

سنتر مشتقات زانتن بر پایه α, α' -بیس (بنزلیدین) سیکلوآلکانون ها با استفاده از

کاتالیزور تنگستن فسفریک اسید تحت شرایط بدون حلال

الهام تبریزیان و علی عموزاده*

دانشکده شیمی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۳/۰۳/۲۱

تاریخ تصحیح: ۹۳/۰۲/۲۴

تاریخ دریافت: ۹۳/۰۱/۱۶

چکیده:

تنگستن فسفریک اسید ($H_3PW_{12}O_{40}$) به عنوان یک کاتالیزگر اسیدی جهت ساخت آسان مشتقات زانتن از طریق واکنش دیمدون با α, α' -بیس (بنزلیدین) سیکلوآلکانون ها در شرایط بدون حلال به کار گرفته شد. پرهیز از به کارگیری حلال های سمی، زمان کوتاه واکنش، جداسازی آسان و بازده بالای محصولات از مزایای روش حاضر می باشد.

واژگان کلیدی: α, α' -بیس (بنزلیدین) سیکلوآلکانون ها، دیمدون، تنگستن فسفریک اسید، زانتن، بدون حلال

۱ - مقدمه:

زانتن که با نام دی بنزوپیران نیز شناخته می شود، یک اتر حلقوی پلی آروماتیک است که در آن دو حلقه بنزن به یک حلقه تتراهیدروپیران جوش خورده است. زانتن ها دارای خواص و ویژگی های فراوان بیولوژیکی و دارویی می باشند که به عنوان نمونه می توان به اثرات ضد میکروبی، ضد ویروسی، ضد قارچی، ضد التهابی، ضد افسردگی و ضد مالاریایی آن ها اشاره نمود [۱]. این ترکیبات به عنوان رنگ و مواد فلورسانس حساس به pH نیز کاربرد فراوانی دارند [۲،۳]. لازم به ذکر است که از زانتن ها در فناوری لیزر و نورپویادرمانی ۱ نیز به طور گسترده ای استفاده می شود [۴]. به همین دلایل سنتر آنان در طی سال های اخیر مورد توجه شیمیدان های دارویی و آلی قرار گرفته است.

روش معمول در تهیه مشتقات زانتن، تراکم سیکلو هگزان-۱،۳-دی اونها یا β -نفتل با آلدهیدهای آروماتیک و آلیفاتیک در حضور حلال ها و کاتالیست های مختلف است [۵-۸]، اما به تازگی روش نوینی در تهیه مشتقات زانتن ارائه گردید که شامل واکنش تراکمی α, α' -بیس (بنزلیدین) سیکلوآلکانون ها با دیمدون می باشد که علیرغم جدید و منحصر بودن در آن ها از حلال های نامناسب و سمی مانند تولوئن و استونیتریل استفاده شده است [۹،۱۰]. بنابراین ارائه و توسعه روش های کارآمد و دوستدار محیط زیست برای این نوع واکنش ها ضروری می باشد.

*amozadeh@semnan.ac.ir

* نویسنده مسئول: دانشیار شیمی آلی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

