

## بررسی ویژگی منگنز نیترات چهار آبه به عنوان کاتالیست سازگار با محیط زیست و ملایم برای سنتز تک ظرف و ساده تتراهیدروپیریدین های چند استخلافی

مجتبی لشکری<sup>۱\*</sup>، رضا حیدری<sup>۲</sup>، فرزانه محمدپور<sup>۳</sup> و نور الله حاضری<sup>۴</sup>

۱- استادیار شیمی آلی، دانشکده علوم، دانشگاه ولایت، ایرانشهر، ایران

۲- دانشیار شیمی آلی، گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران

۳- دانشجوی دکترای شیمی آلی، گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران

۴- دانشیار شیمی آلی، گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران

دریافت: خرداد ۹۵، بازنگری: مرداد ۹۵ و پذیرش: شهریور ۹۵

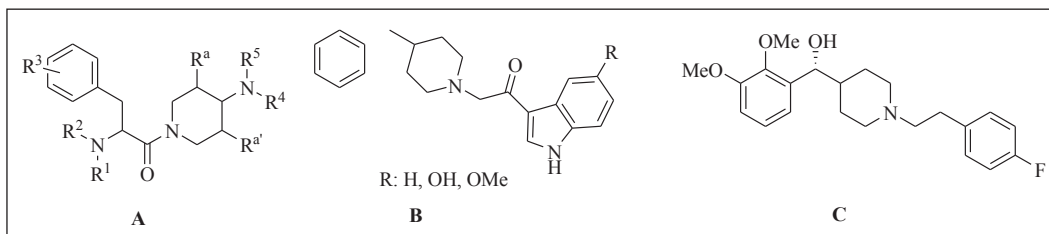
**چکیده:** اثر کاتالیستی منگنز نیترات چهار آبه به عنوان کاتالیست سازگار با محیط زیست و ملایم برای سنتز تک ظرفی و اقتصادی تتراهیدروپیریدین های چند استخلافی، از واکنش پنج جزئی آمین ها، بتا کتو استر و آلدئیدها مطالعه شده است. روش حاضر دارای چندین مزیت از جمله: غیرسمی، ارزان و قابل دسترس بودن کاتالیست، شرایط سازگار با محیط زیست، جداسازی آسان کاتالیست و بازده بالای فراورده هاست.

**واژه های کلیدی:** منگنز نیترات، تتراهیدروپیریدین های چند استخلافی، شرایط سازگار با محیط زیست، سنتز تک ظرف

### مقدمه

بین ترکیب های هتروسیکل، تتراهیدروپیریدین ها و مشتقات آن ها، ویژگی های دارویی فراوانی دارند و در ساختار تعدادی از ترکیب های طبیعی زیستی نیز وجود دارند (شکل ۱). این حلقه های هتروسیکل برای درمان بیماری های پارکینسون [۱]، اسکیزوفرنی [۲] و افسردگی [۳] مورد استفاده قرار می گیرند؛ هم چنین یک سری از این ترکیبات برای درمان

بسیاری از ترکیب های طبیعی دارویی و زیستی در ساختار خود، دارای هسته های هتروسیکل هستند و به همین دلیل، ترکیب های هتروسیکل در داروسازی بسیار مورد توجه هستند و در نتیجه، شیمی دان ها علاقه ی زیادی به ارایه ی روش های مؤثر و کارآمد برای سنتز این ترکیبات را دارند. از



شکل ۱ ترکیب های دارای حلقه تتراهیدروپیریدین با ویژگی های ضد دیابت (A)، ضد تشنج (B) و ضد روان پریشی (C)

به رسمیت شناخته شد. منگنز نیترات یک ترکیب معدنی است که صورت معمولی آن چهارآبه است. این ترکیب حلالیت بالایی در آب و اتانول دارد. ترکیب‌های منگنز برای رنگ‌آمیزی ظروف چینی مورد استفاده قرار می‌گیرند. هم‌چنین به عنوان یک پیش ماده برای تولید اکسید منگنز و دیگر ترکیب‌های منگنز کاربرد دارند [۲۹ و ۳۰]. افزون بر آن منگنز برای تنظیم آنزیم‌ها (به ویژه تنظیم ویژگی آنزیم اشرشیاکلی نیکوتین آمید دی نوکلئوتید) مورد استفاده قرار می‌گیرد [۳۱ و ۳۲]. هم‌چنین برای بررسی آزمایشگاهی فعالیت آنزیم DNA بسپاراز از کاتیون دوظرفیتی منگنز استفاده می‌کنند [۳۳]. کاتالیست در دسترس، ارزان و سازگار با محیط‌زیست، خالص‌سازی ساده‌ی فراورده‌ها، سادگی روش، بازدهی بالای فراورده‌ها، جداسازی آسان فراورده‌ها بدون استفاده از سامانه جداسازی کروماتوگرافی، حمل و نقل آسان این کاتالیست جامد از نکات برجسته این مطالعه هستند.

