

سنتز ۶،۴،۲-تری آریل پیریدین‌ها با استفاده از آلومینا سولفوریک اسید

نادیا کوبی*، سمیه اتوکش، علی عموزاده و اسکندر کلوری

دانشکده شیمی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

تاریخ دریافت: ۹۳/۲/۲۴

تاریخ تصحیح: ۹۳/۴/۱۶

تاریخ پذیرش: ۹۳/۵/۲۰

چکیده:

در این تحقیق سنتز مشتقات تری آریل پیریدین با استفاده از روش جدیدی مورد بررسی قرار گرفته است. در این روش از آلومینا سولفوریک اسید به عنوان کاتالیزور جامد اسیدی در واکنش تک مرحله ای آلدئیدهای آروماتیک، مشتقات استوفنون و آمونیوم استات در شرایط بدون حلال و دمای ۱۲۰ درجه سانتیگراد استفاده می شود. در این روش محصولات خالص با راندمان بالا به دست آمد. واژگان کلیدی: ۶،۴،۲-تری آریل پیریدین‌ها، آلومینا سولفوریک اسید، شرایط بدون حلال، واکنش تک مرحله ای.

۱-مقدمه:

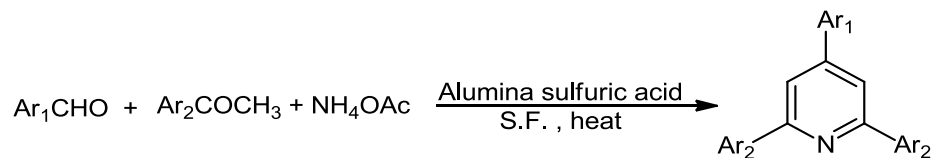
بیش از یک قرن است که هسته پیریدینی توجه زیاد بسیاری از دانشمندان را به خود جلب کرده است این امر به دلیل استفاده از این ترکیبات در بسیاری از محصولات طبیعی نظیر اسید نیکوتین یا ویتامین B₃، نیاسین و غیره می باشد همچنین تاکنون از این ترکیبات در سنتز مواد دارویی فعال مانند داروهای ضد ایذر، ضد مالاریا، گشادکننده عروق، بیهوشی، ضد تشنج، ضد صرع و مواد شیمیایی به عنوان قارچ کش ها، آفت کش های گیاهی استفاده شده است [۱].

در طی سال‌های گذشته پیریدین‌های چند استخلافی توسط روش‌های مختلفی تهیه شده اند: سنتز هانش با استفاده از تراکم ۵ و ۱ دی کربونیلی با آمونیاک [۲]، واکنش آزا دیلز آلدرد [۳]، حلقه زایی آلنها و آلکیل ایزوتیوسیاناتها [۴]، حلقه زایی ترکیبات α ، β غیراشباع با ۳،۱ دی کربونیل و یک منبع نیتروژن [۵]، واکنش تراکمی با استفاده از کاتالیزور تیتانیوم یا کبالت اصلاح شده [۶]. علاوه بر موارد ذکر شده، رایج ترین روش سنتز ۶،۴،۲-تری آریل پیریدین‌ها، واکنش تراکمی استوفنون، بنزالدهید و آمونیوم استات در حضور انواع کاتالیزورهای اسیدی لوویس و برونستد می باشد.

در حال حاضر با توجه به اهمیت مباحث شیمی سبز، محققین به دنبال روش‌هایی برای سنتز مواد هستند که سازگار با محیط زیست باشند. در این زمینه استفاده از اسیدهای جامد به دلیل حمل و نقل آسان، جداسازی راحت از مخلوط واکنش و امکان استفاده مجدد در واکنش، کاهش خوردگی راکتورهای صنعتی و ظروف واکنش و در نهایت جلوگیری از ایجاد پساب‌های به شدت اسیدی به عنوان یک سیستم ناهمگن در واکنش‌های شیمی آلی در کارهای تحقیقاتی و صنعتی مورد توجه قرار

