

پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰ به عنوان محیط موثر واکنش برای تهیه مشتقات ۵،۱-دی

هیدروپیرانو[۲،۳-سی] کرومن

مهدی عباس زاده*، علی اسدی پور

مرکز تحقیقات فرماسیوتیکس، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

تاریخ دریافت: ۹۶/۰۲/۲۶

تاریخ تصحیح: ۹۶/۰۸/۱۰

تاریخ پذیرش: ۹۶/۰۹/۱۱

چکیده

در این پژوهش، روشی ساده و موثر برای سنتز مشتقات چند استخلافی ۵،۱-دی هیدروپیرانو[۲،۳-سی] کرومن با استفاده از واکنش سه جزئی آلدئید های آروماتیک، مالونونیتریل و ۳-هیدروکسی کومارین در دمای محیط و در حضور پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰ به عنوان حلال و کاتالیزور واکنش معرفی شده است. روش کار آسان، زمان کوتاه واکنش، بهره وری اتمی بالا، بازده بالا، سازگاری با محیط زیست و سهولت جدا کردن محصولات از پلی اتیلن گلیکول از مهمترین مزایای این روش می باشند. افزون بر آن، محصولات تهیه شده از طریق صاف نمودن ساده و بدون نیاز به ستون و تکنیک های کروماتوگرافی با خلوص بالا بدست آمدند.

کلمات کلیدی: پلی اتیلن گلیکول، ۵،۱-دی هیدروپیرانو[۲،۳-سی] کرومن، واکنش سه جزئی، شرایط بدون کاتالیزور.

۱- مقدمه

امروزه واکنش های چند جزئی در شیمی؛ به عنوان روشی مفید با بازده بالا جهت سنتز محصولات مورد نظر، همراه با حداقل مراحل ممکن واکنش و با استفاده از مواد اولیه در دسترس و سازگار با محیط زیست گزارش می شوند. این واکنش ها به عنوان یکی از روش های موفق و در حال گسترش در زمینه تولید و سنتز مولکول های پیچیده و همچنین افزایش تنوع ساختار محصول، با استفاده از یک روش کار ساده شناخته شده اند [۱].

به طور کلی واکنش چند جزئی، واکنشی است که در آن سه ماده اولیه یا بیشتر در یک ظرف واکنش با یکدیگر ترکیب شده و بدون جداسازی و خالص سازی حد واسط، محصول نهایی که در آن تقریباً تمام اتم های اصلی مواد اولیه یافت می شوند، تشکیل می گردد. از مزایای واکنش های چند جزئی می توان به روش کار ساده، کاهش زمان واکنش، بازده بالا، در دسترس بودن مواد اولیه، کاهش هزینه های آزمایشگاهی، گزینش پذیری بالا، تنوع و وسعت عمل و سازگار بودن این واکنش ها با محیط زیست اشاره نمود [۱ و ۲].

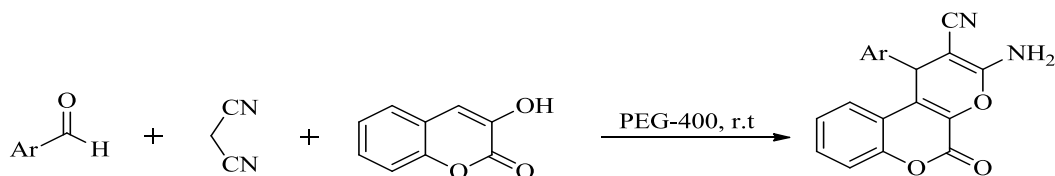
* نویسنده مسئول: دانشیار شیمی آلی، مرکز تحقیقات فرماسیوتیکس، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران abaszadeh@kmu.ac.ir