### بخش تجربی

#### مواد شیمیایی و دستگاه‌ها

تمامی مواد شیمیایی و حلال‌های مورد استفاده در این پژوهش، از شرکت مرک، فلوکا و آکروس خریداری شده و بدون تغییر یا خالص‌سازی بیشتر استفاده شده است. نقطه‌ی ذوب فراورده‌ها، با استفاده از دستگاه الکتروترمال (Electrothermal 9100) به دست آمده است. هم‌چنین طیف‌های  $^1\text{H-NMR}$  با دستگاه Bruker DRX-400 با استفاده از حلال  $\text{CDCl}_3$  ثبت شده است.

روش کار عمومی سنتز مشتق‌های تتراهیدروپیریدین‌های چند استخلافی

به مخلوطی از آمین ۲ (۲۱۰ میلی‌مول) و بتا کتو استر ۳ (۱۰ میلی‌مول) در ۳ میلی‌لیتر اتانول، ۲۰ مول درصد کاتالیست منگنز نیترات چهار آبه افزوده شد. مخلوط

بیماری دیابت استفاده می‌شوند [۴] افزون بر آن، ویژگی بازدارندگی اسپارتیک پیتیداز [۵ و ۶] و فرانسیل ترانسفراز [۷] و مهار کننده‌ی فرایندهای بازجذب نوراپی نفرین [۸]، از دیگر ویژگی دارویی این ترکیب‌های هتروسیکل هستند. با توجه به ویژگی‌های گسترده‌ی دارویی و زیستی تتراهیدروپیریدین‌ها، ارابه‌ی روش‌های جدید برای سنتز این ترکیب‌ها از اهمیت زیادی برخوردار و توجه بسیاری از پژوهشگران شیمی آلی و شیمی دارویی را به خود جلب کرده است و از کاتالیست‌های متفاوتی برای تولید آن‌ها استفاده شده است [۹ تا ۲۱]. تعدادی از این روش‌ها دچار معایبی چون: شرایط سخت واکنش، زمان واکنش طولانی، استفاده از کاتالیست‌های گران قیمت و ناسازگار با محیط‌زیست، بازده کم و غیره است.

در مقایسه با سنتزهای چند مرحله‌ای، واکنش‌های چند جزیی [۲۲ تا ۲۵] به علت عدم نیاز به جداسازی حد واسط‌ها، خالص‌سازی ساده‌ی فراورده‌ها، کاهش زمان و هزینه، کم بودن فراورده‌های جانبی و کاهش آلودگی‌های زیست‌محیطی یکی از ابزارهای بسیار قوی برای سنتز آسان و اقتصادی ترکیب‌های متفاوت به ویژه ترکیب‌های هتروسیکل با ویژگی‌ها دارویی و زیستی است.

با توجه به اهمیت دارویی و زیستی این حلقه‌ها و با توجه به پژوهش‌های گسترده‌ی این گروه پژوهشی بر روی کاتالیست‌های سازگار با محیط‌زیست [۲۶ تا ۲۸]، به مطالعه بر روی کاتالیست‌هایی پرداخته است که کمترین آسیب را به محیط‌زیست وارد کنند و هم‌چنین از نظر اقتصادی، مقرون به صرفه نیز باشند و در نهایت از منگنز نیترات چهار آبه به عنوان کاتالیست کارآمد و سازگار با محیط‌زیست برای سنتز ساده، ملایم و اقتصادی تتراهیدروپیریدین‌های چند استخلافی از طریق واکنش پنج جزیی آمین‌ها، بتا کتو استر و آلدهیدها در حلال اتانول استفاده شده است. منگنز عنصری شیمیایی به رنگ سفید نقره‌ای، سخت و در سال ۱۷۷۴ توسط شیمیدان سوئدی به عنوان یک عنصر

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.75 (dd, 1H, *J* = 15.1, 2.4 Hz, H'-5), 2.83 (dd, 1H, *J* = 15.1, 5.6 Hz, H''-5), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.11 (br s, 1H, H-6), 6.31 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, ArH), 6.37 (s, 1H, H-2), 6.42 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, ArH), 6.92 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, ArH), 7.97–7.02 (m, 6H, ArH), 7.12–7.15 (m, 2H, ArH), 7.27–7.31 (m, 2H, ArH), 10.22 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 20.1 (CH<sub>3</sub>), 33.7 (C-5), 51.0 (OCH<sub>3</sub>), 54.7 (C-2), 57.3 (C-6), 97.2 (C-3), 113.0, 114.9 (d, *J* = 21.0 Hz), 115.4 (d, *J* = 21.0 Hz), 125.6, 125.8, 127.9 (d, *J* = 8.0 Hz), 128.2 (d, *J* = 7.0 Hz), 129.6, 135.0, 135.9, 138.4, 139.7, 144.5, 156.4 (C-4), 161.5 (d, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 243.0 Hz), 161.9 (d, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 244.0 Hz), 168.4 (C=O).

