

# گندله آهن: یک کاتالیست طبیعی و قابل بازیافت برای تهیه دی هیدروپیریمیدین‌ها در محیط آبی

ملیحه مکتایی، عنایت‌اله شیخ حسینی\*<sup>+</sup>

گروه شیمی، واحد کرمان، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمان

**چکیده:** با توجه به اهمیت هتروسیکل‌های دی هیدرو پیریمیدین به عنوان ترکیب‌های فعال زیستی و دارای اثرهای دارویی متنوع در شیمی و بیوشیمی، در این پژوهش از گندله آهن به عنوان یک کاتالیست طبیعی ناهمگن و قابل بازیافت برای تهیه مشتق‌های ۳، ۴- دی هیدروپیریمیدینی با واکنش سه جزئی و تک مرحله ای اتیل استو استات، اوره و انواع متفاوتی از آلدئیدهای آروماتیک در حلال آب و اتانول استفاده شد. از برتری‌های روش ارایه شده می‌توان به بازده خوب فراورده‌ها، ارزان و طبیعی بودن کاتالیست، قابلیت استفاده دوباره کاتالیست و روش جداسازی و خالص سازی آسان اشاره کرد. استفاده از آب به عنوان محیط واکنش این فرایند را از نظر اقتصادی به صرفه و از لحاظ زیست محیطی ارزشمند می‌سازد.

**واژه‌های کلیدی:** دی هیدروپیریمیدین؛ واکنش چند جزئی؛ کاتالیست طبیعی؛ گندله آهن؛ محیط آبی.

**KEYWORDS:** Dihydropyrimidine; Multicomponent reaction; Natural catalyst; Iron ore pellet; Aqueous media.

## مقدمه

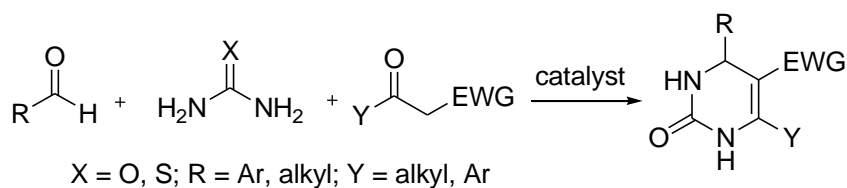
واکنش‌های چند جزئی واکنش‌هایی می‌باشند که در آن‌ها دو یا بیش‌تر از چند جزء در یک ظرف واکنش با هم واکنش داده و فراورده‌ی پایانی که دارای بخش‌هایی از همه اجزای مواد اولیه باشد، تشکیل می‌شود [۱-۲]. واکنش‌های چند جزئی با ترکیب چندین مرحله تهیه بدون جدا کردن حدواسط و تغییر شرایط، سنتز دلخواهی را سبب می‌شوند. از این رو، این گونه واکنش‌ها از اهمیت ویژه‌ای در شیمی آلی و دارویی برخوردار هستند. این واکنش‌ها به دلیل کوتاهی و تنوع فرایندهایی که شامل می‌شوند بسیار مورد توجه هستند. همچنین این دسته از واکنش‌ها به دلیل صرفه‌جویی در زمان، هزینه‌های مورد نیاز و ویژگی تک مرحله‌ای بودن آن‌ها برای سنتزهای خودکار بسیار مفیدند [۱]. یکی دیگر از ویژگی‌های بارز واکنش‌های چند جزئی تشکیل و

شکستن تعداد زیادی از پیوندها به صورت همزمان می‌باشد که باعث می‌شود مقداری از انرژی مورد نیاز واکنش از تشکیل پیوندها تأمین شود. البته باید به این نکته توجه داشت که در توسعه واکنش‌های چند جزئی نوین، از یک سو باید واکنش پذیری مواد اولیه با یکدیگر و از سوی دیگر واکنش‌پذیری و سازگاری مولکول‌های حد واسط تولید شده در ظرف واکنش را در نظر گرفت. از این رو تعداد واکنش‌های چند جزئی شناخته شده نسبت به واکنش‌های معمول در شیمی محدود است [۳].

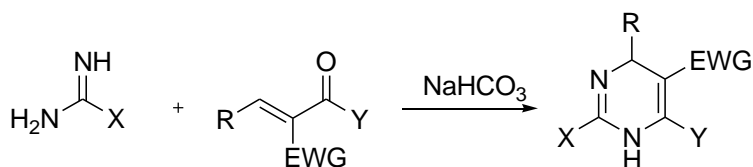
دی هیدروپیریمیدین‌ها دسته‌ای از هتروسیکل‌های آلی نیتروژن‌دار می‌باشند که از واکنش سه جزئی آلدئیدهای آروماتیک، ترکیب‌های  $\beta$  - دی کربونیل و مشتق‌های اوره به دست می‌آیند. این ترکیب‌ها که برای اولین بار توسط بیجینلی در ۱۸۹۱ میلادی [۴] گزارش شدند.

\*عهدہ دار مکاتبات

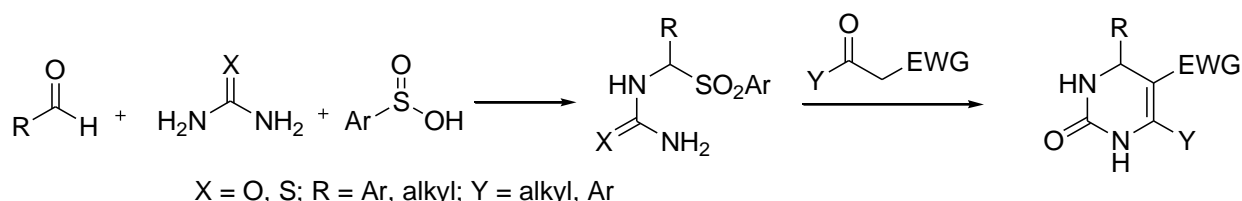
+E-mail: sheikhhosseini@gmail.com



(الف)



(ب)



(ج)