در طول چند دهه اخیر، واکنش های چند جزئی به دلیل اینکه باعث تغییر و تحول اساسی در سنتز بیشتر محصولات طبیعی شده اند، جهت تهیه ترکیبات دارویی جدید در حال توسعه و همچنین داروهایی با تنوع ساختاری گوناگون به کار گرفته شده اند [۳-۶]. هر چند که واکنش های چند جزئی در مورد واکنش های سه و یا چهار جزئی بیشتر مورد تحقیق و بررسی واقع شده اند؛ اما امروزه واکنش هایی با مرتبه بالاتر که در آن پنج و یا تعداد اجزای بیشتری که در ظرف واکنش به عنوان ماده اولیه با هم ترکیب می شوند، به طور قابل ملاحظه ای بررسی و انجام شده اند [۷].

واکنش های چند جزئی به عنوان یک تکنیک کاربردی در تهیه و سنتز تعداد زیادی از ترکیبات هتروسیکل مهمی چون مشتقات پیرانو [۲-۳، ۲-۳] کرومن نیز مورد استفاده قرار گرفته اند. ۵،۱-دی هیدروپیرانو [۲-۳، ۲-۳] کرومن ها و مشتقات آنها به علت دارا بودن دامنه وسیعی از خواص بیولوژیکی همچون اثرات ضد قند و ضد چربی خون [۸]، ضد سمیت سلولی [۹]، ضد التهاب [۱۰]، ضد قارچ [۱۱]، ضد سرطان [۱۲] و ضد مالاریا [۱۳] مورد توجه واقع شده اند. از طرفی این ترکیبات در لوازم آرایشی و تولید رنگ دانه ها [۱۴ و ۱۵] استفاده فراوانی دارند.

در سال های اخیر پلی اتیلن گلیکول (PEG) به عنوان یک کاتالیزور انتقال فاز توسط محققان مورد توجه و کاربرد قرار گرفته و در بسیاری از واکنش های سنتزی مفید تحت شرایط ملایم استفاده شده است [۱۶]. به علاوه پلی اتیلن گلیکول (PEG) به دلیل ارزان بودن، سهولت کاربرد، پایداری گرمایی، غیر سمی بودن و قابلیت بازیافت شدن در واکنش های آلی همچون سنتز پیرول های چند استخلافی [۱۷ و ۱۸]، فسفونات ها [۱۹]، پلی هیدروکینون ها [۲۰] و ۲-۲-۲-۲-۲-۲-پیریدین/کینولین-۲-۲-یل-۱-فنیل اتیل) مالونونیتریل ها [۲۱] باعث کاربرد گسترده آن در واکنش های سنتزی شده است.

در این کار پژوهشی، از پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰ به عنوان محیط موثر واکنش جهت سنتز مشتقات ۵،۱-دی هیدروپیرانو [۲-۳، ۲-۳] کرومن با استفاده از واکنش سه جزئی آلدهید های آروماتیک، مالونونیتریل و ۳-هیدروکسی کومارین تحت شرایط بدون حلال و کاتالیزور و در دمای محیط گزارش شده است (طرح ۱).