*Methyl-1-phenyl-4-(phenylamino)-2,6-bis(4-methylphenyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (4f)*:

پودر جامد; m.p. 210-212°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.25 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.32 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.75 (1H, dd, *J* = 15.2, 2.4 Hz, H'-5), 2.84 (1H, dd, *J* = 15.2, 5.6 Hz, H''-5), 3.93 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.09 (1H, d, *J* = 3.1 Hz, H-6), 6.32 (2H, d, *J* = 8.0 Hz,

واکنش به مدت ۳۰ دقیقه در دمای محیط هم زده شد؛ سپس، آلدهید آروماتیک ۱ (۲٫۰ میلی مول) به آن افزوده شد. دوباره مخلوط واکنش در دمای محیط تا زمان معین هم زده شد. پس از پایان واکنش (که با TLC تعیین شد)، رسوب به دست آمده صاف شد و پس از شست و شو با اتانول (۳ میلی لیتر) فراورده خالص ۴ با بازده عالی تهیه شد. داده‌های طیفی ترکیب‌های سنتز شده در این پژوهش به صورت زیر است:

داده‌های طیفی برخی فراورده‌ها به دست آمده

*Methyl-1-phenyl-4-(phenylamino)-2,6-bis(4-chlorophenyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (4c)*:

پودر جامد; m.p. 186-189°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.75 (1H, dd, *J* = 15.2, 2.4 Hz, H'-5), 2.86 (1H, dd, *J* = 15.2, 5.6 Hz, H''-5), 3.94 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.11 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H-6), 6.39 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, ArH), 6.40 (1H, s, H-2), 6.56 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH), 6.64 (1H, t, *J* = 7.0 Hz, ArH), 7.04–7.27 (13H, m, ArH), 10.26 (1H, s, NH).

*Methyl 4-(4-methylphenylamino)-1-(4-fluorophenyl)-1-(4-methylphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-2,6-di-p-tolylpyridine-3-carboxylate (4d)*:

پودر جامد; m.p. 201-203°C; IR (KBr) ν = 3264 (NH), 1658 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR

*Ethyl 4-(4-bromophenylamino)-1-(4-bromophenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-2,6-di-p-tolylpyridine-3-carboxylate (4j):*

پودر جامد ; m.p. 235-237°C; IR (KBr)  $\nu$  = 3310 (NH), 1652 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.49 (t, 3H,  $J$  = 6.8 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.74 (d, 1H,  $J$  = 15.2 Hz, H'-5), 2.88 (dd, 1H,  $J$  = 15.2, 5.6 Hz, H''-5), 4.33-4.39 (m, 1H,  $\text{OCH}_a\text{H}_b$ ), 4.45-4.51 (m, 1H,  $\text{OCH}_a\text{H}_b$ ), 5.09 (d, 1H,  $J$  = 3.6 Hz, H-6), 6.17 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz, ArH), 6.35 (s, 1H, H-2), 6.42 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz, ArH), 7.05-7.24 (m, 12H, ArH), 10.26 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14.7 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 33.4 (C-5), 55.0 (C-2), 58.1 (C-6), 59.9 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 99.0 (C-3), 108.2, 114.5, 118.9, 126.2, 126.4, 127.2, 129.0, 129.4, 131.5, 131.9, 136.1, 137.0, 139.1, 140.2, 146.0, 155.2 (C-4), 168.1 (C=O).

*Methyl-1-phenyl-4-(4-chlorophenylamino)-2,6-bis(4-methoxyphenyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (4l):*

پودر جامد ; m.p. 193-195°C;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.71 (1H, dd,  $J$ = 15.2, 2.4

ArH), 6.37 (1H, s, H-2), 6.48 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz, ArH), 6.60 (1H, t,  $J$  = 7.2 Hz, ArH), 7.00-7.12 (11H, m, ArH), 7.20 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz, ArH), 10.29 (1H, s, NH).

*Ethyl 4-(3,4-dichlorophenylamino)-1-(3,4-dichlorophenyl)-2,6-bis(4-methylphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-2,6-di-p-tolylpyridine-3-carboxylate (4h):*

پودر جامد ; m.p. 171-173°C; IR (KBr)  $\nu$  = 3301 (NH), 1660 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50 (t, 3H,  $J$  = 6.4 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.73 (d, 1H,  $J$  = 15.2 Hz, H'-5), 2.90 (dd, 1H,  $J$  = 15.2, 5.6 Hz, H''-5), 4.31-4.40 (m, 1H,  $\text{OCH}_a\text{H}_b$ ), 4.46-4.54 (m, 1H,  $\text{OCH}_a\text{H}_b$ ), 5.08 (br s, 1H, H-6), 6.15 (d, 2H,  $J$  = 7.2 Hz, ArH), 6.36 (s, 1H, H-2), 6.42 (d, 2H,  $J$  = 7.6 Hz, ArH), 6.95-7.25 (m, 10H, ArH), 10.24 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14.8 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 21.8( $\text{CH}_3$ ), 33.4 (C-5), 55.3 (C-2), 58.3 (C-6), 59.8 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 98.9 (C-3), 108.3, 114.6, 119.1, 123.5, 123.5, 126.9, 127.2, 127.4, 127.4, 128.2, 128.2, 128.7, 131.5, 131.9, 137.0, 138.0, 138.4, 142.2, 143.3, 146.0, 155.3 (C-4), 168.1 (C=O).