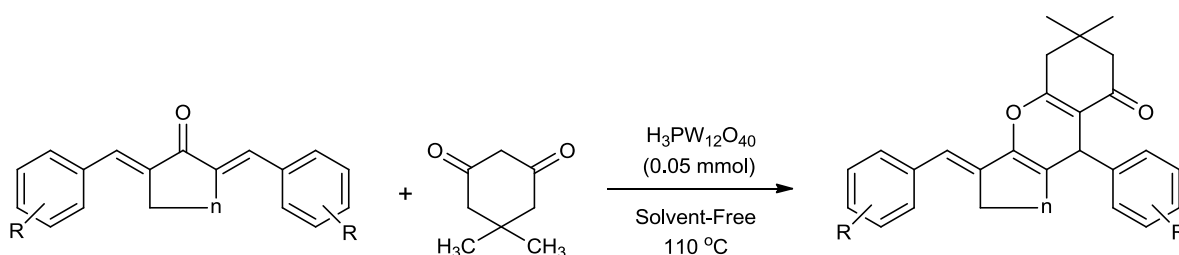
¹Photodynamic therapy

در سال‌های اخیر، استفاده از اسیدهای جامد به‌عنوان کاتالیزورهای هتروژن توجهات زیادی را در حوزه شیمی سنتزی معطوف خود نموده است. از میان کاتالیزورهای هتروژن مختلف، هتروپلی‌اسیدها^۱ (HPAs) با توجه به تهیه آسان، ارزان بودن و همچنین به دلیل داشتن ویژگی‌هایی از قبیل قابلیت بازیافت و استفاده مجدد، غیر خورنده بودن، قدرت اسیدی بالا، پایداری هیدرولیتیکی و گرمایی بالا و غیر سمی بودن در صنایع داروسازی و شیمیایی مورد استفاده قرار می‌گیرند. لازم به ذکر است که بالا بودن قدرت اسیدی این کاتالیست‌ها به دلیل مشارکت همزمان پروتون‌های موجود در سطح و پروتون‌های بالک در فعالیت کاتالیزوری آنان است. شناخته شده‌ترین هتروپلی‌اسیدها، هتروپلی‌اسیدهای کگین^۲ با ساختار $H_{8-n}XM_{12}O_{40}$ هستند که در آن‌ها X اتم مرکزی (P^{5+} , Si^{4+} و غیره)، n حالت اکسایش و M نیز یون فلزی (W^{6+} و Mo^{6+}) می‌باشند [۱۱]. از میان این هتروپلی‌اسیدها، تنگستن فسفریک اسید ($H_3PW_{12}O_{40}$) به طور گسترده‌ای در سال‌های اخیر جهت ساخت هتروسیکل‌های مختلف مورد استفاده قرار گرفته است [۱۲-۱۶].

در این مقاله روشی سبز، ملایم و موثر جهت سنتز مشتقات هیدروزانتن با استفاده از کاتالیست هتروپلی‌اسید تنگستن فسفریک اسید تحت شرایط بدون حلال گزارش شده است. لازم به ذکر است که تا کنون هیچ گزارشی مبنی بر استفاده از شرایط بدون حلال در واکنش بین α,α -بیس (بنزیلیدین) سیکلوآلکانون‌ها و دیمدون مشاهده نشده است.

۲- بحث و نتیجه گیری:

در ابتدا واکنش α,α -بیس (بنزیلیدین) سیکلووهگزانون با دیمدون در حضور کاتالیست تنگستن فسفریک اسید به عنوان واکنش مینا انتخاب گردید. سپس انجام این واکنش با مقادیر مختلف کاتالیست (۰/۰۲ میلی‌مول، ۰/۰۳ میلی‌مول، ۰/۰۴ میلی‌مول، ۰/۰۵ میلی‌مول و ۰/۰۶ میلی‌مول) و در شرایط گوناگون (دماهای ۱۱۰، ۹۰، ۷۰، ۵۰ و ۱۳۰ درجه سانتی‌گراد - حلال‌های تولوئن، استونیتریل، اتانول و پلی‌اتیلن‌گلیکول) مورد بررسی قرار گرفت که بالاترین بازده (۹۰٪) در شرایط بدون حلال و در دمای ۱۱۰ درجه سانتی‌گراد با مقدار ۰/۰۵ میلی‌مول کاتالیست بدست آمد (شکل ۱).



شکل ۱. سنتز هیدروزانتن با استفاده از کاتالیزور تنگستن فسفریک اسید

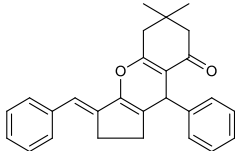
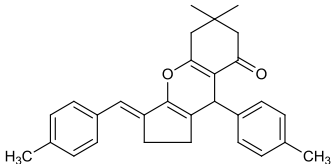
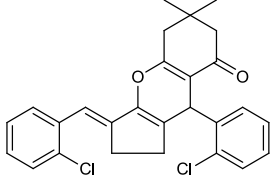
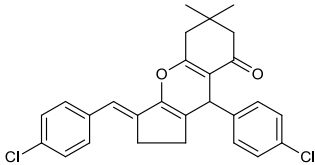
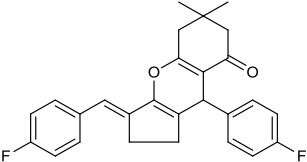
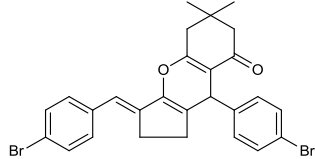
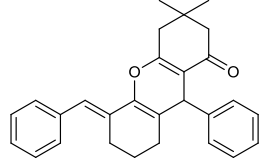
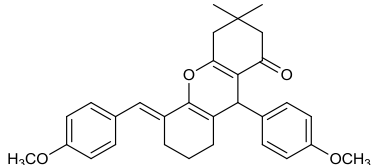
^۱ Heteropolyacids

