

سنتر سازگار با محیط زیست مشتق‌های ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین در شرایط بدون حلال با استفاده از PEG-SO₃H به عنوان کاتالیزگر

ساناز مرادی، محمد قنبری⁺*

گروه شیمی آلی، دانشکده شیمی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

چکیده: یک روش بسیار کارآمد، ساده، آسان و سازگار با محیط زیست برای سنتز مشتق‌های ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین ارائه شده است. کاتالیزگر زیست تخریب پذیر با بستر پلیمری، PEG-SO₃H، برای سنتز ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها با واکنش تراکمی هانش در شرایط بدون حلال استفاده شد. PEG-SO₃H همزمان به عنوان یک کاتالیزور اسیدی و به عنوان حلال برای ساده کردن تراکم هانش در واکنش عمل می‌کند. برتری‌های چشمگیر این روش، بازده بالای فراورده‌ها، زمان کوتاه واکنش، کارایی اقتصادی کاتالیزگر، دسترس پذیری کاتالیزگر، سادگی تهیه کاتالیزگر و جداسازی فراورده است. افزون بر این، تهیه ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها در شرایط بدون حلال یک روش سازگار با محیط زیست است. ساختار فراورده‌ها واکنش با استفاده از روش‌های اسپکتروسکوپی ¹H NMR و FT-IR مورد شناسایی قرار گرفت.

واژه‌های کلیدی: PEG-SO₃H، واکنش هانش، ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها، بستر پلیمری، شرایط بدون حلال

KEYWORDS: PEG-SO₃H; Hantzsch reaction; 1,4-dihydropyridine; Polymer supported; Solvent-free condition

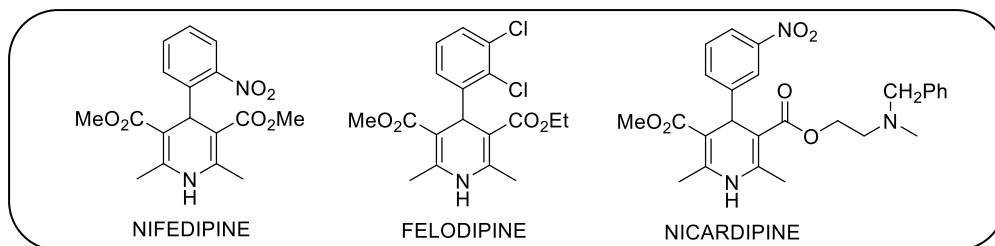
مقدمه

فلودپین، و نیکاردپین شامل هسته اصلی ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین تولید شده و در سراسر جهان استفاده می‌شود (شکل ۱) [۱،۶]. بیش از نیمی از ترکیب‌های ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین به عنوان اصلاح کننده مقاومت دارو، آنتی اکسیدان، و یک دارو برای درمان بی اختیاری مبرم ادراری گزارش شده است [۷]. تهیه مشتق‌های ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین استخلاف دار متقارن اولین بار توسط هانش و جاسیوس در سال ۱۸۸۲ میلادی با تراکم چند جزئی آلدئید، اتیل استواسات و آمونیاک در استیک اسید یا بازروانی

۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها دسته مهمی از ترکیب‌ها در حوزه دارویی و زیستی هستند [۱،۲]. این ترکیب‌ها یک نماینده بارز از ترکیب‌ها فعال زیستی گوناگون مانند گشاد کننده برونش‌ها، ضدآترواسکلروتیک (ضد گرفتگی رگ‌ها)، ضدتومور، قلبی - عروقی و عامل‌های ضد دیابت هستند [۳-۵]. آن‌ها همچنین به عنوان عصب‌های محافظتی و درمانی برای ضدتجمع پلاکت‌ها، و به عنوان عامل مقابله با ایسکمی مغزی در درمان بیماری آلزایمر عمل می‌کنند [۴]. بیش تر از ده داروی مهم درمانی تجاری مانند نیفدیپین،

+E-mail: ghanbari-m@kashanu.ac.ir

* عهده دار مکاتبات



شکل ۱- تعدادی از داروها با هسته ۴،۱-دی‌هیدروپیریدینی

هتروسیکل [۲۴، ۱۲-۳۰]، یک روش تک ظرف سبز، آسان و مناسب برای سنتز مشتق‌های ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین از طریق واکنش آمونیوم استات با آلدهیدهای آروماتیک گوناگون و اتیل استواسات در حضور PEG-SO₃H به عنوان یک کاتالیزگر پلیمری زیست تخریب‌پذیر و کارآمد در شرایط بدون حلال گزارش می‌کنیم.

بخش تجربی

مواد و دستگاهها

مواد اولیه به کار رفته برای واکنش‌ها از شرکت‌های مرک و فلوکا با درصد خلوص بالا خریداری و استفاده شده است. پلی اتیلن گلیکول متصل به سولفونیک اسید مطابق با روش‌های گزارش شده پیشین تهیه شده است [۲۳]. دمای ذوب فرآورده با استفاده از دستگاه Electrothermal 9200 در لوله موین اندازه‌گیری شده است. همه طیف‌های فرسرخ در دستگاه اسپکتروفتومتر Shimadzu-470 ثبت شده‌اند. طیف‌های رزونانس مغناطیسی هسته پروتون فرآورده‌ها توسط دستگاه Bruker DRX-400 Avance در حلال کلروفرم دوتریم‌دار ثبت شده‌اند. فرآورده توسط اطلاعات طیفی ¹H-NMR، FT-IR، و نقطه ذوب آن‌ها و با مقایسه با داده‌های گزارش شده مورد شناسایی قرار گرفتند.

