

استفاده از $\text{SnCl}_4/\text{EtOH}$ به عنوان روشی جدید، سریع و ارزان با کارایی زیاد برای تراکم آلدول^۱ آلدیدهای آروماتیک^۲ و سیکلوآلکانون‌ها^۳

* سلمان رحمانی، علی عموزاده: دانشگاه سمنان، دانشکده علوم، گروه شیمی کاربردی

چکیده

هدف این تحقیق یافتن روشی ملایم و دوستدار محیط زیست برای انجام واکنش تراکم آلدول برای سنتز مشتقات بنزیلیدین بود. بدین منظور برای نخستین بار SnCl_4 به عنوان کاتالیزور با کارایی زیاد در واکنش تراکم آلدول متقاطع سیکلوآلکانون‌ها با آلدیدهای آروماتیک دارای استخلاف‌های متفاوت برای سنتز مشتقات α, α' - بیس (بنزیلیدین) سیکلوآلکانون‌ها^۴ در حلال اتانول به عنوان حلال سبز به کار رفت. در این روش واکنش به آسانی برای آلدیدهای آروماتیک مختلف دارای استخلاف الکترون‌کشنده و الکترون‌دهنده برای تولید محصولات متناظر با بازده خوب تا عالی انجام شد. در مقایسه با روش‌های شناخته شده، مزایای این روش شامل سرعت واکنش، زمان کوتاه، استفاده راحت، کم هزینه بودن، تمیز و دوستدار محیط زیست بودن، جداسازی راحت محصولات، ملایم بودن شرایط واکنش و بازده‌های خوب تا عالی برای محصولات α, α' - بیس (بنزیلیدین) سیکلوآلکانون‌ها متناظر دارد.

مقدمه

مشتقات بیس (بنزیلیدین) سیکلوآلکانون‌ها مواد اولیه خیلی مهمی برای سنتز مشتقات پیریمیدین‌های^۵ فعال زیستی هستند [۱]. این ترکیبات در شیمی زراعی [۲]، دارویی [۳]، تهیه حد واسطها [۴] و به عنوان واحدهای پلیمری کریستال مایع سودمند هستند [۵]. در سال‌های اخیر پیشرفت‌های زیادی در زمینه سنتزی بیس (مشتقات بنزیلیدین) سیکلوآلکانون‌ها به وسیله بهینه‌سازی دما و زمان واکنش و بازده‌های محصولات توسعه یافت [۶]- [۱۰]. اخیراً از انواع اسیدهای لوویس جدید برای سنتز این ترکیبات استفاده شده است ولی در برخی موارد بازده‌ها کمتر از ۳۸٪ بوده است [۱۱]. کاتالیزورهای اسید لوویس از قبیل $\text{TiCl}_3(\text{SO}_3\text{CF}_3)_3$ [۱۲]، RuCl_3 [۷]، $\text{InCl}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{TMSCl}$ [۱۳] و SmI_3 [۱۴]، همچنین استفاده از $\text{SiO}_2\text{-R-SO}_3\text{H}$ [۱۵]، نیز استفاده شدند ولی در اغلب این روش‌های پیشنهاد شده، واکنش‌های برگشتی یا تراکم جانبی کتون و دimer شدن آلدیدها باعث کاهش بازده محصولات مورد انتظار می‌شود [۱۶].

واژه‌های کلیدی: SnCl_4 ، مشتقات α, α' - بیس (بنزیلیدین) سیکلوآلکانون‌ها، تراکم آلدول متقاطع.

دریافت ۹۰/۶/۲۶ پذیرش ۹۱/۴/۶
*نویسنده مسئول salmanrahmany@gmail.com

۱. Aldol Condensation ۲. Aromatic Aldehyde ۳. Cycloalkanones
۴. α, α' -bis(substituted-benzylidene) Cycloalkanones ۵. Pyrimidines

در گزارش‌های قبلی گروه تحقیقاتی استفاده از AlCl_3 در حلال پلی اتیلن گلیکول به عنوان شرایط سبز و قابل بازیافت برای سنتز مشتقات α, α' - بیس (بنزیلیدین) سیکلوآلکانون‌ها منتشر شد که در آن روش برای اولین بار از کاتالیزور AlCl_3 استفاده شده بود. در مقاله مورد نظر گزارش شد که این کاتالیزور در الکل‌های با جرم مولکولی پایین مثل اتانول و متانول به عنوان حلال، بی‌اثر و غیرکاراست که این نقطه ضعفی برای این روش بود [۱۷].

