

پارا-تولوئن سولفونیک اسید تک‌آبه و تریتیل کلرید به عنوان دو کاتالیزگر آلی موثر برای سنتز ۷،۴-دی هیدرو [۴،۲،۱]تری آزولو [۵،۱-a] پیریمیدین-۶-کربوکسامیدها

سید سجاد سجادی خواه*، فاطمه سعیدی و هاجر دهقان

گروه شیمی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۰۰/۰۲/۲۶ تاریخ تصحیح: ۰۰/۰۴/۲۶ تاریخ پذیرش: ۰۰/۰۶/۰۶

چکیده

در این کار، روش های ساده و کارآمدی برای سنتز ۷،۴-دی هیدرو [۴،۲،۱]تری آزولو [۵،۱-a] پیریمیدین-۶-کربوکسامید از طریق واکنش سه جزئی آریل آلدهید، استواستانیلید و ۳-آمینو-۴،۲،۱-تری آزول شرح داده شده‌اند. واکنش‌ها با استفاده از پارا-تولوئن سولفونیک اسید تک‌آبه در شرایط بازروانی اتانول یا تریتیل کلرید تحت شرایط بدون حلال در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد انجام شدند. مقایسه نتایج نشان دادند که هر دو کاتالیزگر آلی برای سنتز این ترکیبات ناجورحلقه‌ی جوش خورده موثر هستند. از ویژگی‌های این روش‌ها می‌توان به زمان کوتاه واکنش‌ها، بازده‌های خوب و عالی و کارکرد آسان اشاره کرد. همه فرآورده‌ها بدون نیاز به ستون کروماتوگرافی از طریق صاف کردن ساده به صورت خالص بدست آمدند، که این موارد، عواملی مهم در کاهش آلودگی‌های زیست‌محیطی هستند.

کلمات کلیدی: کاتالیزگر آلی، پارا-تولوئن سولفونیک اسید تک‌آبه، تریتیل کلرید، ۷،۴-دی هیدرو [۴،۲،۱]تری آزولو [۵،۱-a] پیریمیدین، واکنش چند جزئی.

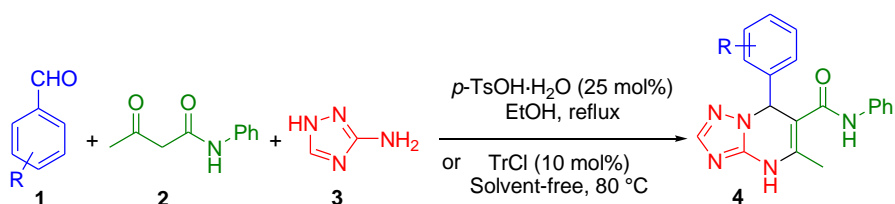
۱- مقدمه

امروزه آلودگی‌های زیست‌محیطی یکی از مهمترین چالش‌های جهانی است. در این زمینه تلاش‌های فراوانی برای کاهش پسماندها در صنایع شیمیایی و دارویی و همچنین شیمی سنتزی انجام شده است [۱ و ۲]. انجام واکنش‌ها در حلال‌های سازگار با محیط زیست مانند آب و اتانول و یا در شرایط بدون حلال، یکی از روش‌های دستیابی به اهداف شیمی سبز است [۳-۷]. از سوی دیگر، واکنش‌های چندجزئی روشی سودمند برای سنتز گستره فراوانی از ترکیبات آلی می‌باشند. اینگونه واکنش‌ها به سبب ویژگی‌های بی‌نظیر در ایجاد پیوندهای جدید در روش تک-ظرفی با مزایایی همچون کارایی بالا، صرفه‌جویی در انرژی و زمان، اقتصاد اتمی و سادگی روش اجرا بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند [۸-۱۲].

کاتالیزگرهای آلی مولکول‌های کوچکی هستند که دارای ویژگی‌هایی مانند قیمت ارزان، دسترسی و تهیه آسان، سهولت در حمل و جابجایی، قابل استفاده در مقیاس‌های مختلف، عدم وجود فلز در ساختار آنها، عدم حساسیت به رطوبت و هوا (اکسیژن) و انجام واکنش‌های حساس به اسید هستند [۱۳-۱۵].