تهیه کاتالیزگر PEG-SO₃H

کلروسولفونیک اسید (۱ میلی مول، ۰/۶۷ میلی لیتر) به محلولی از PEG-6000 (۱ میلی مول، ۶ گرم) در دی‌کلرومتان در دمای 0 °C اضافه شد. محلول حاصل در دمای اتاق به مدت یک شب هم‌زده شد. سپس حلال واکنش توسط روتاری جدا شد. به باقی‌مانده ۶۰ میلی لیتر دی‌اتیل‌اتر اضافه شد، سپس رسوب به‌دست آمده را صاف کرده و سه بار با اتر شستشو داده و PEG-SO₃H به صورت یک پودر سفیدرنگ به‌دست آمد که با طیف ¹H NMR شناسایی شد.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 3.49–3.66 (m, PEG), 4.23 (s, 2H, CH₂SO₃H), 12.85 (s, 1H, SO₃H).

با الکل برای مدت طولانی گزارش شده است. این روش شامل شرایط سخت واکنش است و به‌طور کلی بازده کمی از فرآورده را ایجاد می‌کند. تاکنون، تعدادی از روش‌های جدید و موثرتر برای بهبود واکنش هانش با استفاده از کاتالیزگرهای جایگزین و روش‌های سبتر طراحی شده است [۱۶-۸]. با این حال، بسیاری از این روش‌ها از مشکل‌هایی مانند زمان به نسبت طولانی واکنش، استفاده از حلال‌های سمی، بازده پایین، سمیت و بازیافت و استفاده دوباره از کاتالیزگر رنج می‌برند. بنابراین، تلاش در جهت یافتن یک کاتالیزگر بهتر برای سنتز مشتق‌های ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین از نظر ارزان بودن، استفاده دوباره، سادگی عملیاتی، زیست سازگاری، و گزینش‌پذیری بیش‌تر ادامه دارد.

به تازگی، توجه بسیاری روی توسعه روش‌های سنتزی سازگار با محیط زیست برای ساخت مولکول‌های گوناگون موردنظر در یک عملیات تک‌ظرف متمرکز شده است [۱۷]. به‌طور کلی، فرایند سبز شامل استفاده از کاتالیزگر کارآمد، ارزان قیمت و زیست تخریب‌پذیر، عامل‌های غیرسمی و غیر قابل اشتعال مانند آب، مایع‌های یونی و واکنش‌های در شرایط بدون حلال است. در راستای این هدف، توجه ویژه به استفاده از کاتالیزگرهای تثبیت شده بر روی پلیمرها به منظور کاهش قیمت، کارایی بالا، استخراج آسان و قابلیت بازیافت آن‌ها معطوف شده است [۱۴]. در میان این کاتالیزگرها، پلی‌اتیلن گلیکول متصل به سولفونیک اسید (PEG-SO₃H) به عنوان یک کاتالیزگر اسیدی ارزان، غیرخورنده، غیرفرار، و قابل بازیافت برای سنتز برخی مولکول‌های هتروسیکل گزارش شده است [۲۳-۱۸]. افزون بر این، PEG-SO₃H یک کاتالیزگر همگن است که در بسیاری از حلال‌های قطبی از جمله آب محلول، و در بسیاری از حلال‌های غیرقطبی نامحلول می‌باشد. از این رو، طیف گسترده مشکل‌های ناشی از استفاده از کاتالیزگرهای ناهمگن مانند فعالیت کم‌تر، زمان‌های طولانی واکنش و گاهی سمیت، می‌تواند با بهره‌گیری از PEG-SO₃H از بین برود. در این‌جا، به عنوان بخشی از برنامه پژوهشی ما در توسعه روش‌های کارآمد برای تهیه ترکیب‌ها

1485; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ_{H} (ppm): 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH_3), 2.32 (s, 6H, CH_3), 4.06 (m, 4H, CH_2), 4.93 (s, 1H, CH), 5.59 (s, 1H, NH), 7.14 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.31 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H).

diethyl 2,6-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (**3g**): Yellow solid; m.p. 131-133 °C; FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3320, 3249, 3101, 2980, 1701, 1646, 1486, 1346; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ_{H} (ppm): 1.22 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H, CH_3), 2.36 (s, 6H, CH_3), 4.08 (q, $J = 4.4$ Hz, 4H, CH_2), 5.09 (s, 1H, CH), 5.74 (s, 1H, NH), 7.45 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, Ar-H), 8.08 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H, Ar-H).

Diethyl 4-(4-(dimethylamino)phenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (**3h**): Yellow solid; m.p. 200-202 °C; FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3324, 2979, 1694, 1205; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ_{H} (ppm): 1.16 (t, $J = 4.8$ Hz, 6H, CH_3), 2.32 (s, 6H, CH_3), 2.89 (s, 6H, CH_3), 4.19 (q, $J = 6.8$ Hz, 4H, CH_2), 4.88 (s, 1H, CH), 5.87 (s, 1H, NH), 6.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 6.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, Ar-H).

Diethyl 4-(3-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (**3i**): Light yellow solid; m.p. 121-123 °C; FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3342, 3095, 2983, 1699, 1649, 1606, 1487, 1215; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ_{H} (ppm): 1.18 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H, CH_3), 2.28 (s, 6H, CH_3), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 4.05 (q, $J = 6.8$ Hz, 4H, CH_2), 4.93 (s, 1H, CH), 5.57 (s, 1H, NH), 6.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, Ar-H), 6.80 (s, 1H, Ar-H), 6.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.07 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, Ar-H).

Diethyl 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (**3j**): Yellow solid; m.p. 163-165 °C; FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3344, 3093, 2987, 1706, 1645, 1486, 1446, 1347, 1213; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ_{H} (ppm): 1.22 (t, $J = 4.8$ Hz, 6H, CH_3), 2.37 (s, 6H, CH_3), 4.07 (q, $J = 6.8$ Hz, 4H, CH_2), 5.09 (s, 1H, CH), 5.78 (s, 1H, NH), 7.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 8.13 (s, 1H, Ar-H).