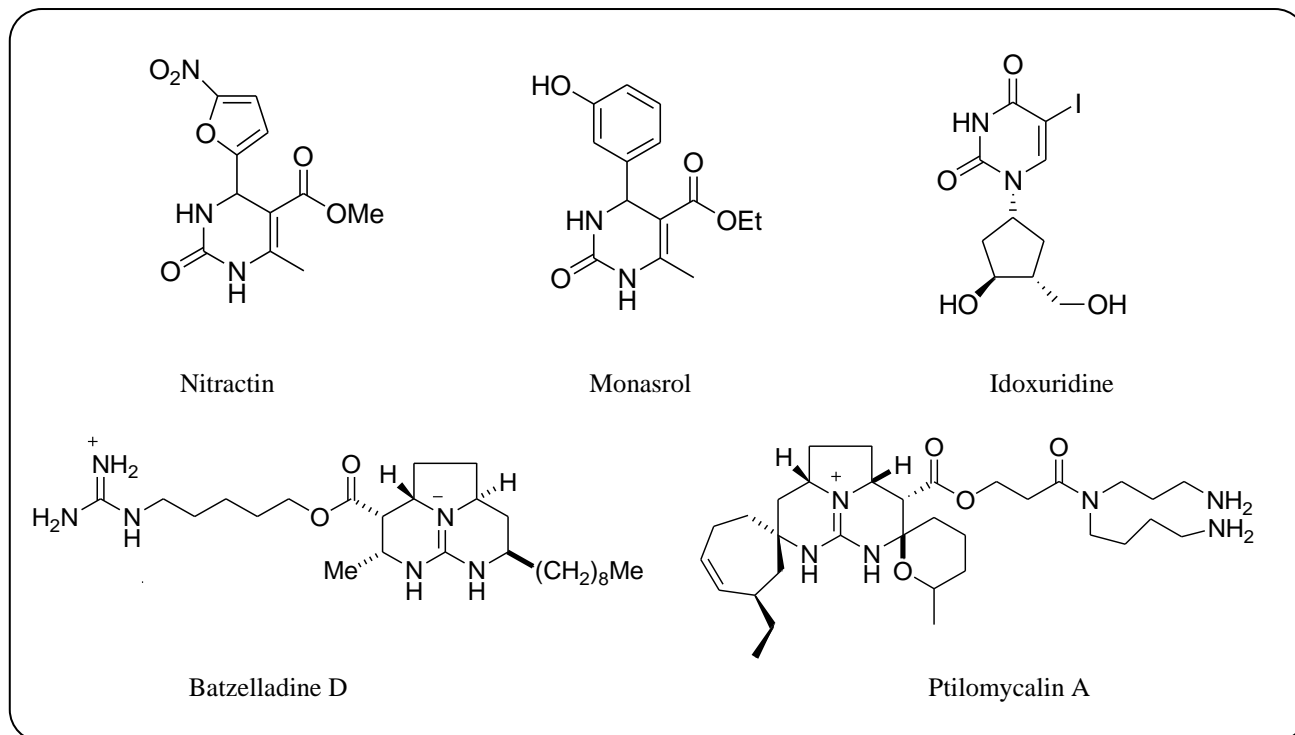
شکل ۱- روش‌های معمول برای تهیه دی‌هیدروپیریمیدین: (الف) تهیه دی‌هیدروپیریمیدین به روش بیجینلی، (ب) تهیه دی‌هیدروپیریمیدین به روش اتوال، (ج) تهیه دی‌هیدروپیریمیدین به روش شتالو.

دی‌هیدروپیریمیدین‌ها و مشتق‌های آن‌ها کاربردهای زیستی و دارویی گسترده‌ای از جمله ضدپروس، ضد سرطان، ضد باکتری، ضد التهاب و ضد ایدز از خود نشان داده‌اند [۸-۶]. افزون بر این اسکلت دی‌هیدروپیریمیدین در ساختار بسیاری از ترکیب‌های طبیعی زیستی نیز وجود دارد. برای نمونه می‌توان به آلکالوئیدهای گوانیدینی batzelladine و pitilomycalin با منشأ دریایی و ویژگی‌های ضد ایدز و ضد قارچ اشاره کرد. در شکل ۲ ساختار تعدادی از این مشتق‌های زیستی و طبیعی نشان داده شده است. ماهیت یگانه این ترکیب‌های طبیعی و ویژگی‌های زیست‌شناسی و درمانی آن‌ها باعث شده پژوهشگران تلاش زیادی برای تهیه آن‌ها در آزمایشگاه‌ها انجام دهند [۹]. یکی از مهم‌ترین روش‌های رایج شده برای تهیه این خانواده از ترکیبات، استفاده از تراکم بیجینلی درون مولکولی به‌عنوان یک مرحله کلیدی برای تهیه آن‌ها می‌باشد [۹].

هرچند در ابتدای دوره عمر دی‌هیدروپیریمیدین‌ها توجه زیادی به آن‌ها نمی‌شد اما با کشف ویژگی‌های زیستی و درمانی آن‌ها در چند دهه اخیر مورد توجه واقع شده‌اند. به طور کلی سه دیدگاه عمومی برای تهیه دی‌هیدروپیریمیدین‌ها وجود دارد که به صورت شمایی در شکل ۱ آورده شده است. در دیدگاه اول که همان تهیه کلاسیک بیجینلی می‌باشد که دارای تراکم سه گانه اوره، آلدهید و ترکیب‌های ۱، ۳-دی‌کربونیل در محیط اسیدی می‌باشد [۴]. دیدگاه دوم که توسط اتوال<sup>(۱)</sup> پیشنهاد شد با واکنش دوجزئی مشتق‌های اوره با ۲-متیلن-۱، ۳-دی‌کربونیل‌ها در حضور NaHCO<sub>3</sub> پیش می‌رود. دیدگاه سوم شامل واکنش سه گانه آلدهید، اوره و سولفونیک اسید می‌باشد که با آمیدوالکیلاسیون و سپس حلقه‌زایی همراه می‌باشد و به دیدگاه شوتالو<sup>(۲)</sup> معروف شده است [۵].

(۱) Atwal

(۲) Shutalev



شکل ۲- ساختار تعدادی از ترکیب های فعال زیستی دارای اسکلت دی هیدروپیریمیدین.

