

## سنتز، شناسایی و به کارگیری مشتق جدید کالیکس [۴] آرن دایمر به عنوان گیرنده مصنوعی برای مشتقی از آلانین

الهام حسینی<sup>۱</sup>، سعید نقوایی<sup>۲\*</sup>، محمد محمودی هاشمی<sup>۳</sup>، رضا زادمرد<sup>۴</sup> و شهرام مرادی دهقی<sup>۵</sup>

۱- دانشجوی دکتری شیمی آلی، دانشکده علوم پایه، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- استاد شیمی آلی، دانشکده شیمی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۳- استاد شیمی آلی، دانشکده علوم، واحد علوم تحقیقات تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۴- دانشیار شیمی آلی، پژوهشگاه شیمی و مهندسی شیمی، تهران، ایران

۵- دانشیار شیمی آلی، دانشکده شیمی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

دریافت: خرداد ۱۳۹۷، بازنگری: مرداد ۱۳۹۷، پذیرش: آذر ۱۳۹۷

**چکیده:** در این پژوهش، مشتق کالیکس [۴] آرن دایمر جدیدی، سنتز و ساختار مولکولی آن با روش‌های تجزیه عنصری و طیف‌سنجی IR، <sup>1</sup>HNMR و <sup>13</sup>CNMR و جرمی مورد بررسی و شناسایی قرار گرفت. این بررسی‌ها نشانگر این بود که کالیکس دایمر سنتز شده، از انواع کالیکس دایمرهای بدون پل است که از پیوند سربه‌سر دو مولکول کالیکس [۴] مونو کینون به وجود آمده و به دلیل داشتن حفره‌های غیرهم جهت، توانایی برهم‌کنش با دو مولکول زیستی کوچک را از راه هر یک از حفره‌هایش به عنوان یک گیرنده مصنوعی دارد، از این رو، یک سری از مولکول‌های کوچک زیستی، برای بررسی‌های بازشناختی در این پژوهش انتخاب و برهم‌کنش آن‌ها با دایمر کالیکس [۴] کینون، با استفاده از روش طیف‌سنجی مرئی و فرابنفش مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به دست آمده از تیتراژ کردن‌ها و محاسبه ثابت تشکیل کمپلکس کالیکس دایمر سنتز شده با هر یک از مهمان‌های انتخابی، نشان داد که در بین مولکول‌های بررسی شده، دایمر کالیکس [۴] مونو کینون سنتزی به عنوان یک گیرنده مصنوعی، فقط توانایی برهم‌کنش و تشکیل کمپلکس، با مولکول آلانین N- محافظت شده را دارد.

**واژه‌های کلیدی:** کالیکس [۴] مونو کینون، دایمر کالیکس [۴] مونو کینون، مولکول‌های گیرنده مصنوعی، آلانین، آلانین N محافظت شده

### مقدمه

ابرمولکول‌ها<sup>۱</sup> به خود جلب کرده‌اند [۱]. شکل ساختاری این ترکیبات به دلیل حفره گلدان مانند درونشان، آن‌ها را جزء طبقه شناخته شده‌ای از مولکول‌های گیرنده مصنوعی<sup>۲</sup> قرار داده است

کالیکس آن‌ها که الیگومرهای حلقوی فنل- فرمالدئیدها هستند، در دهه‌های اخیر توجه زیادی را در زمینه شیمی

1. Supramolecules 2. Artificial receptor

غیرهم جهت<sup>۱۰</sup> است که با برهم کنش حفره هر یک از کالیکس‌ها به تنهایی با یک مولکول مجزای مهمان، هم‌زمان انتقال‌دهنده دو مولکول مهمان می‌شوند [۲۴].

یکی از انواع کالیکس‌دیمرها، کالیکس‌دیمرهای بدون پل<sup>۱۱</sup> هستند که از طریق پیوند سربه‌سر<sup>۱۲</sup> اتم‌های کربن لبه بالایی<sup>۱۳</sup> حلقه فنلی دو مولکول کالیکس‌آرن به یکدیگر به وجود می‌آیند. این دسته از کالیکس‌دیمرها نخستین بار توسط<sup>۱۴</sup> نری<sup>۱۴</sup> و همکارانش در سال ۱۹۹۸ میلادی تهیه شدند [۲۵ و ۲۶].

در این پژوهش، به دلیل مزایا و کاربردهای اشاره‌شده در مورد کالیکس‌کینون‌ها و کالیکس‌دیمرها، ابتدا تصمیم به طراحی و سنتز یک کالیکس‌کینون‌دیمر جدید گرفته شد و پس از اثبات ساختار مولکولی دیمر به دست آمده، رفتار این مولکول در بازشناسایی تعدادی از مولکول‌های زیستی مورد بررسی قرار گرفت. این کالیکس‌کینون‌دیمر که از پیوند سربه‌سر دو کالیکس [۴] مونوکینون (۳) به وجود آمده است، دارای حفره‌هایی غیرهم‌جهت است که انتظار می‌رود توانایی برهم‌کنش با دو مولکول زیستی کوچک از طریق هریک از حفره‌هایش را دارد.

با بررسی انجام‌گرفته بر تعداد زیادی از مقالات در ارتباط با بازشناسایی مولکول‌های زیستی با مشتقات متفاوت مونوکالیکس [۴] آرن‌ها و نتایج به دست آمده از تیتراژ کردن‌های طیف‌سنجی مرئی و فرابنفش<sup>۱۵</sup> و ثابت تشکیل<sup>۱۶</sup> کمپلکس بین این مولکول‌ها، مشخص شد که انواع کالیکس [۴] آرن‌ها تمایل زیادی به برهم‌کنش با اسیدهای آمینه متفاوت (که مولکول‌های کوچک زیستی هستند) دارند [۲۷ و ۲۸].

با توجه به این نتایج، بررسی بازشناسی کالیکس‌دیمر به دست آمده را بر مولکول‌های زیستی کوچک مانند دوپامین<sup>۱۷</sup>، تایروزین<sup>۱۸</sup>، فنیل آلانین<sup>۱۹</sup>، والین<sup>۲۰</sup> و آلانین-N- محافظت‌شده<sup>۲۱</sup> در شکل ۱ به عنوان مهمان شروع کردیم (به جز دوپامین بقیه مولکول‌های مهمان انتخاب‌شده از دسته اسیدهای آمینه هستند)، که از این میان فقط مولکول آلانین-N- محافظت‌شده، توانست با کالیکس‌دیمر ۴ برهم‌کنش انجام داده و تشکیل کمپلکس دهد.

