

سنتز کارآمد α ، α' - بیس آریلیدین سیکلو پنتانون و هگزانون ها و چالکون ها با استفاده از کاتالیزگر

مغناطیسی اکسید آهن حاوی گروههای N- متیل ایمیدازولیوم تثبیت شده بر روی نانو سیلیکا

حسن حذرخانی

گروه شیمی، سازمان پژوهش و برنامه ریزی آموزشی

Email: hazarkhani@gmail.com

چکیده

انجام بهینه واکنش های شیمیایی در شرایط مناسب و دوستدار محیط زیست می تواند اثرات زیست محیطی آنها را کاهش دهد. این مهم با استفاده از مواد و کاتالیزگرهای قابل بازیافت حلال ها و مواد زیست تخریب پذیر و هم چنین شرایط آسان تر انجام واکنش ها محقق می شود. در این پژوهش، واکنش تراکم آلدولی متقاطع برای سنتز بیس آریلیدین سیکلو آلکانها و هم چنین چالکون ها در حضور کاتالیزگر مغناطیسی اکسید آهن حاوی گروههای N- متیل ایمیدازولیوم تثبیت شده بر روی نانو سیلیکا معرفی شده است. این واکنش ها در شرایط بدون حلال و دمای نسبتا پایین با سرعت خوبی پیش رفته و فراورده ها را با بازده بالا تولید می کنند. تولید مواد با بازده بالا، جداسازی آسان فراورده ها و هم چنین بازیافت کاتالیزگر و استفاده دوباره از آن از مزایای این واکنش است. این مزایا اهمیت این روش را نسبت به سایر روش های نمایان می کند.

واژگان کلیدی: تراکم آلدولی متقاطع، کاتالیزگر، نانوسیلیکا، کاتالیست نانو مغناطیسی اکسید آهن، مایع یونی

مقدمه

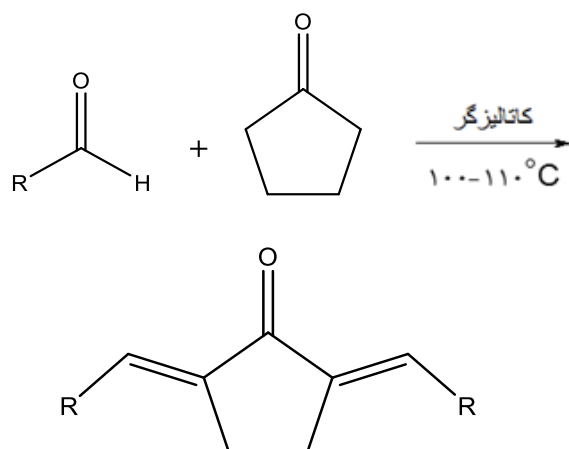
تراکم آلدولی متقاطع یا تراکم کلایزن - اشمیت یکی از واکنش‌های مهم برای تهیه α, α' - بیس آریلیدین و آلکیلیدین سیکلو آلکانون‌ها و چالکون‌هاست. این مواد، به عنوان پیش ماده‌های مناسب برای سنتز مشتقات بی‌پیریمیدین‌های زیست فعال، مواد شیمیایی کشاورزی، دارویی و خوشبو کننده‌ها به کار برده می‌شوند [۱]. α, α' - بیس آریلیدین و آلکیلیدین سیکلو آلکانون‌ها هم چنین به عنوان مواد اولیه مهم در سنتز اسپرو پیرولیدین‌ها به عنوان عوامل ضد میکروب و ضد قارچ، تترا آزا دی اسپرو [۳، ۱، ۱، ۴] تترا دکا-۹،۲- دی ان - ۶- اون‌ها و هتروسیک‌های جدید مورد استفاده قرار می‌گیرند [۲].

چالکون‌ها گروه‌های مهمی از مواد طبیعی هستند که حد واسط‌های مهمی در تهیه فلاونوئیدها و یک سری از ترکیبات هتروسیکل هستند [۳]. این مواد به تازگی در سنتز دی‌هیدروپیریدون‌ها و ترکیبات بی‌سیکلو از طریق واکنش حلقه‌زایی درون مولکولی به کار برده شده‌اند. افزون بر این‌ها، چالکون‌ها اکثراً رفتار ضد سرطانی دارند و خواص ضد التهاب و ضد درد به نمایش می‌گذارند، برای مثال کورکومین (معروف به دی‌فرولویل متان) که رنگدانه جدا شده از زردچوبه است و شامل بخش چالکونی است، گستره وسیعی از خواص بیولوژیکی شامل آنتی‌اکسیدان، ضد التهاب و ضد ویروس اچ‌آی‌وی را نشان می‌دهد [۴]. با این توصیف می‌توان پی برد که چرا یافتن روش‌هایی جدید برای سنتز این مواد مورد توجه شیمی دان‌های آلی است.