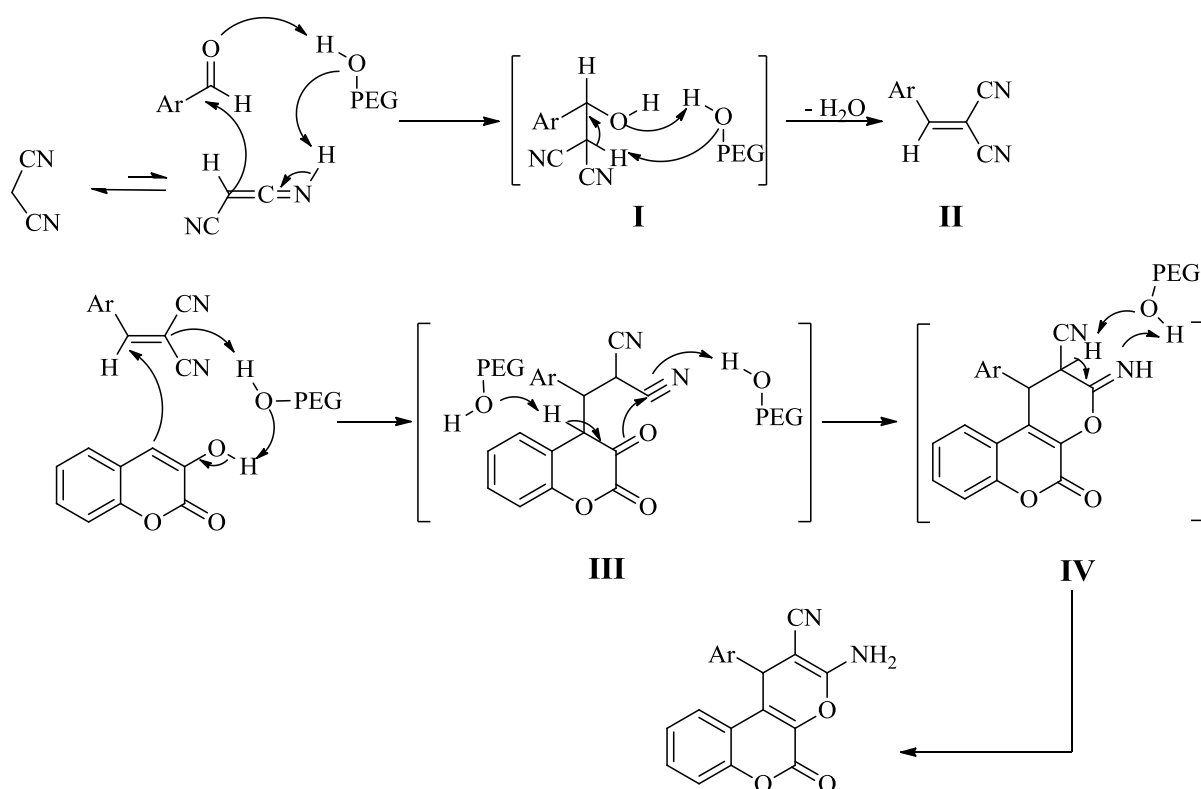


- | | |
|---|---|
| Ar= 1: C ₆ H ₅ | ; 2: 2-Cl-C ₆ H ₄ |
| 3: 4-O ₂ N-C ₆ H ₄ | ; 4: 4-Cl-C ₆ H ₄ |
| 5: 2-H ₃ C-C ₆ H ₄ | ; 6: 3-O ₂ N-C ₆ H ₄ |
| 7: 4-F-C ₆ H ₄ | ; 8: 2-Br-C ₆ H ₄ |
| 9: 4-H ₃ C-C ₆ H ₄ | ; 10: 4-H ₃ CO-C ₆ H ₄ |
| 11: 4-Br-C ₆ H ₄ | ; 12: 2-H ₃ CO-C ₆ H ₄ |

طرح ۱- سنتز مشتقات ۵،۱-دی هیدروپیرانو [۲-۳، ۲-۳] کرومن

۲- بحث و نتیجه گیری

در ادامه کارهای تحقیقاتی روی واکنش های چند جزئی سازگار با محیط زیست [۲۲-۲۵]، تهیه و سنتز مشتقات ۵،۱-دی هیدروپیرانو [۲-۳،۲] کرومن در حضور پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰ مورد بررسی قرار گرفت [۲۶-۳۰]. در این کار پژوهشی، از پلی اتیلن گلیکول به عنوان حلال و همچنین کاتالیزور واکنش استفاده شد. در یک مکانیسم پیشنهادی (طرح ۲)، پلی اتیلن گلیکول با فراهم آوردن شرایط مناسب، سبب قطبی شدن گروه کربونیل در آلدهید و در مرحله بعد واکنش، قطبی نمودن گروه نیتریل در مالونونیتریل می شود؛ به طوری که در ادامه واکنش ساده تر شدن حمله هسته دوستی به گروه های قطبی شده را در پی خواهد داشت. در حضور پلی اتیلن گلیکول واکنش تراکمی نووناگل بین آلدهید آروماتیک و مالونونیتریل جهت تهیه ۲-آریلیدن مالونونیتریل (II) از طریق حد واسط (I) شروع می شود. سپس ترکیب ۳-هیدروکسی کومارین با افزایش مایکل به ترکیب غیر اشباع ۲-آریلیدن مالونونیتریل (II) منجر به تشکیل حد واسط های (III, IV) شده و در پایان مشتقات ۵،۱-دی هیدروپیرانو [۲-۳،۲] کرومن با بازده بالا و در زمان کوتاه تهیه می شوند [۳۱].



