

سنتز تک مرحله‌ای مشتقات تتراهیدروبنزو [b] [۱،۴] اکسوزپین و مالونامید بر پایه

ایزوسیانید تحت شرایط بدون حلال و تابش مایکروویو با استفاده از

MCM-48/H₅PW₁₀V₂O₄₀ به عنوان کاتالیزگر

میرزا آقا بابازاده*، رحیم حسین زاده خانمیری و سولماز ذخیره

گروه شیمی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۴/۰۲/۰۲

تاریخ تصحیح: ۹۳/۱۲/۱۸

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۰/۲۲

چکیده:

یک روش موثر برای سنتز سه جزئی تک مرحله‌ای مشتقات ۲،۳،۴،۵- تتراهیدروبنزو [b] [۱،۴] اکسوزپین و مالونامید در حضور MCM-48/H₅PW₁₀V₂O₄₀ به عنوان کاتالیزگر ناهمگن و قابل بازیافت تحت شرایط بدون حلال و تابش مایکروویو در ۴۰ °C گزارش شده است. ساختار ترکیبات سنتزی جدید به وسیله اسپکتروسکوپی FTIR، ¹HNMR، ¹³CNMR و آنالیز عنصری مشخص شدند. واژگان کلیدی: ۲،۳،۴،۵- تتراهیدروبنزو [b] [۱،۴] اکسوزپین، مالونامید، ایزوسیانیدها، شرایط بدون حلال، MCM-48/H₅PW₁₀V₂O₄₀، مایکروویو

۱- مقدمه:

هسته‌های هتروسیکلی هفت اتمی اکسوزپینی و ۱،۴-اکسوزپینی به دلیل حضور فعال آنها در ساختار بسیاری از داروها، در شیمی آلی سنتزی و دارویی کاملاً شناخته شده می‌باشند. مشتقات ترکیبات آمیدی بنزواکسوزپین بطور گسترده در شیمی دارویی و بیولوژیکی بررسی شده‌اند، به طوری که در حال حاضر یکی از داروهای اصلی تجویزی در دسته داروهای روان گردان می‌باشند. بنزواکسوزپین‌ها به عنوان داروهای مهم در درمان بیماری هورمون‌های پپتیدی (مانند ضد افسردگی)، ضد کلسیم، ضد استرس، ضد ایدز و ضد آلرژی برونشست مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱-۴].

روشهای سنتزی معمول برای سنتز ۱،۴-بنزواکسوزپین شامل N-الکیلاسیون ترکیب N-متیل آنترانیلیک اسید با α-کلرواسیدها و حلقه زایی درون مولکولی است که ۱،۴-بنزواکسوزپین-۳-۵-دی ان را تولید می‌کند [۵]. ۱،۳،۵-تری هیدرو-۱،۴-بنزواکسوزپین-۲-ان از N-آلکیل شدن ۲-آمینو بنزهیدرول و حلقوی شدن در حضور محلول اتانولی از سدیم انجام می‌شود [۶]. همچنین سنتز دو مرحله ای با استفاده از N-توسیل-۱،۳-آمینو الکل در مجاورت نمک برمواتیل سولفونیوم، از طریق تشکیل نمک وینیل سولفونیوم، با حلقه زایی درون مولکولی ترکیب ۱،۴-بنزواکسوزپین را تولید می‌کند [۷]. در سالهای اخیر، کاربرد روشهای سنتزی بر پایه کاتالیزگرها در صنایع در حال پیشرفت، توجه زیادی را به خود جلب نموده است [۸].

سنتز کاتالیزگرهای بر پایه هترو پلی اسیدها و ترکیبات مرتبط، زمینه مهم، جدید و قابل توسعه در زمینه تکنولوژی و صنایع دارویی می‌باشد [۹]. معایب اصلی هترو پلی اسیدها که کاربرد آنها را محدود می‌کند، میزان انحلال پذیری بالا، سطح کاتالیزگری کم و قابلیت بازیافت آنها می‌باشد [۱۰]. به نظر می‌رسد استفاده از کاتالیزگرهای ناهمگن در سنتزهای آلی یک روش جالب برای اجتناب از مشکلات ذکر شده و دسترسی به کاتالیزگرهای سازگار با محیط زیست می‌باشد. در کل، کاتالیزگرهای ناهمگن دارای سطح کاتالیزگری بالاتر، بازده اتمی بالا، خالص سازی آسان محصولات، سایت های کئوردینه شده کمتر و قابلیت بازیافت آسان دارند.

MCM-48 جزء مواد مزوپروس سیلیکای لوله‌ای شکل بوده که به صورت مزوپروس سه بعدی به عنوان جاذب و پوشش جامد در کاتالیزگرها کاربرد دارد. این مواد به خاطر ساختار ویژه، دارا بودن سطح زیاد و ارزان قیمت بودن به طور گسترده در هترو پلی اسیدها در نقش تثبیت کننده استفاده می‌شوند [۱۱].

مشتقات مالونامید به دلیل نقش آنها در صنایع دارویی یکی از اهداف مهم شیمیدانان در سنتزهای آلی می‌باشند [۱۲]. این ترکیبات در استخراج مایع-مایع برای جداسازی یونهای اکتیدین از محلولهای اسیدی [۱۳]، یونیفر بسیار عالی برای ساخت الکتروکاتالیست کاتیون‌های قلیایی خاکی [۱۴]، لیگاند دو دندان برای یونهای پلاتین (IV) و اورانیوم (VI)، مونومر در نایلونها و به عنوان جایگزین برای سیستم کارباموئیل فسفین اکسید در فرایند مدیریت زباله‌های هسته‌ای [۱۵] کاربرد زیادی دارند. واکنشهای تحت شرایط بدون حلال، به دلیل راندمان بالای محصولات، مدت زمان کوتاه واکنش، استفاده از حرارت نرمال و سادگی انجام این روش باعث گسترش این فرایند در سنتزهای آلی شده است [۱۶].

