

## بررسی ویژگی کاتالیستی L-پیرولیدین-۲-کربوکسیلیک اسید-۴-هیدروژن سولفات تثبیت شده بر روی سیلیکاژل در سنتز ایمیدازول‌های ۳ و ۴ استخلافی بدون حضور حلال

مریم حجامی<sup>۱\*</sup>، آرش قربانی چقامارانی<sup>۲</sup> و زهرا خانی<sup>۳</sup>

۱- استادیار شیمی آلی، گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران

۲- دانشیار شیمی آلی، گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران

۳- کارشناس ارشد شیمی آلی، دانشکده علوم، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران

دریافت: تیر ۱۳۹۴، بازنگری: شهریور ۱۳۹۴، پذیرش: شهریور ۱۳۹۴

**چکیده:** در این پژوهش قابلیت کاتالیستی L-پیرولیدین-۲-کربوکسیلیک اسید-۴-هیدروژن سولفات تثبیت شده بر روی سیلیکاژل در شرایط بدون حلال برای تهیه ایمیدازول‌های ۲،۴،۵-سه استخلافی از طریق واکنش تراکمی حلقوی شدن سه جزیی بنزیل، انواع متفاوتی از آلدئیدها و استات آمونیم بررسی شده است. افزون بر آن، از این کاتالیست برای سنتز چهار جزیی ایمیدازول‌های ۱،۲،۴،۵-چهار استخلافی به صورت تک ظرفی نیز استفاده شده است. نتیجه‌های به دست آمده نشان دادند که این واکنش‌های سنتزی بسیار ساده بوده و با بازده‌های خوب مشتقات ایمیدازول را تولید می‌کنند. از مزایای کلیدی این روش، حذف حلال‌های آلی، استفاده از کاتالیست غیرفلزی و بی‌خطر برای محیط‌زیست و خالص‌سازی فرآورده‌ها با روشی غیر از کروماتوگرافی است.

**واژه‌های کلیدی:** واکنش چندجزیی، ایمیدازول‌های چند استخلافی، L-پیرولیدین-۲-کربوکسیلیک اسید-۴-هیدروژن سولفات، واکنش تک ظرفی، واکنش سبز

### مقدمه

می‌شوند که نقش مهمی در داروسازی و فعالیت‌های زیستی دارند. ایمیدازول‌های استخلاف شده هم‌چنین نقش مهمی در سنتز داروهای درمانی به‌عنوان واسطه ایفا می‌کنند و داروهایی مانند امپرازول، آلوسترونو لوزارتان از جمله داروهایی هستند که در سنتز آن‌ها از ایمیدازول‌ها استفاده شده است. هم‌چنین این ترکیبات به‌عنوان قارچ‌کش، ضد انعقاد، ضد اشتعال، ضد حساسیت، ضد باکتری و ضد سرطان کاربرد دارند [۳ تا ۵]. روش‌های گوناگونی برای سنتز ایمیدازول‌های سه استخلافی گزارش شده است اما

واکنش‌های چندجزیی یک ابزار بسیار نیرومند در سنتز شیمی آلی هستند، زیرا سنتز مولکول‌های پیچیده آلی از واکنشگرهای ساده و در دسترس می‌تواند با یک روش سریع، ساده و بدون جداسازی حد واسطه‌ها انجام بگیرد [۱]. در واکنش‌های چندجزیی بیش از دو جزء شرکت می‌کنند و در نهایت محصولی تولید می‌شود که قسمت عمده‌ی اتم‌های تشکیل‌دهنده‌ی واکنشگرهای در آن وجود دارد [۲]. ایمیدازول‌ها جز هتروسیکل‌های آروماتیک محسوب

## بخش تجربی

### دستگاه‌ها

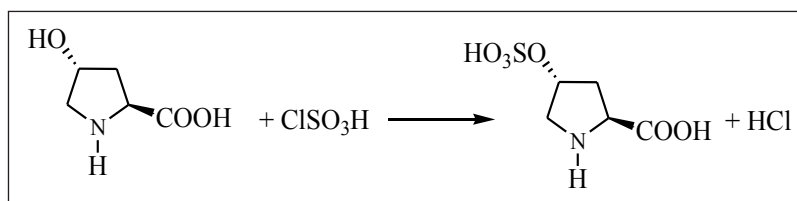
طیف‌های  $^1\text{H-NMR}$ ،  $^{13}\text{C-NMR}$  با دستگاه BRUKER NMR-Spectrometer FX 400Q و هم‌چنین طیف‌های IR با دستگاه BOMEN Infra Red Spectrophotometer ST-IR گرفته شده‌اند. در تمام گزارش‌های مربوط به طیف‌های  $^1\text{H-NMR}$  منظور از s (یکتایی)، d (دوتایی)، t (سه‌تایی)، q (چهارتایی)، m (چندتایی) و br (پهن) است. تمام نقطه ذوب‌هایی که اندازه‌گیری شده‌اند به صورت تصحیح‌نشده بوده و برحسب درجه سانتی‌گراد هستند. نقطه ذوب‌ها در لوله‌های موئین سرباز با استفاده از دستگاه اندازه‌گیری نقطه ذوب ۹۱۰۰ تعیین شده‌اند. حلال‌ها و مواد شیمیایی و ورقه‌های (TLC) مورد استفاده در این کار از شرکت‌های مرک و آلد ریچ خریداری شده‌اند.