گرفته است. آلومینا سولفوریک اسید (ASA) یکی از انواع کاتالیزورهای جامد اسیدی است که دارای فعالیت و پایداری زیاد بوده و بازیابی آن از محیط واکنش به راحتی با فیلتراسیون ساده قابل انجام است. این کاتالیزور اسیدی برای اولین بار در نوآرایی بکمن استفاده شد [۸]. در سال‌های اخیر آلومینا سولفوریک اسید برای تهیه ترکیباتی نظیر آمیدوآلکیل نفتول‌ها [۹]، زانتن دی اونها [۱۰] و دی هیدروپیریمیدینون‌ها [۱۱] گزارش شده است.

در ادامه مطالعات اخیر ما در توسعه روش‌های جدید برای سنتز ترکیبات آلی با استفاده از کاتالیزورهای قابل بازیافت غیرهمگن [۱۲]، در تحقیق حاضر سنتز کارآمد مشتقات پیریدین از واکنش تک مرحله ای و سه جزئی استوفنون، آلدئیدهای آروماتیک، استات آمونیوم در حضور آلومینا سولفوریک اسید، به عنوان کاتالیزور جامد اسیدی تحت شرایط بدون حلال گزارش شد (شکل ۱).



شکل ۱: سنتز تک مرحله ای ۲،۴،۶-تری آریل پیریدین‌ها در حضور آلومینا سولفوریک اسید.

۲- بخش تجربی:

۲-۱- مواد شیمیایی و معرف‌ها:

مواد شیمیایی و حلال‌های مورد استفاده در این تحقیق از شرکت‌های مرک، فلوکا و آلدریچ تهیه شده است که به این شرح است: آلومینا، کلرو سولفونیک اسید، متانول، نرمال هگزان، استون، اتیل استات، انواع مشتقات آلدئیدهای آروماتیک، انواع مشتقات استوفنون، این مواد بدون خالص سازی مورد استفاده قرار گرفتند. پیشروی واکنش با روش کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) و با استفاده از صفحات آلومینیومی و سیلیکاژل ۶۰ F254 و لامپ فرابنفش مورد بررسی قرار گرفت. اندازه گیری نقاط ذوب ترکیبات جامد بدست آمده با دستگاه مدل Electrothermal 9100 صورت گرفت که بدون تصحیح در جدول ۱ گزارش شد. طیف های IR با دستگاه طیف سنج مادون قرمز Shimadzu مدل S-8400 ثبت گردید. طیف های $^1\text{H-NMR}$ با دستگاه Bruker 400 مگاهرتز در حلال کلروفرم و با حضور TMS به عنوان استاندارد داخلی به دست آمد.

۲-۲- روش تهیه و بازیافت کاتالیزور آلومینا سولفوریک اسید:

کلرو سولفونیک اسید (CSA) (۰/۳ میلی مول) به تدریج به آلومینا (۱ گرم، مش ۲۰۰ تا ۴۰۰) در دمای محیط اضافه شد مخلوط هم زده شد و هم زدن مخلوط تا زمان اتمام خروج گاز HCl ادامه یافت. به منظور خشک کردن کاتالیزور و استفاده آن در واکنش، به مدت ۳ ساعت در دمای ۱۳۰ درجه سانتیگراد حرارت داده شد [۷]. به منظور بازیابی کاتالیزور، بعد از اتمام واکنش و جداسازی ترکیبات آلی، کاتالیزور با حلال اتانول و متانول شستشو داده شد و به مدت یک شبانه روز در دمای ۷۰ درجه سانتیگراد قرار گرفت تا کاملاً خشک گردد. بعد از انجام این مراحل کاتالیزور به همین ترتیب تا حداقل سه بار در واکنش استفاده شد که بدون تغییر چندانی در راندمان، محصولات به دست آمدند.

