

## سنتز ۳-آمینو ایمیدازو [a-2,1] پیریدین ها طی واکنش سه جزئی در سیستم دو حلالی

### آب/۲،۲،۲-تری فلئورو اتانول

مبینا علیزاده مجد، افشین سروری\*، مسعود نهالی

بابل، دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل، دانشکده علوم پایه، گروه شیمی

تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۳/۲۵

تاریخ تصحیح: ۹۸/۰۳/۲۲

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۷/۲۴

#### چکیده

سنتز ۳-آمینو ایمیدازو [a-2,1] پیریدین ها طی واکنش سه جزئی بین آلدئیدهای آروماتیک، ۲-آمینوپیریدین ها و ایزوسیانیدها در دمای اتاق و سیستم دو حلالی آب/۲،۲،۲-تری فلئورو اتانول توصیف شده است. در روش ارائه شده بازده بالا فرآورده در سیستم دو حلالی نسبت به ۲،۲،۲-تری فلئورو اتانول خالص حاصل شده است. پیوند هیدروژنی قوی در سیستم دو حلالی سبب عدم استفاده از کاتالیست اسید لوئیس در این واکنش شده است و همچنین استفاده از سیستم دو حلالی سبب کاهش ۷۵ درصدی استفاده از ۲،۲،۲-تری فلئورو اتانول شده است که تاثیر قابل توجهی در کاهش قیمت و اثرات سمی دارد. بازده بالا، کاهش زمان واکنش، جداسازی محصول واکنش با صاف کردن و شرایط ملایم و دوستدار محیط زیست از مزایای روش ارائه شده جهت سنتز این ترکیبات با خواص بیولوژیکی می باشد.

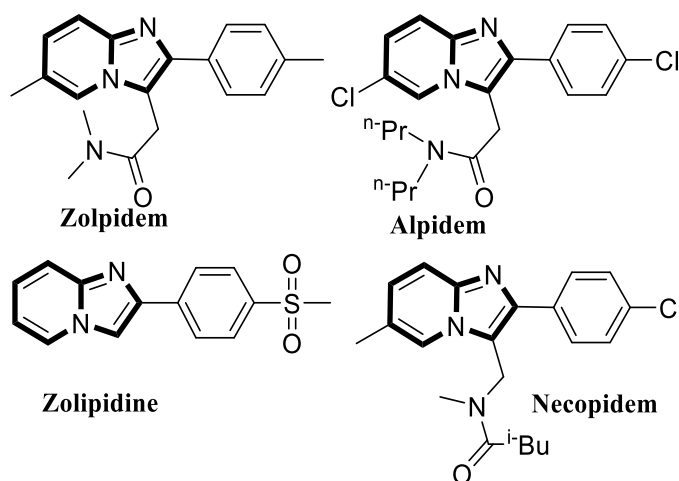
کلمات کلیدی: ایمیدازو [a-2,1] پیریدین، ۲،۲،۲-تری فلئورو اتانول، سیستم دو حلالی، ایزوسیانید.

#### ۱- مقدمه

سنتز آلی در محیط های آبی به دلیل ناسازگاری با ترکیبات کاتالیست فلزی و همچنین حلالیت ناچیز بسیاری از واکنش دهنده ها آلی تا اواخر قرن بیستم نادیده گرفته شده است. سال ۱۹۸۰ Breslow و Rideout گزارش کردند [۱] که واکنش دیلز-آلدر وقتی در حلال آب انجام می شود سرعت واکنش تسریع می شود. بعد از آن گزارش استفاده از آب بعنوان حلال واکنش در واکنش های آلی مورد توجه شیمی دانان قرار گرفت. مشکل انحلال پذیری پائین برای واکنش دهنده ها آلی در آب را می توان با استفاده از سورفاکتانت ها [۲] یا واکنش های تحت شرایط "بر روی آب (On Water)" برطرف نمود [۳]. واکنش بر روی آب با هم زدن واکنش دهنده های آلی با آب، محلول سوسپانسیونی ایجاد می نماید. در اغلب مواقع تحت این شرایط سرعت واکنش سریعتر و بازده بالاتری نسبت به انجام واکنش تحت شرایط بدون حلال (Solvent Free) مشاهده می شود. ویژگی های منحصر به فرد فلئورو الکل ها از جمله دهنده پیوند هیدروژنی، هسته دوستی اندک و قدرت یونیزه کنندگی بالا، آن ها را به حلال های ایده آل برای تولید گونه های واکنشگر الکترون دوست تبدیل کرده است و امکان واکنش این ترکیبات را با هسته دوست مورد نظر فراهم می آورد [۴ و ۵]. این الکل ها به دلیل این ویژگی ها، حلالی مناسب یا افزودنی مفید در واکنش