در مقاله حاضر برای اولین بار ما از SnCl_4 به عنوان کاتالیزور ملایم، ارزان و با کارایی زیاد برای سنتز مشتقات α, α' - بیس (بنزیلیدین) سیکلوآلکانون‌های مختلف در الکل‌های با جرم مولکولی اندک مثل متانول و اتانول به عنوان حلال استفاده کردیم.

مواد و روش‌ها

مواد استفاده شده در این تحقیق شامل سیکلو هگزانون، سیکلو پنتانون، بنزآلدهید، ۲-کلروبنزآلدهید، ۴-کلروبنزآلدهید، ۴-متیل‌بنزآلدهید، ۴-متوکسی‌بنزآلدهید، ۴-برموبنزآلدهید، ۲-نیتروبنزآلدهید، ۳-نیتروبنزآلدهید، ۴-نیتروبنزآلدهید، ۴-فلوئوروبنزآلدهید، ۲-نفتآلدهید و اتانول بودند که از شرکت مرک خریداری و مواد اولیه بدون تقطیر و خالص‌سازی استفاده شدند.

طیف IR با دستگاه طیف‌سنج پرکین-المر مدل ۷۸۳ گرفته شد. طیف NMR با طیف‌سنج بروکر مدل ۳۰۰-AMX (۳۰۰ MHz) گزارش شده است. حلال CDCl_3 بود. جابه‌جایی شیمیایی بر حسب قسمت در میلیون (ppm) است و تترامتیل‌سیلان (TMS) به عنوان مرجع داخلی استفاده شد.

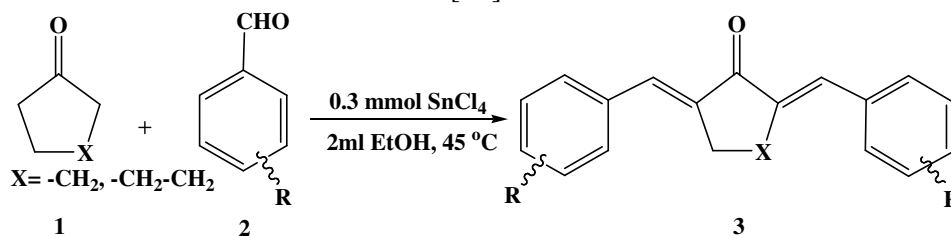
در روش عمومی تهیه α, α' - بیس (مشتقات بنزیلیدین) سیکلوآلکانون‌ها مخلوطی از آلدهید ۲ (۲ میلی‌مول) و کتون ۱ (۱ میلی‌مول) و SnCl_4 (۰/۳ میلی‌مول) در اتانول (۲ میلی‌لیتر) در دمای 45°C به هم زده شد. پس از کامل شدن واکنش (دنبال کردن واکنش با TLC)، مخلوط واکنش در دمای اتاق سرد شد تا محصول بنزیلیدین رسوب دهد. حلال تحت فشار کاهش یافته جدا شد تا محصولات خالص به دست آید. محصولات آلی در حلال‌های مختلف از قبیل اتانول، استونیتریل، متانول و غیره متبلور شدند تا محصولات خالص بلوری به دست آید. سپس محصولات بلوری به کمک پمپ خلاء صاف شدند.

ساختار تمام محصولات به وسیله IR، ^1H NMR و ^{13}C NMR مشخص شد و با داده‌های طیف‌سنجی گزارش شده در منابع مقایسه شد.

نتایج و بحث

در ادامه پژوهش‌ها در باره توسعه ارزان و دوست‌دار محیط زیست بودن روش‌های سنتزی واکنش‌های آلی [۱۷]، برای اولین بار در این مورد استفاده از SnCl_4 به عنوان کاتالیزور تراکم آلدول سیکلو هگزانون و

سیکلوپنتانون با آلدهیدهای آروماتیک دارای استخلاف‌های مختلف در حلال اتانول بررسی شد (شکل ۱). قابلیت SnCl₄ و سبز بودن اتانول، ما را برای به کار بردن این سیستم با هم و مطالعه سودمندی آن برای تراکم آلدول علاقمند کرد. چنان‌که ذکر شد، در گزارش‌های قبلی گروه تحقیقاتی روشی سبز برای سنتز این ترکیبات ارائه شده بود [۱۷]. لازم به ذکر است که خوشبختانه در این شرایط بود که دو ترکیب را برای اولین بار به صورت تک بلور جدا کرده و کریستالوگرافی آن‌ها گزارش شد [۱۸].

