

سیلیکا فسفوسولفونیک اسید: کاتالیست حالت جامد برای سنتز موثر سه جزئی و تک ظرف ۲، ۴، ۶-تری آریل پیریدین‌ها در شرایط بدون حلال

آرش مرادزادگان^{۱*}، علیرضا کیاست^۲ و هادی عصاره^۳

۱- دانشیار شیمی آلی، گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران، اهواز، ایران

۲- استاد شیمی آلی، گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران، اهواز، ایران

۳- دانشجوی دکتری شیمی آلی، گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران، اهواز، ایران

دریافت: دی ۱۳۹۲، پذیرش: اسفند ۱۳۹۲

چکیده: سنتز سه جزئی تک ظرف موثر ۲، ۴، ۶-تری آریل پیریدین‌ها از واکنش مشتقات بنزآلدهید، کتون‌های آروماتیک و آمونیم‌استات در حضور کاتالیست سیلیکا فسفوسولفونیک اسید، به عنوان اسید جامد ناهمگن سازگار با محیط زیست تحت شرایط بدون حلال بررسی شد. روش حاضر دارای چندین مزیت از جمله روش کار آسان، بازده‌های بالا، آسانی جداسازی و قابلیت استفاده مجدد کاتالیست است.

واژه‌های کلیدی: ۲، ۴، ۶-تری آریل پیریدین‌ها، سیلیکا فسفوسولفونیک اسید، سنتز سه جزئی تک ظرف، شرایط بدون حلال

مقدمه

ویژگی‌های شیمیایی و داروسازی این ترکیبات، روش‌های گوناگونی در سنتزهای پیریدین سه استخلافی انجام گرفته است [۴]. در این میان انجام واکنش تراکم بین آلدیدها و کتون‌های آروماتیک در حضور آمونیم استات و کاتالیست اسیدی به خوبی شناخته شده است [۵ تا ۱۲]. سیلیکا فسفوسولفونیک اسید، اسید جامد سه عاملی موثر است که در سنتزهای متفاوت آلی مورد استفاده قرار گرفته است [۱۳ و ۱۴]. با توجه به اینکه قسمتی از اهداف این گروه پژوهشی بر روی پیشرفت سنتزهای موثر، ساده و جدید برای ترکیبات ناجورحلقه با فعالیت زیستی است [۱۵ و ۱۶]، در این کار پژوهشی کاربرد کاتالیست سیلیکا فسفوسولفونیک اسید با قابلیت استفاده دوباره در واکنش تراکمی سه جزئی تک ظرف مشتقات بنزآلدهید، کتون‌های آروماتیک و آمونیم‌استات در سنتز آلی ۲، ۴، ۶-تری آریل پیریدین‌ها، مورد بررسی قرار می‌گیرد (شکل ۲).

واکنش‌های چندجزئی به فرایندهای تک‌ظرفی گفته می‌شود که در طی آن سه یا چند ماده همزمان با هم ترکیب می‌شوند [۱ و ۲] سنتز ترکیبات ناجورحلقه همواره موضوعی مهم و با توجه بالا بوده است. این مساله مربوط به کاربرد گسترده این ترکیبات در صنایع شیمیایی، داروسازی و کشاورزی است. واکنش‌های بدون حلال به ویژه از دیدگاه شیمی سبز مورد توجه بوده‌اند. هم‌چنین استفاده از کاتالیست‌های اسیدی جامد سازگار با محیط زیست به ویژه استفاده آن‌ها در سنتزهای آلی چندجزئی در شرایط بدون حلال دارای برخی امتیازات از جمله سادگی روش کار، شرایط ملایم واکنش، کاهش مسایل مربوط به خوردگی و آسانی جداسازی است. حلقه پیریدین به ویژه مشتقات سه استخلافی آن به طور گسترده‌ای در علوم زیستی، زیست شیمی، داروسازی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۳]. با توجه به

