

بیس فسفونیک اسید بعنوان یک کاتالیزور آلی ناهمگن برای سنتز مشتقات ایندولی

علیرضا فرخی*، معصومه جعفرپور*، فهیمه فیض پور و ریحانه نجف زاده

گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران

(تاریخ دریافت: 1397/3/6 تاریخ پذیرش: 1397/7/2)

ترکیب 1 و 4- پی پیرازین بیس(متیلن فسفونیک) اسید به عنوان یک کاتالیزگر آلی با خاصیت اسید برونستد سنتز شد و مورد شناسایی قرار گرفت. این کاتالیزگر بطور مؤثری واکنش افزایش فریدل-کرافتس مشتقات ایندول به آلدئیدهای آروماتیک و آلدئیدهای اشباع نشده در موقعیت α و β را در حلال اتانول کاتالیز کرد. محصولات واکنش با تکنیک طیف سنجی رزنانس مغناطیسی هسته شناسایی شدند. سامانه کاتالیزی بصورت ناهمگن برگستره وسیعی از مواد اولیه مؤثر بوده، ارزان و سازگار با محیط زیست است. در این روش از یک کاتالیزگر بدون فلز در حلال سبز اتانول استفاده شد و محصولات در زمان های مناسبی سنتز شدند. بازده محصولات سنتز شده قابل توجه است و قابلیت بازیابی مجدد کاتالیزور بسیار مناسب می باشد. برای نشان دادن شایستگی سامانه کاتالیزی فعالیت این کاتالیزگر با سایر کاتالیزگرهای اسید برونستد، در واکنش سنتز 3' بیس ایندولیل(4- کلرو فنیل) متان به عنوان واکنش مدل مقایسه شده است. بررسی نتایج نشان دهنده برتری این روش کاتالیزی بر روش های گزارش شده قبلی از لحاظ زمان واکنش، بازده، مقدار کاتالیزور و شرایط عمل می باشد.

کلید واژه: بیس ایندول متان، بیس فسفونیک اسید، مشتقات 3- ایندولیل، واکنش سه جزئی تک ظرفی، واکنش فریدل کرافتس

مقدمه

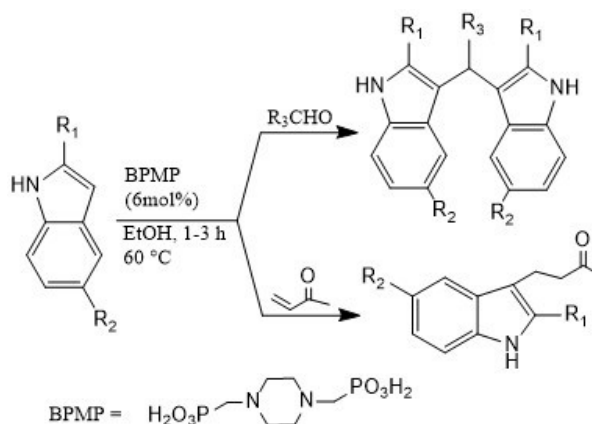
می دهند. از سوی دیگر مشتقات ایندول دارای استخلاف در موقعیت 3، مواد بسیار مفیدی برای سنتز گسترده و وسیعی از مشتقات ایندول هستند [18]. بنابراین با توجه به اثر درمانی این مواد، و خواص کاربردی این ترکیبات، تلاش های بسیاری برای دستیابی به روش سنتزی کارآمد آن ها صرف شده است، به عنوان نمونه روش سنتز متداول مشتقات (ایندولیل) متان و ایندول های دارای استخلاف در موقعیت 3 به ترتیب عبارتند از واکنش آلکیل دار کردن فریدل-کرافتس بین مشتقات ایندول با کتون ها یا آلدئیدها و واکنش افزایش ایندول با پذیرنده های مایکل [19]. از کاتالیزگرهای مختلف بکاربرده شده برای سنتز این ترکیبات ارزشمند می توان به اسیدهای لوئیس [20]، اسیدهای برونستد [21]، اسیدهای جامد تثبیت شده [22]، مایعات یونی [23]، ترکیبات کوئوردیناسیونی [24] و هتروپولی اسیدها [25] اشاره کرد. با این حال اگرچه بیشتر کاتالیزگرهای موجود، کارایی خوبی نشان دادند، اما اغلب دارای ساختارهای فلزی و معدنی بوده و در بعضی موارد بیشتر از مقدار استوکیومتری استفاده شدند. بنابراین، دستیابی به مشتقات ایندول با استفاده از استراتژی های سنتزی مناسب و زیست سازگار هنوز یک چالش اساسی است.

بخش تجربی

مواد شیمیایی از شرکت های شیمیایی مرک یا آلد ریچ خریداری شده اند. پیشرفت واکنش با کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) و با استفاده از ورقه های سیلیکاژل 254 G/UV SIL دنبال شد. طیف IR با دستگاه طیف سنج Nicolet 800 ثبت شده است. طیف های NMR با دستگاه های Bruker Avance DPX دارای فرکانس 400 و 500 مگاهرتز ثبت شد.