برخی از روش های ارایه شده به ویژه از منظر زیست محیطی و تجربه گروه پژوهشی ما در استفاده از گندله آهن [۳۸-۳۷]، در این پژوهش از گندله آهن به عنوان یک کاتالیست طبیعی و سازگار با محیط زیست برای تهیه این خانواده از ترکیب ها استفاده شده است.

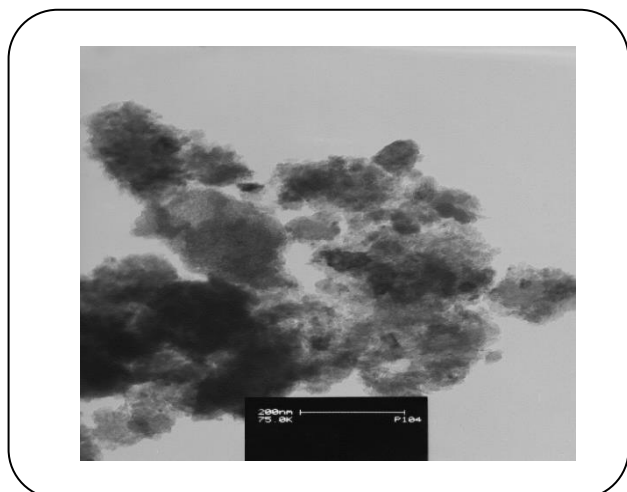
### بخش تجربی

#### مواد شیمیایی و دستگاهها

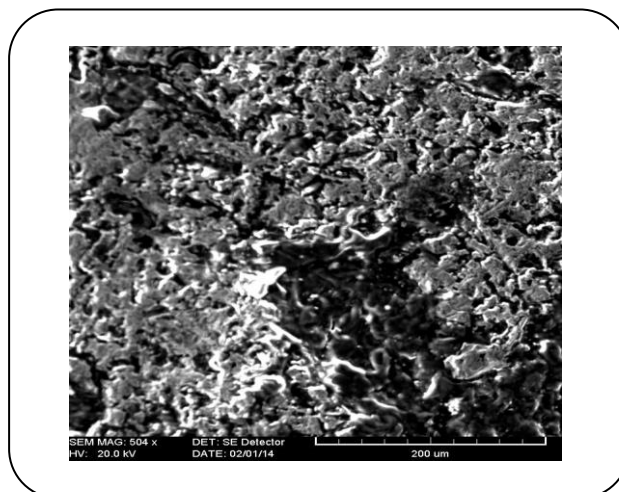
مواد شیمیایی و حلال های به کار رفته به جز آب مقطر از شرکت مرک، فلوکا و سیگما آلد ریچ تهیه شده اند. جداسازی و خالص سازی به وسیله روش های رایج جداسازی انجام شد. از دستگاه FT-IR ۱۰۰ برای تهیه طیف های IR، از دستگاه <sup>1</sup>H NMR ۴۰۰MHz شرکت Bruker برای تهیه طیف های <sup>1</sup>H NMR و <sup>13</sup>C NMR و از دستگاه الکتروترمال ۹۱۰۰ برای تعیین نقطه ذوب استفاده شد. از میکروسکوپ ریزنگار الکترونی SEM (مدل LEO ۱۴۵۵ VP) و میکروسکوپ عبوری الکترونی TEM (مدل CM ۱۲۰) برای ریخت شناسی سطح جامد این کاتالیست استفاده شد. در بررسی چگونگی پیشرفت واکنش و زمان پایان آن از فناوری کروماتوگرافی لایه نازک استفاده شد و بازده های گزارش شده مربوط به فرآورده های خالص سازی شده است.

با توجه به اهمیت این ترکیب ها تاکنون روش ها و کاتالیست های گوناگونی از جمله FeCl<sub>3</sub> [۱۰]، [Et<sub>3</sub>NH][HSO<sub>4</sub>] [۱۱]، H<sub>4</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/MCM-41 [۱۲]، NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> [۱۳]، L-pyrrolidine [۱۴]، [Et<sub>3</sub>N-SO<sub>3</sub>H]HSO<sub>4</sub> [۱۴]، Sm(ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> [۱۴]، Amberlyst-70 [۱۵]، Cu(OTf)<sub>3</sub> [۱۶]، MgBr<sub>2</sub> [۱۷]، هتروپولی اسید [۱۸]، Yb(OTf)<sub>3</sub> [۱۹]، [۲۰] Bi(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>، [۲۱] Mn(OAc)<sub>3</sub>، [۲۲] DBSA، [۲۳] Ga(OTf)<sub>3</sub>، سیلیکا سولفونیک اسید [۲۴]، پلی اکسو متالات [۲۵]، نانوذره های نیکل - فریت [۲۶]، نانوکامپوزیت های TiO<sub>2</sub>-CNT [۲۷]، هیدروتلسیت [۲۸]، سلولز سولفوریک اسید [۲۹]، تری اتیل آمونیوم استات [۳۰]، زئولیت [۳۱]، سیلیکا سولفوریک اسید [۳۲]، لیگاند کایرال [۱۴]، کمپلکس [Gmim]Cl-Cu(II) [۳۳]، و کلیکس آرن ها [۳۴]، برای تهیه آن ها به کار گرفته شده است که هر کدام از این روش ها دارای عیب ها و برتری هایی می باشند.

در سال های اخیر با توجه به اهمیت فرایندهای شیمیایی سالم و سازگار با محیط زیست استفاده از کاتالیست های ناهمگن به جای کاتالیست های همگن مورد علاقه شیمی دانان قرار گرفته است [۳۵-۳۶]. به طور معمول کاتالیست های هتروژن دارای انتخاب گری بالاتر، افزایش سرعت بیش تر و از همه مهم تر قابل بازیافت می باشند. با توجه به اهمیت زیستی دی هیدروپیریمیدون ها و عیب های



شکل ۴- تصویر TEM گندله آهن.



شکل ۳- تصویر SEM گندله آهن.