بخش تجربی

مواد و روش‌ها

ترکیباتی که در آزمایشگاه برای کارهای آزمایشگاهی-پژوهشی مورد استفاده قرار گرفتند، از شرکت‌های مرک، آلدریچ و فلوکا تهیه شدند. حلال‌های مورد استفاده در آزمایشگاه با روش‌های معمول از جمله تقطیر، خالص و خشک شدند. شناسایی نمونه‌ها با استفاده از ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی آن‌ها انجام گرفته است و برای بررسی چگونگی پیشرفت واکنش و زمان اتمام آن از تکنیک کروماتوگرافی لایه نازک استفاده شد. به منظور تهیه داده‌های طیف‌سنجی از دستگاه‌های طیف‌سنج فرسرخ مدل (۴۰۰ تا ۴۰۰۰ cm^{-1}) Bomem و دستگاه رزونانس مغناطیسی هسته مدل AC 400 MHz Bruker استفاده شد. از دستگاه Electrothermal Engineering مدل Cat No IA9200 برای اندازه‌گیری نقطه ذوب ترکیبات استفاده شد. بازده‌های گزارش شده مربوط به فرآورده‌های خالص‌سازی شده است.

تهیه‌ی سیلیکا فسفوسولفونیک اسید

فسفوسولفونیک اسید، به راحتی از واکنش نمک دی‌آمونیم هیدروژن فسفات با کلروسولفونیک اسید به نسبت ۱ به ۳ تحت جو نیتروژن و در حضور حلال دی‌کلرومتان در دمای محیط تهیه شد، (شکل ۱).

۲ گرم دی‌آمونیم هیدروژن فسفات (معادل ۱۵ میلی‌مول) و ۵ میلی‌لیتر دی‌کلرومتان خشک را در یک بالن سه‌دهانه وارد کرده و از یک همزن مغناطیسی برای هم زدن مخلوط واکنش استفاده شد. به سوسپانسیون به دست آمده، قطره قطره مخلوطی از ۳ میلی‌لیتر کلروسولفونیک اسید در ۱۵ میلی‌لیتر دی‌کلرومتان خشک، به

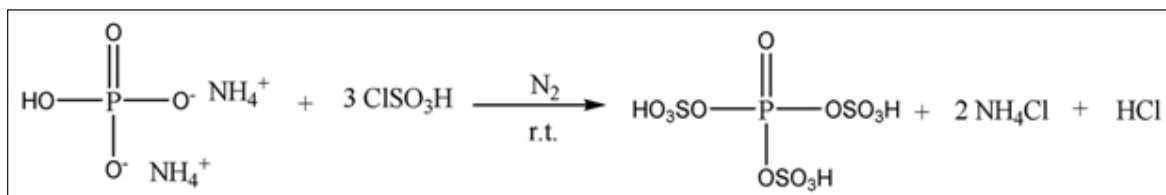
وسیله‌ی یک قیف چکاننده افزوده شد. به منظور سرعت بخشیدن به خروج گاز HCl و آمونیاک تولید شده، هم‌چنین جلوگیری از جذب رطوبت توسط کاتالیست‌های به دست آمده، واکنش تحت جو نیتروژن انجام گرفت. پس از پایان افزودن کلروسولفونیک اسید، مخلوط به مدت یک ساعت هم‌زده شد. سپس اسید جامد به دست آمده با دی‌کلرومتان خشک، شست‌وشو شد و چون حالت ژل‌های داشت به آن ۲ گرم سیلیکاژل افزوده و مخلوط به خوبی به هم زده شد تا پودر یکنواختی ایجاد شود. در نهایت کاتالیست تهیه شده به رنگ قهوه‌ای روشن درون خشکاننده نگهداری شد. اسید جامد به دست آمده به شدت جاذب رطوبت است و در معرض هوا حالت ژل‌های به خود می‌گیرد. این کاتالیست اسیدی دارای سه گروه اسیدی بوده و مطابق شکل ۱ در واکنش تهیه‌ی آن فرآورده‌های جانبی، گاز HCl و NH_4Cl هستند. گاز HCl در جریانی از گاز نیتروژن از محیط واکنش خارج می‌شود و NH_4Cl که به صورت جزیی در دی‌کلرومتان محلول است و با شست‌وشوی کاتالیزگر در مرحله‌ی انتهایی قابل حذف است.