### روش‌ها

تهیه معرف L-پیرولیدین-۲-کربوکسیلیک / اسید-۴-هیدروژن سولفات تثبیت‌شده بروی سیلیکاژل

به یک بالن دو دهانه ۱۰۰ میلی‌لیتری مجهز به یک قیف چکاننده با فشار ثابت که حاوی کلروسولفونیک اسید (۲٫۵۳ میلی‌لیتر) و یک لوله برای خروج گاز بود، L-هیدروکسی پرولین (۱۳٫۳۸ میلی‌مول، ۵ گرم) افزوده شد، کلرو سولفونیک اسید به مدت ۳۰ دقیقه به صورت قطره‌قطره و در دمای اتاق به آن افزوده شد. مخلوط واکنش به مدت ۳۰ دقیقه هم زدن شد و برای ۵ ساعت در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. ترکیب به دست آمده چسبنده بود، از این‌رو، به آن سیلیکاژل (۸٫۰۵ گرم) افزوده و به مدت ۳۰ دقیقه هم‌زده شد. در نهایت جامد سفیدرنگی که به دست می‌آید

به‌طور کلی واکنش شامل تراکم سه جزئی ۱ و ۲ دی کتون،  $\alpha$  هیدروکسی کتون، و یا یک  $\alpha$  کتو مونو اکسیم با یک آلدهید و استات آمونیم است. سنتز کلی ایمیدازول‌های ۴ استخلافی شامل تراکم چهار جزئی یک و دو دی کتون،  $\alpha$  هیدروکسی کتون، و یا یک  $\alpha$  کتو مونو اکسیم با یک آلدهید و استات آمونیم و آمین نوع اول است [۶]. روش‌های متنوع و زیادی برای سنتز ایمیدازول‌های سه و چهار استخلافی تاکنون گزارش شده است [۷ تا ۱۲]، اما برخی از آن‌ها دارای معایبی مانند طولانی بودن زمان انجام واکنش، بازده پایین فرآورده‌ها، جداسازی و خالص‌سازی دشوار فرآورده‌ها و استفاده از کاتالیست‌های سمی و یا گران‌قیمت است [۱۳]. شایان ذکر است که سنتز در شرایط بدون حلال و به کارگیری کاتالیست دوست دار محیط‌زیست (سبز) و عاری از فلز، از پر اهمیت‌ترین اهداف شیمی سبز است. به کارگیری واکنشگر ارزان و در دسترس، عدم تشکیل فرآورده‌های جانبی، استفاده از مقادیر بسیار کم مواد، جداسازی آسان کاتالیست، شرایط آسان و قابل فراهم واکنش در محیط بدون حلال که هم از لحاظ اقتصادی و زیست‌محیطی حائز اهمیت است، از اهدافی هستند که در این کار دنبال شده‌اند. از این‌رو در این کار بررسی قابلیت کاتالیستی L-پیرولیدین-۲-کربوکسیلیک اسید-۴-هیدروژن سولفات تثبیت‌شده بر سیلیکاژل در سنتز چندجزئی و تک ظرفی ۲ و ۴ و ۵-تری ایمیدازول‌های سه استخلافی از تراکم بنزیل، آلدهید آروماتیک و آمونیم استات، در شرایط بدون حلال و در دمای ۱۳۰ درجه سانتی‌گراد ارایه شده است. هم‌چنین به سنتز ایمیدازول‌های ۴ استخلافی از تراکم بنزیل، آلدهید آروماتیک، استات آمونیم و آمین نوع اول در حضور کاتالیست یادشده در شرایط بدون حلال و در دمای ۱۳۰ درجه سانتی‌گراد پرداخته شده است.



شکل ۱ سنتز L-پیرولیدین-۲-کربوکسیلیک اسید-۴-هیدروژن سولفات

استخلافی موردنظر با نقطه ذوب مشخص به دست آمد. نتیجه‌های به‌دست آمده در جدول (۲) آورده شده است. واکنش کلی مربوط به ایمیدازول‌های استخلافی در شکل ۲ ارایه شده است.

L-پیرولیدین-۲-کربوکسیلیک اسید-۴-هیدروژن سولفات تثبیت شده بر سیلیکاژل است [۱۴]. واکنش مربوط به تهیه این ترکیب در شکل ۱ ارایه شده است.

#### روش سنتز ایمیدازول‌های ۴ استخلافی

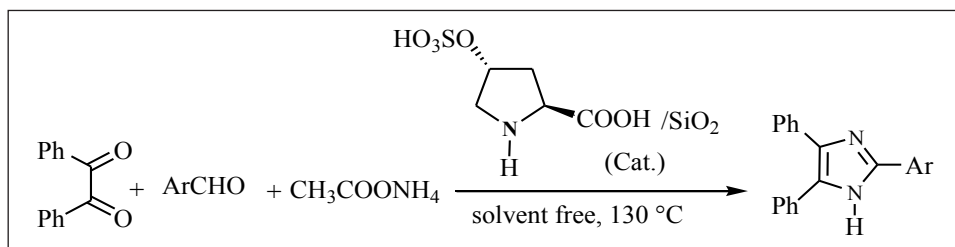
برای تهیه ایمیدازول‌های ۴ استخلافی همانند روش قبلی انجام شد با این تفاوت که به مخلوط اولیه آمین مربوط نیز افزوده شد و سپس بقیه مراحل به اجرا درآمد. واکنش کلی سنتز این ترکیب در شکل ۳ آورده شده است.