طرح ۲- مکانیسم پیشنهادی واکنش

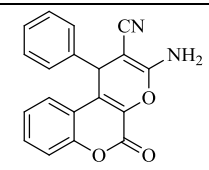
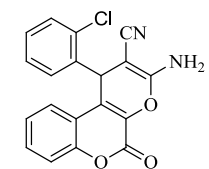
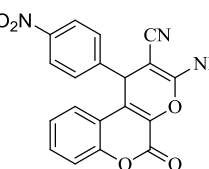
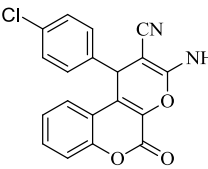
به منظور تعیین فواید این روش، نتیجه به دست آمده از تهیه ترکیب ۳-آمینو-۵-اکسو-۱-فنیل-۱،۵-دی هیدروپیرانو[۲،۳-*c*] کرومن-۲-کربونیتریل (محصول ۱) به توسط این روش با روش هایی که قبلا انجام و گزارش شده است، مقایسه گردید که نتایج آن در جدول (۱) آورده شده است.

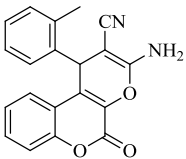
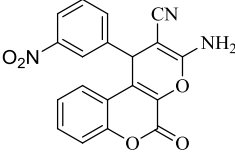
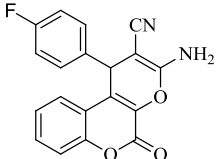
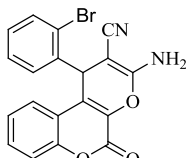
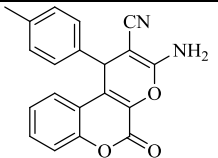
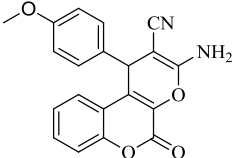
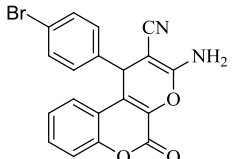
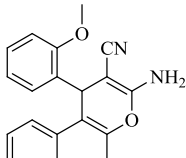
جدول ۱- مقایسه نتایج پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰ در این پژوهش با دیگر روش های گزارش شده

داده	کاتالیزور	شرایط واکنش	زمان واکنش (دقیقه)	بازده واکنش [مرجع]
۱	Nano ZnO	آب- ۷۰ درجه سانتیگراد	۱۸۰	۸۷٪ [۲۵]
۲	PEG-6000-OSO ₃ H	آب- ۷۰ درجه سانتیگراد	۱۲۰	۹۰٪ [۲۶]
۳	-	پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰- دمای محیط	۷	۹۱٪ [این پژوهش]

از مقایسه این نتایج مشخص شد که روش مورد استفاده در این کار پژوهشی از لحاظ زمان انجام واکنش و بازده محصولات بدست آمده، نسبت به روش های قبلی برتری دارد که نتایج حاصل در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۲- نتایج بدست آمده از واکنش آلدئیدهای آروماتیک، مالونونیتریل و ۳-هیدروکسی کومارین در حضور پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰ در دمای محیط