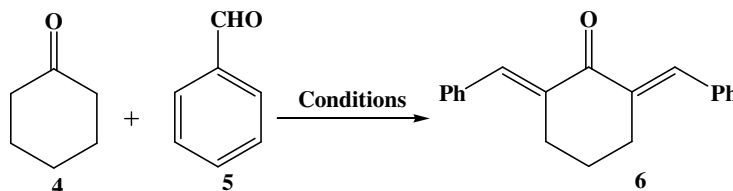


شکل ۱. سنتز مشتقات α, α' -بیس (بنزیلیدین) سیکلوآلکانون‌ها با استفاده از SnCl₄ در اتانول

در روش کار آزمایشگاهی به‌طور عمومی برای آلدهیدهای آروماتیک و کتون‌های حلقوی مختلف یک محلول آلدید ۲ (۲ میلی‌مول) و کتون ۱ (۱ میلی‌مول) در ۲ میلی‌لیتر اتانول در حضور SnCl₄ (۰/۳ میلی‌مول) در دمای ۴۵ °C به هم زده شد، نتایج واکنش نشان داد که محصولات α, α' -بیس بنزیلیدین متناظر ۳ با بازده‌های عالی به‌دست آمدند (شکل ۱).

چنان‌که اشاره شد، از آن جاکه SnCl₄ هنوز برای این نوع تراکم آلدول استفاده نشده بود، بنا بر این ما برای استفاده از این کاتالیزور مصمم شدیم. بدین منظور واکنش میان سیکلو هگزانون ۴ (۱ میلی‌مول) و بنزالدهید ۵ (۲ میلی‌مول) برای تولید محصول بنزیلیدین متناظر ۶ در حضور SnCl₄ به‌عنوان کاتالیزور، به‌عنوان واکنش مدل بررسی شد (شکل ۲). در این بررسی برای رسیدن به بالاترین بهره شرایط متفاوتی آزمایش شد. از آن جا که شیمی سبز یکی از جنبه‌های جالب سنتزهای آلی است، در ابتدا ما تصمیم گرفتیم که با شرایط بدون حلال شروع کنیم. برای بررسی مقدار کاتالیزور، ابتدا واکنش‌ها در شرایط بدون حلال بررسی شد. نتایج به‌دست آمده در جدول ۱ نشان داده شده است.

چنان‌که در جدول ۱ مشخص شده است، بهترین مقدار SnCl₄، ۰/۳ میلی‌مول است اما از آن جا که بازده‌ها اندک بود و ما در کارهای قبلی خود نیز سابقه بهتر شدن بهره برای این نوع واکنش‌ها را با استفاده از حلال مناسب PEG داشتیم [۱۷] لذا تصمیم گرفتیم که این واکنش را در یک حلال مؤثر انجام دهیم.



شکل ۲. واکنش مدل برای بررسی استفاده از SnCl₄ به‌عنوان کاتالیزور واکنش تراکم آلدول

جدول ۱. بهینه‌سازی مقدار SnCl₄ برای تراکم آلدول سیکلو هگزانون و بنزآلدئید در شرایط بدون حلال در دمای اتاق

ردیف	SnCl ₄ /mmol	زمان (h)	بازده (%)
۱	۰/۰	۱۲	بدون واکنش
۲	۰/۱	۱۲	جزئی
۳	۰/۲	۱۲	۱۲
۴	۰/۳	۱۲	۲۵
۵	۰/۴	۱۲	۲۲
۶	۰/۵	۱۲	۱۸

