

سنتر تک ظرف و کارآمد مشتقات ۶-اکسو-۴-آریل-۱،۴،۵،۶-تتراهیدروپیریدین با پتانسیل دارویی در آب

مریم میرزاآقاییان^{۱*} و محبوبه ابوالقاسمی ملکشاها^۲

۱- دانشیار شیمی آلی، پژوهشگاه شیمی و مهندسی شیمی ایران، تهران، ایران
۲- کارشناس ارشد شیمی آلی، پژوهشگاه شیمی و مهندسی شیمی ایران، تهران، ایران

دریافت: مهر ۱۳۹۲، بازنگری: آذر ۱۳۹۲، پذیرش: آذر ۱۳۹۲

چکیده: اثر کانالیزگری تنگستوفسفریک اسیدهایدرات (HPA) $H_3[PW_{12}O_{40}]$ در واکنش تراکمی بین آلدئیدها، ملدروم اسید، اتیل استواسات و آمونیم استات که منجر به تشکیل ترکیبات ۲-متیل-۶-اکسو-۴-آریل-۱،۴،۵،۶-تتراهیدروپیریدین-۳-کربوکسیلات می‌شود، مورد بررسی قرار گرفت. روش به کار رفته شیوه‌ای ساده، سریع، مؤثر و تک ظرف برای تهیه ترکیب‌های ۲-متیل-۶-اکسو-۴-آریل-۱،۴،۵،۶-تتراهیدروپیریدین-۳-کربوکسیلات‌ها با پتانسیل دارویی است که در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد، در محیط آبی و به نسبت شرایط سازگار با محیط زیست، با بازده‌های بالایی از فراورده‌ها و در زمان کوتاهی صورت می‌گیرد.

واژه‌های کلیدی: ۶-اکسو-۴-آریل-۱،۴،۵،۶-تتراهیدروپیریدین‌ها، تنگستوفسفریک اسیدهایدرات، محیط آبی، شرایط دوست‌دار محیط

مقدمه

ترکیب‌های ۱،۳-دی‌کربونیل‌دار گسترش یافته است. از جمله ترکیب‌هایی که در این نوع واکنش‌ها استفاده شده است می‌توان به ملدروم اسید (۲،۲-دی‌متیل-۱،۳-دی‌اکسان-۴،۴-دی‌اون) اشاره کرد [۱۷ تا ۲۴]. برای مثال، سوآرز و همکارانش تهیه ۵-استیل-۴-فنیل-۳-۴-دی‌هیدرو-۶-متیل-۲(۱H)-پیریدین را از طریق تراکم آلدئید، ملدروم اسید، استیل استن و آمونیم استات در دمای بازروانی استیک اسید گزارش کرده‌اند [۱۷]. بسیاری از روش‌های ارایه شده برای سنتز این دسته از ترکیب‌ها با استفاده از حلال‌های سمی، در مدت زمان طولانی، معرف‌های گران‌قیمت، شرایط سخت، بازده‌های پایین فراورده‌ها و با تشکیل فراورده‌های جانبی همراه بوده است. بنابراین، سنتز این ترکیب‌ها، با استفاده از شرایط ملایم‌تر، حلال‌های سبز در زمان‌های کوتاه و شرایطی

امروزه به علت پهنه گسترده وسیع فعالیت‌های زیستی ترکیب‌های هیدروپیریدینی، توجه بسیار زیادی به سنتز این گروه از ترکیب‌ها می‌شود. این ترکیب‌ها غیر از اثرات مسدودکنندگی بر کانال کلسیم و در نتیجه اثرات باز شدن عروق و ضد پرفشاری خون، اثرات درمان التهاب روماتیسمی مفاصل، درمان بیماری‌های قلبی، ضد میکروبی و ضد قارچی را از خود نشان می‌دهند [۱ تا ۵]. روش ارایه شده توسط هانش برای تهیه این ترکیب‌ها بسیار ساده است، ولی در کنار سادگی روش، بازده آن کم و مدت زمان واکنش طولانی است [۶ و ۷]. در نتیجه امروزه تلاش‌های زیادی برای بهتر کردن و گسترش سنتز حلقه‌های دی‌هیدروپیریدینی صورت می‌گیرد [۸ تا ۱۶]. واکنش‌های هانش با ایجاد تغییر در

بخش تجربی

دستگاه‌ها

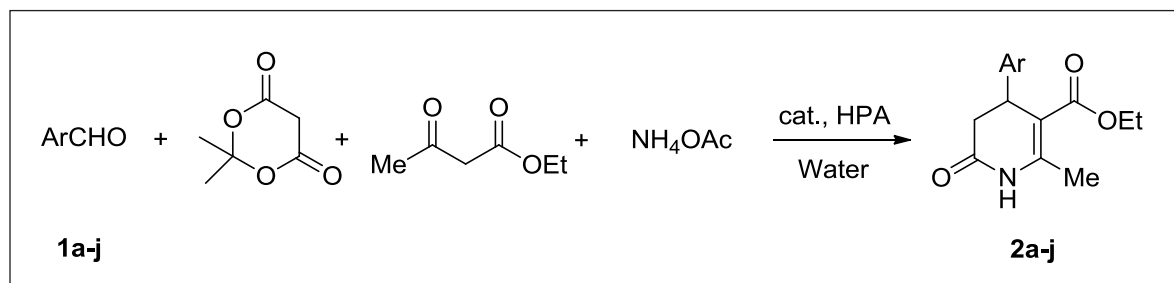
دستگاه نقطه ذوب مدل Buchi B-545 است. طیف‌های رزونانس مغناطیس هسته پروتون و کربن با استفاده از دستگاه Bruker در حلال‌های دوتریم‌دار کلروفرم و یا دی‌متیل سولفوکسید اندازه‌گیری شده است. طیف جرمی با استفاده از FISIONS GC 8000/TRIO 1000 در ۷۰ الکترون‌ولت اندازه‌گیری شده است. طیف زیر قرمز با استفاده از قرص KBr و دستگاه Bruker Vector 22 Fourier Transform Infrared Flash EA 1112 series با استفاده از دستگاه تعیین شده است.

