیل فنیل)-۶،۵،۲،۱-تتراهیدروپیریدین-۳-کربوکسیلات

IR (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3227, 1644, 1593, 1502, 1252$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.51$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.33 (s, 3H, CH_3), 2.37 (s, 3H, CH_3), 2.80 (dd, $J = 15.2, 2.0$ Hz, 1H, H'-5), 2.91 (dd, $J = 15.2, 6.0$ Hz, 1H, H''-5), 4.36 (dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H, OCH_2H_b), 4.52 (dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H, OCH_2H_b), 5.13 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-6), 6.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 6.45 (s, 1H, H-2), 6.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 6.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, ArH), 6.98-7.22 (m, 13H, ArH), 10.30 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.8, 21.5, 21.8, 33.6, 55.2, 58.3, 59.5, 98.0, 112.9, 115.6, 123.6, 125.7, 126.1, 126.9, 127.0, 127.3, 127.8, 128.0, 128.5, 128.7, 128.8, 137.8, 137.9, 138.0, 142.7, 144.1, 147.1, 156.2, 168.2$.

جدول ۲، ترکیب ۴k

اتیل ۴-(۴-برمو فنیل آمینو)-۱-(۴-برمو فنیل)-۶،۲-بیس(۴-متیل فنیل)-۶،۵،۲،۱-تتراهیدروپیریدین-۳-کربوکسیلات

IR (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3310, 1652, 1584, 1490, 1258$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.49$ (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.35 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 2.74 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, H'-5), 2.88 (dd, $J = 15.2, 5.6$ Hz, 1H, H''-5), 4.33-4.39 (m, 1H, OCH_2H_b), 4.45-4.51 (m, 1H, OCH_2H_b), 5.09 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-6), 6.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 6.35 (s, 1H, H-2), 6.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.05-7.24 (m, 12H, ArH), 10.26 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.7, 21.0, 21.2, 33.4, 55.0, 58.1,$

59.9, 99.0, 108.2, 114.5, 118.9, 126.2, 126.4, 127.2, 129.0, 129.4, 131.5, 131.9, 136.1, 137.0, 139.1, 140.2, 146.0, 155.2, 168.1.

جدول ۲، ترکیب ۴n

اتیل ۴-(۴-متیل فنیل آمینو)-۶،۲،۱-تریس(۴-متیل فنیل)-۵،۲،۱-تتراهیدروپیریدین-۳-کربوکسیلات

IR (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3237, 1651, 1594, 1517, 1254$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.49$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.20 (s, 3H, CH_3), 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.36 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 2.78 (dd, $J = 14.8, 2.4$ Hz, 1H, H'-5), 2.87 (dd, $J = 14.8, 5.8$ Hz, 1H, H''-5), 4.37 (dq, $J = 10.4, 7.2$ Hz, 1H, OCH_2H_b), 4.48 (dq, $J = 10.4, 6.8$ Hz, 1H, OCH_2H_b), 5.13 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-6), 6.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 6.42 (s, 1H, H-2), 6.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 6.89 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H, ArH), 6.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.08-7.29 (m, 8H, ArH), 10.26 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.8, 20.1, 20.9, 21.0, 21.1, 33.6, 55.0, 57.9, 59.5, 97.8, 112.8, 124.8, 125.9, 126.4, 126.6, 128.9, 129.2, 129.3, 129.4, 135.4, 135.6, 136.4, 140.0, 141.4, 145.0, 156.4, 168.3$.

جدول ۲، ترکیب ۴q

متیل ۴-(۴-فلوئورو فنیل آمینو)-۱-(۴-فلوئورو فنیل)-۶،۲-بیس(۴-متیل فنیل)-۵،۲،۱-تتراهیدروپیریدین-۳-کربوکسیلات