روی صافی در اتانول داغ اتانول نوبلور شد و برای خالص سازی بیش تر با اتر شست و شو داده شد. ویژگی‌های طیفی ترکیب ۴a در ادامه آورده شده است.

6-Methyl- 2-oxo- 4-phenyl -1,2,3,4- tetrahydro-pyrimidine-5-carboxylic acid ethyl ester (4a). Mp: 210-212 °C. IR (KBr,  $\text{Cm}^{-1}$ ): 3244, 3115, 1725, 1701, 1649.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.09 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.98 (q,  $J = 7.2$  Hz 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.14 (s, 1H, CH),  $\delta = 7.24$  (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H, Ar-H),  $\delta = 7.31$  (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H, Ar-H),  $\delta = 7.50$  (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Ar-H), 7.79 (brs, 1H, NH), 9.26 (brs, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 14.0, 17.7, 53.9, 59.1, 99.2, 126.2, 127.2, 128.3, 144.7, 148.3, 159.6, 165.3.

### نتیجه‌ها و بحث

با توجه به اهمیت شیمی سبز و استفاده از کاتالیست‌های طبیعی قابل بازیافت در سنتز ترکیب‌های شیمیایی روش‌های نویی برای تهیه ترکیب‌های دی هیدروپیریمیدین با استفاده از واکنش آلدیدهای آروماتیک با اتیل استواسات و اوره ارایه شده است که نمودار کلی آن در شکل ۵ آورده شده است.

برای تعیین شرایط بهینه در یک بالن ۲۵ میلی‌لیتری مجهز به همزن مغناطیسی مقدار ۳ میلی‌مول از ترکیب‌های بنزآلدید، اوره و اتیل استواسات در حضور حلال‌های متفاوت و کاتالیست گندله آهن (۱ گرم) در شرایط بازروانی به‌هم‌زده شد. همان‌گونه که در جدول ۱ دیده می‌شود مدت زمان ۳/۵ ساعت با بازده

### مواد سازنده کاتالیست گندله آهن

کاتالیست طبیعی گندله آهن مورد استفاده در این پژوهش از منطقه جنوب سیرجان فراهم شده است. اجزای سازنده این کاتالیست عبارتند از: Fe (۶۷-۶۸٪)، FeO (۵٪)،  $\text{SiO}_2$  (۵/۱٪)،  $\text{MgO}$  (۱/۲٪)،  $\text{CaO}$  (≤۰/۶٪)،  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (≤۰/۴۶۶٪)،  $\text{TiO}_2$  (≤۰/۱۰٪) و چندین ppm از عناصر (Mn, S, C, P). از ویژگی‌های فیزیکی این کاتالیست می‌توان به قدرت شکنندگی (C.C.S = ۲۷۰ kg/pellet)، شاخص سایش پذیری (A. I. = ۵/۴٪)، تخلخل (۲۰-۲۲٪) و متوسط اندازه (۸-۱۶ mm) اشاره کرد.

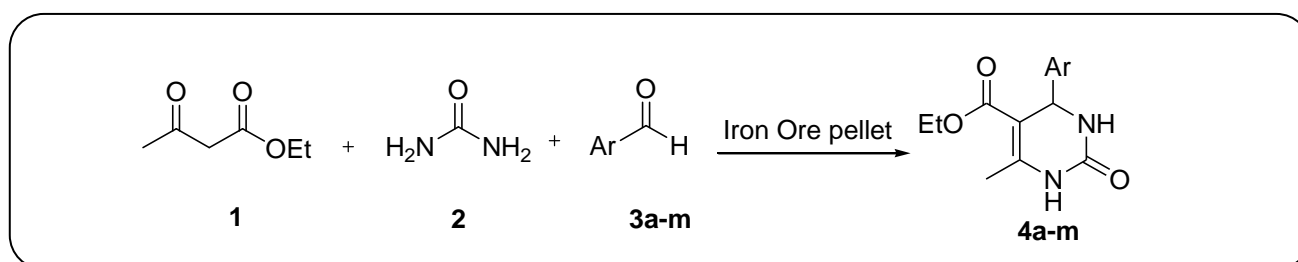
ریخت‌شناسی سطح جامد این کاتالیست با پوشش ریزنگار الکترونی SEM و TEM بررسی شده (شکل‌های ۳ و ۴) و نشان می‌دهد که در ساختار آن‌ها طرح‌های نامنظمی وجود دارد که به صورت حفره‌هایی که به هم جوش خورده‌اند و دارای اندازه‌ای در حد ۱۰۰ تا ۲۰۰ میکرومتر و برخی در حد نانومتر نیز می‌باشند.

### روش کلی برای تهیه مشتق‌های ۳، ۴-دی هیدروپیریمیدین با استفاده از کاتالیست طبیعی گندله آهن

در یک بالن ۲۵ میلی‌لیتری مجهز به همزن مغناطیسی مخلوطی از اوره (۲ میلی‌مول)، آلدیدهای آروماتیک متفاوت (۲ میلی‌مول) و اتیل استواسات (۲ میلی‌مول) در حلال آب و اتانول (۱:۱) و در حضور کاتالیست طبیعی گندله آهن در شرایط بازروانی به‌هم‌زده شد. پیشرفت واکنش توسط TLC کنترل شد. پس از اتمام واکنش مخلوط واکنش صاف شده و پس از تغلیظ زیر صافی به آن آب افزوده شد. رسوب تشکیل شده به‌همراه رسوب

جدول ۱- واکنش بنزالدهید، اتیل استواسات و اوره در حلال‌های گوناگون.

| ردیف | حلال            | شرایط    | زمان (ساعت) | بازده (%) |
|------|-----------------|----------|-------------|-----------|
| ۱    | اتانول          | بازروانی | ۵           | ۷۳        |
| ۲    | متانول          | بازروانی | ۲۷          | ۶۸        |
| ۳    | آب              | بازروانی | ۱۱          | ۶۳        |
| ۴    | اتانول/آب (۱:۱) | بازروانی | ۳٫۵         | ۷۳        |
| ۵    | متانول/آب (۱:۱) | بازروانی | ۴           | ۶۹        |



شکل ۵ - تهیه دی هیدروپیریمیدین‌های 4a-m در حضور کاتالیست گندله آهن.