روش تهیه عمومی مشتقات اتیل ۲-متیل-۶-اکسو-۴-آریل-۳-کربوکسیلات

مقدار ۱٫۵ میلی‌مول از آلدهید z-۱، اتیل استواسات، ملدروم‌اسید و ۲٫۲۵ میلی‌مول از آمونیم‌استات به همراه ۳ مول درصد هتروپولی‌اسید در ۱ میلی‌لیتر آب درون یک بالون دو دهانه ۲۵ میلی‌لیتری مجهز به همزن مغناطیسی و مبرد ریخته می‌شود. مخلوط واکنش در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد در حمام روغن سیلیکون گرما داده می‌شود. پس از کامل شدن واکنش (که با TLC در فاصله‌های زمانی متفاوت مشخص می‌شود)، گرما قطع می‌شود تا دمای مخلوط واکنش به دمای اتاق برسد. سپس با افزودن تکه‌های یخ به مخلوط واکنش رسوب تشکیل شده با قیف بوختر صاف و به منظور خالص‌سازی بیشتر در حداقل مقدار حلال اتانول نوبلور می‌شود.

که از لحاظ اقتصادی مقرون به صرفه‌تر باشد، اهمیت دارد. هتروپولی‌اسیدها اسیدهای برونشده بسیار قوی هستند که در بازه گسترده‌ای از واکنش‌ها در شرایط همگن و ناهمگن ویژگی کاتالیتیکی از خود بروز می‌دهند و می‌توان کاربرد آن را در واکنش‌های گوناگونی مشاهده کرد. با توجه به تهیه آسان کاتالیست‌های جامد هتروپولی‌اسیدی و ارزان بودن آن‌ها و همچنین به دلیل داشتن ویژگی‌هایی از قبیل غیرخورنده بودن، قدرت اسیدی و کاهندگی بالا، پایداری هیدرولیتیکی و گرمایی زیاد و غیرسمی بودن در صنایع داروسازی و شیمیایی متفاوت مورد استفاده قرار می‌گیرند [۲۵ تا ۲۷].

در سال‌های اخیر گروه پژوهشی ما سنتز ۴،۱-دی‌هیدرو پیریدین‌های متقارن را در حضور معرف TMSCl در مدت زمان ۲ تا ۱۰ دقیقه گزارش کرده است [۲۸]. ما همچنین سنتز این ترکیب‌ها را با استفاده از سامانه کاتالیتیکی $\text{CH}_3\text{I}/\text{Et}_3\text{SiH}/\text{PdCl}_2$ در حلال استونیتریل در مدت زمان ۲ ساعت در دمای معمولی با بازده‌های بسیار خوب ۶۵ تا ۹۵ درصد گزارش کرده‌ایم [۲۸]. در ادامه پژوهش‌های قبلی در زمینه‌های تراکم هانش و بیگنلی [۲۹-۳۱] در این مقاله روشی موثر و تک‌ظرف برای سنتز اتیل ۲-متیل-۶-اکسو-۴-آریل-۳-کربوکسیلات با استفاده از تنگستوفسفریک‌اسیدهای تراکم‌دهنده به عنوان کاتالیست در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد و در محیط آب به عنوان حلالی سبز و شرایط سازگار با محیط زیست ارائه کرده‌ایم. واکنش مربوط به این سنتز در زیر آورده شده است.



واکنش مربوط به سنتز ترکیب‌های اتیل ۲-متیل-۶-اکسو-۴-آریل-۳-کربوکسیلات

Et)⁺, 291 (38) (M-OEt)⁺, 264 (48) (M-CO₂Et)⁺, 212 (85) (M-Br & OEt)⁺, 182 (43) (M-Ar)⁺, 42 (77), 29 (75); IR (KBr): ν =3230, 3132, 2964, 1691, 1629, 1485, 1371, 1195, 1163, 1082, 1010; Anal. Calcd. For C₁₅H₁₆BrNO₃: C, 53.27; H, 4.77; N, 4.14%. Found: C, 53.16; H, 4.78; N, 4.10%.