چنان‌که ذکر شد اخیراً از سیستم AlCl₃/PEG به‌عنوان روشی بسیار مؤثر برای این نوع واکنش‌ها استفاده شد. متأسفانه در آن شرایط اتانول حلال مناسبی برای این نوع تراکم نبود. به نظر می‌رسد که به‌دلیل واکنش خود به خودی الکل‌های دارای جرم مولکولی سبک با اسیدهای لوویس، محیط الکلی انتخاب مناسبی برای استفاده با AlCl₃ نبودند، بنا بر این با تمام مزایای اتانول به‌عنوان یک حلال سبز در آن جا ما نتوانستیم از اتانول استفاده کنیم. خوشبختانه SnCl₄ با الکل‌های با جرم مولکولی پایین واکنش نمی‌دهد، بنا بر این در کار اخیر سعی به استفاده از اتانول به‌عنوان حلال ارزان و سبز شد. به این منظور سیکلو هگزانون ۴ (۱ میلی‌مول)، بنزآلدئید ۵ (۲ میلی‌مول)، ۰/۳ میلی‌مول SnCl₄ به‌عنوان کاتالیزور و ۲ میلی‌لیتر اتانول به‌عنوان حلال در دمای محیط به مدت ۱۲ ساعت به هم زده شد (شکل ۲). پیشرفت واکنش با استفاده از TLC دنبال شد (اتیل استات (۲)/نرمال هگزان (۸)) و بازده ۶۳ درصد برای محصول بیس بنزلیدین متناظر به‌دست آمد. خوشبختانه واکنش با سرعت و بازده مناسب انجام شد.

در ادامه این تحقیق، مقدار کاتالیزور در حلال اتانول بهینه شد. نتایج واکنش تراکم آلدول سیکلو هگزانون و بنزآلدئید در اتانول به‌عنوان حلال در حضور مقادیر متفاوت SnCl₄ به‌عنوان حلال در دمای اتاق در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲. بهینه‌سازی مقدار SnCl₄ در حلال اتانول* برای واکنش مدل

ردیف	SnCl ₄ /mmol	زمان (h)	بازده (%)
۱	۰/۰	۱۲	۰
۲	۰/۱	۱۲	۲۳
۳	۰/۲	۱۲	۳۴
۴	۰/۳	۱۲	۶۳
۵	۰/۴	۱۲	۵۷
۶	۰/۵	۱۲	۴۶

*شرایط واکنش: سیکلو هگزانون ۴ (۱ میلی‌مول)، بنزآلدئید ۵ (۲ میلی‌مول)، اتانول (۲ میلی‌لیتر)

همانند نتایج به‌دست آمده از انجام واکنش در شرایط بدون حلال، مقدار ۰/۳ میلی‌مول از SnCl₄ به‌عنوان بهترین غلظت کاتالیزور به‌دست آمد (جدول ۲، ردیف ۴). این نتایج با شرایط بدون حلال قابل مقایسه است (جدول ۱، ردیف ۳)، اما همان‌طور که مشخص شده است مجموع بازدهای به‌دست آمده در شرایط بدون حلال خیلی کم بودند (جدول ۱، ردیف ۱-۵).

در نهایت برای کاهش زمان واکنش و افزایش بهره، واکنش تراکم آلدول میان سیکلو هگزانون و بنزآلدئید در حضور ۰/۳ میلی‌مول کاتالیزور SnCl₄ در اتانول به‌عنوان حلال و دماهای مختلف بررسی شد. نتایج به‌دست آمده در جدول ۳ نشان داده شده است.

جدول ۳. بهینه‌سازی دمای تراکم آلدول سیکلو هگزانون و بنزآلدهید در اتانول به عنوان حلال*

ردیف	دما (°C)	زمان (h)	بازده (%)
۱	دمای محیط	۸	۳۴
۲	۴۵	۸	۸۴
۳	۶۰	۸	۷۸
۴	۷۰	۸	۷۲

*شرایط واکنش: سیکلو هگزانون ۴ (۱ میلی‌مول)، بنزآلدهید ۵ (۲ میلی‌مول)، SnCl₄ (۰/۳ میلی‌مول)، اتانول (۲ میلی‌لیتر)

چنان‌که در جدول ۳ مشخص شده است افزایش دما به دمای ۴۵°C موجب افزایش بازده‌های به‌دست آمده شده است (جدول ۳، ردیف ۲). برای بررسی دامنه و گستردگی این روش، تراکم آلدول مجموعه‌ای از آلدهیدهای آروماتیک دارای استخلاف‌های مختلف با سیکلو هگزانون و سیکلوپنتانون در ۴۵°C بررسی شد. نتایج در جدول ۴ نشان داده شده است.