۴،۲،۱-تری آزولو [a-5,1] پیریمیدین و مشتقات آن نقش مهمی در شیمی دارویی و طراحی داروها دارند [۱۶]. از ویژگی‌های دارویی و بیولوژیکی ۴،۲،۱-تری آزولو [a-5,1] پیریمیدین‌ها می‌توان به بازدارنده‌های CDK-2، PI3K، MetAP-2، ضد ویروس هپاتیت C، ضد ایدز، ضد آنفلونزا، ضد مالاریا، ضد سرطان، ضد التهاب، ضد باکتری و قارچ اشاره کرد [۲۱-۱۶]. اخیراً، چند روش برای سنتز ۷،۴-دی‌هیدرو [4,2,1] تری آزولو [a-5,1] پیریمیدین-۶-کربوکسامیدها گزارش شده است [۲۵-۲۲]. افزون بر آن، تیمامین هیدروکلرید (VB₁) به عنوان کاتالیزگر برای تهیه دی‌هیدرو [4,2,1] تری آزولو [a-1,5] پیریمیدین-۶-کربوکسیلات‌ها استفاده شده است [۲۶]. همچنین مشتقات تترآزولو [a-5,1] پیریمیدین-۶-کربوکسامیدها در حضور ید و یا تحت شرایط حرارتی سنتز شده‌اند [۲۷ و ۲۸]. با این وجود، نظر به اهمیت فراوان ۴،۲،۱-تری آزولو [a-5,1] پیریمیدین‌ها، توسعه و ارائه روش‌های کارآمد برای سنتز این دسته از ناجور حلقه‌ها مورد توجه قرار دارد.

در این کار، روش‌های ساده و سودمند برای سنتز ۷،۴-دی‌هیدرو [4,2,1] تری آزولو [a-5,1] پیریمیدین-۶-کربوکسامیدها (۴) از طریق واکنش تک-ظرفی و سه جزئی آریل آلدهیدها (۱)، استواستامید (۲) و ۳-آمینو-۴،۲،۱-تری آزول (۳) با استفاده از کاتالیزگرهای آلی پارا-تولوئن سولفونیک اسید تک آبه (*p*-TsOH·H₂O) در بازروانی اتانول و یا تریتیل کلرید (TrCl, Ph₃CCl) در شرایط بدون حلال در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد گزارش شده است (طرح ۱).



طرح ۱- سنتز مشتقات ۷،۴-دی‌هیدرو [4,2,1] تری آزولو [a-5,1] پیریمیدین-۶-کربوکسامیدها (۴)

۲- بخش تجربی

۲-۱- مواد شیمیایی و دستگاه‌ها

تمامی مواد شیمیایی و حلال‌های مورد استفاده در این تحقیق از شرکت مرک، فلوکا و آلدریچ خریداری شده و بدون خالص سازی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. دمای ذوب محصولات سنتز شده با دستگاه نقطه‌ی ذوب الکتروترمال ۹۱۰۰ اندازه‌گیری شده است. طیف‌های ¹H NMR و ¹³C NMR توسط دستگاه BRUKER DRX-400 AVANCE به ترتیب با قدرت ۴۰۰ و ۱۰۰ مگاهرتز به دست آمده است. طیف مادون قرمز با استفاده از دستگاه طیف سنج JASCO FT/IR-460 plus گرفته شده است. جزئیات روش‌های سنتزی به شرح زیر است.

۲-۲- روش الف برای سنتز ۷،۴-دی‌هیدرو[۴،۲،۱]تری‌آزولو[۵،۱]پیریمیدین-۶-کربوکسامیدها

مخلوطی از آلدهید آروماتیک (۱، یک میلی‌مول)، استواستانیلید (۲، یک میلی‌مول)، ۳-آمینو-۴،۲،۱-تری‌آزول (۳، یک میلی‌مول) و پارا-تولون سولفونیک‌اسید تک‌آبه (۲۵ مول٪) در ۵ میلی‌لیتر اتانول در شرایط بازروانی همزده شد. پیشرفت واکنش با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) بررسی شد. پس از پایان واکنش، مخلوط واکنش تا دمای اتاق سرد گردید. سپس رسوب بدست آمده جداسازی شده و با اتانول سرد شستشو داده شد تا فرآورده خالص (۴) به دست آید.