کاتالیزگرهای آلی کاربردهای زیادی در واکنش های چند جزئی و متوالی دارند [1]. اسیدهای برونستد به عنوان بخش مهمی از کاتالیزگرهای آلی بدلیل تطابق زیاد با مولکول آب، توانایی قابل توجهی در ایفای نقش کاتالیزگر در واکنش های چندجزئی دارند که منجر به تولید آب در محیط واکنش می شود [2]. با پیشرفت و رشد استفاده از کاتالیزگرهای آلی، کاربرد اسیدهای برونستد نیز توسعه روزافزونی پیدا کرد [3]. واکنش های چند جزئی متوالی (MCRs) [4]، که روش قدرتمندی برای تولید یک واکنش دهنده و وارد کردن آن در واکنش های متوالی بعدی است، در سنتز مولکول های شبه دارویی کوچک با ساختارهای متنوع بسیار کارآمد است [5]. این روش بسیار مؤثرتر از روش انجام واکنش های مجزا است که بسیار مورد توجه بوده و نتایج برجسته ای در بر داشته است. بطور کلی در بیشتر موارد گزارش شده از این روش، چندین کاتالیزگر یا کاتالیزگرهای دارای فلزات گران قیمت مورد استفاده قرار گرفته اند [6]. اما به نظر می رسد بکارگیری روشی که در آن کاتالیزگر آلی اسید برونستد بدون فلز و لیگاند در یک طرف با مواد اولیه ساده و در دسترس حضور داشته باشد، برای سنتز مولکول های مختلف مناسبتر است [7]. مشتقات ایندول مولکول های ممتاز با ساختارهای متنوع هستند که در مولکول های فعال زیستی مختلف دریایی و خشکی یافت می شوند، و مواد اولیه مهمی در سنتز مواد آلی و دارویی بشمار می روند [8]. به عنوان نمونه، ترکیبات بیس(ایندولیل) متان (BIMs)، در تهیه حسگرهای شیمیایی بسیار انتخابی [9] بکار می روند و همچنین خواص دارویی متنوعی مانند ضد میکروب [10]، ضد قارچ [11]، ضد دهورمون [12]، تسریع کننده رشد [13]، کاهنده لیپیدها [14]، ضد انعقاد خون [15]، غیرفعال کننده های آنژیومی [16] و ضد سرطان [17] از خود نشان

ایمیل نویسنده های مسئول: afarrokhi@birjand.ac.ir
mjafarpour@birjand.ac.ir



شماى 1. سنتز مشتقات ایندولی در حضور کاتالیزور BPMP.

روش بررسی قابلیت بازیابی کاتالیزگر

به منظور بررسی پایداری کاتالیزگر در سنتز مشتقات ایندول، واکنش تراکمی 0/4 میلی مول ایندول و 0/2 میلی مول بنزالدئید در حضور 3 میلی گرم کاتالیزور و 0/4 میلی لیتر اتانول به عنوان واکنش مدل در دمای 60 °C مورد مطالعه قرار گرفت. پس از ثابت ماندن پیشرفت و رسیدن واکنش به دمای محیط، به مخلوط واکنش حلال ایتیل استات اضافه می شود تا محصولات کاملاً حل شوند. سپس کاتالیزگر آلی ناهمگن با صاف کردن ساده بوسیله کاغذ صافی از محیط واکنش جدا می شود. در نهایت کاتالیزگر با حلال ایتیل استات شستشو داده شده و خشک می شود تا در واکنش بعد با ایندول و بنزالدئید تازه مورد استفاده قرار گیرد.

داده های طیفی برخی محصولات بدست آمده

3,3'-Bis(indolyl)-phenylmethane (Table 2, entry 1).

IR (KBr, cm^{-1}): 3397, 3051, 1457, 1335, 1217, 1092, 1008, 745; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 5.87 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.96-7.00 (t, 2H, $J = 8.05$ Hz), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.25-7.27 (m, 4H), 7.32-7.38 (m, 5H), 7.90 (br, 2H, NH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): 40.15, 110.97, 119.28, 119.97, 121.85, 123.56, 126.10, 127.19, 128.15, 128.68, 136.22, 144.25.

3,3'-Bis(indolyl)-4-methylphenylmethane (Table 2, entry 3).

IR (KBr, cm^{-1}): 3413, 3044, 1457, 1339, 1213, 1092, 1008, 738; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 2.32 (s, 3H), 5.84 (s, 1H), 6.62-6.63 (s, 2H), 6.98 (t, 2H, $J = 8.05$ Hz), 7.08 (d, 2H, $J = 7.32$ Hz), 7.16 (t, 2H, $J = 8.05$ Hz), 7.22 (d, 2H, $J = 7.32$ Hz), 7.33 (d, 2H, $J = 7.32$ Hz), 7.40 (d, 2H, $J = 7.32$ Hz), 7.84 (br, 2H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): 21.05, 39.71, 110.98, 119.13, 119.81, 119.91, 121.82, 123.51, 127.04, 128.52, 128.87, 135.45, 136.61, 140.93.

3,3'-Bis(indolyl)-4-nitrophenylmethane (Table 2, entry 4).