Ethyl 2-methyl-6-oxo-4-(*p*-tolyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate **2d**: m.p: 150.5°C; ¹H NMR (CDCl₃, 80 MHz): δ =1.11 (t, 3H, J =7.0 Hz, CH₃), 2.22 (s, 3H, CH₃), 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.48-3.01 (m, 2H, CH₂), 3.90-4.17 (m, 3H, OCH₂ & CH), 6.99 (5, 4H, 4CH arom), 7.73 (br. s, 1H, NH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ =15.0, 19.8, 21.8, 38.2, 38.9, 60.9, 108.3, 127.3, 130.2, 137.2, 139.9, 146.7, 167.7, 172.2; Mass (E. I.) (70 eV): m/z (%) 273 (13) (M)⁺, 244 (37) (M-Et)⁺, 228 (29) (M-OEt)⁺, 212 (73) (M-Me & OEt)⁺, 200 (70) (M-CO₂Et)⁺, 42 (75), 29 (100); IR (KBr): ν =3232, 3136, 2960, 1691, 1625, 1485, 1373, 1313, 1284, 1197, 1085; Anal. Calcd. For C₁₆H₁₉NO₃: C, 70.31; H, 7.01; N, 5.12%. Found: C, 70.50; H, 7.01; N, 4.94%.

Ethyl 4-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate **2e**: m.p: 199.2°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 80 MHz): δ = 1.10 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃), 2.33 (s, 3H, CH₃), 2.48-3.19 (m, 2H, CH₂), 3.81-4.31 (m, 3H, OCH₂ & CH), 7.12-7.71 (m, 9H, 9CH arom), 9.83 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ = 15.4, 19.5, 38.2, 39.4, 60.7, 106.1, 127.8, 128.1, 128.4, 128.5, 130.1, 139.8, 141.1, 143.2, 149.4, 167.7, 171.0; Mass (E. I.) (70 eV) : m/z (%) 335 (17) (M)⁺, 306 (37) (M-Et)⁺, 289 (60), 290 (29) (M-OEt)⁺, 261 (62), 262 (59) (M-CO₂Et)⁺, 178 (50), 152 (30), 42 (80), 29 (100); IR (KBr): ν =3219, 3118, 2968, 1695, 1625, 1487, 1371, 1280, 1197, 1163, 1083. Anal. Calcd. For C₂₁H₂₁NO₃: C, 75.20; H, 6.31; N, 4.18%. Found: C, 75.53; H, 6.29; N, 4.05%.

Ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate **2f**: m.p: 182.0°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 80 MHz): δ = 1.04 (t, 3H, J =7.2 Hz, CH₃), 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.42-3.14 (m, 2H, CH₂), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (q, 2H, J =7.2 Hz, OCH₂), 4.50 (dd, 1H, J_{AX} =3.2 Hz, J_{BX} =6.8 Hz, CH), 6.72-7.18 (m, 4H, 4CH arom), 8.60 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ =14.9, 19.6, 33.1, 37.2, 55.9, 60.8, 106.9,

Ethyl 2-methyl-6-oxo-4-phenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate **2a**: m.p: 153.3°C; ¹H NMR (CDCl₃, 80 MHz): δ =1.09 (t, 3H, J =7.1 Hz, CH₃), 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.66 (dd, 1H, J_{AX} =2.9 Hz, J_{AB} =16.0 Hz, CH₂), 2.93 (dd, 1H, J_{BX} =7.2 Hz, J_{AB} =16.0 Hz, CH₂), 3.90-4.24 (m, 3H, OCH₂ & CH), 7.03-7.15 (m, 5H, 5CH arom), 8.27 (br. s, 1H, NH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ =14.9, 19.8, 38.7, 38.8, 61.0, 108.1, 127.5, 127.7, 129.5, 143.0, 146.9, 167.7, 172.1; Mass (E. I.) (70 eV): m/z (%) 259 (23) (M)⁺, 230 (55) (M-Et)⁺, 213 (40) (M-OEt)⁺, 186 (85) (M-CO₂Et)⁺, 182 (11) (M-Ph)⁺, 156 (36), 131 (67), 115 (71), 103 (60), 77 (60), 29 (100); IR (KBr): ν =3213, 3113, 2962, 1697, 1633, 1490, 1375, 1288, 1083, 1024; Anal. Calcd. For C₁₅H₁₇NO₃: C, 69.48; H, 6.61, N, 5.40%. Found: C, 69.29; H, 6.56; N, 5.26%.

Ethyl 4-(4-chlorophenyl)-2-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate **2b**: m.p: 155.3°C; ¹H NMR (CDCl₃, 80 MHz): δ = 1.11 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃), 2.33 (s, 3H, CH₃), 2.56 (dd, 1H, J_{AX} =2.6 Hz, J_{AB} =16.4 Hz, CH₂), 2.88 (dd, 1H, J_{BX} =7.4 Hz, J_{AB} =16.4 Hz, CH₂), 3.91-4.18 (m, 3H, OCH₂ & CH), 6.96-7.24 (m, 4H, 4CH arom), 7.80 (br. s, 1H, NH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ =14.9, 19.7, 38.1, 38.7, 61.0, 107.6, 128.9, 129.6, 133.4, 141.5, 147.4, 167.5 (CO), 172.1; Mass (E. I.) (70 eV): m/z (%) 295 (11) (M+2)⁺, 293 (32) (M)⁺, 264 (58) (M-Et)⁺, 220 (93) (M-CO₂Et)⁺, 212 (85) (M-Cl & OEt)⁺, 165 (30), 42 (100), 29 (95); IR (KBr): ν =3232, 3134, 2974, 1689, 1625, 1487, 1371, 1286, 1195, 1168, 1082, 1014; Anal. Calcd. For C₁₅H₁₆ClNO₃: C, 61.33; H, 5.49; N, 4.77%. Found: C, 61.16; H, 5.58; N, 4.67%.