Diethyl 4-(3-chlorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (**3k**): Yellow solid; m.p. 141-143 °C; FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3323, 3100, 2980, 1704, 1648, 1488, 1214; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ_{H} (ppm): 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH_3), 2.32 (s, 6H, CH_3), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, CH_2), 4.96 (s, 1H, CH), 6.28 (s, 1H, NH), 7.10-7.21 (m, 3H, Ar-H), 7.24 (s, 1H, Ar-H).

Diethyl 2,6-dimethyl-4-(o-tolyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (**3l**): White solid; m.p. 138-140 °C; FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3345, 2983, 1697, 1650, 1484, 1213; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ_{H} (ppm): 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, CH_3), 2.27 (s, 6H, CH_3), 2.32 (s, 3H, CH_3), 4.08 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H, CH_2), 4.94 (s, 1H, CH), 5.61 (s, 1H, NH), 6.79-7.25 (m, 4H, Ar-H).

Diethyl 4-(2-fluorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (**3m**): Yellow solid; m.p. 149-151 °C; FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3332, 3246, 2982, 1694, 1651, 1489, 1216; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ_{H} (ppm): 1.15 (t, 6H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 2.33 (s, 6H, CH_3), 4.05 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H, CH_2), 5.23 (s, 1H, CH), 5.59 (s, 1H, NH), 6.89 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 6.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.05 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.27 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ar-H).

روش کلی سنتز مشتق‌های ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین

کاتالیزگر PEG-SO₃H (۰/۰۵ میلی مول، ۰/۳ گرم) به مخلوطی از ۱ میلی مول آلدهید، ۲ میلی مول اتیل استواتات و ۱/۲ میلی مول آمونیوم استات افزوده شد. مخلوط در دمای ۶۰°C به مدت لازم تحت هم‌زدن قرار گرفت. پس از پایان واکنش که به وسیله کروماتوگرافی لایه نازک کنترل می‌شد، مخلوط واکنش سرد شد، سپس ۲۰ میلی لیتر محلول سدیم بی‌کربنات رقیق افزود و مخلوط واکنش با اتیل استات (۳×۵ میلی لیتر) استخراج شد. فاز آلی به‌دست آمده با Na₂SO₄ خشک شد محلول به‌دست آمده در خلا قرار داده شد پس از تبخیر حلال، برای خالص‌سازی بیش‌تر فراورده، از روش نوبلور کردن در اتانول استفاده شد.

اطلاعات طیفی مشتق‌های سنتز شده

Diethyl 2,6-dimethyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (**3a**): Yellow solid; m.p. 155-157 °C; FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3342, 3060, 2979, 1689, 1651, 1487, 1210; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ_{H} (ppm): 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, CH_3), 2.33 (s, 6H, CH_3), 4.04 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H, CH_2), 4.98 (s, 1H, CH), 5.52 (s, 1H, NH), 7.10-7.22 (m, 5H, Ar-H).

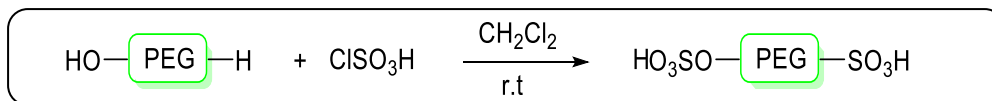
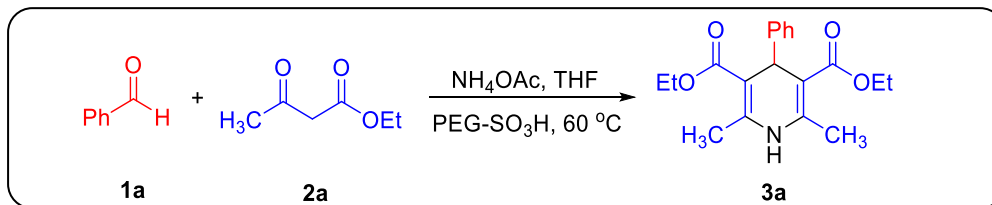
Diethyl 2,6-dimethyl-4-(p-tolyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (**3b**): Light yellow solid; m.p. 139-140 °C; FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3358, 2986, 1695, 1652, 1213; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ_{H} (ppm): 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, CH_3), 2.27 (s, 3H, CH_3), 2.32 (s, 6H, CH_3), 4.09 (q, $J = 5.4$ Hz, 4H, CH_2), 4.95 (s, 1H, CH), 5.68 (s, 1H, NH), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ar-H).

Diethyl 4-(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (**3c**): Light yellow solid; m.p. 158-160 °C; FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3343, 2983, 1689, 1650, 1489, 1210; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ_{H} (ppm): 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, CH_3), 2.32 (s, 6H, CH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 4.09 (q, $J = 6.8$ Hz, 4H, CH_2), 4.93 (s, 1H, CH), 5.61 (s, 1H, NH), 6.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H).

Diethyl 4-(4-fluorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (**3d**): Yellow solid; m.p. 147-149 °C; FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3343, 3068, 2983, 1688, 1652, 1488, 1211; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ_{H} (ppm): 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH_3), 2.34 (s, 6H), 4.05-4.15 (m, 4H), 4.97 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 6.89 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.21 - 7.26 (m, 2H, Ar-H).

Diethyl 4-(4-chlorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (**3e**): Yellow solid; m.p. 146-148 °C; FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3356, 3091, 2988, 1696, 1651, 1501, 1213; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ_{H} (ppm): 1.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H, CH_3), 2.33 (s, 6H, CH_3), 4.093 (q, $J = 5.2$ Hz, 4H, CH_2), 4.95 (s, 1H, CH), 5.61 (s, 1H, NH), 7.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H).

