

سنتز سبز و کارآمد ترکیبات بنزوکوئینولین با استفاده از یک واکنش سه جزیی در حضور نانوکاتالیزور مغناطیسی سولفونه شده بر پایه سلولز تحت شرایط التراسونیک

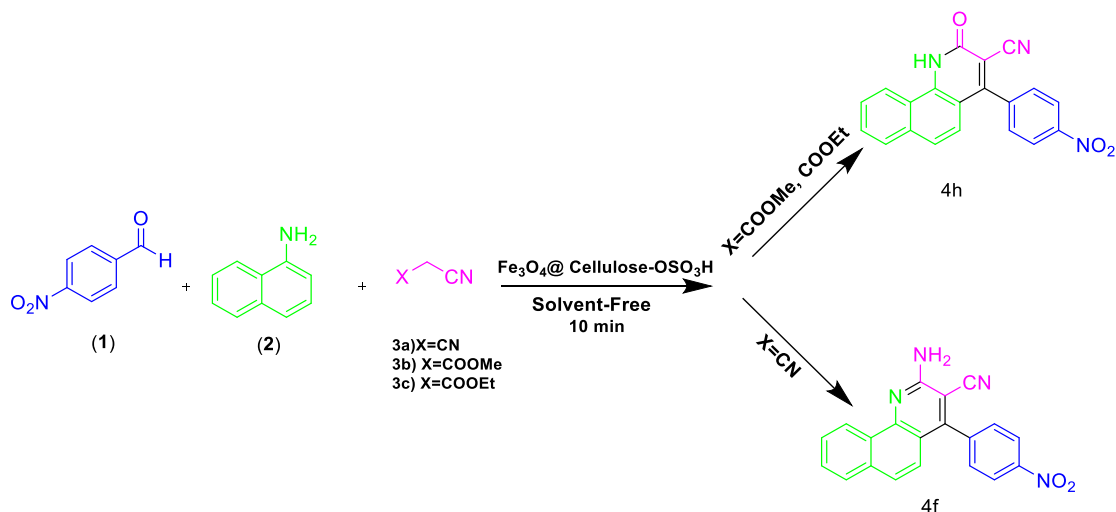
سرور رمضانپور^{*}،^۱، علی ملکی^۲

^۱آزمایشگاه شیمی دارویی، دانشکده شیمی، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران، ایران
^۲آزمایشگاه تحقیقاتی کاتالیزورها و سنتز آلی، دانشکده شیمی، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۳/۰۸ تاریخ تصحیح: ۹۸/۰۶/۲۸ تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۷/۰۱

چکیده

در این پژوهش، روشی سبز و کارآمد جهت سنتز ترکیبات فعال زیستی بنزوکوئینولینها از تراکم مشتقات مالونونیتریل با حضور آلدئیدهای مختلف و نفتیل آمین در حضور کاتالیزور ناهمگن نانوسولوزی عاملدار شده با گروه سولفور $Fe_3O_4@Cellulose-OSO_3H$ شرح داده می‌شود. سنتز مشتقات بنزوکوئینولینها در شرایط بدون حلال در حضور کاتالیزور $Fe_3O_4@Cellulose-OSO_3H$ تحت شرایط التراسونیک به سرعت و عالی پیش می‌رود. نانوکاتالیزور سنتز شده حداقل چهار بار می‌تواند به صورت متوالی در شرایط بهینه واکنش تراکمی نوناگل با کاهش جزئی فعالیت کاتالیزور بازیافت شده مورد استفاده قرار گیرد. تهیه محصولات با بهره‌های خوب تا عالی، نیاز به مقادیر کم کاتالیزور، انجام واکنش در زمانهای کوتاه، قابلیت بازیافت کاتالیزور و عدم استفاده از حلال سمی در سنتز مشتقات بنزوکوئینولینها از مزایای این روش سبز هستند.



کلمات کلیدی: کاتالیزور ناهمگن، بنزوکوئینولینها، واکنش های چند جزیی، کاتالیزور $Fe_3O_4@Cellulose-OSO_3H$.

۱- مقدمه

واکنش‌های چند جزئی ابزار مهمی هستند که به عنوان استراتژی مرکزی برای دستیابی به سازگاری با محیط زیست و تحولات پایدار در شیمی مدرن حائز اهمیت هستند. واکنش‌های چند جزئی نسبت به سنتز خطی مرحله به مرحله مزایایی مانند اقتصاد اتمی، تولید زباله کم‌تر، زمان و انرژی کم‌تر، تلاش انسانی کم‌تر، منابع مورد نیاز کم‌تر، مسائل خالص‌سازی آسان و همگرایی بالا را دارا هستند [۱]. به واکنش‌هایی که به موجب آن‌ها سه جزء یا بیشتر در یک ظرف با همدیگر وارد واکنش می‌شوند و در نهایت یک محصول واحد را تولید می‌کنند، واکنش‌های چند جزئی گفته می‌شود. در یک واکنش چند جزئی ایده ال، اکثریت اتم‌های موجود در واکنشگرها در ساختار محصول دیده می‌شوند. با استفاده از واکنش‌های چند جزئی می‌توان به اسکلت‌های مولکولی استاندارد درست شده دست یافت که این واکنش‌ها تنوع ساختاری و روش‌های سازگار با محیط زیست را در یک مرحله و یک ظرف با هم ترکیب می‌کنند. بنابراین طبیعی است که واکنش‌های چند جزئی به عنوان مراحل کلیدی برای سنتز سریع و کارآمد ترکیبات ساده یا پیچیده در نظر گرفته شوند [۲، ۳].