تعیین اسیدیته‌ی سیلیکا فسفوسولفونیک اسید

مخلوطی از ۰/۱ گرم از سیلیکا فسفوسولفونیک اسید و ۱۰ میلی‌لیتر آب مقطر در یک بشر قرار داده شد و با محلول ۰/۱ مولار از سود تازه، تیتراژ شد. حجم سود مصرفی ۱۱ میلی‌لیتر به دست آمد. بنابراین ظرفیت اسیدی سیلیکا فسفوسولفونیک اسید ۱۱ میلی‌مول H^+ بر گرم کاتالیست است.

روش کار عمومی سنتز ۲، ۴، ۶-تری‌آریل پیریدین‌ها

مخلوطی از ۱ میلی‌مول آلدهید (۱)، ۲ میلی‌مول کتون (۲)، ۱/۵



شکل ۱ تهیه‌ی کاتالیزگر سیلیکا فسفوسولفونیک اسید

چشم‌گیر در فعالیت کاتالیستی مورد استفاده قرار گرفت. ما عقیده داریم که روش ارایه شده، روشی مفید نسبت به روش‌های متفاوت گزارش شده قبلی و مکمل است.

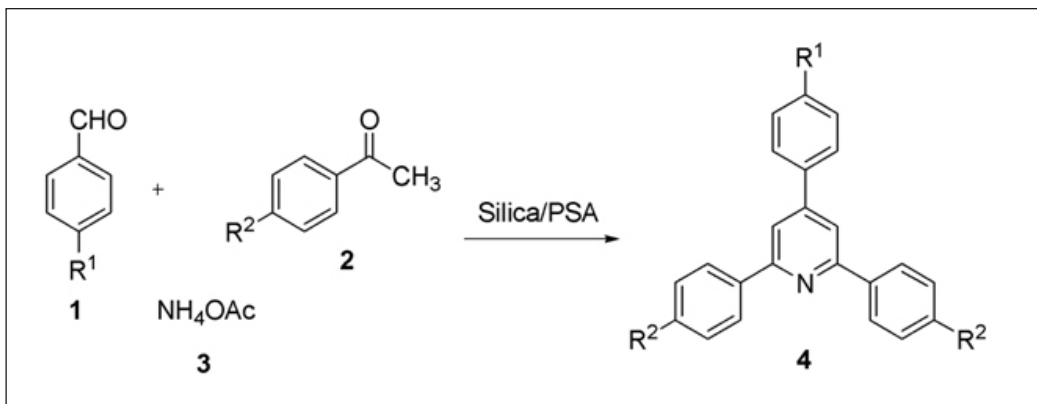
برای بررسی ویژگی‌های کاتالیستی سیلیکا فسفوسولفونیک اسید، تراکم سه جزئی بنزآلدهید، استوفنون و آمونیم‌استات به عنوان واکنش مدل انتخاب شد. در غیاب کاتالیست تحت شرایط بدون حلال هیچ محصولی حتی بعد از ۱۲ ساعت به دست نیامد. این در حالی است که در حضور کاتالیست سیلیکا فسفوسولفونیک اسید، واکنش به تشکیل تری آریل پیریدین منجر شد. بنابراین، نتیجه‌های به دست آمده به ما اجازه داد تا کاتالیست سیلیکا فسفوسولفونیک اسید را به عنوان کاتالیست موثر در واکنش معرفی کنیم. بررسی‌های بیشتر تأثیر عوامل دما و مقادیر متفاوت کاتالیست را در سرعت واکنش تعیین کرد (جدول ۱). نتیجه‌ها به‌طور آشکار نشان داد که در دمای 120°C و در حضور مقدار ۱۰٪ مولی از کاتالیست سیلیکا فسفوسولفونیک اسید، واکنش به سمت تشکیل تری آریل پیریدین در زمان‌های واکنش کوتاه و بازده‌های بالا می‌انجامد. هم‌چنین مشخص شد که افزایش دما منجر به کاهش بازده می‌شود این مساله را می‌توان به احتمال انجام واکنش‌های جانبی نامطلوب مربوط دانست. مطابق با نتیجه‌های ارایه شده در جدول ۱ افزایش مقدار سیلیکا فسفوسولفونیک اسید هیچ اثر محسوسی بر روی زمان و بازده واکنش نشان نداد.