کربوکسیلات

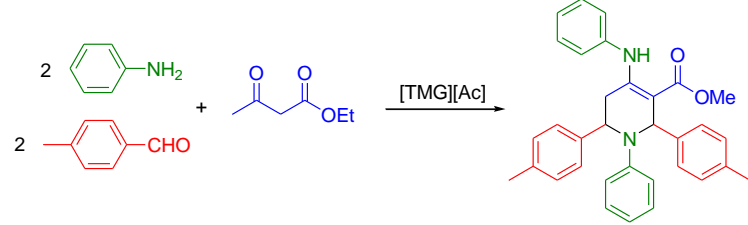
IR (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3255, 1656, 1600, 1505, 1255$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.36$ (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 2.66 (dd, $J = 15.1, 2.8$ Hz, 1H, H'-5), 2.86 (dd, $J = 15.1, 6.0$ Hz, 1H, H''-5), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 5.08 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-6), 6.25-6.28 (m, 2H, ArH), 6.33 (s, 1H, H-2), 6.43-6.48 (m, 2H, ArH), 6.77-6.84 (m, 4H, ArH), 7.05-7.20 (m, 8H, ArH), 10.17 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.0, 21.1, 33.6, 51.0, 55.4, 58.1, 98.0, 113.6$ (d, $J = 7.0$ Hz), 115.2 (d, $J = 22.0$ Hz), 115.6 (d, $J = 22.0$ Hz), 126.4 (d, $J = 23.0$ Hz), 128.0 (d, $J = 8.0$ Hz), 129.0, 129.4, 133.9 (d, $J = 3.0$ Hz), 136.0, 136.9, 139.7, 140.6, 143.5, 155.0 (d, $^1J_{\text{CF}} = 233.0$ Hz), 156.2, 160.7 (d, $^1J_{\text{CF}} = 244.0$ Hz), 168.6.

۳- بحث و نتیجه گیری

در آغاز به منظور بهینه سازی شرایط، واکنش آنیلین، متیل استوات و ۴-متیل بنزالدهید به عنوان الگو انتخاب گردید و در شرایط مختلف مورد بررسی قرار گرفت. نتایج در جدول ۱ ارائه شده است. انجام این واکنش در حلال های گوناگون در حضور ۱۰ مول درصد از کاتالیزور [TMG][Ac] نشان داد که حلال اتانول بهترین گزینه است. سپس تاثیر مقادیر مختلف کاتالیزور بر روی بازده واکنش در حلال اتانول بررسی شد و بیشترین بازده در حضور ۲۰ مول درصد کاتالیزور بدست آمد. افزایش مقدار کاتالیزور به ۲۵ و ۳۰ مول درصد تاثیر چندانی بر بازده فرآورده نداشت. در مرحله بعد، برای دستیابی به مناسبترین دما، واکنش مورد نظر در دماهای بالاتر انجام گردید و در نهایت شرایط رفلکس به عنوان بهترین شرایط از منظر

بازده فرآورده و زمان واکنش انتخاب شد. افزون بر آن، در غیاب کاتالیزور فرآورده مورد نظر سنتز نشد که نشان دهنده لزوم حضور [TMG][Ac] برای انجام این واکنش است.

جدول ۱. بهینه سازی شرایط واکنش سنتز تتراهیدروپیریدین **۱fa**^۱



ردیف	حلال/شرایط	مقدار کاتالیزور (مول/%)	زمان (ساعت)	بازده (%) ^۳
۱	اتانول/دمای محیط	۱۰	۱۵	۵۱
۲	متانول/دمای محیط	۱۰	۱۶	۵۰
۳	استونیتریل/دمای محیط	۱۰	۲۰	۴۴
۴	اتیل استات/دمای محیط	۱۰	۲۰	۲۱
۵	کلروفرم/دمای محیط	۱۰	۲۴	۱۹
۶	اتانول/دمای محیط	۵	۲۰	۳۸
۷	اتانول/دمای محیط	۱۵	۱۲	۶۴
۸	اتانول/دمای محیط	۲۰	۱۲	۷۵
۹	اتانول/دمای محیط	۲۵	۱۲	۷۳
۱۰	اتانول/دمای محیط	۳۰	۱۲	۷۶
۱۱	اتانول/۵۰ درجه سانتی گراد	۲۰	۸	۷۸
۱۲	اتانول/رفلاکس	۲۰	۵	۸۹
۱۳	اتانول/رفلاکس	—	۶	—

^۱ شرایط واکنش: آنیلین (۲ میلی مول)، متیل استو استات (۱ میلی مول)، ۴-متیل بنزآلدئید (۲ میلی مول) و حلال (۵ میلی لیتر)
^۳ بازده جداسازی شده