مشتقات کینولین در بسیاری از فراورده‌های طبیعی نظیر آلکالوئیدها یافت می‌شوند [۴-۶]. مشتقات کینولینی در زمینه‌ها مختلفی نظیر رنگ، پزشکی، غذایی، کاتالیستی، و تجهیزات الکترونیکی کاربرد دارند [۷-۱۷]. در مورد اسکلت بنزو کینولینی در ساختار مواد مختلفی با کاربردهای دارویی و صنعتی بکار گرفته شده اند. برای مثال خواص بیولوژیکی نظیر آلزایمر، ضد پارکینسون و کاربرد شیمی دارویی از این خانواده از ترکیبات گزارش شده است [۱۸-۲۰]. برای سنتز بنزوکینولینها، روشهای متعددی میتوان اشاره کرد [۲۱-۲۸]، که بسیاری از آنها متحمل شرایط سخت واکنش، بازده ضعیف و یا استفاده از کاتالیست گران می‌شوند. بنابراین، برخی از روشهای به‌طور کلی، ساده و کارآمد برای سنتز این هتروسیکل مهم هنوز هم در تقاضا هستند. با توجه به ویژگی‌های ذکر شده برای بنزوکوئینولینون‌ها، آرایه‌ی روش موثر جهت سنتز اسکلت‌های بنزوکوئینولینون‌ها با توجه به روش‌های محدود سنتز شده، این خانواده از ترکیبات به عنوان یک زمینه‌ی جذاب در سنتز ترکیبات آلی و دارویی بوده و از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

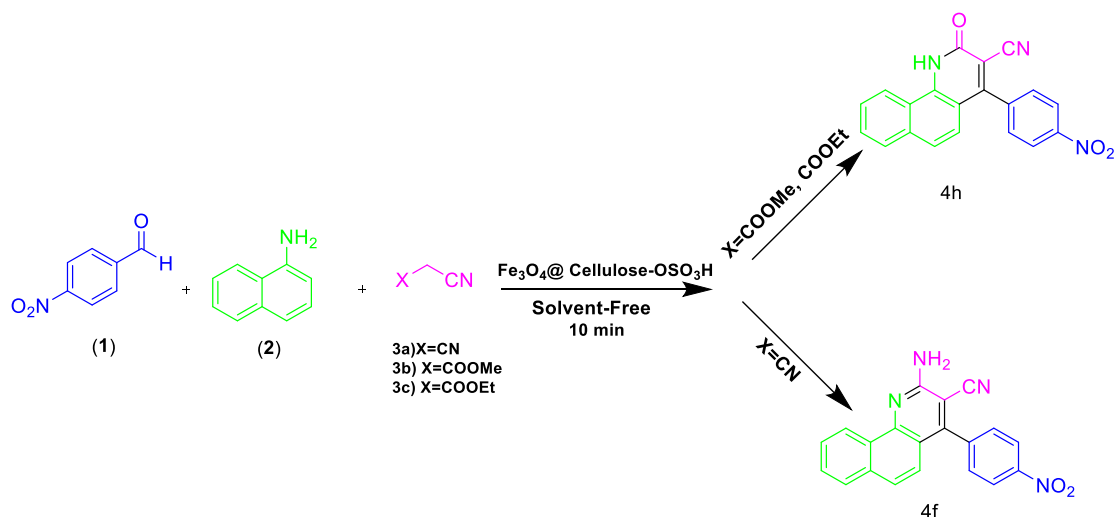
با رشد صنایع استفاده از کاتالیست‌های مؤثرتر در صنایع شیمیایی و محیط زیست برای کاهش آلودگی محیط و هزینه تولید اهمیت روزافزون یافته‌است. امروزه در علم کاتالیزورها با توجه به اصول شیمی سبز، عالوه بر سه عامل فعالیت، گزینش‌پذیری و پایداری، عامل دیگری نیز در عملکرد کاتالیزورها نقش مهمی ایفا میکند و آن ظرفیت بازیابی پذیری کاتالیزور می‌باشد. پژوهشگران این عرصه در تلاش هستند تا کاتالیزورهایی را طراحی کنند که عالوه بر سه پارامتر فوق، قابلیت بازیابی با روشهای ارزان و آسان و استفاده در چرخه‌های متوالی را داشته باشند [۲۹-۳۶].

سلولز و مشتقات آن در صنایع داروسازی، نساجی، نظامی، غذایی، شوینده ها و فیلم عکاسی کاربرد دارد [۳۷]. همچنین ویژگی های فیزیک و شیمیایی مطلوب، پایداری خوب، قیمت پایین، دسترسی آسان، وزن کم، ابعاد در مقیاس نانو و ویژگی های مورفولوژی منحصر به فرد، سبب شده است که امروزه سلولز به عنوان یک عامل تقویت کننده و یا پرکننده در نانوکامپوزیت ها، مواد الکترونوری، حامل های زیستی و بسیاری موارد دیگر مورد استفاده قرار می گیرد. نانوکاتالیزور $Fe_3O_4@cellulose-OSO_3H$ به علت دارا بودن حفره های منظم و مساحت سطح بالا و همچنین پایداری شیمیایی و مکانیکی مناسب به خوبی واکنش های شیمیایی را قادر است کاتالیز نماید [۳۶].

با گسترش علاقمندی ها در زمینه شیمی سبز و به تبع آن انجام واکنشهای شیمیایی در شرایط بدون حلال، استفاده از این تکنیک برای انجام واکنشهای شیمیایی با بهره های بالا در دمای محیط و طی زمان های کوتاه برای سنتز مواد آلی، آلی فلزی و معدنی بسیار مورد توجه محققین شیمی و مهندسی شیمی قرار گرفته است.

بررسی متون علمی نشان میدهد که تو و همکارانش در سال ۲۰۰۷ با استفاده از مالونیتریل، آلدئید و نفتیل آمین در حلال اتانول بدون استفاده از کاتالیزور در مدت زمان ۵-۶ ساعت توانستند مشتقات ۲-آمینو بنزوکینولین ها را برای اولین بار با استفاده از این روش سنتز نمایند [۲۸]. در ادامه بر آن شدیم تا روشی برای تهیه ی این خانواده از ترکیبات ارایه نماییم. علیرغم روش های محدود گزارش شده برای سنتز این دسته از ترکیبات، به دلیل محدودیت های سنتزی مانند عدم گستردگی روش ها برای سنتز ترکیبات بنزوکینولینون ها، بهره ی پایین، استفاده از مواد اولیه ی پیچیده و گرانبه که در گزارش مشاهده شده، به چشم می خورد ارایه ی روشی موثر برای تهیه ی این دسته از ترکیبات، واکنشی که شمای کلی (۱) در زیر مشاهده می شود، طراحی شد. در این واکنش از مواد ارزان قیمت در حضور نانو کاتالیزور مغناطیسی سولفونه شده پایه ی سلولز؛ ترکیب بنزوکینولینون سنتز گردید. تمامی روش های شناسایی نانو کاتالیزور سنتز شده در مقاله ملکی و همکارانش در رفرنس ۳۶ گنجانده شده است.