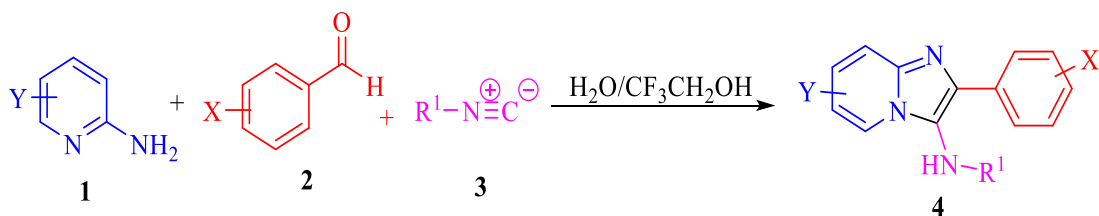
های آلی نامتقارن و واکنش فریدل- کرافتس (Friedel-Crafts) می باشند. بعنوان مثال واکنش جانشینی الکترون دوستی آروماتیک فریدل- کرافتس در حلال فلئورو الکل بدون نیاز به کاتالیست اسیدی (به دلیل پیوند هیدروژنی قوی فلئورو الکل) با بازده خوب و زمان کوتاه انجام شده است [۶].

ترکیبات ایمیدازوپیریدینی از هسته های فعال بیولوژیکی می باشند. داروهای خواب آور و آرام بخش زولپیدم، آلپیدم، زولیمیدین و نکوپیدم (شمتیک ۱) که به صورت تجاری به فروش می رسند دارای هسته ایمیدازوپیریدینی هستند. بدلیل فعالیت بیولوژیکی و همچنین کاربردهای دیگر، سنتز این دسته از ترکیبات مورد توجه شیمی دانان و داروسازها قرار گرفته است. روش های متنوعی جهت سنتز ایمیدازوپیریدین ها ارائه شده است [۷ تا ۹] از جمله آنها واکنش سه جزئی بین ۲-آمینو پیریدین، آلدید و ایزوسیانید در مجاورت کاتالیست های اسیدی لوئیس یا برونشتد می باشد [۱۰ تا ۱۴].



شمتیک ۱- ساختار ترکیبات دارویی با هسته ایمیدازوپیریدین

با توجه به ویژگی های منحصر به فرد سیستم دو فازی فلئورو الکل ها- آب [۶]، و همچنین شناخت از شرایط انجام واکنش سه جزئی گروپکه [۱۰ تا ۱۶]، در این پژوهش استفاده از سیستم دو فازی آب/۲،۲،۲-تری فلئورو اتانول به عنوان محیطی سبز برای انجام این واکنش مورد بررسی قرار گرفته است (شمتیک ۲).



شمتیک ۲- سنتز ایمیدازوپیریدین در سیستم دو حلالی آب/۲،۲،۲-تری فلئورو اتانول

## ۲-بخش تجربی

## ۲-۱-مواد شیمیایی و معرف‌های مورد استفاده

همه‌ی مواد شیمیایی در این پژوهش که شامل ۲-آمینوپیریدین‌ها، آلدهیدها، ایزوسیانیدها، ۲،۲،۲-تری‌فلوئورو اتانول و هگزافلورو-۲-پروپانول از شرکت سیگما آلدریج یا فلوکا خریداری شده و بدون خالص‌سازی استفاده شد. پیشرفت واکنش با استفاده از TLC (ورقه‌های سیلیکاژل 60 GF<sub>254</sub> ساخت شرکت مرک) دنبال شد. دمای ذوب ترکیبات با استفاده از دستگاه الکتروترمال ۹۱۰۰ ساخت کشور انگلستان اندازه‌گیری شد. طیف‌های FT-IR با استفاده از دستگاه FT-IR مدل Vector 22 Bruker ساخت کشور آلمان و طیف‌های <sup>1</sup>H NMR و <sup>13</sup>C NMR با استفاده از دستگاه NMR مدل BRUKER DRX-400 AVANCE در حلال CDCl<sub>3</sub> ثبت شده است. در گمارش طیف <sup>1</sup>H NMR برای نشان دادن چندگانگی پیک‌ها، پیک‌های یکتایی تیز از "s"، پیک‌های یکتایی پهن از "brs"، پیک‌های دوتایی از "d"، پیک‌های دو دوتایی از "dd"، پیک‌های سه تایی از "t" و پیک‌های چندتایی از "m" استفاده شده است.

