

عامل‌دار کردن نانوذره Fe_3O_4 با پروپیل‌آمینوپیریدین و کاربرد آن به‌عنوان یک کاتالیزگر

کارآمد در سنتز مشتقات جدید ۸،۴-دی‌هیدرو-۱H-پیریمیدو[۱،۲-a] پیریمیدین

فاطمه تجلی راد، حسن کفایتی*، شهاب شریعتی

دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت، رشت، ایران

تاریخ دریافت: ۹۹/۱۰/۳۰

تاریخ تصحیح: ۰۰/۰۴/۲۹

تاریخ پذیرش: ۰۰/۰۶/۲۰

چکیده

در این پژوهش، نخست ۲-آمینو-۴،۱-دی‌هیدروپیریمیدین از واکنش گوانیدین‌هیدروکلرید با ۴-متیل‌بنزالدهید و اتیل‌بنزوئیل استات با استفاده از کاتالیزگر سدیم هیدروژن‌کربنات سنتز شد. همچنین نانوذره Fe_3O_4 سنتز و با ۲-کلروپروپیل‌سیلان و ۲-آمینوپیریدین عامل‌دار شد. این نانو ذره به‌عنوان یک نانوکاتالیزگر دوستدار محیط زیست برای کاتالیز سنتز مشتقات جدید اتیل ۲-آمینو-۴-آریل-۸-پاراتولیل-۳-سیانو-۶-فنیل-۸،۴-دی‌هیدرو-۱H-پیریمیدو[۱،۲-a]پیریمیدین-۷-کربوکسیلات از واکنش یک‌طرفی ۲-آمینو-۴،۱-دی‌هیدروپیریمیدین، آلدهیدهای آروماتیک و مالونونیتریل استفاده شد. همه مراحل واکنش با استفاده از تابش‌دهی فراصوت انجام شد. عملکرد آسان، بازده بالا، چند بار استفاده مجدد از کاتالیزگر، زمان کوتاه واکنش و جداسازی آسان کاتالیزگر با استفاده از یک مگنت خارجی از مهمترین مزایای روش ارائه شده است.

کلمات کلیدی: پیریمیدو[۱،۲-a]پیریمیدین، ۲-آمینو-۴،۱-دی‌هیدروپیریمیدین، گوانیدین‌هیدروکلرید، ۲-آمینوپیریدین، Fe_3O_4

۱-مقدمه

پیریمیدوپیریمیدین‌ها دسته مهمی از ترکیبات هتروسیکل هستند که نقش مهمی در زمینه دارویی و ترکیبات فعال بیولوژیکی دارند. ترکیبات دارای اسکلت پیریمیدوپیریمیدین فعالیت‌های مختلف بیولوژیکی مانند ضد باکتری [۱]، مهار کنندگی آنزیم رشد 2HCK [۲]، بازدارندگی p110 β [۳]، ضد سرطان [۴ و ۵]، ضد اکسایش [۶]، ضد افسردگی [۷]، ضد حشره [۸]، ضد قارچ [۹] و ضد تومور [۱۰] از خود نشان داده‌اند. در نتیجه سنتز هتروسیکل‌های نیتروژن‌دار و همچنین پیریمیدو[۱،۲-a]پیریمیدین به دلیل گستره زیاد فعالیت‌های زیستی بسیار مورد توجه محققان قرار گرفته است [۱۱-۱۵]. از بین روش‌های متنوع سنتزی که برای تهیه مشتقات پیریدوپیریمیدین گزارش شده است [۱۶-۲۰]، استفاده از نانوکاتالیزگرها نیز دارای اهمیت ویژه‌ای است. نانوکاتالیزگرها به دلیل داشتن ابعاد بزرگ‌تر در مقایسه با کاتالیزگرهای همگن، در محلول واکنش حل نمی‌شوند و به سادگی قابل جداسازی هستند. بازده بالا، صرفه‌ی اقتصادی، مصرف کم انرژی، ایمنی بالا و استفاده‌ی بهینه از مواد شیمیایی اولیه، از مزایای نانوکاتالیزگرها است. لذا در سال‌های اخیر برای سنتز ترکیبات مختلف آلی از نانوکاتالیزگرها

برای کاهش زمان واکنش و بالا بردن بازده واکنش استفاده شده است [۲۱-۲۸]. در این پژوهش، در ادامه مطالعات قبلی در زمینه کاربرد نانوکاتالیزورها در سنتز ترکیبات آلی [۲۹-۳۲]، سنتز دسته‌ای از مشتقات جدید پیریمیدو [۲۰-۲۱] پیریمیدین با استفاده از نانوکاتالیزگر عامل دار شده با پروپیل آمینوپیریدین مورد بررسی قرار گرفت [۳۳]. در مطالعه قبلی نیز واکنش تراکمی ۲-آمینو-۴،۱-دی هیدروپیریمیدین ها و ۳-فرمیل کرومون با استفاده از این نانوکاتالیزگر گزارش شده بود که نتایج خوبی به همراه داشت [۳۴].

۲-بخش تجربی

۲-۱-مواد شیمیایی و معرف‌های مورد استفاده

مواد شیمیایی و حلال‌های به کار رفته در این پژوهش، از شرکت مرک (آلمان)، فلوکا و بوش (سوئیس) تهیه شدند. همه مواد شیمیایی با درجه خلوص تجزیه‌ای و بدون نیاز به خالص‌سازی بیشتر استفاده شدند.

۲-۲-دستگاه‌های مورد استفاده

طیف‌های زیر قرمز با طیف‌سنج زیر قرمز تبدیل فوریه (FT-IR) شیمادزو (مدل ۸۶۰۰، ژاپن) و با استفاده از قرص KBr در گستره عدد موجی $4000-400\text{ cm}^{-1}$ ثبت گردید. طیف‌های رزونانس مغناطیسی هسته ($^1\text{H NMR}$) و ($^{13}\text{C NMR}$) با طیف سنج 400 MHz بروکر در حلال CDCl_3 ثبت شدند و جابجایی‌های شیمیایی در طیف‌های $^1\text{H NMR}$ و $^{13}\text{C NMR}$ نسبت به TMS سنجیده شدند. برای جداسازی مغناطیسی نانوذرات سنتز شده از مگنت قوی با ابعاد $(1 \times 3 \times 5)$ سانتیمتر با قدرت مغناطیسی ۱/۴ تسلا استفاده شد.