Ethyl 4-(4-bromophenyl)-2-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate **2c**: m.p: 161.0°C; ¹H NMR (CDCl₃, 80 MHz): δ =1.11 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.54 (dd, 1H, J_{AX} =2.4 Hz, J_{AB} =16.0 Hz, CH₂), 2.87 (dd, 1H, J_{BX} =7.4 Hz, J_{AB} =16.0 Hz, CH₂), 3.91-4.17 (m, 3H, OCH₂ & CH), 6.92-7.38 (m, 4H, 4CH Arom), 7.90 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ =15.0, 19.8, 38.2, 38.7, 61.1, 107.6, 121.5, 129.3, 132.6, 142.0, 147.3, 167.4, 171.8; Mass (E. I.) (70 eV) :m/z (%) 339 (34) (M+2)⁺, 337 (36) (M)⁺, 308 (48) (M-

Mass (E. I.) (70 eV): m/z (%) 289 (8) (M)⁺, 260 (8) (M-Et)⁺, Ethyl 2-methyl-4-(naphthalen-1-yl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate **2i**: m.p: 181.0°C; ¹H NMR (CDCl₃, 80 MHz): δ=0.91 (t, 3H, J=7.1 Hz, CH₃), 2.39 (s, 3H, CH₃), 2.68 (dd, 1H, J_{AX}=2.5 Hz, J_{AB}=16.5 Hz, CH₂), 3.02 (dd, 1H, J_{BX}=7.2 Hz, J_{AB}= 16.5 Hz, CH₂), 3.93 (q, 2H, J= 7.2 Hz, OCH₂), 5.05 (dd, 1H, J_{AX}=2.5 Hz, J_{BX}=7.2 Hz, CH), 7.06 - 8.07 (m, 7H, 7CH arom), 8.39 (br. s, 1H, NH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ=14.8, 19.7, 34.4, 38.2, 60.9, 107.6, 123.5, 123.9, 126.2, 126.3, 127.0, 128.6, 130.0, 131.4, 135.3, 137.2, 147.9, 167.6, 171.9; Mass (E. I.) (70 eV): m/z (%) 309 (17) (M)⁺, 280 (8) (M-Et)⁺, 264 (13) (M-OEt)⁺, 263 (31), 236 (17) (M-CO₂Et)⁺, 165 (38), 152 (80), 127 (51), 42 (33), 29 (100); IR (KBr): ν=3221, 3132, 2941, 1701, 1643, 1369, 1274, 1213, 1159, 1093; Anal. Calcd. For C₁₉H₁₉NO₃: C, 73.77; H, 6.19; N, 4.53%. Found: C, 73.63; H, 6.28; N, 4.27%.

Ethyl 2'-methyl-6'-oxo-1',4',5',6'-tetrahydro-[3,4'-bipyridine]-3'-carboxylate **2j**: m.p: 141.7°C; ¹H NMR (CDCl₃, 80 MHz): δ=1.09 (t, 3H, J=7.1 Hz, CH₃), 2.33 (s, 3H, CH₃), 2.52 (dd, 1H, J_{AX}=2.4 Hz, J_{AB}=16.3 Hz, CH₂), 2.92 (dd, 1H, J_{BX}=7.6 Hz, J_{AB}=16.3 Hz, CH₂), 3.89-4.23 (m, 3H, OCH₂ & CH), 7.06-7.51 (m, 2H, 2CH arom), 8.36-8.55 (m, 3H, 2CH arom & NH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ= 14.9, 19.7, 36.6, 38.4, 61.1, 106.7, 124.7, 135.7, 138.9, 148.1, 148.5, 148.8, 167.2, 171.4; Mass (E. I.) (70 eV): m/z (%) 260 (45) (M)⁺, 231 (78) (M-Et)⁺, 215 (29) (M-OEt)⁺, 187 (100) (M-CO₂Et)⁺, 159 (28), 132 (43), 84 (40), 42 (53), 29 (74); IR (KBr): ν= 3219, 3089, 2906, 1701, 1629, 1427, 1361, 1290, 1211, 1178, 1089, 1024; Anal. Calcd. For C₁₄H₁₆N₂O₃: C, 64.60; H, 6.20; N, 10.76%. Found: C, 63.99; H, 6.34; N, 10.67%.

نظر با استفاده از بنزآلدئید با بازده ۲۴ درصد تشکیل شده است. واکنش فوق در حضور کاتالیست‌های متفاوتی مانند ۵ مول درصد سرب آمونیم‌نیترات (CAN)، ۲۰ مول درصد NH₄Cl و ۳ مول درصد تنگستوفسفریک اسید هیدرات (HPA) تکرار شد. کامل شدن واکنش توسط TLC دنبال شد. پس از زمان مشخص شده در جدول

111.4, 121.1, 127.8, 128.8, 129.9, 147.6, 157.6, 167.8, 172.9; 244 (10) (M-OEt)⁺, 216 (100) (M-CO₂Et)⁺, 212 (40), 77 (20), 42 (22), 29 (60); IR (KBr): ν=3213, 3113, 2970, 2941, 1674, 1639, 1608, 1462, 1365, 1288, 1159, 1122, 1083, 1028; Anal. Calcd. For C₁₆H₁₉NO₄: C, 66.42; H, 6.62; N, 4.84%. Found: C, 66.74; H, 6.71; N, 4.67%.