IR (KBr, cm^{-1}): 3404, 3052, 1521, 1346, 1212, 1093, 742; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 5.97 (s, 1H),

سنتز کاتالیزگر آلی 1 و 4- پی پیرازین بیس (متیلن فسفونیک) اسید (BPMP)

این ترکیب بر اساس روشی که قبلاً گزارش شده است تهیه شد [26]. مقدار 3/6 گرم آمین پی پیرازین (41/7 میلی مول)، 17 میلی لیتر آب مقطر و 17 میلی لیتر اسید کلریدریک غلیظ با هم مخلوط شد. سپس به مخلوط حاصل 10/26 گرم اسید فسفر و (125 میلی مول) اضافه گردید و به مدت 1 ساعت تحت رفلکس قرار گرفت. در ادامه به مخلوط واکنش توسط دکانتور 13/2 میلی لیتر فرمالدهید (محلول 35% در آب) به آرامی طی مدت 2 ساعت افزوده شد و پس از آن به مدت 4 ساعت رفلکس ادامه پیدا کرد. در پایان مخلوط واکنش تا دمای اتاق سرد شد و رسوبات محصول با آب و اتانول شستشو داده شد. داده های طیفی IR, $^{31}\text{P NMR}$,

$^1\text{H NMR}$ و $^{13}\text{C NMR}$ مربوط به این ترکیب به شرح زیر می باشد:
 $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, D_2O) $\delta = 2.70$ (d, $^2J(\text{P}, \text{H}) = 11.7$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$), 3.07 (br, 8H, $-\text{CH}_2-\text{N}$). $^{13}\text{C NMR}$ (125.76 MHz, D_2O): 52.4 (s), 55.7 (d, $^1J(\text{P}, \text{C}) = 132.9$ Hz, $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$). $^{31}\text{P NMR}$ (202.4 MHz, D_2O) $\delta = 9.9$ (br). IR (KBr, cm^{-1}): 3010 (w), 2860 (w), 2550 (w), 2290 (w), 1699 (w), 1447 (m), 1260 (w), 1163 (s), 1128 (s), 1102 (vs), 1029 (s), 968 (s), 938 (s), 911 (m), 809 (w), 755 (w), 539 (m), 437 (w).

روش عمومی برای سنتز مشتقات ایندول

0/42 میلی مول ایندول، 0/003 گرم کاتالیزور (BPMP) و 0/2 میلی مول آلدئید را بطور همزمان وارد ظرف واکنش کرده و با 0/4 میلی لیتر اتانول مخلوط می شود. با یک حمام روغن، مخلوط واکنش در دمای 60 °C برای زمان کافی همراه با هم زدن حرارت داده می شود. پیشرفت واکنش بوسیله TLC کنترل می شود. بعد از اتمام واکنش، کاتالیزور با صاف کردن ساده بوسیله کاغذ صافی از مخلوط واکنش جدا شده و محصول مورد نظر با استفاده از روش کروماتوگرافی صفحه ای با مخلوط حلال هگزان نرمال-ایتیل استات (4:1) خالص می شود.

جدول 1. سنتز 3'و3-بیس ایندولیل(فنیل) متان با کاتالیزور BPMP در شرایط واکنش مختلف الف

بازده % ^c	دما (°C)	مقدار کاتالیزور (مول درصد)	حلال	ردیف
72	60	6	آب	1
33	60	6	اتیل استات	2
85	60	6	اتانول	3
41	60	6	کلروفرم	4
72	60	6	بدون حلال	5
5	60	-	اتانول	6
53	60	4	اتانول	7
85	60	7	اتانول	8
85	60	8	اتانول	9
42	60	10	اتانول	10
43	25	6	اتانول	11
62	40	6	اتانول	12
73	50	6	اتانول	13
72	70	6	اتانول	14

الف- شرایط واکنش: بنزالدئید (0/2 میلی مول)، ایندول (0/4 میلی مول)، اتانول (0/4 میلی لیتر) و زمان 2/5 ساعت. ب- تمامی بازده ها مربوط به محصولات جداسازی شده است.

entry 7). IR (KBr): 2955, 2861, 1620, 1453, 14122, 1340, 1224, 1096, 1012; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.47-1.60 (m, 1H), 2.00 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 23.05, 25.90, 31.56, 45.24, 76.58, 77.05, 77.34, 112.06, 119.02, 119.53, 120.15, 121.31, 121.46, 127.05, 136.51.

3,3'-Bis(indolyl)-pyridin-3-ylmethane, (Table 2, entry 10). IR (KBr, cm⁻¹): 3410, 2930, 2855, 1683, 1590, 1465, 1427, 1341, 1218, 1110, 1032, 1008, 744; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 5.95 (s, 1H, CH), 6.84 (s, 2H), 6.91 (dd, 2H, J = 7.6 Hz), 7.02 (dd, 2H, J = 7.6 Hz), 7.30-7.33 (m, 3H), 7.40 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 8.43 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 8.71 (s, 1H), 10.79 (s, 2H, NH). ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz): 39.14, 113.62, 118.51, 119.73, 120.48, 123.16, 124.61, 124.94, 127.46, 136.42, 138.25, 141.34, 148.45, 151.39.

4-(1-H-3-indolyl)-2-butanone (Table 2, entry 12).

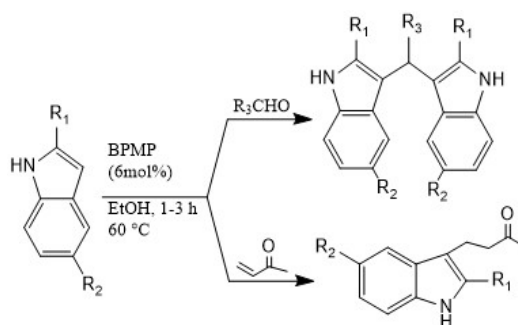
6.66-6.68 (m, 2H), 6.98-7.02 (t, 2H, J = 8.05 Hz), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 4H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.99 (br, 2H, NH), 8.10-8.13 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): 39.88, 111.25, 117.44, 119.58, 119.68, 122.35, 123.64, 126.66, 129.57, 136.55, 146.44.