۳-۲- روش ب برای سنتز ۷،۴-دی‌هیدرو[۴،۲،۱]تری‌آزولو[۵،۱]پیریمیدین-۶-کربوکسامیدها

در یک ظرف واکنش، آریل آلدهید (۱، یک میلی‌مول)، استواستانیلید (۲، یک میلی‌مول)، ۳-آمینو-۴،۲،۱-تری‌آزول (۳، یک میلی‌مول) و تربیتیل کلرید (۱۰ مول٪) اضافه شده و در یک حمام روغن ۸۰ درجه سانتی‌گراد در شرایط بدون حلال همزده شد. پس از پایان واکنش (با TLC بررسی شد)، مخلوط واکنش تا دمای محیط سرد گردید و ۵ میلی‌لیتر اتانول به آن اضافه شد. کاتالیزگر در اتانول محلول بوده و رسوب حاصل صاف گردیده و با اتانول شستشو داده شد. فرآورده خالص (۴) از طریق تبلور مجدد در اتانول به دست آمد. داده‌های طیفی برای ترکیبات منتخب **۴a**، **۴e**، **۴h** و **۴j** در زیر ارائه شده است.

۷،۴-دی‌هیدرو-۵-متیل-۷،۴-دی‌فنیل-*N*-[۴،۲،۱]تری‌آزولو[۵،۱]پیریمیدین-۶-کربوکسامید (**۴a**)

M.p.: 253-255 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 2.18 (3H, s, CH₃), 6.57 (1H, s, CH), 7.09 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, ArH), 7.20-7.36 (7H, m, ArH), 7.52 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.68 (1H, s, ArH), 9.81 (1H, s, NH), 10.28 (1H, s, NH) ppm.

۷،۴-دی‌هیدرو-۵-متیل-*N*-فنیل-*N*-[۴،۲،۱]تری‌آزولو[۵،۱]پیریمیدین-۶-کربوکسامید (**۴e**)

M.p.: 250-252 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 2.15 (3H, s, CH₃), 6.97 (1H, s, CH), 7.05 (1H, t, *J* = 7.0 Hz, ArH), 7.23-7.41 (6H, m, ArH), 7.51 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.65 (1H, s, ArH), 9.84 (1H, s, NH), 10.36 (1H, s, NH) ppm.

۷،۴-دی‌هیدرو-۷-(۳-متوکسی فنیل)-۵-متیل-*N*-فنیل-*N*-[۴،۲،۱]تری‌آزولو[۵،۱]پیریمیدین-۶-کربوکسامید (**۴h**)

M.p.: 239-242 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 2.15 (3H, s, CH₃), 3.65 (3H, s, OCH₃), 6.53 (1H, s, CH), 6.73-7.75 (1H, m, ArH), 6.79 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, ArH), 6.85 (1H, dd, *J* = 8.0, 2.7 Hz, ArH), 7.02 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, ArH), 7.21-7.29 (3H, m, ArH), 7.54 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, ArH), 7.68 (1H, s, ArH), 9.80 (1H, s, NH), 10.25 (1H, s, NH) ppm.

۷،۴-دی‌هیدرو-۵-متیل-۷-(۳-نیترو فنیل)-*N*-فنیل-*N*-[۴،۲،۱]تری‌آزولو[۵،۱]پیریمیدین-۶-کربوکسامید (**۴j**)

M.p.: 269-271 °C; IR (KBr, cm⁻¹): ν 3280 (NH), 1670 (NC=O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 2.22 (3H, s, CH₃), 6.71 (1H, s, CH), 7.03 (1H, t, *J* = 6.8 Hz, ArH), 7.22-7.28 (2H, m, ArH), 7.33 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, ArH), 7.48 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, ArH), 7.63-7.68 (1H, m, ArH), 7.74 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH), 7.87-7.92 (1H, m, ArH), 8.07 (1H, s, ArH), 8.16 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH), 9.82 (1H, s, NH), 10.43

(1H, s, NH) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ = 17.8, 60.7, 103.5, 119.5, 120.1, 123.8, 124.5, 129.9, 131.0, 136.7, 138.5, 139.8, 143.1, 149.2, 150.5, 153.4, 165.7 ppm.