که قادر به پذیرایی مولکول‌ها و یون‌های مهمان و در نتیجه تشکیل‌دهنده کمپلکس‌های میزبان- مهمان<sup>۱</sup> هستند [۲ تا ۵]. افزون بر این، فرارگرفتن گروه‌های عاملی متفاوت بر کالیکس‌آرن‌ها زمینه‌های جالبی برای مطالعه بر کاربردهای این مواد به عنوان حسگرهای مصنوعی، عوامل زیستی، جاذب‌های پادتنی<sup>۲</sup>، جاذب‌های آنزیمی<sup>۳</sup>، کاتالیست‌های انتخاب‌گر بر مبنای شکل مولکول<sup>۴</sup> و بسیاری موارد دیگر را فراهم آورده است [۶ تا ۱۱]. به تازگی، از بین این مشتقات، کالیکس‌کینون‌ها مورد توجه ویژه‌ای قرار گرفته‌اند. کالیکس‌کینون‌ها به راحتی با اکسایش یک یا چند تا از حلقه‌های فنلی کالیکس‌آرن‌ها با اکسیدکننده‌های قوی و تبدیل آن‌ها به گروه‌های کینونی، ساخته شده و تشکیل کالیکس مونو، دی، تری و یا تتراکینون را می‌دهند. بررسی زیادی بر کاربرد این دسته از ترکیب‌ها در سامانه‌های کاهش، کمپلکس‌های انتقال فاز و همچنین، کمپلکس‌های میزبان- مهمان انجام شده است [۱۲ تا ۲۲].

پس از بررسی و توجه بر ساخت و کاربرد مشتقات مونوکالیکس آرن‌ها که از دهه هفتاد قرن بیستم میلادی شروع شد، امروزه توجه فزاینده‌ای بر مولتی‌کالیکس‌آرن‌ها<sup>۵</sup> به وجود آمده است. نخستین نمونه از این نوع ترکیبات، در سال ۱۹۸۹ میلادی و فقط با گذشت یک دهه از شروع نخستین سنتزهای طراحی شده در مورد کالیکس‌آرن‌ها، به صورت کالیکس‌دیمر<sup>۶</sup> گزارش شد. حضور دو حفره کالیکس آرنی در کنار هم باعث به وجود آمدن کاربردها و نتایج جدیدی از این ترکیبات در زمینه‌های متفاوتی مثل حسگرهای الکتروشیمیایی و نورانی<sup>۷</sup>، ردیابی‌های یونی<sup>۸</sup>، طراحی واحدهای نانویی جدید<sup>۹</sup>، گیرنده‌های جدید شیمیایی و زیستی بزرگ‌تر و مولکول‌های میزبان بزرگ‌تر شده است [۲۳].

بررسی کالیکس‌دیمرها به عنوان مولکول‌های میزبان در زمینه بازشناسی مولکولی از دو منظر بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند؛ مورد نخست این که مولکول‌های بزرگ مهمان با کالیکس‌دیمرهایی که حفره‌های هم‌جهت دارند، به راحتی توانایی پذیرفته شدن دارند و مورد قابل توجه بعدی در مورد کالیکس‌دیمرهایی با حفره‌های

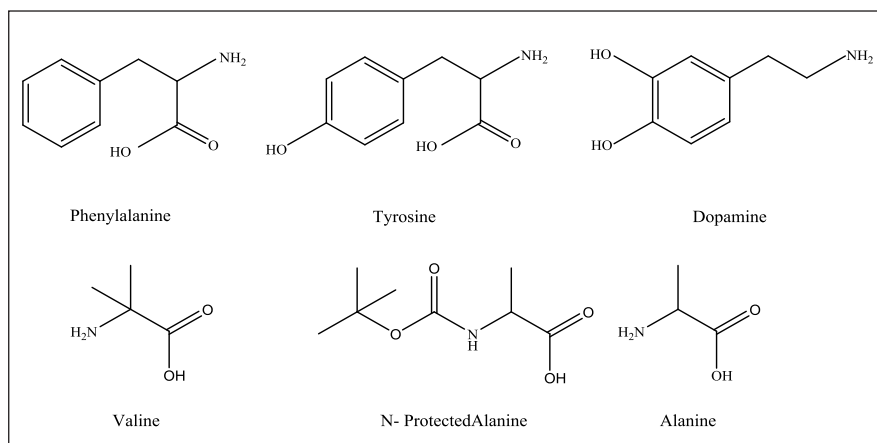
1. Host-Guest complexes 2. Antibody mimics 3. Enzyme mimics 4. Shape-Selective catalysts 5. Multicalixarene 6. Calixdimers 7. Electrochemical and luminescent sensors 8. Ion detection 9. Nano-Scale architectures 10. Opposed Manner 11. Bridgeless 12. Head-to-Head 13. Upper Rim 14. Neri et al 15. UV-Visible Titration 16. Association Constant 17. Dopamine 18. Tyrosine 19. Phenylalanine 20. Valine 21. N-Boc Alanine

۹۸ سال سیزدهم، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۸

نشریه پژوهش‌های کاربردی در شیمی (JARC)

باشند و همچنین، بیشتر اسیدهای آمینه موجود در طبیعت نیز به صورت زنجیره‌های پپتیدی به‌دست آمده از آبکافت دو یا چند اسیدآمینه وجود دارند، در این پژوهش، نیز از مشتق آلانین N- محافظت‌شده به‌عنوان مهمان استفاده شد.

مولکول آلانین، اسیدآمینه‌ای است که برای حفظ سطح تعادلی نیترژن و گلوکز موجود در بدن حیاتی بوده و به تنظیم قند خون نیز کمک می‌کند؛ ولی از آنجایی که گروه‌های COOH و NH<sub>2</sub> مولکول‌های آلانین می‌توانند با یکدیگر برهم‌کنش مزاحم داشته



شکل ۱ ساختار مولکولی دوپامین، تایروزین، فنیل آلانین، والین، آلانین و آلانین N-محافظت‌شده

۶۰٪ از شرکت مرک؛ باریم اکسید، و دی‌اتیلن‌تری‌آمین (DETA) و سریم کلرید هفت آبه از شرکت سیگما-آلد ریچ و سدیم هیدروکسید، اتیل‌استات، استون، دی‌کلرومتان و سولفوریک اسید از شرکت دکتر مجللی تهیه شدند.