3,3'-Bis(indolyl)-4-chlorophenylmethane (Table 2, entry 5). IR (KBr, cm⁻¹): 3404, 3052, 1594, 1455, 1215, 1089, 1011, 742; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 5.87 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.02 (t, 2H, J = 8.05 Hz), 7.15 (t, 2H, J = 8.05 Hz), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.34 (d, 2H, J = 7.32 Hz), 7.36 (d, 2H, J = 7.32 Hz), 7.92 (br, 2H, NH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): 39.58, 102.59, 110.98, 111.08, 119.15, 119.32, 119.79, 122.05, 123.56, 126.84, 128.33, 130.04, 131.75, 136.64, 142.52.

3,3'-Bis(indolyl)-4-methoxyphenylmethane (Table 2, entry 6). Colorless solid, ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): d 2.31 (3H, s), 5.84 (1H, s), 6.64 (2H, s), 6.85-7.40 (12H, m), 7.94 (2H, bs, NH).

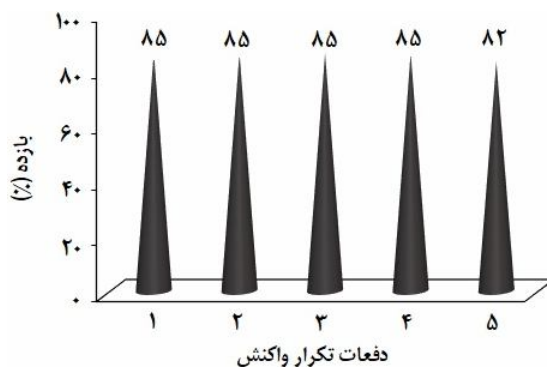
3,3'-Bis(indolyl)-3-methylbutylmethane (Table 2,

جدول 2. سنتز بیس (ایندولیل) متان و ایندول های دارای استخلاف در موقعیت 3 در حضور کاتالیزگر BPMP^{الف}



ردیف	R ₃	R ₂	R ₁	زمان (ساعت)	بازده (%) ^ب	نقطه ذوب (°C) [مرجع]
1	C ₆ H ₅ -	H	H	2/5	85	125 [27]
2	2-CH ₃ -C ₆ H ₅ -	H	H	2	90	87 [27]
3	4-CH ₃ -C ₆ H ₅ -	H	H	2	95	98 [27]
4	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	H	H	3	85	220 [27]
5	4-Cl-C ₆ H ₄ -	H	H	2	96	104 [27]
6	4-CH ₃ O-C ₆ H ₅ -	H	H	1/5	96	191 [27]
7	CH ₃ -CH(CH ₃)- CH ₂ -	H	H	2/5	30	Yellow oil [28]
8	4-CH ₃ O-C ₆ H ₅ -	Br	H	3	90	247 [29]
9	4-CH ₃ O-C ₆ H ₅ -	H	CH ₃	1	96	103 [29]
10	Pyridine-3-	H	H	2	83	150 [30]
11	Furfural	H	H	2	80	327 [31]
12		H	H	1	96	93 [32]
13		H	CH ₃	0/5	95	85 [-]

الف- ترکیب کربونیل دار (0/2 میلی مول)، ایندول (0/4 میلی مول)، حلال اتانول (0/4 میلی لیتر) در دما 60 °C.
ب- بازده با استفاده از محصولات خالص سازی شده گزارش شده است و محصولات بوسیله طیف سنجی ¹H NMR شناسایی شدند.



شکل 1. قابلیت بازیابی BPMP در واکنش بنزالدئید با ایندول.

در مجاورت هوا خشک گردید و برای واکنش‌های بعدی دوباره مورد استفاده قرار گرفت (پنج بار). بازده محصول و زمان واکنش با مراحل قبل یکسان بود، که نشان دهنده قابلیت بازیابی و استفاده مجدد کاتالیزگر بدون کاهش قابل توجهی در فعالیت کاتالیزگری آن می‌باشد (شکل 1). همچنین پایداری کاتالیزگر با مقایسه طیف های $^1\text{H NMR}$ قبل و بعد از 5 بار استفاده در واکنش، مورد ارزیابی واقع شد که نتایج پایداری قابل توجه کاتالیزگر را تایید کرد (شکل 2).

بنابراین، این روش با محیط زیست سازگار است، ارزان قیمت بوده و از دیدگاه صنعتی بدلیل امکان استفاده مجدد کاتالیزگر و استفاده از محیط مناسب اهمیت دارد. برای نشان دادن شایستگی سامانه کاتالیزی BPMP، فعالیت این کاتالیزگر با سایر کاتالیزگرهای اسید برونستد، در واکنش سنتز 3' و 3-هیپس ایندولیل (4- کلرو فنیل) متان به عنوان واکنش مدل مقایسه شده است (جدول 3) [33-37]. ملاحظه نتایج نشان دهنده برتری این روش کاتالیزوری بر روش‌های گزارش شده قبلی از لحاظ زمان واکنش، بازده، مقدار کاتالیزور و شرایط عمل می‌باشد.