شماره محصول	محصول	زمان (دقیقه)	بازده (%)	نقطه ذوب (°C) [مرجع]
۱		۷	۹۱	۲۴۶-۲۴۷ [۲۶]
۲		۵	۹۲	۳۰۷-۳۰۸
۳		۵	۹۴	۲۵۵-۲۵۶ [۲۷]
۴		۵	۹۴	۲۱۷ [۲۷]

۲۹۷-۲۹۸	۸۹	۱۰		۵
۲۳۴-۲۳۶ [۲۶]	۹۱	۵		۶
۲۰۱-۲۰۲ [۲۶]	۹۳	۵		۷
۲۹۴-۲۹۵	۹۱	۷		۸
۲۲۹-۲۳۰ [۲۶]	۹۰	۱۰		۹
۲۳۲-۲۳۴ [۲۶]	۹۰	۱۰		۱۰
۲۰۷-۲۰۹ [۲۶]	۹۲	۷		۱۱
۲۸۸-۲۸۹	۸۸	۱۰		۱۲

خلاصه

در این پژوهش، استفاده از پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰ به عنوان محیط موثر واکنش و بدون حضور کاتالیزور و یا حلال کمکی آلی دیگر، برای سنتز مشتقات ۵،۱-دی هیدروپیرانو[۲،۳-*c*] کرومن از طریق واکنش سه جزئی آلدئید های آروماتیک، مالونونیتریل و ۳-هیدروکسی کومارین در دمای محیط ارائه شده است. بازده بالای محصولات، ساده بودن واکنش و زمان کوتاه واکنش از فواید این روش می باشند.

۳- روش تجربی

۳-۱- مواد شیمیایی و دستگاه ها

تمامی حلال ها و مواد شیمیایی به صورت تجاری خریداری شده و بدون نیاز به خالص سازی بیشتر مورد استفاده قرار گرفتند. نقاط ذوب توسط دستگاه Electro thermal-9100 اندازه گیری شدند. طیف های IR با استفاده از دستگاه Brucker FT-IR Tensor 27 به دست آمدند. طیف های ^1H و ^{13}C NMR با استفاده از دستگاه Brucker Avance III 300 MHz در حضور تترا متیل سیلان (TMS) به عنوان استاندارد داخلی و در حلال دوتریم دار دی متیل سولفوکسید (DMSO- d_6) ثبت شده اند.

۳-۲- روش عمومی تهیه مشتقات ۵،۱-دی هیدروپیرانو[۲،۳-*c*] کرومن

در یک بالن ۵۰ میلی لیتری مجهز به همزن مغناطیسی مقدار دو میلی مول از آلدهید آروماتیک، دو میلی مول مالونونیتریل، دو میلی مول ۳-هیدروکسی کومارین و ده میلی لیتر پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰ افزوده شد. مخلوط واکنش در دمای محیط و در مدت زمان های مناسب که در جدول (۲) آورده شده است، به هم زده شد. پیشرفت واکنش با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با حلال هگزان/ اتیل استات با نسبت ۱ به ۳ بررسی شد. بعد از کامل شدن واکنش برای حذف پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰ به محتویات بالن آب مقطر افزوده و سپس با سه حجم ۱۰ میلی لیتری اتیل استات استخراج انجام شد. فاز آلی بر روی سولفات سدیم خشک شده و بعد از تبخیر اتیل استات به توسط دستگاه روتاری محصولاتی با درصد خلوص بالا بدست می آیند که نیازی به تبلور مجدد ندارند.

۳-۳- داده های طیفی مشتقات ۵،۱-دی هیدروپیرانو[۲،۳-*c*] کرومن

3-Amino-1-(2-chlorophenyl)-5-oxo-1,5-dihydro-pyrano[2,3-c]chromene-2-carbonitrile (2):

White powder; IR (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3455, 3319 (NH_2), 2192 (CN), 1750 (C=O), 1660, 1629, 1583 (C=C). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.62-7.22 (m, 10H, CH-Ar, NH_2), 5.46 (s, 1H, CH). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 159.51 (C=O), 154.33 (C3), 150.52, 140.37, 135.28, 131.86, 131.14,

130.82, 130.27, 129.87, 126.96, 125.58, 125.40, 124.45, 119.44, 117.35, 117.08 (CN), 55.82 (C2), 35.47 (C1).