Ethyl 2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate **2g**: m.p: 200.9°C; ¹H NMR (CDCl₃, 80 MHz): δ=0.98 (t, 3H, J=7.1 Hz, CH₃), 2.42 (s, 3H, CH₃), 2.73 (dd, 1H, J_{AX}=2.7 Hz, J_{AB}= 16.8 Hz, CH₂), 3.03 (dd, 1H, J_{BX}=7.6 Hz, J_{AB}= 16.8 Hz, CH₂), 3.92 (q, 2H, J= 7.1 Hz, OCH₂), 4.68 (dd, 1H, J_{AX}=2.7 Hz, J_{BX}= 7.6 Hz, CH), 7.20-7.83 (m, 5H, 4CH arom & NH); Mass (E. I.) (70 eV): m/z (%) 304 (3) (M)⁺, 259 (7) (M-OEt)⁺, 231 (10) (M-CO₂Et)⁺, 213 (60), 197 (19), 115 (33), 42 (27), 29 (100); IR (KBr): ν=3226, 3130, 2966, 1699, 1639, 1521, 1352, 1307, 1284, 1201, 1132, 1089; Anal. Calcd. For C₁₅H₁₆N₂O₅: C, 59.21; H, 5.30; N, 9.21%. Found: C, 59.52; H, 5.45; N, 9.01%.

Ethyl 2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate **2h**: m.p: 166.5°C; ¹H NMR (CDCl₃, 80 MHz): δ= 1.12 (t, 3H, J=7.1 Hz, CH₃), 2.37 (s, 3H, CH₃), 2.59 (dd, 1H, J_{AX}=2.8 Hz, J_{AB}= 16.5 Hz, CH₂), 2.95 (dd, 1H, J_{BX}=7.3 Hz, J_{AB}=16.5 Hz, CH₂), 4.06 (q, 2H, J=7.2 Hz, OCH₂), 4.68 (dd, 1H, J_{AX}=2.8 Hz, J_{BX}=7.3 Hz, CH), 7.38-8.09 (m, 5H, 4CH arom & NH); Mass (E. I.) (70 eV): m/z (%) 304 (9) (M)⁺, 259 (8) (M-OEt)⁺, 231 (16) (M-CO₂Et)⁺, 213 (60), 197 (33), 42 (27), 29 (100); IR (KBr): ν= 3234, 3199, 3128, 2980, 1701, 1624, 1529, 1371, 1309, 1278, 1197, 1089; Anal. Calcd. For C₁₅H₁₆N₂O₅: C, 59.21; H, 5.30; N, 9.21%. Found: C, 59.49; H, 5.41; N, 9.11%.

نتیجه‌ها و بحث

در ابتدا واکنش یک اکی‌مولار از بنزآلدئید (یا ۴-برموبنزآلدئید)، ملدروم اسید، اتیل استو استات و آمونیم استات تحت شرایط بازروانی حلال اتانول در عدم حضور کاتالیست بررسی شد. بررسی‌ها نشان دادند که پس از گذشت ۵ ساعت فرآورده مورد

۱، گرما قطع شد تا دمای مخلوط واکنش به دمای محیط برسد. سپس با افزودن تکه‌های یخ به مخلوط واکنش مراحل جداسازی و خالص‌سازی صورت گرفت و پس از آن رسوب به دست آمده صاف شد و در حداقل اتانول نوبلور شد. بازده‌های واکنش به دست آمده با استفاده از کاتالیست‌های متفاوت در جدول ۱ ارایه شده است.

جدول ۱ بررسی اثر نوع کاتالیست و حلال بر روی بازده واکنش سنتز مشتقات اتیل ۲-متیل-۶-اکسو-۴-آریل-۶،۵،۴،۱-تتراهیدروپیریدین-۳-کربوکسیلات

۱- شرایط واکنش: بنزالدئید یا ۴-بروموبنزالدئید (۱.۵ میلی‌مول)، ملدروم‌اسید (۱.۵ میلی‌مول)، اتیل‌استواتات (۱.۵ میلی‌مول)، آمونیم‌استات (۲.۲۵ میلی‌مول)، ۱ میلی لیتر حلال

۲- فرآورده جداسازی شده

۳- اعداد داخل پرانتز بازده فرآورده‌ها با زمان لازم برای واکنش را برای ۴-بروموبنزالدئید نشان می‌دهند.