در واقع سنتز خانواده ای از ترکیبات دی هیدروبنزوکینولینون ها برای اولین بار در این پژوهش سنتز شده است. در پژوهش حاضر، سنتز مشتقات ۲-آمینو بنزوکینولین ها و دی هیدروبنزوکینولینون ها از تراکم نیتروآلدئید (۱)، نفتیل آمین (۲) و ترکیبات دارای هیدروژن اسیدی فعال نظیر مالونیتریل (۳a) در حضور نانوکاتالیزور اسیدی جامد ناهمگن عاملدار شده با گروه اسیدی برونشده $Fe_3O_4@ Cellulose-OSO_3H$ تحت شرایط بدون حلال در زمان واکنش کوتاهتر، بهره بالاتر و شرایط دوستدار محیط زیست انجام شده است (طرحواره ۱).



طرح واژه (۱): شمای عمومی سنتز بنزو کوئینولین و بنزو کوئینولینون ها

۲- بخش تجربی

۲-۱ مواد و دستگاهها

تمام مواد اولیه مصرفی و حلالها از شرکت‌های مرک^۱، فلوکا^۲ و آلفا-ایسر^۳ تهیه شده‌اند. این مواد و حلالها بدون خالص سازی بیشتر مورد استفاده قرار گرفته‌اند. نقطه ذوب ترکیبها با استفاده از دستگاه Electrothermal 9100 اندازه گیری شده است. طیف مادون قرمز ترکیبها با استفاده از دستگاه ABB FT-IR (FTLA 2000) گرفته شده است. طیف های ¹H-NMR و ¹³C-NMR ترکیبها توسط دستگاه BRUKE (DRX-300 AVANCE) به ترتیب در فرکانس ۳۰۰ مگاهرتز برای ¹H NMR و ۷۵ مگاهرتز برای ¹³C NMR با استفاده از TMS به عنوان استاندارد داخلی و در حلال CDCl₃ گرفته شده است.

داده های جرمی توسط دستگاه ESI (Apex- QC- FT- ICR Instrument) گزارش گردیده است. آزمایش کروماتوگرافی لایه نازک TLC بر روی صفحه آلومینیومی 60F-254 و سیلیکاژل به ضخامت ۲ میلیمتر انجام گردید. از لامپ UV با طول موج ۲۵۴nm برای مشاهده ورقه های TLC بسط داده شده استفاده شد. تمامی روش های شناسایی نانو کاتالیست سنتز شده در مقاله ملکی و همکارانش در رفرنس ۳۶ گنجانده شده است.

۲-۲ روش عمومی سنتز ترکیبات ۲-آمینو بنزو کوئینولین

ابتدا به ظرف واکنش محتوی یک میلی مول ۴-نیترو بنزآلدئید، یک میلی مول مالونیتریل، یک میلی مول آلفا نفتیل آمین در حضور ۳۰ میلی گرم نانوکاتالیزور مغناطیسی بر پایه ی سلولز اضافه می شود و مخلوط واکنش به مدت ۱۰ الی ۱۵ دقیقه در

^۱ Merck

^۲ Fluka

^۳ Alfa-Aecar

دستگاه اولتراسونیک قرار داده شد. روند پیشرفت واکنش از طریق TLC دنبال گردید (اتیل استات- هگزان ۳:۱). سپس پس از تکمیل واکنش، با اضافه کردن ۱۰ میلی لیتر حلال دی کلرو متان و حل شدن تمامی مواد، توسط آهن ربا نانو ذرات مغناطیسی جدا گردیده و سپس مقدار حلال به ۳ میلی لیتر کاهش داده شد و سپس ۵ میلی لیتر اتانول اضافه شد. رسوب بدست آمده صاف گردید و با مقدار کمی اتانول شستشو داده شد.

۲-۳ روش عمومی سنتز ترکیبات دی هیدروبنزو کوئینولین ۲-اون

ابتدا به ظرف واکنش محتوی ۴-نیترو بنزآلدهید، یک میلی مول متیل یا اتیل سیانو استات، یک میلی مول آلفا نفتیل آمین در حضور ۳۰ میلی گرم نانوکاتالیزور مغناطیسی بر پایه ی سلولز اضافه می شود و مخلوط واکنش به مدت ۱۰ الی ۱۵ دقیقه در دستگاه اولتراسونیک قرار داده شد. روند پیشرفت واکنش از طریق TLC دنبال گردید (اتیل استات- هگزان ۳:۱). سپس پس از تکمیل واکنش، با اضافه کردن ۱۰ میلی لیتر حلال دی کلرو متان و حل شدن تمامی مواد، توسط آهن ربا نانو ذرات مغناطیسی جدا گردیده و سپس مقدار حلال به ۳ میلی لیتر کاهش داده شد و سپس ۵ میلی لیتر اتانول اضافه شد. رسوب بدست آمده صاف گردید و با مقدار کمی اتانول شستشو داده شد.

۲-۲-۱ اطلاعات فیزیکی و شناسائی ترکیب ۲-آمینو ۴- (۴-نیتروفنیل)- بنزو[h]کینولین-۳- کربونیتریل (4f)، جدول ۳.

داده ۶

جامد زرد رنگ؛ بهره ۹۵٪؛ نقطه ذوب $246-247^{\circ}\text{C}$ متون علمی $248-247^{\circ}\text{C}$ [۲۸].

Yellow powder; 0.32g (95%); mp $246-247^{\circ}\text{C}$; IR (KBr, cm^{-1}) ν 1343, 1738, 1765; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.09 (*d*, 1H, $J=7.0\text{Hz}$, H_{Ar}), 4.47 (*d*, 1H, $J=7.5\text{Hz}$, H_{Ar}), 7.51- 7.55 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.68 (*t*, 1H, $J=7.6\text{Hz}$, H_{Ar}), 7.78(*d*, 1H, $J=7.6\text{Hz}$, H_{Ar}), 7.87(*d*, 1H, $J=7.5\text{Hz}$, H_{Ar}) 8.33-8.35 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.61(*s*, 1H, H_{Ar}), 8.82 (*s*, 1H, H_{NH}) ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 112.6, 123.5, 123.7, 125.6, 125.9, 126.0, 126.6, 126.8, 127.7, 128.7, 129.8, 133.9, 134.2, 134.2, 137.9, 148.0, 148.7, 157.2.

۲-۲-۲ اطلاعات فیزیکی و شناسائی ترکیب ۲-آمینو ۴- (۴-سیانوفنیل)- بنزو [h] کینولین-۳- کربونیتریل (4b)، جدول

۳. داده ۲

جامد زرد رنگ؛ بهره ۹۷٪؛ نقطه ذوب $241-242^{\circ}\text{C}$ متون علمی $242-241^{\circ}\text{C}$ [۲۸].