طیف‌های <sup>1</sup>H NMR با دستگاه Bruker AM-500MHz در حلال CDCl<sub>3</sub> و طیف‌های <sup>13</sup>C NMR با دستگاه Bruker AM-125MHz در حلال CDCl<sub>3</sub>، طیف‌های IR با دستگاه Thermo Scientific Nicolet 8700 Model FT-IR، طیف‌های جرمی با دستگاه Finnigan LCQ ThermoFisher (USA) گرفته شدند و تجزیه‌عنصری نیز با دستگاه Carlo-Erba-Analysor Model 1104 و طیف‌سنجی مرئی و فرابنفش با دستگاه Agilent 8453E UV-Visible Spectroscopy انجام شد.

#### روش‌های سنتز

تهیه ۵ و ۱۱ و ۱۷ و ۲۳-تترا-پارا-ترشیوبوتیل کالیکس [۴] آر<sub>n</sub> (۱) [۲۹] گرم ۱۰۰ (۰.۶۶۶ مول) پارا- ترشیوبوتیل فنل را داخل یک

به این ترتیب در این پژوهش، پس از سنتز کالیکس [۴] کینون (۳) از کالیکس [۴] آر<sub>n</sub> مادر (۱)، واکنش دیمری‌شدن در شکل ۲ انجام شد. سپس، ساختار دیمر کالیکس [۴] کینون به‌دست آمده (۴) با تجزیه‌عنصری و طیف‌سنجی‌های فرورسرخ تبدیل فوریه، جرمی و رزونانس مغناطیسی هسته‌های هیدروژن و کربن مورد بررسی قرار گرفت. پس از تأیید ساختار مولکولی این ماده، بررسی‌های بازناسایی کالیکس کینون دیمر سنتزی بر یک سری از مولکول‌های کوچک زیستی انجام شد.

#### بخش تجربی

##### مواد و دستگاه‌ها

پاراترشیوبوتیل فنل، دیفنیل اتر، فرمالدهید ۳۷٪، استیک اسید گلاسیال، ۱-یدوپروپان، دی‌متیل‌فراماید (DMF)، باریم هیدروکسید، سدیم سولفات بدون آب، ید، یدیک اسید، سدیم دی‌سولفات، اتانول ۹۹٪، متانول، هگزان نرمال و صفحات کروماتوگرافی لایه نازک<sup>۱</sup> (TLC) از جنس سیلیکاژل با دانه‌بندی

1. Thin Layer Chromatography 2. 5,11,17,23-tetra-p-tert-butyl-calix[4]arene

(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 1.21[36H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 3.50[4H, d of d,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ,  $J=12.8\text{Hz}$ ], 4.26[4H, d of d,  $J=12.8\text{ Hz}$ ,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ], 7.05[8H, s, Ar-H], 10.34[4H, s, OH];  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm) 31.5, 32.4, 34.0, 126.1, 128.2, 144.5, 146.8.

تهیه ۵ و ۱۱ و ۱۷ و ۲۳-تترا-پارا-ترشیوبوتیل ۲۵ و ۲۶ و ۲۷-تری پروپوکسی-۲۸-هیدروکسی کالیکس [۴] آرن [۲] [۳۰] ۵ گرم (۷.۷ میلی مول) تترا-پارا-ترشیوبوتیل کالیکس [۴] آرن (۱) را در یک ارنل مایر ۲۵۰ میلی لیتری ریخته و سپس، به آن ۲۱ میلی لیتر (۲۱۳ میلیمول) ۱-یدوپروپان و ۱۰۰ میلی لیتر دیمتیلفراماید (DMF) تازه افزوده شد، به مخلوط به دست آمده، ۸.۵ گرم (۲۷ میلیمول) باریم هیدروکسید و ۷.۹۵ گرم (۱۱.۸ میلیمول) باریم اکسید افزوده شد. مخلوط کلونیدی کرم رنگ به مدت یک ساعت در دمای اتاق با یک همزن مغناطیسی به هم زده شد که در پایان یک ساعت رنگ مخلوط به طور کامل نارنجی پررنگ شد. پس از این مدت مخلوط واکنش به ظرفی حاوی ۱۰۰۰ میلی لیتر آب مقطر منتقل شده و به مدت ۱۰ دقیقه هم زده شد. حال مخلوط کلونیدی دو بار و هر بار با ۲۵۰ میلی لیتر دی کلرومتان استخراج شد و فاز آلی به دست آمده با سدیم سولفات بدون آب خشک و سپس، غلیظ سازی شد. فاز غلیظ سازی شده با متانول بلوری و رسوب به دست آمده با متانول سرد شسته شد. پس از خشک کردن رسوبها، بلورهای لیمویی رنگ تترا-پارا-ترشیوبوتیل-تری پروپوکسی کالیکس [۴] آرن (۲) با بازده ۶۵٪ و نقطه ذوب ۱۹۴ تا ۱۹۶°C به دست آمد.

Mp: 194-196°C; IR (KBr)  $3447\text{Cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 0.84[18H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 0.96[3H, t,  $\text{CH}_3$ ], 1.11[6H, t,  $\text{CH}_3$ ], 1.34[9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.35[9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.97[2H, m,  $\text{CH}_2$ ], 2.35[4H, m,  $\text{CH}_2$ ], 3.18, 4.38[4H, d of d,  $J=12.6\text{Hz}$ ,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ], 3.24, 4.34[4H, d of d,  $J=13.2\text{Hz}$ ,