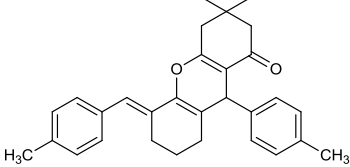
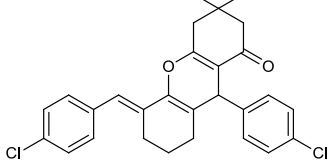
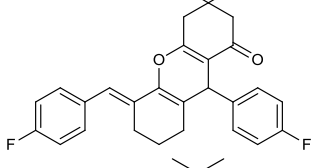
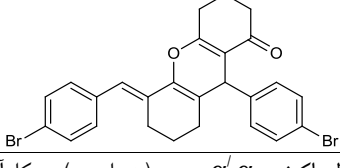
^۲ Keggin

پس از بهینه‌سازی شرایط واکنش، واکنش مشتقات مختلف بنزیلیدین با دیمدون در شرایط بهینه مورد بررسی قرار گرفت

که نتایج در جدول ۱ قابل مشاهده می باشد.

جدول ۱. نتایج به دست آمده از واکنش بین α,α -بیس (بنزیلیدین) سیکلوآلکانون‌ها و دیمدون جهت تهیه مشتقات هیدروزانتن در شرایط بدون حلال^۱

ردیف	محصول	زمان (دقیقه:ساعت)	بازده ^۲ (%)	نقطه ذوب (°C) به دست آمده	نقطه ذوب (°C) گزارش شده
۱		۳:۴۰	۹۲	۲۰۶-۲۰۸	[۱۰] ۲۰۴-۲۰۶
۲		۳:۵۰	۷۲	۲۲۹-۲۳۱	[۱۰] ۲۳۰-۲۳۲
۳		۳:۵۵	۹۰	۲۳۹-۲۴۲	[۹] ۲۳۵-۲۳۷
۴		۴:۰۰	۹۰	۲۳۳-۲۳۶	[۱۰] ۲۳۳-۲۳۴
۵		۴:۱۰	۸۳	۱۹۶-۱۹۹	[۹] ۱۹۸-۱۹۹
۶		۴:۰۰	۹۰	۲۴۹-۲۵۲	[۹] ۲۵۰-۲۵۲
۷		۳:۴۵	۹۰	۱۶۵-۱۶۸	[۱۰] ۱۶۶-۱۶۸
۸		۳:۳۵	۸۰	۱۵۷-۱۶۰	[۱۰] ۱۵۸-۱۶۰

[۱۰]	۱۵۶-۱۵۹	۱۶۶-۱۶۹	۸۵	۳:۴۵		۹
[۹]	۱۴۹-۱۵۲	۱۵۷-۱۶۰	۹۲	۳:۲۵		۱۰
[۹]	۱۶۵-۱۶۷	۱۵۰-۱۵۳	۹۰	۳:۳۵		۱۱
[۹]	۲۰۴-۲۰۶	۱۶۵-۱۶۸	۹۵	۳:۴۰		۱۲

آ- شرایط واکنش: α, α -بیس (بنزلیدین) سیکلوآلکانون‌ها (۱ میلی‌مول)، دیمدون (۱ میلی‌مول)، تنگستن فسفریک اسید (۰/۰۵ میلی‌مول)، بدون حلال، دما 110°C
 ب- بازده جداسازی شده

با توجه به نتایج جدول ۱، این روش برای تمامی بنزلیدین‌های با گروه الکترون‌دهنده و الکترون‌کشنده با بازده خوب تا عالی قابل انجام می‌باشد. لازم به ذکر است که بنزلیدین‌های با گروه الکترون‌کشنده، راندمان بهتری نسبت به گروه‌های الکترون‌دهنده دارند که این موضوع در هر دو حالت بنزلیدین‌های با حلقه پنج عضوی (جدول ۱ ردیف ۴ در مقابل ردیف ۲) و بنزلیدین‌های با حلقه شش عضوی (جدول ۱ ردیف ۱۰ در مقابل ردیف ۹) قابل مشاهده می‌باشد. زیرا در این واکنش، مرحله حمله فرم انولی دیمدون به موقعیت β در بنزلیدین، مرحله سخت و تعیین کننده سرعت محسوب می‌شود که وجود گروه‌های الکترون کشنده سبب مثبت شدن موقعیت β در بنزلیدین و افزایش امکان حمله نوکلئوفیل می‌گردد.