Yellow powder; 0.31g (97%); mp $241-242^{\circ}\text{C}$; IR (KBr, cm^{-1}) ν 1343, 1738, 1765; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.09 (*d*, 1H, $J = 7.0\text{Hz}$, H_{Ar}), 7.46-7.55 (*m*, 3H, H_{Ar}), 7.81 (*d*, 2H, $J = 7.5\text{Hz}$, H_{Ar}), 7.87 – 7.89 (*m*, 1H, H_{Ar}), 8.33 – 8.35(*m*, 1H, H_{Ar}), 8.60 (*s*, 1H, H_{NH}) ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 112.5, 114.4, 118.4, 123.6, 125.8, 126.0, 126.5, 126.8, 127.7, 128.7, 129.2, 132.5, 133.1, 140.0, 148.1, 157.8.

۳-۲-۲ اطلاعات فیزیکی و شناسائی ترکیب ۲-آمینو ۴-(۳-نیتروفنیل)-بنزو[h]کینولین-۳-کربونیتریل (4g)، جدول ۳.

داده (۷)

جامد زرد رنگ؛ بهره ۹۶٪؛ نقطه ذوب $251-252^{\circ}\text{C}$ متون علمی $250-252^{\circ}\text{C}$ [۲۸].

Yellow powder; 0.326 g (96%); mp $251-252^{\circ}\text{C}$; IR (KBr, cm^{-1}) ν 1343, 1738, 1765; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.09 (d, 1H, $J = 7.0\text{ Hz}$, H_{Ar}), 7.46-7.55 (m, 3H, H_{Ar}), 7.81 (d, 2H, $J = 7.5\text{ Hz}$, H_{Ar}), 7.87-7.89 (m, 1H, H_{Ar}), 8.33-8.35 (m, 1H, H_{Ar}), 8.60 (s, 1H, H_{NH}) ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 112.5, 123.7, 124.0, 125.1, 126.1, 126.6, 127.0, 127.7, 128.8, 129.5, 133.1, 141.6, 148.1, 149.3, 157.4.

۳-۲-۱ اطلاعات فیزیکی و شناسائی ترکیب ۴-(۴-کلرو فنیل)-۲-اکسو-۲،۱-دی هیدرو بنزو[h]کینولین-۳-

کربونیتریل (4h)، جدول ۳. داده ۸،۹

Yellow powder; 0.313g (95%); mp $247-248^{\circ}\text{C}$; IR (KBr, cm^{-1}) ν 1343, 1738, 1765; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.06 (1H, d, $J = 7.00\text{ Hz}$, H_{Ar}), 7.45-7.55 (m, 3H, H_{Ar}), 7.66 (d, 2H, $J = 8.0\text{ Hz}$, H_{Ar}), 7.75 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H, H_{Ar}), 7.89 (d, 2H, $J = 8.0\text{ Hz}$, H_{Ar}), 8.34-8.36 (m, 1H, H_{Ar}), 8.50 (s, 1H, H_{NH}) ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 112.5, 123.8, 125.7, 125.1, 126.0, 126.4, 127.6, 128.7, 130.2, 132.0, 132.0, 133.9, 135.2, 148.8, 158.8.

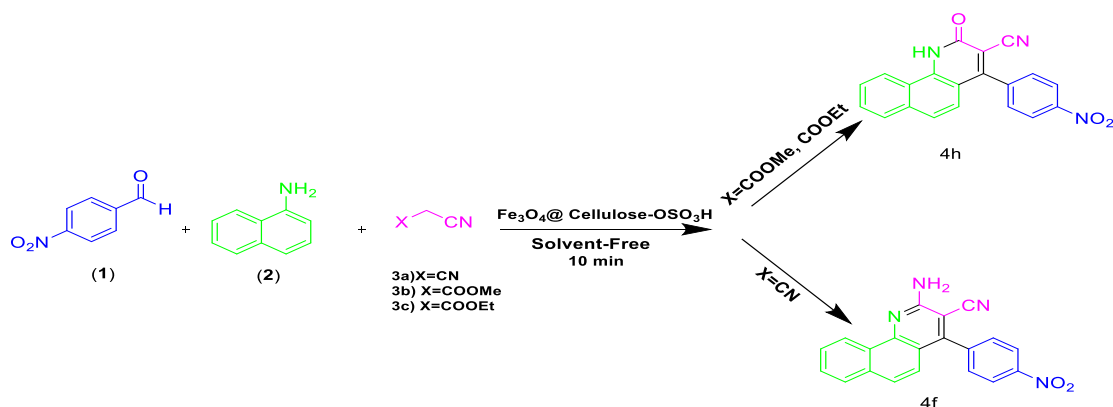
۳-۲-۲ اطلاعات فیزیکی و شناسائی ترکیب ۴-(۴-نیترو فنیل)-۲-اکسو-۲،۱-دی هیدرو بنزو[h]کینولین-۳-

کربونیتریل (4i)، جدول ۳. داده ۱۰، ۱۱

Yellow powder; 0.32g (94%); mp $245-246^{\circ}\text{C}$; IR (KBr, cm^{-1}) ν 1343, 1738, 1765; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.11 (d, 1H, $J = 7.5\text{ Hz}$, H_{Ar}), 7.44 (d, 1H, $J = 7.5\text{ Hz}$, H_{Ar}), 7.49-7.59 (m, 1H, H_{Ar}), 7.79 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, H_{Ar}), 7.86-7.90 (m, 1H, H_{Ar}), 8.14-8.17 (m, 2H, H_{Ar}), 8.33-8.37 (m, 2H, H_{Ar}), 8.63 (s, 1H, H_{NH}) ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 112.5, 123.7, 124.0, 125.9, 126.1, 126.6, 127.6, 127.7, 128.8, 129.5, 130.3, 133.9, 141.6, 148.1, 149.3, 157.3.

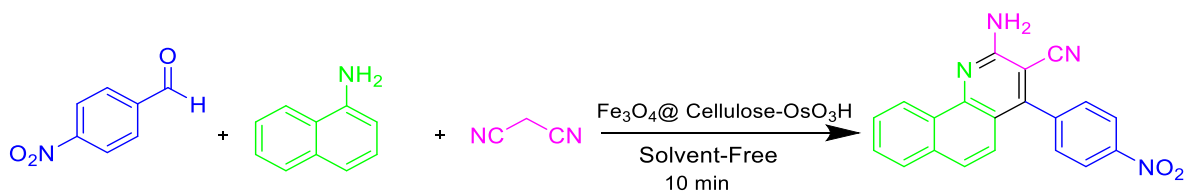
۳- بحث و نتیجه گیری

در ادامه، مطابق طرح واره (۲)، واکنش چند جزئی آلفا نفتیل آمین، مالونیتریل، اتیل و متیل سیانو استات و آلدید های مختلف در حضور نانو کاتالیست اسیدی آهن منجر به تهیه ی اسکلت های بنزوکوئینولینی شده است.