۲-۳-تهیه نانوذرات مغناطیسی Fe_3O_4 اصلاح شده با پروپیل آمینو پیریدین ($Fe_3O_4@PAP$)

ابتدا نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن با استفاده از روش‌های معرفی شده در منابع سنتز شدند [۳۵=۳۶]. در مرحله بعد برای کلردار کردن سطح نانو ذره، ابتدا ۳ گرم نانوذرات مغناطیسی تهیه شده در ۱۲ میلی لیتر تولوئن به مدت ۱۰ دقیقه تحت تابش امواج فراصوت قرار گرفت. سپس ۱/۸ میلی لیتر از کلروپروپیل تری اتوکسی سیلان (CPTES) به صورت قطره قطره به مخلوط واکنش اضافه و به مدت ۲۴ ساعت در دمای 100°C گرما داده شد. محصول جامد بدست آمده صاف و برای چندین بار با تتراهیدروفوران و آب مقطر شسته شد. در نهایت جامد به دست آمده به مدت ۴ ساعت در دمای 90°C خشک شد و نانوذره Fe_3O_4 عامل دار شده با کلروپروپیل تری اتوکسی سیلان $Fe_3O_4@CPTES$ با وزن ۲/۶۷ گرم و به رنگ قهوه‌ای تیره به دست آمد. برای تهیه نانوذرات مغناطیسی Fe_3O_4 اصلاح شده با پروپیل آمینو پیریدین، ۱ گرم از نانوذرات مغناطیسی $Fe_3O_4@CPTES$ خشک در ۲۵ میلی لیتر از اتانول به صورت سوسپانسیون معلق گردید و در ادامه ۱ گرم از ۲-آمینوپیریدین به این سوسپانسیون اضافه شد. مخلوط واکنش به مدت ۸ ساعت در دمای 60°C هم‌زده شد. در پایان واکنش، ۲-آمینوپیریدین باقیمانده بر اثر

شستشو با اتانول از محیط واکنش خارج شد. محصول در دمای °C ۵۰ و تحت خلا خشک شد و ۱/۳۲ گرم از نانو ذره اصلاح شده با پروپیل آمینو پیریدین به صورت جامد قهوه ای رنگ به دست آمد [۳۳].

۲-۴-۲- روش عمومی سنتز مشتقات اتیل ۲-آمینو-۴-آریل-۸-پاراتولیل-۳-سیانو-۶-فنیل-۸،۴-دی هیدرو-۱H-پیریمیدو[۲،۱-a]پیریمیدین-۷-کربوکسیلات (۶a-f)

برای تهیه ۲-آمینو-۴،۱-دی هیدروپیریمیدین، مخلوطی از پارا-متیل بنزالدهید (۵ میلی مول)، اتیل بنزوئیل استات (۵/۵ میلی مول) و گوانیدین هیدروکلراید (۶ میلی مول) را در ۱۰ میلی لیتر DMF با ۲۰ میلی مول سدیم هیدروژن کربنات به عنوان کاتالیزگر در یک بالن ۱۵۰ میلی لیتری ریخته و در دستگاه فرا صوت در دمای ۶۰ درجه سانتیگراد به مدت ۶۰ دقیقه تابش دهی شد. به مخلوط واکنش ۵ میلی لیتر اتانول مطلق اضافه کرده و مخلوط را کم کم در یخ خرد شده ریخته و هم زده شد. محصول واکنش به صورت رسوب سفید رنگ با بازده ۹۵ درصد و دمای ذوب °C ۲۵۷-۲۵۹ تهیه شد [۳۴]. در ادامه مخلوطی از ۲-آمینو-۴،۱-دی هیدروپیریمیدین سنتز شده ی ۴ (۱/۵ میلی مول)، مشتقی از بنزالدهید (۱/۵ میلی مول)، مالونونیتریل (۱/۵ میلی مول)، گرم از نانوذره سنتز شده (Fe₃O₄@PAP) و ۱۰ میلی لیتر اتانول در یک بالن ۱۵۰ میلی لیتری ریخته شد، مخلوط واکنش ۵ ساعت بازروانی شد و برخلاف انتظار محصولی تشکیل نشد اما واکنش در دمای °C ۶۰ تحت تابش امواج فراصوت بعد از مدت ۴۵ تا ۷۰ دقیقه منجر به تشکیل محصول ۶a-f شد. بعد از اتمام واکنش که با کروماتوگرافی لایه نازک (اتیل استات : پترولیوم اتر به نسبت ۲:۱) مشخص شد نانوذره با آهنربا از مخلوط واکنش جدا و محلول به صورت داغ صاف شد. پس از سرد شدن محلول زیر صافی، رسوب حاصل با اتانول مطلق نو بلور و رسوب پودری حاصل صاف و خشک شد. ساختار محصولات سنتز شده با طیف بینی FT-IR، ¹H NMR و ¹³C NMR تایید شد که در ادامه آورده می شود:

اتیل ۲-آمینو-۸،۴-دی پاراتولیل-۳-سیانو-۶-فنیل-۸،۴-دی هیدرو-۱H-پیریمیدو[۲،۱-a]پیریمیدین-۷-کربوکسیلات (۶a)

zرد ; کریستال m.p: ۲۳۱ - ۲۳۳ °C; IR (KBr) (ν_{\max} cm⁻¹): ۳۳۹۸, ۳۳۴۵, ۳۲۳۴ (NH), ۳۰۵۵ (CH, Ar), ۲۹۷۹ (CH, Aliphatic), ۲۱۸۷ (CN), ۱۶۴۷ (CO), ۱۵۵۶, ۱۴۲۷ (C=C); ¹H NMR (۴۰۰ MHz, DMSO) δ : ۰/۸۵ (s, ۳H, CH_۳), ۲/۲۹ (s, ۳H, CH_۳), ۲/۴۲ (s, ۳H, CH_۳), ۳/۸۱ (s, ۲H, CH_۲), ۴/۷۴ (s, ۱H, H-۴), ۶/۲۴ (s, ۱H, H-۸), ۶/۵۶ (s, ۲H, NH_۲), ۶/۸۶-۷/۴۱ (m, ۱۳H, H-Ar), ۹/۰۴ (brs, ۱H, NH); ¹³C NMR (۱۰۰ Hz, DMSO) δ : ۱۴/۰, ۲۱/۲, ۲۱/۳, ۵۴/۵, ۵۹/۲, ۶۳/۲, ۱۰۲/۰, ۱۲۰/۲, ۱۲۶/۲, ۱۲۷/۵, ۱۲۸/۳, ۱۲۸/۷, ۱۲۹/۱, ۱۲۹/۷, ۱۳۶/۷, ۱۳۷/۴, ۱۳۷/۹,

۱۴۰/۸، ۱۵۱/۳، ۱۶۵/۸ ppm; anal. calcd for C₇H₇N₅O₇: C ۷۳/۹۳، H ۵/۸۰، N ۱۳/۹۱. Found: C ۷۳/۹۲، H ۵/۸۲، N ۱۳/۹۱.

اتیل ۲-آمینو-۸-پاراتولیل-۳-سیانو-۴-پاراکلرو-۶-فنیل-۸،۴-دی هیدرو-۱H-پیریمیدو[۱،۲-a]-پیریمیدین-۷-کربوکسیلات (۶b)

مرد؛ کریستال زرد; m.p: ۲۰۰-۲۰۲ °C; IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹): ۳۴۰۸، ۳۳۲۱، ۳۲۰۹ (NH)، ۳۰۵۵ (CH, Ar)، ۲۹۷۵ (CH, Aliphatic)، ۲۱۹۲ (CN)، ۱۶۵۴ (CO)، ۱۵۵۴، ۱۴۳۱ (C=C); ¹H NMR (۴۰۰ MHz, DMSO) δ: ۰/۸۱ (s, ۳H, CH₃), ۲/۳۸ (s, ۳H, CH₃), ۳/۷۹ (s, ۲H, CH₂), ۴/۶۶ (s, ۱H, H-۴), ۶/۲۱ (s, ۱H, H-۸), ۶/۴۷ (s, ۲H, NH₂), ۶/۹۲-۷/۴۰ (m, ۱۳H, H-Ar), ۹/۳۰ (brs, ۱H, NH); ¹³C NMR (۱۰۰ Hz, DMSO) δ: ۱۴/۰، ۲۱/۲، ۵۴/۵، ۵۹/۳، ۶۲/۶، ۱۰۲/۰، ۱۱۴/۵، ۱۲۰/۱، ۱۲۷/۳، ۱۲۷/۸، ۱۲۸/۴، ۱۲۸/۷، ۱۲۸/۹، ۱۲۹/۲، ۱۲۹/۷، ۱۳۰/۷، ۱۳۱/۸، ۱۳۲/۰، ۱۳۷/۳، ۱۳۸/۱، ۱۴۳/۰، ۱۵۱/۷، ۱۶۵/۷ ppm; anal. calcd for C₇H₇ClN₅O₇: C ۶۸/۷۶، H ۵/۰۰، N ۱۳/۳۶. Found: C ۶۸/۷۵، H ۵/۰۲، N ۱۳/۳۵.

اتیل ۲-آمینو-۴-(۳-برموفنیل)-۸-پاراتولیل-۳-سیانو-۶-فنیل-۸،۴-دی هیدرو-۱H-پیریمیدو[۱،۲-a]-پیریمیدین-۷-کربوکسیلات (۶c)

مرد؛ کریستال زرد; m.p: ۲۲۰-۲۲۲ °C; IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹): ۳۴۱۳، ۳۳۲۴، ۳۲۱۵ (NH₂), ۳۰۵۶ (CH, Ar)، ۲۹۷۹ (CH, Aliphatic)، ۲۱۹۳ (CN)، ۱۶۵۶ (CO)، ۱۵۵۷، ۱۴۸۸ (C=C); ¹H NMR (۴۰۰ MHz, DMSO) δ: ۰/۸۳ (s, ۳H, CH₃), ۲/۴۸ (s, ۳H, CH₃), ۳/۸۰ (s, ۲H, CH₂), ۴/۹۵ (s, ۱H, H-۴), ۶/۲۳ (s, ۱H, H-۸), ۶/۶۹ (s, ۲H, NH₂), ۶/۹۷-۷/۴۰ (m, ۱۳H, H-Ar), ۸/۹۹ (brs, ۱H, NH); ¹³C NMR (۱۰۰ Hz, DMSO) δ: ۱۴/۰، ۲۱/۴، ۵۴/۵، ۵۹/۳، ۶۱/۸، ۱۰۲/۳، ۱۲۲/۰، ۱۲۵/۳، ۱۲۷/۲، ۱۲۷/۸، ۱۲۸/۴، ۱۲۸/۷، ۱۲۹/۱، ۱۲۹/۷، ۱۲۹/۸، ۱۳۰/۵، ۱۳۰/۸، ۱۳۷/۴، ۱۳۷/۹، ۱۵۱/۸، ۱۶۵/۷ ppm; anal. calcd for C₇H₇BrN₅O₇: C ۶۳/۳۹، H ۴/۶۱، N ۱۲/۳۲. Found: C ۶۳/۳۹، H ۴/۶۱، N ۱۲/۳۱.