Diethyl 4-(4-bromophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (**3f**): Yellow solid; m.p. 160-163 °C; FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3359, 3090, 2988, 1693, 1650,

طرح ۱- تهیهی PEG-SO₃H

طرح ۲- واکنش نمونه

در آغاز پژوهش، به منظور ارزیابی فعالیت کاتالیزگری PEG-SO₃H و برای تعیین شرایط بهینه واکنش برای سنتز مشتق‌های ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین، یک واکنش تک‌طرف از بنزالدهید ۱a (۱ میلی مول) با اتیل استواسات ۲a (۲ میلی مول) و آمونیوم استات (۱/۲ میلی مول) در حضور یک مقدار کاتالیزگری از PEG-SO₃H (۱۰٪ مول) در حلال THF و دمای ۶۰°C انجام شد. پس از ۲ ساعت، ۴۴٪ فراورده موردنظر ۳a به دست آمد (جدول ۱، ردیف ۱).

برای دستیابی به شرایط بهینه برای سنتز ترکیب ۳a، همان واکنش در حلال‌های آلی گوناگون در شرایط همانند مورد بررسی قرار گرفت. نتیجه‌ها نشان داد که شرایط بدون حلال نسبت به استفاده از حلال‌های آلی دیگر، با توجه به بازده تولید ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین موردنظر، برتر و کارآمدتر است (جدول ۱، ردیف ۱ تا ۶). در شرایط بدون حلال PEG-SO₃H همزمان به عنوان یک کاتالیست اسیدی و به عنوان حلال واکنش برای ساده کردن تراکم هانش عمل می‌کند. در ادامه ما اثر دما بر عملکرد واکنش مورد بررسی قرار دادیم. نتیجه‌ها نشان داد که افزایش دمای بالاتر از ۶۰°C نه بازده را بهبود می‌بخشد و نه زمان واکنش را کاهش می‌دهد. در حالی که کاهش دما منجر به کاهش بازده فراورده خواهد شد (جدول ۱، ردیف‌های ۷ تا ۹).

سپس اثر مقدار کاتالیزگر روی سرعت واکنش و همچنین بازده فراورده‌ها بررسی شد. دیده شد که مقدار ۵ درصد مولی از PEG-SO₃H نسبت به مقادیر دیگر برای واکنش، موثرتر است (جدول ۱، ردیف‌های ۶، ۱۰ و ۱۱). سرانجام، هنگامی که واکنش در غیاب کاتالیزگر انجام گرفت، نتیجه‌ها نشان داد که فراورده ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین ۳a، پس از گذشت ۲۴ ساعت، تنها با بازده ۲۱٪ به دست آمد (جدول ۱، ردیف ۱۲). واکنش در PEG-6000 منجر به تولید ۴۹٪ فراورده شد (جدول ۱، ردیف ۱۳).

Diethyl 4-(2-chlorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (**3n**): Light yellow solid; m.p. 122-124 °C; FT-IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3325, 3060, 2978, 1699, 1671, 1491, 1206; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ_{H} (ppm): 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 6H, CH₃), 2.31 (s, 6H, CH₃), 4.07 (q, J = 5.6 Hz, 4H, CH₂), 5.40 (s, 1H, CH), 5.63 (s, 1H, NH), 7.04 (td, J = 6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.38 (dd, J = 5.6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, Ar-H).

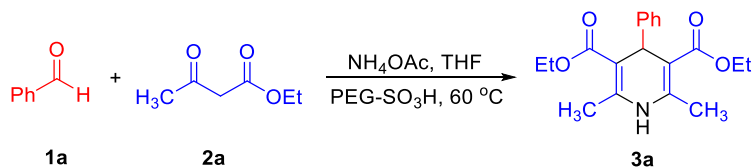
Diethyl 2,6-dimethyl-4-(5-methylfuran-2-yl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (**3o**): Yellow solid; m.p. 132-134 °C; FT-IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3305, 3242, 2986, 2951, 1699, 1649, 1495, 1307, 1209, 1019; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ_{H} (ppm): 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 6H, CH₃), 2.18 (s, 3H), 2.32 (s, 6H, CH₃), 4.09-4.12 (m, 4H), 5.06 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.77 (s, 2H).

Diethyl 4-(2,3-dichlorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (**3p**): Yellow solid; m.p. 130-133 °C; FT-IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3376, 2981, 1701, 1679, 1617, 1492, 1204; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ_{H} (ppm): 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 6H, CH₃), 2.34 (s, 6H, CH₃), 4.08 (q, J = 7.2 Hz, 4H, CH₂), 5.48 (s, 1H, CH), 5.76 (s, 1H, NH), 7.15-7.50 (m, 3H, Ar-H).

Diethyl 4-(2,4-dichlorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (**3q**): Light yellow solid; m.p. 147-149 °C; FT-IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3377, 2980, 1699, 1679, 1617, 1493, 1201, 1098; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ_{H} (ppm): 1.18 (t, J = 6.8 Hz, 6H, CH₃), 2.30 (s, 6H, CH₃), 4.05 (q, J = 7.0 Hz, 4H, CH₂), 5.34 (s, 1H, CH), 5.59 (s, 1H, NH), 7.09 (d, J = 6.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.25 (s, 1H, Ar-H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H).

نتیجه‌ها و بحث

همان‌گونه که در طرح ۱ آورده شده است، PEG-SO₃H مطابق روش‌های گفته شده در مقالات تهیه شد. PEG-SO₃H به سادگی از پلیمر ارزان قیمت و قابل دسترس PEG و کلروسولفونیک اسید در دی‌کلرومتان به دست آمد. این کاتالیزگر می‌تواند به سادگی در دی‌اتیل اتر رسوب داده شود.