بالون دو دهانه دو لیتری ریخته و ۱.۲ گرم (۰.۰۳ مول) گرانول سود را که در ۱۰۰ میلی لیتر (۱.۳۴ مول) محلول فرمالدهید ۳۷٪ به طور کامل حل شده بود به محتویات داخل بالون افزوده و مخلوط به مدت ۴۰ دقیقه در دمای اتاق با یک همزن مغناطیسی قوی هم زده شد. سپس، بالون در یک منتل گرمایی و یا حمام پارافین قرار گرفت و دما تا گستره ۱۰۰ تا ۱۲۰°C همراه با هم زدن مداوم افزوده شد. پس از گذشت حدود ۳۰ دقیقه، محلول به رنگ زرد کم رنگ درآمد و سپس، کف آلود شد و حجم آن افزایش یافت. پس از حدود یک ساعت و نیم تا دوساعت محتویات داخل بالون رفته رفته به یک توده گرانرو و سپس، بلوری زرد تیره تبدیل شده و جرمش نیز به حالت عادی بازگشت. پس از این مدت، گرمادهی و هم زدن مخلوط قطع شد تا بالون و محتویاتش هم دمای محیط شوند. سپس، مقدار ۱۰۰۰ میلی لیتر حلال دی فنیل اتر گرم به مخلوط داخل بالون افزوده و دوباره بالون داخل منتل گرمایی قرار گرفته و هم زمان با به هم خوردن مخلوط، ظرف واکنش تا ۱۲۰°C گرم شد تا توده گرانرو زرد رنگ به طور کامل در حلال دی فنیل اتر حل شود. در این شرایط گاز نیتروژن برای دو ساعت از مخلوط عبور داده شد. در طی این مدت، رنگ محلول از زرد به قهوه ای روشن تغییر یافت. سپس، بالون به یک مبرد و یک دماسنج متصل و تحت عمل بازروانی برای چهار ساعت در دمای ۲۴۰ تا ۲۵۰°C به شدت هم زده شد. در حین بازروانی رنگ محلول به قهوه ای پررنگ تبدیل شد. پس از چهار ساعت، بازروانی متوقف و دمای بالون و محتویاتش به دمای محیط رسانده شد. با سرد شدن کامل مخلوط، ۱.۵ لیتر اتیل استات به مخلوط افزوده و به مدت نیم ساعت دیگر هم زده شد. سپس، این مخلوط به مدت یکی دو روز ساکن، درجایی قرار گرفت. پس از دو روز رسوبهای سفید رنگ به دست آمده با قیف بوختر صاف و طی مراحل متفاوت با اتیل استات، استیک اسید گلاسیال، آب و استون شستشو داده شد. در پایان، بلورهای سفید و درخشان کالیکس [۴] آرن (۱) با بازده ۶۸٪ و نقطه ذوب ۳۴۲ تا ۳۴۴°C به دست آمد.

Mp: 342-344°C; IR(KBr)  $3170\text{Cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$

1, 5, 11, 17, 23-tetra-tert-p- butyl - 25, 26, 27-tri propoxy-28-hydroxy-calix[4]arene

1.03[18H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.17[9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.84[6H, t, CH<sub>3</sub>], 1.87[4H, m, CH<sub>2</sub>], 1.89[2H, m, CH<sub>2</sub>], 3.08, 4.16[2H, d of d, J=13.0Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar], 3.51[4H, s, ArCH<sub>2</sub>Ar], 3.55[4H, t, OCH<sub>2</sub>], 3.68[2H, t, OCH<sub>2</sub>], 4.15[2H, d of d, J=13.0Hz, ArCH<sub>2</sub>Ar], 6.57[2H, d, J=2.4Hz, ArH], 6.60[2H, d, J=2.4Hz, ArH], 6.84[2H, s, ArH], 7.09[2H, s, ArH]; <sup>13</sup>C-NMR (125MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 9.18, 10.70, 22.16, 23.64, 30.86, 31.34, 31.65, 33.78, 34.02, 35.22, 9.36, 10.96, 22.33, 23.87, 31.02, 31.56, 31.88, 34.00, 34.34, 35.52, 75.80, 76.35, 125.82, 126.28, 127.51, 127.57, 132.94, 133.69, 135.91, 145.15, 145.82, 147.08, 154.02, 154.28, 186.52, 189.45.; M/Z(FD) 733(m,100%); Anal. Calcd. for C<sub>49</sub>H<sub>64</sub>O<sub>5</sub>: C, 80.29%; H, 8.80%; Found: C, 80.1%; H, 9.2%.

تهیه دیمر ۵ و ۱۱ و ۱۷-تترا-پارا-ترشوبوتیل-۲۶ و ۲۷ و ۲۸  
تریپروپوکسیکالیکس/۴-۲۵-کینون (۴)

۱,۴۶ گرم (۲ میلی مول) تری-پارا- ترشوبوتیل- تری پروپوکسی کالیکس [۴] کینون (۳) در ۵۰ میلی لیتر اتانول ۹۹٪ گرم در یک بالون ته گرد حل شد. سپس، ۱۱ میلی لیتر (۱۰ میلی مول) دی اتیلن تری آمین به مخلوط افزوده و پس از کمی هم خوردن، ۰,۷۵ گرم (۲ میلی مول) سریم کلرید (III) هفت آبه (CeCl<sub>3</sub>.7H<sub>2</sub>O) نیز به آن افزوده و به مدت ۱۰ ساعت بازروانی شد. پس از آن مخلوط به مدت ۲۴ ساعت در جای ساکنی قرار داده شد. سپس، مخلوط صاف و حلال اتانول باقی مانده آن تبخیر شد تا در نهایت، توده جامد قهوه‌ای رنگی در ته ظرف باقی ماند. پس از خنک شدن توده باقی مانده، کمی دی کلرومتان به آن افزوده تا توده جامد را به طور کامل در خود حل کند و سپس، مخلوط با صفحه‌های سوانگاری لایه نازک (TLC) و با استفاده از مخلوط n-هگزان/اتیل استات به نسبت (۱:۵) مورد جداسازی قرار گرفت.

ArCH<sub>2</sub>Ar], 3.75[4H, t, OCH<sub>2</sub>], 3.84[2H, t, OCH<sub>2</sub>], 5.58[1H, s, OH], 6.52[2H, d, J=2.0Hz, ArH], 6.53[2H, d, J=2.0Hz, ArH], 7.06[2H, s, ArH], 7.14[2H, s, ArH]; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 9.54, 10.69, 22.38, 23.33, 30.99, 31.06, 31.33, 31.61, 31.68, 33.56, 33.75, 34.03, 76.21, 76.92, 124.61, 124.71, 124.90, 125.53, 129.50, 131.78, 132.18, 135.94, 141.37, 144.93, 145.41, 150.63, 151.69, 153.90.