همان‌گونه که در جدول مشتق‌ها دیده می‌شود گروه‌های الکترون کشنده و دهنده و همین‌طور ازدحام فضایی در راندمان مشتق‌ها روند مشخصی ندارند. بیش‌ترین بازده ۷۵ و ۸۵ درصد می‌باشد که مربوط به ردیف ۸ و ۱۲ می‌باشد. از سویی کم‌ترین بازده مربوط به ردیف ۲ و ۵ می‌باشد که دارای بازده ۴۲ و ۵۵ درصد در شرایط بازروانی و مربوط به مشتق‌های الکترون دهنده متیل و متوکسی می‌باشد.

برای تعیین کارایی گندله آهن، بعد از انجام واکنش کاتالیست از محیط واکنش جدا شده و پس از شست و شو با استون و دی‌متیل سولفوکسید داغ دوباره مورد استفاده قرار گرفت. این کار در ۵ مرحله و هر مرحله در یک بالن محتوی ۲ میلی‌مول اتیل استواسات، ۲ میلی‌مول بنزالدهید و ۲ میلی‌مول اوره در حلال آب/اتانول و شرایط بازروانی انجام شد. همان‌گونه که در جدول ۴ دیده می‌شود با تکرار واکنش کارایی گندله تغییر چشمگیری نمی‌کند.

اگر چه مکانیسم شناخته شده‌ای برای این واکنش در حضور کاتالیست گندله آهن وجود ندارد اما با توجه به بیشینه این ترکیب‌ها وجود فلزهای واسطه به‌ویژه فلز آهن در ساختار کاتالیست و تمایل به کئوردیناسیون با اتم‌های اکسیژن و نیتروژن می‌تواند باعث تسریع تراکم اوره با آلدئیدهای آروماتیک و در نتیجه

۷۳ درصد در حضور مخلوط آب و اتانول بهترین شرایط می‌باشد. این حلال برای انجام واکنش با سایر آلدئیدهای آروماتیک در نظر گرفته شد. اطلاعات مربوط به بهینه‌سازی در جدول ۱ آمده است.

پس از مشخص شدن حلال مناسب، شرایط برای تعیین مقدار بهینه کاتالیست بررسی شد. ابتدا واکنش بین اتیل استواسات، بنزالدهید و اوره در حضور حلال بهینه آب و اتانول و مقدارهای گوناگون از کاتالیست طبیعی گندله آهن بررسی شد. وقتی که واکنش با ۰٫۱ گرم کاتالیست انجام شد فرآورده با بازده ۶۳ درصد به‌دست آمد. سپس با افزایش مقدار کاتالیست بازده فرآورده بیش‌تر شد تا جایی که هنگامی مقدار کاتالیست به ۰٫۵ گرم افزایش یافت بازده نیز به ۷۳ درصد افزایش یافته و افزایش مقدار بیش‌تر کاتالیست تاثیری در بازده فرآورده‌ها نداشت. اطلاعات مربوط به بهینه‌سازی کاتالیست در جدول ۲ آورده شده است.

بعد از مشخص شدن شرایط بهینه حلال و بهینه کاتالیست گندله آهن، تصمیم به مشتق‌سازی فرآورده‌های دی‌هیدروپیریمیدین براساس واکنش بین اتیل استواسات، اوره و آلدئیدهای آروماتیک متفاوت در حضور ۰٫۵ گرم کاتالیست گندله آهن در شرایط بازروانی گرفته شد که نتیجه‌های این واکنش‌ها در جدول ۳ آورده شده است.

جدول ۲- بهینه سازی مقدار کاتالیست در واکنش بنزالدهید، اتیل استو استات و اوره در حلال آب/اتانول.

| ردیف | مقدار کاتالیست | شرایط    | زمان (ساعت) | بازده (%) |
|------|----------------|----------|-------------|-----------|
| ۱    | ۰٫۱ گرم        | بازروانی | ۳٫۵         | ۶۳        |
| ۲    | ۰٫۲ گرم        | بازروانی | ۳٫۵         | ۶۵        |
| ۳    | ۰٫۳ گرم        | بازروانی | ۳٫۵         | ۶۸        |
| ۴    | ۰٫۴ گرم        | بازروانی | ۳٫۵         | ۷۲        |
| ۵    | ۰٫۵ گرم        | بازروانی | ۳٫۵         | ۷۳        |
| ۶    | ۰٫۶ گرم        | بازروانی | ۳٫۵         | ۷۳        |
| ۷    | ۱ گرم          | بازروانی | ۳٫۵         | ۷۳        |

جدول ۳- تهیه مشتق‌های دی هیدروپیریمیدین براساس واکنش بین اتیل استو استات، اوره و آلدهیدهای آروماتیک متفاوت در حلال آب/اتانول در شرایط بازروانی.