ردیف	کاتالیست	شرایط	بازده ^۱ (%)	زمان ^۲ (h)
۱	non	اتانول (بازروانی)	۲۴	۵
۲	CAN (۵ mol %)	اتانول (بازروانی)	۳۸ (۱۰)	۵ (۶)
۳	NH ₄ Cl (۲۰ mol %)	اتانول (بازروانی)	۴۳ (۴۴)	۵ (۶/۵)
۴	HPA (۳ mol %)	اتانول (بازروانی)	۵۴ (۵۲)	۵ (۳)
۵	HPA (۳ mol %)	H ₂ O (۸۰ °C)	۷۵ (۶۵)	۳ (۳)
۶	HPA (۳ mol %)	H ₂ O (۱۰۰ °C)	۷۹ (۶۹)	۳ (۳)
۷	HPA (۵ mol %)	H ₂ O (۸۰ °C)	۷۲ (۶۲)	۳ (۳)
۸	HPA (۱ mol %)	H ₂ O (۸۰ °C)	۴۲ (۳۳)	۳ (۳)

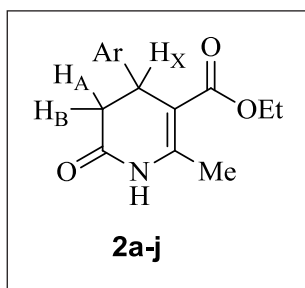
پس از این مرحله مقدار بهینه غلظت کاتالیست در این واکنش مورد بررسی قرار گرفت. اتیل ۲-متیل-۶-اکسو-۴-آریل-۶،۵،۴،۱-تتراهیدروپیریدین-۳-کربوکسیلات با بازده ۷۲ (۶۲) و ۴۲ (۳۳) درصد با غلظت ۵ و ۱ مول درصد از HPA به ترتیب با استفاده از بنزالدئید و ۴-بروموبنزالدئید به دست آمد (جدول ۱، ردیف‌های ۷ و ۸). نتیجه‌ها نشان می‌دهد که افزایش مقدار کاتالیست به ۵ مول درصد تاثیری بر بازده واکنش ندارد و مقدار ۳ مول درصد کاتالیست HPA برای این واکنش کافی است (جدول ۲).

جدول ۲ سنتز مشتقات اتیل ۲-متیل-۶-اکسو-۴-آریل-۶،۵،۴،۱-تتراهیدروپیریدین-۳-کربوکسیلات

ردیف	R	فرآورده ^۱	m.p. (°C)		زمان (h)	بازده (%)
			بازده ^۲ (%)	به دست آمده		
۱	C ₆ H ₅	۲a	-	۱۵۳/۳	۳	۷۵
۲	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	۲b	-	۱۵۵/۳	۳	۷۰
۳	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	۲c	-	۱۶۱/۰	۳	۶۵
۴	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	۲d	-	۱۵۰/۵	۳	۵۵
۵	<i>p</i> -C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	۲e	-	۱۹۹/۲	۳	۵۲
۶	<i>o</i> -OCH ₃ -C ₆ H ₄	۲f	-	۱۸۲/۰	۴	۷۰
۷	<i>o</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	۲g	۲۰۰-۲۰۲	۲۰۰/۹	۳	۶۵
۸	<i>m</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	۲h	۱۶۵-۱۶۷	۱۶۶/۵	۳	۷۰
۹	1-naphtyl	۲i	-	۱۸۱/۰	۲,۳۰	۶۱
۱۰	3-C ₅ H ₄ N	۲j	-	۱۴۱/۷	۱,۳۰	۷۸

۱- تمامی فرآورده‌ها به وسیله ¹H NMR و ¹³C NMR و طیف‌سنجی جرمی و تجزیه عنصری شناسایی شدند.
 ۲- فرآورده‌های جداسازی شده با استفاده از ۳ مول درصد از هتروپولی‌اسید، آلدئید، ملدروم‌اسید، اتیل‌استواتات، آمونیم‌استات (۱/۵:۱/۵:۱/۵:۲/۲۵ میلی‌مول) در آب در ۸۰ درجه سانتی‌گراد است.

اتیل ۲-متیل-۶-اکسو-۴-آریل-۱،۵،۴-تتراهیدروپیریدین-۳-کربوکسیلات z-a-۲ با حضور سامانه ABX در طیف $^1\text{H-NMR}$ که به دلیل شکافتگی بین پروتون‌های A و B در روی کربن C5 و پروتون X بر روی کربن C4 ایجاد می‌شود نیز تأیید می‌شود (شکل ۲). شکافتگی پروتون A که به صورت یک dd در ناحیه ۲٫۴ تا ۲٫۷ ppm ظاهر می‌شود و با پروتون X ترانس و با پروتون B ژمینال است. شکافتگی پروتون B که به صورت سیس و در مجاور پروتون X است نیز به صورت یک dd در ناحیه ۲٫۷ تا ۳٫۰ ppm ظاهر می‌شود. این در حالی است که شکافتگی پروتون X به صورت یک dd در ناحیه ۴٫۱ تا ۵٫۰ ppm ظاهر می‌شود. ثابت کوپلاژ JAB برابر ۱۶٫۹ تا ۱۶٫۹ و ثابت کوپلاژ JAX برابر ۲٫۴ تا ۲٫۹ و برای JBX برابر ۷٫۲ تا ۷٫۶ است.