با توجه به مشاهدات صورت گرفته، مکانیسم واکنش در حضور کاتالیزگر BPMP در شمای 2 پیشنهاد شده است. این کاتالیزگر به عنوان یک اسید برونستد، باعث برهم‌کنش با اکسیژن در ترکیب کربونیلی می‌شود و سپس با افزایش قطبیت گروه های کربونیلی، واکنش تراکمی ایندول با ترکیب کربونیلی به خوبی انجام می‌گیرد. در ادامه با حذف مولکول آب و ایجاد حدواسط فعال، بدلیل واکنش پذیری بالای ایندول، با انجام واکنش افزایشی و حذف هیدروژن، محصول مربوطه تولید می‌شود.

نتیجه گیری

اثر کاتالیزگری 1 و 4- پی پیرازین بیس (متیلین فسفونیک) اسید (BPMP) به عنوان یک کاتالیزگر ناهمگن جدید در واکنش سنتز ترکیبات ایندولی در حلال اتانول با فراهم کردن محیطی مناسب بررسی شد. سنتز بیس (ایندولیل) متان از طریق یک واکنش سه جزء تک ظرفی بین آلدئیدهای آروماتیک مختلف و ایندول تحت شرایط سازگار با محیط زیست، با موفقیت انجام شد. همچنین این سامانه کاتالیزگری ایندول‌های استخلاف دار در موقعیت 3 را با عملکرد عالی از طریق واکنش افزایش مایکل تولید کرد. استفاده از اتانول به عنوان حلال دوستدار محیط، شرایط ناهمگن واکنش، کاتالیزگر بدون فلز، سهولت روش انجام واکنش، زمان مناسب، بازده بالایی محصولات و قابلیت بازیابی کاتالیزگر که در فرآیندهای صنعتی از اهمیت زیادی برخوردار هستند، این سامانه کاتالیزی را ارزشمند می‌سازد.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از حمایت‌های مالی دانشگاه بیرجند صمیمانه تشکر می‌نمایند.

پیوست

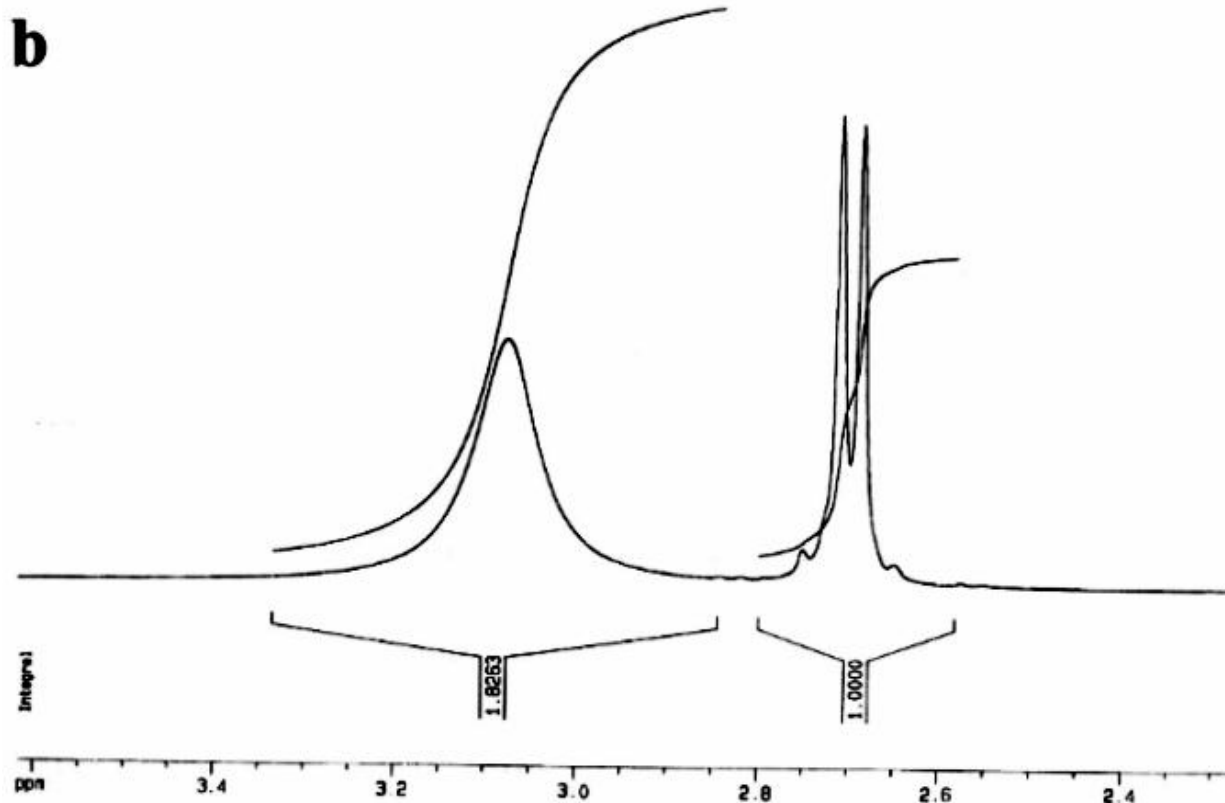
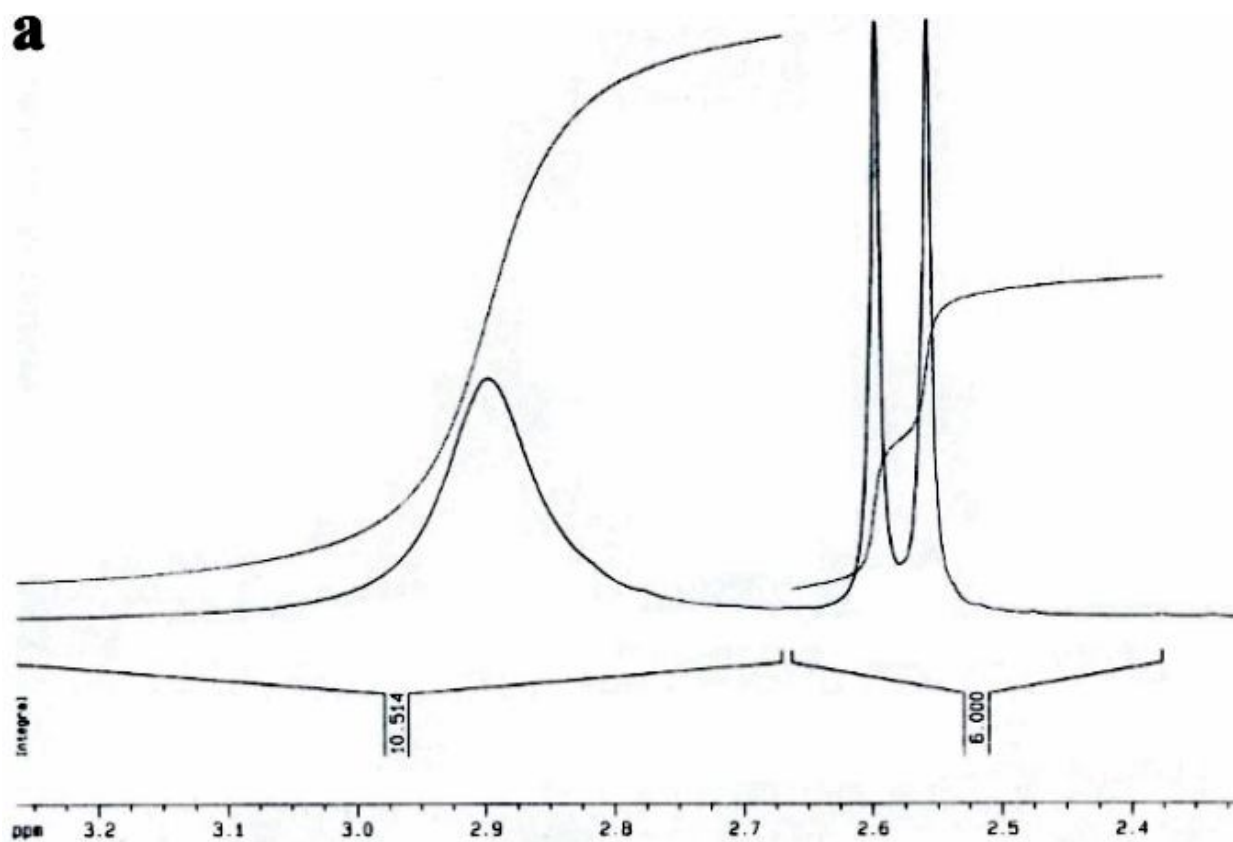
فایل پیوست (Electronic Supporting Information (ESI)) جهت اطلاعات تکمیلی به صورت آنلاین قرار داده می‌شود.

