

## سنتز مشتقات پیریمیدینون با استفاده از کاتالیزور نانو تنگستن تری اکسید عامل دار

### شده با سولفونیک اسید تحت شرایط بدون حلال

مهرونوش بیطرف و علی عموزاده\*

دانشکده شیمی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۴/۰۲/۲۷

تاریخ تصحیح: ۹۴/۰۱/۱۸

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۱/۱۶

#### چکیده:

نانو تنگستن تری اکسید عامل دار شده با سولفونیک اسید (*nano-WO<sub>3</sub>-supported sulfonic acid*) برای اولین بار به عنوان یک کاتالیزور اسیدی جامد جهت ساخت آسان مشتقات پیریمیدینون از طریق واکنش سه جزئی سیکلوپنتانون، بنزالدهید و اوره/تیواوره در شرایط بدون حلال به کار گرفته شد. زمان واکنش کوتاه، جداسازی آسان و بازده بالای محصولات از مزایای روش ارائه شده می باشد.

**واژگان کلیدی:** پیریمیدینون، نانو تنگستن تری اکسید عامل دار شده با سولفونیک اسید، واکنش چندجزئی، بدون حلال

#### ۱- مقدمه:

واکنش های چند جزئی به دلیل سهولت کارایی و بازده بالا توجه زیادی را به خود معطوف نموده اند [۱، ۲]. از واکنش های چند جزئی کلاسیک می توان به واکنش بیجینلی<sup>۱</sup> اشاره کرد [۳، ۴]. واکنش بیجینلی واکنش بین یک β-دی کربونیل، آلدهید و اوره/تیواوره در حضور یک کاتالیست اسیدی به منظور سنتز پیریمیدینون ها می باشد [۵]. پیریمیدینون ها کاربردهای دارویی و بیوشیمیایی بسیاری دارند [۶-۱۰]. به عنوان مثال برخی پیریمیدینون های جوش خورده که دارای جزء آریلیدن می باشند، خواص ضد تومور، ضد ویروس، ضد باکتری، ضد قارچ و ضد التهاب دارند [۱۱-۱۴]. این ویژگی ها منجر به ارائه روش های جدید برای سنتز این دسته از ترکیبات شده است [۱۵]. از روش های متداول و نسبتا جدید جهت سنتز این دسته از ترکیبات، تراکم سه جزئی یک آلدهید آروماتیک، با سیکلوپنتانون و اوره/تیواوره می باشد. در بیشتر موارد این واکنش در حضور یک کاتالیزور اسیدی برونشتد انجام پذیرفته است [۱۶-۱۸].

اهمیت شیمی سبز، منجر به ایجاد روش های سازگار با محیط زیست برای سنتز ترکیبات شیمیایی شده است. در این زمینه کاربرد اسیدهای جامد به عنوان کاتالیزورهای ناهمگن، به دلیل کاربری آسان، جداسازی راحت، قابلیت استفاده مجدد و جلوگیری از تولید ضایعات شیمیایی، گسترش یافته است [۱۹-۲۲]. از این بین، نانوکاتالیزورهای اسیدی برونشتد عامل دار