اتیل ۲-آمینو-۸-پاراتولیل-۳-سیانو-۴-(۳-متوکسی فنیل)-۶-فنیل-۸،۴-دی هیدرو-۱H-پیریمیدو[۱،۲-a]-پیریمیدین-۷-کربوکسیلات (۶d)

مرد؛ کریستال زرد; m.p: ۲۳۸-۲۴۰ °C; IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹): ۳۳۹۸، ۳۳۴۵، ۳۲۳۴ (NH₂), ۳۰۵۵ (CH, Ar)، ۲۹۷۹ (CH, Aliphatic)، ۲۱۸۷ (CN)، ۱۶۴۷ (CO)، ۱۵۵۶، ۱۵۱۲ (C=C); ¹H NMR (۴۰۰ MHz, DMSO) δ: ۰/۸۴ (s, ۳H, CH₃), ۲/۳۸ (s, ۳H, CH₃), ۳/۶۹ (s, ۳H, OCH₃), ۳/۸۰ (s, ۲H, CH₂), ۴/۸۲ (s, ۱H, H-۴), ۶/۲۴ (s, ۲H, NH₂), ۶/۵۳ (s,

^1H , H-۸), ۶/۸۸-۷/۴۰ (m, ۱۳H, H-Ar), ۸/۹۸ (brs, ۱H, NH); ^{13}C NMR (۱۰۰ Hz, DMSO) δ : ۱۴/۰, ۲۱/۳, ۵۴/۵, ۵۹/۳, ۶۲/۵, ۱۰۲/۱, ۱۱۲/۵, ۱۱۸/۲, ۱۲۰/۴, ۱۲۷/۴, ۱۲۷/۸, ۱۲۸/۳, ۱۲۸/۷, ۱۲۹/۶, ۱۲۹/۸, ۱۲۹/۸, ۱۳۷/۵, ۱۳۷/۸, ۱۴۵/۵, ۱۵۱/۶, ۱۵۹/۵, ۱۶۵/۸ ppm; anal. calcd for $\text{C}_{71}\text{H}_{79}\text{N}_5\text{O}_7$: C ۷۱/۶۶, H ۵/۶۳, N ۱۳/۴۸. Found: C ۷۱/۶۲, H ۵/۶۴, N ۱۳/۴۸.

اتیل ۲-آمینو-۸-پاراتولیل-۳-سیانو-۴-(۳-نیتروفنیل)-۶-فنیل-۸،۴-دی‌هیدرو-۱H-پیریمیدو[۱،۲-a] پیریمیدین-۷-کربوکسیلات (۶e)

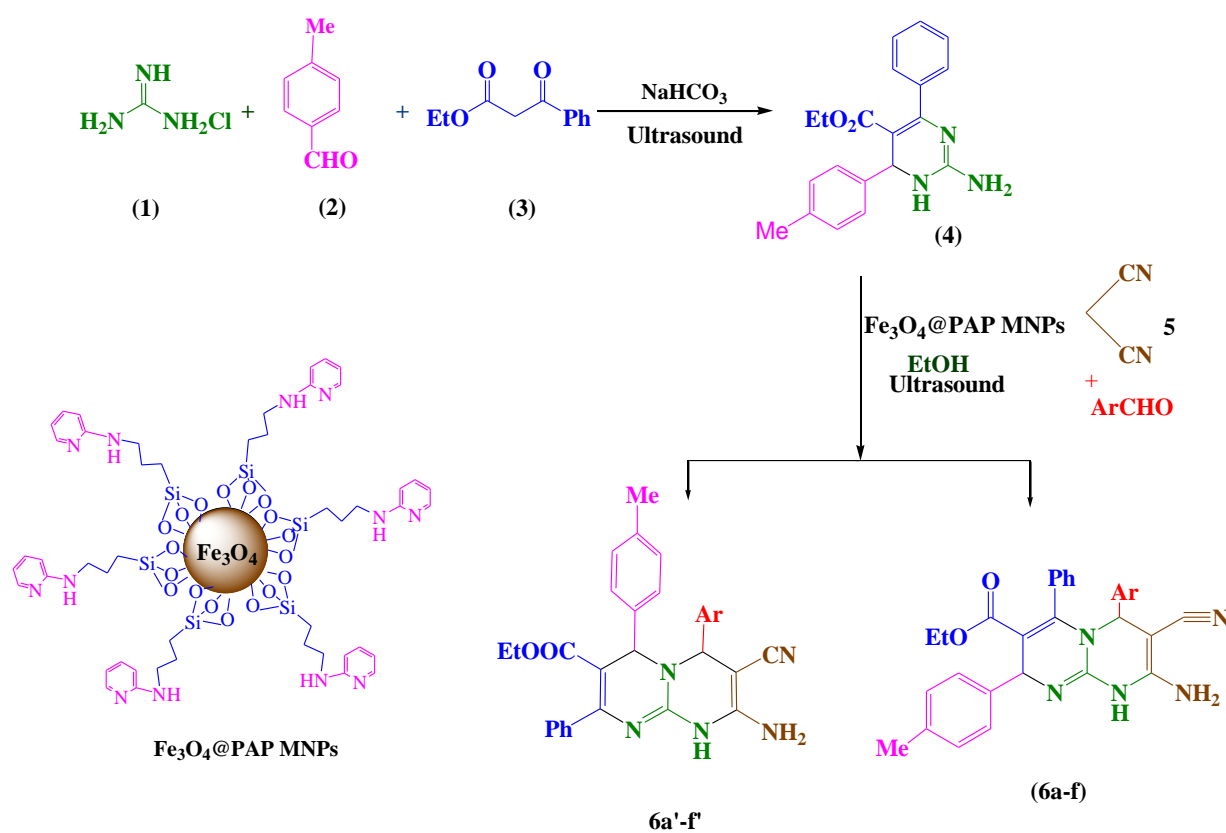
زرد; m.p: ۱۸۲-۱۸۴°C; IR (KBr) (ν_{\max} cm^{-1}): ۳۴۱۹, ۳۳۳۳, ۳۲۱۷ (NH), ۳۰۶۲ (CH, Ar), ۲۹۷۹ (CH, Aliphatic), ۲۱۸۷ (CN), ۱۶۵۲ (CO), ۱۵۳۰ (Asym NO_2), ۱۳۴۶ (Sym NO_2); ^1H NMR (۴۰۰ MHz, DMSO) δ : ۰/۷۹ (s, ۳H, CH_3), ۲/۲۵ (s, ۳H, CH_3), ۳/۷۷ (s, ۲H, CH_2), ۵/۰۷ (s, ۱H, H-۴), ۶/۱۷ (s, ۱H, H-۸), ۶/۹۷-۸/۲۳ (۱۵ H, H-Ar, NH_2), ۹/۲۸ (brs, ۱H, NH); ^{13}C NMR (۱۰۰ Hz, DMSO) δ : ۱۳/۹, ۲۱/۱۳, ۵۴/۵, ۵۹/۳, ۶۱/۴, ۱۰۲/۲, ۱۲۰/۳, ۱۲۰/۴, ۱۲۲/۴, ۱۲۶/۹, ۱۲۷/۸, ۱۲۸/۵, ۱۲۸/۷, ۱۲۹/۵, ۱۲۹/۷, ۱۳۰/۰, ۱۳۰/۲, ۱۳۲/۹, ۱۳۷/۲, ۱۳۷/۸, ۱۴۶/۸, ۱۴۷/۸, ۱۵۲/۵, ۱۶۵/۶ ppm, anal. calcd for $\text{C}_{77}\text{H}_{76}\text{N}_6\text{O}_7$: C ۶۷/۴۰, H ۴/۹۰, N ۱۵/۷۲. Found: C ۶۷/۴۲, H ۴/۹۱, N ۱۵/۷۲.