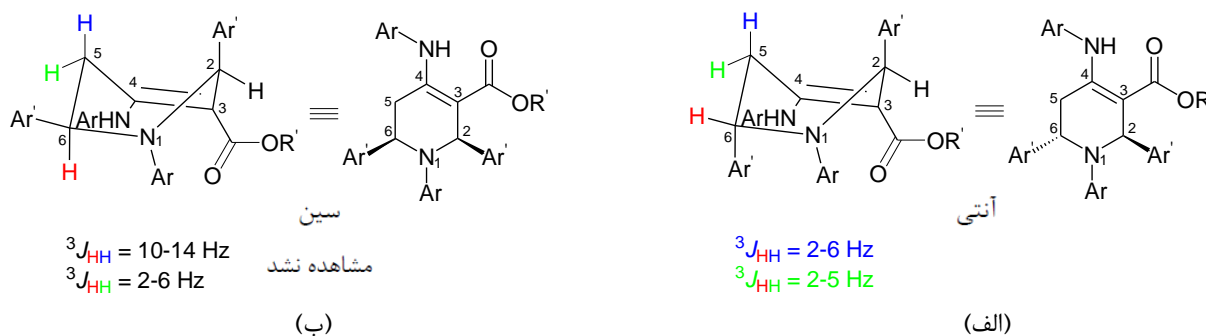
در ادامه به منظور گسترش روش ارائه شده، با استفاده از شرایط بهینه مشتقات گوناگونی از تتراهیدروپیریدین های چند استخلافی سنتز گردید. همان گونه که در جدول ۲ قابل مشاهده است مشتقات گوناگون آنیلین با متیل یا اتیل استو استات و بنزآلدئید های حاوی گروه های استخلافی مختلف واکنش داده و فرآورده های متناظر با بازده مناسب بدست آمدند. گروه های استخلافی الکترون دهنده و همچنین الکترون کشنده شامل متیل، متوکسی، فلئوئورو، کلرو، برم و نیترو در این واکنش ها آزمایش شدند که در همه موارد نتایج قابل قبولی بدست آمد. به طور کلی، در همه واکنش ها مواد اولیه در ابتدای واکنش در محیط واکنش حل شده و یک مخلوط همگن ایجاد گردید. ولی در پایان واکنش فرآورده به صورت رسوب ته نشین و با صاف کردن ساده جداسازی شد. خالص سازی محصولات بدون استفاده از ستون کروماتوگرافی انجام شد که به کاهش حلال های مصرفی و در نتیجه کاهش قابل ملاحظه ای در آلودگی های زیست محیطی منجر گردید. شیمی فضایی این گروه از ترکیبات در مقالات قبلی با استفاده از آنالیز کریستالوگرافی پرتو ایکس اثبات شده است [۱۲-۹، ۱۹] و شیمی فضایی فرآورده های سنتز شده در این کار با مقایسه داده های طیفی ¹H NMR و ثابت های جفت شدگی (کوپلاژ) برخی از ترکیبات بدست آمده با