جدول ۱- بررسی شرایط گوناگون برای سنتز مشتق‌های ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین ^a3a

بازده (%) ^b	دما (°C)	PEG-SO ₃ H (درصد مولی)	حلال	ردیف
۴۴	۶۰	۱۰٪	THF	۱
۶۲	۶۰	۱۰٪	استونیتریل	۲
۳۸	۶۰	۱۰٪	آب	۳
۷۱	۶۰	۱۰٪	متانول	۴
۷۶	۶۰	۱۰٪	اتانول	۵
۹۳	۶۰	۱۰٪	-	۶
۹۳	۷۰	۱۰٪	-	۷
۹۳	۸۰	۱۰٪	-	۸
۴۷	۴۰	۱۰٪	-	۹
۹۳	۶۰	۵٪	-	۱۰
۶۳	۶۰	۳٪	-	۱۱
۲۱	۶۰	-	-	۱۲
۴۹	۶۰	PEG-6000 (۵٪)	-	۱۳

^a شرایط واکنش: بنزآلدئید (۱ میلی مول)، اتیل استواستات (۲ میلی مول)، آمونیوم استات (۱/۲ میلی مول)، PEG-SO₃H، ۲ ساعت. ^b بازده جداسازی شده از 3a

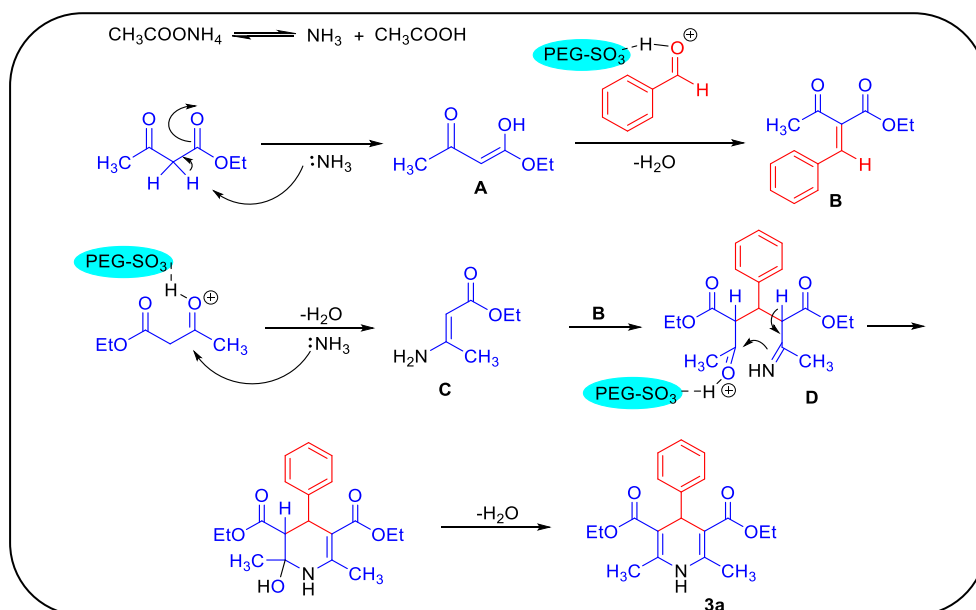
جدول ۲- سنتز مشتق‌های ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین با استفاده از PEG-SO₃H به عنوان کاتالیزگر و حلال^a

گزارش شده	نقطه ذوب (°C)		بازده (%) ^b	زمان (ساعت)	فراورده‌ها	Ar	ردیف
	به‌دست آمده						
۱۵۶-۱۵۸ [۱۴]	۱۵۵-۱۵۷	۹۳	۲	۳a	C ₆ H ₅	۱	
۱۳۶-۱۳۸ [۱۱]	۱۳۹-۱۴۰	۹۴	۱/۵	۳b	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	۲	
۱۵۹-۱۶۱ [۱۴]	۱۵۸-۱۶۰	۹۲	۱/۵	۳c	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	۳	
۱۴۴-۱۴۷ [۱۲]	۱۴۷-۱۴۹	۹۱	۱/۳	۳d	4-F-C ₆ H ₄	۴	
۱۴۹-۱۵۰ [۱۵]	۱۴۶-۱۴۸	۹۱	۱/۳	۳e	4-Cl-C ₆ H ₄	۵	
۱۶۲-۱۶۳ [۱۴]	۱۶۰-۱۶۳	۹۰	۱/۳	۳f	4-Br-C ₆ H ₄	۶	
۱۳۰-۱۳۲ [۱۰]	۱۳۱-۱۳۳	۸۷	۱/۳	۳g	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	۷	
۱۹۸-۱۹۹ [۸]	۲۰۰-۲۰۳	۸۵	۲	۳h	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	۸	
۱۲۱-۱۲۳ [۳۱]	۱۲۱-۱۲۳	۹۰	۲	۳i	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄	۹	
۱۶۲-۱۶۳ [۱۵]	۱۶۳-۱۶۵	۸۹	۱/۵	۳j	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	۱۰	
۱۴۰-۱۴۲ [۱۱]	۱۴۱-۱۴۳	۸۹	۱/۳	۳k	3-Cl-C ₆ H ₄	۱۱	
۱۳۵-۱۳۷ [۱۲]	۱۳۸-۱۴۰	۸۸	۲	۳l	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	۱۲	
۱۴۸-۱۵۰ [۳۲]	۱۴۹-۱۵۱	۹۰	۱/۵	۳m	2-F-C ₆ H ₄	۱۳	
۱۲۰-۱۲۲ [۱۵]	۱۲۲-۱۲۴	۸۸	۱/۵	۳n	2-Cl-C ₆ H ₄	۱۴	
۱۳۲-۱۳۴ [۳۳]	۱۳۲-۱۳۴	۸۶	۲	۳o	5-CH ₃ -Furyl	۱۵	
۱۳۰-۱۳۱ [۳۴]	۱۳۳-۱۳۰	۹۰	۲	۳p	2,3-Cl ₂ -C ₆ H ₄	۱۶	
۱۴۸-۱۵۰ [۸]	۱۴۹-۱۴۷	۹۱	۲	۳q	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₄	۱۷	