اتیل ۲-آمینو-۸-پارا-تولیل-۴-(۴،۲-دی‌کلروفنیل)-۳-سیانو-۶-فنیل-۸،۴-دی‌هیدرو-۱H-پیریمیدو[۱،۲-a] پیریمیدین-۷-کربوکسیلات (۶f)

زرد; m.p: ۲۰۳-۲۰۵ °C; IR (KBr) (ν_{\max} cm^{-1}): ۳۴۳۲, ۳۵۶۲, ۳۳۵۲, ۳۲۲۴ (NH_2), ۳۰۵۸ (CH, Ar), ۲۹۷۸ (CH, Aliphatic), ۲۱۹۲ (CN), ۱۶۵۱ (CO); ^1H NMR (۴۰۰ MHz, DMSO) δ : ۰/۸۰ (s, ۳H, CH_3), ۲/۴۰ (s, ۳H, CH_3), ۳/۷۸ (s, ۲H, CH_2), ۵/۲۶ (s, ۱H, H-۴), ۶/۱۳ (s, ۲H, NH_2), ۶/۶۷ (s, ۱H, H-۸), ۶/۹۸-۷/۵۲ (m, ۱۲H, H-Ar), ۹/۳۳ (s, ۱H, NH); ^{13}C NMR (۱۰۰ Hz, DMSO) δ : ۱۴/۰, ۲۱/۲, ۵۴/۶, ۵۹/۴, ۶۰/۹, ۱۰۱/۸, ۱۱۹/۸, ۱۲۷/۵, ۱۲۷/۹, ۱۲۸/۸, ۱۲۹/۰, ۱۲۹/۳, ۱۳۰/۰, ۱۳۲/۴, ۱۳۲/۷, ۱۳۷/۲, ۱۳۸/۳, ۱۴۰/۲, ۱۵۲/۴, ۱۶۵/۶ ppm, anal. calcd for $\text{C}_{77}\text{H}_{75}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_7$: C ۶۴/۵۲, H ۴/۵۱, N ۱۲/۵۴. Found: C ۶۴/۵۴, H ۴/۵۱, N ۱۲/۵۴.

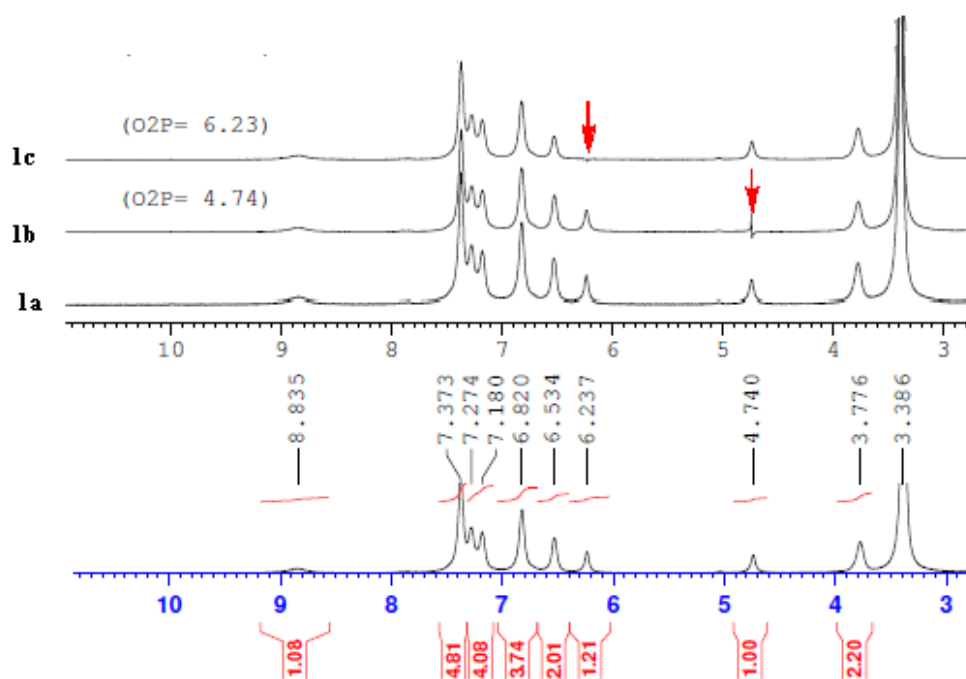
۳- بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه، ابتدا ۲-آمینو-۴،۱-دی هیدروپیریمیدین ۴ از واکنش گوانیدین هیدروکلرید ۱ با ۴-متیلبنزالدهید ۲ و اتیل بنزوئیل استات ۳ با استفاده از کاتالیزگر سدیم هیدروژن کربنات و تحت تابش فراصوت سنتز شد. سپس واکنش ۲-آمینو-۴،۱-دی هیدروپیریمیدین ۴، آلدئیدهای آروماتیک و مالونونیتریل ۵ برای سنتز ترکیبات اتیل ۲-آمینو-۴-آریل-۸-پاراتولیل-۳-سیانو-۶-فنیل-۸،۴-دی هیدرو-۱H-پیریمیدو[۲،۱-a]پیریمیدین-۷-کربوکسیلات (۶a-f) و با استفاده از نانوکاتالیزگر $Fe_3O_4@PAP$ مورد مطالعه قرار گرفت (طرح ۱).