۲-۳- روش عمومی سنتز ۶،۴،۲- تری آریل پیریدین ها در حضور آلومینا سولفوریک اسید به عنوان کاتالیزور:

مخلوط یک آلدهید (۱ میلی مول)، استوفنون (۲ میلی مول) و آمونیوم استات (۱/۳ میلی مول) و کاتالیزور (۰/۱ گرم) در دمای ۱۲۰ درجه سانتیگراد در حمام پارافین به مدت ۳-۵ ساعت حرارت داده شد. روال انجام واکنش با TLC بررسی شد بعد از اتمام واکنش مخلوط واکنش در اتانول داغ حل شد کاتالیزور با عمل فیلتراسیون جداسازی و بازیافت گردید. حلال تبخیر شد و محصولات نهایی با تبلور مجدد توسط اتانول و یا هگزان بدست آمد. راندمان و زمان واکنش کلیه مشتقات در جدول ۱ ذکر شده است.

۴-۲- داده های طیفی برخی محصولات به دست آمده

جدول ۱، ردیف ۱:

IR (KBr): 3057, 3030, 2923, 1592, 1546, 1492, 1446, 1394, 1276, 1072, 1024, 756, 691 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.55 (m, 9H, 9CH), 7.73 (d, 2H, J= 8.0 Hz, 2CH), 7.89 (s, 2H, 2CH), 8.20 (d, 4H, J= 8.0 Hz, 4CH).

جدول ۱، ردیف ۲:

IR (KBr): 3425, 3060, 1680, 1600, 1490, 1095 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.52 (m, 8H, Ar-H), 7.60 (d, J= 8.30 Hz, 2H, Ar-H), 7.83 (s, 2H, Ar-H), 8.20 (d, J= 6.6 Hz, 4H, Ar-H).

جدول ۱، ردیف ۳:

IR (KBr): 3385, 3195, 1665, 1600, 1400, 828 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.43-7.55 (m, 7H, Ar-H), 7.62 (d, J = 8.65 Hz, 2H, Ar-H), 7.83 (s, 2H, Ar-H), 8.06 (d, J = 8.70 Hz, 4H, Ar-H).

جدول ۱، ردیف ۵:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.45 (s, 3H, CH_3), 7.20 (d, 2H, J = 8.0 Hz, 2CH), 7.38-7.50 (m, 3H, 3CH), 7.80 (d, 2H, 2CH), 7.80 (s, 2H, 2CH), 8.09 (d, 2H, J = 8.0 Hz, 2CH).

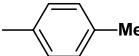
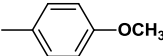
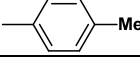
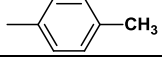
جدول ۱، ردیف ۱۴:

IR (KBr): 3425, 3060, 1605, 1415, 1242, 1006 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.46 (dd, J = 3.28 & 1.48 Hz, 1H, Ar-H), 6.96 (d, J = 3.44 Hz, 1H, Ar-H), 7.26-7.45 (m, 7H, Ar-H), 7.83 (s, 2H, Ar-H), 8.16 (d, J = 7.82 Hz, 4H, Ar-H).

جدول ۱. سنتز مشتقات ۶،۴،۲-تری آریل پیریدین ها با استفاده از آلومیناسولفوریک اسید

ردیف	Ar_1	Ar_2	زمان (ساعت)	بازده (درصد)	نقطه ذوب محصول [درجه سانتیگراد] [۱۳]
۱			۵	۹۴	۱۱۳-۱۳۴
۲			۴	۹۰	۱۲۶-۱۲۷
۳			۴	۶۱	۹۵-۹۷
۴			۴	۸۹	۹۰-۱۰۰
۵			۵	۸۹	۱۵۹-۱۶۰
۶			۳	۵۰	۱۹۵-۱۹۶
۷			۴	۵۲	۱۲۳-۱۲۶
۸			۵	۸۳	۱۰۰-۱۰۳
۹			۵	۸۴	۱۱۹-۱۲۱
۱۰			۴	۸۷	۱۱۳-۱۱۴
۱۱			۴	۶۶	۱۳۰-۱۳۵
۱۲			۵	۹۷	۲۰۳-۲۰۶
۱۳			۳	۸۹	۲۰۱-۲۰۳