دکتر شعبانی و همکارانش، سنتز مشتقات بنزوکسوزپین‌ها و مالونامیدها را در غیاب کاتالیزگر، و در حضور حلال دی کلرومتان و مدت زمان زیاد بر پایه واکنش‌های چند جزئی ایزوسیانیید محور گزارش نموده اند [۱۷]. در کار پژوهشی حاضر، جهت توسعه روشهای سنتزی سازگار با محیط زیست و غیر سمی [۱۸]، یک روش موثر و سازگار با محیط زیست با استفاده از پروتکل هتروژنی سه جزئی تک مرحله ای ایزوسیانیید محور برای سنتز مشتقات ۲،۳،۴،۵-تتراهیدروبنزو [b] [۱،۴] اکسوزپین و مالونامید تحت شرایط بدون حلال در حضور و در غیاب کاتالیزگر MCM-48/H₅PW₁₀V₂O₄₀ تحت تابش مایکروویو در دمای ۴۰ °C گزارش شده است.

۲- روش تجربی:

۲-۱- مواد شیمیایی و دستگاه‌ها

مواد اولیه مورد نیاز و حلال های بکار رفته برای واکنش ها از شرکت های Aldrich, Sigma, Merck و Fluka تهیه شده و عمدتاً بدون خالص سازی مورد استفاده قرار گرفتند. جهت پیگیری روند واکنش از روش کروماتوگرافی لایه نازک

(TLC) با صفحات آلومینیومی و سیلیکاژل F254 60 و همچنین لامپ فرابنفش استفاده شد. دمای ذوب فرآورده‌ها با استفاده از دستگاه Electrothermal 9200 در لوله مویین اندازه‌گیری شد. کلیه طیف‌های مادون قرمز به کمک قرص پتاسیم برمید در دستگاه اسپکتروفتومتر Shimadzu-470 ثبت گردیدند. طیف‌های رزونانس مغناطیسی هسته های ^1H و ^{13}C توسط دستگاه Bruker Avance-300 MHz ثبت شدند. آنالیز عنصری نیز با استفاده از دستگاه Heareus CHN-ORAPID انجام شد.

۲-۲- تهیه $\text{H}_5\text{PW}_{10}\text{V}_2\text{O}_{40}\cdot 30\text{H}_2\text{O}$

سدیم متاوانادات (۶/۱ گرم، ۰/۰۵ مول) در ۵۰ میلی لیتر آب جوشان حل شده و سپس با دی سدیم هیدروژن فسفات (۱/۷۸ گرم، ۰/۰۱۲۵ مول) مخلوط شد. محلول حاصل تا دمای اتاق سرد شده و سپس اسید سولفویک غلیظ ۱۷ مولار (۲/۵ میلی لیتر، ۴۳ میلی مول) به مخلوط اضافه گردیده و محلول قرمز رنگ حاصل شد. در یک بشر سدیم تنگستات دهیدرات (۴۱/۲ گرم، ۰/۱۲۵ مول) در ۵۰ میلی لیتر آب حل و به محلول قرمز رنگ بدست آمده از مرحله قبل اضافه گردیده و تحت به هم زدن قرار گرفت. در ادامه اسید سولفویک غلیظ ۱۷ مولار (۲۱ میلی لیتر، ۳۵۷ میلی مول) به آرامی به محلول اضافه گردید. محلول با دی اتیل اتر (۱۶۰ میلی لیتر) استخراج گردیده و پس از خشک نمودن محلول استخراج شده در دمای محیط، ماده جامد $\text{H}_5\text{PW}_{10}\text{V}_2\text{O}_{40}$ به رنگ قرمز مایل به نارنجی بدست آمد [۱۹].

۳-۲- سنتز MCM-48 با روش هیدروترمال

ترکیب n-هگزا دسیل تری متیل آمونیوم بروماید در آب دیونیزه حل گردیده و سپس سدیم هیدروکسید و تترا اتوکسی سیلان به مخلوط واکنش اضافه شد. ترکیب مولی ژل حاصل دارای ۶۲ مول آب، ۰/۶۵ مول n-هگزا دسیل تری متیل آمونیوم بروماید، ۰/۲۵ مول سدیم هیدروکسید و ۱ مول تترا اتوکسی سیلان می باشد. مخلوط حدود یک ساعت تحت به هم زدن قرار گرفته و پس از افزایش پلی پروپیلن به مدت ۴ ساعت در دمای 110°C گرما داده شد. محصول جامد حاصل صاف و با آب شستشو داده شده و در دمای 550°C به مدت ۸ ساعت کلسینه شد [۲۰].

۴-۲- تهیه کاتالیزگر $\text{MCM-48}/\text{H}_5\text{PW}_{10}\text{V}_2\text{O}_{40}$

کاتالیزگر $\text{MCM-48}/\text{H}_5\text{PW}_{10}\text{V}_2\text{O}_{40}$ به وسیله مخلوط کردن MCM-48 (۲ گرم) با $\text{H}_5\text{PW}_{10}\text{V}_2\text{O}_{40}\cdot 30\text{H}_2\text{O}$ (۰/۵ گرم) در کمترین مقدار از آب دیونیزه شده تهیه شد. مخلوط بدست آمده به مدت ۱۷ ساعت تحت به هم زدن قرار گرفت. بعد از حذف آب، پودر جامد حاصل به مدت ۷ ساعت در دمای 100°C و سپس به مدت ۳ ساعت در دمای 150°C خشک گردید [۲۱].