## ۲-۲-دستورالعمل عمومی برای تهیه ایمیدازولوپیریدین در سیستم دو فازی آب-۲،۲،۲-تری‌فلوئورو اتانول

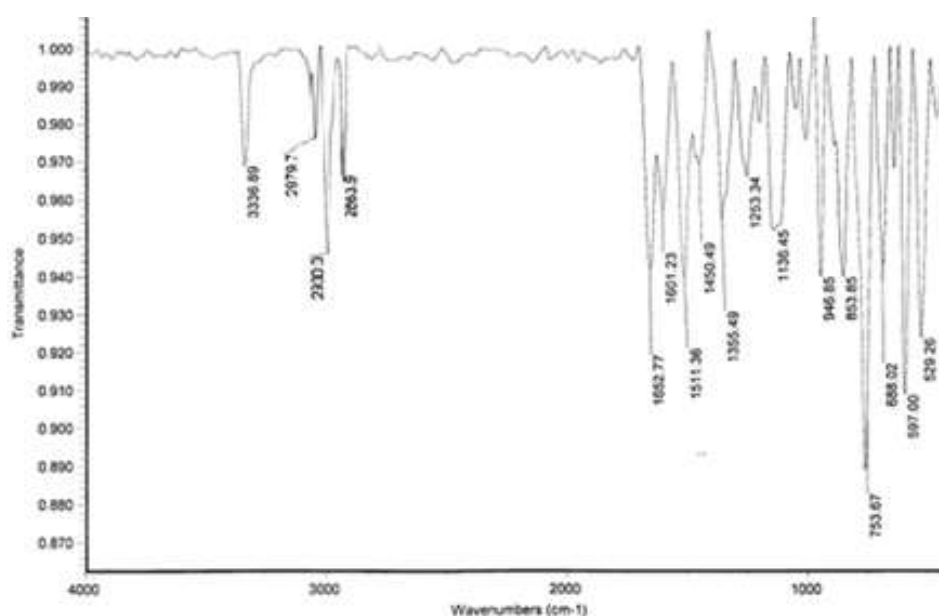
۲-آمینوپیریدین (۰/۵ mmol)، پارا کلروبنزآلدهید (۰/۵ mmol) و سیکلوهاگزیل ایزوسیانید (۰/۵ mmol) در یک لوله آزمایش ریخته شد. سپس ۰/۵ mL ۲،۲،۲-تری‌فلوئورو اتانول و ۱/۵ mL آب به عنوان حلال (با نسبت یک به سه) به آن اضافه شد. وقتی که حلال به مخلوط واکنش اضافه شد سیستم دوفازی ایجاد گردید. یکی از فازهای بی‌رنگ و شفاف و دیگری زرد کم‌رنگ شفاف بود. چون دو ماده از سه ماده اولیه در TLC قابل مشاهده می‌باشند. از هر دو فاز با استفاده از سوزن TLC نمونه‌گیری شد و در زیر لامپ UV بررسی گردید. مشاهده شد که در فاز بی‌رنگ از مواد اولیه موجود نیست. بلکه مواد اولیه در فاز زرد رنگ بودند. بنابراین پیشرفت واکنش با استفاده از TLC با نمونه‌گیری از فاز زرد رنگ پیگیری شد. با گذشت زمان لکه‌های فلوروسانس مربوط به مواد اولیه کم‌رنگتر و لکه درخشان آبی رنگی که بیانگر تشکیل محصول بود ایجاد شد و با پیشرفت واکنش پر رنگتر می‌شود. پس از گذشت یک ساعت لکه‌های مواد اولیه ناپدید شد که بیانگر اتمام واکنش بود و رسوب سفید رنگی تشکیل گردید. پس از اتمام واکنش با صاف کردن محصول ایجاد شده جدا سازی شد و مورد شناسایی قرار گرفت.

## ۲-۳- داده‌های طیفی ترکیب ۴a

**2-(4-chlorophenyl)-N-cyclohexylimidazo[1,2-a]pyridin-3-amine (4a):** White solid; MP = 198-200 °C;<sup>[14]</sup> IR (KBr): 3336 (N-H), 2967 (C-H), 1652 (C=N), 1601 (C=C), 1136 (C-N) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz): δ= 1.13-1.81 (m, 10H, 5 CH<sub>2</sub>), 2.94 (brs, 1H, CHNH), 3.03 (brs, 1H, CHNH), 6.77 (t, 1H, J = 6.8 Hz, HAr), 7.13 (m, 1H, HAr), 7.40 (d, 2H, J = 8.4 Hz, HAr), 7.52 (d, 1H, J = 8.9 Hz, HAr), 8.02 (d, 2H, J = 8.4 Hz, HAr), 8.06 (dd, 1H, J = 6.8 and 0.8 Hz, HAr) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 23.8, 24.7, 33.2 (3CH<sub>2</sub>), 55.8 (CHNH), 110.7, 116.4, 121.6, 123.1, 127.2, 127.6, 131.9, 132.1, 134.2, 136.1, 140.7(11CAr) ppm.

### ۳- بحث و نتیجه گیری

ابتدا واکنش سه جزئی بین ۲-آمینوپیریدین، پارا کلرو بنزالدهید و سیکلوهگزیل ایزوسیانیید بعنوان واکنش مدل انتخاب شد. واکنش در سیستم دو حلالی آب/۲،۲-تری فلوئورو اتانول با نسبت حجمی برابر (از هر کدام ۱ میلی لیتر) انجام شد. پیشرفت واکنش با TLC پیگیری گردید. پس از اتمام واکنش (یک ساعت)، رسوب حاصل که محصول واکنش بود صاف گردید و مورد شناسایی قرار گرفت. اولین ترکیب تهیه شده، با استفاده از روش های طیف سنجی و مقایسه نقطه ذوب بدست آمده (۲۰۰ °C - ۱۹۸) با نقطه ذوب گزارش شده (۱۹۹-۱۹۸ °C) شناسایی شد [۱۴]. طیف FT-IR ترکیب ۴a پیک های شاخص مربوط به ارتعاشات C-H، N-H، C=C و پیوند C=N و آروماتیک به ترتیب در  $3336.89$ ،  $2979.7$ ،  $2963.5$ ،  $2200.3$ ،  $1652.77$ ،  $1601.23$ ،  $1511.36$ ،  $1450.49$ ،  $1355.49$ ،  $1203.34$ ،  $1130.45$ ،  $945.85$ ،  $853.85$ ،  $753.87$ ،  $688.02$ ،  $597.00$  و  $529.26$  آشکار کرد که تائیدی بر تشکیل فرآورده واکنش می باشد (شما تیک ۳).