#### روش کلی سنتز ۵،۴،۲-سه استخلاف-۱-H/ایمیدازول‌ها

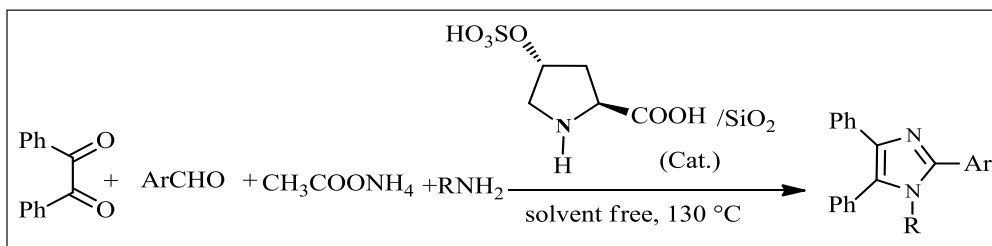
به مخلوطی از بنزیل (۱ میلی مول)، ال‌دهید مربوط (۱ میلی مول) و آمونیم اسات (۲،۵ میلی مول) و به دنبال آن L-پیرولیدین-۲-کربوکسیلیک اسید-۴-هیدروژن سولفات تثبیت‌شده بر روی سیلیکاژل (۰،۳ میلی مول) افزوده شد. مخلوط واکنش در دمای ۱۳۰ درجه سانتی‌گراد تا اتمام واکنش با همزن مغناطیسی هم زده شد. پیشرفت واکنش با TLC و با استفاده از حلال نرمال هگزان و استون به نسبت ۸۰ به ۲۰ (به‌عنوان حلال TLC) دنبال شد. پس از پایان واکنش، مخلوط در دمای اتاق سرد و به آن اتانول داغ افزوده شد. سپس با استفاده از کاغذ صافی کاتالیست از مخلوط واکنش جدا شد. پس از خروج حلال اتانول رسوب به‌دست‌آمده با مخلوطی از آب و اتانول سرد شست‌وشو داده شد. رسوب جامد به مدت ۲۴ ساعت در آن در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد خشک شد و سپس در اتانول داغ نو بلوره شد. به این ترکیب، ایمیدازول سه

### نتیجه‌ها و بحث

بررسی برخی از طیف‌های ایمیدازول‌های سه و چهار استخلافی به‌طور کلی در طیف <sup>1</sup>HNMR ایمیدازول‌های سه استخلافی پیک هیدروژن متصل به N به‌صورت پهن در بالاتر از ۱۲ ppm ظاهر می‌شود. برای تأیید این مطلب از روش تبادل دوتریم استفاده شده است. حذف پیک‌های این نواحی پس از افزایش D<sub>2</sub>O به دلیل تبادل هیدروژن، به‌خوبی این مطلب را تأیید می‌کند. همچنین هیدروژن‌های آروماتیک در گستره ۶،۵ تا ۸ ppm پیک‌هایی را نشان



شکل ۲ واکنش کلی سنتز ایمیدازول‌های سه استخلافی



شکل ۳ واکنش کلی سنتز ایمیدازول‌های چهار استخلافی

133.0, 133.5, 136.8, 138.5, 147.3, 156.9 (ppm).

اطلاعات طیفی ۲-(۳-نیتروفنیل)۴،۵-دی فنیل-۱-H-ایمیدازول:

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO) = 2.34 (s, 3H), 7.00 (d, 2H, J = 8.4Hz), 7.13-7.20 (m, 4H), 7.24 (t, 6H), 7.45 (t, 1H), 7.65 (d, 1H, J = 7.6Hz), 8.13 (d, 1H, J = 8Hz), 8.26(s, 1H) (ppm).; <sup>13</sup>CNMR (10MHz, DMSO) = δC: 21.2, 122.8, 123.4, 128.9, 127.3, 127.9, 128.3, 128.5, 129.1, 130.0, 130.2, 131.0, 132.0, 132, 133.7, 133.8, 134.4, 138.6, 139.2, 144.2, 148.0 (ppm).

همان گونه که پیش از این اشاره شد، برای سنتز ایمیدازول‌های سه و چهار استخلافی از کاتالیست L-پیرولیدین-۲-کربوکسیلیک اسید-۴-هیدروژن سولفات در شرایط بدون حلال و دمای ۱۳۰ درجه سانتی‌گراد، استفاده شد. این ترکیبات به دلیل ویژگی‌ها و کاربردهای فراوانی که دارند، به‌ویژه ویژگی‌های دارویی، امروزه بسیار مورد توجه هستند.