طرح ۱- سنتز مشتقات پیریمیدو پیریمیدین (۶a-f)

طیف NOE ترکیب ۶ نشان می دهد که واکنش ۲-آمینو-۴،۱-دی هیدروپیریمیدین ۴، مالونونیتریل ۵ و پارا-متیلبنزالدهید محصول ۶a را بدست می دهد و محصول ۶a' بدست نمی آید. همانطور که در شکل ۱ نشان داده شده است با وا جفت کردن ناحیه ppm ۴/۷۴ مربوط به پروتون H-۴ (شکل ۱b) و ناحیه ppm ۶/۲۳ مربوط به پروتون H-۸ (شکل ۱c) هیچ تغییری در شدت پیامهای مربوط به پروتونهای H-۴ یا H-۸ در شکلهای ۱a و ۱b مشاهده نشد که نشان دهنده تشکیل ساختار ۶a است.



شکل ۱- طیف پروتون NMR و بررسی اثر NOE ترکیب ۶a

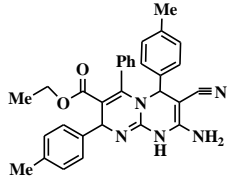
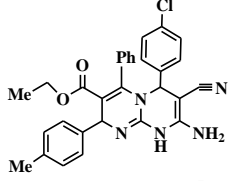
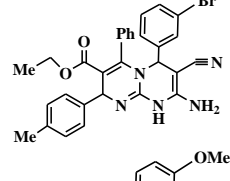
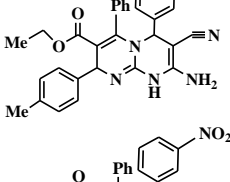
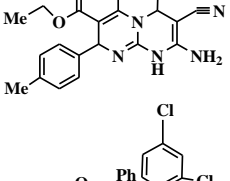
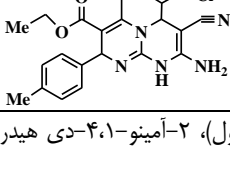
برای بهینه کردن شرایط واکنش، اثر حلال و مقدار کاتالیزگر $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{PAP}$ برای سنتز ترکیب ۶a بررسی شد (جدول ۱). نتایج نشان داد که استفاده از حلال اتانول و کاتالیزگر $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{PAP}$ ، محصول را در زمان کوتاهتر و بازده بیشتر به دست خواهد آورد.

جدول ۱. بررسی اثر حلال و مقدار کاتالیزگر $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{PAP}$ در بازده و زمان واکنش سنتز ۶a در دمای 60°C

ردیف	کاتالیزگر	حلال	مقدار کاتالیزگر (g)	زمان (min)	بازده (%)
۱	-	EtOH	-	-	-
۲	Fe_3O_4	H_2O	۰/۰۵	۲۴۰	-
۳	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{PAP}$ MNPs	CH_3CN	۰/۰۵	۹۰	۸۱
۴	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{PAP}$ MNPs	MeOH	۰/۰۵	۲۴۰	۷۲
۵	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{PAP}$ MNPs	EtOH	۰/۰۵	۷۰	۸۹
۶	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{PAP}$ MNPs	EtOH	۰/۰۳	۱۰۰	۸۱
۷	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{PAP}$ MNPs	EtOH	۰/۰۸	۶۰	۹۳
۸	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{PAP}$ MNPs	EtOH	۰/۱۰	۶۰	۹۳

همچنین، برای بررسی کارایی کاتالیزگر، این واکنش در شرایط بهینه با دیگر آلدئیدهای آروماتیک نیز انجام شد که نتایج آن در جدول ۲ آورده شده است.