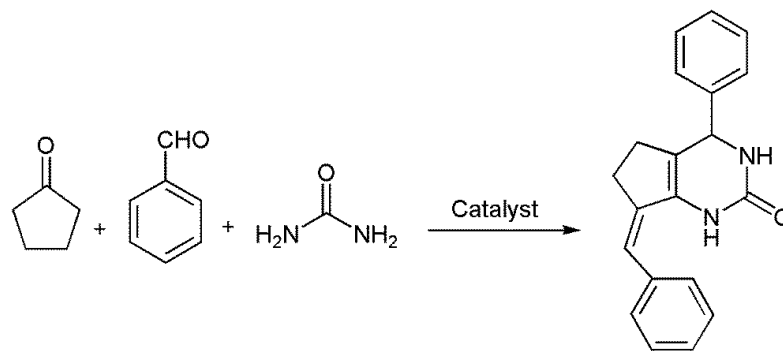
شده با سولفونیک اسید ( $\text{SO}_3\text{H}$ )، فعالیت بالایی در واکنش های آلی نشان داده و جایگزین خوبی برای اسیدهای مایع معدنی می باشند. سولفوناسیون با کلروسولفونیک اسید، بعد از کار دکتر زلفی گل در ۲۰۰۱، اهمیت پیدا کرد [۲۳] و به روشی برای سنتز کاتالیزورهای اسیدی جامد تبدیل شد. در این زمینه گروه ما کاتالیزور نانو تیتانیای عامل دار شده با سولفونیک اسید<sup>۱</sup> [۲۴]، و به تازگی کاتالیزور نانو تنگستن تری اکسید عامل دار شده با سولفونیک اسید<sup>۲</sup> [۲۵] را ارائه نموده است. نانو تنگستن تری اکسید عامل دار شده با سولفونیک اسید (n-WSA) کاتالیزور اسیدی جامدی است که ویژگی های قابل توجهی از خود نشان داده است. از جمله آن ها می توان به سنتز آسان کاتالیست، بازدهی بالای محصولات، شرایط ملایم و زمان کوتاه واکنش اشاره نمود. به علاوه، این کاتالیزور با سانتریفوژ به سهولت قابل جداسازی و استفاده مجدد است.

در این مقاله روشی سبز، ملایم و موثر جهت سنتز مشتقات پیریمیدینون با استفاده از کاتالیست n-WSA تحت شرایط بدون حلال گزارش شده است.

## ۲- بحث و نتیجه گیری:

در قدم اول واکنش سیکلوپنتانون، بنزالدهید و اوره، در حضور کاتالیست n-WSA به عنوان واکنش مبنا انتخاب گردید

(شکل ۱).



شکل ۱- واکنش مبنا جهت سنتز پیریمیدینون.

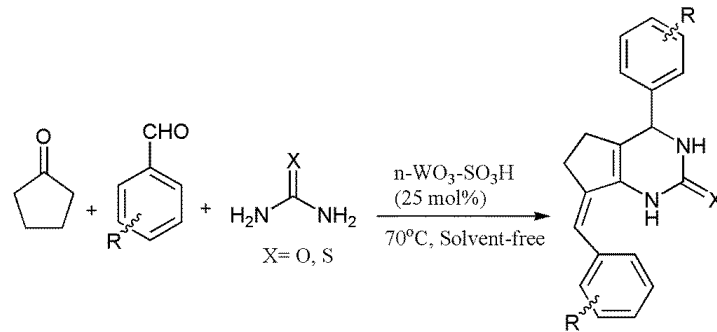
در ادامه، به منظور به دست آوردن مقادیر بهینه، واکنش های مختلفی مورد بررسی قرار گرفت. سپس انجام واکنش با مقادیر مختلف کاتالیست (۱۵، ۲۰، ۲۵ و ۳۰ مول درصد) و در شرایط دمایی و حلال های متفاوت مورد بررسی قرار گرفت که بالاترین بازده (۹۳٪) مربوط به شرایط بدون حلال، دمای ۷۰ درجه سانتی گراد با مقدار ۲۵ مول درصد کاتالیست بدست آمد (شکل ۲).

<sup>1</sup> Nano titania-supported sulfonic acid

<sup>2</sup> Nano-WO<sub>3</sub>-supported sulfonic acid

پس از بهینه‌سازی شرایط واکنش، واکنش مشتقات پیریمیدینون در شرایط بهینه مورد بررسی قرار گرفت که

نتایج در جدول ۱ قابل مشاهده می باشد.



شکل ۲- سنتز مشتقات پیریمیدینون با استفاده از کاتالیزور n-WSA

جدول ۱. نتایج به دست آمده از واکنش سیکلوپنتانون، آلدئیدهای آروماتیک و اوره/تیواوره جهت سنتز پیریمیدینون ها