α, α' - بیس آریلیدین و آلکیلیدین سیکلو آلکانون‌ها به طور کلاسیک از واکنش تراکم آلدولی متقاطع در حضور اسید پروتون دار [۵]، انواع بازها [۶] و کمپلکس‌های یون‌های فلزی گوناگون [۷] مانند روی، نیکل، منگنز، کبالت و مس تهیه می‌شوند. هر چند این واکنش‌ها بازده کمی دارند و مواد جانبی دیگری تولید می‌کنند. به همین دلیل روش‌های جدیدتری برای سنتز این مواد ارائه شده است که شامل

کاتالیزگرهایی مانند ایتربیم تریفلات، ساماریم یدید، ایندیم کلرید، روتنیم کلرید هستند [۸].

پژوهش بر روی سنتز این مواد هم چنان ادامه دارد و شیمیدان‌ها به دنبال یافتن روش‌هایی هستند که به طریقی خطرات محیط زیستی را کاهش دهند. به طوری که آنها با انجام واکنش‌ها در محیط‌های بدون حلال یا استفاده از کاتالیزگرهای دوستدار محیط زیست به دنبال گسترش شیمی سبز هستند. اخیراً از فلوئوروآپاتیت به عنوان کاتالیزگری موثر و قابل بازیافت برای سنتز بیس آریلیدین و آلکیلیدین سیکلو آلکانون‌ها استفاده شده است [۹]. در این مقاله، روشی موثر و دوستدار محیط زیست برای تراکم آلدولی متقاطع ارائه می‌شود. در این روش از اکسید آهن حاوی گروه‌های -N- متیل ایمیدازولیوم تثبیت شده بر روی نانو سیلیکا به عنوان کاتالیزگر استفاده شده است. از مزایای این روش بازده بالا، فرآورده جانبی کم تر و قابل بازیافت بودن کاتالیزگر است (شکل ۱).

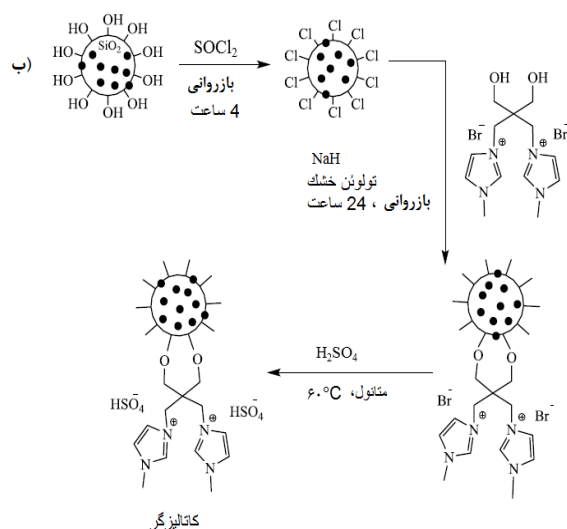
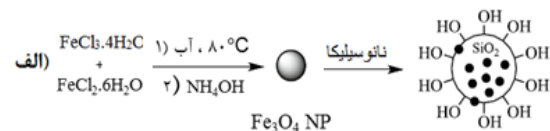


شکل ۱- تراکم متقاطع آلدولی در حضور اکسید آهن حاوی گروه‌های -N- متیل ایمیدازولیوم تثبیت شده بر روی نانو سیلیکا

بحث و گزارش

پژوهشگر در پژوهش‌های پیشین خود، سنتز این مواد را با استفاده سیلیکا کلرید به عنوان ماده اکسیژن دوست و جامد

سپس برای جایگزینی یون برمید با یون هیدروژن سولفات، ۰/۷۴ گرم از کاتالیزگر برم دار در ۳۰ میلی لیتر متانول دیسپرس شد. بعد از آن ۴ میلی مول سولفوریک اسید قطره قطره و به آهستگی به مخلوط اضافه شده و مخلوط حاصل به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۶۰ درجه سلسیوس بازروانی شد. در پایان حلال تحت خلا تبخیر شده و ماده باقیمانده با دی کلرومتان (۳ بار و هر بار با ۱۵ میلی لیتر) شسته شد. با خشک کردن ماده حاصل در آون در دمای ۱۵۰ به مدت ۲ ساعت، کاتالیزگر به شکل پودر قهوه ای به دست آمد. شکل زیر مراحل تهیه کاتالیزگر را نشان می دهد.