نخست برای بهینه کردن مقدار کاتالیست، برای سنتز ایمیدازول‌های سه استخلافی، واکنش پارامیتیل بنزآلدئید، استات آمونیم و بنزیل در حضور مقدارهای متفاوتی از کاتالیست در شرایط دمایی ۱۳۰ درجه سانتی‌گراد مورد بررسی قرار گرفت. بهترین نتیجه برای مقدار ۰٫۳ میلی مول از کاتالیست بود. با این مقدار کاتالیست در طی ۶ ساعت، بازده ۹۷٪ به‌دست‌آمد (جدول ۱). با به کار بردن مقدار بیشتری از کاتالیست بازده واکنش بهبود پیدا نکرد. بنابراین، در این واکنش‌ها از ۰٫۳ میلی مول از کاتالیست به‌عنوان مقدار بهینه استفاده شد، برای سنتز ایمیدازول‌های چهار استخلافی، واکنش پارامیتیل بنزآلدئید، استات آمونیم، بنزیل و پاراتولیدین در حضور مقادیر متفاوت از کاتالیست در شرایط دمایی ۱۳۰ درجه سانتی‌گراد و در مدت زمان‌های گوناگون در شرایط بدون حلال مورد بررسی قرار گرفت، نتیجه‌ها در جدول ۱ آورده شده است.

پس از بهینه کردن سایر شرایط واکنش، انواع متفاوتی از

می‌دهند. در مورد ایمیدازول‌های ۴ استخلافی پروتون‌های مربوط به پاراتولید و یا بنزیل در ناحیه آلفاتیک و در گستره ۳ تا ۲ ppm ظاهر می‌شوند و هیدروژن‌های آروماتیک نیز در گستره ۶٫۵ تا ۸ ppm خود را نشان می‌دهند. در طیف <sup>13</sup>CNMR ایمیدازول‌های ۳ و ۴ استخلافی کربن‌های ناحیه آروماتیک بین ۱۱۵ تا ۱۶۰ ppm ظاهر می‌شوند و هم‌چنین در طیف <sup>13</sup>CNMR ایمیدازول‌های ۴ استخلافی کربن آلفاتیک در پاراتولید و بنزیل در ناحیه حدود ۲۰ تا ۳۰ ppm نشان داده شده است. در زیر به بررسی طیف‌های پروتون و کربن برخی از این ایمیدازول‌ها پرداخته شده است.

اطلاعات طیفی ۲-(پارا هیدروکسی فنیل)۴،۵-دی فنیل-۱-H-ایمیدازول:

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO): 6.81 (s, 1H), 7.21-7.57 (m, 13H), 9.6 (s, 1H), 12.63 (s, 1H) (ppm).; <sup>1</sup>HNMR + D<sub>2</sub>O (400 MHz, DMSO): 6.80- 6.82 (s, 1H), 7.25-7.50 (m, 13H) (ppm).

اطلاعات طیفی ۲-(۳-هیدروکسی فنیل)۴،۵-دی فنیل-۱-H-ایمیدازول:

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO): 6.86 (d, 2H, J = 8.8Hz), 7.30-7.55 (m, 10H), 7.90 (d, 2H, J = 8.4Hz), 9.70 (s, 1H), 12.40 (s, 1H).; <sup>1</sup>HNMR + D<sub>2</sub>O (400 MHz, DMSO): 6.86 (d, 2H, J = 8.4Hz), 7.24-7.43 (m, 10H), 7.86 (D, 2H, J = 8.4Hz).

اطلاعات طیفی ۲-(۳-هیدروکسی فنیل)۴،۵-دی فنیل-۱-پارا تولیل-۱-H-ایمیدازول:

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO) = 2.32 (s, 3H), 6.53 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.94 (m, 3H), 7.13-7.15 (m, 4H), 7.23 (m, 6H), 7.27 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 8.01(s, 1H) (ppm); <sup>13</sup>CNMR (100MHz, DMSO): 21.2, 116.8, 117.2, 120.4, 127.0, 128.0, 128.2, 128.4, 129.0, 129.8, 130.8, 131.1,

جدول ۱ شرایط و نتیجه به دست آمده از سنتز ایمیدازول‌های سه و چهار استخلافی در حضور مقدارهای متفاوت کاتالیست و دمای ۱۳۰ درجه سانتی‌گراد

جدول ۱ شرایط و نتیجه به دست آمده از سنتز ایمیدازول‌های سه و چهار استخلافی در حضور مقدارهای متفاوت کاتالیست و دمای ۱۳۰ درجه سانتی‌گراد

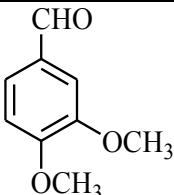
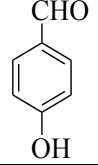
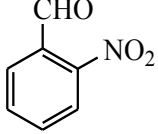
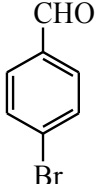
| ردیف | کاتالیزگر/<br>(میلی مول) | بازده (%) <sup>b</sup>          |                                 |
|------|--------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|      |                          | چهار<br>استخلافی/سه<br>استخلافی | چهار<br>استخلافی/سه<br>استخلافی |
| ۱    | ۰٫۲                      | ۹۱٫۵۱                           | ۶/۹                             |
| ۲    | ۰٫۳                      | ۹۷٫۸۷                           | ۴/۹                             |
| ۳    | ۰٫۴                      | ۸۲٫۸۸                           | ۵/۹                             |

<sup>b</sup> بازده جداسازی شده.