جدول ۲. سنتز مشتقات تتراهیدروپیریدین های چند استخلافی^۱ ۴

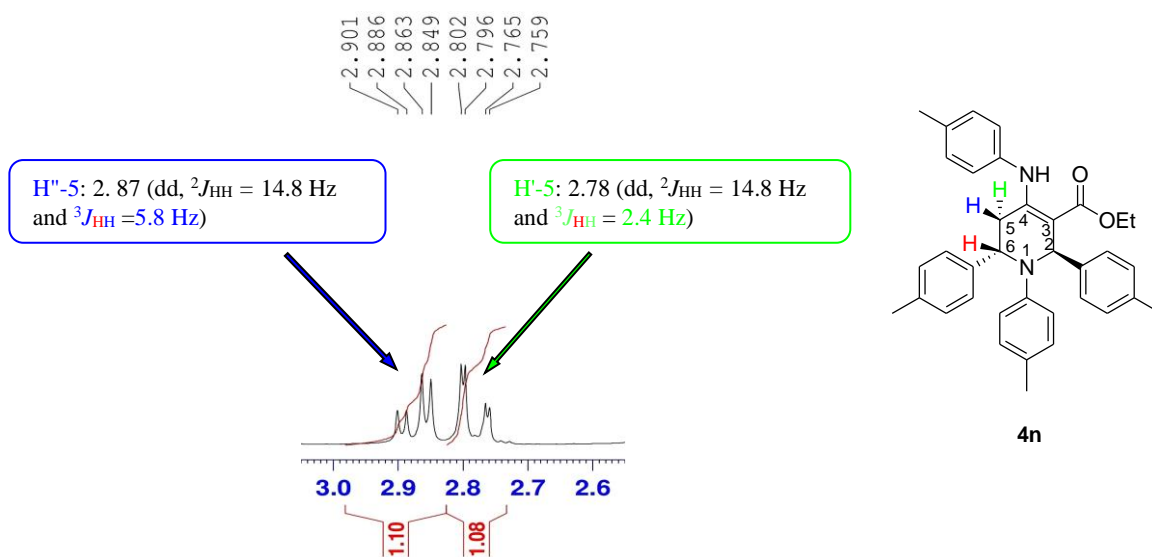
فرآورده	R	R'	R''	زمان (ساعت)	بازده (%) ^۲	نقطه ذوب (°C)	
						به دست آمده	گزارش شده
۴a	H	Me	4-Me	۵	۸۹	۲۱۰-۲۱۲	[۱۱] ۲۱۵-۲۱۷
۴b	H	Me	H	۶	۸۰	۱۸۸-۱۹۰	[۱۱] ۱۸۵-۱۸۶
۴c	H	Et	3-Me	۶	۸۷	۱۵۳-۱۵۵	[۱۵] ۱۴۹-۱۵۱
۴d	H	Et	3-Br	۵/۵	۸۶	۱۶۴-۱۶۶	[۱۵] ۱۶۴-۱۶۷
۴e	H	Me	4-F	۵	۸۴	۱۸۸-۱۹۰	[۱۱] ۱۹۳-۱۹۵
۴f	H	Me	4-Cl	۵	۸۹	۲۱۹-۲۲۲	[۱۱] ۲۲۵-۲۲۷
۴g	H	Me	4-OMe	۱۰	۷۸	۱۸۳-۱۸۵	[۱۱] ۱۸۶-۱۸۸
۴h	H	Me	4-NO ₂	۷	۵۴	۲۳۱-۲۳۳	[۱۱] ۲۳۹-۲۴۱
۴i	4-OMe	Et	3-Br	۸	۸۳	۱۹۸-۲۰۰	[۱۲] ۱۹۸-۲۰۰
۴j	3,4-Cl ₂	Et	4-Me	۸	۸۰	۱۷۴-۱۷۶	[۱۸] ۱۷۳-۱۷۵
۴k	4-Br	Et	4-Me	۵	۸۸	۲۳۳-۲۳۵	[۱۹] ۲۳۴-۲۳۶
۴l	4-Me	Me	H	۶	۸۲	۱۹۰-۱۹۲	[۱۲] ۱۹۰-۱۹۲
۴m	4-Me	Me	4-F	۵	۸۹	۲۰۰-۲۰۲	[۱۸] ۲۰۰-۲۰۲
۴n	4-Me	Et	4-Me	۶	۸۸	۱۷۰-۱۷۲	[۱۰] ۱۶۹-۱۷۱
۴o	4-Cl	Me	4-Br	۶	۸۳	۱۶۷-۱۶۹	[۳] ۱۶۰-۱۶۳
۴p	4-Br	Et	H	۶/۵	۸۵	۱۹۳-۱۹۵	[۱۰] ۱۹۶-۱۹۸
۴q	4-F	Me	4-Me	۵	۸۴	۱۹۶-۱۹۸	[۱۹] ۱۹۹-۲۰۱
۴r	4-Cl	Me	4-Me	۸	۸۴	۲۰۳-۲۰۵	[۱۵] ۲۰۴-۲۰۶
۴s	4-F	Et	4-Me	۵/۵	۸۷	۱۸۲-۱۸۴	[۱۸] ۱۸۳-۱۸۵

^۱ شرایط واکنش: آمین آروماتیک (۲ میلی مول)، بتا-کتو استر (۱ میلی مول)، آلدهید آروماتیک (۲ میلی مول)، کاتالیزور [TMG][Ac] (۲۰ مول درصد) و اتانول (۵ میلی لیتر) در شرایط رفلکس بازده جداسازی شده^۳