۲-۵- روش کلی تهیه مشتقات ۲،۳،۴،۵-تتراهیدروبنزو [b][۱،۴] اکسوزپین (۴a-h)

محلولی از مشتق ۲-آمینو فنول (۱ میلی مول)، ملدروم اسید (۱ میلی مول، ۱۴۰ میلی گرم)، مشتق ایزوسیانید (۱ میلی مول) و کاتالیزگر MCM-48/H₅PW₁₀V₂O₄₀ (۵۰ میلی گرم) تهیه و تحت تابش مایکروویو با توان ۳۰۰ وات به مدت دو دقیقه (تابش های پی‌درپی ۳۰ ثانیه‌ای و خنک کردن تا دمای ۴۰ °C) قرار گرفت. بعد از اتمام واکنش که به وسیله کروماتوگرافی لایه نازک (۱:۲، اتیل استات: نرمال هگزان) دنبال می‌شد، محصولات با استفاده از صافی جداسازی و برای حذف ناخالصی ها با دی کلرومتان شستشو داده شدند. برای خالص سازی بیشتر، محصولات ۴a-h در حلال اتانول نوبلور شدند.

۲-۶- روش کلی تهیه مشتقات مالونامید (۵a-h)

محلولی از مشتق ۲-آمینو فنول (۲ میلی مول)، ملدروم اسید (۱ میلی مول، ۱۴۰ میلی گرم)، مشتق ایزوسیانید (۱ میلی مول) و کاتالیزگر MCM-48/H₅PW₁₀V₂O₄₀ (۵۰ میلی گرم) تهیه و تحت تابش مایکروویو با توان ۳۰۰ وات به مدت دو دقیقه (تابش های پی در پی ۳۰ ثانیه‌ای و خنک کردن تا دمای ۴۰ °C) قرار گرفت. بعد از اتمام واکنش که بوسیله کروماتوگرافی لایه نازک (۱:۲، اتیل استات: نرمال هگزان) دنبال می‌شد، محصولات با استفاده از صافی جداسازی و برای حذف ناخالصی ها با دی کلرومتان شستشو داده شدند. برای خالص سازی بیشتر، محصولات ۵a-h در حلال اتانول نوبلور شدند.

۲-۷- اطلاعات طیفی***N*-Cyclohexyl-2-methyl-2-(7-methyl-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-yl)propanamide****(۴a):**

Colorless crystals; mp: 249-251 °C; IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 3311, 2943, 2954, 2843, 1711, 1636, 1610, 1548, 1446, 1414, 1375, 1367; ¹H NMR (300.13 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H (ppm): 1.05-1.94 (16H, m, 5CH₂ and 2CH₃), 2.34 (3H, s, CH₃), 3.54 (1H, m, CH of cyclohexyl), 3.78 (1H, s, CH), 6.83 (2H, br s, H-Ar), 7.74 (1H, br s, H-Ar), 9.75 (1H, br s, NH-CO), 9.98 (1H, br s, , NH-CO); ¹³C NMR (75.47 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C (ppm): 18.1, 20.11, 24.3, 26.0, 27.0, 29.2, 41.2, 51.5, 59.1, 116.1, 120.2, 122.7, 123.1, 125.4, 125.6, 126.6, 149.4, 167.3, 173.1, 181.9; Anal. Calcd for C₂₀H₂₆N₂O₄: C, 67.02; H, 7.31; N, 7.82; found C, 67.00; H, 7.29; N, 7.83.

N*-(2,6-Dimethylphenyl)-2-methyl-2-(7-methyl-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-yl)*propanamide (۴g):**

Colorless crystals; mp: 264-267 °C; IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 3321, 2951, 2944, 2831, 1715, 1645, 1614, 15.54, 1550, 1439, 14.21, 1414, 1372, 1357, 13.34; ¹H NMR (300.13 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H (ppm): 1.42 (6H, s, 2CH₃), 2.19 (6H, s, 2CH₃), 2.21 (3H, s, CH₃), 4.34 (1H, s, CH), 6.95 (1H, d, H-Ar), 7.16-7.19 (4H, m, H-Ar), 8.11 (1H, d, H-Ar), 9.64 (1H, br s, NH-CO), 9.78 (1H, br s, NH-CO); ¹³C NMR (75.47 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C (ppm): 17.3, 21.1, 22.3, 46.4, 59.2, 116.2, 122.7, 125.3, 126.4, 127.9, 128.5, 131.8, 136.3, 138.2, 138.4, 169.1, 169.4, 176.4.; Anal. Calcd for C₂₂H₂₄N₂O₄: C, 69.46; H, 6.36; N, 7.36; found C, 69.41; H, 6.35; N, 7.33.

***N*-(2,6-Dimethylphenyl)-2-(2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-yl)-2-methylpropanamide (۴h):**

White solid; mp: 220-223 °C; IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3425, 3349, 3323, 2956, 2912, 1660, 1653, 1602, 1529, 1499, 1491, 1449; ¹H NMR (300.13 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{H} (ppm): 1.45 (6H, s, 2CH₃), 2.17 (6H, s, 2CH₃) 4.39 (1H, s, CH), 7.16-7.37 (3H, m, H-Ar), 7.11 (2H, d, *J*= 7.8 Hz, H-Ar), 8.02 (2H, d, *J*=7.8 Hz, H-Ar), 9.79 (1H, br s, NH-CO), 10.03 (1H, br s, , NH-CO); ¹³C NMR (75.47 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{C} (ppm): 18.0, 21.4, 35.4, 58.4, 121.7, 124.6, 126.4, 126.8, 126.9, 133.2, 137.9, 142.4, 168.1, 169.0, 177.1.; Anal. Calcd for C₂₁H₂₂N₂O₄: C, 68.84; H, 6.05; N, 7.65; found C, 68.80; H, 6.03; N, 7.64.