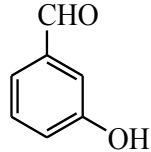
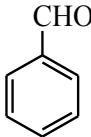
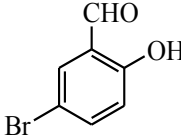
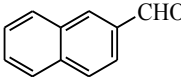
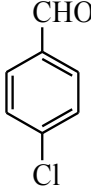
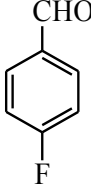
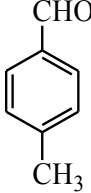
نسبت مولی واکنشگرها پارا متیل بنزالدهید/پاراتولیدین/بنزیل/آمونوم استات: (۱ میلی مول: ۱ میلی مول: ۱ میلی مول: ۲٫۵ میلی مول)،

آلدهیدهای آروماتیک با بنزیل و آمونیم استات مورد بررسی قرار گرفت که در جدول ۲ مربوط به آزمایش‌ها از جمله زمان، بازده فراورده‌ها و نقاط ذوب آن‌ها خلاصه شده است. در سازوکار پیشنهادی که در شکل ۴ مشاهده می‌شود، ابتدا پروتون‌دار شدن اکسیژن گروه کربونیل الدهید به وسیله کاتالیست رخ می‌دهد (افزایش الکتروفیلی) و به این صورت کربن گروه کربونیل آلدهیدی به شدت قطبی شده و آماده حمله نوکلئوفیلی آمونیاک به دست آمده از استات آمونیم می‌شود. در ادامه تراکم حد واسط [I] با بنزیل و حذف مولکول آب باعث تولید فراورده می‌شود.

جدول ۲ سنتز ۲ و ۳ و ۵ تری ایمیدازول استخلاف شده در حضور مقادیر کاتالیستی از I-پیرولیدین-۲-کربوکسیلیک اسید-۴-هیدروژن سولفات تثبیت شده بروی سیلیکاژل در شرایط بدون حلال و دمای ۱۳۰ درجه سانتی‌گراد

| ردیف | آلدهید  | نقطه ذوب گزارش شده (°C) | نقطه ذوب گرفته شده (°C) | زمان (h) | بازده (%) | محصول | مرجع |
|------|---|-------------------------|-------------------------|----------|-----------|-------|------|
| ۱    |  | ۲۱۳-۲۱۶                 | ۲۱۰-۲۱۲                 | ۷٫۵      | ۶۰        | A     | [۱۵] |
| ۲    |  | ۲۳۲-۲۳۳                 | ۲۶۱-۲۶۲                 | ۵        | ۸۵        | B     | [۱۶] |
| ۳    |  | ۲۳۰-۲۳۱                 | ۱۹۳-۱۹۵                 | ۶٫۵      | ۷۸        | C     | [۱۶] |
| ۴    |  | ۲۴۳-۲۴۵                 | ۲۵۰-۲۵۹                 | ۷٫۵      | ۹۰        | D     | [۱۷] |

ادامه جدول ۲

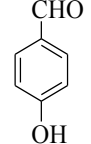
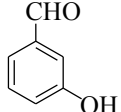
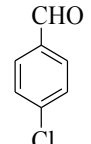
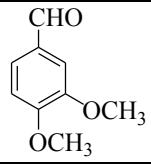
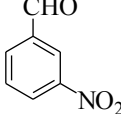
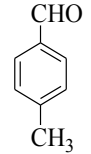
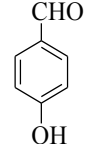
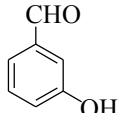
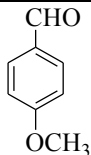
|      |   |    |     |         |         |   |    |
|------|---|----|-----|---------|---------|---|----|
| [۱۶] | E | ۸۰ | ۶   | ۲۵۸-۲۶۱ | ۲۵۶-۲۶۰ |    | ۵  |
| [۱۵] | F | ۸۷ | ۶   | ۲۶۶-۲۶۷ | ۲۶۴-۲۶۶ |    | ۶  |
| [۱۶] | G | ۹۴ | ۹   | ۱۵۵-۱۵۸ | ۱۸۶-۱۸۷ |    | ۷  |
| [۱۵] | H | ۵۶ | ۷,۵ | ۲۵۶-۲۵۹ | ۲۷۳-۲۷۶ |    | ۸  |
| [۱۵] | I | ۸۵ | ۷,۵ | ۲۵۲-۲۵۴ | ۲۶۰-۲۶۱ |   | ۹  |
| [۱۸] | K | ۸۸ | ۷,۵ | ۲۴۳-۲۴۴ | ۲۳۸     |  | ۱۰ |
| [۱۵] | L | ۷۰ | ۴   | ۲۲۳-۲۲۵ | ۲۳۰-۲۳۲ |  | ۱۱ |

ساعت هیچ پیشرفتی در روند واکنش مشاهده نشد و به این ترتیب اهمیت حضور کاتالیست مشخص شد.