Hz), 156.2 (C-4), 160.7 (d,  $^1J_{CF} = 244.0$  Hz), 168.6 (C=O).

### نتیجه‌ها و بحث

به منظور دستیابی به شرایط استاندارد و بهینه، واکنش آنیلین، متیل استواسات و بنزالدهید در حضور کاتالیست منگنز نترات چهار آبه به عنوان واکنش مبنا انتخاب شد و هنگامی که واکنش آنیلین، متیل استواسات و بنزالدهید در حلال اتانول و در کاتالیست منگنز نترات چهار آبه (۵ مول درصد) در دمای محیط انجام شد، فرآورده تتراهیدروپیریدین مورد انتظار پس از گذشت ۱۴ ساعت با بازده ۳۱ درصد به دست آمد. همان گونه که در جدول ۱ و ردیف ۵ مشخص است مناسب‌ترین نتیجه در حضور ۲۰ مول درصد کاتالیست و در حلال اتانول در دمای اتاق به دست آمد. انجام واکنش در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد تأثیری بر روند انجام واکنش نداشت. هم‌چنین مقادیر کمتر کاتالیست منجر به افزایش زمان انجام واکنش و کاهش بازده فرآورده شده و مقادیر بیشتر از ۲۰ مول درصد نیز تأثیری بر روی افزایش بهره واکنش نداشت. افزون بر آن تأثیر حلال‌های متفاوتی مانند دی‌کلرومتان، متانول، آب، استونیتریل و اتیل استات بر روی واکنش بررسی شد، که نتیجه‌های رضایت بخشی به دست نیامد که نتیجه‌های آن در جدول ۱ خلاصه شده است.

در نتیجه، با توجه به بازده‌ها و زمان‌های واکنش، منگنز نترات چهار آبه، به عنوان کاتالیست مؤثر و کارآمد در سنتز تتراهیدروپیریدین‌های چند استخلافی از طریق واکنش تک ظرف و پنج جزیبی یک سری از آمین‌ها، بتا کتواسترها و بنزالدهیدها در حلال اتانول و دمای محیط گزارش شد (شکل ۲) که نتیجه‌ها در جدول ۲ خلاصه شده است. سازوکار پیشنهادی برای سنتز تتراهیدروپیریدین‌های چند استخلافی در شکل ۳ نشان داده شده است.

Hz, H'-5), 2.86 (1H, dd,  $J = 15.2, 5.6$  Hz, H''-5), 3.81, 3.83, 3.97 (9H, 3s, 3OCH<sub>3</sub>), 5.07 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz, H-6), 6.28 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz, ArH), 6.32 (1H, s, H-2), 6.46 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz, ArH), 6.83-7.20 (12H, m, ArH), 10.25 (1H, s, NH).

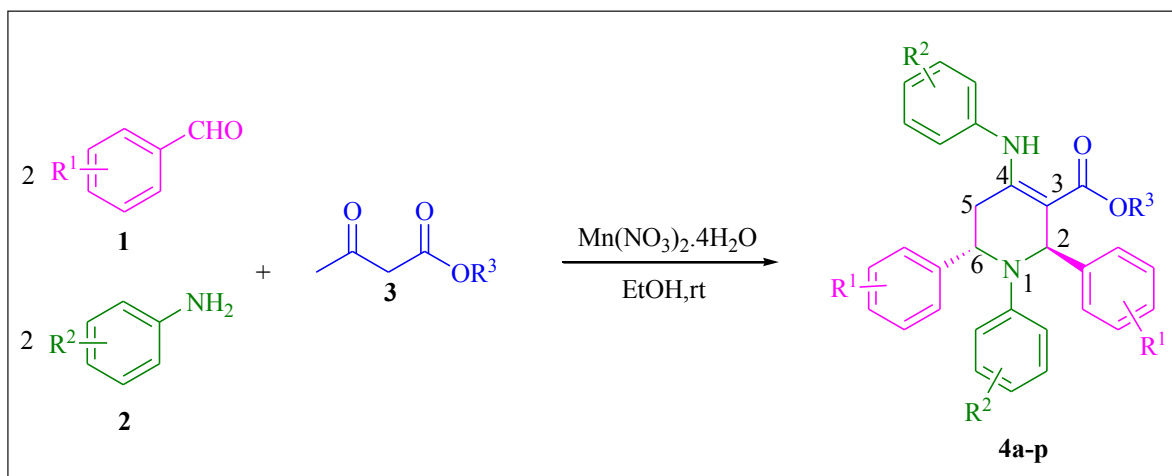
### *Methyl-4-(4-fluorophenylamino)-1-(4-fluorophenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-2,6-di-p-tolylpyridine-3-carboxylate (4n):*