ردیف	R	X	زمان (دقیقه)	بازده <sup>ب</sup> (%)	نقطه ذوب (°C)	گزارش شده
۱	4-H	O	۹۰	۹۳	۲۳۹-۲۴۲	[۲۶]۲۳۸-۲۴۰
۲	4-OMe	O	۷۵	۹۱	۲۵۲-۲۵۴	[۲۶]۲۵۴-۲۵۷
۳	4-Me	O	۸۰	۸۹	۲۳۸-۲۴۰	[۲۶]۲۴۱-۲۴۳
۴	2-Cl	O	۱۱۰	۸۷	۲۳۴-۲۳۶	[۲۶]۲۳۲-۲۳۴
۵	4-Cl	O	۱۰۰	۸۸	۲۵۱-۲۵۲	[۲۶]۲۵۰-۲۵۳
۶	3-NO <sub>2</sub>	O	۱۷۰	۸۲	۲۳۳-۲۳۵	[۲۶]۲۳۳-۲۳۵
۷	4-F	O	۱۳۰	۸۵	۲۳۸-۲۳۹	[۲۷]۲۴۱-۲۴۳
۸	4-Br	O	۱۳۰	۸۷	۲۱۸-۲۱۹	[۲۶]۲۱۹-۲۲۲
۹	4-H	S	۷۰	۹۳	۲۱۶-۲۱۷	[۲۶]۲۱۸-۲۲۱
۱۰	4-OMe	S	۵۵	۹۲	۲۲۲-۲۲۳	[۲۶]۲۱۸-۲۲۰
۱۱	4-Me	S	۲۰۵	۹۰	۱۵۷-۱۶۰	[۲۷]۱۴۹-۱۵۲
۱۲	2-Cl	S	۲۱۵	۸۵	۲۳۱-۲۳۳	[۲۷]۲۳۲-۲۳۴
۱۳	4-Cl	S	۹۰	۸۶	۲۲۰-۲۲۳	[۲۶]۲۲۳-۲۲۵
۱۴	3-NO <sub>2</sub>	S	۱۵۰	۸۰	۳۱۵-۳۱۶	[۲۶]۳۰۹-۳۱۲
۱۵	4-F	S	۱۰۰	۸۷	۲۳۳-۲۳۵	[۲۷]۲۳۲-۲۳۳
۱۶	4-Br	S	۶۰	۸۷	۲۲۵-۲۲۶	[۲۶]۲۲۶-۲۲۸
۱۷	2-naphthyl	S	۱۰۵	۸۵	۲۴۱-۲۴۳	[۲۶]۲۳۸-۲۴۰

آ- شرایط واکنش: سیکلوپنتانون (۱ میلی مول)، بنزالدهید (۱ میلی مول)، اوره (۱/۲ میلی مول) / تیواوره (۱/۲ میلی مول)، n-WSA (۲۵ مول درصد)،

بدون حلال، دما ۷۰°C

ب- بازده جداسازی شده

با توجه به نتایج جدول ۱، این روش برای تمام بنزالدهیدها با گروه الکترون دهنده و الکترون کشنده به همراه اوره و تیواوره

با بازده خوب تا عالی قابل انجام می باشد. همچنین مشاهده شد که زمان واکنش برای بنزالدهیدهای با گروه الکترون کشنده

برای هر دو ترکیب اوره و تیواوره، نسبت به بنزالدهیدهای با گروه الکترون دهنده طولانی تر است (ردیف های ۸-۴ و ۱۵-۱۱). برای بنزالدهیدهای با استخلاف های الکترون دهنده بازده بهتری مشاهده شد. همچنین به طور کلی برای بنزالدهیدهای با استخلاف اورتو زمان واکنش طولانی تر و بازده پایین تر مشاهده شد (ردیف های ۴ و ۱۲).