میلی‌مول آمونیم‌استات (۳) در حمام روغن (در دمای 120°C) در حضور کاتالیست سیلیکا فسفوسولفونیک اسید (۱۰٪ مولی) در زمان‌های مناسب هم زده و پیشرفت واکنش با استفاده از TLC (در حضور حلال اتیل استات: هگزان به نسبت ۸:۲) پیگیری شد. بعد از کامل شدن واکنش، ۲۰ میلی‌لیتر از اتانول جوشان به درون مخلوط واکنش افزوده شد. پس از صاف کردن کاتالیست سیلیکا فسفوسولفونیک اسید محلول زیر صافی تغلیظ و اجازه تشکیل بلورهای فراورده داده شد. بلورهای به دست آمده برای ایجاد فراورده خالص (۴) با روش تبلور دوباره از اتانول، خالص‌سازی شد (شکل ۲).

ساختار همه فراورده‌های با روش‌های طیفی تعیین شد و با داده‌های مربوط به نمونه‌های گزارش شده معتبر مقایسه شد [۴].

نتیجه‌ها و بحث

روش غیر سمی و آسان برای سنتز تک ظرف ۲، ۴، ۶-تری آریل پیریدین‌ها از واکنش سه‌جزئی، با استفاده از سیلیکا فسفوسولفونیک اسید به عنوان یک کاتالیست ارزان و در دسترس ارایه شد. واکنش‌ها تحت شرایط گرمایی بدون حلال با زمان‌های واکنش کوتاه انجام گرفتند و فراورده‌های به دست آمده مربوط با بازده عالی تولید شدند. هم‌چنین کاتالیست فاقد فلز به‌طور موفقیت‌آمیزی بازیافت و حداقل برای ۵ مرتبه بدون کاهش



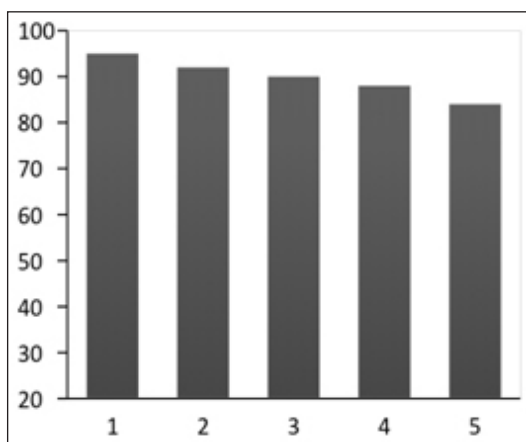
شکل ۲ سنتز سه جزئی تک مرحله‌ای مشتقات ۲، ۴، ۶-تری آریل پیریدین در حضور کاتالیست سیلیکا فسفوسولفونیک اسید تحت شرایط بدون حلال

جدول ۱ تأثیر دما و مقدار کاتالیست بر سنتز ۲، ۴، ۶-تری آریل پیریدین‌ها

ردیف	کاتالیست (mol%)	دما (°C)	زمان	بازده (%)
۱	بدون کاتالیست	rt	۱۲ h	-
۲	بدون کاتالیست	۸۰	۱۲ h	-
۳	بدون کاتالیست	۱۲۰	۱۲ h	Trace
۴	۵	rt	۱۲ h	۲۳
۵	۵	۸۰	۱.۵ h	۴۵
۶	۵	۱۲۰	۲۰ min	۵۹
۷	۸	۱۲۰	۲۰ min	۷۶
۸	۱۰	۱۲۰	۵ min	۹۳
۹	۱۰	۱۳۵	۵ min	۸۴
۱۰	۱۲	۱۲۰	۵ min	۹۲
۱۱	۱۵	۱۲۰	۵ min	۹۳

نیترو و هالیدها (... فرآورده‌های مربوط را با بازده‌های بالا و در زمان‌های کوتاه ایجاد کردند.

از دیگر نکات مهم این روش که باید مورد توجه قرار گیرد، جداسازی آسان و قابلیت استفاده دوباره کاتالیست تا ۵ مرتبه دیگر بدون تغییر قابل توجهی در بازده‌ها و زمان‌های واکنش است (شکل ۳).