پودر جامد; m.p. 198-200°C; IR (KBr)  $\nu = 3255$  (NH), 1649 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.66 (dd, 1H,  $J = 15.1, 2.8$  Hz, H'-5), 2.86 (dd, 1H,  $J = 15.1, 6.0$  Hz, H''-5), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.08 (d, 1H,  $J = 4.0$  Hz, H-6), 6.25-6.28 (m, 2H, ArH), 6.33 (s, 1H, H-2), 6.43-6.48 (m, 2H, ArH), 6.77-6.84 (m, 4H, ArH), 7.05-7.20 (m, 8H, ArH), 10.17 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 21.0 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 33.6 (C-5), 51.0 (OCH<sub>3</sub>), 55.4 (C-2), 58.1 (C-6), 98.0 (C-3), 113.6 (d,  $J = 7.0$  Hz), 115.2 (d,  $J = 22.0$  Hz), 115.6 (d,  $J = 22.0$  Hz), 126.4 (d,  $J = 23.0$  Hz), 128.0 (d,  $J = 8.0$  Hz), 129.0, 129.4, 133.9 (d,  $J = 3.0$  Hz), 136.0, 136.9, 139.7, 140.6, 143.5, 155.0 (d,  $^1J_{CF} = 233.0$

جدول ۱ بهینه‌سازی شرایط واکنش برای سنتز مشتق‌های تترا هیدروپیریدین‌های چند استخلافی

ردیف	شرایط / حلال*	مقدار کاتالیست (مول درصد)	زمان (ساعت)	بازده (درصد)**
۱	EtOH /rt	-----	۲۴	-----
۲	EtOH /rt	۵	۱۴	۳۱
۳	EtOH /rt	۱۰	۱۲	۴۸
۴	EtOH /rt	۱۵	۱۰	۷۳
۵	EtOH /rt	۲۰	۷	۸۱
۶	EtOH /rt	۲۵	۷	۸۲
۷	EtOH / ۵۰°C	۲۰	۷	۸۴
۸	MeOH /rt	۲۰	۸	۶۹
۹	H <sub>2</sub> O /rt	۲۰	۱۲	۱۹
۱۰	CH <sub>3</sub> CN /rt	۲۰	۱۲	۴۲
۱۱	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /rt	۲۰	۱۲	۱۶
۱۲	EtOAc /rt	۲۰	۲۴	۲۳

\* شرایط واکنش: آنیلین (۲ میلی مول)، متیل استواسنات (۱ میلی مول) و بنزالدهید (۲ میلی مول) در حضور مقادیر متفاوت کاتالیست منگنز نیترات چهار آبه و در حلال‌ها و دماهای متفاوت  
 \*\* بازده جداسازی شده