تهیه ۵ و ۱۱ و ۱۷-تری-پارا-ترشوبوتیل-۲۶ و ۲۷ و ۲۸  
تریپروپوکسی کالیکس/۴-۲۵-کینون (۳)

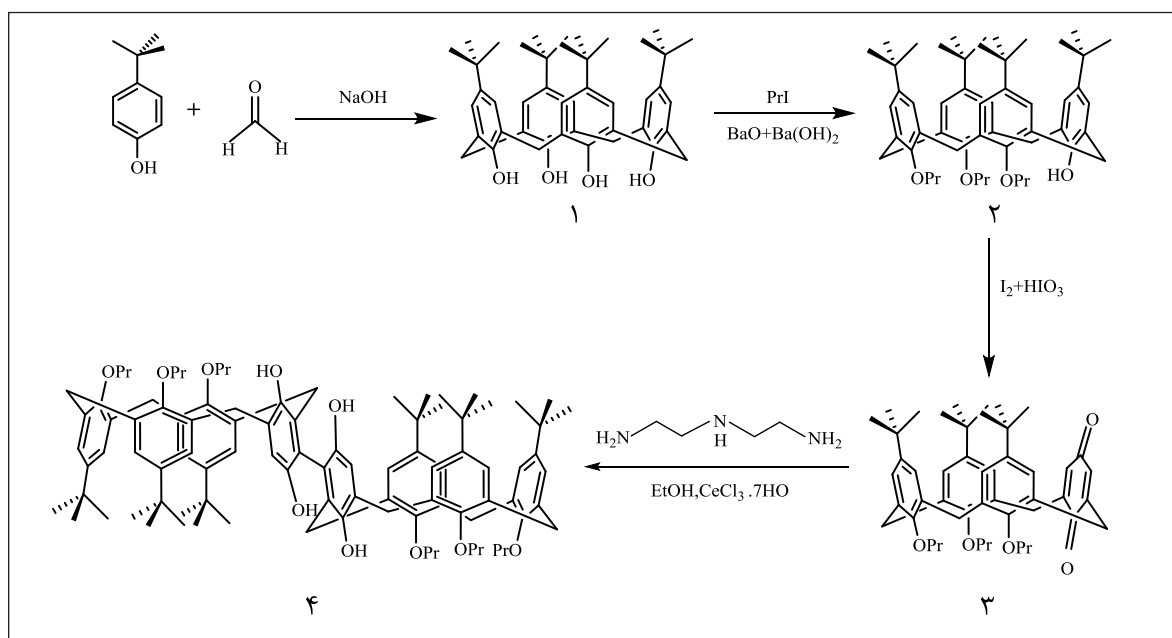
۷,۷۴ گرم (۱۰ میلی مول) تترا-پارا-ترشوبوتیل تریپروپوکسی کالیکس [۴] آن (۲) در ۵۰ میلی لیتر استیک اسید و ۷۵ میلی لیتر دی کلرومتان حل شد و سپس، به محلول بالا، ۲ میلی لیتر سولفوریک اسید غلیظ، ۵ گرم (۹,۶ میلی مول) ید و ۵ گرم (۲۸,۴ میلی مول) یدیک اسید افزوده شد. مخلوط قرمز تیره واکنش به مدت ۸ ساعت در دمای اتاق با همزن مغناطیسی هم زده و پس از این مدت، ۱۰۰ میلی لیتر محلول ۱۰٪ وزنی سدیم دی سولفیت (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>7</sub>) به محلول واکنش افزوده شد. این کار باعث تغییر رنگ محلول از قرمز تیره به زرد کم رنگ شد. محتویات ظرف واکنش را داخل یک قیف جداکننده ریخته و دو فاز آلی و آبی از یکدیگر جدا شدند. فاز آلی سه بار با آب مقطر شسته و سپس، با سدیم سولفات بدون آب خشک شد. محلول آلی بجا مانده تا خشک شدن کامل گرمادهی و پس از سرد شدن، توده جامد قهوه‌ای باقی مانده با اتانول بلوری شد. پس از خشک شدن رسوب‌ها، بلورهای زرد رنگ ۵ و ۱۱ و ۱۷-تری-پارا- ترشوبوتیل-۲۶ و ۲۷ و ۲۸ تری پروپوکسی کالیکس [۴] ۲۵ کینون (۳) با بازده ۴۷٪ به دست آمد.

Mp: 180-184 °C; IR (KBr) 1656Cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 0.78[3H, t, CH<sub>3</sub>],

ArH], 6.59[2H, d,  $J=2.3$ , ArH], 6.64[2H, d,  $J=2.3$ , ArH], 6.76[2H, d,  $J=2.1$ , ArH], 6.89[2H, d,  $J=2.1$ , ArH], 6.92[2H, d,  $J=2.3$ , ArH], 7.07[2H, d,  $J=2.3$ , ArH], 7.25[2H, s, OH];  $^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz) ((ppm): 9.11, 9.58, 10.69, 20.94, 23.39, 23.60, 29.40, 29.65, 31.22, 31.39, 31.67, 31.89, 33.73, 34.10, 39.23, 40.05, 76.55, 76.97, 77.17, 121.55, 122.89, 123.68, 124.12, 124.52, 125.17, 125.68, 126.61, 127.00, 128.62, 130.00, 131.10, 132.00, 132.46, 135.91, 136.20, 137.66, 138.89, 140.05, 141.11, 143.29, 144.66, 145.45, 154.04; M/Z(FD): 1450.51+17(m,100); Anal. Calcd. for  $\text{C}_{98}\text{H}_{130}\text{O}_{10}$ : C, 80.23%; H, 8.87%; Found: C, 79.99%; H, 9.13%.

ترکیب قرمز-آجری رنگ دایمر کالیکس [۴] کینون (۴) با بازده ۲۸٪ به دست آمد.

IR (KBr):  $3431\text{Cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 0.90[18H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ], 0.93[18H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ], 0.97[6H, t,  $\text{CH}_2$ ], 1.08[18H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.11[6H, t,  $\text{CH}_2$ ], 1.18[6H, t,  $\text{CH}_2$ ], 1.94[4H, m,  $\text{CH}_2$ ], 2.08 [4H, m,  $\text{CH}_2$ ], 2.40[4H, m,  $\text{CH}_2$ ], 3.09, 4.11[4H, d of d,  $J=2.0$ ,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ], 3.11, 3.89[4H, d of d,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ], 3.22, 4.36[4H, d of d,  $J=11.8\text{Hz}$ ,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ], 3.35, 4.30[4H, d of d,  $J=12.9\text{Hz}$ ,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ], 3.81[4H, t,  $\text{OCH}_2$ ], 3.90[4H, t,  $\text{OCH}_2$ ], 4.41[4H, t,  $\text{OCH}_2$ ], 5.96[2H, s, OH], 6.35[2H, s,