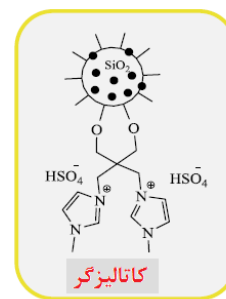


شکل ۲- مراحل تهیه کاتالیزگر اکسید آهن حاوی گروههای N-متیل ایمیدازولیوم تثبیت شده بر روی نانو سیلیکا

سنتز α ، α' - بیس آریلیدین سیکلو پنتانون و هگزانون ها

به منظور دستیابی به شرایط بهینه واکنش، نخست تراکم مقاطع سیکلوهگزانون با بنزالدهید بررسی شد. برای این

غیر فرار و تری کلرو تری آزین به عنوان یک ماده ایمن، ارزان، پایدار و غیر فرار گزارش کرده است [۱۰]. در این مقاله پژوهشگر روشی نو برای سنتز این دسته از مواد در حضور یک نانوکاتالیست را گزارش می کند. کاتالیزگر به کار برده شده، نانو کاتالیستی از اکسید آهن است که بر روی آن یک مایع یونی سوار شده است. این کاتالیزگر قابلیت بازیافت و مصرف دوباره دارد که این ویژگی سبب کاهش مصرف و ورود مواد شیمیایی به محیط زیست می شود.

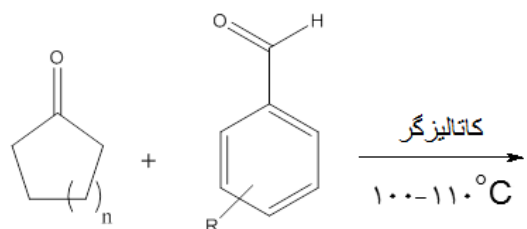


پژوهشگر و همکارانش در پژوهشی دیگر از این کاتالیزگر برای استری شدن فتالیک اسید استفاده کرده اند [۱۱].

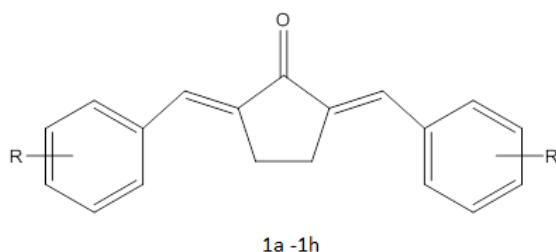
دستور کار تهیه کاتالیز گر

نخست نانو کاتالیست مغناطیسی اکسید آهن حاوی گروههای N-متیل ایمیدازولیوم تثبیت شده بر روی نانو سیلیکا مطابق روش ارائه شده در منابع تهیه شد [۱۱]. سپس مایع یونی دی اسیدی بر روی این کاتالیست تثبیت شد. برای این منظور نمک ۲،۲- بیس ((۳- متیل ایمیدازولیدین-۱-یل) متیل) پروپان - ۳،۱- دی اول برمید (۲ میلی مول، ۰/۸۵ گرم) به نانو سیلیکا کلرید مغناطیسی (۰/۵ گرم) و سدیم هیدرید (۴ میلی مول، ۰/۰۱ گرم) درون یک بالن حاوی ۲۵ میلی لیتر تولوئن خشک افزوده شد. پس از ۲۴ ساعت بازروانی، جامد باقیمانده صاف شده و دو بار با تولوئن خشک شستشو داده شد و به مدت ۵ ساعت در دمای ۸۰ درجه سلسیوس درون آون خلا خشک شد تا کاتالیزگر به دست آید (شکل ۲).

از آنجایی که افزایش درصد مولی کاتالیزگر بر روی زمان واکنش و بازده آن تاثیر قابل توجهی نداشت، واکنش سایر آلدئید های استخلافدار با سیکلوهگزانون و سیکلوپنتانون در شرایط مشابه بررسی و انجام شد (شکل ۳). همان طور که در جدول مشاهده می شود، آلدئیدهای آروماتیک با گروههای کشنده و دهنده با سیکلوهگزانون و سیکلوپنتانون واکنش داده و α, α - بیس آریلیدین سیکلو پنتانون و سیکلوهگزانون های نشان داده شده با بازده های خوب و بالا سنتز شدند (جدول ۱).