۱۵۵-۱۵۷	۸۷	۴			۱۴
۱۷۶-۱۷۷	۸۸	۳			۱۵

۳- نتایج و بحث:

برای بهینه سازی مقدار کاتالیزور، واکنش نمونه بنزالدهید، استوفنون و استات آمونیوم انتخاب شد و شرایط واکنش نیز با توجه به اصول شیمی سبز و پرهیز از هرگونه آلودگی برای محیط زیست و ذکر این جمله که بهترین حلال " شرایط بدون حلال است " واکنش مذکور در شرایط بدون حلال با مقادیر مختلفی از کاتالیزور انجام شد که نتایج نهایی در جدول ۲ خلاصه گردید. همانطور که در جدول ۲ مشخص است، با افزایش مقدار کاتالیزور آلومینا سولفوریک اسید از مقدار ۰/۰۵ گرم به مقدار ۰/۱ گرم، بازده واکنش نیز از مقدار ۷۱ درصد به ۹۴ درصد افزایش می یابد (جدول ۱، ردیف های ۱ و ۲). این امر نشاندهنده اینست که غلظت کاتالیست نقش مهمی در واکنش انجام شده ایفا می کند، اما با افزایش بیشتر مقدار کاتالیزور از میزان ۰/۱ گرم، منجر به کاهش محصول نهایی می شود (جدول ۲، ردیف ۳). بنابراین مقدار مناسب کاتالیزور برای انجام واکنش، مقدار ۰/۰۲ گرم در نظر گرفته شد.

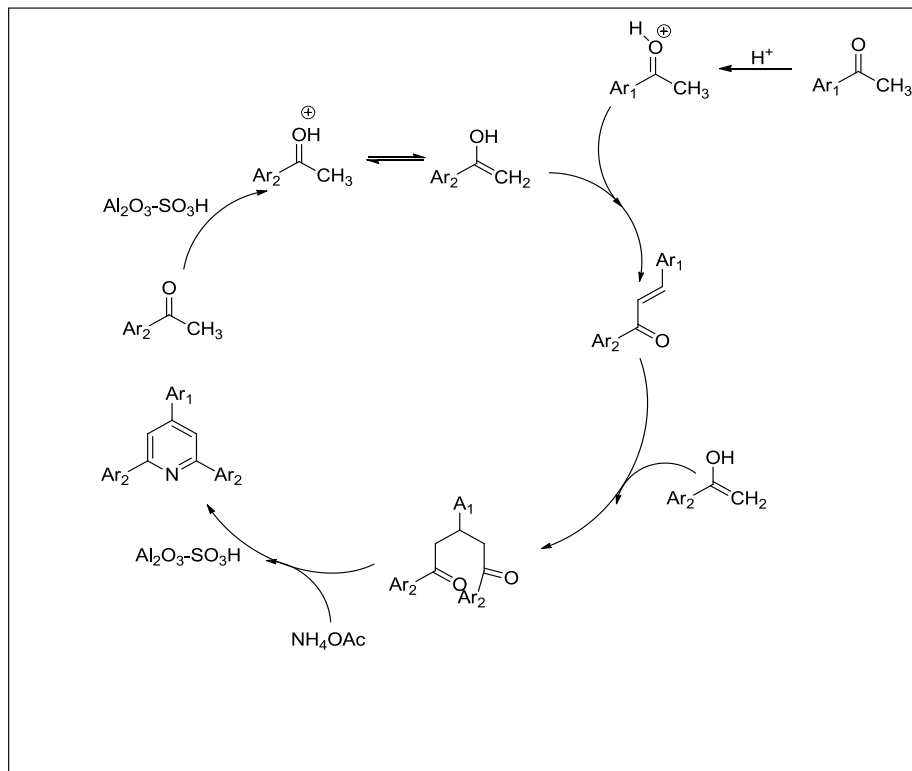
سپس اثر دما بر سرعت واکنش مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۲، ردیف های ۳ الی ۵). نتایج نشان می دهند که بهترین شرایط ایده آل برای واکنش استفاده ۰/۱ گرم از کاتالیزور و دمای ۱۲۰ درجه سانتیگراد می باشد. دمای پایین تر از ۱۲۰ درجه سانتیگراد سبب تشکیل محصول با بازده کمتر و دمای بالاتر تغییر چندانی در بازده محصولات ایجاد نمی کند.