شکل ۲ مراحل تهیه کالیکس کینون دایمر

تهیه شده بود، داخل سل ویژه دستگاه UV ریخته و جذب اولیه (A<sub>0</sub>) محلول کالیکس دایمر ۴ در ناحیه ۲۸۴ nm ثبت شد. سپس، مولکول‌های مهمان نیز، هر کدام جداگانه با غلظت ۱۰<sup>-۴</sup> g/lit در محلول ۱:۱ دی کلرومتان- استونیتریل آماده شد. هر یک در

تیتراژ طیف‌سنجی مرئی و فرابنفش کمپلکس کالیکس دایمر ۴ با دوپامین، تایروزین، فنیل آلانین، والین و آلانین-N-محافظت شده ابتدا ۱٫۵ میلی‌لیتر از محلول کالیکسدایمر (میزبان) به غلظت ۱۰<sup>-۵</sup> g/lit را که در محلول ۱:۱ دی کلرومتان- استونیتریل

ساختار به‌طور کامل متقارن کالیکس‌کینون‌دیمر به‌دست آمده را تأیید می‌کنند. در طیف‌سنجی  $^1\text{H-NMR}$  این ترکیب، چهار نوع الگوی دوتایی - دوتایی پروتون‌های متیلن ناحیه پل که در نواحی ۳ تا ۴٫۵ ppm ظاهر می‌شوند. همچنین، الگوی پروتون‌های آروماتیکی آن که در هفت ناحیه رزونانسی متفاوت؛ یکی به صورت یک پیک یکتایی مربوط به هیدروژن بر حلقه‌های هیدروکینونی و چهار نوع پیک دوتایی دیگر همگی نشانگر تقارن کامل این دیمر هستند. دو پیک تیز یکتایی نیز که در نواحی ۵٫۹۶ ppm و ۷٫۲۵ ppm ظاهر شده‌اند، نشان‌دهنده دو نوع پروتون گروه هیدروکسی حلقه‌های فنولی این ترکیب هستند. همچنین، طیف  $^{13}\text{C-NMR}$  این ترکیب نیز گواه وجود ۲۴ نوع کربن در ناحیه آروماتیکی است، که از این تعداد، دو نوع کربن آروماتیکی که به اکسیژن گروه‌های فنلی متصل هستند، نسبت به بقیه کربن‌های ترکیب در میدان پایین‌تر و در نواحی ۱۴۵٫۴۵ ppm و ۱۵۴٫۰۴ ppm قرار گرفته‌اند.

از آنجایی که در این پژوهش، تنها مشتق آلانین N-محافظت‌شده از بین مولکول‌های آزمایش شده به‌عنوان مهمان، برای بررسی‌های بازساختی با کالیکس‌دیمر ۴ برهم‌کنش نشان داد، فقط بررسی تیتراژ کردن مرئی و فرابنفش دیمر ۴ سنتزی با این مولکول مهمان، گزارش می‌شود. برای هر کمپلکس تشکیل شده بین مولکول‌های میزبان و مهمان مقدار مشخصی از جذب نور فرابنفش (UV) وجود دارد که رابطه معینی با غلظت هر دو گونه مولکول‌های میزبان و مهمان به صورت رابطه زیر دارد:

$$\Delta A = 1/2 \left\{ ([H_0] + [G_0] + \frac{1}{K_A}) - \sqrt{(\frac{1}{K_A} + [H_0] + [G_0])^2 - 4[H_0] \cdot [G_0]} \right\}$$

در این رابطه،  $\Delta A$  برابر با  $|A - A_0|$  است که  $A_0$  جذب اولیه میزبان و  $A$  مقدار جذب خوانده‌شده پس از افزودن مهمان است. همچنین،  $[H_0]$  غلظت اولیه میزبان و  $[G_0]$  غلظت اولیه مهمان و  $K_A$  ثابت تشکیل کمپلکس بین میزبان و مهمان است. با رسم

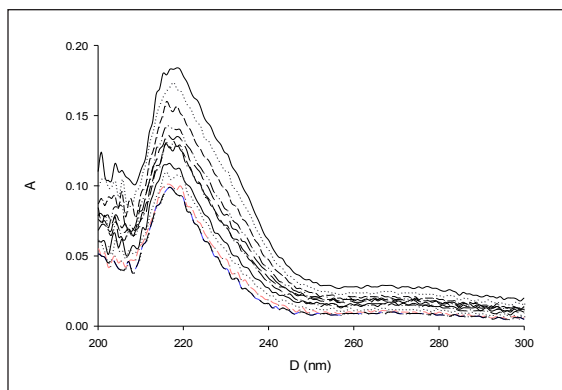
آزمایش‌های مجزا، هر بار به مقدار ۱۰ میکرولیتر (با میکروپیپت) درون سل حاوی میزبان افزوده و پس از گذشت هر ۳۰ ثانیه، شدت جذب نمونه در طول موج ذکر شده ثبت شد. نتایج به‌دست آمده، نشان داد که از بین تمام مولکول‌های زیستی مورد آزمایش، تنها مولکول آلانین N-محافظت‌شده با میزبان کالیکس‌دیمر ۴ برهم‌کنش مناسبی داشته و تشکیل کمپلکس داده است و برهم‌کنش بقیه مولکول‌های مهمان با کالیکس‌دیمر ۴ سنتزی، ثابت کمپلکسی کمتر از ۱۰ داشتند ( $K_A < 10$ ) که نشان‌دهنده تشکیل‌نشدن کمپلکس مناسب بین میزبان و مهمان است.