شکل ۲ سنتز مشتق‌های تترا هیدروپیریدین‌های چند استخلافی

جدول ۲ سنتز مشتق‌های تترا هیدروپیریدین‌های چند استخلافی<sup>۱</sup>

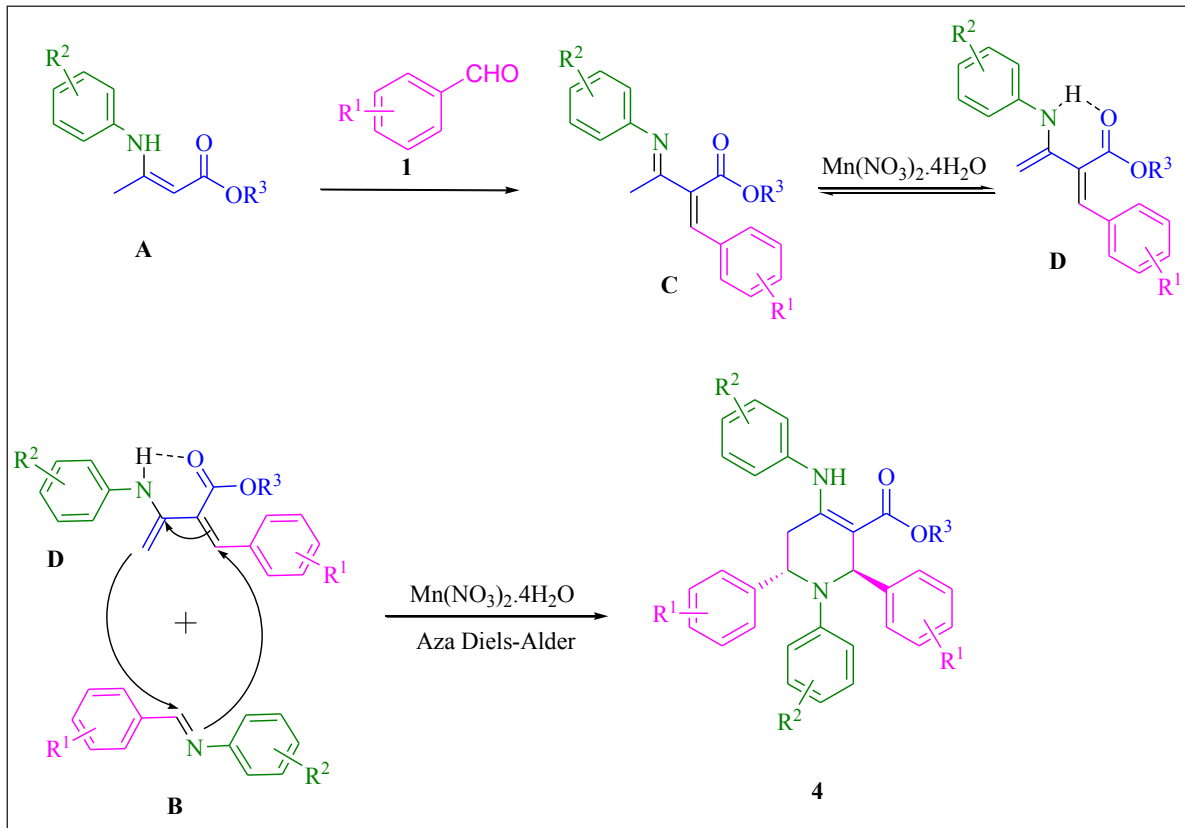
ردیف	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	فرآورده	زمان (ساعت)	بازده (درصد) <sup>۲</sup>	نقطه ذوب به دست آمده (°C)	نقطه ذوب گزارش شده (°C)	مرجع
۱	Ph	Ph	Me	۴a	۷٫۰	۸۱	۱۷۰-۱۶۸	۱۷۱-۱۶۹	[۹]
۲	Ph	Ph	Et	۴b	۷٫۰	۷۹	۱۷۷-۱۷۵	۱۷۵-۱۷۴	[۹]
۳	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Me	۴c	۸٫۵	۷۴	۱۸۹-۱۸۶	۱۹۱-۱۸۹	[۹]
۴	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	۴d	۷٫۰	۸۲	۲۰۳-۲۰۱	۲۰۲-۲۰۰	[۹]
۵	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	۴e	۷٫۵	۸۴	۲۰۷-۲۰۵	۲۰۸-۲۰۶	[۱۰]
۶	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Me	۴f	۶٫۰	۸۱	۲۱۲-۲۱۰	۲۱۳-۲۱۱	[۱۸]
۷	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Et	۴g	۷٫۰	۸۳	۲۲۹-۲۲۷	۲۳۱-۲۲۸	[۱۰]
۸	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Et	۴h	۸٫۰	۷۹	۱۷۳-۱۷۱	۱۷۵-۱۷۳	[۱۱]
۹	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	۴i	۸٫۵	۷۶	۲۳۱-۲۲۸	۲۳۰-۲۲۹	[۹]
۱۰	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	۴j	۹٫۰	۷۴	۲۳۷-۲۳۵	۲۳۶-۲۳۴	[۱۰]
۱۱	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Me	۴k	۶٫۰	۸۵	۱۹۴-۱۹۱	۱۹۵-۱۹۳	[۱۱]
۱۲	4-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	۴l	۸٫۰	۸۲	۱۹۵-۱۹۳	۱۹۵-۱۹۴	[۱۸]
۱۳	Ph	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	۴m	۹٫۰	۷۸	۲۰۳-۲۰۰	۲۰۲	[۱۲]
۱۴	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	۴n	۶٫۰	۸۱	۲۰۰-۱۹۸	۲۰۱-۱۹۹	[۱۹]
۱۵	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	۴o	۷٫۰	۸۳	۱۸۶-۱۸۴	۱۸۵-۱۸۳	[۱۱]
۱۶	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	۴p	۷٫۵	۷۹	۱۶۲-۱۵۹	۱۶۳-۱۶۰	[۱۲]

\* شرایط واکنش: آمین (۲ میلی مول)، بتا کتواستر (۱ میلی مول) و آلدهید (۲ میلی مول) در حضور کاتالیست منگنز نیترات چهار آبه (۲۰ مول درصد) و در حلال اتانول و دمای محیط

\*\* بازده جداسازی شده

استخلافی ۴ را تولید می‌کنند. به منظور نشان دادن توانایی کاتالیست مورد مطالعه، نسبت به نتیجه‌های کاتالیست‌هایی که تاکنون برای این واکنش گزارش شده است، بررسی صورت گرفت؛ که این مطالعه نشان می‌دهد: کاتالیست منگنز نیترات چهار آبه ملایم، در دسترس و سازگار با محیط‌زیست است. افزون بر آن، خالص‌سازی ساده فرآورده‌ها، روش کار آسان و بازدهی بالای واکنش، از نکات برجسته این روش هستند که نتیجه‌های این بررسی در جدول ۳ خلاصه شده است.