در جدول ۲ کارایی روش حاضر جهت ساخت مشتقات هیدروزانتن با دیگر مقالات منتشر شده مقایسه گردیده است.

جدول ۲. مقایسه روش حاضر با سایر روش‌های گزارش شده جهت ساخت ۵-بنزلیدین-۳،۳-دی‌متیل-۹-فنیل-۹-اکتاهیدرو-۱-زانتن-۱-ا-ون

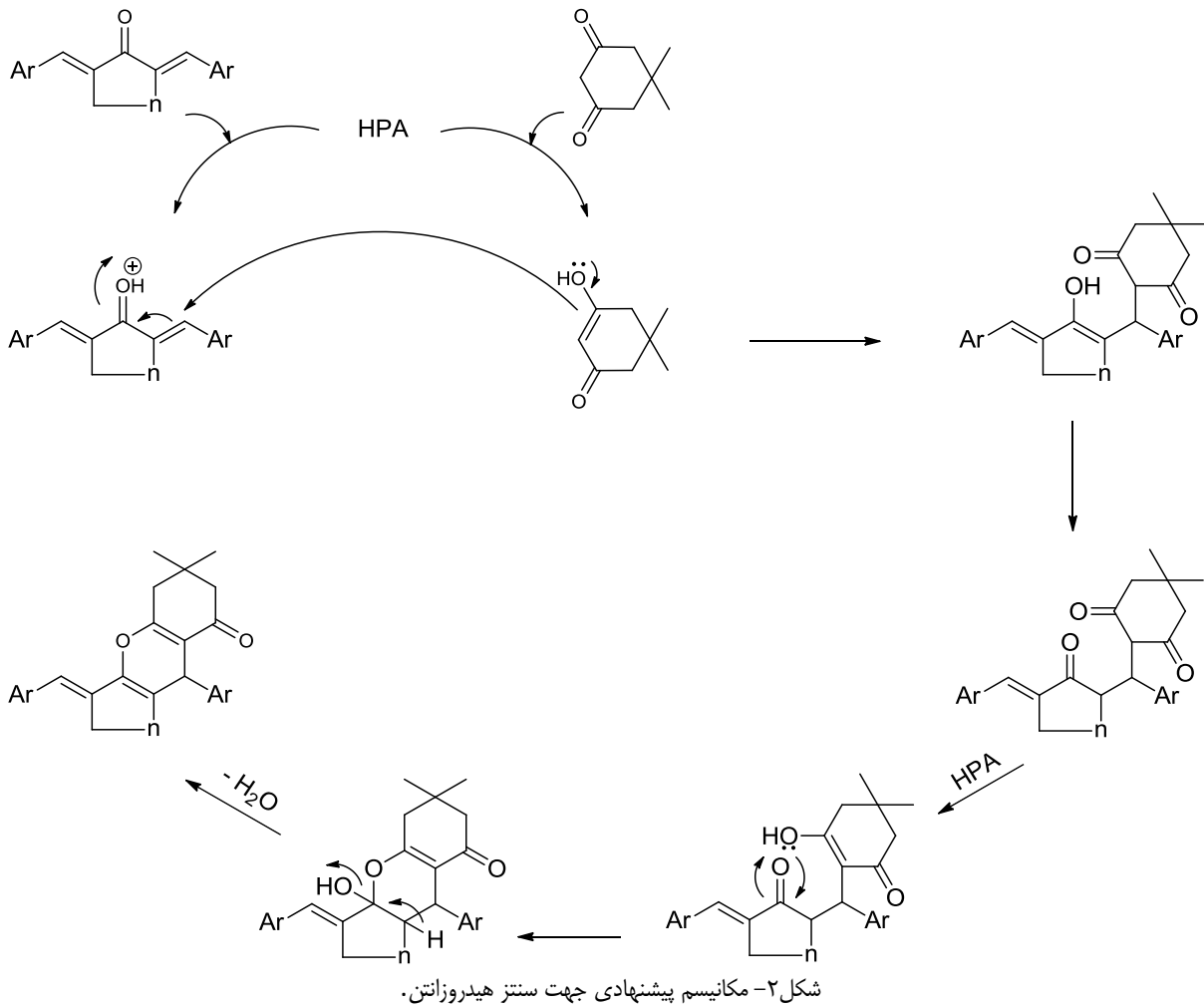
ردیف	کاتالیزور	مقدار کاتالیزور	شرایط	زمان (ساعت)	بازده ^۳ (%)	مرجع
۱	<i>p</i> -TSA	۰/۳ میلی‌مول	رفلاکس/ تولوئن	۶	۸۰	[۹]
۲	Amberlyst-15	۱۰۰ میلی‌گرم	رفلاکس/ استونیتریل	۱۲	۵۲	[۱۰]
۳	$\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$	۰/۰۵ میلی‌مول	۱۱۰°C / بدون حلال	۳:۴۵	۹۰	تحقیق حاضر ^۱