***N*¹,*N*¹-Bis(5-chloro-2-hydroxyphenyl)-*N*²-cyclohexyl-2-methylpropane-1,1,2- tricarboxamide (۵g):**

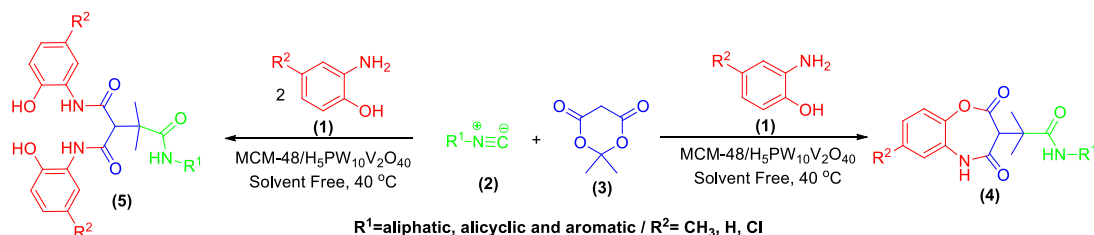
White solid; mp: 245-247 °C; IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3997, 3343, 3251, 3142, 3040, 2930, 2862, 1671, 1605, 1544, 1439, 1359; ¹H NMR (300.13 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{H} (ppm): 1.03-2.09 (16H, m, 5CH₂ and 2CH₃), 3.54 (1H, m, CH of cyclohexyl), 4.07 (2H, s, CH), 6.79 (2H, Abq, *J*=8.5 Hz, H-Ar), 7.05 (2H, Abq, *J*= 8.4 Hz, H-Ar), 7.36 (1H, br s, NH-CO), 8.14 (1H, br s, H-Ar), 9.63 (4H, br s, 2NH-CO and 2OH); ¹³C NMR (75.47 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{C} (ppm): 21.6, 24.8, 25.7, 32.3, 34.8, 48.3, 58.3, 116.3, 117.5, 124.4, 126.8, 129.27, 146.5, 168.5, 176.4. Anal. Calcd for C₂₅H₂₉Cl₂N₃O₅: C, 57.48; H, 5.60; N, 13.57; found C, 57.43; H, 5.58; N, 13.53.

***N*²-(Tert-butyl)-*N*¹,*N*¹-bis(2-hydroxy-5-methylphenyl)-2-methylpropane-1,1,2-tricarboxamide (۵h):**

White solid; mp: 215-218 °C; IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3985, 3339, 3249, 3145, 3140, 3043, 2932, 2858, 1670, 1611, 1539, 1437, 1361; ¹H NMR (300.13 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{H} (ppm): 1.13-1.52 (15H, m, 5CH₃), 2.19 (6H, s, 2CH₃), 3.79 (1H, s, CH), 6.82 (4H, m, H-Ar), 7.40 (1H, br s, NH-CO), 7.72 (2H, br s, H-Ar), 9.72 (4H, br s, 2NH-CO and 2OH); ¹³C NMR (75.47 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{C} (ppm): 20.3, 21.6, 29.2, 42.3, 58.6, 60.3, 113.1, 116.8, 126.0, 128.3, 131.2, 145.4, 172.0, 177.4. Anal. Calcd for C₂₅H₃₃N₃O₅: C, 65.91; H, 7.30; N, 9.22; found C, 65.89; H, 7.32; N, 9.19.

۳- بحث و نتایج :

با توجه به اهمیت مشتقات بنزواکسوزپین‌ها و مالونامیدها، در ادامه تحقیقات برای سنتز ترکیبات هتروسیکلی با استفاده از شرایط ملایم واکنش و سازگار با محیط زیست [۱۸]، برای بدست آوردن روشی ساده و در عین حال تک ظرف، این ایده به ذهن ما رسید که از الگوی تهیه ترکیب β,α -غیر اشباع فعال با استفاده از واکنش‌های چند جزئی بر پایه شیمی ایزوسیانیدها برای تهیه این مشتقات با خواص دارویی بیشتر استفاده شود. در این تحقیق، یک واکنش چندجزئی تک ظرف برای سنتز ترکیبات بنزواکسوزپین‌ها و مالونامیدها با استفاده از واکنش تراکمی شبه چهار جزئی بین یک یا دو مول از مشتقات ۲-آمینوفنول‌ها (۱)، ایزوسیانیدها (۲) و ملدروم‌اسید (۳) تحت شرایط بدون حلال در حضور و در غیاب کاتالیزگر MCM-48/H₅PW₁₀V₂O₄₀ تحت تابش مایکروویو در ۴۰ °C با بهره بالا ارایه شده است (شکل ۱).



شکل ۱- سنتز مشتقات ۲،۳،۴،۵-تتراهیدروبنزو [b] [۱،۴] اکسوزپین و مالونامید.

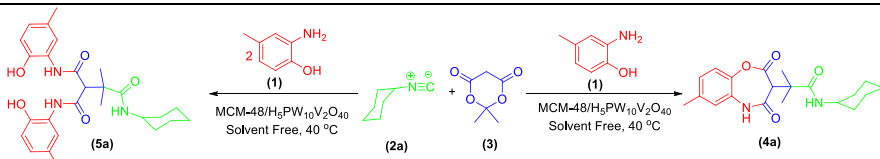
فعالیت کاتالیزگری $\text{H}_5\text{PW}_{10}\text{V}_2\text{O}_{40}$ با فعالیت هترو پلی اسیدهای (HPA) دیگر استخلاف شده با وانادیم برای سنتز ترکیبات **۴a** و **۵a** مقایسه شده است (جدول ۱). نتایج نشان داد که استخلاف یک یا دو اتم وانادیم به جای W^{6+} و Mo^{6+} در $\text{H}_3\text{PM}_{12}\text{O}_{40}$ منجر به افزایش فعالیت کاتالیزگری هتروپلی اسید می‌شود. بنابراین، فعالیت $\text{H}_5\text{PW}_{10}\text{V}_2\text{O}_{40}$ به طور جزئی کمتر از $\text{H}_5\text{PMo}_{10}\text{V}_2\text{O}_{40}$ می‌باشد. دلیل این کاهش در نتیجه هندسه کئوردیناسیون کمپلکس گونه فلز اکسو و فاصله بیشتر پیوند دوگانه اکسیژن وانادیل در سطح هترو پلی آنیون از $\text{H}_5\text{PW}_{10}\text{V}_2\text{O}_{40}$ می‌باشد. این هندسه نشان می‌دهد که گونه وانادیل در سطح هترو پلی آنیون ممکن است در چرخه کاتالیزگر نقش داشته باشد [۲۲].