IR (KBr, cm^{-1}): 3328, 1705, 1411; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 2.25 (s, 3H), 2.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 20.13, 30.5, 45.6, 110.7, 115.3, 117.9, 119.6, 122.0, 123.2, 127.5, 135.8, 210.2.

بحث و نتایج

ابتدا، جهت به دست آوردن شرایط بهینه واکنش برای سنتز BIMs با استفاده از BPMP به عنوان کاتالیزگر آلی ناهمگن آزمایش‌های مختلفی انجام شد و واکنش بنزآلدئید (0/2 میلی مول) و ایندول (0/4 میلی مول) بعنوان واکنش مدل در حضور کاتالیزگر BPMP، در نظر گرفته شد (جدول 1). یافتن حلال مناسب از اهمیت بسزایی در یک سنتز آلی برخوردار است. بنابراین در ابتدا اثر حلال‌های مختلف در واکنش سنتز BIMs مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که اتانول مناسب ترین حلال می‌باشد (جدول 1، ردیف های 1-5). سپس بازده واکنش در حضور مقادیر مختلف از کاتالیزگر بررسی شد و مقدار بهینه کاتالیزگر 6 مول درصد (3 میلی گرم) بدست آمد (جدول 1، ردیف های 6-10). لازم به ذکر است در شرایط بدون کاتالیزگر بازده واکنش بسیار اندک است. آلدئیدهای آروماتیک گوناگون همراه با بازده‌های خوب تا بسیار عالی، منجر به تولید بیس (ایندولیل) متان مربوط شدند (جدول 2، ردیف های 6-1). همچنین نتایج جدول 2 نشان داد که میزان پیشرفت واکنش در این سامانه کاتالیزی با خواص الکترونی مواد واکنش دهنده مربوط است. بطور مثال، واکنش های دارای آلدئیدهای آروماتیک بدون استخلاف، دارای استخلاف های الکترون دهنده یا هالوژن، منجر به تولید محصولات مربوطه همراه با بازده بسیار خوب در زمان کوتاه می‌شود (جدول 2، ردیف های 1-3 و 5 و 6). در حالی که با حضور گروه الکترون کشنده قوی مانند NO_2 ، واکنش تراکمی بسیار کندتر پیش می‌رود (جدول 2، ردیف 4). موقعیت استخلاف در حلقه بنزآلدئید نیز بر بازده محصولات تأثیر می‌گذارد (جدول 2، ردیف های 2 و 3). بنزآلدئیدهای دارای استخلاف در موقعیت 2 (ارتو) احتمالاً بدلیل اثرات ازدحام فضایی، بازده کمتری نشان می‌دهند (جدول 2، ردیف 2). قابل ذکر است که برای آلدئیدهای آلیفاتیک، محصولات با بازده کمتری تولید می‌شوند (جدول 2، ردیف 7). همچنین ایندول دارای استخلاف 2- متیل بدلیل اثر فعال کنندگی گروه متیل در زمان کوتاه تری محصول مربوطه را تولید می‌کند (جدول 2، ردیف 9). در انتها، عملکرد کاتالیزگر در واکنش افزایشی مایکل بین ایندول و 2- متیل ایندول با ترکیبات اشباع نشده در موقعیت الفا و بتا (متیل وینیل کتون) برای سنتز ایندول های دارای استخلاف در موقعیت 3، مورد ارزیابی قرار گرفت. واکنش برآحتی انجام شد و محصولات با بازده بسیار خوب بدست آمد (جدول 2، ردیف های 12 و 13).