شما تیک ۳- طیف FT-IR ترکیب ۴a

طیف  $^1\text{H NMR}$  در حلال کلروفرم دوتره ( $\text{CDCl}_3$ ) تهیه شد. پروتون های پنج گروه  $\text{CH}_2$  مربوط به حلقه سیکلوهگزیلی در محدوده  $1.80$  -  $1.01$  ppm بصورت چندتایی (m) با سطح زیر انتگرال  $10$ ، پروتون CH متصل به NH حلقه سیکلوهگزیلی در  $2.94$  ppm بصورت یکتایی پهنی (brs) با سطح زیر انتگرال  $1$ ، پروتون گروه NH در  $3.03$  ppm بصورت یکتایی پهنی (brs) با سطح زیر انتگرال  $1$ ، پروتون های مربوط به بخش پیریدینی مولکول در  $6.77$  ppm (پیک سه تایی با سطح زیر انتگرال یک و ثابت کوپلاژ  $6.8$  Hz)،  $7.13$  ppm (چندتایی با سطح زیر انتگرال یک)،  $7.52$  ppm (پیک دو تایی با سطح زیر انتگرال یک و ثابت کوپلاژ  $8.6$  Hz) و  $8.08$  ppm (پیک دو تا دوتایی با سطح زیر انتگرال یک و ثابت کوپلاژ  $8.8$  Hz و  $10.8$  و  $6.8$ ) آشکار شده



### ۳-۱- بهینه سازی شرایط واکنش

پس از اطمینان از انجام واکنش نمونه در سیستم دو حلالی آب/۲،۲،۲-تری فلوئورو اتانول و شناسائی محصول واکنش، تعیین مناسب ترین سیستم حلالی تحت بررسی قرار گرفت. واکنش مدل در شرایط تک حلال (جدول ۱، ردیف ۴-۱) و سیستم دو حلالی بین آب و حلال های دیگر انجام شد. پیشرفت واکنش با استفاده از TLC پیگیری شد. نتایج حاصله نشان داد که واکنش در سیستم تک حلالی ۲،۲،۲-تری فلوئورو اتانول یا هگزافلورو-۲-پروپانول طی ۲ ساعت دارای بازده بالا و تقریباً برابری هستند. این نتیجه می تواند به دلیل قدرت پیوند هیدروژنی قوی در این حلال ها باشد که در واکنش نقش کاتالیست اسید لوئیس را بازی کرده و موجب انجام آن شده است. واکنش در حلال های آب و اتانول پیشرفتی نداشت هرچند این واکنش سه جزئی در حلال آب در دمای °C ۷۰ طی ۷ ساعت با بازده ۹۷-۸۵ درصد گزارش شده است [۱۱].

در سیستم های دو حلالی نتایج قابل توجهی مشاهده شد. واکنش در سیستم های دو حلالی آب با استونیتریل یا دی کلرومتان پس گذشت ۲۴ ساعت پیشرفتی نداشت (جدول ۱، ردیف ۱۰-۹). در حالیکه در سیستم های دو حلالی آب با الکل های متفاوت واکنش انجام می شود. تفاوت در این سیستم های دو حلالی در زمان و بازده واکنش می باشد. بعنوان مثال واکنش در سیستم دو حلالی آب و ۲،۲،۲-تری فلوئورو اتانول طی یک ساعت با بازده ۸۹ درصدی انجام شد (واکنش در سیستم حلالی آب و هگزافلورو-۲-پروپانول تقریباً مشابه این سیستم می باشد، جدول ۱، ردیف ۶-۵). همچنین نسبت به سیستم تک حلالی این الکل ها بازده واکنش بالاتر و زمان واکنش کوتاهتر است. واکنش در سیستم دو حلالی آب با اتانول یا متانول طی زمان بیشتر انجام می گردد و بازده واکنش نیز پائین می باشد (جدول ۱، ردیف ۸-۷). این مشاهدات اولاً نقش گروه عاملی الکی (برای تشکیل پیوند هیدروژنی) و ثانیاً قدرت پیوند هیدروژنی که بین انواع الکل های مختلف متفاوت می باشد را در انجام واکنش موثر نشان می دهد.