نمونه‌های قبلی تایید و به صورت فرم آنتی مشخص گردید. دو نوع پیکربندی احتمالی سین و آنتی این ترکیبات در شکل ۲ رسم شده است. هیدروژن‌های متصل به کربن ۵ حلقه تتراهیدروپیریدین با ثابت جفت شدگی دوقلو ($^2J_{HH}$) در گستره ۱۸-۱۲ هرتز شکافته می شوند. ثابت‌های جفت شدگی سه پیوندی ($^3J_{HH}$) میان هیدروژن‌های متصل به کربن های ۵ و ۶ به موقعیت هیدروژن ۶ بستگی دارد. چنانچه هیدروژن ۶ در حالت استوایی باشد (دیاسترئومر آنتی)، ثابت‌های جفت شدگی هیدروژن‌های ۵ و ۶ در محدوده ۶-۲ هرتز مشاهده می گردد. در صورتیکه هیدروژن ۶ در جهت محوری قرار داشته باشد (دیاسترئومر سین)، ثابت جفت شدگی آن با هیدروژن محوری ۵ تقریباً ۱۴-۱۰ هرتز و با هیدروژن استوایی ۵ در گستره ۶-۲ هرتز خواهد بود [۲۶]. به عنوان مثال، ناحیه ۳/۰-۲/۶ ppm (مربوط به هیدروژن های متصل به کربن ۵) طیف 1H NMR ترکیب ۴n در شکل ۳ ارائه شده است. با توجه به مشاهده مقادیر ۵/۸ و ۲/۴ هرتز برای ثابت‌های جفت شدگی سه پیوندی، پیکربندی آنتی فرآورده ۴n اثبات شد.



شکل ۲- پیکربندی (الف) آنتی و (ب) سین تتراهیدروپیریدین های چند استخلافی

شکل ۳- طیف ^1H NMR ترکیب **4n** (ناحیه ۳/۰-۲/۶ ppm)

قابلیت بازیافت مجدد کاتالیزور مورد بررسی قرار گرفت. برای دستیابی به این هدف، واکنش آنیلین، متیل استو استات و **4**-متیل بنزآلدئید در حضور [TMG][Ac] انتخاب گردید. پس از پایان واکنش و جداسازی فرآورده، اتانول زیر صافی حذف شده و پس از شستشو با دی اتیل اتر، خشک شد. نتایج نشان دادند که کاتالیزور بازیافتی را می توان برای چهار بار دیگر مورد استفاده قرار داد بدون اینکه تغییر چشمگیری در فعالیت آن مشاهده گردد (جدول ۳).

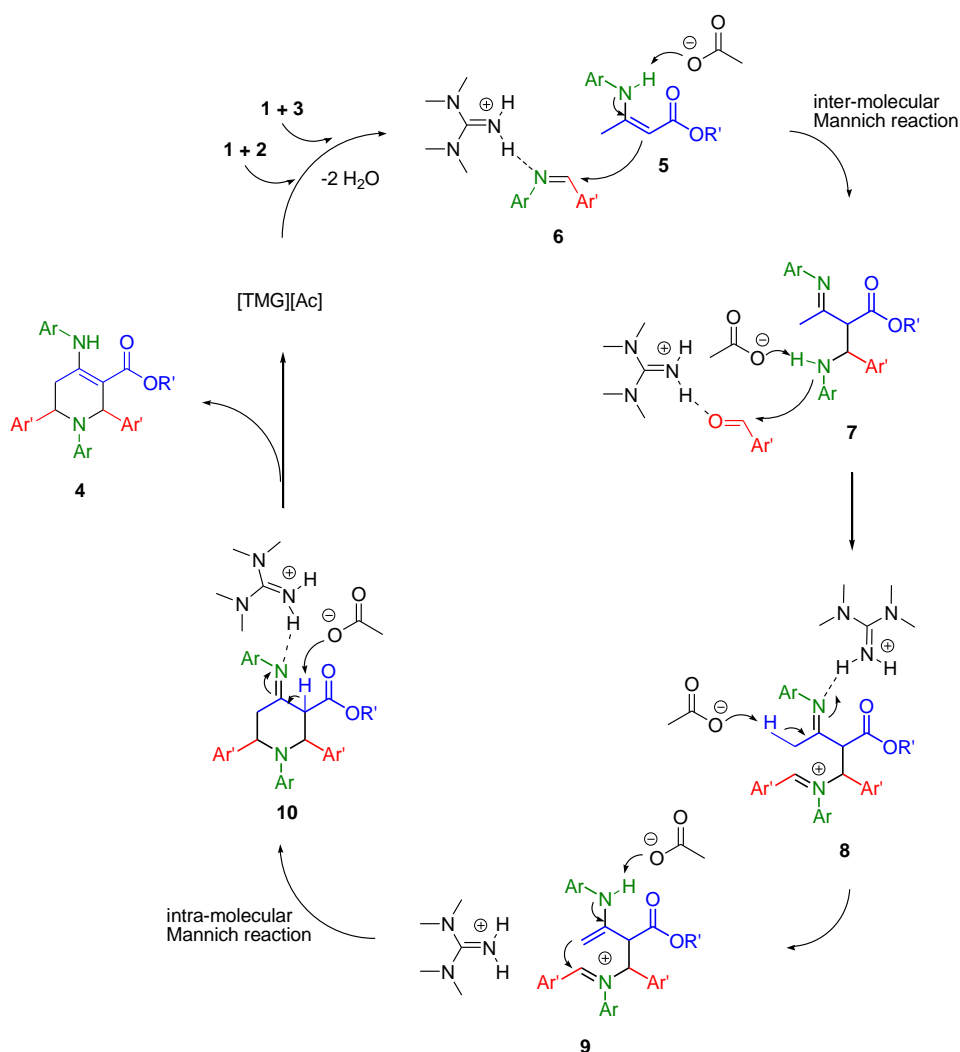
جدول ۳. قابلیت بازیافت مجدد کاتالیزور در واکنش سنتز تتراهیدروپیریدین **4a**