جدول ۴. تهیه α, α' - بیس (مشتقات بنزلیدین) سیکلوآلکانون‌های کاتالیز شده با SnCl₄ (۰/۳ میلی‌مول) در اتانول (۲)

ردیف	R	X	زمان (h)	بازده (%)	دمای ذوب یافت شده (°C)	دمای ذوب گزارش شده (°C)
۱	-H	-CH ₂ -	۶/۷۵	۸۷	۱۸۷-۱۸۹	[۱۹] ۱۸۸-۱۹۰
۲	<i>o</i> -Cl	-CH ₂ -	۷/۲۵	۷۳	۱۵۳-۱۵۵	[۱۹] ۱۵۴-۱۵۶
۳	<i>p</i> -Cl	-CH ₂ -	۶/۸	۸۴	۲۲۷-۲۲۸	[۲۲] ۲۲۸-۲۲۹
۴	<i>p</i> -NO ₂	-CH ₂ -	۷/۵	۸۱	۲۳۳-۲۳۲	[۲۲] ۲۲۹-۲۳۰
۵	<i>p</i> -Me	-CH ₂ -	۵/۱	۸۹	۲۴۲-۲۴۴	[۲۲] ۲۴۲-۲۴۳
۶	<i>p</i> -OMe	-CH ₂ -	۴/۳	۹۱	۲۱۱-۲۱۳	[۲۲] ۲۱۱-۲۱۲
۷	-H	-CH ₂ -CH ₂ -	۸	۸۴	۱۱۴-۱۱۵	[۲۲] ۱۱۶-۱۱۷
۸	<i>o</i> -Cl	-CH ₂ -CH ₂ -	۸/۷۵	۷۱	۱۰۴-۱۰۵	[۲۲] ۱۰۴-۱۰۲
۹	<i>p</i> -Cl	-CH ₂ -CH ₂ -	۸/۲۵	۸۲	۱۴۸-۱۵۰	[۲۲] ۱۴۷-۱۴۸
۱۰	<i>o</i> -NO ₂	-CH ₂ -CH ₂ -	۱۰/۲۵	۷۴	۱۵۷-۱۵۹	[۲۱] ۱۵۸-۱۵۹
۱۱	<i>m</i> -NO ₂	-CH ₂ -CH ₂ -	۹/۷۵	۷۸	۱۸۸-۱۸۶	[۲۱] ۱۸۶-۱۸۷
۱۲	<i>p</i> -NO ₂	-CH ₂ -CH ₂ -	۹	۸۰	۱۶۲-۱۶۳	[۲۲] ۱۶۲-۱۶۳
۱۳	<i>p</i> -Br	-CH ₂ -CH ₂ -	۸/۵	۸۶	۱۶۷-۱۶۶	[۲۰] ۱۶۵-۱۶۸
۱۴	<i>p</i> -Me	-CH ₂ -CH ₂ -	۶	۸۸	۱۷۱-۱۷۲	[۲۲] ۱۷۰-۱۷۱
۱۵	<i>p</i> -OMe	-CH ₂ -CH ₂ -	۵/۵	۹۴	۱۶۳-۱۶۵	[۲۲] ۱۶۲-۱۶۴
۱۶	<i>p</i> -F	-CH ₂ -CH ₂ -	۷/۵	۹۱	۱۵۲-۱۵۴	[۱۹] ۱۵۴-۱۵۶
۱۷	2-Naphthyl	-CH ₂ -CH ₂ -	۴/۷۵	۹۶	۱۹۹-۲۰۱	[۱۷] ۱۹۸-۲۰۰

*بازده‌ها بر مبنای محصولات جدا شده محاسبه شده‌اند.

چنان‌که در جدول ۴ مشخص شده است واکنش به‌سادگی برای آلدهیدهای دارای گروه‌های الکترون‌دهنده و الکترون‌کشنده مختلف، محصول α, α' - بیس (مشتقات بنزلیدین) سیکلوآلکانون متناظر را با بازده خوب تا عالی می‌دهد. به‌نظر می‌رسد که آلدهیدهای دارای گروه الکترون‌دهنده (جدول ۴، ردیف‌های ۵، ۶، ۱۴ و ۱۵) نسبت به آلدهیدهای دارای گروه‌های الکترون‌کشنده (جدول ۴، ردیف‌های ۲، ۳، ۴، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲ و ۱۳) سریع‌تر واکنش می‌دهند. همچنین به‌نظر می‌رسد که آلدهیدهای دارای گروه‌های الکترون‌کشنده در موقعیت پارا (جدول ۴، ردیف‌های ۳، ۹، ۱۲ و ۱۶) نسبت به آلدهیدهای دارای استخلاف الکترون‌کشنده در موقعیت متا (جدول ۴، ردیف ۱۱) و موقعیت ارتو (جدول ۴، ردیف‌های ۲، ۸ و ۱۰) سریع‌تر و با بازده بالاتری واکنش می‌دهند. از طرف دیگر به‌نظر می‌رسد که در مورد کتون‌های مختلف، سیکلوپنتانون سریع‌تر از سیکلو هگزانون (جدول ۴، ردیف‌های ۱۶-۷) واکنش می‌دهد. به‌نظر می‌رسد که اسیدی‌تر بودن پروتون‌های سیکلوپنتانون نسبت به سیکلو هگزانون، دلیل اصلی این تفاوت باشد.