جدول ۱. بهینه سازی نوع حلال الف

ردیف	حلال (۲ mL)	زمان (h)	بازده (%)
۱	آب	۲۴	-
۲	۲،۲،۲-تری فلوئورو اتانول	۲	۷۸
۳	هگزافلورو-۲-پروپانول	۲	۸۱
۴	اتانول	۲۴	-
۵	آب/۲،۲،۲-تری فلوئورو اتانول (۱:۱)	۱	۸۹
۶	آب / هگزافلورو-۲-پروپانول (۱:۱)	۱	۹۱
۷	آب/اتانول (۱:۱)	۲۴	۵۱
۸	آب/متانول (۱:۱)	۲۴	۴۳
۹	آب/استونیتریل (۱:۱)	۲۴	-
۱۰	آب/دی کلرومتان (۱:۱)	۲۴	-

الف واکنش بین ۲-آمینوپیریدین، پارا کلرو بنزآلدئید و سیکلو هگزیل ایزوسیانیید (از هر کدام mmol ۰/۵) در دمای محیط

پس از اینکه بهترین نتایج در سیستم دو حلالی آب و فلئوئوروالکلها بدست آمد و بخاطر اینکه ۲،۲،۲-تری فلئوئورو اتانول نسبت به هگزافلئوئورو-۲-پروپانول ارزان تر و قابل دسترس تر می باشد تعیین مناسب ترین نسبت حلالی بین آب و ۲،۲،۲-تری فلئوئورو اتانول تحت بررسی قرار گرفت. بهترین نتیجه در نسبت های حلالی ۵۰ و ۲۵ درصد حجمی ۲،۲،۲-تری فلئوئورو اتانول در آب حاصل گردید. در سایر موارد بازده واکنش پائین بود. بنابراین باتوجه به حجم کم مصرفی ۲،۲،۲-تری فلئوئورو اتانول در مخلوط حلال ۲۵ درصد از این الکل در آب بعنوان مناسب ترین حالت انتخاب گردید و بقیه واکنشها در این سیستم دو حلالی انجام شد. افزایش دما به  $70^{\circ}\text{C}$  تغییر قابل مشاهده در زمان و بازده واکنش نداشت (جدول ۲، ردیف ۵).

جدول ۲. بهینه سازی نسبت حلال واکنش الف

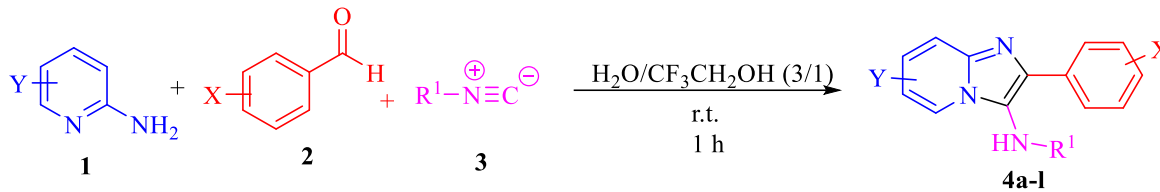
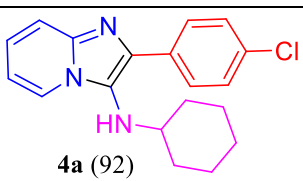
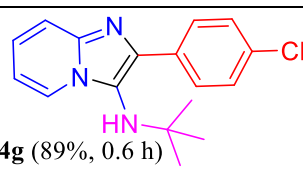
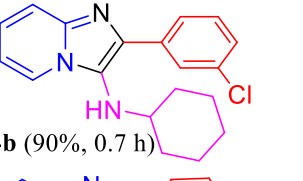
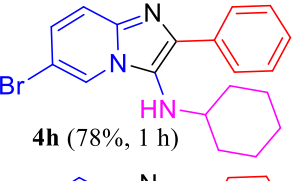
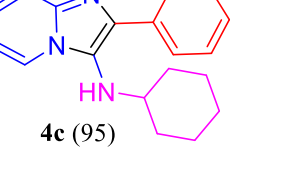
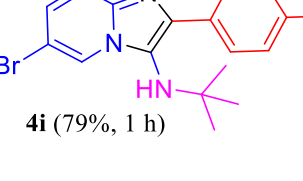
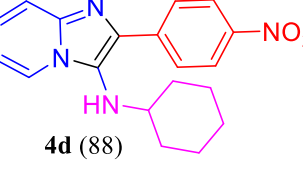
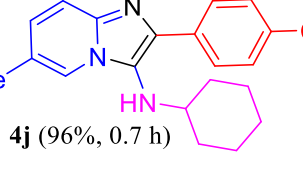
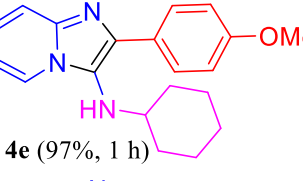
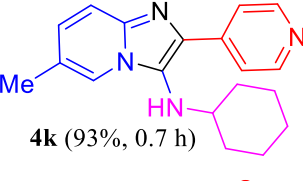
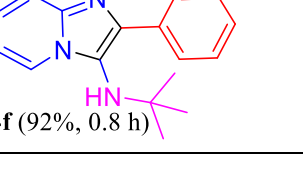
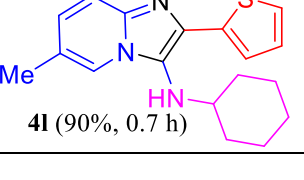
ردیف	حلال (۲ mL)	زمان (h)	بازده (%)
۱	آب/۲،۲،۲-تری فلئوئورو اتانول (۱:۹)	۱	۷۱
۲	آب/۲،۲،۲-تری فلئوئورو اتانول (۱:۳)	۱	۹۲
۳	آب/۲،۲،۲-تری فلئوئورو اتانول (۱:۱)	۱	۹۱
۴	آب/۲،۲،۲-تری فلئوئورو اتانول (۳:۱)	۲	۸۵
۵	آب/۲،۲،۲-تری فلئوئورو اتانول <sup>۳</sup> (۱:۳)	۱	۹۲