طرح واره (۲): شمای کلی تهیه ی اسکلت های بنزو کوئینولینی

در بررسی های اولیه یک واکنش به عنوان واکنش مدل انتخاب گردید تا بهینه سازی های مورد نظر برای این واکنش مورد آزمایش قرار گیرد. بدین منظور در مطالعات اولیه ۴- نیترو بنزالدهید، مالونیتریل، آلفا نفتیل آمین و نانو کاتالیزگر مغناطیسی پایه ی سلولز در دستگاه اولتراسونیک به عنوان واکنش مدل انتخاب گردید.



طرح واره (۳): واکنش مدل انتخاب شده برای بهینه سازی شرایط سنتز ترکیبات ۲-آمینو بنزو کوئینولین

در گام بعدی، جهت مطالعه ی اثر حلال در واکنش مدل سنتز ۲-آمینو بنزو کوئینولین اثر حلال های آلی و آب با استفاده از نانوکاتالیزور بر پیشرفت واکنش تحت شرایط همزدن مغناطیسی بررسی شد. نتایج حاصل در جدول (۱) خلاصه شده اند. در میان حلال های به کار رفته، اتانول به عنوان بهترین محیط مناسب برای واکنش تشخیص داده شد. با این وجود، اتانول در مقایسه با شرایط بدون حلال با استفاده از التراسونیک به زمان طولانی تر دو ساعته نیاز داشت (جدول ۱، داده ۳).

جدول ۱- اثر حلال های مختلف بر پیشرفت واکنش مالونیتریل (۱ میلی مول)، نفتیل آمین (۱ میلی مول)، ۴ نیترو بنزالدهید (۱ میلی مول) در دمای محیط (الف)

داده	حلال	زمان (ساعت)	بهره (درصد)
۱	دی کلرومتان	۶	۷۰
۲	تتراهیدروفوران	۵	۸۰
۳	اتانول	۲	۸۰
۴	تولون	۶	۷۰
۵	استونیتریل	۶	۸۰
۶	استون	۶	۵۰
۷	دی متیل سولفوکسید	۶	۳۰
۸	آب	۶	۳۰

الف) شرایط واکنش: مالونیتریل (۱ میلی مول)، نفتیل آمین (۱ میلی مول)، ۳ نیترو بنزالدهید (۱ میلی مول) کاتالیزور- $\text{Fe}_3\text{O}_4@cellulose$ OSO_3H (۳۰ میلی گرم)، حلال (۲/۵ میلی لیتر)، هم خوردن، دمای محیط. (ب) بهره محصول جدا شده

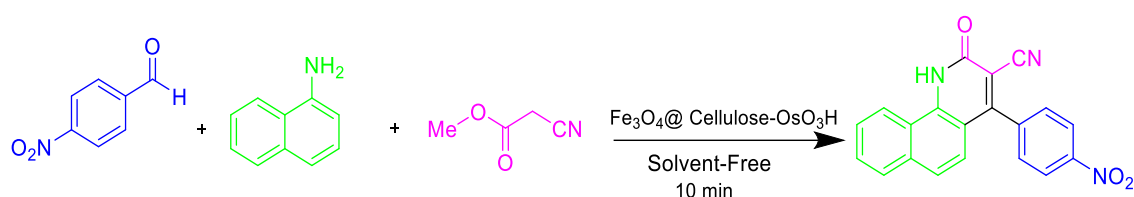
به منظور افزایش بازده و کوتاه تر کردن زمان رسیدن به محصول مورد نظر از کاتالیزورهایی نظیر سیانوریک کلراید، نانو کاتالیست آهن، نانو کاتالیست سلولزی و از نانوکاتالیزور سلفونه شده سلولزی با مقادیر مختلف ۱۰، ۲۰، ۳۰ درصد استفاده شد که از این میان نانوکاتالیزورهای سولفونه شده سلولزی به علت دارا بودن قیمت مناسب، تجزیه ی زیستی، سازگاری با محیط زیست، از همه مهمتر از نظر صرفه ی اقتصادی، بهره بیشتر و زمان کوتاهتر انجام واکنش انتخاب گردید (جدول ۲، داده ۵).

جدول ۲- اثر کاتالیست های مختلف بر پیشرفت واکنش مالونیتریل (۱ میلی مول)، نفتیل آمین (۱ میلی مول)، ۳ نیترو بنزالدیید (۱ میلی مول) در دمای محیط (الف)

شماره	کاتالیست	مقدار کاتالیست (میلی گرم)	زمان (دقیقه)	بازده % (ب)
۱	-	-	۶۰	۵۰
۲	سیانوریک کلراید	۲۰	۶۰	۶۰
۳	Fe ₃ O ₄ @cellulose-OSO ₃ H	۱۰	۲۰	۶۰
۴	Fe ₃ O ₄ @cellulose-OSO ₃ H	۲۰	۲۰	۸۰
۵	Fe ₃ O ₄ @cellulose-OSO ₃ H	۳۰	۱۰	۹۶
۶	Nano- Fe ₃ O ₄	۳۰	۶۰	۶۶
۷	Fe ₃ O ₄ @cellulose	۳۰	۶۰	۷۵

الف) شرایط واکنش: مالونیتریل (۱ میلی مول)، نفتیل آمین (۱ میلی مول)، ۳ نیترو بنزالدیید (۱ میلی مول) بدون حلال، دمای محیط. (ب) بهره محصول جدا شده

به منظور گسترش دامنه و کاربرد عملی این کاتالیزور و روش، بعد از انتخاب Fe₃O₄@cellulose-OSO₃H به عنوان مناسبترین کاتالیزور و روش التراسونیک به عنوان بهترین روش برای سنتز ترکیبات دی هیدروبنزوکوئینولین ۲- اون تحت شرایط بدون حلال و در دمای محیط، واکنش تراکم ترکیبات اتیل و متیل سیانو استات در حضور ۴- نیتروبنزالدیید و نفتیل آمین نیز مورد بررسی قرار گرفت (طرح واره ۴).

