



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس
پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

سنتز نووناگل و شناسایی مشتقات جدید بنزیلیدن مالونونیتریل با خواص بالقوه
سایتوتوکسیک با استفاده از نانوکاتالیزور بازی

توسط:

مریم نیکزاد

اساتید راهنما:

دکتر یعقوب پورشجاعی

دکتر علی اسدی پور

دکتر عبدالرضا حسنزاده



**Kerman University of Medical Sciences
Faculty of Pharmacy**

Pharmaceutics Research Center

Pharm. D Thesis

Title:

**The Knoevenagel synthesis and identification of novel
benzylidenemalononitrile derivatives with potential cytotoxic activity
using a basic nano-catalyst**

By:

Maryam Nikzad

Supervisors:

**Dr. Yaghoub Pourshojaei
Dr. Ali Asadipour
Dr. Abdolreza Hassanzadeh**

Summer 2019

Thesis No: 1094

خلاصه فارسی

مقدمه: واکنش تراکمی نووناگل یک واکنش آلی است که از نام امیل نووناگل گرفته شده است. این واکنش یک واکنش تراکم آلدولی اصلاح شده است که از واکنش افزایش نوکلئوفیلی ترکیبات با هیدروژن اسیدی به ترکیبات کربونیل دار از جمله آلدهیدها صورت می گیرد. هدف این پروژه سنتز نووناگل ترکیبات بنزیلیدن مالونونیتریل با خواص بالقوه سایتوتوکسیک می باشد.

روش ها: در این پروژه از واکنش میان آلدهیدهای آروماتیک و عوامل آلکیل کننده در زمان رفلاکس های متفاوت آلدهیدهای جدید مورد نظر جهت انجام واکنش سنتز گردیدند. سپس با استفاده از مالونونیتریل و آلدهیدهای سنتز شده در مجاورت نانوکاتالیست سیلیکا سدیم کربنات محصولات مورد نظر بدست آمدند و توسط روش های طیفسنجی شامل IR، $^1\text{H NMR}$ ، $^{13}\text{C NMR}$ و همچنین آنالیز عنصری مورد بررسی و تایید ساختار قرار گرفتند.

نتایج: ترکیبات هدف با راندمان مناسب در محدوده ۸۹ تا ۹۷ درصد تهیه شدند و ساختار ترکیبات جدید با استفاده از طیف های IR، $^1\text{H NMR}$ ، $^{13}\text{C NMR}$ و آنالیز عنصری مورد تایید قرار گرفتند.

بحث و نتیجه گیری: در تحقیق حاضر، سنتز مشتقات جدید بنزیلیدن مالونونیتریل با استفاده از واکنش نووناگل و در حضور نانوکاتالیست سیلیکا سدیم کربنات به عنوان کاتالیست موثر با راندمان مناسب و با موفقیت انجام شد.

کلمات کلیدی: نانوکاتالیزور، سیلیکا سدیم کربنات، واکنش نووناگل، مالونونیتریل، آلدهید.

Abstract

Introduction: Knoevenagel reaction is an organic reaction named after Emil Knoevenagel. This reaction is a modified aldolytic condensation reaction that results from the nucleophilic increase reaction of acidic hydrogen compounds to carbonylated compounds such as aldehydes. The aim of this project is to synthesize novel benzylidenemalononitrile compounds with potential cytotoxic properties.

Material and Methods: In this project, the novel aldehydes were synthesized following the reaction between aromatic aldehydes and alkylating agents during different reflux times. Then the desired products were obtained using malononitrile and synthesized aldehydes in the vicinity of silica sodium carbonate nanocatalyst; and analyzed by spectroscopic methods including IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR and CHNSO elemental analyses.

Results: Target compounds were prepared with appropriate yields in the range of 89% to 97% and the structure of the new compounds was confirmed by IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR spectroscopic and CHNSO elemental analyses.

Conclusion and Discussion: In the present study, the synthesis of novel benzylidenemalononitrile derivatives was successfully performed with good yield using Knoevenagel reaction and in the presence of silica sodium carbonate as an effective catalyst.