^a شرایط واکنش: آلدئید (۱ میلی مول)، اتیل استواستات (۲ میلی مول)، آمونیوم استات (۱/۲ میلی مول)، PEG-SO₃H (۵٪ مولی)، ۶۰ °C. ^b بازده جداسازی شده از فراورده

جدول ۳- مقایسه فعالیت کاتالیزگری PEG-SO₃H با کاتالیزگرهای گوناگون برای سنتز ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین ۳a

ردیف	کاتالیزگر	مقدار کاتالیزگر	حلال	دما (°C)	زمان (دقیقه)	بازده (%)	مرجع
۱	Et ₃ N	۲۰٪	-	۸۰	۹۰	۹۰	[۱۶]
۲	Fe ₃ O ₄ NPs	۱۰٪	-	۸۰	۵	۹۲	[۵]
۳	t-BuOK	۱۰٪	-	۶۰	۳۵۰	۴۸	[۹]
۴	LiBr	۱۰٪	استونیتریل	دمای اتاق	۱۸۰	۹۳	[۱۰]
۵	PEG-SO ₃ H	۵٪	-	۶۰	۱۲۰	۹۳	-



شکل ۲- مکانیسم پیشنهادی برای تهیه فرآورده‌ها ۳a-q

گروه‌های عاملی دیگر از جمله هالوژن‌ها، متیل، نیترو، و متوکسی در شرایط واکنش را دارد. در همه این موارد، فرآورده‌های خام توسط استخراج از مخلوط واکنش با اتیل استات به دست آمد و سپس توسط روش نوبلور با اتانول خالص‌سازی شد. فرآورده‌ها واکنش با اسپکتروسکوپی FT-IR، ¹H-NMR و نقطه ذوب و همچنین مقایسه آن‌ها با نمونه‌های معتبر شناسایی شدند.

افزون بر این، مقایسه‌ای بین فعالیت کاتالیزگری PEG-SO₃H برای سنتز ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین ۳a با برخی کاتالیزگرهای گزارش شده انجام گرفت (جدول ۳). در جدول ۳، مقدار کاتالیزگرهای استفاده شده، شرایط واکنش، زمان واکنش، و بازده‌های فرآورده‌های مورد مقایسه قرار گرفته است. هر چند، PEG-SO₃H از نظر فعالیت با کاتالیزگرهایی مانند ذره‌های Fe₃O₄ و LiBr نسبتاً قابل مقایسه است، ولی می‌تواند به عنوان یک کاتالیزگر زیست تخریب‌پذیر، دوستدار محیط زیست، و اقتصادی برای سنتز مشتق‌های ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها در نظر گرفته شود. همچنین

به طور خلاصه، شرایط بهینه برای واکنش هانش کاتالیز شده با PEG-SO₃H، ترکیبی از ۵٪ مولی PEG-SO₃H، ۱ میلی مول بنزالدهید ۱a با ۲ میلی مول اتیل استواتات ۲a و ۱/۲ میلی مول آمونیوم استات در ۶۰°C تحت شرایط بدون حلال به دست آمد. پس از بهینه کردن شرایط واکنش، برای اثبات تکرار پذیری، این روش با استفاده از اتیل استواتات، آلدهیدهای آروماتیک متنوع، و آمونیوم استات در حضور PEG-SO₃H مورد بررسی قرار گرفت. تحت این شرایط مشتق‌های گوناگون ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین ۳ در شرایط بهینه واکنش سنتز شد (جدول ۲). همان‌گونه که در جدول ۲ نشان داده شده است، واکنش آلدهیدهای آروماتیک گوناگون دارای استخلاف‌های الکترون دهنده یا الکترون کشنده با β-کتواستر و آمونیوم استات در حضور مقدار کاتالیزگری از PEG-SO₃H در شرایط بدون حلال بازده‌های خوب تا عالی ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین مربوطه (۹۴-۸۵٪) را در زمان کوتاه تولید می‌کند. این روش بسیار ساده و راحت است، و توانایی تحمل تنوعی از

نتیجه‌گیری

PEG-SO₃H به طور موفقیت آمیزی به عنوان یک کاتالیزگری پلیمری سازگار با محیط زیست و کارآمد برای سنتز مشتق‌های ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین با واکنش تراکم هانش، و نیز استفاده نکردن حلال آلی در محیط واکنش، مورد استفاده قرار گرفت. برتری‌های چشمگیر این روش بازده بالای فراورده‌ها، زمان کوتاه واکنش، کارایی اقتصادی کاتالیزگر، دسترس پذیری کاتالیزگر، سادگی تهیه‌ی کاتالیزگر و جداسازی فراورده است. همچنین، تهیه‌ی ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها در شرایط بدون حلال یک روش سازگار با محیط زیست است.

قدردانی

نویسندگان مقاله از حمایت‌های مالی معاونت پژوهشی دانشگاه کاشان صمیمانه تشکر می‌نمایند.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۲/۲۱؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۶/۱۹

PEG-SO₃H می‌تواند به عنوان حلال غیرآلی در محیط واکنش مورد استفاده قرار گیرد.

شکل ۲ مکانیسم پیشنهادی تشکیل مشتق‌های ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها با استفاده از کاتالیزگر PEG-SO₃H را به خوبی نشان می‌دهد. نخست آمونیوم استات به آمونیاک و استیک اسید تبدیل می‌شود. سپس، آمونیاک به عنوان باز به اتیل استواساتات حمله کرده و حدواسط A را ایجاد می‌کند، در مرحله دوم افزایش نوکلئوفیلی حدواسط A به گروه کربونیل آلدهید آروماتیک، که به وسیله کاتالیزگر PEG-SO₃H فعال شده است، انجام می‌گیرد و با از دست دادن یک مولکول آب طی واکنش نوناگل حدواسط B تولید می‌شود. سپس، حدواسط B به همراه حدواسط C ایجاد شده توسط حمله نوکلئوفیلی آمونیاک به دومین اکی‌والان از اتیل استواساتات فعال شده توسط کاتالیزگر، طی افزایش مایکل باعث ایجاد حدواسط D می‌شود. سرانجام، حلقه‌زایی درون مولکولی انامین D از طریق افزایش نوکلئوفیلی انامین به گروه کربونیل فعال شده توسط کاتالیزگر باعث بسته شدن حلقه و با حذف آب فراورده ۳a تشکیل می‌شود.