شکل ۳ استفاده مجدد کاتالیست سیلیکا فسفوسولفونیک اسید

به طور خلاصه، روش گزارش شده در مقایسه با روش کارهای گزارش شده برای سنتز ۲، ۴، ۶-تری آریل پیریدین‌ها در واکنش تک ظرف، دارای مزیت‌های زمان واکنش کوتاه، بازده بالا، شرایط واکنش بدون حلال و آسانی جداسازی کاتالیست است.

واکنش سه جزیی با سایر مشتقات بنزآلدهید و کتون‌های آروماتیک به منظور توسعه روش مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۲). ذکر نکته مهم است که تعدادی از واکنش‌های تراکمی در شرایط بهینه رفتار غیر قابل انتظاری از طبیعت استخلاف‌ها روی حلقه آروماتیک نشان داده‌اند. همان‌طور که در نتیجه‌های به دست آمده در جدول ۲ نمایش داده شده، در همه حالت‌ها، مشتقات بنزآلدهید و کتون‌های آروماتیک دارای گروه‌های الکترون دهنده (مانند متیل، متوکسی، ...) و یا گروه‌های الکترون کشنده (مانند گروه

جدول ۲ مشتقات ۲، ۴، ۶-تری آریل پیریدین‌ها با استفاده از کاتالیست سیلیکا فسفوسولفونیک اسید

ردیف	R ¹	R ²	فرآورده	زمان (min)	بازده (%)	(مشاهده شده) mp (°C)	(گزارش شده) mp (°C)
۱	H	H	۴a	۵	۹۳	۱۳۲-۱۳۴	۱۳۴-۱۳۵
۲	NO ₂	H	۴b	۱۵	۸۹	۱۹۳-۱۹۵	۱۹۲-۱۹۳
۳	CH ₃	H	۴c	۱۰	۹۴	۱۲۵-۱۲۷	۱۲۷-۱۲۸
۴	N(CH ₃) ₂	H	۴d	۱۵	۸۸	۱۳۴-۱۳۶	۱۳۸-۱۴۰
۵	Cl	H	۴e	۱۰	۹۵	۱۲۴-۱۲۶	۱۲۲-۱۲۴
۶	OCH ₃	H	۴f	۱۰	۹۰	۹۸-۱۰۰	۱۰۰-۱۰۱
۷	Br	H	۴g	۱۰	۹۱	۱۶۴-۱۶۶	۱۶۶-۱۶۷
۸	H	OCH ₃	۴h	۱۵	۹۳	۱۳۲-۱۳۴	-