3-Amino-5-oxo-1-(o-tolyl)-1,5-dihydro-pyrano[2,3-c]chromene-2-carbonitrile (5):

Pale yellow powder; IR (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3435, 3303 (NH₂), 2202 (CN), 1726 (C=O), 1665, 1633, 1595 (C=C); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.50-7.09 (m, 10H, CH-Ar, NH₂), 5.29 (s, 1H, CH), 2.64 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 159.21 (C=O), 154.41 (C3), 150.57, 141.76, 135.10, 134.80, 131.36, 130.68, 128.71, 127.72, 127.65, 127.09, 125.32, 125.05, 120.15, 117.43, 116.92 (CN), 56.59 (C2), 34.56 (C1), 19.62 (CH₃).

3-Amino-1-(2-bromophenyl)-5-oxo-1,5-dihydro-pyrano[2,3-c]chromene-2-carbonitrile (8):

Pale yellow powder; IR (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3445, 3321 (NH₂), 2191 (CN), 1749 (C=O), 1662, 1629, 1588 (C=C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.68 (d, 1H, CH-Ar, $J = 8\text{Hz}$), 7.52-7.17 (m, 9H, CH-Ar, NH₂), 5.44 (s, 1H, CH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 159.40 (C=O), 154.38 (C3), 150.54, 142.16, 135.29, 133.49, 131.19, 130.82, 130.11, 129.60, 125.74, 125.39, 124.58, 122.54, 119.30, 117.43, 117.13 (CN), 55.98 (C2), 37.79 (C1).

3-Amino-1-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-1,5-dihydro-pyrano[2,3-c]chromene-2-carbonitrile (12):

White powder; IR (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3436, 3276 (NH₂), 2199 (CN), 1737 (C=O), 1659, 1629, 1603 (C=C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.51-7.16 (m, 8H, CH-Ar, NH₂), 7.06 (d, 1H, CH-Ar, $J = 8\text{Hz}$), 6.90 (t, 1H, CH-Ar, $J = 8\text{Hz}$), 5.30 (s, 1H, CH), 3.87 (s, 3H, OCH₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 159.95 (C=O), 156.60 (C-OCH₃), 154.49 (C3), 150.52, 134.82, 131.06, 130.67, 129.74, 129.42, 127.01, 125.31, 124.79, 121.71, 120.04, 117.67, 116.91 (CN), 112.38, 56.43 (C2), 56.22 (OCH₃), 32.54 (C1).

۴- تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از حمایت های مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس دانشگاه علوم پزشکی کرمان صمیمانه تشکر می نمایند.

۵- مراجع

- [1] J. Zhu, Multicomponent Reactions. Germany, Wiley-VCH: Weinheim (2005).
- [2] L.F. Tietze, *Chem. Rev.* **96** (1996) 115.
- [3] L.F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **105** (1993) 137.
- [4] D.A. Horton, G.T. Bourne and M.L. Smythe, *Chem. Rev.* **103** (2003) 893.
- [5] S. Damavandi, R. Sandaroos, *Heterocycl. Commun.* **17** (2011) 187.