$n = 1, 2, R = H, 4\text{-Cl}, 4\text{-MeO}, 2\text{-Cl}, 3\text{-Cl}, 3\text{-NO}_2$,



شکل ۲. واکنش تراکم آلدولی متقاطع در حضور اکسید آهن حاوی گروههای N -متیل ایمیدازولیوم تثبیت شده بر روی نانو سیلیکا

در ادامه واکنش استوفنون و ۴-کلرواستوفنون با بنزالدهیدهای استخلافدار در شرایط ذکر شده بررسی شد. این واکنش ها نیز در حضور ۱۰٪ مولی از کاتالیزگر پیش رفتند و فراورده های مربوطه را با بازده های خوبی تولید کردند (شکل ۴ و جدول ۲).

منظور ۱ میلی مول سیکلوهگزانون با ۲ میلی مول بنزالدهید شسته شده با جوش شیرین و ۱۰ درصد مولی از کاتالیزگر درون یک بالن ۲۵ میلی لیتری ریخته شد. سپس واکنش تا دمای ۱۱۰-۱۰۰ درجه سلسیوس گرما داده شد. پس از ۱/۵ ساعت بررسی با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک نشان داد که واکنش کامل شده است. در پایان کاتالیزگر را با استفاده از یک آهنربا و حلال اتانول از مخلوط واکنش جداسازی کرده و درون اون در دمای ۱۳۰ درجه سلسیوس به مدت ۵ ساعت خشک تحت خلا خشک شد. با تبلور مجدد فراورده در حلال اتانول، ترکیب ۶،۲- بنزیلیدین سیکلوهگزانون با بازده ۹۱ درصد به دست آمد.

جدول ۱- داده های واکنش تراکم آلدولی متقاطع در حضور اکسید آهن حاوی گروههای N -متیل ایمیدازولیوم تثبیت شده بر روی نانو سیلیکا

ردیف	R	n	فراورده	زمان، ساعت	بازده، %	نقطه ذوب ^۱ ، درجه سلسیوس
1	H	1	1a	۲	۹۱	۸۹-۱۸۷
2	3-Cl	1	1b	۱/۵	۹۰	۷۶-۱۷۵
3	4-MeO	1	1c	۲	۹۲	۱۲-۲۱۱
4	H	2	1d	۲	۹۲	۱۸-۱۱۷
5	3-Cl	2	1e	۱/۸	۹۱	۵-۱۰۴
6	4-MeO	2	1f	۲/۱	۹۰	۱۶-۲۱۴
7	2-Cl	2	1g	۱/۹	۹۲	۴-۱۰۲
8	3-NO ₂	2	1h	۱/۶	۹۱	۸۸-۱۸۷

همه فرآورده‌ها با استفاده از نقطه ذوب آنها و هم چنین روشهای طیف‌سنجی IR، $^1\text{H-NMR}$ و $^{13}\text{C-NMR}$ شناسایی شدند. در این مقاله هم چنین بازیافت و استفاده دوباره کاتالیزگر مورد بررسی قرار گرفت. کاتالیزگر با استفاده از یک آهنربای بیرونی از مخلوط واکنش و از طریق صاف کردن جدا شده و با دی کلرو متان شستشو داده شد. مطالعات این پژوهش نشان داد که این کاتالیزگر را می‌توان چندین بار به کار برد بدون آنکه کارایی آن کاهش قابل ملاحظه‌ای پیدا کند.