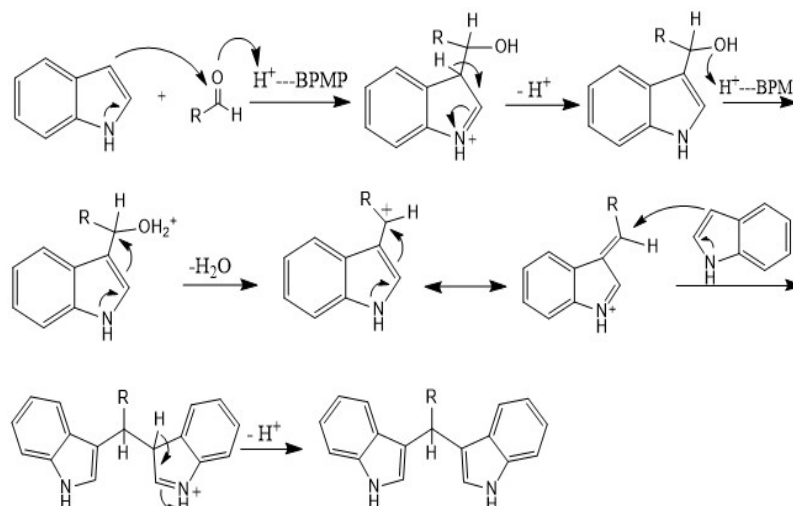
در ادامه امکان استفاده مجدد کاتالیزگر بررسی گردید. به این منظور واکنش تراکمی بنزآلدئید و ایندول در شرایط بهینه مورد مطالعه قرار گرفت. بعد از کامل شدن واکنش، کاتالیزگر بوسیله صاف کردن ساده از محیط واکنش جدا شد، سپس چندین بار با حلال اتیل استات شستشو داده و



شکل 2. طیف های ^1H NMR مربوط به کاتالیزور قبل (a) و بعد از 5 بار استفاده (b) در واکنش بنزالدئید با ایندول.

جدول 3. مقایسه فعالیت کاتالیزوری H_4L با اسیدهای برونستد گزارش شده برای سنتز 3' و 3-بیس ایندولیل (4-کلرو فنیل) متان

مرجع	TOF (h^{-1})	بازده (%)	زمان (ساعت)	شرایط واکنش	کاتالیزور (مول درصد)	کاتالیزور	ردیف
33	4/5	91	2	اتانول/ دمای اتاق	10	Polyvinylsulfonic acid	1
34	-	91	6	بدون حلال/ $80\text{ }^\circ\text{C}$	15 میلی گرم	RHA-SO ₃ H	2
35	0/14	99	3/5	اتانول/ دمای اتاق	5	[hmim]HSO ₄	3
36	0/46	92	2	متانول/ دمای اتاق	100	KHSO ₄	4
37	-	70	24	تترا کلریدکربن/ $70\text{ }^\circ\text{C}$	100 میلی گرم	SBA-15/SO ₃ H (70%)	5
این تحقیق	80	96	2	اتانول/ $60\text{ }^\circ\text{C}$	6	Bis(phosphonic) acid	6



شماى 2. مکانیسم پیشنهادی برای سنتز مشتقات بیس (ایندولیل) متان در حضور BPMP.