۳- بحث و نتیجه گیری

ابتدا واکنش بنزالدهید، استواستانیلید و ۳-آمینو-۴،۲،۱-تری آزول در شرایط مختلف بررسی شد. همانگونه که در جدول ۱ مشاهده می شود، واکنش با استفاده از مقادیر مختلف از پارا-تولوئن سولفونیک اسید تک آبه و در حلال های مختلف شامل اتانول، آب، استونیتریل، مخلوط آب و اتانول (نسبت ۱:۱) و همچنین در شرایط بدون حلال انجام شد. بهترین نتیجه در حضور ۲۵ مول٪ پارا-تولوئن سولفونیک اسید تک آبه در شرایط بازروانی اتانول به دست آمد (جدول ۱، ردیف ۸). افزایش مقدار کاتالیزگر تاثیر قابل مشاهده ای بر روی بازده واکنش نداشت (جدول ۱، ردیف های ۱۰ و ۱۱). پس از این نتایج مناسب، تریتیل کلرید به عنوان یک کاتالیزگر آلی اسید لوئیس [۲۹]، در واکنش الگو برای سنتز ۴،۲،۱-تری آزولو [۵،۱] پیریمیدین **4a** بکار گرفته شد. واکنش در حلال های اشاره شده در بالا و همچنین شرایط بدون حلال در دماهای مختلف آزمایش شد. جالب توجه است که در این مورد، شرایط بدون حلال در حضور ۱۰ مول٪ از کاتالیزگر تریتیل کلرید و در دمای ۸۰ درجه سانتی گراد منجر به مناسب ترین بازده فرآورده **4a** گردید (جدول ۱، ردیف ۱۶). افزون بر آن، برای نشان دادن ضرورت حضور کاتالیزگر، واکنش الگو بدون استفاده از هیچ کاتالیزگری در شرایط بدون حلال و دمای ۸۰ درجه سانتی گراد انجام شد که پس از گذشت ۱۲۰ دقیقه فرآورده مورد نظر به دست نیامد (جدول ۱، ردیف ۲۳).

جدول ۱. بهینه سازی شرایط واکنش سنتز فرآورده **4a**

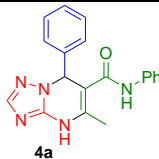
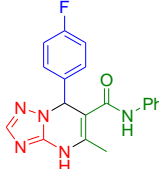
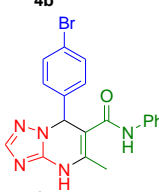
| ردیف | کاتالیزور (مول٪) | شرایط | زمان (دقیقه) | بازده (٪) |
|------|---|-------------------------|--------------|-----------|
| ۱ | $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (۱۰) | اتانول، بازروانی | ۶۰ | ۸۰ |
| ۲ | $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (۱۰) | آب، بازروانی | ۶۰ | ۳۵ |
| ۳ | $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (۱۰) | استونیتریل، بازروانی | ۸۰ | ۵۱ |
| ۴ | $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (۱۰) | آب: اتانول، بازروانی | ۶۰ | ۶۷ |
| ۵ | $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (۱۰) | بدون حلال، ۸۰°C | ۵۵ | ۷۲ |
| ۶ | $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (۱۵) | اتانول، بازروانی | ۶۰ | ۸۶ |
| ۷ | $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (۲۰) | اتانول، بازروانی | ۶۰ | ۹۱ |
| ۸ | $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (۲۵) | اتانول، بازروانی | ۶۰ | ۹۴ |
| ۹ | $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (۲۵) | اتانول، ۶۰°C | ۶۰ | ۴۸ |
| ۱۰ | $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (۳۰) | اتانول، بازروانی | ۶۰ | ۹۵ |
| ۱۱ | $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (۳۵) | اتانول، بازروانی | ۶۰ | ۹۳ |
| ۱۲ | (۱۰) TrCl | اتانول، بازروانی | ۴۵ | ۸۵ |

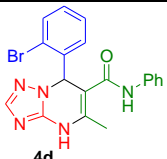
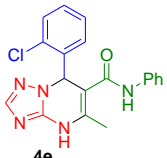
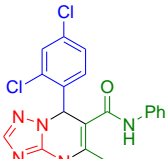
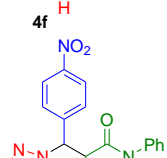
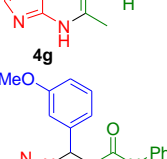
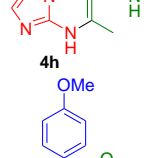
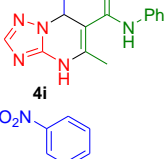
| | | | | |
|----|-----|----------------------|-----------|----|
| ۳۱ | ۶۰ | آب، بازروانی | (۱۰) TrCl | ۱۳ |
| ۵۵ | ۶۰ | استونیتریل، بازروانی | (۱۰) TrCl | ۱۴ |
| ۷۱ | ۶۰ | آب:تانول، بازروانی | (۱۰) TrCl | ۱۵ |
| ۹۶ | ۳۰ | بدون حلال، ۸۰°C | (۱۰) TrCl | ۱۶ |
| ۸۱ | ۴۵ | بدون حلال، ۸۰°C | (۵) TrCl | ۱۷ |
| ۹۵ | ۳۰ | بدون حلال، ۸۰°C | (۱۵) TrCl | ۱۸ |
| ۹۴ | ۳۰ | بدون حلال، ۸۰°C | (۲۰) TrCl | ۱۹ |
| ۹۵ | ۳۰ | بدون حلال، ۸۰°C | (۲۵) TrCl | ۲۰ |
| ۵۷ | ۴۵ | بدون حلال، ۶۰°C | (۱۰) TrCl | ۲۱ |
| ۹۰ | ۳۰ | بدون حلال، ۱۰۰°C | (۱۰) TrCl | ۲۲ |
| — | ۱۲۰ | بدون حلال، ۸۰°C | — | ۲۳ |