نتیجه‌گیری

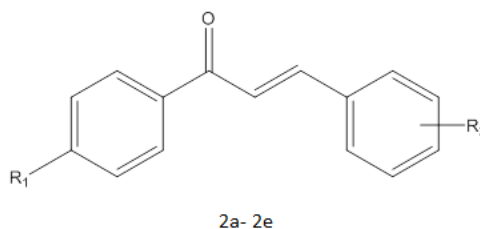
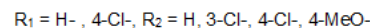
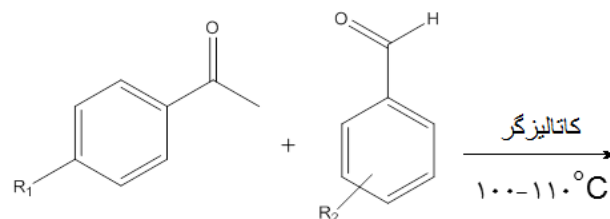
در این پژوهش نشان داده شد که تراکم آلدولی متقاطع می‌تواند در حضور کاتالیزگر مغناطیسی اکسید آهن حاوی گروه‌های -N- متیل ایمیدازولیوم تثبیت شده بر روی نانوسیلیکا با بازده بالا و در غیاب حلال به خوبی پیش برود. هم چنین بازیابی و استفاده دوباره از کاتالیزگر کمک می‌کند تا اثرات زیست محیطی این واکنش تا حدودی کاهش یابد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که این روش، ضمن این که دوستدار محیط زیست است، سنتز بیس آریلیدن سیکلو آلکانها و چالکون‌ها را به طور موثری آسان تر می‌کند.

سپاسگزاری

پژوهشگر از دانشگاه مالک اشتر و از سازمان پژوهش و برنامه ریزی آموزشی به واسطه حمایت آنها در انجام این پژوهش تشکر و قدردانی می‌کند.

منابع

[1] a) .Deli, J.; Lorand, T.; Szabo, D.; Foldesi, A. Potential bioactive pyrimidine derivatives, part 1: 2-Amino-4-aryl-8-arylidene-3,4,5,6,7,8-hexahydroquinazolines. *Pharmazie* **1984**, 39, 539. b) Ogawa, M.; Ishii, Y.; Nakano, T.; Irifune, S. *Jpn. Kohai Tokyo JP 63192446 A2*, 1988. *Chem Abstr.* **1988**, 63, 238034. c) 3. Dimmock, J. R. A.; Padmanilayam, M. P.; Zello, G. A.; Neinaber, K. H.; Allen, T. M.; Santos, C. L.; De



شکل ۴. واکنش استوفنون‌ها با بنزالدهیدهای استخلافدار

جدول ۲- داده‌های واکنش تشکیل چالکون‌ها در حضور اکسید آهن حاوی گروه‌های -N- متیل ایمیدازولیوم تثبیت شده بر روی نانو سیلیکا

ردیف	R_1	R_2	فرآورده	زمان، ساعت	بازده، %	نقطه ذوب ^{۱۲} ، درجه سلسیوس
1	H	H	۲a	۲	۹۱	۸۹-۱۸۷
2	H	4-Cl	۲b	۱/۵	۹۰	۷۶-۱۷۵
3	Cl	H	۲c	۲	۹۲	۱۲-۲۱۱
4	Cl	4-Cl	۲d	۲	۹۲	۱۸-۱۱۷
5	Cl	4-MeO	۲e	۱/۸	۹۱	۵-۱۰۴