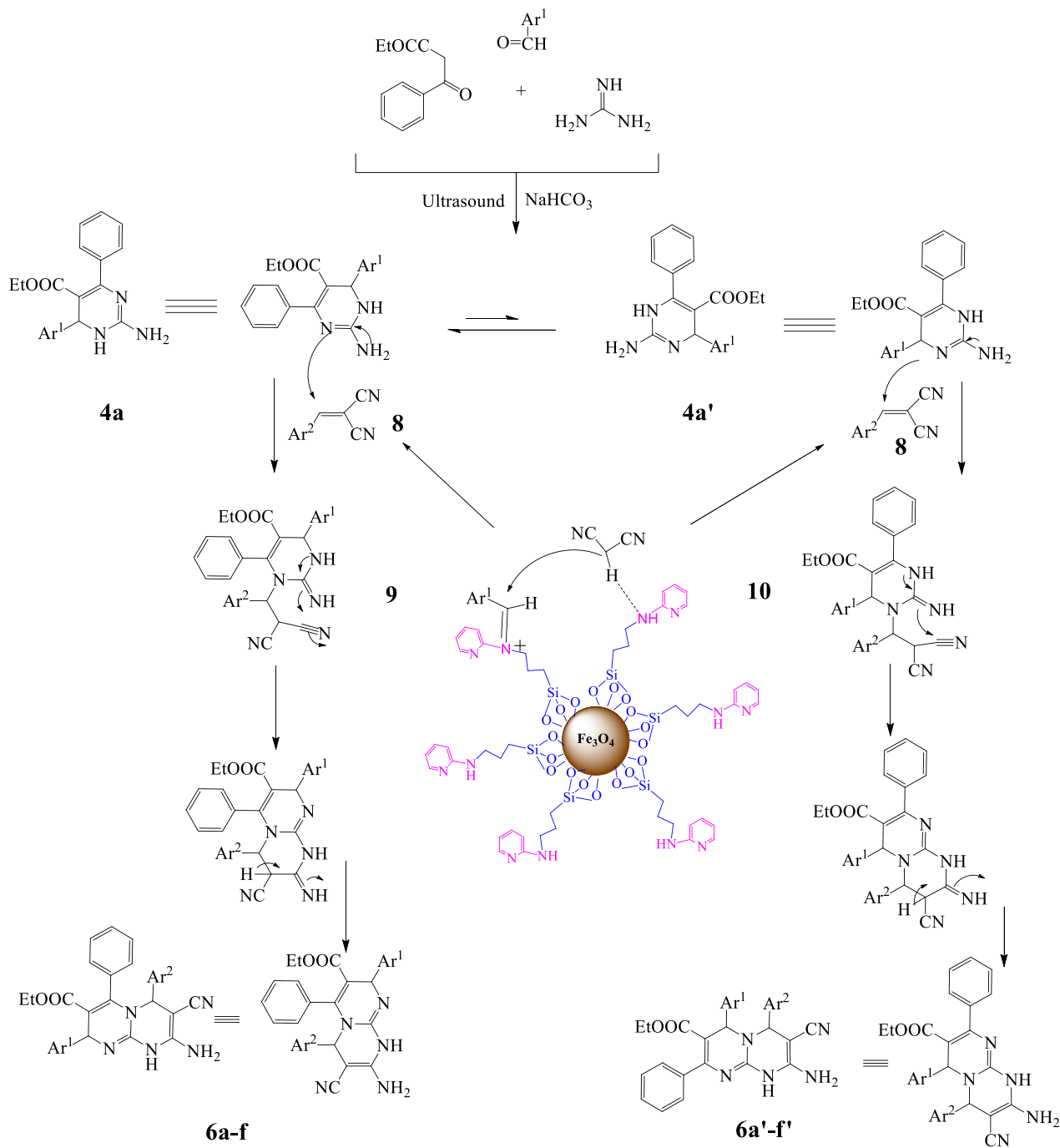
جدول ۲. سنتز مشتقات **۶a-f** با استفاده از نانوذره $Fe_3O_4@PAP$

شماره	محصول	زمان (دقیقه)	بازده	دمای ذوب (°C)
۶a		۶۰	۹۳	۲۳۱-۲۳۳
۶b		۴۵	۷۲	۲۰۰-۲۰۲
۶c		۶۰	۷۳	۲۲۰-۲۲۲
۶d		۵۰	۷۵	۲۳۸-۲۴۰
۶e		۴۵	۷۰	۱۸۲-۱۸۴
۶f		۷۰	۷۷	۲۰۳-۲۰۵

شرایط واکنش: مشتقات بنزالدهید (۱/۵ میلی مول)، مالونونیتریل (۱/۵ میلی مول)، ۲-آمینو-۱،۴-دی هیدروپیریمیدین (۱/۵ میلی مول)، اتانول (۱۰ میلی لیتر)، تابش فراصوت، دما ۶۰ °C

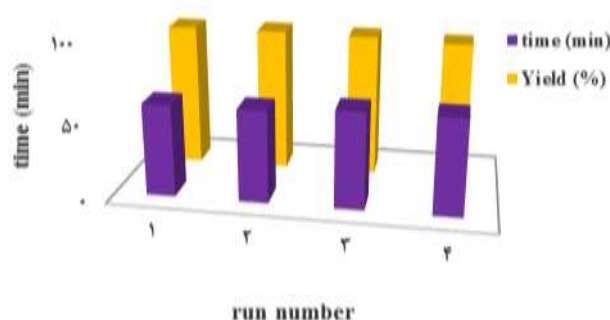
نقش نانوکاتالیزگر $Fe_3O_4@PAP$ و مکانیسم پیشنهادی در طرح ۲ نشان داده شده است. به نظر می رسد که گروه های آمینی نانوکاتالیزگر ضمن فعال کردن گروه کربونیل آلدئیدی از طریق تشکیل ایمینیوم، به عنوان باز نیز با کندن پروتون متیلن مالونونیتریل، واکنش آن را با آلدئید و سپس تشکیل حدواسط بنزیلیدن مالونونیتریل **۸** را تسریع می کند. در ادامه با انجام واکنش مایکل بین گروه آمینوی ترکیب **۶a** یا **۶a'** روی کربن β حدواسط **۸**، حدواسط **۹** یا **۱۰** تشکیل می شود که آن نیز با

انجام واکنش حلقوی شدن محصول ۶a-f یا ۶a'-f' را به دست می دهد. با توجه به نتایج NOE مشخص شد که واکنش از مسیر حدواسط ۹ پیش رفته و محصول ۶a-f را به دست می دهد.



طرح ۲- مکانیسم پیشنهادی سنتز ترکیبات ۶a-f

برای بازیابی کاتالیزگر، ابتدا نانوکاتالیزگر با آهنربا از مخلوط واکنش خارج و سپس با اتانول داغ جهت خارج سازی ناخالصی‌ها شستشو داده می‌شود و در ادامه کاتالیزگر خشک و دوباره مورد استفاده قرار می‌گیرد. بازده مربوط به واکنش استفاده مجدد از نانوکاتالیزگر $Fe_3O_4@PAP$ پس از ۴ بار استفاده به ترتیب عبارتند از ۹۳، ۹۳، ۹۲ و ۹۰ درصد که در شکل ۲ نشان داده شده است.