^۱ شرایط واکنش: بنزالدهید (۱ میلی مول)، استواستانیلید (۱ میلی مول)، ۳-آمینو-۴،۲،۱-تری آزول (۱ میلی مول) و حلال (۵ میلی لیتر)
^۲ بازده جداسازی شده

برای مقایسه و درک بهتر کارایی پارا-تولوئن سولفونیک اسید تک آبه و ترتیل کلرید، آلدئیدهای آروماتیک با استخلاف‌های الکترون کشنده و الکترون دهنده مانند نیترو، فلئور، کلر، برم و متوکسی در شرایط بهینه هر دو کاتالیزگر مورد استفاده قرار گرفتند (جدول ۲). همه واکنش‌ها به راحتی انجام گرفته و فرآورده‌های مورد انتظار ۷،۴-دی‌هیدرو[۴،۲،۱]تری‌آزولو[۵،۱]-*a* پیریمیدین-۶-کربوکسامیدهای (۴a-j) با بازده‌های خوب تا عالی به دست آمدند.

جدول ۲. سنتز مشتقات ۷،۴-دی‌هیدرو[۴،۲،۱]تری‌آزولو[۵،۱]پیریمیدین-۶-کربوکسامیدها^۱

| فرآورده | روش الف | | روش ب | | نقطه ذوب (°C) | |
|---|--------------|-----------|--------------|-----------|---------------|--------------|
| | زمان (دقیقه) | بازده (%) | زمان (دقیقه) | بازده (%) | به دست آمده | گزارش شده |
|  4a | ۶۰ | ۹۴ | ۳۰ | ۹۶ | ۲۵۳-۲۵۵ | [۲۲] ۲۵۱-۲۵۳ |
|  4b | ۵۵ | ۹۶ | ۲۵ | ۹۵ | ۲۷۲-۲۷۴ | [۲۲] ۲۷۷-۲۷۹ |
|  4c | ۶۰ | ۹۲ | ۳۰ | ۹۷ | ۲۳۷-۲۳۹ | [۲۲] ۲۳۸-۲۴۰ |

| | | | | | | |
|--------------|---------|----|----|----|----|---|
| [۲۲] ۲۴۱-۲۴۳ | ۲۳۴-۲۳۶ | ۹۴ | ۳۵ | ۹۰ | ۶۰ |  |
| [۲۲] ۲۵۲-۲۵۴ | ۲۵۲-۲۵۰ | ۹۲ | ۳۰ | ۹۳ | ۷۰ |  |
| [۲۲] ۲۴۶-۲۴۸ | ۲۴۲-۲۴۴ | ۹۵ | ۲۵ | ۹۰ | ۶۰ |  |
| [۲۲] ۲۵۸-۲۶۰ | ۲۵۹-۲۶۱ | ۹۳ | ۳۰ | ۸۹ | ۶۵ |  |
| [۲۲] ۲۴۴-۲۴۶ | ۲۳۹-۲۴۲ | ۹۴ | ۳۵ | ۹۰ | ۷۰ |  |
| [۲۲] ۲۴۵-۲۴۷ | ۲۴۷-۲۴۹ | ۹۶ | ۳۰ | ۹۳ | ۶۰ |  |
| [۲۵] ۲۶۷-۲۶۹ | ۲۶۹-۲۷۱ | ۹۲ | ۲۵ | ۹۵ | ۶۰ |  |