- activity of curcumin and related compounds. *Biochem. Pharmacol.* **1976**, 25, 1811.
5. Dhar, D. N. *The Chemistry of Chalcones and Related Compounds*; John Wiley & Sons: New York, **1981**.
6. a) M. Zheng, L. Wang, J. Shao, Q. Zhong, *Synth. Commun.* **1997**, 27, 351-4. b) Huitric, A. C.; Kumler, W. D. The dipole moments, spectra, and structure of some new 2-phenyl-, 2-benzyl-2-(p-halobenzylidene)- and 2,6-bis-(p-halobenzylidene)- cyclohexanones. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 614.
7. Irie, K.; Watanabe, K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 1366–1371.
8. a) Iranpoor, N.; Kazemi, F. RuCl₃ catalyses aldol condensation of aldehydes and ketones. *Tetrahedron* **1998**, 54, 9475. b) Bao, W.; Zhang, Y.; Ying, T. A facile route to synthesize α,α' -bis(substituted-benzylidene) cycloalkanones promoted by SmI₃. *Synth. Commun.* **1996**, 26, 503. c) Wang, L.; Sheng, J.; Tian, H.; Han, J.; Fan, Z.; Qian, C. A convenient synthesis of α,α' -bis(substitutedbenzylidene)cycloalkanones catalyzed by Yb(OTf)₃ under solvent-free conditions. *Synthesis* 2004, 3060. d) Deng, G.; Ren, T. Indium trichloride catalyzes aldol condensations of aldehydes and ketones. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 2995.
9. a) Jioui, I.; Dânoun, K.; Solhy, A.; Jouiad, M.; Zahouily; Essaid, B.; Len, C.; Fihri, A., Modified fluorapatite as highly efficient catalyst for the synthesis of chalcones via Claisen-Schmidt condensation reaction. *Journal of Industrial & Engineering Chemistry.* **2016**, 39, 218. b) Mounir, B. ; Bazi, F.; Mounir, A. , Toufik, H.; Zahouily, M., Sodium-Modified Fluorapatite: A Mild and Efficient Reusable Catalyst for the Synthesis of α,α' -Bis(Substituted Benzylidene) Cycloalkanones under Conventional Heating and Microwave Irradiation. *Green and Sustainable Chemistry.* **2018**, 8, 156.
10. a) Bigdeli, M. A.; Mahdavinia, G. H.; Jafari, S.; Hazarkhani, H. Wet 2,4,6-trichloro[1,3,5]-triazine (TCT) an efficient catalyst for synthesis of α,α' -bis(substituted-benzylidene) cycloalkanones under solvent-free conditions. *Catal. Commun.* **2007**, 8, 2229. b) Hazarkhani, H.; Kumar, P.; Kondiram, K. S. and Gadwal, I. M. Sh. Highly selective claisen–schmidt Clercq, E.; Balzarini, J.; Manavathu, E. K.; Stables, J. P. Cytotoxic analogues of 2,6-bis(arylidene)cyclohexanones. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 169.
- [2] a) Amarasekara, A. S. Nitrosation of b₀-hydroxylamino-a,b-unsaturated oximes: Synthesis of 1,7-dioxa-2,6-diaza-spiro[4,4]nona-2,8-dienering system. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2635. b) Raj, A. A.; Raghunathan, R.; Sridevi Kumari, M. R.; Raman, N. Synthesis, antimicrobial, and antifungal activity of a new class of spiro pyrrolidines. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 407. c) Girgis, A. S.; Ibrahim, Y. A.; Mishriky, N.; Lisgarten, J. N.; Potter, B. S.; Palmer, R. A. Regioselective synthesis approaches toward 1,2,8,9-tetraazadispiro[4.1.4.3]tetradeca-2,9-dien-6-ones. *Tetrahedron.* **2001**, 57, 2015.
3. a) Tomazela, D. M.; Pupo, M. T.; Passador, E. A. P.; Da Silva, M. F. G. F.; Vieira, P. C.; Ferna´ndez, J. B.; Rodrigues, F. E.; Oliva, G.; Pirani, J. R. Pyrano chalcones and a flavone from *Neoraputia magnifica* and their trypanosomacrazi glycosomal glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase-inhibitory activities. *Phytochemistry* **2000**, 55, 643. b) Harbone, J. B.; Mabry, T. J.; Mabry, H. *The Flavonoids*; Academic Press: New York, 1976. c) Drexler, M. T.; Amiridis, M. D. The effect of solvents on the heterogeneous synthesis of flavanone over MgO. *J. Catal.* **2003**, 214, 136.
4. a) Song, D.; Rostami, A.; West, F. G. Domino electrocyclization/azide-capture/Schmidt rearrangement of dienones: One-step synthesis of dihydropyridones from simple building blocks. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12019. e) Mahmoud, B.; West, F. G. Efficient intermolecular 3+2 trapping of the Nazarov intermediate with vinyl sulfides. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5091. f) Wattenberg, L. W.; Coccia, J. B.; Galbraith, A. R. Inhibition of carcinogen-induced pulmonary and mammary carcinogenesis by chalcone administered subsequent to carcinogen exposure. *Cancer Lett.* **1994**, 83, 165. g) Dimmock, J. R.; Elias, D. W.; Beazel, M. A.; Kandepu, N. M. Bioactivities of chalcones. *Curr. Med. Chem.* **1999**, 6, 1125. h) Sharma, O. P. Antioxidant

condensation catalyzed by silica chloride under solvent-free reaction conditions. *Synthetic Communications*. **2010**, 2887–2896.

11. Fareghi-Alamdari, R.; Niri, M. N.; Hazarkhani, H. Zekri, N. Diacidic ionic liquid supported on magnetic-silica nanocomposite: a novel, stable, and reusable catalyst for selective diester production. *Journal of the Iranian Chemical Society* **2018**, 2615–2629.

12. Petrov, O.; Ivanova, Y.; Gerova, M. SOCl₂/EtOH: Catalytic system for synthesis of chalcones. *Catal. Commun.* **2008**, 9, 315.