الف واکنش بین ۲-آمینوپیریدین، پارا کلرو بنزالدهید و سیکلوهگزیل ایزوسیانید (از هر کدام ۰/۵ mmol) در دمای محیط  $70^{\circ}\text{C}$  دمای  $70^{\circ}\text{C}$

### ۲-۳- مشتق سازی

پس مشخص کردن مناسب ترین نسبت حلالی و دمای مناسب برای انجام واکنش، تهیه مشتقات متنوع از محصول مد نظر مورد بررسی قرار گرفت. از سه ماده اولیه در واکنش امکان تغییر در هر سه ماده اولیه وجود داشت بنابراین به منظور بسط، توسعه و نشان دادن کارایی روش ارائه شده، مشتقات متنوع از مواد اولیه استفاده شد و کتابخانه ای از محصول واکنش تهیه گردید (جدول ۳). همان طور که در جدول ۳ مشاهده می شود کارایی واکنش بر اساس بازده بدست آمده با تغییر استخلاف در مواد اولیه تغییر چندانی نکرده است. هر چند زمانی که ۲-آمینوپیریدین حاوی گروه برم استفاده شده است بازده واکنش کاهش یافته است که می تواند به دلیل کاهش خصلت الکترون دوستی گروه آمینی ترکیب در حین انجام واکنش توسط گروه الکترون کشنده برم باشد (ترکیب ۴h و ۴i، جدول ۳).

جدول ۳. تهیه مشتقات متنوع ایمیدازو[ا-۲،۱]پیریدین‌ها در سیستم دو حلالی آب-تری‌فلئورواتانول