Keywords: Nanocatalyst, Silica Sodium Carbonate, Knoevenagel Reaction, Malononitrile, Aldehyde



Ultrasound-assisted and Efficient Knoevenagel Condensation Reaction Catalyzed by Silica Sodium Carbonate Nanoparticles

Yaghoob Pourshojaei,^{1,2,*} Maryam Nikzad,¹ Khalil Eskandari,^{1,*} Mohammad-Hossein Darijani,¹
 Abdolreza Hassanzadeh,¹ Ehsan Faghih-Mirzaei,¹ Ali Asadipour¹

¹ Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy & Pharmaceutics Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

² Neuroscience Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

* Corresponding author's e-mail address: y.pourshojae@kmu.ac.ir; khallileskandari@yahoo.com

RECEIVED: December 4, 2017 * REVISED: January 30, 2018 * ACCEPTED: February 1, 2018

Abstract: An efficient and ultrasound-assisted route to the synthesis of arylidene malononitriles/methylciano- or ethylciano acetates in a one-pot reaction catalyzed by silica sodium carbonate nanoparticles (SSC NPs) is described. In this reaction, SSC NPs demonstrated high efficiency as catalyst to obtain target products. By this achievement, a wide range of α,β -unsaturated compounds as Knoevenagel condensation products with good to excellent yields are obtained from reaction between numerous arylaldehydes, and malononitrile, methyl cianoacetate or ethyl cianoacetate. Target products which prepared in high yield and high purity can be candidate as important biologically active molecules. This method is an easy, cheap, rapid and highly efficient for the synthesis of desired products. In addition, capability of catalyst to separate from reaction mixture and reuse in further runs and being compatible with green chemistry are considered as other advantages of this procedure. All products were deduced from their FT-IR and FT-NMR spectroscopic and elemental analysis data.

Keywords: nanocatalyst, silica sodium carbonate nanoparticles, Knoevenagel reaction, active methylene compounds.

INTRODUCTION

OLEFINS, also called alkenes, are very important class of organic compounds that numerous natural products, herbal medicines and significant pharmacological active compounds such as vital, essential and necessary drugs may be classified into their category.^[1–3] Furthermore, olefins can be found in chemical structure of α,β -unsaturated compounds. Up to date, numerous medicines and natural products have been recognized that belong to α,β -unsaturated compounds.^[4,5] One of the organic reactions which lead to obtain α,β -unsaturated compounds is Knoevenagel condensation reaction.^[6–8] So far this reaction extensively has been applied to the synthesis of a wide range of organic and biological active compounds.^[9,10] Also, this reaction has sometimes been used to evaluate strength of different solid basic catalysts considering the fact that pK_a value of active methylene compounds are about to 9–11.^[11]

Knoevenagel condensations have attracted much interest by chemists and pharmacologists. Its reason may be related to importance of this reaction in organic synthesis and chemical industries. Over the past few decades, several methods have been proposed and developed by chemists for Knoevenagel condensation reactions. For instance, running the reaction in the presence of Lewis acids or bases,^[12,13] ionic liquids,^[14] green solvents,^[15] microwave assistance,^[16] ultrasound irradiation,^[17] solid-phase reactions,^[18] grinding methods,^[19] solvent-free microwave assisted conditions,^[20] and using biocatalysts,^[15,21] organocatalysts^[22] or polyoxometalates^[23] could be countered as these methodologies. Furthermore, there are a few reports that have been applied to Knoevenagel condensation under different conditions including continuous flow synthesis,^[24] or fluoruous biphasic system.^[25] Nevertheless, the attempts to find and propose new and efficient protocols to



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده داروسازی

پایان نامه خانم مریم نیک زاد دانشجوی شهریه پرداز داروسازی ورودی ۹۱ به شماره: ۱۰۹۴

تحت عنوان:

"سنتر نوفاگل و شناسایی مشتقات جدید تریپلیدین مالونوئیتریل با خواص بالقوه سایتوتوکسیک با استفاده از تکنیکهای بازی"

اساتید راهنما:

۱- دکتر یعقوب پورشجاعی

۲- دکتر علی اسدی پور

۳- دکتر عبدالرضا حسن زاده

هیئت محترم داوران به ترتیب حروف الفبا:

۱- دکتر باقر امیرحیدری

۲- دکتر مهدی عباس زاده

۳- دکتر احسان فقیه میرزایی

در تاریخ ۹۸/۰۴/۱۰ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۹/۸۱
(با حروف) نوزده و هشتاد و یک به تصویب رسید.

دکتر یعقوب پورشجاعی
رئیس اداره پایان نامه

دکتر محمودرضا حیدری
رئیس دانشکده