### نتیجه‌ها و بحث

همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، دیمر کالیکس [۴] کینون جدید (۴)، از واکنش کالیکس [۴] مونوکینون (۳) با دی‌اتیلن‌تری‌آمین در حضور کاتالیست سریم کلرید (III) هفت آبه و حلال اتانول ۹۹٪ و طی ۱۰ ساعت بازروانی، تهیه شد. جداسازی اجزاء با صفحه‌های سوانگاری لایه نازک و طیف‌سنجی‌های  $^1\text{H-NMR}$  و  $^{13}\text{C-NMR}$  انجام‌شده بر روی این اجزاء نشانگر به‌وجود آمدن فرآورده دی‌هیدروکینون کالیکس [۴] آرن، به همراه فرآورده اصلی دیمری شده، است. کالیکس‌هیدروکینون به‌وجود آمده در طول واکنش و در رقابت با دی‌اتیلن‌تری‌آمین، به‌عنوان نوکلئوفیل به کربن وینیلی حلقه کینون کالیکس [۴] مونوکینون، تحت یک واکنش افزایشی ۱ و ۴ مایکل<sup>۱</sup> افزوده و فرآورده نهایی کالیکس‌کینون‌دیمر ۴ را به‌وجود آورده است. جرم مولکولی این ماده ۱۴۶۷ است و عدد جرمی ۱۴۵۰ به‌دست آمده از طیف‌های جرمی فرآورده واکنش، تأییدکننده دیمرشدن کالیکس [۴] مونوکینونی است که یک گروه هیدروکسیل به راحتی از دست داده است. همچنین، مشاهده نتایج تجزیه عنصری افزون بر تأیید جرم مولکولی ترکیب، نشان‌دهنده عدم حضور اتم نیتروژن در ساختار مولکولی دیمر به‌دست آمده است که تأیید دیگری بر ساختار دیمر کالیکس [۴] مونو کینون بدون پل است.

داده‌های طیفی از طیف‌سنجی‌های  $^1\text{H-NMR}$  و  $^{13}\text{C-NMR}$

1. 1,4-Michael Addition



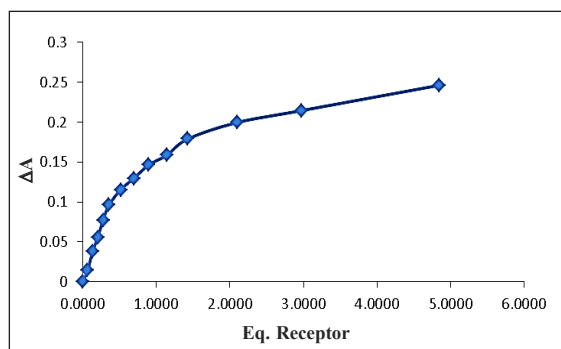
شکل ۴ تغییرات شدت جذب کالیکس دایمر ۴ با افزایش آلانین-N محافظت شده در حلال دی کلرومتان-استونیتریل (۱:۱)

مطالعات زیادی بر بازشناسی مشتقات متفاوت مونوکالیکس [۴] آرن‌ها با اسیدهای آمینه متفاوت انجام شده است که با بررسی نتایج تیتراژ کردن‌های طیف‌سنجی‌های مرئی و فرابنفش و ثابت تشکیل کمپلکس بین این مولکول‌ها، درمی‌یابیم که بیشتر آن‌ها ثابت تشکیل کمپلکس در حدود ثابت تشکیل کمپلکس بین دو مولکول کالیکس دایمر ۴ سنتزی در این پژوهش و مولکول آلانین-N محافظت شده دارند [۲۷ و ۲۸]. به این ترتیب، نتایج به دست آمده از تیتراژ کردن مرئی و فرابنفش و تعیین ثابت تشکیل کمپلکس برای مولکول کالیکس دایمر ۴ سنتزی با مولکول آلانین-N محافظت شده در این پژوهش، به خوبی نشانگر تشکیل کمپلکس بین کالیکس دایمر ۴ و مولکول آلانین-N محافظت شده است.

### نتیجه گیری

در این پژوهش، از واکنش کالیکس [۴] مونو کینون سنتزی (۳) با دی‌اتیلن‌تری‌آمین در حضور کاتالیست سریم کلرید (III) هفت آبه، مشتقی از کالیکس [۴] کینون دایمر (۴) با حفره‌های غیرهم جهت تهیه شد. نتایج تیتراژ کردن مرئی و فرابنفش این کالیکس دایمر نشان داد که این مولکول به‌عنوان یک گیرنده مصنوعی به خوبی توانایی برهم‌کنش با دو مشتق آلانین N محافظت شده از راه هر یک از حفره‌هایش و بازشناسایی این مولکول کوچک زیستی را دارد.

منحنی  $\Delta A$  برحسب تغییرات اکیوالان میزبان، یک منحنی غیرخطی در شکل ۳ به دست می‌آید که با کمک رابطه بالا می‌توان مقدار ثابت تشکیل کمپلکس را از این راه به دست آورد. همه این محاسبات با نرم‌افزار Sigmaplot انجام شده و به این ترتیب ثابت تشکیل کمپلکس  $(K_A)$  دایمر سنتز شده با مهمان آلانین-N محافظت شده برابر با  $1.3 \times 10^3$  تعیین شد [۳۱ و ۳۲].



شکل ۳ منحنی تیتراژ کردن مرئی-فرابنفش دایمر ۴ با آلانین-N محافظت شده نتایج تیتراژ کردن مرئی و فرابنفش کالیکس دایمر ۴ با افزایش آلانین-N محافظت شده براساس تغییرات شدت جذب در شکل ۴ نشان داده شده است. با توجه به ثابت کمپلکس به دست آمده و با توجه به روند کاهشی شدت جذب با هر بار افزایش آلانین-N محافظت شده به مولکول کالیکس دایمر ۴ در شکل ۴، (کاهش شدت جذب به دلیل رقیق شدن میزبان طی تیتراژ کردن و نشان دهنده تشکیل کمپلکس بین میزبان و مهمان است) مشخص شد که مولکول دایمر سنتز شده برای آلانین N محافظت شده میزبان مناسبی بوده است. این نتایج در کنار ساختار مولکولی مشتق آلانین-N محافظت شده نشانگر این است که با نزدیک شدن مولکول‌های آلانین-N محافظت شده به مولکول کالیکس دایمر ۴، گروه COOH اسیدی مشتق آلانین از طریق پیوند هیدروژنی با اکسیژن‌های فنلی هر یک از قسمت‌های کالیکسی مولکول دایمر، برهم‌کنش قوی برقرار می‌کنند که این نوع برهم‌کنش، مهم‌ترین و قوی‌ترین نوع برهم‌کنش غیرکووالانسی بین مولکول‌های میزبان-مهمان است.