بازده (%)	زمان (ساعت)	مرتبه بازیافت
۸۹	۵	۱
۸۵	۵	۲
۸۶	۶	۳
۸۱	۶	۴

^۱ شرایط واکنش: آنیلین (۲۰ میلی مول)، اتیل استو استات (۱۰ میلی مول)، **4**-متیل بنزآلدئید (۲۰ میلی مول)، [TMG][Ac] (۲۰ مول درصد)، اتانول (۵ میلی لیتر) و رفلکس.

^۲ بازده جداسازی شده

مکانیسم پیشنهادی برای سنتز تتراهیدروپیریدین های چند استخلافی در شکل ۴ ارائه شده است. ابتدا از واکنش آنیلین (۱) با بتا-کتو استر (۲) و آلدهید (۳) در حضور کاتالیزور [TMG][Ac] به ترتیب انامین (۵) و ایمین (۶) ایجاد می شوند. سپس طی یک واکنش بین مولکولی مانیخ، انامین (۵) با ایمین فعال شده (۶) واکنش داده و حدواسط (۷) تشکیل می گردد. واکنش حدواسط (۷) با آلدهید (۳) منجر به سنتز حدواسط (۸) می شود. در مرحله بعد تاتومریزاسیون حدواسط (۸) سبب ایجاد حدواسط (۹) شده که بی درنگ با انجام یک واکنش درون مولکولی مانیخ حدواسط (۹) را تولید می کند. در مرحله پایانی با جابجایی پروتون، فرآورده مورد انتظار تتراهیدروپیریدین (۴) ایجاد می شود.



شکل ۴- مکانیسم پیشنهادی برای سنتز تتراهیدروپیریدین های چند استخلافی

خلاصه

یک روش سبز و کارآمد برای سنتز تتراهیدروپیریدین های چند استخلافی به وسیله واکنش تک ظرف و چند جزئی آمین های آروماتیک، بتا-کتو استرها و آلدهیدهای آروماتیک در حضور کاتالیزور [TMG][Ac] در حلال اتانول تحت شرایط

رفلاکس ارائه شده است. از مزیت های این روش می توان به سادگی روش عملی واکنش، بازده بالا و خالص سازی ساده فرآورده ها بدون استفاده از ستون کروماتوگرافی و در نتیجه کاهش پسماند ها و آلودگی ها اشاره کرد. افزون بر آن، کاتالیزور [TMG][Ac] قابلیت بازیافت داشته و می توان تا چهار بار و بدون کاهش قابل ملاحظه در فعالیت آن مورد استفاده قرار گیرد.

۴- تقدیر و تشکر

از حمایت های مالی معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه پیام نور صمیمانه قدردانی می شود.

۵- مراجع

[۱] کوجبی، نادیا؛ اتوکش، سمیه؛ عموزاده، علی؛ کلوری، اسکندر؛ مجله شیمی کاربردی دانشگاه سمنان، شماره ۳۱ (۱۳۹۳) ص ۳۱.