منابع و مراجع

- Waldmann, J. *Med. Chem.* 55 (2012) 5989.
- 1) M.T. Reetz, B. List, S. Jaroch, H. Weinmann, *Organocatalysis*, Springer, Heidelberg, 2008.
 - 2) a) M. Rueping, A. Kuenkel, I. Atodiresei, *Chem. Soc. Rev.* 40 (2011) 4539. b) A.G. Doyle, E.N. Jacobsen, *Chem. Rev.* 107 (2007) 5713.
 - 3) A.K. Mutyala, N.T. Patil, *Org. Chem. Frontiers*, 1 (2014) 582.
 - 4) R.P. Herrera, E. Marques-Lopez, *Multicomponent Reactions: Concepts and Applications for Design and Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., 2015.
 - 5) a) J.E. Biggs-Houck, A. Younai, J.T. Shaw, *Current Opinion in Chem. Biol.* 14 (2010) 371. b) H. Lachance, S. Wetzel, K. Kumar, H.
 - 6) a) Z.A. De los Santos, C. Wolf, *J. Am. Chem. Soc.* 138 (2016) 13517. b) S.R. Pathipati, A. van der Werf, L. Eriksson, N. Selander, *Angewandte Chemie International Edition* 55 (2016) 11863. c) Z. Qureshi, J.Y. Kim, T. Bruun, H. Lam, M. Lautens, *ACS Catal.* 6 (2016) 4946.
 - 7) a) J.-P. Wan, Y.-F. Jing, C.-F. Hu, S.-R. Sheng, *J. Org. Chem.* 81 (2016) 6826. b) G.-F. Zou, S.-Q. Zhang, J.-X. Wang, W.-W. Liao, *J. Org. Chem.* 81 (2016) 5717.
 - 8) M. Shiri, M.A. Zolfigol, H.G. Kruger, Z. Tanbakouchian, *Chem. Rev.* 110 (2010) 2250.
 - 9) M. Shiri, *Chem. Rev.* 112 (2012) 3508.

- 22) R.H. Vekariya, H.D. Patel, RSC Adv. 5 (2015) 49006.
- 23) M.Honarmand, E. Esmaceli, J. Mol. Liq. 225 (2017) 741.
- 24) N. Baig, G.M. Shelke, A. Kumar, A.K. Sah, Catal. Lett. 146 (2016) 333.
- 25) S. Karuppaiah, S. Thangamariyappan, A. Ramamoorthy, S. Ponnusamy, Synthetic Commun. 47 (2017) 913.
- 26) A. Farrokhi, M. Jafarpour, R. Najafzade, Catal. Lett. 147 (2017) 1714.
- 27) S. Kangari, I. Yavari, Res. on Chem. Intermediates 42 (2016) 8217.
- 28) J. Xiang, J. Wang, M. Wang, X. Meng, A. Wu, Org. Biomol. Chem. 13 (2015) 4240.
- 29) F. Shirini, A. Fallah-Shojaei, L. Samavi, Masoumeh Abedini, RSC Adv. 6 (2016) 48469.
- 30) A. Neshat, RSC Adv. 6 (2016) 32839.
- 31) H. Mahmoudi, A.A. Jafari, S. Saeedi, H. Firouzabadi, RSC Adv. 5 (2015) 3023.
- 32) H. Firouzabadi, N. Iranpoor, M. Jafarpour, A. Ghaderi, J. Mol. Catal. A: Chem. 252 (2006) 150.
- 33) S.S. Ekbote, K.M. Deshmukh, Z.S. Qureshi, B.M. Bhanage, Green Chem. Lett. Rev. 4 (2011) 177.
- 34) M. Seddighi, F. Shirini, M. Mamaghani, RSC Adv. 3 (2013) 24046.
- 35) D.-G. Gu, S.-J. Ji, Z.-Q. Jiang, M.-F. Zhou, T.-P. Loha, Synlett 6 (2005) 959.
- 36) R. Nagarajan, P.T. Perumal, Chem. Lett. 33 (2004) 288.
- 37) M.A. Naik, D. Sachdev, A. Dubey, Catal. Commun. 11 (2010) 1148.
- 10) N. Tanaka, R. Momose, A. Takahashi-Nakaguchi, T. Gono, J. Fromont, J.I. Kobayashi, Tetrahedron, 70 (2014) 832.
- 11) S. Sakemi, H.H. Sun, J. Org. Chem. 56 (1991) 4304.
- 12) H.T. Le, C.M. Schaldach, G.L. Firestone, L.F. Bjeldanes, J. Biol. Chem. 278 (2003) 21136.
- 13) C. Pal, S. Dey, S.K. Mahato, J. Vinayagam, P.K. Pradhan, V.S. Giri, P. Jaisankar, T. Hossain, S. Baruri, D. Raya, S.M. Biswas, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17 (2007) 4924.
- 14) K.V. Sashidhara, A. Kumar, M. Kumar, A. Srivastava, A. Puri, Bioorg. Med. Chem. Lett. 20 (2010) 6504.
- 15) K.V. Sashidhara, M. Kumar; R. Sonkar, B.S. Singh, A.K. Khanna, J. Med. Chem. 55 (2012) 2769.
- 16) K.M. Khan, F. Rahim, A. Wadood, M. Taha, M. Khan, S. Naureen, N. Ambreen, S. Hussain, S. Perveen, M.I. Choudhary, Bioorg. Med. Chem. Lett. 24 (2014) 1825.
- 17) C. Grosso, A.L. Cardoso, A. Lemos, J. Varela, M.J. Rodrigues, L. Custodio, Luisa Barreira, Teresa M.V.D. Pinhoe Melo. Europ. J. Med. Chem. 93 (2015) 9.
- 18) M. Shiri, M. Zolfigol, H.G. Kruger, Z. Tanbakouchian, Chem. Rev. 110 (2010) 2250.
- 19) N.A. Keiko, N.V. Vchislo, Asian J. Org. Chem. 5 (2016) 439.
- 20) H. Veisi, B. Maleki, F. Hosseini Eshbala, H. Veisi, R. Masti, S. Sedigh Ashrafi, M. Baghayeri, RSC Adv. 4 (2014) 30683.
- 21) S. Ponra, K. Majumdar, RSC Adv. 6 (2016) 37784.