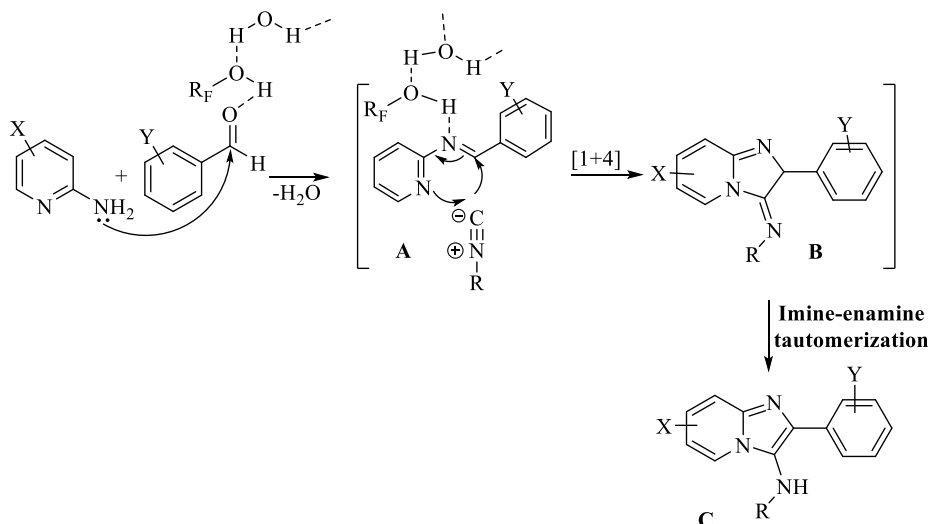
					
ساختار محصول (بازده و زمان واکنش)	نقطه ذوب گزارش شده امرجه (°C)	نقطه ذوب گزارش شده امرجه (°C)	ساختار محصول (بازده و زمان واکنش)	نقطه ذوب گزارش شده امرجه (°C)	نقطه ذوب گزارش شده امرجه (°C)
 4a (92)	۱۹۸-۲۰۰	۱۹۸-۱۹۹ <sup>[۱۴]</sup>	 4g (89%, 0.6 h)	۱۴۴-۱۴۵	۱۴۶-۱۴۹ <sup>[۱۳]</sup>
 4b (90%, 0.7 h)	۱۶۹-۱۷۱	۱۶۷-۱۶۹ <sup>[۱۴]</sup>	 4h (78%, 1 h)	۲۰۲-۲۰۴	۲۰۷-۲۰۸ <sup>[۱۰]</sup>
 4c (95)	۱۷۵-۱۷۷	۱۷۶-۱۷۷ <sup>[۱۴]</sup>	 4i (79%, 1 h)	۲۰۵-۲۰۸	۲۱۰-۲۱۲ <sup>[۱۰]</sup>
 4d (88)	۲۰۳-۲۰۵	۲۰۳-۲۰۵ <sup>[۱۴]</sup>	 4j (96%, 0.7 h)	۲۱۴-۲۱۶	۲۱۰-۲۱۲ <sup>[۱۱]</sup>
 4e (97%, 1 h)	۱۵۰-۱۵۳	۱۴۹-۱۵۲ <sup>[۱۴]</sup>	 4k (93%, 0.7 h)	۲۳۴-۲۳۶	۲۳۵-۲۳۷ <sup>[۱۰]</sup>
 4f (92%, 0.8 h)	۱۷۱-۱۷۲	۱۶۹-۱۷۰ <sup>[۱۳]</sup>	 4l (90%, 0.7 h)	۲۰۱-۲۰۳	۱۹۷-۲۰۰ <sup>[۱۲]</sup>

### ۳-۳- مکانیسم ارائه شده برای واکنش

مکانیسم ارائه شده برای واکنش سه جزئی ارائه شده نشان می‌دهد [۱۰] که هم تشکیل ایمین (حدواسط A) از واکنش آلدهید با ۲-آمینو پیریدین و هم تشکیل حد واسط B طی افزایش ۴+۱ نیازمند فعال سازی با کاتالیست اسیدی می‌باشند. این امر در



سیستم دو حلالی آب/ ۲،۲،۲-تری‌فلوئورو اتانول از طریق تشکیل پیوند هیدروژنی که در شماتیک ۶ نشان داده شده است انجام می‌گردد.



شماتیک ۶- مکانیسم پیشنهادی برای واکنش سه جزئی

### ۳-۴- مقایسه واکنش با سایر روش های ارائه شده

همانطور که در جدول ۴ نشان داده شده روش‌های قبلی که برای سنتز مشتقات ایمیدازول [۱-۲،۱-a] پیریدین‌ها ارائه شده بودند هر یک دارای مشکلاتی مانند طولانی بودن زمان واکنش، استفاده از شرایط سخت مانند دمای بالا، امواج میکروویو، جداسازی فرآورده و از همه مهمتر استفاده از کاتالیست مانند محیط اسیدی قوی بودند. در روش حاضر نه تنها از هیچ یک از موارد فوق استفاده نشده بلکه برای انجام واکنش از سیستم دو حلالی استفاده شد که هم نقش حلال و هم نقش کاتالیست را دارد. همچنین جداسازی محصول تنها با صاف کردن ساده انجام می‌شود که کمترین زیان را برای محیط زیست به همراه دارد و در ضمن، زمان واکنش کوتاه و بازده واکنش بالا می‌باشد که باعث استفاده بهینه از زمان می‌شود.

جدول ۴. مقایسه روش‌های ارائه شده جهت سنتز مشتقات ایمیدازول [۱-۲،۱-a] پیریدین‌ها

ردیف	کاتالیست [مرجع]	شرایط واکنش	بازده (%)	زمان (h)
۱	HClO <sub>4</sub> <sup>[۱۳]</sup>	MeOH/r.t.	۴۰ - ۹۸	۱۸
۲	AcOH <sup>[۱۳]</sup>	MeOH/r.t.	۳۸ - ۹۱	۲۴
۳	[bmim]Br <sup>[۱۰]</sup>	r.t.	۷۰ - ۹۹	۳
۴	ZnCl <sub>2</sub> <sup>[۱۷]</sup>	1,4-Dioxane reflux	۹ - ۷۵	۵
۵	Montmorillonite K-10 <sup>[۱۴]</sup>	Microwave (100 °C)/ Dioxane	۱۰ - ۷۸	۸
۶	Silica sulfuric acid <sup>[۱۶]</sup>	MeOH/r.t.	۷۷ - ۹۹	۳
۷	Cellulose sulfuric acid <sup>[۱۶]</sup>	MeOH/r.t.	۸۷ - ۹۸	۲
۸	MCM-41-SO <sub>3</sub> H <sup>[۱۶]</sup>	r.t.	۵۵-۹۳	۱
روش ارائه شده	-	H <sub>2</sub> O/CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH (3/1) /r.t	۷۸-۹۷	۱

#### ۴- نتیجه گیری

در پژوهش حاضر سیستم دو حلالی آب/۲،۲،۲-تری‌فلوئورو اتانول بعنوان حلال و کاتالیست جهت سنتز ترکیبات هتروسیکلی با اهمیت ایمیدازو[۱-۲،۱]پیریدین‌ها استفاده شده است. واکنش سه جزئی بین ۲-آمینو پیریدین‌ها، ایزوسیانیدها و بنزالدهیدها منجر به ایجاد ایمیدازو[۱-۲،۱]پیریدین‌ها شده است. بررسی استخلاف‌ها بروی مواد اولیه نشان داد که وجود گروه برم (Br) بر روی ۲-آمینو پیریدین سبب کاهش بازده واکنش می‌گردد. استفاده از بنزالدهیدهای دارای استخلاف‌های الکترون‌دهنده یا کشنده تاثیر چشم‌گیری در روند واکنش ندارد. روش ارائه شده دارای مزایای شرایط ملایم، سهولت خالص سازی و جداسازی فرآورده‌ها با فیلتراسیون و بدون نیاز به ستون، بهره و زمان واکنش مناسب و اقتصاد اتمی بالا می‌باشد.