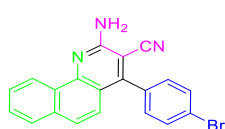


طرح واره (۴): واکنش مدل انتخاب شده برای بهینه سازی شرایط سنتز ترکیبات دی هیدروبنزوکوئینولین ۲- اون

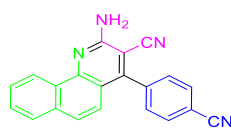
در ادامه همانگونه که در جدول ۳ مشاهده می نماید تمامی مشتقات سنتز شده از خانواده ترکیبات ۲- آمینو بنزوکوئینولین ها و دی هیدروبنزوکوئینولین ۲- اون گنجانده شده است. در تمامی موارد راندمان های بسیار خوب بیش از ۹۰ درصد مشاهده شده است.

جدول ۳- مشتقات سنتز شده از خانواده ترکیبات ۲-آمینو بنزو کوئینولین ها و دی هیدرو بنزو کوئینولین ۲- ارن

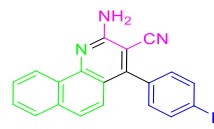
داده	R	X	محصول	بهره	نقطه ذوب (°C)	[۲۸] نقطه ذوب مرجع
۱	۴-برومو	CN	4a	۹۶	۲۴۷-۲۴۴	۲۴۶-۲۴۴
۲	۴-سیانو	CN	4b	۹۷	۲۴۲-۲۴۱	۲۴۲-۲۳۹
۳	۴-فلوئورو	CN	4c	۹۵	۱۹۶-۱۹۴	۱۹۶-۱۹۴
۴	۴-کلرو	CN	4d	۹۵	۲۳۸-۲۳۷	۲۳۹-۲۳۶
۵	۲-کلرو	CN	4e	۹۳	۲۴۴-۲۴۰	۲۴۲-۲۳۹
۶	۴-نیترو	CN	4f	۹۵	۲۴۷-۲۴۶	۲۴۸-۲۴۷
۷	۳-نیترو	CN	4g	۹۶	۲۵۲-۲۵۱	۲۵۲-۲۵۰
۸	۴-کلرو	COOEt	4h	۹۵	۲۴۸-۲۴۷	-
۹	۴-کلرو	COOMe	4h	۹۵	۲۴۸-۲۴۷	-
۱۰	۴-نیترو	COOEt	4i	۹۴	۲۴۶-۲۴۵	-
۱۱	۴-نیترو	COOMe	4i	۹۴	۲۴۶-۲۴۵	-



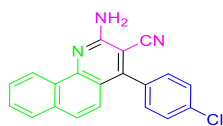
4a (96%)



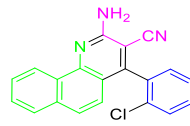
4b (97%)



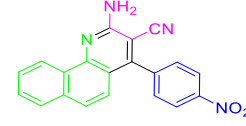
4c(95%)



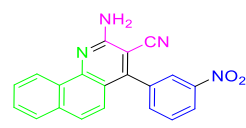
4d (95%)



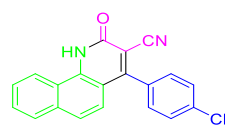
4e(93%)



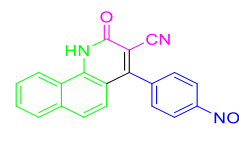
4f (95%)



4g (96%)



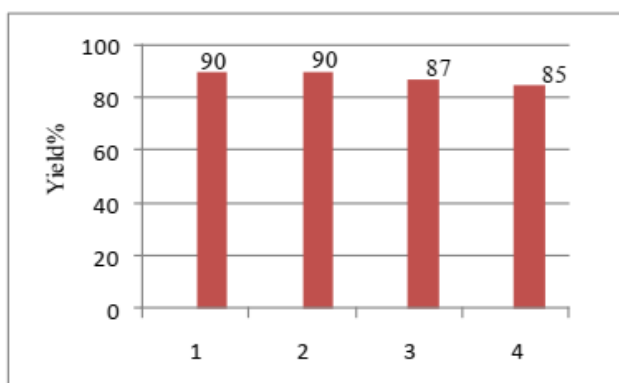
4h (95%)



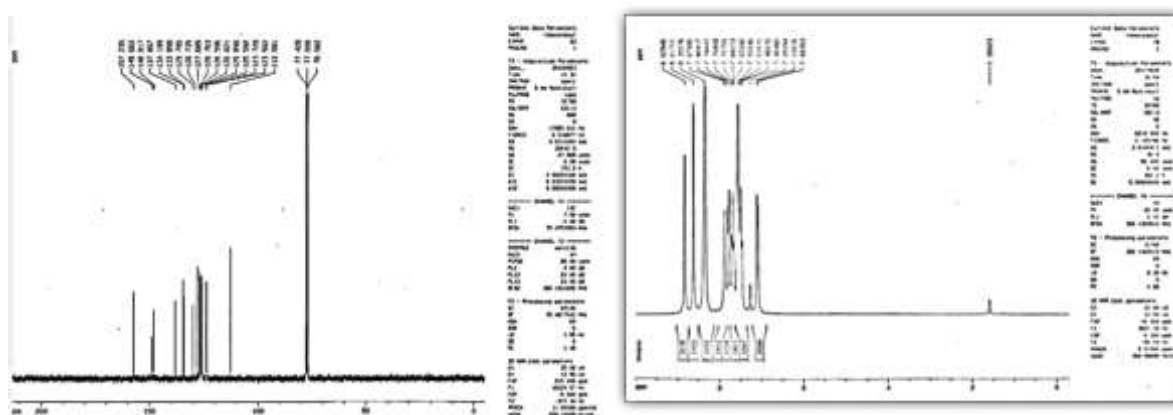
4i (94%)

شکل (۱): ساختار ترکیبات سنتز شده مشتقات بنزو کوئینولین ها

یکی از مزایای مهم کاتالیزورهای ناهمگن، امکان جداسازی آسان آنها از مخلوط واکنش و استفاده مجدد در واکنشهای بعدی است. به این منظور، نانوکاتالیزور $Fe_3O_4@cellulose-OSO_3H$ تازه تهیه شده پس از هر بار استفاده در واکنش مدل، صاف شده و به ترتیب در ایتیل استات به مدت نیم ساعت معلق شد. جامد حاصل پس از جداسازی از حلالهای مذکور در دمای ۸۰ درجه سانتیگراد به مدت یک ساعت خشک شد. کاتالیزور بازیافت شده تا سه بار دیگر در واکنش مدل مورد استفاده قرار گرفت که کارایی آن در شکل ۲ نشان داده شده است. ملاحظه میشود که کاهش فعالیت نانوکاتالیزور $Fe_3O_4@cellulose-OSO_3H$ پس از هر بار بسیار جزئی است.