جدول ۱- اثر کاتالیزگرهای هتروپلی اسیدهای استخلاف شده با وانادیم در سنتز ترکیبات **۴a** و **۵a**.

هتروپلی اسید	درصد مولی	زمان (دقیقه)	بازده [a] (%)	بازده [b] (%)
$\text{H}_5\text{PW}_{10}\text{V}_2\text{O}_{40}$	۰/۵	۲	۹۲	۹۵
$\text{H}_7\text{SiW}_9\text{V}_3\text{O}_{40}$	۰/۵	۲	۸۷	۸۹
$\text{H}_5\text{PMo}_{10}\text{V}_2\text{O}_{40}$	۰/۵	۲	۹۰	۹۳
$\text{H}_5\text{SiW}_9\text{Mo}_2\text{VO}_{40}$	۰/۵	۲	۹۱	۹۵
$\text{H}_5\text{PW}_{10}\text{V}_2\text{O}_{40}/\text{MCM-48}$	۰/۰۵	۲	۹۱	۹۴

[a] بازده جداسازی شده از **۴a**. [b] بازده جداسازی شده از **۵a**.

با توجه به اطلاعاتی که در مورد کاتالیزگرها وجود دارد، تحت تاثیر قرار گرفتن فعالیت این کاتالیزگر به وسیله مقدار کاتالیزگر استفاده شده در واکنش قابل پیش‌بینی می‌باشد. بنابراین، یک سری آزمایش‌های مختلف با استفاده از مقادیر متفاوت از کاتالیزگر $\text{MCM-48}/\text{H}_5\text{PW}_{10}\text{V}_2\text{O}_{40}$ در واکنش یک یا دو مول از ۲-آمینو-۴-متیل فنول با سیکلوهاگزیل - ایزوسیانیید و ملدروم اسید در 40°C تحت شرایط بدون حلال با تابش مایکروویو بررسی شد (جدول ۲). بر اساس نتایج جدول ۲، مقدار بهینه شده این کاتالیزگر ۰/۰۵ گرم می‌باشد که به ترتیب دارای بهره ۹۱٪ و ۹۴٪ برای ترکیبات **۴a** و **۵a** می‌باشد. مقادیر کمتر کاتالیزگر باعث کاهش راندمان و بیشتر بودن مقدار کاتالیزگر تاثیر چندانی در راندمان واکنش ندارد.

جدول ۲- اثر مقدار کاتالیزگر MCM-48/H₅PW₁₀V₂O₄₀ در میزان بازده محصولات ۴a و ۵a.


ردیف	کاتالیزگر (گرم)	زمان (دقیقه)	بازده [a] (%)	بازده [b] (%)
۱	۰/۰۱	۲	۳۰	۲۵
۲	۰/۰۳	۲	۶۸	۶۰
۳	۰/۰۵	۲	۹۱	۹۴
۴	۰/۰۷	۲	۹۵	۹۲
۵	۰/۱	۲	۹۷	۹۶

[a] بازده جداسازی شده از ۴a. [b] بازده جداسازی شده از ۵a.

بر اساس نتایج بهینه شده (۰/۰۵ گرم از کاتالیزگر MCM-48/H₅PW₁₀V₂O₄₀)، اثر توان و زمان تابش مایکروویو در یک واکنش نمونه برای بدست آوردن بازده محصولات ۴a و ۵a مورد بررسی قرار گرفت. همانطور که در جدول ۳ مشاهده می-شود با افزایش توان مایکروویو از ۱۰۰ تا ۵۰۰ وات و زمان تابش از ۲ تا ۴ دقیقه، بهره محصولات ۴a و ۵a به ترتیب یک افزایش خطی از ۴۲٪ تا ۹۵٪ و ۳۶٪ تا ۹۶٪ را نشان می‌دهد. با این وجود با افزایش توان مایکروویو از ۳۰۰ وات تا ۵۰۰ وات و زمان تابش از ۲ تا ۴ دقیقه، بازده ۴a و ۵a به مقدار خیلی اندکی افزایش می‌یابد. بنابراین، بهترین شرایط برای انجام این واکنش توان ۳۰۰ وات و مدت زمان دو دقیقه می‌باشد.

به منظور بسط و توسعه روش ارائه شده و همچنین افزایش کتبخانه شیمیایی این دسته از ترکیبات، مشتقات متفاوتی از این ترکیبات با استفاده از مشتقات مختلف ۲-آمینوفنول‌ها و مشتقات مختلف ایزوسیانیدها مطابق واکنش شکل ۱ در غیاب و حضور کاتالیزگر MCM-48/H₅PW₁₀V₂O₄₀ سنتز گردید که نشان دهنده کارایی واکنش مورد نظر می‌باشد (جدول ۴).

جدول ۳. اثر توان و مدت زمان تابش میکروویو در تشکیل محصولات ۴a و ۵a.