#### ۵- تقدیر و تشکر

از معاونت پژوهشی دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل به خاطر حمایت‌های مادی و معنوی تقدیر و تشکر می‌شود.

#### ۶- مراجع

- [1] D. Rideout, R. Breslow "Hydrophobic acceleration of Diels-Alder reactions" *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 7816.
- [2] D. Chaturvedi, N.C. Barua "Recent developments on carbon-carbon bond forming reactions in water" *Current Organic Synthesis* **9** (2012) 17.
- [3] R.N. Butler, A.G. Coyne, W.J. Cunningham, E.M. Moloney "Water and organic synthesis: A focus on the in-water and on-water border. Reversal of the in-water Breslow hydrophobic enhancement of the normal endo-effect on crossing to on-water conditions for Huisgen cycloadditions with increasingly insoluble organic liquid and solid  $2\pi$ -dipolarophiles" *J. Org. Chem.* **78** (2013) 3276.
- [4] I.A. Shuklov, N.V. Dubrovina, A. Boerner "Fluorinated alcohols as solvents, cosolvents and additives in homogeneous catalysis" *Synthesis* **2007** (2007) 2925.
- [5] S. Khaksar "Fluorinated alcohols: A magic medium for the synthesis of heterocyclic compounds" *J. Fluorine Chem.* **172** (2015) 51.
- [6] N. Weisner, M.G. Khaledi "Organic synthesis in fluoroalcohol-water two-phase systems" *Green Chem.* **18** (2016) 681.
- [7] S. E. Koubachi, M. Bousmina, G. Guillaumet "Functionalization of imidazo[1,2-a]pyridines by means of metal-catalyzed cross-coupling reactions" *Eur. J. Org. Chem.* **2014** (2014) 5119.
- [8] K. Pericherla, P. Kaswan, K. Pandey, A. Kumar "Recent developments in the synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines" *Synthesis* **47** (2015) 887.
- [9] R. Goel, V. Luxami, D. Paul "Synthetic approaches and functionalizations of imidazo[1,2-a]pyrimidines: an overview of the decade" *RSC Adv.* **5** (2015) 81608.
- [10] A. Shaabani, E. Soleimani, A. Maleki "Ionic liquid promoted one-pot synthesis of 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines" *Tetrahedron Lett.* **47** (2006) 3031.

- [11] M. Adib, M. Mahdavi, M.A. Noghani, P. Mirzaei "Catalyst-free three-component reaction between 2-aminopyridines (or 2-aminothiazoles), aldehydes, and isocyanides in water" *Tetrahedron Lett.* **48** (2007) 7263.
- [12] A. Shaabani, E. Soleimani, A. Sarvary, A.H. Rezayan, A. Maleki "Tin (II) chloride dihydrate catalyzed Groebke condensation: An efficient protocol for the synthesis of 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines and pyrazines" *Chin. J. Chem.* **27** (2009) 369.
- [13] A.T. Baviskar, C. Madaan, R. Preet, P. Mohapatra, V. Jain, A. Agarwal, S.K. Guchhait, C.N. Kundu, U.C. Banerjee, P.V. Bhara "N-Fused imidazoles as novel anticancer agents that inhibit catalytic activity of topoisomerase II $\alpha$  and induce apoptosis in G1/S phase" *J. Med. Chem.* **54** (2011) 5013.
- [14] M.L. Bode, D. Gravestock, S.S. Moleele, C.W. Westhuyzen, S.C. Pelly, P.A. Steenkamp, H.C. Hoppe, T. Khan, L.A. Nkabinde "Imidazo[1,2-a]pyridin-3-amines as potential HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors" *Bioorg. Med. Chem.* **19** (2011) 4227.
- [15] A. Maleki, S. Javanshir, M. Naimabadi "Facile synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines via a one-pot three-component reaction under solvent-free mechanochemical ball-milling conditions" *RSC Adv.* **4** (2014) 30229.
- [16] M. Naeimabadi, S. Javanshir, A. Maleki, M.G. Dekamin "MCM-41-SO<sub>3</sub>H-catalyzed synthesis of highly substituted 3-amino-imidazo[1,2-a]pyridines or pyrazines via the Groebke-Blackburn-Bienaymé multicomponent reaction under grinding conditions at ambient temperature" *Scientia Iranica C* **23** (2016) 2724.
- [17] A.L. Rousseau, P. Matlaba, C.J. Parkinson "Multicomponent synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines using catalytic zinc chloride" *Tetrahedron Lett.* **48** (2007) 4079.