نتیجه‌گیری

می‌توان گفت که مقاله حاضر روش جدید و شرایط با کارایی بالا برای سنتز مشتقات α, α' - بیس (بنزیلیدین) سیکلوآلکانون‌ها با واکنش تراکمی سیکلوهگزانون و سیکلوپنتانون را در حضور SnCl_4 در اتانول به‌عنوان حلال سبز و ارزان گزارش می‌کند که روشی سریع، ایمن، کم هزینه و بدون نیاز به انجام عملیات ویژه‌ای برای این نوع تبدیلات است. همچنین این روش برای آلدهیدهای آروماتیک دارای گروه‌های الکترون‌کشنده و الکترون‌دهنده با بازده مناسبی انجام شد.

تقدیر و تشکر

از گروه شیمی کاربردی دانشکده علوم پایه و دفتر استعدادهای درخشان دانشگاه سمنان برای حمایت‌های مالی سپاس‌گزاری می‌گردد.

منابع

1. W. J. Guilford, J. S. Kenneth, J. L. Dallas, S. Koovakkat, W. Lee, A. Liang, D. R. Light, M. A. McCarrick, M. Whitlow, B. Ye and M. M. Morrissey, "Synthesis, Characterization, and Structure-Activity Relationships of Amidine-Substituted (Bis)benzylidene-Cycloketone Olefin Isomers as Potent and Selective Factor Xa Inhibitors", *J. Med. Chem.* 42 (1999) 5415-5425.
2. J. R. A. Dimmock, M. P. Padmanilayam, G. A. Zello, K. H. Nienaber, T. M. Allen, C.L. Santos, E. Clercq De, J. Balzarini, E. K. Manavathu and J. P. Stables, "Cytotoxic analogues of 2,6-bis(arylidene)cyclohexanones", *Eur. J. Med. Chem.* 38 (2003) 169-177.
3. R. Costi, R. D. Santo, M. Artico, S. Massa, R. Ragno, R. Loddo, M. L. Colla, E. Tramontano, P. L. Colla and A. Pani, 2, "6-Bis (3,4,5-trihydroxybenzylydene) derivatives of cyclohexanone: novel potent HIV-1 integrase inhibitors that prevent HIV-1 multiplication in cell-based assays", *Bioorg. Med. Chem.* 12 (2004) 199-215.
4. M. Artico, R. Di Santo, R. Costi, E. Novellino, G. Greco, S. Massa, E. Tramontano, M. E. Marongiu, A. De Montis and P. La Colla, "Geometrically and Conformationally Restrained Cinnamoyl Compounds as Inhibitors of HIV-1 Integrase: Synthesis", *Biological Evaluation, and Molecular Modeling, J. Med. Chem.* 41 (1998) 3948-3960.