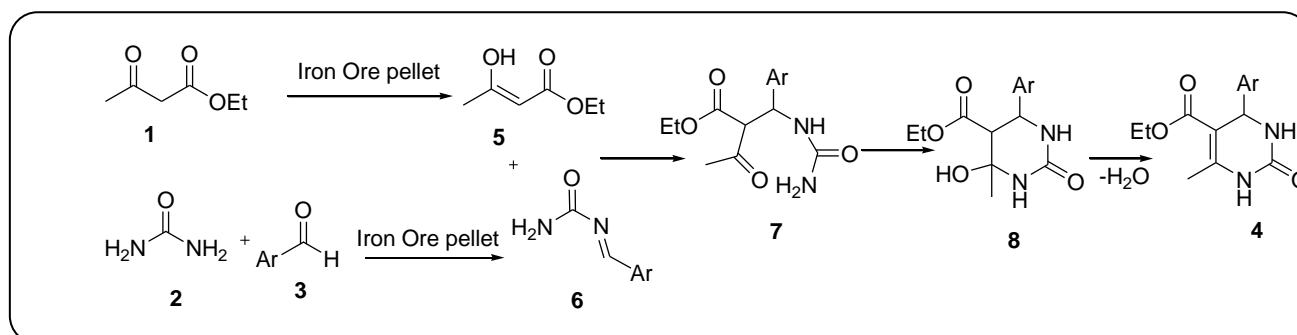
| ردیف | Ar  | زمان (ساعت) | فراورده | بازده (%) | نقطه ذوب (°C) |             |
|------|---|-------------|---------|-----------|---------------|-------------|
|      |   |             |         |           | به دست آمده   | گزارش شده   |
| ۱    | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                           | ۳٫۵         | ۴a      | ۷۳        | ۲۱۰-۲۱۲       | [۱۶]۲۰۴-۲۰۷ |
| ۲    | ۴-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                      | ۵           | ۴b      | ۴۲        | ۲۱۴-۲۱۶       | [۲۰]۲۰۸-۲۱۰ |
| ۳    | ۴-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                     | ۴           | ۴c      | ۶۲        | ۲۴۰-۲۴۲       | [۱۶]۲۱۳-۲۱۸ |
| ۴    | ۳-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                     | ۳٫۵         | ۴d      | ۶۳        | ۱۵۸-۱۶۲       | [۲۴]۱۵۱-۱۵۲ |
| ۵    | ۳,۴,۵-(MeO) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> | ۳٫۵         | ۴e      | ۵۵        | ۱۹۲-۱۹۶       | [۲۳]۱۸۰-۱۸۲ |
| ۶    | ۴-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>        | ۵٫۵         | ۴f      | ۶۲        | ۲۱۰-۲۱۲       | [۱۶]۲۰۸-۲۱۱ |
| ۷    | ۲-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>        | ۵           | ۴g      | ۷۱        | ۲۱۵-۲۱۹       | [۲۵]۲۲۳     |
| ۸    | ۳-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                      | ۴٫۵         | ۴h      | ۸۵        | ۱۹۸-۲۰۰       | [۱۶]۱۹۴-۱۹۷ |
| ۹    | ۴-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                      | ۴٫۵         | ۴i      | ۷۲        | ۲۲۰-۲۲۳       | [۱۸]۲۱۴-۲۱۶ |
| ۱۰   | ۲-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                      | ۵           | ۴j      | ۶۷        | ۱۹۷-۲۰۰       | [۲۳]۲۱۰-۲۱۲ |
| ۱۱   | ۴-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                      | ۵           | ۴k      | ۶۹        | ۲۳۲-۲۳۷       | [۱۶]۲۳۱-۲۳۳ |
| ۱۲   | ۴-N(Me) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>     | ۶           | ۴l      | ۷۵        | ۲۲۶-۲۲۸       | [۲۲]۲۵۵-۲۵۷ |
| ۱۳   | ۲-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                      | ۵           | ۴m      | ۶۸        | ۲۰۸-۲۱۰       | [۲۲]۲۰۱-۲۰۲ |

جدول ۴- میزان کارایی کاتالیست گندله آهن.

| مرتبۀ بازیافت | ۱  | ۲  | ۳  | ۴  | ۵  | ۶  |
|---------------|----|----|----|----|----|----|
| بازده         | ۷۳ | ۷۲ | ۷۲ | ۷۱ | ۷۰ | ۷۰ |

جدول ۵- مقایسه نتیجه‌های روش ارایه شده برای تهیه دی هیدروپیریمیدین ۴a با برخی از گزارش‌ها در ادبیات شیمی.

| ردیف | کاتالیست  | بازده (%) | زمان (ساعت) | مرجع      |
|------|---|-----------|-------------|-----------|
| ۱    | p-Sulfonic acid calixarenes                           | ۶۹        | ۸           | [۳۴]      |
| ۲    | [Et <sub>۳</sub> NH][HSO <sub>۴</sub> ]               | ۷۵        | ۱           | [۱۱]      |
| ۳    | H <sub>۳</sub> H <sub>۲</sub> PO <sub>۴</sub> /MCM-۴۱ | ۷۲        | ۶           | [۱۲]      |
| ۴    | H <sub>۳</sub> H <sub>۲</sub> PO <sub>۴</sub>         | ۸۵        | ۲           | [۱۳]      |
| ۵    | L-pyrrolidine-2-carboxylic acid-4-hydrogen sulfate    | ۹۲        | ۶           | [۱۴]      |
| ۶    | Amberlyst-۷۰  | ۸۱        | ۳           | [۱۴]      |
| ۷    | Chiral ligand/HCl                                     | ۸۱        | ۱۴۴         | [۱۴]      |
| ۸    | Sm(ClO <sub>۴</sub> ) <sub>۳</sub>                    | ۷۲        | ۹           | [۱۴]      |
| ۹    | Silica sulfuric acid                                  | ۹۱        | ۶           | [۳۲]      |
| ۱۰   | [Gmim]ClCu(II) complex                                | ۹۴        | ۱۲          | [۳۳]      |
| ۱۱   | [Et <sub>۳</sub> N-SO <sub>۳</sub> H]HSO <sub>۴</sub> | ۹۸        | ۰.۶۶        | [۱۵]      |
| ۱۲   | گندله آهن   | ۷۳        | ۳.۵         | این پژوهش |



شکل ۶- مکانیسم پیشنهادی.

شده است اما مقایسه شرایط روش ارایه شده نسبت به برخی از روش‌های گزارش شده در ادبیات شیمی در جدول ۵ نشان می‌دهد که کاتالیست طبیعی گندله آهن در بهبود زمان و بازده واکنش نقش مهمی را بازی می‌کند

### نتیجه گیری

در این مطالعه، رفتار واکنش آلدهیدهای آروماتیک با اتیل استواسات و اوره تحت شرایط بازروانی در حضور کاتالیست طبیعی گندله آهن

تشکیل ایمین ۶ از یک سو و تشکیل اتول فرم ۵ از سوی دیگر شود. در این مکانیسم همان گونه که دیده می‌شود واکنش پذیری بالای گروه ایمینیوم ۶ باعث تسهیل افزایش ۵ به خود و تشکیل حد واسط ۷ می‌شود. این حد واسط یک واکنش حلقوی شدن درون مولکولی انجام داده و پس از حذف یک مولکول آب به فراورده‌ی نهایی ۴ تبدیل شده است (شکل ۶).