همانطور که در جدول ۱ دیده می شود ماهیت استخلاف قرار گرفته بر روی حلقه آلدهیدها و استوفنون تاثیر چندانی در بازده واکنش ندارد.

جدول ۲. بهینه سازی کاتالیزور و دما سنتز مشتقات ۶،۴،۲- تری آرل پیریدین ها

ردیف	کاتالیزور (گرم)	دما (درجه سانتیگراد)	زمان (ساعت)	بازده (درصد)
۱	۰/۰۵	۱۲۰	۵	۷۱
۲	۰/۱	۱۲۰	۵	۹۴
۳	۰/۲	۱۲۰	۵	۹۰
۴	۰/۱	۱۰۰	۵	۷۳
۵	۰/۱	۱۴۰	۵	۹۱

مکانیسم پیشنهادی این واکنش در شکل ۲ نشان داده شده است. ابتدا گروه کربونیل در استوفنون در حضور کاتالیست اسیدی آلومینا سولفوریک اسید فعال می شود. مرحله بعدی این واکنش شامل افزایش فرم انول استوفنون به گروه کربونیل بنزالدهید فعال شده با کاتالیزور اسیدی و تشکیل چالکون می باشد. پس از آن افزایش مایکل انول حاصله از مولکول دیگر استوفنون به ترکیب α ، β غیر اشباع صورت گرفته و ترکیب α و β دی کربونیل حاصل شده و در نهایت با افزایش آمونیوم استات و حذف آب، محصول حلقه پیریدین به وجود می آید.



شکل ۲- مکانیسم پیشنهادی جهت سنتز ۲،۴،۶-تری آریل پیریدین ها

به منظور نشان دادن شایستگی روش ما در مقایسه با سایر نتایجی که تاکنون برای واکنش های مشابه گزارش شده است، بررسی صورت گرفت. نتایج حاصل در جدول ۳ آمده است.

جدول ۳. مقایسه نتایج به دست آمده برای سنتز ۲،۴،۶-تری آریل پیریدین ها توسط کاتالیزور ASA با گزارش هایی منتشر شده اخیر

ردیف	کاتالیزور	شرایط واکنش	زمان (ساعت)	بازده (درصد)	منابع
۱	$H_{14}[NaP_5W_{30}O_{110}]$	بدون حلال / $120^{\circ}C$	۳/۵-۷	۵۸-۹۸	[۱۴]
۲	SiO_2-HClO_4	بدون حلال / $120^{\circ}C$	۴-۶	۶۸-۸۸	[۱۳]
۳	$[HO_3S(CH_2)_4MIM][HSO_4]$	بدون حلال / $120^{\circ}C$	۱/۵-۳/۵	۸۲-۹۳	[۱۵]
۴	I_2	بدون حلال / $120^{\circ}C$	۶	۴۸-۶۱	[۱۶]
۵	wet 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine (TCT)	بدون حلال / $130^{\circ}C$	۴-۷/۵	۵۸-۸۶	[۱۷]
۶	TBAHS	بدون حلال / $120^{\circ}C$	۵-۶	۶۵-۷۵	[۱۸]
۷	$AlPO_4$	بدون حلال / $120^{\circ}C$	۴-۵	۷۶-۹۰	[۱۹]
۸	ASA	بدون حلال / $120^{\circ}C$	۳-۵	۶۱-۹۷	روش حاضر

۴- نتیجه گیری:

به طور خلاصه در این پژوهش سنتز مشتقات مختلف ۶،۴،۲- تری آریل پیریدین ها با استفاده از آلومینا سولفوریک اسید تحت شرایط بدون حلال و به روشی ساده انجام و گزارش شده است. از دیگر مزایای این روش، درصد بازده بالا، جداسازی آسان کاتالیزور و شرایط سبز واکنش می باشد.