5. Gangadhara and K. Kishore, "Synthesis and characterization of photo-crosslinkable main-chain liquid-crystalline polymers containing bis(benzylidene)cycloalkanone units", *Polymer* 36 (1995) 1903-1910.
6. M. Zheng, L. Wang, J. Shao and Q. Zhong, "Ultrasonicated Condensation of Indene and 2-Nitrofluorene with Aromatic Aldehydes Catalyzed by bis-(pMethoxyphenyl)telluroxide (BMPTO)", *Synth. Commun.* 27 (1997) 1751-1755.
7. N. Iranpoor and F. Kazemi, "RuCl₃ catalyses aldol condensations of aldehydes and ketones", *Tetrahedron* 54 (1998) 9475-9480.
8. T. Nakano, T. Migita, "A Convenient Synthesis of α,α' -Bis (substitutedbenzylidene) cycloalkanones", *Chem. Lett.* 22 (1993) 2157.
9. M. S. Abaee, W. Massa, M. M. Mojtahedi, A. W. Mesbah, (2E, 6E) -2, "6-Bis (4-methylbenzylidene) cyclohex-3-en-1-one", *Acta Cryst. E68* (2012) o355 doi: [10.1107/S1600536811055632]
10. M. M. Mojtahedi, W. Massa, M. S. Abaee and A. W. Mesbah, "(4Z, 6Z)-4,6-Bis(4-methoxybenzylidene)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-one", *Acta Cryst. E68* (2012) o356 doi:10.1107/S1600536812000372]
11. K. Irie and K. Watanabe, "Aldol Condensations with Metal(II) Complex Catalysts", *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 53 (1980) 1366-1371.
12. N. Iranpoor, B. Zeynizadeh and A. Aghapour, "Aldol Condensation of Cycloalkanones with Aromatic Aldehydes Catalysed with TiCl₃(SO₃CF₃)", *J. Chem. Res.* (1999) 554.
13. X. Hu, X. Fan, X. Zhang and J. Wang, "InCl₃·4H₂O/TMSCl-catalysed aldol reaction of aromatic aldehydes with cycloalkanones in ionic liquid medium", *J. Chem. Res.* (2004) 684-686.
14. X. Zheng and Y. Zhang, "SmI₃ Catalyzed Condensation of Aliphatic Cycloketones and Aldehydes in Ionic Liquid", *Synth. Commun.* 33 (2003) 161-165.
15. A. Habibi, E. Sheikhhosseini, M. A. Bigdeli, S. Balalaei, E. Farrokhi, "Solvent Free Synthesis of α,α' -Bis (substituted-benzylidene) cycloalkanones Using Covalently Anchored Sulfonic Acid on Silica Gel (SiO₂-R-SO₃H) as an Efficient and Reusable Heterogenous Catalyst", *Int. J. Org. Chem.* 1 (2011) 143-147.

16. B. A. Hathaway, "An aldol condensation experiment using a number of aldehydes and ketones", *J. Chem. Educ.* 64 (1987) 367.
17. A. Amoozadeh, S. Rahmani and F. Nemati, "Poly(ethylene)glycol/AlCl₃ as a Green and Reusable System in the Synthesis of α,α' -bis(substituted-benzylidene) Cycloalkanones", *S. Afr. J. Chem.* 63 (2010) 72-74.
18. A. Amoozadeh, S. Rahmani, G. Dutkiewicz, M. Salehi, F. Nemati, M. Kubicki, "Novel Synthesis and Crystal Structures of Two α,α' -bis-Substituted Benzylidene Cyclohexanones: 2,6-Bis-2-nitro (benzylidene) cyclohexanon and 2,6-Bis-4-methyl (benzylidene) cyclohexanone", *J. Chem. Crystallogr.* 41 (2011) 1305-1309.
19. N. Singh, J. Pandey, A. Yadav, V. Chaturvedi, S. Bhatnagar, A. N. Gaikwad, S. K. Sinha, A. Kumar, P. K. Shukla, R. P. Tripathi, "A facile synthesis of α,α' -(EE)-bis(benzylidene)-cycloalkanones and their antitubercular evaluations", *Eur. J. Med. Chem.*, 44 (2009) 1705-1709.
20. A. F. M. Motiur Rahman, B. Jeong, D. H. Kim, J. K. Park, E. S. Lee and Y. Jahng, "A facile synthesis of α,α' -bis(substituted-benzylidene)-cycloalkanones and substituted-benzylidene heteroaromatics: utility of NaOAc as a catalyst for aldol-type reaction", *Tetrahedron*, 63 (2007) 2426-2431.
21. G. Mohamadi Ziarani, A. Badiei, A. Abbasi, Z. Farahani, "Cross-aldol Condensation of Cycloalkanones and Aromatic Aldehydes in the Presence of Nanoporous Silica-based Sulfonic Acid (SiO₂-Pr-SO₃H) under Solvent Free Conditions", *Chin. J. Chem.* 27 (2009) 1537-1542.
22. M. A. Bigdeli, G. H. Mahdavinia, S. Jafari, H. Hazarkhani, "Wet 2,4,6-trichloro[1,3,5] triazine (TCT) an efficient catalyst for synthesis of α,α' -bis(substituted-benzylidene) cycloalkanones under solvent-free conditions", *Catal. Commun.* 8 (2007) 2229-2231.