شکل ۲- نمودار تعداد دفعات بازیابی کاتالیزگر و تاثیر آن بر روی بازده محصول

۴- نتیجه گیری

در این پژوهش، کاربرد نانوذره $Fe_3O_4@PAP$ برای کاتالیز سنتز مشتقات جدید اتیل-۲-آمینو-۴-آریل-۸-پاراتولیل-۳-سیانو-۶-فنیل-۸،۴-دی‌هیدرو-۱H-پیریمیدو[۱،۲-a]پیریمیدین-۷-کربوکسیلات (۶a-f) مورد مطالعه قرار گرفت. محصولات در مدت زمان ۷۰-۴۵ دقیقه و با بازده ۷۰-۹۳ درصد (جدول ۲) سنتز شدند. مناسب بودن بازده محصولات و کوتاه بودن زمان واکنش نشان داد که نانوذرات سنتز شده به عنوان کاتالیزگر کارآمد در سنتز هتروسیکل‌های نیتروژن دار عمل می‌کنند.

۵- تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از حمایت‌های دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت برای انجام این تحقیق صمیمانه تشکر می‌نمایند.

۶- مراجع

- [1] Y. Riadi, Sustain. Chem. Pharm 15 (2020) 100233.
- [2] V. Lachhi Reddy, V. K. Reddy Avula, G. V. Zyryanov, S. Vallela, J. Sh. Anireddy, V. R. Pasupuleti, N. R. Chamarthi, Bioorg. Chem, 95 (2020) 103558.
- [3] A. Kumari, R. K. Singh, Bioorg. Chem. 96 (2020) 103578.
- [4] Th. A. Farghaly, Gh. S. Masaret, Z. A. Muhammad, M. F. Harras, Bioorg. Chem. 98 (2020) 103761.
- [5] A. R. Sakr, M. G. Assy, Y. S. Elasaad, Synth. Commun. 50 (2020) 1232.
- [6] P. P. Mohire, D. R. Chandam, A. A. Patravale, P. Choudhari, V. Karande, J. S. Ghosh, M. B. Deshmukh, Polycycl. Aromat. Comp. (2020) (doi: 10.1080/10406638.2020.1720749).

- [7] H. A. Dewad, N. W. Beeson, F. M. Hershenson, L. D. Wise, D. A. Downs, T. G. Heffner, L. L. Coughenour, T. A. Pugsley, *J. Med. Chem.* 31 (1988) 454.
- [8] K. U. Sadek, M. H. Elnagdi, *Synthesis* 6 (1988) 483.
- [9] P. K. Sarvesh, K. Nizamuddin, *Arch. Pham. Chem.* 341 (2008) 418.
- [10] A. M. Emmerson, A. M. Jones, *J. Antim. Chemother* 51 (2003) 13.
- [11] K. Kikugawa, K. Iizuka, M. Ichino, *J. Med. Chem.* 6 (1973) 35.
- [12] A. G. Kidane, H. Salocinski, A. Tiwari, K. R. Bruckdorfer, A. M. Seifalian, *Rev. Biom. Mcromol.* 5 (2004) 798.
- [13] D. J. Capon, R. H. Ward, *Annu. Rev.* 9 (1991) 649.
- [14] A. K. Chakraborti, G. Kaur, *Tetrahedron* 55 (1999) 13265.
- [15] I. Yavari, M. Adib, M. H. Sayahi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.* 13 (2002) 1517.
- [16] F. M. A. Latif, M. A. Barys, A. M. Aref, K. U. Sadek, *Green Chem.* 4 (2002) 196.
- [17] M. Adib, H. Yavari, M. Mollahosseini, *Tetrahedron* 45 (2004), 1803.
- [18] J. M. Khurana, A. Chaudhary, B. Nand, A. Lumb, *Tetrahedron Lett.* 53 (2012) 3018.
- [19] P. Patil, P. Warekar, K. Patil, S. Undare, *Res. Chem. Intermed.* 44 (2) (2018) 1119.
- [20] T. Venkatesh, Y. Bodke, K. Nagaraj, R. Kumar, *Med. Chem.* 8 (2018) 1.
- [21] E. Saberikhah, M. Mamaghani, N. O. Mahmoodi, A. Fallah Shojaei, *Polycycl. Aromat. Comp.* (2020) 1.
- [22] M. H. Geesi, O. Ouerghi, A. Elsanousi, A. Kaiba, Y. Riadi, *Polycycl. Aromat. Comp.* (2020) (doi:10.1080/10406638.2020.1716029).
- [23] A. Shadmehr, Sh. Abdolmohammadi, *Polycycl. Aromat. Comp.* (2020) doi: 10.1080/10406638.2020.1739083.
- [24] S. Kavyani, R. Baharfar, *Appl Organometal Chem.* (2020) e5560.
- [25] S. Behrouz, *Applied Chemistry*, **14**(50) (2019) 125 (in Persian).
- [26] M. Khayati, M. Dekamin, *Applied Chemistry*, **14**(50) (2019) 319 (in Persian).
- [27] L. Kafi-Ahmadi, S. Khademinia, R. Esmaeili, *Applied Chemistry*, **16**(60) (2021) 153 (in Persian).
- [28] H. Hassani, Z. Jahani, *Applied Chemistry*, **16**(58) (2021) 149 (in Persian).
- [29] S. Nikzad Shalkouhi, H. Kefayati, Sh. Shariati, *Sh. J. Iran. Chem. Soc.* 16(2) (2019) 263.
- [30] S. M. Mousavifar, H. Kefayati, Sh. Shariati, *Appl Organometal Chem.* 32(4) (2018) 4242.
- [31] S. Nikzad Shalkouhi, H. Kefayati, Sh. Shariati, *Iran. J. Catal.* 8(3) (2018) 213.
- [32] M. Ashouri, H. Kefayati, Sh. Shariati, *J. Chin. Chem. Soc.* 66(4) (2019) 355.
- [33] F. Tajali Rad, H. Kefayati, Sh. Shariati, *Appl. Organometallic Chem.* 33(2) (2019) 4732.
- [34] F. Tajali Rad, H. Kefayati, Sh. Shariati, *Polycycl. Aromat. Comp.* (2020) doi: 10.1080/10406638.2020.1720752.
- [35] S. M. Seyed Danesh, H. Faghihian, Sh. Shariati, *J. Nano R.* 52 (2018) 54.
- [36] Sh. Shariati, M. Khabazipour, F. Safa, *J. Porous Mater.* 24 (2017) 129.