شکل ۲ سامانه شکافتگی ABX در مشتقات z-a-۲

به طور کلی در این مقاله یک روش سبز و آسان برای تهیه مشتقات اتیل ۲-متیل-۶-اکسو-۴-آریل-۱،۵،۴-تتراهیدروپیریدین-۳-کربوکسیلات از واکنش بین آلدئیدهای متفاوت، ملدروم‌اسید، اتیل‌استواتات و آمونیم‌استات با استفاده از مقدارهای کاتالیتیکی از کاتالیست هتروپولی‌اسید، ارزان‌قیمت و مقرون به صرفه در محیط آبی در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد ارایه شد. بایستی توجه داشت که هتروپولی‌اسید استفاده شده غیرخورنده و دوست‌دار محیط زیست است و مشکلات بسیار کمی ایجاد می‌کند. کاربرد این کاتالیست اسیدی جامد منجر به جای‌گزینی اسیدهای محلول معمولی و استفاده از آب به عنوان حلال در این روش منجر به کاهش تولید مواد زاید شده است.

در شرایط بهینه، واکنش ۱٫۵ میلی‌مول از آلدئیدهای z-a-۱، اتیل‌استواتات، ملدروم‌اسید و ۲٫۲۵ میلی‌مول از آمونیم‌استات در حضور ۳ مول درصد کاتالیزور هتروپولی‌اسید در حلال آب در دمای ۸۰ درجه صورت گرفت و نتیجه‌های مربوط در جدول ۲ ارایه شده است.

نتیجه‌های به‌دست آمده از این پژوهش نشان می‌دهد که مشتقات اتیل ۲-متیل-۶-اکسو-۴-آریل-۱،۵،۴-تتراهیدروپیریدین-۳-کربوکسیلات z-a-۲ در مدت زمان‌های کوتاه بین ۱٫۵ تا ۴ ساعت و با بازده‌های خوب ۵۳ تا ۷۸ درصد به‌دست آمده است. در این واکنش از حلال آب به جای حلال آلی استفاده شده است که خود مزیت ویژه این واکنش نسبت به واکنش‌های انجام شده در حضور حلال‌های آلی است. از مزایای دیگر روش نسبت به روش هانش می‌توان به شرایط واکنش ملایم و راحت با استفاده از کاتالیست ارزان و قابل دسترس و همچنین به خالص‌سازی آسان فرآورده‌ها اشاره کرد.

بایستی به این مسأله توجه کرد که در مراجع برای سنتز ترکیب‌های مشابه، زمان‌های طولانی ۱۰ تا ۱۴ ساعت [۱۷ تا ۱۹] و بازده‌های پایین ۱۵ تا ۲۷ درصد [۲۰] گزارش شده است. برای مثال اسوتلیک و همکارانش [۲۰] ترکیب ۲-متیل-۶-اکسو-۴-فنیل-۱،۵،۴-تتراهیدروپیریدین-۳-کربوکسیلات، متیل ۲-متیل-۶-اکسو-۴-آریل-۱،۵،۴-تتراهیدروپیریدین-۳-کربوکسیلات و متیل ۲-متیل-۶-اکسو-۴-آریل-۱،۵،۴-تتراهیدروپیریدین-۳-کربوکسیلات را به ترتیب با بازده‌های ۲۶، ۲۴ و ۱۵ درصد در دمای بازروانی اتانول پس از مدت زمان ۶ ساعت تهیه کرده‌اند. مورالس و همکارانش [۱۸] ترکیب ۲g و ۲h را در در دمای بازروانی اسیداستیک پس از مدت زمان نسبتاً طولانی ۱۰ ساعت به ترتیب با بازده‌های ۶۰ و ۶۵ درصد تهیه کرده‌اند.

تمامی ترکیب‌های سنتز شده z-a-۲ با استفاده از روش‌های متداول شناسایی مانند تجزیه عنصری، IR، $^1\text{H-NMR}$ و $^{13}\text{C-NMR}$ و همچنین طیف جرمی شناسایی شده‌اند. تشکیل شدن مشتقات