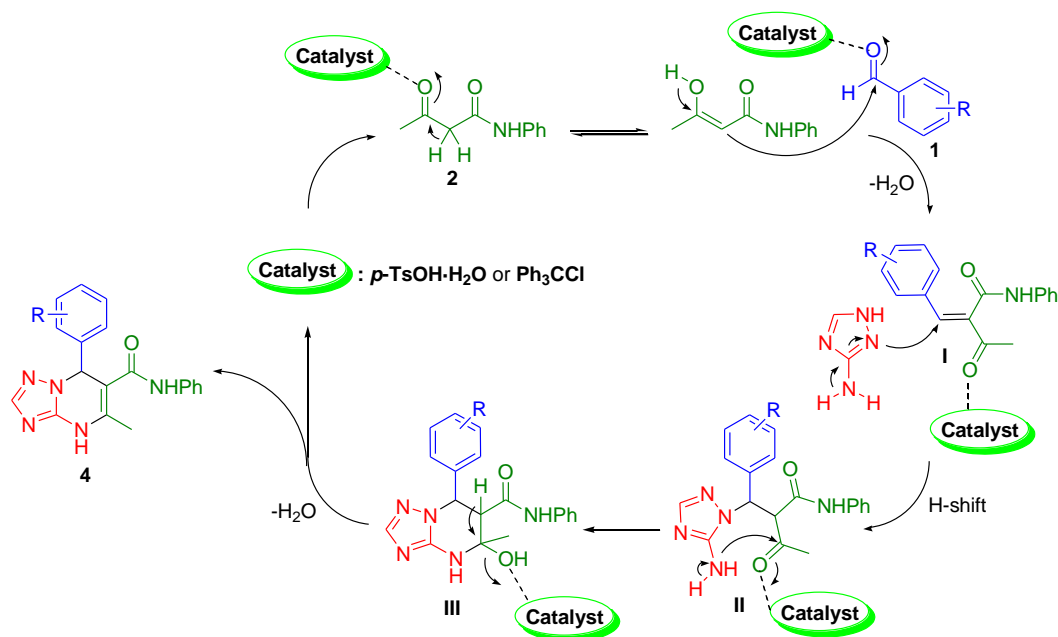
^۱ روش الف: آلدهید آروماتیک (۱ میلی‌مول)، استواستانیلید (۱ میلی‌مول)، ۳-آمینو-۴،۲،۱-تری‌آزول (۱ میلی‌مول)، پارا-تولوئن سولفونیک اسید تک‌آبه (۲۵ مول٪) و اتانول (۵ میلی‌لیتر) در شرایط بازروانی. روش ب: آلدهید آروماتیک (۱ میلی‌مول)، استواستانیلید (۱ میلی‌مول)، ۳-آمینو-۴،۲،۱-تری‌آزول (۱ میلی‌مول)، تریتیل کلرید (۱۰ مول٪) و شرایط بدون حلال در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد.

^۲ بازده جداسازی شده

به طور کلی، زمان واکنش در شرایط استفاده از پارا-تولوئن سولفونیک اسید تک‌آبه و بازروانی اتانول نسبت به شرایط حرارتی بدون حلال و کاتالیزگر تریتیل کلرید بیشتر بود. هر چند که بازده فرآورده‌ها در هر دو روش سبب مطلوب و رضایت بخش بود. در ابتدای واکنش‌های کاتالیزشده با پارا-تولوئن سولفونیک اسید تک‌آبه، همه مواد و از جمله کاتالیزگر در حلال حل شده و به صورت یک مخلوط یکنواخت شدند. اما در پایان واکنش، محصول به صورت رسوب در آمده، صاف شده و پس از شستشو با اتانول سرد فرآورده خالص به دست آمد که در بیشتر موارد برای خالص سازی نیاز به تبلور مجدد وجود نداشت. فرآورده‌های سنتز شده در

این کار پژوهشی شناخته شده هستند و با مقایسه داده‌های فیزیکی و طیف سنجی آنها با نمونه‌های گزارش شده در مقاله قبلی تعیین ساختار شدند.