ردیف	زمان (دقیقه)	توان (وات)	بازده (%) ^[a]	بازده (%) ^[b]
۱	۲	۱۰۰	۴۲	۳۶
۲	۲	۱۲۵	۴۹	۴۴
۳	۲	۱۵۰	۵۱	۴۸
۴	۲	۱۷۵	۵۹	۵۵
۵	۲	۲۰۰	۶۲	۶۰
۶	۲	۲۲۵	۷۱	۶۵
۷	۲	۲۵۰	۷۸	۷۱
۸	۲	۲۷۵	۸۴	۷۹
۹	۲	۳۰۰	۹۱	۹۴
۱۰	۳	۳۰۰	۹۳	۹۴
۱۱	۲	۴۰۰	۹۴	۹۵
۱۲	۴	۳۰۰	۹۴	۹۵
۱۳	۲	۵۰۰	۹۵	۹۶

[a] بازده جداسازی شده از ۴a. [b] بازده جداسازی شده از ۵a.

جدول ۴. نقطه ذوب و بازده ترکیبات سنتز شده از مشتقات ۲،۳،۴،۵-تتراهیدروبنزو [b] [۱،۴] اکسوزپین (۴a-h) و مالونامید (۵a-h) در غیاب و حضور کاتالیزگر MCM-48/H₃PW₁₀V₂O₄₀ (۰/۰۵ گرم) در مدت زمان تابش ۲ دقیقه.

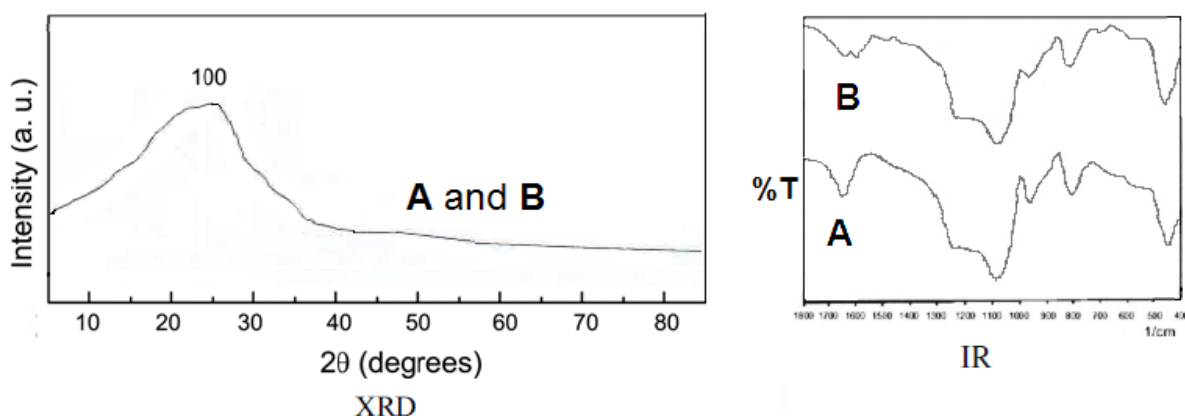
محصولات	R ₁	R ₂	بازده در غیاب کاتالیزگر (%)	بازده در حضور کاتالیزگر (%)	نقطه ذوب (°C)	
					بدست آمده	گزارش شده [۱۷]
۴a	cyclohexyl	4-CH ₃	۷۱	۹۱	۲۴۹-۲۵۱	-
۴b	cyclohexyl	4-Cl	۷۰	۹۱	۲۲۸-۲۳۰	۲۲۸-۲۳۰
۴c	<i>t</i> -Butyl	H	۷۲	۹۴	۱۵۲-۱۵۳	۱۵۱-۱۵۳
۴d	<i>t</i> -Butyl	4-CH ₃	۷۶	۹۱	۲۲۷-۲۲۹	۲۲۷-۲۲۹
۴e	1,1,3,3-Tetramethylbutyl	H	۷۵	۹۰	۲۱۳-۲۱۵	۲۱۴-۲۱۶
۴f	cyclohexyl	H	۷۵	۹۲	۱۷۰-۱۷۲	۱۶۹-۱۷۱
۴g	2,6-Dimethylphenyl	H	۷۶	۸۹	۲۲۰-۲۲۳	-
۴h	2,6-Dimethylphenyl	4-CH ₃	۷۴	۹۲	۲۶۴-۲۶۷	-
۵a	cyclohexyl	4-CH ₃	۷۶	۹۴	۲۲۱-۲۲۳	۲۲۰-۲۲۲
۵b	1,1,3,3-Tetramethylbutyl	4-CH ₃	۷۲	۸۹	۲۲۷-۲۲۹	۲۲۷-۲۲۹
۵c	2,6-Dimethylphenyl	H	۷۴	۹۱	۲۴۳-۲۴۵	۲۴۲-۲۴۴
۵d	2,6-Dimethylphenyl	4-CH ₃	۷۵	۹۲	۲۳۳-۲۳۵	۲۳۳-۲۳۵
۵e	4-Methylphenylsulfonyl	H	۷۴	۹۱	۱۷۲-۱۷۴	۱۷۲-۱۷۴
۵f	4-Methylphenylsulfonyl	4-CH ₃	۷۱	۹۳	۱۵۰-۱۵۳	۱۵۱-۱۵۳
۵g	cyclohexyl	4-Cl	۷۳	۹۱	۲۴۵-۲۴۷	-
۵h	<i>t</i> -Butyl	4-CH ₃	۷۲	۸۹	۲۱۵-۲۱۸	-

با توجه به اینکه قابل بازیافت بودن یک کاتالیزگر از نظر اقتصادی مهم می‌باشد، بنابراین این خاصیت در یک واکنش نمونه بررسی گردیده و نتایج حاصل نشان داد که این کاتالیزگر نیز از این خاصیت برخوردار بوده و قابل بازیافت می‌باشد (جدول ۵).

جدول ۵. بررسی بازیافت کاتالیزگر مورد استفاده در سنتز ۴a و ۵a.