- [1] Zhu, J.; Bienayme, H.; Multicomponent Reactions (Eds.) WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim; 2005.
- [2] Domling, A.; Ugi, I.; *Angew. Chem. Int. Ed.* 39, 3168-3210, 2000.
- [3] (a) Bringmann, G.; Reichert, Y.; Kane, V.V. *Tetrahedron*, 60, 3539-3574, 2004. (b) Enyedy, I.J.; Sakamuri, S.; Zaman, W.A.; Johnson, K.M.; Wang, S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, 513-517, 2003. (c) Thapa, P.; Karki, R.; Yun, M.; Kadayat, T.M.; Lee, E.; Kwon, H.B.; Na, Y.; Cho, W.J.; Kim, N.D.; Jeong, B.S.; Kwon, Y.; Lee, E.S.; *Eur. J. Med. Chem.*, 52, 123-136, 2012. (d) Kelland, L.R.; *Eur. J. Cancer*, 41, 971-979, 2005.
- [4] (a) Shinde, P.V.; Labade, V.B.; Gujar, J.B.; Shingate, B.B.; Shingare, M.S.; *Tetrahedron Lett.*, 53, 1523-1527, 2012. (b) Montazeri, N.; Mahjoob, S.; *Chin. Chem. Lett.*, 23, 419-422, 2012. (c) Safari, J.; Zarnegar, Z.; BorjianBorujeni, M.; *Chemical Papers*, 67, 688-695, 2013. (d) Penta, S.; Vedula, R.R.; *J. Heterocycl. Chem.*, 50, 859-862, 2013.
- [5] Maleki, B.; Azarifar, D.; Veisi, H.; Hojati, S.F.; Salehabadi, H.; Yami R.N.; *Chin. Chem. Lett.*, 21, 1346-1349, 2010.
- [6] Nagarapu, L.; Rakesh Peddiraju, A.; Apuri, S.; *Catal. Commun.*, 8, 1973-1976, 2007.
- [7] (a) Smith, C.B.; Raston, C.L.; Sobolev, A.N.; *Green Chem.*, 7, 650-654, 2005. (b) Smith, N.M.; Raston, C.L.; Smith, C.B.; Sobolev, A.N.; *Green Chem.*, 9, 1185-1190, 2007.
- [8] Winter, A.; van den Berg, A.M.J.; Hoogenboom, R.; Kickelbick, G.; Schubert, U.S.; *Synthesis*, 2873-2878, 2006.
- [9] Adib, M.; Tahermansouri, H.; Koloogani, S.A.; Mohammadi, B.; Bijanzadeh, H.R.; *Tetrahedron Lett.*, 47, 5957-5960, 2006.
- [10] Heravi, M.M.; Bakhtiari, K.; Daroogheha, Z.; Bamoharram, F.F.; *Catal. Commun.*, 8, 1991-1994, 2007.
- [11] Montazeri, N.; Ayoubi, S.F.; Pourshamsian, K.; Bashtini, F.; *Oriental J. Chem.*, 28, 303-307, 2012.
- [12] Davoodnia, A.; Bakavoli, M.; Moloudi, R.; Tavakoli-Hoseini, N.; Khashi, M.; *Monatsh. Chem.*, 141, 867-870, 2010.
- [13] Kiasat, A.; Mouradzegun, A.; Saghanezhad, J.; *J. Serb. Chem. Soc.* 77, 1-14, 2012.
- [14] Kiasat, A.; Mouradzegun, A.; Saghanezhad, J.; *J. Serb. Chem. Soc.* 78, 1-14, 2013.
- [15] (a) Mouradzegun, A.; Pirelahi, H.; Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem., 157, 193-199, 2000. (b) Mouradzegun, A.; Dianat, Sh.; *J. Heterocycl. Chem.*, 46, 778-781, 2009. (c) Mouradzegun, A.; GhasemHezave, F.; Karimnia, M.; Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem., 185, 84-87, 2010. (d) Mouradzegun, A.; Abadast, F.; *Tetrahedron Lett.*, 54, 2641-2644, 2013. (e) Mouradzegun, A.; Abadast, F.; *Monatsh. Chem.*, 144, 375-379, 2013. (f) Mouradzegun, A.; Abadast, F.; *Synlett*, 25, 448-452, 2014.
- [16] (a) Mouradzegun, A.; Kiasat, A.R.; KazemianFard, P.; *Catal. Commun.*, 29, 1-5, 2012. (b) Mouradzegun, A.; Abadast, F.; *Monatsh. Chem.*, 145, 1663-1667, 2014. (c) Mouradzegun, A.; Abadast, F.; *Synth. Commun.*, 44, 640-647, 2014. (d) Mouradzegun, A.; Elahi, S.; Abadast, F.; *Catal. Lett.*, 144, 1636-1641, 2014. (e) Mouradzegun, A.; Elahi, S.; Abadast, F.; *RSC Adv.*, 4, 31239-31248, 2014. (f) Kiasat, A.R.; Mouradzegun, A.; Elahi, S.; Fallah-Mehrjardi, M.; *Chin. Chem. Lett.*, 21, 146-150, 2010.

Silica phospho sulfonic acid: A solid acid catalyst for efficient one-pot three-component synthesis of 2,4,6-triarylpyridines under solvent-free condition

A. Mouradzadegan^{1,*}, A.R. Kiasat² and H. Asareh³

1. Associate Prof. of Organic Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Science, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran
2. Prof. of Organic Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Science, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran
3. PhD Student in Organic Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Science, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran

Received: January 2015, Accepted: February 2015

Abstract: one-pot three-component condensation reaction of aromatic aldehydes, acetophenones, and NH_4OAc has been achieved in the presence of catalytic amount of silica phospho sulfonic acid as a novel environmentally safe heterogeneous solid acid under solvent-free conditions. The present protocol offers several advantages including simple work-up procedure, high yields, and ease of catalyst isolation with suitable recyclability.

Keywords: 2,4,6-triarylpyridines, Silica phosphosulfonic acid, One-pot three-component synthesis, Solvent-free