مکانیسم پیشنهادی واکنش برای تهیه ۴،۲،۱-تری‌آزولو[۵،۱-*a*]پیریمیدین‌ها (۴) در طرح ۲ ارائه شده است. نخست، حدواسط (I) از واکنش تراکمی ناوناگل بین آلدهید (۱) و استواستانیلید (۲) در حضور کاتالیزگر ایجاد می‌شود. سپس، حمله هسته‌دوستی ۳-آمینو-۴،۲،۱-تری‌آزول (۳) به حدواسط (I) منجر به تولید حدواسط (II) می‌گردد که طی یک واکنش حلقه‌زایی درون مولکولی حدواسط (III) ایجاد می‌شود. سرانجام، با حذف کاتالیزگری یک مولکول آب از حدواسط (III) فرآورده نهایی (۴) تشکیل می‌گردد. پارا-تولون سولفونیک‌اسید تک‌آبه با آزاد کردن پروتون در محیط واکنش باعث پیشرفت واکنش و در نهایت تولید فرآورده مورد نظر می‌شود. درحالی‌که تری‌تیل کلرید با تفکیک به یون تری‌تیل (Ph_3C^+) به عنوان یک کاتالیزگر اسید لوئیس و فعالسازی گروه‌های کربونیل استواستانیلید و آلدهید منجر به انجام واکنش می‌شود. همچنین در مرحله پایانی مکانیسم واکنش، یون تری‌تیل از طریق برهمکنش اوربیتال خالی خود با اکسیژن گروه هیدروکسی، حذف مولکول آب را تسهیل می‌کند [۲۹].



طرح ۲- مکانیسم پیشنهادی برای سنتز ۴،۲،۱-تری‌آزولو[۵،۱-*a*]پیریمیدین (۴)

نتایج پارا-تولون سولفونیک‌اسید و تری‌تیل کلرید در سنتز ۴،۲،۱-تری‌آزولو[۵،۱-*a*]پیریمیدین‌ها با کاتالیزگر مالتوز گزارش شده مقایسه شد. همانگونه که در جدول ۳ مشاهده می‌شود، فرآیندهای سبز ارائه شده در این کار می‌توانند برای تهیه این دسته از ناجور حلقه‌های مهم بسیار کارآمد و مفید باشند. هر چند که تری‌تیل کلرید به عنوان یک کاتالیزگر آلی اسید لوئیس نتایج بهتری را نشان می‌دهد.

جدول ۳. مقایسه نتایج سنتز فرآورده (۴) در حضور پارا-تولوئن سولفونیک اسید و تریتیل کلرید با مالتوز [۲۲]

| کاتالیزور/شرایط | زمان (دقیقه) | بازده (%) | TON | TOF (دقیقه) |
|--|--------------|-----------|-----------|-------------|
| مالتوز (۲۵ مول/ل)، بدون حلال، ۸۰°C | ۲۵-۱۴ | ۹۵-۹۰ | ۳/۳-۶/۸ | ۰/۰-۱۴۴/۲۷۱ |
| <i>p</i> -TsOH·H ₂ O (۲۵ مول/ل)، اتانول، بازروانی | ۷۰-۵۵ | ۹۶-۸۹ | ۳/۳-۵۶/۸۴ | ۰/۰-۰۵۱/۰۷۰ |
| TrCl (۱۰ مول/ل)، بدون حلال، ۸۰°C | ۳۵-۲۵ | ۹۷-۹۲ | ۹/۹-۲/۷ | ۰/۰-۲۶۸/۳۸۰ |

Turnover number^۱Turnover frequency^۲

۴- نتیجه گیری

به طور خلاصه، دو روش ارزان قیمت، سبز و سازگار با محیط زیست برای سنتز ۷،۴-دی هیدرو[۴،۲،۱]تری آزولو[۵،۱]-*a* پیریمیدین-۶-کربوکسامیدها از طریق واکنش تک-ظرفی و سه جزئی بنزآلدهیدهای استخلافی، استواستانیلید و ۳-آمینو-۴،۲،۱-تری آزول ارائه شده است. پارا-تولوئن سولفونیک اسید تک آبه و تریتیل کلرید به عنوان دو کاتالیزگر در دسترس و ارزان قیمت به ترتیب در شرایط بازروانی اتانول و بدون حلال در دمای ۸۰ درجه سانتی گراد مورد استفاده قرار گرفتند. برخی از ویژگی های این روش ها شامل زمان کوتاه واکنش ها، بازده های خوب و عالی، کارکرد آسان، عدم نیاز به ستون کروماتوگرافی و یا خالص سازی های پیچیده و خسته کننده و در نتیجه کاهش پسماندها و آلودگی های زیست محیطی است.

۵- تقدیر و تشکر

نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از حمایت های مالی معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه پیام نور برای حمایت از این پروژه تحقیقاتی ابراز می دارند.