آ- شرایط واکنش: α, α -بیس (بنزیلیدین) سیکلوهگزانون (۱ میلی مول)، دیمدون (۱ میلی مول)، تنگستن فسفریک اسید (۰/۰۵ میلی مول)، بدون حلال، دما 110°C
 ب- بازده جداسازی شده

همانطور که از داده‌های جدول ۲ برمی‌آید، کاتالیزور تنگستن فسفریک اسید زمان و راندمان بهتری را جهت انجام این واکنش فراهم می‌نماید (جدول ۲ ردیف ۳)، در حالیکه کاتالیزورهای پاراتولون سولفوریک اسید (*p*-TSA) و Amberlyst-15 با وجود تولید محصول دارای زمان طولانی و بازده پایین هستند (جدول ۲ ردیف‌های ۱ و ۲).

مکانیسم پیشنهادی این واکنش در شکل ۲ نشان داده شده است. ابتدا گروه کربونیل در هر دو واکنشگر در حضور کاتالیست هتروپولی‌اسید فعال می‌شود. مرحله بعدی این واکنش شامل افزایش مایکل ترکیب دیمدون به بنزیلیدین می‌باشد. پس از آن حلقه‌زایی 6-exo-Trigonal که مطابق با قوانین حلقه‌زایی بالدوین^۱ است، رخ داده و با حذف آب محصول مورد نظر ایجاد می‌شود. لازم به ذکر است که یکی از پیوندهای دوگانه در دیمدون در هیچ واکنشی شرکت نمی‌کند، بنابراین این پیوند دوگانه اگزوسیکلیک دارای پیکربندی E خواهد بود [۱۰].

¹Baldwin Rules



۳- روش تجربی:

۳-۱- مواد شیمیایی و دستگاه‌ها:

تمامی مواد شیمیایی و حلال‌های مورد استفاده در این تحقیق از شرکت مرک و آلدریچ خریداری شده و بدون خالص-سازی مجدد مورد استفاده قرار گرفته‌اند که مواد شیمیایی شامل مشتقات آلدهید، سیکلوهگزانون، سیکلوهپتانون، آلومینیوم کلراید، دیمدون، تنگستن فسفریک اسید و حلال‌ها شامل نرمال‌هگزان، اتیل‌استات، استون، اتانول، پلی‌اتیلن‌گلیکول، استونیتریل و تولوئن می‌باشند.

به منظور بررسی پیشرفت واکنش از روش کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با صفحه آلومینیومی و سیلیکاژل 60 F254 و لامپ فرابنفش استفاده شده است. دمای ذوب محصولات سنتز شده با دستگاه نقطه‌ی ذوب THERMO SCIENTEFIC 9100 اندازه‌گیری شده است. طیف IR توسط دستگاه طیف‌سنج مادون قرمز Shimadzu مدل FT-IR-8400s و با استفاده از قرص KBr گزارش شده است.

α, α' -بیس (بنزیلیدین) سیکلوآلکانون‌ها از طریق واکنش تراکم آلدولی سیکلوآلکانون‌ها با مشتقات آلدید، بر اساس روشی که قبلاً گزارش شده سنتز گردید [۱۷].