[۲] حسن پور، اکبر؛ حسین زاده خانمیری، رحیم؛ قربانپور، خاطره؛ ابوالحسنی، جعفر؛ موسائی اسکوئی، یونس؛ مجله شیمی کاربردی دانشگاه سمنان، شماره ۳۳ (۱۳۹۳) ص ۵۱.

[3] M. Misra, S.K. Pandey, V.P. Pandey, J. Pandey, R. Tripathi, R.P. Tripathi, *Bioorg. Med. Chem.*, **17** (2009) 625.

[4] S. Petit, J.P. Nallet, M. Guillard, J. Dreux, R. Chermat, M. Poncelet, C. Bulach, P. Simon, C. Fontaine, M. Barthelmebs, J.L. Imbs, *Eur. J. Med. Chem.*, **26** (1991) 19.

[5] Y. Zhou, V.E. Gregor, B.K. Ayida, G.C. Winters, Z. Sun, D. Murphy, G. Haley, D. Bailey, J.M. Froelich, S. Fish, S.E. Webber, T. Hermann, D. Wall, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17** (2007) 1206.

[6] B. Ho, A.M. Grider, J.P. Stables, *Eur. J. Med. Chem.*, **36** (2001) 265.

[7] H. Sun, D.O. Scott, *ACS Med. Chem. Lett.*, **2** (2011) 638.

[8] P.A. Clark, A.V. Zaytzev, A.C. Whitwood, *Tetrahedron Lett.*, **48** (2007) 5209.

[9] A.T. Khan, T. Parvin, L.H. Choudhury, *J. Org. Chem.*, **73** (2008) 8398.

[10] S.S. Sajadikhah, M.T. Maghsoodlou, N. Hazeri, S.M. Habibi-Khorassani, A.C. Willis, *Chin. Chem. Lett.*, **23** (2012) 569.

[11] A.T. Khan, Md.M. Khan, K.K.R. Bannuru, *Tetrahedron*, **66** (2010) 7762.

[12] S.S. Sajadikhah, N. Hazeri, M.T. Maghsoodlou, S.M. Habibi-Khorassani, A. Beigbabaei, A.C. Willis, *J. Iran. Chem. Soc.*, **10** (2013) 863.

[13] S.S. Sajadikhah, N. Hazeri, M.T. Maghsoodlou, S.M. Habibi-Khorassani, A. Beigbabaei, M. Lashkari, *J. Chem. Res.*, **36** (2012) 463.

[14] H.-J. Wang, L.-P. Mo, Z.-H. Zhang, *ACS Comb. Sci.*, **13** (2011) 181.

[15] M. Lashkari, M.T. Maghsoodlou, N. Hazeri, S.M. Habibi-Khorassani, S.S. Sajadikhah, R. Doostmohamadi, *Synth. Commun.*, **43** (2013) 635.

[16] S. Mishra, R. Ghosh, *Tetrahedron Lett.*, **52** (2011) 2857.

[17] R. Ramachandran, S. Jayanthi, Y.T. Jeong, *Tetrahedron*, **68** (2012) 363.

- [18] S.S. Sajadikhah, M.T. Maghsoodlou, N. Hazeri, S.M. Habibi-Khorassani, S.J. Shams-Najafi, *Monatsh. Chem.*, **143** (2012) 939.
- [19] S.S. Sajadikhah, N. Hazeri, M.T. Maghsoodlou, S.M. Habibi-Khorassani, A.C. Willis, *Res. Chem. Intermed.*, **40** (2014) 723.
- [20] M.G. Afkham, A. Elhampour, F. Nemati, *J. Appl. Chem.*, **10** (2016) 55.
- [21] B. Barfi, A. Asghari, M. Rajabi, *J. Appl. Chem.*, **8** (2014) 51.
- [22] E. Ghobadi, M. Peiravi, E. Kolvari, *J. Appl. Chem.*, **10** (2016) 49.
- [23] S.S. Sajadikhah, M.T. Maghsoodlou, *RSC. Adv.*, **4** (2014) 43454.
- [24] M. Doble, A. Kumar, *Green Chemistry and Engineering*, Elsevier (2007).
- [25] H. Veisi, A.A. Manesh, N. Khankhani, R. Ghorbani-Vaghei, *RSC Adv.*, **4** (2014) 25057.
- [26] D.L. Pavia, G.M. Lampman, G.S. Kriz, J.R. Vyvyan, *Introduction to Spectroscopy*, 4th ed., Brooks/Cole: Belmont, CA (2009).