بررسی سازوکار سنتز ایمیدازول‌های چهار استخلافی همان‌گونه که در شکل ۵ مشاهده می‌شود ابتدا پروتون‌دار شدن اکسیژن گروه کربونیل به وسیله‌ی کاتالیست رخ می‌دهد،

بررسی نقش کاتالیستی در سنتز ایمیدازول‌های چهار استخلافی برای بررسی نقش کاتالیستی L-پیرولیدین-۲-کربوکسیلیک اسید-۴-هیدروژن سولفات تثبیت‌شده بروی سیلیکاژل در سنتز ایمیدازول‌های چهار استخلافی، تحت شرایط ذکر شده و بدون حضور کاتالیست، پارامتیل بنزآلدئید، بنزیل، پارا تولیدین و آمونیم استات (به‌عنوان نمونه) تحت واکنش قرار داده شد بعد از گذشت ۹

جدول ۳ شرایط سنتز<sup>۳</sup> و ۴ و ۵ ایمیدازول ۴ استخلافی در حضور مقادیر کاتالیزگری از L-پیرولیدین-۲-کربوکسیلیک اسید-۴-هیدروژن سولفات تثبیت شده بر روی سیلیکاژل در شرایط بدون حلال و دمای ۱۳۰ درجه سانتی گراد

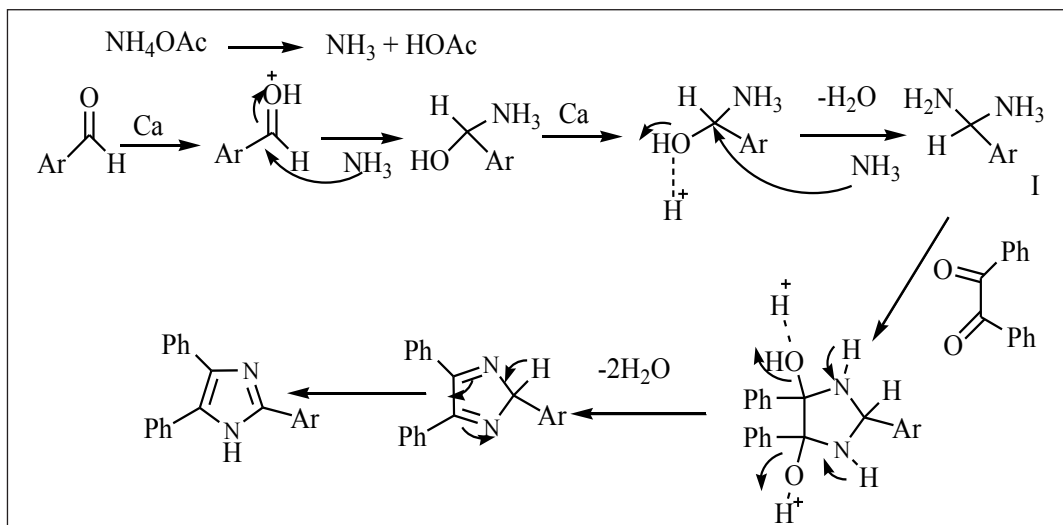
| ردیف | آلدهید  | نقطه ذوب گزارش شده (°C) | نقطه ذوب گرفته شده (°C) | زمان (h) | بازده (%)* | فراورده | آمین        | مرجع |
|------|---|-------------------------|-------------------------|----------|------------|---------|-------------|------|
| ۱    |    | >۲۷۵                    | ۳۰۱-۳۰۳                 | ۹        | ۶۳         | A       | پاراتولیدین | [۱۹] |
| ۲    |    | ۲۳۱-۲۳۳                 | ۱۲۵-۱۲۶                 | ۸٫۵      | ۹۳         | B       | "           | [۱۹] |
| ۳    |    | ۱۶۱-۱۶۳                 | ۱۵۵-۱۵۸                 | ۷٫۵      | ۹۰         | C       | "           | [۱۶] |
| ۴    |   | ۱۸۵-۱۸۷                 | ۱۸۳-۱۸۶                 | ۹        | ۹۸         | D       | "           | [۱۹] |
| ۵    |  | ۱۴۹-۱۵۱                 | ۱۴۱-۱۴۳                 | ۹٫۵      | ۸۹         | E       | "           | [۱۹] |
| ۶    |  | ۱۸۸-۱۹۱                 | ۱۸۲-۱۸۶                 | ۹        | ۸۷         | f       | "           | [۱۹] |
| ۷    |  | ۱۳۴-۱۳۶                 | ۱۸۴-۱۸۶                 | ۵٫۵      | ۹۰         | g       | بنزیل آمین  | [۱۵] |
| ۸    |  | ۲۳۲-۲۳۵                 | ۲۲۲-۲۲۴                 | ۶        | ۵۰         | h       | "           | [۲۰] |
| ۹    |  | ۲۸۴-۲۸۶                 | ۲۶۹-۲۷۳                 | ۱۰       | ۷۳         | i       | "           | [۱۶] |