- [6] R. Sharma, G. Veera, D. Bandaru, R.K. Someswara, R.M. Veeraghava, K.A. Kumar and B. Cherukuvada, *Heterocycl. Commun.* **21** (2015) 187.
- [7] A. Rezvanian, M.M. Heravi, Z. Shaabani and M. Tajbakhsh, *Tetrahedron*. **73** (2017) 2009.
- [8] A. Kumar, R.A. Maurya, S.A. Sharma, P. Ahmad, A.B. Singh, G. Bhatia, and A.K. Srivastava, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **19** (2009) 6447.
- [9] T. Raj, R.K. Bhatia, A. Kapur, M. Sharma, A.K. Saxena and M.P.S. Ishar, *Eur. J. Med. Chem.* **45** (2010) 790.
- [10] T. Symeonidis, K.C. Fylaktakidou, D.J. Hadjipavlou-Litina and K.E. Litinas, *Eur. J. Med. Chem.* **44** (2009) 5012.
- [11] T. Raj, R.K. Bhatia, M. Sharma, V. Gupta, D. Sharma, M.P.S. Ishara, *Eur. J. Med. Chem.* **44** (2009) 3209.
- [12] M. Ough, A. Lewis, E.A. Bey, J. Gao, J.M. Ritchie, W. Bornmann, D.A. Boothman, L.W. Oberley, and J. Cullen, *Cancer Biol. Ther.* **4** (2005) 95.
- [13] V.F. De Andrade-Neto, M.O.F. Goulart, J.F. Da Silva Filho, M.J. Da Silva, M.D.F.R. Pinto, A.V. Pinto, M.J. Zalis, L.H. Carvalho, and A.U. Krettli, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14** (2004) 1145.
- [14] G.P. Ellis, In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds Chromenes, Chromanes and Chromones*, New York, J. Wiley and Sons (1977).
- [15] E.A. Hafez, M.H. Elnagdi, A.G.A. Elagemey and F.M.A.A. El-Taweel, *Heterocycles* **26** (1987) 903.
- [16] T.J. Dickerson, N.N. Reed and K.D. Janda, *Chem. Rev.* **102** (2002) 3325.
- [17] B. Das, V.S. Reddy and M. Krishnaiah, *Tetrahedron Lett.* **47** (2006) 8471.
- [18] L. Nagarapu, R. Mallepalli, L. Yeramanchi and R. Bantu, *Tetrahedron Lett.* **52** (2011) 3401.
- [19] B. Das, P. Balasubramanyam, G.C. Reddy and N. Salvanna, *Helv. Chim. Acta* **94** (2011) 1347.
- [20] H. Paidepala, S. Nagendra, V. Saddanappu, A. Addlagatta and B. Das, *Med. Chem. Res.* **23** (2014) 1031.
- [21] R. Mallepalli, D.K.R. Vennam and R.S. Perali, *Tetrahedron Lett.* **57** (2016) 4541.
- [22] S.Y. Ebrahimipour, M. Abaszadeh, J. Castro and M. Seifi, *Polyhedron*, **79** (2014) 138.
- [23] M. Abaszadeh and M. Seifi, *Res. Chem. Intermed.* **41** (2015) 7715.
- [24] M. Abaszadeh, M. Seifi and S.Y. Ebrahimipour, *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **30** (2016) 253.
- [25] S. M. Vahdat, M. Khavarpour and F. Mohanazadeh, *Journal of Applied Chemistry.* **9** (2015) 41.
- [26] S. Paul, P. Bhattacharyya and A.R. Das, *Tetrahedron Lett.* **52** (2011) 4636.
- [27] S. Paul, S. Ghosh, P. Bhattacharyya and A.R. Das, *RSC Adv.* **3** (2013) 14254.
- [28] A. Kale, C. Bingi, S. Sripada, C.G. Kumar and K. Atmakur, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* **26** (2016) 4899.
- [29] D. Azarifar, O. Badalkhani, Y. Abbasi and M. Hasanabadi, *J Iran Chem Soc.* **14** (2017) 403.

[30] M.N. Elinson, F.V. Ryzhkov, R.F. Nasybullin, A.N. Vereshchagin, and M.P. Egorov, *Helv. Chim. Acta.* **99** (2016) 724.

[31] M.N. Khan, S. Karamthulla, L. H. Choudhury and M.S.H. Faizib, *RSC Adv.* **5** (2015) 22168.