طی این مسیر، سازوکار پیشنهادی یک فرایند آزا دیلز-آلدر رخ می‌دهد [۱۸]. در این سازوکار، نخست آمین ۲ با آلدهید ۱ و بتا کتواستر ۳ در حضور منگنز نیترات چهار آبه به عنوان کاتالیست واکنش داده و به ترتیب انامین A و ایمین B را ایجاد می‌کند. در مرحله‌ی بعد، انامین A با یک مول دیگر از آلدهید واکنش داده و فرآورده ناووناگل C را تولید می‌کند؛ که در حضور منگنز نیترات چهار آبه توتومریزه شده و به حدواسط D تبدیل می‌شود. سپس حدواسط D و ایمین B طی یک فرایند آزا دیلز-آلدر با هم واکنش می‌دهند و فرآورده نهایی پی پیریدین چند



شکل ۳ سازوکار پیشنهادی جهت سنتز مشتق‌های تتراهیدروپیریدین‌های چند استخلافی

جدول ۳ مقایسه روش حاضر با سایر روش‌های گزارش شده برای سنتز مشتق‌های تتراهیدروپیریدین‌های چند استخلافی

مرجع	بازده* (%)	زمان (ساعت)	شرایط	کاتالیست	ردیف
[۱۰]	۸۱	۸,۰	MeOH/rt	$I_2$	۱
[۱۱]	۷۸	۱۰,۰	EtOH/rt	$p-TsOH \cdot H_2O$	۲
[۱۲]	۸۰	۳,۵	EtOH/reflux	$ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$	۳
[۱۳]	۷۸	۱۲,۰	EtOH/rt	oxalic acid dihydrate	۴
[۱۴]	۷۱	۸,۰	EtOH/rt	$VCl_3$	۵
[۱۵]	۸۲	۲۰,۰	$CH_3CN/rt$	CAN	۶
[۱۶]	۷۴	۲۴,۰	EtOH/rt	TBAB	۷
[۱۷]	۷۸	۱۲,۰	$CH_3CN/rt$	$Zn(HSO_4)_2$	۸
روش حاضر**	۸۱	۷,۰	EtOH/rt	$Mn(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	۹

\* شرایط واکنش: آنیلین (۲ میلی مول)، متیل استو استات (۱ میلی مول) و بنزالدهید (۲ میلی مول) در حضور کاتالیست منگنز نیترات چهار آبه (۲۰ مول درصد) و در حلال اتانول و دمای محیط  
 \*\* بازده جداسازی شده

### نتیجه گیری

منگنز نیترات چهار آبه به عنوان کاتالیستی جامد و مؤثر برای سنتز ملایم و ساده‌ی تتراهیدروپیریدین‌های چند استخلافی از طریق واکنش تک ظرفی پنج جزیی مشتق‌های آمین‌ها، بتا کتو استر و آلدهیدها در حلال اتانول و در دمای محیط گزارش شده است. شرایط ملایم واکنش، کاتالیست غیرسمی، ارزان و سازگار با محیط‌زیست، بازدهی بالای فراورده‌ها، حمل و نقل آسان کاتالیست، جداسازی آسان فراورده‌های واکنش، بدون استفاده از سامانه جداسازی کروماتوگرافی و روش کار آسان از ویژگی‌های برجسته‌ی این روش است.