۵- مراجع:

- [1] (a) T. Swainston Harrison, L. J. Scottand, *Drugs* **65** (2005) 2309, (b) I. J. Enyedy, S. Sakamuri, W. A. Zaman, K. M. Johnson and S. Wang. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13** (2003) 513, (c) A. D. Pillai, P. D. Rathod, F. P.X., M. Patel, M. Nivsarkar, K. K. Vasu, H. Padh and V. Sudarsanam, *Biophys. Res. Commun.* **301** (2003) 183.
- [2] T. R. Kelly, R. L. Lebedev, *J. Org. Chem.* **67** (2002) 2197.
- [3] D. L. Boger, J. S. Panek and M. M. Meier, *J. Org. Chem.* **47** (1982) 895.
- [4] N. A. Nedolya, N. I. Schlyakhtina, L. V. Klyba, I. A. Ushakov, S. V. Fedorov and L. Brandsma, *Tetrahedron Lett.* **43** (2002) 9679.
- [5] C. Allais, T. Constantieux and J. Rodriguez, *Chem. Eur. J.* **15** (2009) 12945.
- [6] (a) D. Suzuki, Y. Nobe, Y. Watai, R. Tanaka, Y. Takayama, F. Sato and H. Urabe, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 7474, (b) A. Geny, N. Agenet, L. Iannazzo, M. Malacria, C. Aubert and V. Gandon, *Angew. Chem.* **121** (2009) 1842.
- [7] H. Sharghi, S. M. Hosseini and R. Eskandari, *J. Chem. Res.* **2005** (2005) 488.
- [8] M. Hosseini-Sarvari and H. Sharghi, *J. Chem. Res.* (2006) 205.
- [9] H. R. Shaterian, A. Hosseinian, H. Yarahmadi and M. Ghashang, *Lett. Org. Chem.* **5** (2008) 290.
- [10] A. Pramanik and S. Bhar, *Catal. Commun.* **20** (2012) 17.
- [11] S. Besoluk, M. Kucukislamoglu, M. Nebioglu, M. Zengin and M. Arslan, *J. Iran. Chem. Soc.* **5** (2008) 62.
- [12] (a) E. Kolvari, M. A. Zolfigol and M. Mirzaeean, *Helvetica Chimica Acta*, **95** (2012) 115, (b) N. Koukabi, E. Kolvari, A. Khazaei, M. A. Zolfigol, B. Shirmardi-Shaghasemi and H. R. Khavasi, *Chem. Commun.* **47** (2011) 9230, (c) A. Amoozadeh, M. Ahmadzadeh and E. Kolvari, *J. Chem.* (2013) 6, (d) E. Kolvari, A. Amoozadeh, N. Koukabi, S. Otokesh and M. Isari, *Tetrahedron Lett.* **55** (2014) 3648, (e) E. Kolvari, N. Koukabi and O. Armandpour, *Tetrahedron* **55** (2014) 3648.
- [13] L. Nagarapu, Aneesa, R. Peddiraju and S. Apuri, *Catal. Commun.* **8** (2007) 1973.
- [14] M. M. Heravi, K. Bakhtiar, Z. Gheha and F. F. Bamoharram, *Catal. Commn.* **8** (2007) 1991.
- [15] A. Davoodnia, M. Bakavoli, R. Moloudi, N. Tavakoli-Hoseini and M. Khashi, *Monatsh. Chem.* **141** (2010) 867.
- [16] Y. M. Ren, C. Cai, *Monatsh. Chem.* **140** (2009) 49.

[17] B. Maleki, D. Azarifar, H. Veisi, S. F. Hojati, H. Salehabadi and R. Nejat Yami, *Chin. Chem. Lett.* **21** (2010) 1346.

[18] K. S. Reddy, G. Thota, G. Srinivasulu, K. Mukkanti and R. B. Reddy, *Rasayan J. Chem.* **4** (2011) 299.

[19] P. Rajput, N. J. P. Subhashini and Shivaraj, *J. Sci. Res.* **2** (2010) 337.