۶- مراجع

- [1] T. A. Paul, J. L. Irvin, E. P. Kathryn, *Green Chemistry Education: Changing the Course of Chemistry*, Oxford University Press, Oxford (2009).
- [2] B. S. Takale, R. R. Thakore, F. Y. Kong, B. H. Lipshutz, *Green Chem.* **21** (2019) 6258.
- [3] A. Maleki, F. Hassanzadeh-Afrouzi, S. Bahrami, *J. Of Applied Chemistry* **55** (1399) 173. In Persian.
- [4] A. I. Ayad, C. B. Marín, E. Colaco, C. Lefevre, C. Méthivier, A.O. Driss, J. Landoulsi, E. Guénin, *Green Chem.* **21** (2019) 6646.
- [5] S. H. Banitaba, M. A. Daeizade, M. Taghdiri, *J. Of Applied Chemistry* **54** (1399) 167. In Persian.
- [6] S. Zhu, Y. Zhang, J. Luo, F. Wang, X. Cao, S. Huang, *Green Chem.* **22** (2020) 657.
- [7] S. Ramezanzpour, A. Maleki, *J. Of Applied Chemistry* **55** (1399) 275. In Persian.
- [8] S. Zangade, P. Patil, *Curr. Org. Chem.* **23** (2019) 2295.
- [9] M. Nikpassand, L.Z. Fekri, *J. Of Applied Chemistry* **51** (1398) 325. In Persian.
- [10] A. Hassankhani, *Iran. Chem. Commun.* **7** (2019) 248.
- [11] Md. N. Khan, D. K. Parmar, H. B. Bhatt, *Asian J. Green Chem.* **3** (2019) 470.

- [12] Z. Lasemi, B. Sadeghi, *J. Of Applied Chemistry* **55** (1399) 149. In Persian.
- [13] D. W. C. MacMillan, *Nature* **455** (2008) 304.
- [14] I. R. Shaikh, *J. Catal.* (2014) 402860.
- [15] M. G. Dekamin, S. Sagheb-Asl, M. R. Naimi-Jamal, *Tetrahedron Lett.* **50** (2009) 4063.
- [16] K. Oukoloff, B. Lucero, K. R. Francisco, K. R. Brunden, C. Ballatore, *Eur. J. Med. Chem.* **165** (2019) 332.
- [17] L. C. S. Pinheiro, L. M. Feitosa, M. O. Gandi, F. F. Silveira, N. Boechat, *Molecules* **24** (2019) 4095.
- [18] R. M. Gol, T. T. Khatri, V. M. Barot, *Chem. Heterocycl. Compd.* **55** (2019) 246.
- [19] G. Ruisi, L. Canfora, G. Bruno, A. Rotondo, T. F. Mastropietro, E. A. Debbia, M. A. Girasolo, B. Megna, *J. Organometal. Chem.* **695** (2010) 546.
- [20] Q. Renyu, L. Yuchao, W. M. W. W. Kandegama, C. Qiong, Y. Guangfu, *Mini-Rev. Med. Chem.* **18** (2018) 781.
- [21] P. K. Singh, S. Choudhary, A. Kashyap, H. Verma, S. Kapil, M. Kummar, M. Arora, O. Silakari, *Bioorg. Chem.* **88** (2019) 102919.
- [22] B. Adrom, N. Hazeri, M. Lashkari, M. T. Maghsodlou, *J. Chem. Res.* **40** (2016) 458.
- [23] A. Shaabani, M. Seyyedhamzeh, N. Ganji, M. H. Sangachin, M. Armaghan, *Mol. Divers.* **19** (2015) 709.
- [24] E. A. Muravyova, S. M. Desenko, R. V. Rudenko, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, Y. V. Sen'ko, E. V. Vashchenko, V. A. Chebanov, *Tetrahedron* **67** (2011) 9389.
- [25] V. L. Gein, T. M. Zamaraeva, M. I. Vakhrin, *Russ. J. Gen. Chem.* **84** (2014) 82.
- [26] J. Liu, M. Lei, L. Hu, *Green Chem.* **14** (2012) 840.
- [27] L. -Y. Zeng, F. Li, C. Cai, *J. Heterocyclic Chem.* **49** (2012) 237.
- [28] V. L. Gein, T. M. Zamaraeva, A. A. Kurbatova, E. V. Voronina, M. I. Vakhrin, *Pharm. Chem. J.* **44** (2010) 366.
- [29] N. G. Boekell, D. J. Cerone, M. M. Boucher, P. K. Quach, W. B. N. Tentchou, C. G. Reavis, I. I. Okoh, J. O. A. Reid, H. E. Berg, B. A. Chang, C. S. Brindle, *SynOpen* **1** (2017) 97.