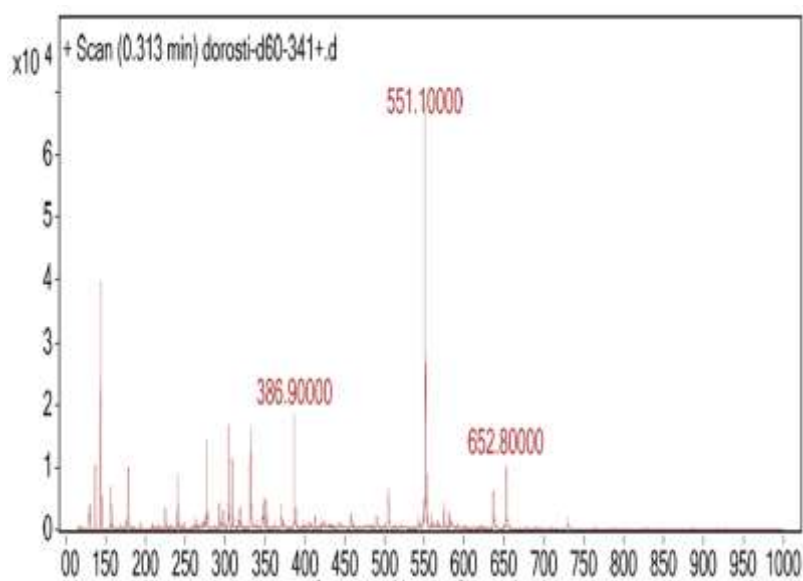


شکل (۲) - قابلیت بازیافت کاتالیزور $Fe_3O_4@cellulose-OSO_3H$ در واکنش مدل تحت شرایط بدون حلال با استفاده از تراسونیک .



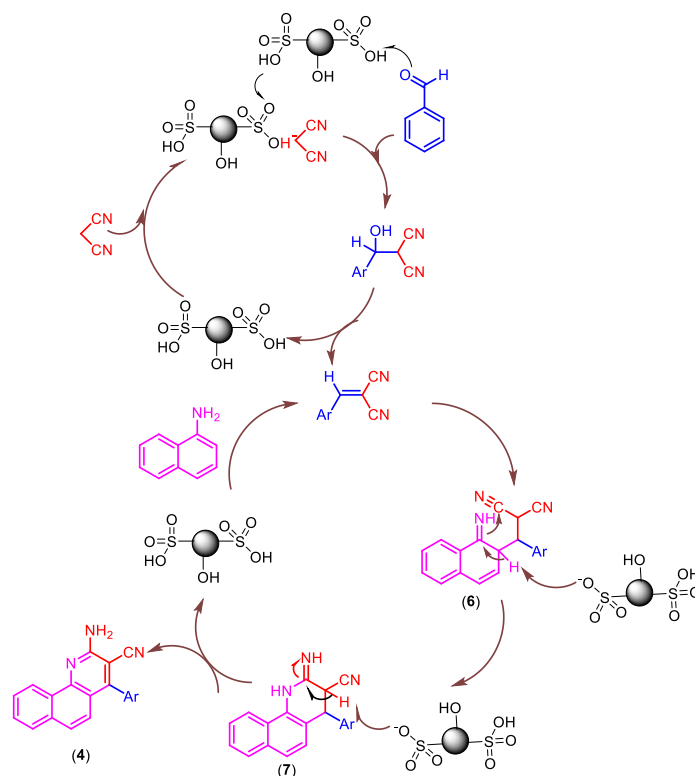
شکل (۳) - طیف های مربوط به ^{13}C NMR، 1H NMR، ترکیب ۴i.

ساختار ترکیب ۴i سنتز شده، از طریق روش های طیفی IR، 1H NMR، ^{13}C NMR و Mass (ESI) شناسایی گردیدند. ویژگی های شاخص هر یک از تکنیک ها برای نمونه در مورد ترکیب (۴i) ارائه شده است. طیف 1H NMR ترکیب ۴i در فرکانس ۳۰۰MHz و حلال کلروفرم دوتره ثبت شده است. پروتون های ناحیه ی آروماتیک در محدوده ۷/۰۹-۸/۶۱ ppm به صورت چند شاخه و هیدروژن NH آمیدی به صورت تک شاخه در ۸/۸۲ ppm ظاهر می شود. در طیف ESI-Mass این ترکیب پیک های $[M+1]^+$ در m/z ۵۵۱/۰۰۰ مشاهده شده است.



شکل (۴) - طیف های مربوط ESI-Mass به ترکیب ۴i.

مکانیسم پیشنهادی برای این واکنش در طرح واره (۴) نشان داده شده است. همانگونه که مشاهده می کنید اولین اتفاق افزایش نوکلئوفیلی مالونیتریل به آلدهید می باشد که طی آن یک مولکول آب حذف شده و آلکن مربوطه به وجود می آید. سپس آلکن مورد نظر طبق افزایش مایکل با نفتیل آمین تولید حدواسط (۶) و به دنبال آن حذف و تبدیل آلفا نفتیل آمین به فرم حد واسط (۷) که به دنبال آن حلقه زایی و ایزومریزاسیون و هیدروژن زدایی و در نهایت تشکیل محصول (۴) را منجر می شود.



طرح واره (۴): مکانیسم پیشنهادی جهت سنتز مشتقات بنزوکوئینولین ها

۴- نتیجه گیری

در مجموع، مشتقات ترکیبات دی هیدروبنزوکوئینولین ۲- اون از واکنش نفتیل آمین، آلدئید ها و ترکیبات دارای هیدروژن اسیدی نظیر اتیل و متیل سیانو استات برای اولین بار در حضور نانوکاتالیزور $Fe_3O_4@cellulose-OSO_3H$ تحت شرایط بدون حلال در دمای محیط با استفاده از التراسونیک تهیه شده‌اند. کاتالیزور ناهمگن مزومتخلخل $Fe_3O_4@cellulose-OSO_3H$ به علت دارا بودن حفره‌های منظم و مساحت سطح بالا و همچنین پایداری شیمیائی و مکانیکی مناسب به خوبی واکنش بین سه جزء ایندول و ترکیبات کربونیل را در شرایط بدون حلال کاتالیز می‌کند. بهره‌های خوب تا عالی، مدت زمان کوتاه، انجام واکنش در شرایط سازگار با محیط زیست و امکان بازیابی کاتالیزور و استفاده مجدد آن از مزایای مهم این روش جدید بوده که آن را به یک روش کارآمد برای سنتز مشتقات بیس(ایندولیل)متان در مقایسه با سایر روش‌ها تبدیل می‌کند.