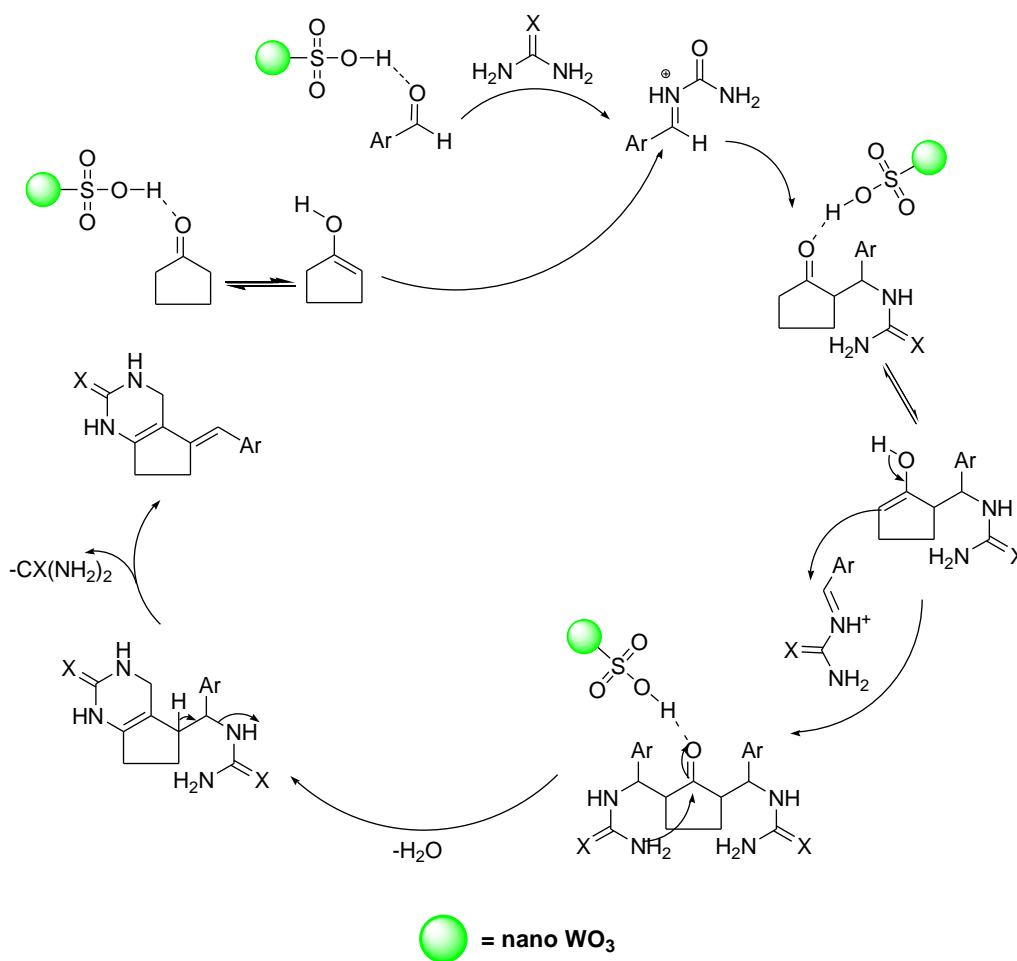
جدول ۲. مقایسه روش حاضر با سایر روش‌های گزارش شده جهت سنتز پیریمیدینون ها<sup>۱</sup>

ردیف	کاتالیزور	مقدار کاتالیزور (مول درصد)	شرایط	زمان (ساعت)	بازده <sup>۲</sup> (%)	مرجع
۱	potassium phthalimide	۱۵	بدون حلال / ۱۲۰°C	۱/۵	۸۸	[۲۸]
۲	RE(NP <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	۱	۹۰°C/C <sub>10</sub> F <sub>18</sub>	۲/۵	۹۱	[۱]
۳	n-WSA	۲۵	بدون حلال / ۷۰°C	۱/۵	۹۳	روش حاضر <sup>۱</sup>

آ- شرایط واکنش: سیکلوپنتانون (۱ میلی مول)، بنزالدهید (۱ میلی مول)، اوره (۱/۲ میلی مول) / تیواوره (۱/۲ میلی مول)، n-WSA (۲۵ مول درصد)، بدون حلال، دما ۷۰°C  
 ب- بازده جداسازی شده

در جدول ۲ کارایی روش ارائه شده جهت سنتز مشتقات پیریمیدینون با دیگر مقالات منتشر شده مقایسه گردیده است. بنا بر جدول ۲، کاتالیزور n-WSA زمان و راندمان بهتری را در دمای کمتر جهت انجام این واکنش فراهم می‌نماید (جدول ۲ ردیف ۳)، در حالیکه دیگر کاتالیزورهای ارائه شده دارای زمان طولانی، بازده پایین و دمای بالا هستند (جدول ۲ ردیف‌های ۱ و ۲).