\* بازده جداسازی شده

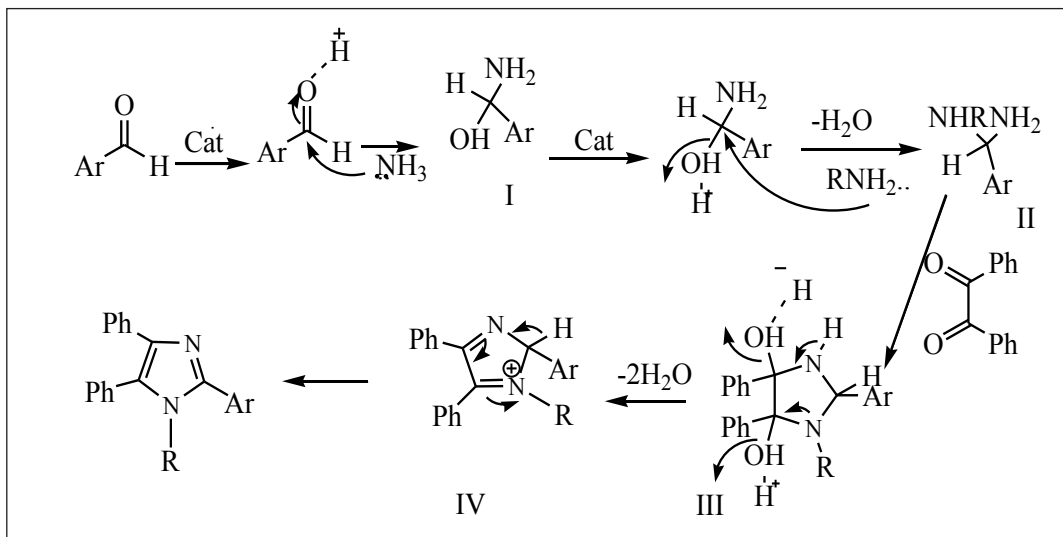
نسبت مولی واکنشگرها: آلدهید/ بنزیل / پاراتولیدین / آمونیم استات: (۱ میلی مول : ۱ میلی مول : ۱/۲ میلی مول)

برای بررسی قابلیت‌های روش ارایه شده و کاتالیست تهیه شده در سنتز ایمیدازول‌های سه و چهار استخلافی، نتیجه به‌دست‌آمده با نتیجه‌های کار دیگران که پیش از این گزارش شده‌اند در جدول ۴ مقایسه شده است. فرآورده موردنظر در این پژوهش‌ها ۵۴٫۲-تری‌فنیل-۱H-ایمیدازول بوده است.

سپس کربن گروه کربونیل آلدهیدی به‌شدت قطبی شده و آماده حمله نوکلئوفیلی آمونیاک به‌دست‌آمده از آمونیم استات می‌شود. در ادامه حد واسط [I]، مولکول آب از دست داده و از تراکم حد واسط [II] با بنزیل و خروج آب، فرآورده به دست می‌آید.



شکل ۴ طرح سازوکار پیشنهادی برای سنتز ایمیدازول‌های سه استخلافی



شکل ۵ سازوکار پیشنهادی برای سنتز ایمیدازول‌های ۴ استخلافی



### نتیجه گیری

در این کار کاتالیست L-پیرولیدین-۲-کربوکسیلیک اسید-۴-هیدروژن سولفات تثبیت شده بر روی سیلیکاژل، که یک کاتالیست ناهمگن است، سنتز شد. نکته مهم درباره این کاتالیز است، تهیه آن از آمینو اسید L-پرولین است که غیر سمی بوده که با رعایت اصول شیمی سبز سازگاری دارد. این کاتالیست برای نخستین بار برای سنتز ایمیدازول‌های سه و چهار استخلافی تهیه و به کار گرفته شده است و پیش از این، هیچ‌گونه گزارشی مبنی بر استفاده از کاتالیزور L-پیرولیدین-۲-کربوکسیلیک اسید-۴-هیدروژن سولفات تثبیت شده بر روی سیلیکاژل برای سنتز ایمیدازول‌ها ارایه نشده است. ویژگی‌های قابل توجهی از جمله بازده بالا، حذف حلال‌های آلی و جداسازی و خالص‌سازی آسان فرآورده‌ها بدون نیاز به روش‌های کروماتوگرافی است از مزایای استفاده از این کاتالیست است.

جدول ۴: مقایسه کاتالیست L-پیرولیدین-۲-کربوکسیلیک اسید-۴-هیدروژن سولفات تثبیت شده بر روی سیلیکاژل با کاتالیست‌های گزارش شده در منابع برای تهیه ۵.۴۲-تری فنیل-۱H-ایمیدازول

| ردیف | کاتالیزور   | حلال      | زمان (h) | بازده (%) | مرجع    |
|------|---|-----------|----------|-----------|---------|
| ۱    | InCl <sub>3</sub> .3H <sub>2</sub> O                                      | MeOH      | ۳/۸      | ۸۲        | [۲۱]    |
| ۲    | L-Proline   | MeOH      | ۹        | ۹۰        | [۱۶]    |
| ۳    | [(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> HMIM][HSO <sub>4</sub> ] | بدون حلال | ۰/۱۷     | ۹۰        | [۱۷]    |
| ۴    | ZnO   | بدون حلال | ۰/۲۵     | ۹۹        | [۲۲]    |
| ۵    | L-پیرولیدین-۲-کربوکسیلیک اسید-۴-هیدروژن سولفات تثبیت شده بر روی سیلیکاژل  | بدون حلال | ۶        | ۸۷        | این کار |