اگر چه روش‌های دیگری برای تهیه دی هیدروپیریمیدین‌ها با زمان کم و بازده بالا در حضور کاتالیست‌های متفاوت گزارش

بازده‌های به نسبت خوب، کاتالیست طبیعی، ارزان، قابل بازیافت و محیط آبی از مزایای اصلی این روش ارایه شده می‌باشد.

### قدردانی

نویسندگان مقاله از حمایت‌های مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمان صمیمانه تشکر می‌نمایند.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۲/۲۷؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۸/۱۷

بررسی شد. انجام این واکنش در حلال‌های گوناگون نشان داد که مخلوط حلال آب و اتانول بهترین حلال برای انجام این واکنش می‌باشد و از طرف دیگر تکرار این واکنش در حضور مقدارهای متفاوت از کاتالیست طبیعی گندله آهن نشان داد که مقدار ۰/۵ گرم از این کاتالیست در شرایط بازروانی بهترین بازده را به دست می‌دهد. بازیافت این کاتالیست طبیعی و استفاده دوباره آن تا ۵ بار تغییر محسوسی در بازده این واکنش سه جزئی نداشت. بنابراین روش ارایه شده یک روش مناسب برای تهیه مشتق‌های دی‌هیدروپیریمیدین بر اساس موازین شیمی سبز می‌باشد.

### مراجع

- [1] Domling A., [Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry](#). *Chem. Rev.*, **106**(1): 17-89 (2006).
- [2] Ugi I., Domling A., [Multicomponent Reactions with Isocyanides](#). *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**(18): 3168-3210 (2000).
- [3] Ugi I., Werner B., Domling A., [The Chemistry of Isocyanides, Their Multi Component Reactions and Their Libraries](#). *Molecules*, **8**(1): 53-61 (2003).
- [4] Biginelli P., [Ueber Aldehyduramide des Acetessigäthers](#). *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **24**(1): 1317-1319 (1981).
- [5] Kolosov M.A., Kulyk O.G., Al-Ogaili M.J.K., Orlov V.D., [An Effective Biginelli-Type Synthesis of 1-Methoxy-3,4-dihydropyrimidin-2\(1H\)-ones](#). *Tetrahedron Lett.*, **56**(32): 4666-4669 (2015).
- [6] Kappe C.O., [Biologically Active Dihydropyrimidones of The Biginelli-Type — A Literature Survey](#). *Eur. J. Med. Chem.*, **35**(12): 1043-1052 (2000).
- [7] Snider B.B., Shi Z., [Biomimetic Synthesis of \(+-\)-Crambines A, B, C1, and C2. Revision of The Structure of Crambines B and C1](#). *J. Org. Chem.*, **58**(15): 3828-3839 (1993).
- [8] Velpula R., Banothu, J., Gali R., Deshineni R., Bavantula R., [1-Sulfonylpyridinium Chloride: Green and Expedient Ionic Liquid for The One-Pot Synthesis of Fused 3,4-Dihydropyrimidin-2\(1H\)-ones and Thiones Under Solvent-Free Conditions](#). *Chin. Chem. Lett.*, **26**(3): 309-312 (2015).
- [9] Kappe C.O., [Recent Advances in the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. New Tricks from an Old Dog](#). *Acc. Chem. Res.*, **33**(12): 879-888 (2000).
- [10] Zorkun I.S., Sarac S., Celebi S., Erol K., [Synthesis of 4-Aryl-3,4-dihydropyrimidin-2\(1H\)-thione Derivatives as Potential Calcium Channel Blockers](#). *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**(24): 8582-8589 (2006).



- [11] Khabazzadeh H., Kermani E.T., Jazinizadeh, T., An Efficient Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones Catalyzed by Molten  $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{HSO}_4]$ . *Arabian J. Chem.*, **5**(4): 485-488 (2012).
- [12] Tayebee R., Ghadamgahi, M., Solvent Free One-Pot Multi-Component Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones Catalyzed by Mesoporous  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4/\text{MCM-41}$  As an Environmentally Friendly, Cheap, and Effective Catalyst. *Arabian J. Chem.*, (2013). [in press].
- [13] Tayebee R., Maleki B., Ghadamgahi, M., Ammonium Dihydrogen Phosphate Catalyst for One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Chin. J. Catal.*, **33**(4): 659-665 (2012).
- [14] Ghorbani-Choghamarani A., Zamani P., Three Component Reactions: An Efficient and Green Synthesis of 3, 4-Dihydropyrimidin-2-(1H)-ones and Thiones Using Silica Gel-supported *L*-Pyrrolidine-2-carboxylic Acid-4-hydrogen Sulfate. *Chim. Chem. Lett.*, **24**(9): 804-808 (2013).
- [15] Zare A., Nasouri Z., A Green Approach for The Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2-(1H)-ones (and -Thiones) Using *N,N*-Diethyl-*N*-sulfoethanaminium Hydrogen Sulfate. *J. Mol. Liq.*, **216**: 364-369 (2016).
- [16] Paraskar A.S., Dewkar G.K., Sudalai A.,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ : A Reusable Catalyst for High-Yield Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Tetrahedron Lett.*, **44**(16): 3305-3308 (2003).
- [17] Salehi H., Guo Q.X., A Facile and Efficient One-Pot Synthesis of Dihydropyrimidinones Catalyzed by Magnesium Bromide Under Solvent-Free Conditions. *Synth. Commun.*, **34**(1): 171-179 (2004).
- [18] Mishra B.G., Kumar D., Rao V.S.,  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$  Catalyzed Expeditious Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones Under Solvent-Free Conditions. *Catal. Commun.*, **7**(7): 457-459 (2006).
- [19] Ma Y., Qian C., Wang L., Yang M., Lanthanide Triflate Catalyzed Biginelli Reaction. One-Pot Synthesis of Dihydropyrimidinones Under Solvent-Free Conditions. *J. Org. Chem.*, **65**(12): 3864-3868 (2000).
- [20] Banik B.K., Reddy A.T., Datta A., Mukhopadhyay C., Microwave-Induced Bismuth Nitrate-Catalyzed Synthesis of Dihydropyrimidones via Biginelli Condensation Under Solventless Conditions. *Tetrahedron Lett.*, **48**(41): 7392-7394 (2007).
- [21] Kumar K.A., Kasthuraiah M., Reddy C.S., Reddy C.D.,  $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Mediated Three-Component, One-Pot, Condensation Reaction: An Efficient Synthesis of 4-Aryl-substituted 3,4-Dihydropyrimidin-2-ones. *Tetrahedron Lett.*, **42**(44): 7873-7875 (2001).
- [22] Bigdeli M.A., Gholami G., Sheikhsosseini E., *P*-Dodecylbenzenesulfonic Acid (DBSA), A Brønsted Acid-Surfactant Catalyst for Biginelli Reaction in Water And Under Solvent Free Conditions. *Chin. Chem. Lett.*, **22**(8): 903-906 (2011).
- [23] Xia J., Zhang K.,  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  Catalyzed Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Heterocycles*, **91**(1): 105-112 (2015).