دوره بازیافت کاتالیزگر	زمان تابش (دقیقه)	بازده (%)	
		۴a	۵a
۰	۲	۹۱	۹۴
۱	۲	۹۰	۹۲
۲	۲	۹۰	۹۲
۳	۲	۸۸	۹۰
۴	۲	۸۷	۹۰

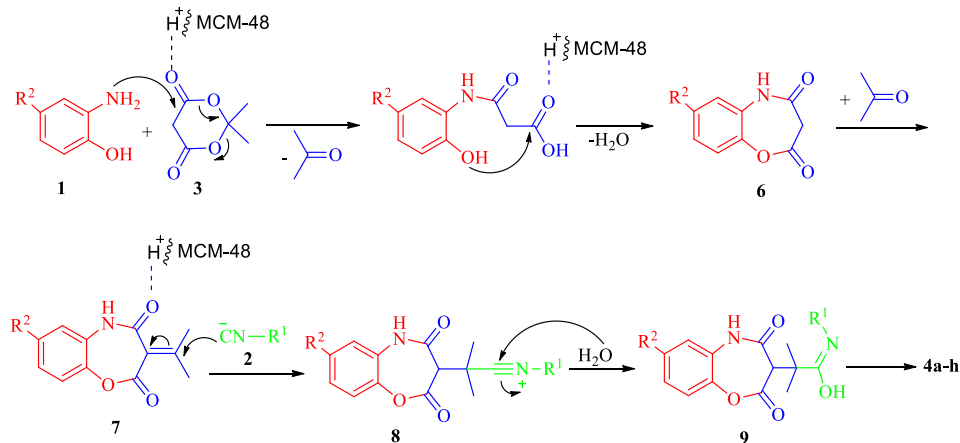
تغییر در ساختار کاتالیزگر بازیافت شده به وسیله روشهای FTIR و XRD بررسی شد. با توجه به الگوی FTIR و XRD در شکل ۲ بعد از چهار بار استفاده از کاتالیزگر، ساختار کاتالیزگر بازیافت شده تغییر ننموده و کاهش اندک بازده واکنشها ممکن است در نتیجه پوشانده شدن سطح کاتالیزگر با ناخالصی‌ها باشد. بنابراین، کاتالیزگر MCM-48/H₅PW₁₀V₂O₄₀ می‌تواند به عنوان یک کاتالیزگر قابل اطمینان از نظر بازیافت و استفاده دوباره در زمینه سنتز دارویی و قابل کاربرد در صنایع باشد.



شکل ۲- الگوی XRD و FTIR از کاتالیزگر MCM-48/ H₅PW₁₀V₂O₄₀ قبل از واکنش (A) و بعد از واکنش (B)

در نهایت یک مکانیسم منطقی برای سنتز مشتقات **۴a-h** با استفاده از MCM-48 تثبیت شده بر روی هترو پلی اسید ارائه شده است. ابتدا پیوند کربونیل ملدروم اسید به وسیله کاتالیزگر MCM-48/H₅PW₁₀V₂O₄₀ پروتوندار شده و واکنش مشتق ۲-آمینوفنول (۱) با ملدروم اسید (۳)، با از دست دادن یک مولکول استون، حدواسط بنزوکسوزپین (۶) تشکیل می‌دهد [۲۳]. سپس استون خارج شده با حدواسط ایجاد شده با واکنش نوناگل حدواسط (۷) را ایجاد می‌کند. حمله ایزوسیانید (۲)

به این حدواسط فعال باعث تشکیل حدواسط (۸) می‌گردد که با حمله آب حدواسط (۹) تشکیل می‌شود. در نهایت توتومری شدن باعث تشکیل محصول (۴) می‌گردد [۲۴-۲۶]. شکل ۳ این مکانیسم پیشنهادی برای تشکیل ترکیبات ۴a-h را به خوبی نشان می‌دهد.



شکل ۳- مکانیسم پیشنهادی برای تهیه محصولات ۴a-h.

۴- نتیجه گیری:

یک روش موثر و سازگار با محیط زیست برای سنتز مشتقات ۲،۳،۴،۵-تتراهیدروبنزو [b] [۱،۴] اکسوزین و مالونامید در حضور و در غیاب کاتالیزگر MCM-48/H₅PW₁₀V₂O₄₀ تحت شرایط بدون حلال با تابش میکروویو گزارش شده است. جداسازی آسان، ارزان قیمت بودن کاتالیزگر، زمان کوتاه واکنش، قابلیت بازیافت کاتالیزگر بدون از دست دادن فعالیت آن و استفاده از شرایط ملایم واکنش از مزایای روش حاضر می‌باشد. روش آزمایشگاهی برای این واکنش به طور چشمگیری ساده بوده و واکنش نیازی به حلالهای سمی و استفاده جو بی‌اثر ندارد.

۵- تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز به خاطر حمایت مالی از این کار پژوهشی که در قالب یک طرح تحقیقاتی به انجام رسیده است صمیمانه تقدیر و تشکر می‌نمایند.

۶- مراجع:

- [1] K. Nagarajan, J. David, R. S. Grewal and T. R. Govindachari, *Ind. J. Experim. Biol.*, **12** (1974) 217.
- [2] C. Francois-Endelmond, T. Carlin, P. Thuery, O. Loreau and F. Taran, *Org. Lett.*, **12** (2010) 40.
- [3] V. J. Merluzzi, K. D. Hargrave, M. Labadia, K. Grozinger, M. Skoog, J. C. Wu, K. Shih, K. C. Eckner, S. Hattox, J. Adams, A. S. Rosenthal, R. Faanes, R. J. Eckner, R. A. Koup and J. L. Sullivan, *Science*, **250** (1990) 1411.
- [4] R. Li, P. S. Farmer, J. Wang, R. J. Boyd, T. S. Cameron, M. A. Quilliam, J. A. Walter and S. E. Howlett, *Can. Drug Des. Discovery*, **12** (1995) 337.