با توجه به مکانیسم ارائه شده در شکل ۲، حدواسط N-آسیل‌ایمینیوم از واکنش میان اوره/تیواوره و بنزالدهید ایجاد شده و طی یک حمله نوکلئوفیلی به دو کربن  $\alpha$  سیکلوپنتانون متصل می‌شود. سپس، با حمله زوج الکترون نیتروژن به گروه کربونیل و حذف یک مولکول آب، حلقه بسته شده و در مرحله آخر حذف اوره منجر به محصول نهایی خواهد شد.



شکل ۲- مکانیسم پیشنهادی جهت سنتز پیریمیدینون

## ۳- روش تجربی:

## ۳-۱- مواد شیمیایی و دستگاه‌ها

تمامی مواد شیمیایی و حلال‌های مورد استفاده در این تحقیق از شرکت مرک و آلد ریچ خریداری شده و بدون خالص‌سازی مجدد مورد استفاده قرار گرفته‌اند. به منظور بررسی پیشرفت واکنش از روش کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با صفحه آلومینیومی و سیلیکاژل F254 60 و لامپ فرابنفش استفاده شده است. دمای ذوب محصولات سنتز شده با دستگاه نقطه‌ی ذوب ترموساینتیفیک ۹۱۰۰ اندازه‌گیری شده است. طیف IR توسط دستگاه طیف‌سنج مادون قرمز شیمادزو مدل 8400s و با استفاده از قرص پتاسیم برمید گزارش شده است. همچنین طیف‌های <sup>1</sup>H NMR توسط دستگاه اسپکترواسپین بروکر با قدرت ۳۰۰ مگاهرتز و طیف‌های <sup>13</sup>C NMR با دستگاه اسپکترواسپین بروکر با قدرت ۷۵ مگاهرتز به دست آمده است.

## ۳-۲- روش عمومی سنتز مشتقات پیریمیدینون

جهت تهیه پیریمیدینون مورد نظر، سیکلوپنتانون (۱ میلی مول)، مشتقات بنزالدهید (۱ میلی مول)، اوره/تیواوره (۱/۲ میلی مول) و کاتالیزور n-WSA (۲۵ مول درصد) در یک لوله آزمایش ریخته شده و در شرایط بدون حلال در دمای  $70^{\circ}\text{C}$  هم زده شد. انجام واکنش توسط کروماتوگرافی لایه نازک بررسی گردید. پس از کامل شدن واکنش، مخلوط واکنش تا دمای اتاق سرد شده و اتانول داغ به آن اضافه شد و به هم زده شد. در مرحله ی بعدی کاتالیست توسط سانتریفوژ جدا شده و باقی مانده روی مخلوط آب و یخ ریخته شد و پس از هم زدن برای چند دقیقه، رسوب به دست آمده صاف گشته و جهت خالص سازی بیشتر در اتانول داغ متبلور گردید.

### ۳-۳- داده های طیفی برخی محصولات به دست آمده

جدول ۱، ردیف ۱۰

۷-(۴-متوکسی بنزیلیدن)-۴-(۴-متوکسی فنیل)-۷،۶،۴،۳-تتراهیدرو-۱H-سیکلوپنتا[d]پیریمیدین-۲(۵H)-تیون

IR (KBr):  $\nu$  3851, 3566, 1541, 1508, 1245, 1174, 1026  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.98 (1H, s, NH), 8.90 (1H, s, HC =), 6.90 – 7.29 (8H, m, CH), 6.84 (1H, s, NH), 5.11 (1 H, s, CH), 3.73 – 3.74 (6H, OMe), 2.77 (2H, s, CH 2), 2.41 – 2.42 (1H, d, CH 2), 2.03 – 2.07 (1H, d, CH 2);  $^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  173.9, 158.9, 157.7, 135.5, 134.5, 133.9, 130.3, 129.3, 127.9, 120.1, 117.2, 114.0, 57.3, 28.4, 27.8.