۳-۲- روش عمومی سنتز مشتقات هیدروزانتن:

جهت تهیه زانتن مورد نظر، α, α' -بیس (بنزیلیدین) سیکلوآلکانون (۱ میلی‌مول)، دیمدون (۱ میلی‌مول) و کاتالیزور تنگستن فسفریک اسید (۰/۰۵ میلی‌مول) در یک لوله آزمایش ریخته شده و در شرایط بدون حلال در دمای 110°C هم زده شد. انجام واکنش توسط TLC بررسی گردید. پس از کامل شدن واکنش، مخلوط واکنش تا دمای اتاق سرد شده و ۵ میلی‌لیتر آب به آن اضافه گشت. این عمل سبب انحلال کاتالیست و جداسازی آن از مخلوط واکنش می‌گردد. سپس جامد ایجاد شده صاف گشته و جهت خالص سازی بیشتر توسط اتانول داغ متبلور گردید.

۳-۳- بازیابی کاتالیزور تنگستن فسفریک اسید:

قابلیت بازیابی مجدد کاتالیزور تنگستن فسفریک اسید ($\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$)، یکی از نقاط مثبت این تحقیق می‌باشد. بدین منظور پس از اتمام واکنش، مخلوط واکنش با آب شسته شده و به مدت ۱ ساعت در دمای 130°C قرار داده شد تا کاملاً خشک گردد [۱۱]. کاتالیزور بازیابی شده چندین بار دیگر در انجام این واکنش مورد استفاده قرار گرفت بدون آن‌که تغییر چندانی در فعالیت آن مشاهده گردد.

خلاصه:

کاتالیزور تنگستن فسفریک اسید واکنش بین α, α' -بیس (بنزیلیدین) سیکلوآلکانون‌ها و دیمدون را جهت ساخت مشتقات زانتن تسهیل می‌نماید. شرایط انجام واکنش ساده بوده و با بازده خوب تا عالی انجام می‌گیرد.

۴- تقدیر و تشکر:

نویسندگان مقاله از حمایت‌های مالی معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه سمنان صمیمانه تشکر می‌نمایند.

مراجع:

- [1] J. R. Goodell, F. Puig-Basagoiti, B. M. Forshey, P. Y. Shi and D. M. Ferguson, *J. Med. Chem.* **49** (2006) 2127.
- [2] J. Griffiths and W. J. Lee, *Dyes Pigm.* **57** (2003) 107.
- [3] C. G. Knight and T. Stephens, *Biochem. J.*, **258** (1989) 683.
- [4] P. S. Kumar, B. S. Kumar, P. N. Reddy, N. Sreenivasulu and T. Reddy, *Arkivok*, **xii** (2006) 46.
- [5] H. Naeimi and Z. S. Nazifi, *Appl. Catal. A-Gen.* **477** (2014) 132.
- [6] H. A. Oskooie, M. M. Heravi, N. Karimi and G. Kohansal, *Synth. Commun.* **41** (2011) 2763.
- [7] D. Prasad, A. Preetam and M. Nath, *C. R. Chim.* **15** (2012) 675.
- [8] F. Shirini, M. Abedini and R. Pourhasan, *Dyes Pigm.* **99** (2013) 250.
- [9] Z. Karimi-Jaberi and B. Pooladian, *Synth. Commun.* **43** (2012) 1188.
- [10] S. Samanta, A. Gupta, R. Mondal and A. Mallik, *J. Chem. Sci.* **125** (2013) 737.
- [11] M. Dabiri and S. Bashiribod, *Molecules*, **14** (2009) 1126.
- [12] M. Tajbakhsh, R. Hosseinzadeh, P. Rezaee and M. Tajbakhsh, *Chin. J. Catal.* **35** (2014) 58.

-
- [13] A. Akbari, M. Hakimi, H. Hassani, H. Vahedi and A. Ghambari Khosh, *Int. J. Chem. Tech. Res.* **4** (2012) 729.
- [14] R. Fazaeli, H. Aliyan, M. Bordbar and E. Mohammadi, *Open Catal. J.* **3** (2010) 79.
- [15] F. Hakimi and B. Mirjalali, *Curr. Chem. Lett.* **2** (2013) 105.
- [16] R. Fazaeli, H. Aliyan, S. Mallakpour, Z. Rafiee and M. Bordbar, *Chin. J. Catal.* **32** (2011) 582.
- [17] A. Amoozadeh, S. Rahmani and F. Nemati, *S. Afr. J. Chem.* **63** (2010) 72.