- [1] Bochen'ska, M.; Hoffmann, M.; Lesin'ska, U.; Luks, E.; Radecka-Paryzek, W.; Tetrahedron 61, 12307–12313, 2005.
- [2] Taghvaei-Ganjali, S.; Zadmard, R.; Supramol Chem. 20 (5), 527–530, 2008.
- [3] Gutsche, C.D.; "In Calixarenes Revisited, Monographs in Supramolecular Chemistry", J.F. Stoddart (Ed.) R.S.C. Cambridge, UK. 1998.
- [4] Shinkai, S.; Tetrahedron 49, 8933–9150, 1993.
- [5] Bohmer, V.; Ang. Chem. Int. Ed. Eng. 34, 713–745, 1995.
- [6] Taghvaei-Ganjali, S.; Zadmard, R.; Saber-Tehrani, M.; Appl Surf Sci. 258, 5925–5932, 2012.
- [7] Agrawal, Y.K.; Kunji, S.; Menon, S.K.; Rev. Anal Chem. 17, 69–139, 1998.
- [8] Ludwig, Fresen, R.; J. Anal. Chem. 367, 103–128, 2000.
- [9] Valeur, B.; Leray, I.; Coordin. Chem. Re. 205, 3–40, 2000.
- [10] da Silva, E.; Lazar, A.N.; Coleman, A.W.; STP PharmaSci. 14, 3–20, 2004.
- [11] Ballester, P.; Shivanyuk, A.; Far, A.R.; Rebek, J.; J. Am. Chem. Soc. 124, 14014–14016, 2002.
- [12] Zadmard, R.; Taghvaei-Ganjali, S.; Gorji, B.; Schrader, T.; Chem. Asian. J. 4, 1458–1464, 2009.
- [13] Hamuro, Y.; Calama, M.C.; Park, H.S.; Hamilton, A.D.; Angew. Chem., Int. Ed, 36, 2680–2683, 1997.
- [14] Prins, L.J.; Jolliffe, K.A.; Hulst, R.; Timmerman, P.; Reinhoudt, D.N.; J. Am. Chem. Soc. 122, 3617–3627, 2000.
- [15] Deligöz, H.; Ercan, N.; Tetrahedron 58, 2881–2884, 2002.
- [16] Li, S.; Y. Xu, Y.W.; Liu, J.M.; Su, C.Y.; Int. J. Mol. Sci. 12(1), 429–455, 2011.
- [17] van Loon, J. D.; Arduini, A.; Verboom, W.; Ungaro, R.; van Hummel, G. J.; Harkems, S.; Reinhoudt, D. N.; Tetrahedron Lett. 30, 2681–2684, 1989.
- [18] van Loon, J.D.; Arduini, A.; Coppi, L.; Verboom, W.; Pochini, A.; Ungaro, R.; Harke-ma, S.; Reinhoudt, D.N.; J. ORG. Chem. 55, 5639–5646, 1990.
- [19] Happle, G.; Mathiasch, B.; kämmerer, H.; Makromol. Chem. 176, 3317–3334, 1975.
- [20] Gutsche, C.D.; Bauer, L.J.; Tetrahedron Lett. 22, 4763–4766, 1981.
- [21] Gutsche, C.D.; Bauer, L.J.; AM.; J. Chem. Soc. 107, 6052–6059, 1985.
- [22] Gutsche, C.D.; Dhawan, B.; Levine, J.A.; No, K.H.; Bauer, L.J.; Tetrahedron. 39, 409–426, 1983.
- [23] Sameni. S.; Jeunesse. C.; Matta. D.; Har-rowfieldb. J. Chem. Soc. Rev. 38, 2117–2146, 2009.
- [24] Bottino. A.; Cunsolo. F.; Piattelli. M.; Gavuzzo. E.; Neri. P. Tetrahedron Lett. 41, 10065-10069, 2000.
- [25] Neri. P.; Bottino. A.; Cunsolo. F.; Piattelli. M.; Gavuzzo. E.; Angew. Chem. Int. Ed. 37, 166-169, 1998.
- [26] Bottino. A.; Cunsolo. F.; Piattelli. M.; Neri. P.; Tetrahedron Lett. 39, 9549-9552, 1998.
- [27] Memon. F.N.; Memon. S.; J Incl Phenom Macrocycl Chem. 77, 413-420, 2012.
- [28] Osouledini. N.; J. Phys. Theor. Chem. IAU Iran. 12 (4), 307-314, 2016.
- [29] Gutsche, C.D.; Iqbal, M.; Org. Synth. 8, 75-76, 93.

- [30] Iwamoto, K.; Shinkai, S.; Tetrahedron 25, 4325, 1991.  
[31] Zadmard. R.; Akbari-Moghaddam. P.; Darvishi. S.; Supramol Chem. 22, 3894-3899,

2016.  
[32] Zadmard. R.; Akbari-Moghaddam. P.; Darvishi. S.; Mirza-Aghayan. M.; Tetrahedron 73, 604-607, 2017.

## Synthesis, and characterization of a novel derivative of dimer calix[4]arene as an artificial receptor for derivative of Alanine

Elham Hassibi<sup>1</sup>, Saeed Taghvaei Ganjali<sup>2,\*</sup>, Mohammad Mahmoodi Hashemi<sup>3</sup>, Reza Zadmard<sup>4</sup>, Shahram Moradi Dehaghi<sup>5</sup>

1. Department of Chemistry, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2. Department of Chemistry, Islamic Azad University North Tehran Branch, Tehran, Iran
3. Department of Chemistry, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
4. Chemistry and Chemical Engineering Research Center of Iran, Tehran, Iran
5. Department of Chemistry, Islamic Azad University North Tehran Branch, Tehran, Iran

Received: June 2018, Revised: August 2018, Accepted: December 2018

**Abstract:** In this research, a new derivative of dimer calix[4]arene has been designed and synthesized and its molecular structure has been investigated by IR, <sup>1</sup>HNMR, <sup>13</sup>CNMR, Mass spectroscopy, and Elemental analyses. These studies show that this dimer calix[4]arene is a bridgeless dimer and has been synthesized from head-to-head coupling of two calix[4]monoquinone units; two cavities of this dimer are arranged in an opposed manner and these units are able to host distinct small biomolecule guests, one in each cavity as an artificial receptor, therefore a number of small biomolecules have been selected for recognition in this study and the Ultra Violet spectrophotometric technique was used to evaluate sensing ability of interaction between dimer calix[4]quinone and these guests. The results obtained from titration of visible and ultraviolet spectroscopy and association constant (K<sub>A</sub>) of calix dimer synthesized with each one of the selected guests, revealed that dimer calix[4]quinone as an artificial receptor is capable of complexing only with the N-Boc-Alanine.

**Keywords:** Calix[4]monoquinone, Dimer calix[4]arene, Artificial receptor molecule, Alanine, N-Boc-Alanine