جدول ۱، ردیف ۱۶

۷-(۴-بروموبنزیلیدن)-۴-(۴-بروموفنیل)-۷،۶،۴،۳-تتراهیدرو-۱H-سیکلوپنتا[d]پیریمیدین-۲(۵H)-تیون

IR (KBr):  $\nu$  3240, 2920, 1672, 1558, 1489, 1186, 1090, 872  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.12 (1H, s, NH), 9.03 (1H, s, HC =), 7.07 – 7.59 (8H, m, CH), 6.90 (1H, s, NH), 5.23 (1H, s, CH), 2.72 – 2.88 (2H, m, CH 2), 2.39 – 2.53 (1H, m, CH 2), 2.02 – 2.09 (1H, m, CH 2);  $^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  174.4, 141.1, 138.7, 136.5, 134.0, 132.4, 130.5, 129.6, 128.8, 128.6, 121.3, 116.7, 69.8, 57.1, 28.3, 27.9.

جدول ۱، ردیف ۱۷

۴-(نفتالین-۲-ایل)-۷-(نفتالین-۲-ایل متیلن)-۷،۶،۴،۳-تتراهیدرو-۱H-سیکلوپنتا[d]پیریمیدین-۲(۵H)-تیون

IR (KBr):  $\nu$  3392, 3322, 1544, 1483, 1191, 820, 746  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.22 (1H, s, NH), 9.13 (1H, s, HC =), 7.41 – 7.99 (14H, m, CH), 7.14 (1H, s, NH), 5.41 (1H, s, CH), 2.84 – 3.02 (2H, m, CH 2), 2.44 – 2.52 (1H, m, CH 2), 2.05 – 2.12 (1H, m, CH 2);  $^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  174.4, 139.6, 138.6, 135.3, 134.2, 133.2, 132.8, 132.6, 131.5, 128.6, 127.9, 127.6, 127.4, 126.7, 126.5, 126.2, 124.8, 125.2, 121.3, 117.9, 58.2, 28.5, 28.1.

### ۳-۴- روش تهیه و بازیافت کاتالیزور n-WSA

کلروسولفونیک اسید (۱ میلی لیتر، ۱۵ میلی مول) به تدریج و طی سی دقیقه به مخلوط نانو تنگستن تری اکسید (۴ گرم، ۱۷ میلی مول) در دی کلرومتان خشک (۲۰ میلی لیتر) اضافه شد. گاز هیدروژن کلرید خارج شده به ظرف حاوی یک محلول جاذب (آب یا محلول آبی سود) هدایت شد. هم زدن مخلوط واکنش تا قطع انتشار گاز هیدروژن کلرید ادامه یافت. کاتالیزور به دست آمده، سپس با اتانول شسته شد؛ در  $120^{\circ}\text{C}$  به مدت ۶ ساعت خشک شد. قابلیت بازیابی مجدد کاتالیزور n-WSA از نقاط مثبت این تحقیق می‌باشد. بدین منظور پس از اتمام واکنش، به مخلوط واکنش اتانول داغ اضافه شده و سانتریفوژ می‌گردد. با این شیوه کاتالیزور از مخلوط واکنش جدا می‌شود و پس از خشک شدن به صورت مستقیم قابل استفاده مجدد می‌باشد. کاتالیزور بازیابی شده چندین بار دیگر (تا چهار بار) در انجام این واکنش مورد استفاده قرار گرفت بدون آن‌که تغییر چندانی در فعالیت آن مشاهده گردد (نمودار ۱).



نمودار ۱. قابلیت بازیافت کاتالیزور در مراتب پایایی واکنش سنتز پیریمیدینون

#### خلاصه:

کاتالیزور نانو تنگستن تری اکسید عامل دار شده با سولفونیک اسید طی واکنش سه جزیی بین سیکلوپنتانون، آلدهیدهای آروماتیک و اوره/تیواوره، مشتقات پیریمیدینون را در شرایط بدون حلال کاتالیز می‌کند. شرایط انجام واکنش ساده بوده و با بازده خوب تا عالی انجام می‌گیرد. جداسازی کاتالیزور به سهولت و توسط سانتریفیوژ امکان پذیر است.