## مراجع

- [1] Adams, J.D.; Chang, M.-L.; Klaidman, L.; Curr. Med. Chem., 8, 809-814, 2011.
- [2] Benkert, O.; Grunder, G.; Wetzel, H.; Pharmacopsychiatry., 25, 254-260, 1992.
- [3] Pasre, J.C.; Correia, C.R.D.; Org. Lett., 8, 1657-1660, 2006.
- [4] Treadway, J.L.; Mendys, P.; Hoover, D.J.; Opin. Invest. Drugs., 10, 439-454, 2001.
- [5] Bursavich, M.G.; West, C.W.; Rich, D.H.; Org. Lett., 3, 2317-2320, 2001.
- [6] Bursavich, M.G.; Rich, D.H.; Org. Lett., 3, 2625-2628, 2001.
- [7] Nara, S.; Tanaka, R.; Eishima, J.; Hara, M.; Takahashi, Y.; Otaki, S.; Foglesong, R.J.; Hughes, P.F.; Turkington, S.; Kanda, Y.; J. Med. Chem., 46, 2467-2473, 2003.
- [8] Mobebe, B.I.; Kinahan, T.; Ulysse, L.G.; Gagnier, S.V.; Ironside, M.D.; Knox, G.S.; Mohammadi, F.; Org. Proc. Res. Develop., 10, 914-920, 2006.
- [9] Khan, A.T.; Parvin, T.; Choudhury, L.H.; J. Org. Chem., 73, 8398-8402, 2008.
- [10] Khan, A.T.; Khan, M.M.; Bannuru, K.K.R.; Tetrahedron 66, 7762-7772, 2010.
- [11] Sajadikhah, S.S.; Maghsoodlou, M.T.; Hazeri, N.; Habibi-Khorassani, S.M.; Shams-Najafi, S.J.; Monatsh. Chem., 143, 939-945, 2012.
- [12] Mishra, S.; Ghosh, R.; Tetrahedron Lett., 52, 2857-2861, 2011.
- [13] Sajadikhah, S.S.; Maghsoodlou, M.T.; Hazeri, N.; Habibi-Khorassani, S.M.; Willis, A.C.; Chin. Chem. Lett., 23, 569-572, 2012.
- [14] Pal, S.; Choudhury, L.H.; Parvin, T.; Mol. Divers., 16, 129-143, 2012.
- [15] Wang, H.-J.; Mo, L.-P.; Zhang, Z.-H.; ACS. Comb. Sci., 13, 181-185, 2011.
- [16] Khan, A.T.; Lal, M.; Khan, M.M.; Tetrahedron Lett., 51, 4419-4424, 2010.
- [17] Ghashang, M.; Lett. Org. Chem., 9, 497-502, 2012.
- [18] Aboonajmi, J.; Maghsoodlou, M.T.; Hazeri, N.; Lashkari, M.; Kangani, M.; Res. Chem. Intermed., 11, 8057-8065, 2015.
- [19] Sajadikhah, S.S.; Hazeri, N.; Maghsoodlou, M.T.; Habibi-Khorassani, S.M.; Willis, A.C.; Res. Chem. Intermed., 40, 723-736, 2014.
- [20] Aboonajmi, J.; Maghsoodlou, M.T.; Hazeri, N.; Lashkari, M.; Safarzaei, M.; Shirzaei, M.; Iran. J. Catal., 5, 33-39, 2015.
- [21] Lashkari, M.; Maghsoodlou, M.T.; Hazeri, N.; Habibi-Khorassani, S.M.; Sajadikhah, S.S.; Doostmohamadi, R.; Synth. Commun., 43, 635-644, 2013.
- [22] Kazemi, E.; Karimi-Jaberi, Z.; Soltanianfard, M.J.; J. App. Res. Chem., 9, 17-24, 2015.
- [23] Abaee, M.S.; Mojtahedi, M.M.; Mehraki, E.; J. App. Res. Chem., 9, 37-44, 2015.
- [24] Hajjami, M.; Ghorbani-Choghamarani, A.; Khani, Z.; J. App. Res. Chem., 9, 61-70, 2015.
- [25] Mouradzadegan, A.; Kiasat, A.R.; Asareh, H.; J. App. Res. Chem., 8, 35-39, 2015.
- [26] Mohamadpour, F.; Maghsoodlou, M.T.; Heydari, R.; Lashkari, M.; J. Iran. Chem. Soc., 13, 1549-1560, 2016.
- [27] Mohamadpour, F.; Maghsoodlou, M.T.;

- Heydari, R.; Lashkari, M.; Iran. J. Catal., 6, 3, 127-131, 2016.
- [28] Mohamadpour, F.; Maghsoodlou, M.T.; Heydari, R.; Lashkari, M.; J. Chem. Pharm. Res., 7, 11, 941-944, 2015.
- [29] Nkosi, F.P.; Jafta, C.J.; Kebede, M.; le Roux, L.; Mathe, M.K.; Ozoemena, K.I.; RSC Adv., 5, 41, 32256-32262, 2015.
- [30] Baykal, A.; Güner, S.; Demir, A.J.; Alloys Compd., 619, 5-11, 2015.
- [31] Milne, J.A.; Cook, R.A.; Biochemistry., 18, 16, 3604-3610, 1979.
- [32] Craig, P.A.; Dekker, E.E.; Biochemistry., 25, 8, 1870-1876, 1986.
- [33] Wang, T.S.; Eichler, D.C.; Korn, D.; Biochemistry., 16, 22, 4927-4934, 1977.

## Catalytic Study of $\text{Mn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ as an environmental friendly and mild catalyst for one-pot simple synthesis of highly substituted tetrahydropyridines under ambient temperature

M. Lashkari<sup>1,\*</sup>, R. Heydari<sup>2</sup>, F. Mohamadpour<sup>3</sup> and N. Hazeri<sup>4</sup>

1. Assistant Prof. of Organic Chemistry, Faculty of Science, Velayat University, Iranshahr, Iran
2. Associate Prof. of Organic Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Sistan and Baluchestan, Zahedan, Iran
3. PhD Student in Organic Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Sistan and Baluchestan, Zahedan, Iran
4. Associate Prof. of Organic Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Sistan and Baluchestan, Zahedan, Iran

**Abstract:** The catalytic performance of  $\text{Mn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  as an environmental friendly and mild catalyst for one-pot and eco-friendly synthesis of highly substituted tetrahydropyridines via five-component reaction of amine derivatives,  $\beta$ -ketoester, and aldehyde derivatives have studied. The present methodology has numerous benefits such as non-toxicity and being inexpensive. Besides available catalyst, environmental friendly conditions, easily separated catalyst, and high yields of products makes it more feasible.

**Keywords:**  $\text{Mn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , Highly substituted tetrahydropyridines, Environmental friendly conditions, One-pot synthesis