### مراجع

- [1] Davoodnia, A.; Heravi, M.M.; Safavi, Z.; Hoseini, N.; Synth. Commun.; 40, 2588-2597, 2010.
- [2] Junior, E.N.S.; J. Chem. Env., 11, 90-101, 2007.
- [3] Pandita, S.; Bhalerao, S.K.; Aher, U.S.; Adhava, G.L.; Panditb, U.B.; J. Chem. Sci., 123, 421-426, 2011.
- [4] Mohammadzadeh, M.R.; Hasaninejad, A.; Bahramzadeh, M.; Synth. Commun., 39, 3232-3242, 2009
- [5] Karimi, A.R.; Alimohammadi, Z.; Amini, M.M.; Mol. Divers., 14, 635-641, 2010.
- [6] Teimouria, A.; NajafiChermahini, A.; J. Mol. Catal A: Chem., 346, 39-45, 2011.
- [7] Sharma, S. D.; Hazarika, P.; Konwar, D.; Tetrahedron Lett., 49, 2216-2220, 2008.
- [8] HekmatShoar, R.; Rahimzadeh, G.; Derikvand, F.; Farzaneh, M.; Synth. Commun. 40, 1270-1275; 2010.
- [9] Kantevari, S.; Vuppapapati, S.V.N.; Biradar, D.O.; Nagarapu, L.; J. Mol. Catal. A: Chem., 266, 109-113, 2007.
- [10] Nagarapu, L.; Apuri, S.; Kantevari, S.; J. Mol. Catal. A: Chem.; 266, 104-108; 2007.
- [11] Shaterian, H.R.; Ranjbar, M.; J. Mol. Liq., 160, 40-49, 2011.
- [12] Davoodnia, A.; Heravi, M.M.; Safavi-Rad, Z.; Tavakoli-Hoseini, N.; Synth. Commun., 40, 2588-2597, 2010.
- [13] Teimouria, A.; Najafi, A.; J. Mol. Catal. A: chem., 346, 39-45, 2011.
- [14] Ghorbani-Choghamarani, A.; Zamani, P.; J. Iran. Chem. Soc., 8, 142-148, 2011.
- [15] Mirjalili, B.F.; Bamonirib, A.H.; Zamania, L.; Sci. Iran., 19, 565-569, 2012.
- [16] Samai, S.; Nandi, G.C.; Singh, P.; Singh M.

- S.; *Tetrahedron*, 65, 10155-10161, 2009.
- [17] Heravi, M.M.; Zakeri, M.; Karimi, N.; Saee-di, M.; Oskooie, H. A.; Hosieni, N.; *Synth. Commun.*, 40, 1998-2006, 2010.
- [18] Bhosale, S.V.; Kalyankar, M.B.; Nalage, S.V.; Bhosale, D. S.; Pandhare, S. L.; Kotbagi, T.V.; Umbarkar, S.B.; Dongare, M.K.; *Synth. Commun.*, 41, 762-769, 2011.
- [19] Nagarapu, L.; Apuri, S.; Kantevari, S.; *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 266, 104-108, 2007.
- [20] Niknam, K.; Deris, A.; Naeimi, F.; Majleci, F.; *Tetrahedron Lett.*, 52, 4642-4645, 2011.
- [21] Sharma, S.D.; Hazarika, P.; Konwar, D.; *Tetrahedron Lett.*, 49, 2216-2220, 2008.
- [22] Bahrami, K.; Khodaei, M.M.; Nejati, A.; *Monatsh Chem.*, 142, 159-162, 2011.

**Catalytic study of L-pyrrolydine-2-carboxylic acid-4-Hydrogen sulfate supported on silica gel in synthesis of tetrasubstituted imidazoles under solvent free condition**

M. Hajjami<sup>1,\*</sup>, A. Ghorbani-Choghamarani<sup>2</sup> and Z. Khani<sup>3</sup>

1. Assistant Prof. of Organic Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Ilam, Iran
2. Associate Prof. of Organic Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Ilam, Iran
3. MSc in Organic Chemistry, Faculty of Science, University of Ilam, Iran

Recieved: July 2015, Revised: September 2015, Accepted: September 2015

**Abstract:** In this work, an efficient and simple synthetic method for preparation of 2,4,5-trisubstituted imidazoles has been designed by three-components cyclocondensation of benzil, a variety of aldehydes and ammonium acetate in the presence of L-pyrrolidine-2-carboxylic acid-4-hydrogen sulfate supported on silica gel as a catalyst under solvent free condition. Moreover, this catalyst has been used for the one-pot, four-component synthesis of 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles. These synthetic procedures are very simple and affording good to excellent yields of imidazoles derivatives. The key advantages of this process are the elimination of organic solvents, use of nonmetallic, and environmentally benign catalyst and purification of products by non-chromatographic method.

**Keywords:** Multicomponent reaction, Multisubstitutedimidazoles, L-Pyrrolidine-2-carboxylic acid-4-hydrogen sulfate, One-pot synthesis, Green reaction