- [24] Gupta R., Paul S., Gupta R., [Covalently Anchored Sulfonic Acid Onto Silica as An Efficient And Recoverable Interphase Catalyst for The Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidinones/thiones](#). *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **266**(1-2): 50-54 (2007).
- [25] Saher L., Makhoulfi-Chebli M., Dermeche L., Boutemour-Khedis B., Rabia C., Silva A.M.S., Hamdi M., [Keggin and Dawson-Type Polyoxometalates as Efficient Catalysts for The Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidinones: Experimental and Theoretical Studies](#). *Tetrahedron Lett.*, **57**(13): 1492-1496 (2016).
- [26] Eshghi H., Javid A., Khojastehnezhad A., Moeinpour F., Bamoharram F.F., Bakavoli M., Mirzaei M., [Preyssler Heteropolyacid Supported on Silica Coated NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticles for The Catalytic Synthesis of Bis\(dihydropyrimidinone\)benzene and 3,4-Dihydropyrimidin-2\(1H\)-ones](#). *Chin. J. Catal.*, **36**(6): 299-307 (2015).
- [27] Safari J., Gandomi-Ravandi S., [Carbon Nanotubes Supported by Titanium Dioxide Nanoparticles as Recyclable and Green Catalyst for Mild Synthesis of Dihydropyrimidinones/thiones](#). *J. Mol. Struct.*, **1065-1066**: 241-247 (2014).
- [28] Lal J., Sharma M., Guptab S., Parashara P., Saha P., Agarwal D.D., [Hydrotalcite: A Novel and Reusable Solid Catalyst for One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidinones and Mechanistic Study Under Solvent Free Conditions](#). *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **352**: 31-37 (2012).
- [29] Rajack A., Yuvaraju K., Praveen C., Murthy Y.L.N., [A Facile Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidinones/thiones and Novel N-Dihydro pyrimidinone-decahydroacridine-1,8-diones Catalyzed by Cellulose Sulfuric Acid](#). *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **370**: 197-204 (2013).
- [30] Attri P., Bhatia R., Gaur J., Arora B., Gupta A., Kumar N., Choi E.H., [Triethylammonium Acetate Ionic Liquid Assisted One-Pot Synthesis of Dihydropyrimidinones and Evaluation of Their Antioxidant and Antibacterial Activities](#). *Arabian J. Chem.*, (2014). [in press]
- [31] Moosavifar M., [An Appropriate One-Pot Synthesis of Dihydropyrimidinones Catalyzed by Heteropoly acid Supported on Zeolite: An Efficient and Reusable Catalyst for The Biginelli Reaction](#). *Comptes Rendus Chimie*, **15**(5): 444-447 (2012).
- [32] Salehi P., Dabiri M., Zolfigol M.A., Bodaghifard M.A., [Silica Sulfuric Acid: An Efficient and Reusable Catalyst for The One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2\(1H\)-ones](#). *Tetrahedron Lett.*, **44**(14): 2889-2891 (2003).
- [33] Karthikeyan P., Aswar S.A., Muskawar P.N., Bhagat P.R., Kumar, S.S., [Development and Efficient 1-Glycyl-3-methyl Imidazolium Chloridecopper\(II\) Complex Catalyzed Highly Enantioselective Synthesis of 3, 4-Dihydropyrimidin-2\(1H\)-ones](#). *J. Organomet. Chem.*, **723**(1): 154-162 (2013).
- [34] Silva D.L., Fernandes S.A., Sabino, A.A., Fátima A., [p-Sulfonic Acid Calixarenes as Afficient and Reusable Organocatalysts for The Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2\(1H\)-ones/-Thiones](#). *Tetrahedron Lett.*, **52**(48): 6328-6330 (2011).

[۳۵] فیروزی، م؛ بقالها، م؛ اسدی، م؛ سنتر زئولیت ZSM-5 به عنوان کاتالیست فرایند تبدیل متانول به پروپیلن، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۲) ۳۱: ۲۱ تا ۲۶ (۱۳۹۱).

[36] Apollo S., Onyongo S.O., Ochieng A., [UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/TiO<sub>2</sub>/Zeolite Hybrid System for Treatment of Molasses Wastewater](#), *Iran. J. Chem. Chem. Eng. (IJCCE)*, **33**(2): 107-117 (2014).

[37] Sheikhhosseini E., Mokhtari T.S., Faryabi M., Rafiepour A., Soltaninejad S., [Iron Ore Pellet, A Natural and Reusable Catalyst for Synthesis of Pyrano\[2,3-d\]pyrimidine and Dihydropyrano\[c\]chromene Derivatives in Aqueous Media](#), *Iranian J. Chem. Chem. Eng.*, **35**(1): 43-50 (2016).

[38] Sheikhhosseini E., Mollaie M., [One-Pot Synthesis of Tetrahydrobenzo\[b\]pyran Derivatives Using Iron Ore Pellet as Natural, Efficient and Reusable Heterogeneous Catalyst in Aqueous Media](#). *Iranian Journal of Organic Chemistry*, **6**(4): 1337-1377 (2014).