- [5] P. W. Bergman, *J. Org. Biomol. Chem.*, **1** (2003) 367.
- [6] T. Emilio and F. Luigi, *U.S. Patent*, 3,346,565 A, October (1967).
- [7] M. Yar, E. M. McGarrigle and V. K. Aggarwal, *Org. Lett.*, **11** (2009) 257.
- [8] G. A. Olah, and A. Molnár. *Hydrocarbon Chemistry*. New York: Wiley, (1995) 252 .
- [۹] حسن پور، اکبر؛ حسین زاده خانمیری، رحیم؛ قربانپور، خاطره؛ ابوالحسنی، جعفر؛ موسائی اسکویی، یونس؛ دانشگاه سمنان، مجله شیمی کاربردی، شماره سی و سوم، (۱۳۹۳) ص ۵۱.
- [10] (a) M. Misono and T. Okuhara, *Chem. Technol.*, **23** (1993) 23. (b) I. V. Kozhevnikov, *Chem. Rev.*, **98** (1998) 171. (c) T. Okuhara, *Chem. Rev.*, **102** (2002) 3641.
- [11] (a) P. I. Ravikovitch and A. V. Neimark, *Langmuir*, **16** (2000) 2419. (b) K. Schumacher, P. I. Ravikovitch, A. Du Chesne, A. Neimark and K. K. Unger, *Langmuir*, **16** (2000) 4648.
- [12] (a) Y. A. Ibrahim and H. M. Elwahy, *Synthesis*, (1993) 503. (b) Y. A. Ibrahim, H. Behbehani and M. R. Ibrahim, *Tetrahedron Lett.*, **43** (2002) 4207. (c) A. F. Shoukry, N. M. Shuaib, Y. A. Ibrahim and R. N. Malhas, *Talanta* **64** (2004) 949. (d) Sh. Kannan and G. Ferguson, *Inorg. Chem.*, **36** (1997) 1724.
- [13] C. Musikas, *Inorg. Chim. Acta*, **140** (1987) 197.
- [14] V. Tereshko, E. Navarro, J. Puiggali and J. A. Subirana, *Macromolecules*, **26** (1993), 7024.
- [15] (a) S. M. Bowen, E. N. Duesler and R. T. Paine, *Inorg. Chem.*, **21** (1982) 261. (b) L. J. Caudle, E. N. Duesler and R. T. Paine, *Inorg. Chem.*, **24** (1985) 4441. (c) D. J. McCabe, E. N. Duesler and R. T. Paine, *Inorg. Chem.*, **24** (1985) 4626. (d) S. Karthikeyan, R. T. Paine and R. R. Ryan, *Inorg. Chim. Acta*, **144** (1988) 135. (e) P. B. Ruikar and M. S. Nagar, *Polyhedron*, **14** (1995) 3125.
- [16] Y. Zhu, Y. Pan and S. Huang, *Synth. Commun.*, **34** (2004) 3167.
- [17] A. Shaabani, H. Mofakham, A. Maleki and F. Hajishaabanha, *J. Comb. Chem.*, **12** (2010) 630.
- [18] (a) R. Hosseinzadeh Khanmiri, A. Moghimi, A. Shaabani, H. Valizadeh and W. N. Seik, *Mol. Divers.*, **769** (2014) 769. (b) A. Moghimi, R. Hosseinzadeh Khanmiri, I. Omrani and A. Shaabani, *Tetrahedron Lett.*, **54** (2013) 3956. (c) A. Moghimi, R. Hosseinzadeh Khanmiri. A. Shaabani and H. Hamadani, *J. Iran. Chem. Soc.*, **10** (2013) 929.
- [19] G. A. Tsigdinos and C. Hallada. *J. Inorg. Chem.*, **7** (1968) 437.
- [20] K. Schumacher, M. Grun and K. K. Unger, *Micro. Meso. Mat.*, **27** (1999) 201.
- [21] G. Karthikeyana and A. Pandurangana, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **311** (2009) 36.
- [22] (a) A. M. Khenkin, L. Weiner, Y. Wang and R. Neumann, *J. Am. Chem. Soc.*, **123** (2001) 8531 (b) A. Poppl, P. Manikandan, K. Kohler, P. Maas, P. Strauch, R. Bottcher and D. Goldfarb, *J. Am. Chem. Soc.*, **123** (2001) 4577.
- [23] (a) C. H. Chen, G. A. Reynolds, H. R. Luss and J. H. Perlstein, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 3282. (b) X. Huang, C. C. Chen and Q. L. Wu, *Tetrahedron Lett.*, **23** (1982) 75. (c) H. McNab, *Chem. Soc. Rev.*, **7** (1978) 345.
- [24] I. Yavari and A. Habibi, *Synthesis*, (2004) 989.
- [25] A. Shaabani, I. Yavari, M. B. Teimouri, A. Bazgir and H. R. Bijanzadeh, *Tetrahedron*, **57** (2001) 1375.

- [26] (a) P. Lu and Y.G. Wang, *Synlett*, (2010) 165. (b) E. J. Yoo and S. Chang, *Curr. Org. Chem.*, **13** (2009) 1766. (c) M. P. Cassidy, J. Raushel and V. V. Fokin, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45** (2006) 3154. (d) M. Whiting and V. V. Fokin, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45** (2006) 3157. (e) Y. Shang, K. Ju, X. He, J. Hu, S. Yu, M. Zhang, K. Liao, L. Wang and P. Zhang, *J. Org. Chem.*, **75** (2010) 5743. (f) Z. Chen, D. Zheng and J. Wu, *Org. Lett.*, **13** (2011) 848. (g) W. Yao, L. Pan, Y. Zhang, G. Wang, X. Wang and C. Ma, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49** (2010) 9210. (h) S. Li, Y. Luo and J. Wu, *Org. Lett.*, **13** (2011) 3190. (i) S. Li, Y. Luo and J. Wu, *Org. Lett.*, **13** (2011) 4312.