مراجع

- [1] Shan, R.; Velazquez, C.; Knaus, E.E.; J. Med. Chem., 47, 254-261, 2004.
- [2] Godfraid, T.; Miller, R.; Wibo, M.; Pharmacol. Rev., 38, 321-416, 1986.
- [3] Sausins, A.; Duburs, G.; Heterocycles, 27, 269-289, 1988.
- [4] Mager, P.P.; Coburn, R.A.; Solo, A.J.; Triggle, D.J.; Rothe, H.; Drug Design Discovery, 8, 273-289, 1992.
- [5] Mannhold, R.; Jablonka, B.; Voigdt, W.; Schoenafinger, K.; Schrvan, K.; Eur. J. Med. Chem., 27, 229-235, 1992.
- [6] Hantzsch, A.; Ann. Chem., 215, 1-82, 1882.
- [7] Loev, B.; Snader, K. M.; J. Org. Chem., 30, 1914-1916, 1965.
- [8] Margarita, S.; Estael, O.; Yamila, V.; Beatriz, P.; Lourdes, M.; Nazario, M.; Margarita, Q.; Carlos, S.; Jose, L.S.; Hector, N.; Norbert. B.; Oswald, M.P.; Tetrahedron, 55, 875-884, 1999.
- [9] Ahluwalia, V.K.; Goyal, B.; Das, U.J.; J. Chem. Res., 7, 266-266, 1997.
- [10] Ahluwalia, V.K.; Goyal, B.; Indian J. Chem. Sect. B, 35, 1021-1025, 1996.
- [11] Sabitha, G.; Reddy, G.S.K.K.; Reddy, C.S.; Yadav, J. S.; Tetrahedron Lett., 44, 4129-4131, 2003.
- [12] Maheswara, M.; Siddaiah, V.; Damu, G.L.V.; Rao, Ch. V.; Arkivoc, 201-206, 2006.
- [13] Nagarapu, L.; Kumari, M. D.; Kumari, N. V.; Kantevari, S.; Catal. Commun., 8, 1871-1875, 2007.
- [14] Tu, S.J.; Zhou, J.F.; Deng, X.; Cai, P.J.; Wang, H.; Feng, J. C.; Chin. J. Org. Chem., 21, 313-316, 2001.
- [15] Das, B.; Ravikanth, B.; Ramu, R.; Rao, B. V.; Chem. Pharm. Bull., 54, 1044-1045, 2006.
- [16] Rafiee, E.; Eavani, S.; Rashidzadeh, S.; Joshaghani, M.; Inorganica Chimica Acta, 362, 3555-3562, 2009.
- [17] Suarez, M.; Verdecia, Y.; Ochoa, E.; Salfran, E.; Moran, L.; Martin, N.; Martinez, R.; Quinteiro, M.; Seoane, C.; Soto, J.; Novoa, H.; Blaton, N.; Peeters, O. M.; Ranter, C.D.; Eur. J. Org. Chem., 2079-2088, 2000.
- [18] Morales, A.; Ochoa, E.; Suarez, M.; Verdecia, Y.; Gonzalez, L.; J. Heterocyclic Chem., 33, 103-107, 1996.
- [19] Verdecia, Y.; Suarez, M.; Morales, A.; Rodriguez, E.; Ochoa, E.; Gonzalez, L.; Martin, N.; Quinteiro, M.; Seoane, C.; Soto, J.L.; J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 947-951, 1996.
- [20] Svetlik, J.; Goljjer, I.; Turecek, F.; J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 1315-1318, 1990.
- [21] Rodriguez, H.; Suarez, M.; Perez, R.; Petit, A.; Loupy, A.; Tetrahedron Lett., 44, 3709-3712, 2003.
- [22] Rodriguez, H.; Reyes, O.; Suarez, M.; Garay, H. E.; Perez, R.; Cruz, L. J.; Verdecia, Y.; Martin, N.; Seoane, C.; Tetrahedron Lett., 43, 439-441, 2002.
- [23] Rodriguez, H.; Coro, J.; Lam, A.; Salfran, E.; Rodriguez-Salarrichs, J.; Suarez, M.; Albericio, F.; Martin, N.; Arkivoc, 125-141, 2011.
- [24] Rodriguez, H.; Martin, O.; Suarez, M.; Martin, N.; Albericio, F.; Molecules, 16, 9620-9635, 2011.
- [25] Okuhara, T.; Mizuno, N.; Misono, M.; Adv. Catal., 41, 113-252, 1996.
- [26] Mizuno, N.; Misono, M.; Chem. Rev., 98, 199-218, 1998.
- [27] Li, G.; Gu, Y.; Ding, Y.; Zhang, H.; Wang, J.; Gao, Q.; Yan, L.; Suo, J.; J. Mol. Catal. A, 218, 147-152, 2004.
- [28] Mirza-Aghayan, M.; Khoshkameh Langrodi,

- M.; Rahimifard, M.; Boukherroub, R.; Appl. Organomet. Chem., 23, 267-271, 2009.
- [29] Mirza-Aghayan, M.; Bolourtchian, M.; Hoseini, M.; Synth. Commun.; 34, 3335-3341; 2004.
- [30] Mirza-Aghayan, M.; Moradi, A.; Bolourtchian, M.; Boukherroub, R.; Synth. Commun.; 40, 8-20; 2010.
- [31] Mirza-Aghayan, M.; Moradi, A.; Bolourtchian, M.; J. Iran. Chem. Soc.; 7, 269-274; 2010.
- [32] Zhang, H. B.; Liu, L.; Chen, Y. J.; Wang, D.; Li, C. J.; Eur. J. Org. Chem.; 869-873; 2006.

An efficient one-pot synthesis of 6-oxo-4-aryl-1,4,5,6-tetrahydropyridines with pharmaceutical potential in water

M. Mirza-Aghayan^{1,*} and M. Abolghasemi-Malakshah²

1. Associate Prof. of Organic Chemistry, Chemistry and Chemical Engineering Research Center of Iran (CCERCI), Tehran, Iran
2. MSc. in Organic Chemistry, Chemistry and Chemical Engineering Research Center of Iran (CCERCI), Tehran, Iran

Received: October 2013, Revised: December 2013, Accepted: December 2013

Abstract: The catalytic performance of tungstophosphoric acid hydrate $H_3[PW_{12}O_{40}]$ (HPA) was evaluated in the condensation reaction of Meldrum's acid with aldehydes, ethylacetoacetate, and ammonium acetate to yield the corresponding 2-methyl-6-oxo-4-aryl-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylates. This procedure presents a simple, rapid, and efficient one-pot method for the preparation of these Hantzsch-like products. The procedure takes place at 80 °C in water, which is an environmentally benign medium, and gives good to excellent yields in short reaction times.

Keywords: 6-Oxo-4-aryl-1,4,5,6-tetrahydropyridine derivatives, Hantzsch-like, Tungstophosphoric acid hydrate, Aqueous media, Environmentally benign media.