#### ۴- تقدیر و تشکر:

نویسندگان مقاله از حمایت‌های مالی معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه سمنان صمیمانه تشکر می‌نمایند.

#### ۵- مراجع:

- [1] M. Hong, C. Cai, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **46** (2009) 1430.  
 [2] G. Shanthi, P. T. Perumal, *Tetrahedron Letters*, **50** (2009) 3959.

- [3] M. M. Heravi, B. Baghernejad, H. A. Oskooie, *Tetrahedron Letters*, **50** (2009) 767.
- [4] X. Huang, T. Zhang, *Tetrahedron Letters*, **50** (2009) 208.
- [5] W. Su, J. Li, Z. Zheng, Y. Shen, *Tetrahedron Letters*, **46** (2005) 6037.
- [6] S. Bartolini, A. Mai, M. Artico, N. Paesano, D. Rotili, C. Spadafora, G. Sbardella, *Journal of Medicinal Chemistry*, **48** (2005) 6776.
- [7] M. Attia, A. Kansoh, N. El-Brollosy, *Monatsh Chem*, **145** (2014) 1825.
- [8] Y. X. Da, Z. Zhang, Z. J. Quan, *Chinese Chemical Letters*, **22** (2011) 679.
- [9] C. Goldstein, J. C. Schroeder, J. P. Fortin, J. M. Goss, S. E. Schaus, M. Beinborn, A. S. Kopin, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **335** (2010) 799.
- [10] M. Matache, C. Dobrota, N. D. Bogdan, I. Dumitru, L. L. Ruta, C. C. Paraschivescu, I. C. Farcasanu, I. Baci, D. P. Funeriu, *Tetrahedron*, **65** (2009) 5949.
- [11] K. S. Atwal, B. N. Swanson, S. E. Unger, D. M. Floyd, S. Moreland, A. Hedberg, B. C. O'Reilly, *Journal of Medicinal Chemistry*, **34** (1991) 806.
- [12] C. O. Kappe, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **35** (2000) 1043.
- [13] C. O. Kappe, *Accounts of Chemical Research*, **33** (2000) 879.
- [14] H. El-Subbagh, S. Abu-Zaid, M. Mahran, F. A. Badria, A. M. Al-Obaid, *J. Med. Chem*, **43** (2000) 2915.
- [15] A. Chaker, F. Zribi, F. Nepveu, F. Chabchoub, *Chinese Chemical Letters*, **25** (2014) 1207.
- [16] A. Rajack, K. Yuvaraju, C. Praveen, Y. L. N. Murthy, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **370** (2013) 197.
- [17] M. M. Heravi, K. Bakhtiari, F. F. Bamoharram, *Catalysis Communications*, **7** (2006) 373.
- [18] S. P. Maradur, G. S. Gokavi, *Catalysis Communications*, **8** (2007) 279.
- [19] J. Heveling, *Journal of Chemical Education*, **89** (2012) 1530.
- [20] E. Tabrizian, A. Amoozadeh, *Journal of applied chemistry*, **2**, **9** (2014) 23.
- [21] N. Koukabi, S. Otokesh, A. Amoozadeh, E. Kolvari, *Journal of Applied Chemistry*, **2**, **9** (2014) 31.
- [22] E. Kolvari, A. Amoozadeh, S. Azhari, S. Otokesh, *Journal of Applied Chemistry*, **2**, **9** (2014) 79.
- [23] M. A. Zolfigol, *Tetrahedron*, **57** (2001) 9509.
- [24] S. Rahmani, A. Amoozadeh, E. Kolvari, *Catalysis Communications*, **56** (2014) 184.
- [25] A. Amoozadeh, S. Rahmani, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **396** (2015) 96.
- [26] A. Amoozadeh, S. Rahmani, F. Nemati, *Heterocyclic Communications*, **19** (2013) 69.
- [27] H. Zhang, Z. Zhou, Z. Yao, F. Xu, Q. Shen, *Tetrahedron Letters*, **50** (2009) 1622.
- [28] H. Kiyani, M. Ghiasi, *Chinese Chemical Letters*, **25** (2014) 313.