مراجع

- [1] Ioan P., Carosati E., Micucci M., Cruciani G., Broccatelli F., S Zhorov B., Chiarini A., Budriesi R. 1,4-Dihydropyridine Scaffold in Medicinal Chemistry, the Story so far and Perspectives (Part 1): Action in Ion Channels and GPCRs, *Curr. Med. Chem.*, **18(32)**: 4901-22(2011).
- [2] Carosati E., Ioan P., Micucci M., Broccatelli F., Cruciani G., Zhorov B., Chiarini A., Budriesi R. 1,4-Dihydropyridine Scaffold in Medicinal Chemistry, the Story so Far and Perspectives (Part 2): Action in other Targets and Antitargets, *Curr. Med. Chem.*, **19(25)**: 4306-23(2012).
- [3] Radadiya A., Khedkar V., Bavishi A., Vala H., Thakrar S., Bhavsar D., Shah A., Coutinho E. Synthesis and 3D-QSAR Study of 1,4-Dihydropyridine Derivatives as MDR Cancer Reverters, *Eur. J. Med. Chem.*, **74**: 375-387 (2014).
- [4] Leon R., Marco-Contelles J. A Step Further Towards Multitarget Drugs for Alzheimer and Neuronal Vascular Diseases: Targeting the Cholinergic System, Amyloid- β Aggregation and Ca²⁺ Dyshomeostasis, *Curr. Med. Chem.*, **18(4)**: 552-576 (2011).
- [5] Nasr-Esfahani M., Hoseini S.J., Montazerzohori M., Mehrabi R., Nasrabadi H. Magnetic Fe₃O₄ Nanoparticles: Efficient and Recoverable Nanocatalyst for the Synthesis of Polyhydroquinolines and Hantzsch 1,4-Dihydropyridines Under Solvent-Free Conditions, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **382**: 99-105 (2014).

- [6] Švorc Lu., Cinková K., Sochr J., Vojs M., Michniak P., Marton M. Sensitive Electrochemical Determination of Amlodipine in Pharmaceutical Tablets and Human Urine Using a Boron-Doped Diamond Electrode, *J. Electroanal. Chem.*, **728**: 86-93 (2014).
- [7] Steiger SA., Li C., Backos D.S., Reigan P., Natale N. Dimeric Isoxazolyl-1,4-Dihydropyridines Have Enhanced Binding at the Multi-Drug Resistance Transporter, *Bioorg. Med. Chem.*, **25(12)**: 3223-34(2017).
- [8] Ananda Kumar T.D., Mohan P., Subrahmanyam C., Satyanarayana K. Comparative Study of Catalytic Potential of TBAB, BTEAC, and CTAB in One-Pot Synthesis of 1,4-Dihydropyridines Under Aqueous Medium, *Synth. Commun.*, **44(4)**: 574-82(2014).
- [9] Debache A., Chouguiat L., Boulcina R., Carbonib B. A One-Pot Multi-Component Synthesis of Dihydropyrimidinone/Thione and Dihydropyridine Derivatives Via Biginelli and Hantzsch Condensations using t-BuOK as a Catalyst Under Solvent-Free Conditions, *Open Org. Chem. J.*, **6**: 12-20 (2012).
- [10] Yadav D., Patel R., Srivastava V., Watal G., Yadav L. LiBr as an Efficient Catalyst for One-Pot Synthesis of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines under Mild Conditions, *Chin. J. Chem.*, **29(1)**: 118-22(2011).
- [11] Alinezhad H., Tavakkoli SM. Cu-doped ZnO Nanocrystalline Powder as a Catalyst for Green and Convenient Multi-Component Synthesis of 1,4-Dihydropyridine, *Res. Chem. Intermed.*, **41(9)**: 5931-5940 (2015).
- [12] Ghanbari M., Moradi S., Setoodehkhah M. Fe₃O₄@SiO₂@ADMPT/H₆P₂W₁₈O₆₂: a Novel Wells–Dawson Heteropolyacid-Based Magnetic Inorganic–Organic Nanohybrid Material as Potent Lewis Acid Catalyst for the Efficient Synthesis of 1,4-Dihydropyridines, *Green. Chem. Lett. Rev.*, **11(2)**: 111-124 (2018).
- [13] Safaei-Ghomi J., Ziarati A., Zahedi S. Silica(NPs) Supported Fe(III) as a Reusable Heterogeneous Catalyst for the One-Pot Synthesis of 1,4-Dihydropyridines Under Mild Conditions, *J. Chem. Sci.*, **124(4)**: 933-939 (2012).
- [14] Ren Y-M., Shao J-J., Wu Z-C., Xu M-D. PEG1000-Based Dicationic Acidic Ionic Liquid Catalyzed One-Pot Synthesis of 1,4-Dihydropyridines Via the Hantzsch Reaction, *Org. Prep. Proced. Int.*, **46(6)**: 545-550 (2014).
- [15] Sharma P., Gupta M. Silica Functionalized Sulphonic Acid Coated with Ionic Liquid: An Efficient and Recyclable Heterogeneous Catalyst for the One-Pot Synthesis of 1,4-Dihydropyridines Under Solvent-Free Conditions, *Green Chem.*, **17(2)**: 1100-1106 (2015).
- [16] Ghalem W., Boulcina R., Debache A. Synthesis of Some New 1, 4-Dihydropyridine Derivatives through a Facile One-Pot Hantzsch Condensation Catalyzed by Triethylamine, *Chin. J. Chem.*, **30(3)**: 733-737 (2012).