۵- تقدیر و تشکر

از حمایت‌های مالی صندوق حمایت از پژوهشگران در انجام این پژوهش تشکر و قدردانی می‌شود. همچنین از حمایت‌های مالی ستاد ویژه توسعه فناوری نانو ریاست جمهوری در انجام این پژوهش سپاسگزاری می‌شود.

۶- مراجع

- [1] J. Zhu, H. Bienaymé, *Multicomponent Reactions*. In Wiley, Weinheim (2005).
- [2] L. H. Choudhury, T. Parvin, *Tetrahedron* **67** (2011) 8213.
- [3] A. Dömling, *Chem. Rev.* **106** (2006) 17.
- [4] T. Kametani, H. Kasai, In *Studies in Natural Products Chemistry*, Atta-ur-Rahman, Ed, Elsevier Scientific Publishing Co.: Amsterdam, **3** (1989) p385.
- [5] F. S. Yates, In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky, C. W. Rees, Ed, Pergamon Press, Oxford, UK, **2** (1984) p511.
- [6] M. Sainsbury, In *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, S. Coffey, Ed, Elsevier Scientific Publishing Co. Amsterdam, Part G (1978) p171.
- [7] S. P. Shirame, S. Y. Jadhav, R. B.; Bhosale, *Asian. J. Pharm. Clin. Res.*, **7** (2014) 163.
- [8] H. K. Yang, Y. F. Tong, S. Wu, *Chin. Chem. Lett.* **27** (2016) 349.
- [9] A. Metwally, M. Abdel-Aziz, M. Lashine, I. Husseiny, H. Badawy, *Bioorg. Med. Chem.* **14** (2006) 8675.
- [10] F. Palluotto, A. Sosic, O. Pinato, G; Zoidis, M. Catto, C. Sissi, B. Gatto, A. Carotti, *Eur. J. Med. Chem.* **123** (2016) 704.
- [11] M. Shiri, A. N. Arani, Z. Faghihi, S.A. Shintre, N.A. Koorbanally, *Org. Chem. Res.* **2** (2016) 113.
- [12] A. M. Radini, M.Y. Elsheikh, E. M. El-Telbani, R. E. Khidre, *Org. Chem. Res.*, **2** (2016) 113.
- [13] M. Jain, S. Khan, B. Tekwani, M. Jacob, S. Singh, P. Singh, R. Jain, *Bioorg. Med. Chem.* **13** (2005) 4458.
- [14] J. Sharma, *IJPRBS.* **4** (2015) 130.
- [15] A. Watson, J. Fleet, N. Asano, R. J. Molyneux, R. Nugh, *J. Phytochem.* **56** (2001) 265.
- [16] M. Gutiérrez, B. Arévalo, G. Martínez, F. Valdés, G. Vallejos, U. Carmona, A. San Martine, *J. Chem. Pharm. Res.* **7** (2015) 351.
- [17] W. Deady, J. Desneres, A. J. Kaye, *Bioorg. Med. Chem.* **9** (2001) 445.
- [18] G. R. Newkome, W. W. Paudler, *Contemporary Heterocyclic Chemistry. Syntheses, Reactions, and Applications*, Wiley: New York (1982) p200.
- [19] T. L. Gilchrist, *Heterocyclic Chemistry*, 2nd Ed, Longman Scientific & Technical: Essex, UK (1992) p152.
- [20] J. A. Joule, K. Mills, G. F. Smith, *Heterocyclic Chemistry*, 3rd Ed, Chapman & Hall: London (1995) p120.
- [21] N. G. Kozlov, L. I. Basalaeva, *Russian J. Org. Chem.* **39** (2003) 718.
- [22] N. G. Kozlov, R. D. Sauts, K. N. Gusak, *Russ. J. Org. Chem.* **36** (2000) 531.

- [23] H. H. Otto, O. Rinus, H. Schmelz, *Monatsh. Chem.* **110** (1979) 115.
- [24] K. V. Komarov, N. D. Chkanikov, S. V. Sereda, M. Yu. Antipin, Yu. T. Struchkov, A. F. Kolomiets, A. V. Fokin, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **8** (1988) 1917.
- [25] S. Kambe, K. Saito, *Synthesis*, (1980) 366.
- [26] D. R. Anderson, N. W. Stehle, S. A. Kolodziej, E. J. Reinhard, *PCT Int. Appl.* 2004, WO 2004055015 A1 20040701, *Chem. Abstr.*, **141** (2004) 89018.
- [27] K. V. Komarov, N. D. Chkanikov, M. V. Galakhov, A. F. Kolomiets, A. V. Fokin, *J. Fluorine Chem.* **47** (1990) 59.
- [28] S. Tu, R. Jia, J. Zhang, Y. Zhang, B. Jiang *J. Heterocyclic Chem.*, **44** (2007) 735.
- [29] A. Maleki, S. Azadegan, *Inorg. Nano-Met. Chem.* **47** (2017) 917.
- [30] A. Maleki, M. Aghaei, R. Paydar, *J. Iran. Chem. Soc.* **14** (2017) 485.
- [31] H. Veisi, A. Sedrpoushan, B. Maleki, M. Hekmati, M. Heidari, S. Hemmati, *Appl. Organomet. Chem.* **29** (2015) 834.
- [32] A. Maleki, M. Aghaei, N. Ghamari, M. Kamalzare, *Int. J. Nanosci. Nanotech.* **12** (2016) 215.
- [33] A. Maleki, M. Aghaei, N. Ghamari, *Appl. Organomet. Chem.* **30** (2016) 939.
- [34] A. R. Hajipour, N. S. Tadayoni, Z. Khorsandi, *Appl. Organomet. Chem.* **30** (2016) 590.
- [35] H. Naeimi, M. Moradian, *Appl. Organomet. Chem.* **27** (2013) 300.
- [36] A. Maleki, N. N. Yeganeh, *Appl. Organomet. Chem.* (2017) 3814.
- [37] G. Thoorens, F. Krier, B. Leclercq, B. Carlin, B. Evrard, *Int J Pharm.* **473** (2014) 64.