- [17] Mirsafaei R., Delzende S., Abdolazimi A. Synthesis and Characterization of Reusable Nano-Order SO₃H-KIT-5 as a Heterogeneous Catalyst for Eco-Friendly Synthesis of 1,4-Dihydropyridines, *Int. J. Environ. Sci. Technol.*, **13(9)**: 2219-26(2016).
- [18] Hasaninejad A., Shekouhy M., Zare A., Ghattali SH., Golzar N. PEG-SO₃H as a New, Highly Efficient and Homogeneous Polymeric Catalyst for the Synthesis of Bis (Indolyl) Methanes and 4,4'-(Arylmethylene)-Bis(3-Methyl-1-Phenyl-1Hpyrazol-5-ol) s in Water, *J. Iran. Chem. Soc.*, **8(2)**: 411-23(2011).
- [19] Nasser M., Alavi S., Zakerinasab B. PEG-SO₃H as a Catalyst in Aqueous Media: A Simple, Proficient and Green Approach for the Synthesis of Quinoline Derivatives, *J. Chem. Sci.*, **125(1)**: 109-16(2013).
- [20] Nasser M., Alavi S., Nasab BZ. PEG-SO₃H as a Mild, Efficient and Green Catalytic System for the Synthesis of Pyrazole Derivatives in Aqueous Medium, *J. Iran. Chem. Soc.*, **10(2)**: 213-9(2013).
- [21] Rani V.J., Vani K.V., Rao C.V. PEG-SO₃H as a Catalyst for the Preparation of Bis-Indolyl and Tris-Indolyl Methanes in Aqueous Media, *Synth. Commun.*, **42(14)**: 2048-57(2012).
- [22] Huang G., Liu B., Teng M., Chen Y. PEG-SO₃H as Eco-Friendly Polymeric Catalyst for the Synthesis of 2, 3-Dihydroquinazolinones in Water, *Lett. Org. Chem.*, **13(6)**: 453-458 (2016).
- [23] Nazeruddin G., Pandharpatte M., Mulani K. PEG-SO₃H: A Mild and Efficient Recyclable Catalyst for the Synthesis of Coumarin Derivatives, *C R Chim.*, **15(1)**: 91-95 (2012).
- [24] Ghanbari M., Dastjerdi N.M., Ahmadi S., Moradi S. A Novel Inorganic-Organic Nanohybrid Material SBA-15@ Triazine/H₃PW₁₀V₂O₄₀ as Efficient Catalyst for the One-Pot Multicomponent Synthesis of Multisubstituted Pyridines, *J. Iran. Chem. Soc.*, **15(5)**: 1119-1131(2018).
- [25] Ghanbari M., Kianmehr E., Behzad S.K., Ng S.W. Direct Synthesis of Benzo [a] Carbazoles by Palladium-Catalyzed Domino Reactions: Synthesis and Photophysical Properties of Diverse Benzo [a] Carbazoles, *J. Iran. Chem. Soc.*, **13(1)**: 7-18(2016).
- [26] Ghanbari M., Jadidi K., Mehrdad M., Assempour N. A Simple Route for the Synthesis of Novel 1, 4-Benzoxazine Derivatives by Baeyer-Villiger Oxidation Reaction, *Tetrahedron*, **72(29)**: 4355-60(2016).
- [27] Kianmehr E., Ghanbari M., Faghil N., Rominger F. A Palladium-Catalyzed one-Pot Procedure for the Regioselective Dimerization and Cyanation of Indoles, *Tetrahedron Lett.*, **53(15)**: 1900-1904 (2012).
- [28] Kianmehr E., Ghanbari M. A Direct Palladium-Catalyzed Route for the Synthesis of Benzo [a] Carbazoles Through Sequential C-C Bond Formation and C-H Bond Functionalization, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012(2)**: 256-259 (2012).
- [29] Soleimani E., Khodaei M.M., Mehrdadi-Nejad P., Ghanbari M. The Synthesis of Dialkylaminonitrile Derivatives of 2-Formylbenzoic Acid by the Strecker Reaction in an Aqueous Medium, *J. Chem. Res.*, **40(6)**: 371-374 (2016).

- [30] Kianmehr E., Zafarghandi NS., Ghanbari M. A Simple Route for the Synthesis of Novel N-Alkyl-2-(Alkylthio)-1H-Imidazole Derivatives, *Mol. Divers.*, **17(2)**: 383-388 (2013).
- [31] Chang C-C., Cao S., Kang S., Kai L., Tian X., Pandey P., Dunne SF., Luan C-H., Surmeier D.J., Silverman RB. Antagonism of 4-Substituted 1, 4-Dihydropyridine-3, 5-Dicarboxylates Toward Voltage-Dependent L-Type Ca²⁺ Channels Ca_v 1.3 and Ca_v 1.2, *Bioorg. Med. Chem.*, **18(9)**: 3147-58(2010).
- [32] Wang J., Li N., Qiu R., Zhang X., Xu X., Yin S-F. Air-Stable Zirconocene Bis (Perfluorobutanesulfonate) as a Highly Efficient Catalyst for Synthesis of N-Heterocyclic Compounds, *J. Organomet. Chem.*, **785**:61-67 (2015).
- [33] Niaz H., Kashtoh H., Khan J.A., Khan A., Alam M.T., Khan K.M., Perveen S., Choudhary M.I. Synthesis of Diethyl 4-Substituted-2,6-Dimethyl-1,4-Dihydropyridine-3,5-Dicarboxylates as a New Series of Inhibitors Against Yeast α -Glucosidase, *Eur. J. Med. Chem.*, **95**:199-209(2015).
- [34] Baraldi P.T., Noel T., Wang Q., Hessel V. The Accelerated Preparation of 1, 4-Dihydropyridines using Microflow Reactors, *Tetrahedron lett.*, **55(13)**: 2090-2(2014).