

روشی مؤثر برای سنتز ماده اولیه دارویی آداپالن با استفاده از نانوذره‌های روی

محمدهادی قاسمی، الهه کوثری*⁺

گروه مستقل شیمی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

چکیده: در این پژوهش سنتز ماده اولیه دارویی آداپالن در مقیاس آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفته است. تلاش ما در این پژوهش روی کاتالیز مرحله کوپلینگ کربن-کربن که از مرحله‌های دشوار و کلیدی در سنتز آداپالن است، با حذف منیزیم و با استفاده از نانوذره‌های روی (Zn NPs) متمرکز شده است. استفاده از نانوذره‌های روی در مقایسه با حالت پودری آن با افزایش چشمگیری در بازده واکنش کوپلینگ کربن - کربن همراه است. با به کارگیری واکنشگرهای ۱- (۵- برومو-۲-متوکسی فنیل) آدامانتان و متیل ۶-برومو-۲-نفتوات در حضور نانوذره‌های روی در حلال تتراهیدروفوران خشک و سپس افزودن کاتالیست NiCl(II)(DPPE) بهترین نتیجه‌ها به دست آمد. با جایگزینی نانوذره‌های روی به جای منیزیم، این واکنش قابل افزایش به مقیاس‌های بالاتر است.

واژه‌های کلیدی: آداپالن؛ نانوذره‌های روی؛ سنتز؛ کوپلینگ کربن-کربن.

KEYWORDS: Adapalene; Zinc Nanoparticles; Synthesis; C-C Coupling.

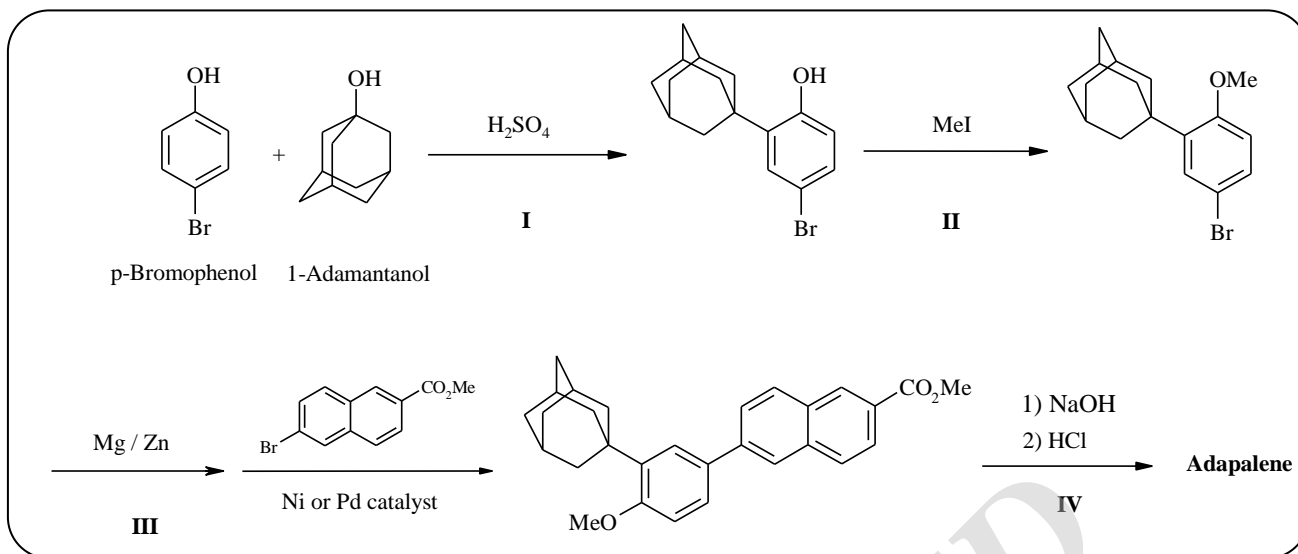
مقدمه

کربن - کربن در سنتز آداپالن استفاده شد. ماده اولیه دارویی آداپالن یکی از پذیرنده‌های نسل جدید سنتزی برای رتینوئیدها بوده و در درمان آکنه و دیگر بیماری‌های پوستی مؤثر است. این ماده اولیه دارویی مشتق نفتوئیک اسید از سال ۱۹۹۶ میلادی به بازارهای دارویی عرضه شد و طی ۴ مرحله کلی سنتز می‌شود (شکل ۱) [۱-۴]:
مرحله سوم سنتز ماده اولیه دارویی آداپالن مشتمل بر تشکیل واکنشگر گرینبارد تحت شرایط بدون آب و سپس واکنش کراس-کوپلینگ در حضور کاتالیست‌های فلزهای واسطه پالادیوم، نیکل و روی است. از آنجا که این مرحله در شرایط سخت بدون آب و در حضور کاتالیست‌های سمی و گران بوده و از سوی دارای راندمان کمی می‌باشد، تلاش می‌شود با به کارگیری ابتکارهایی شرایط و راندمان واکنش بهبود یابد. در مجموع،

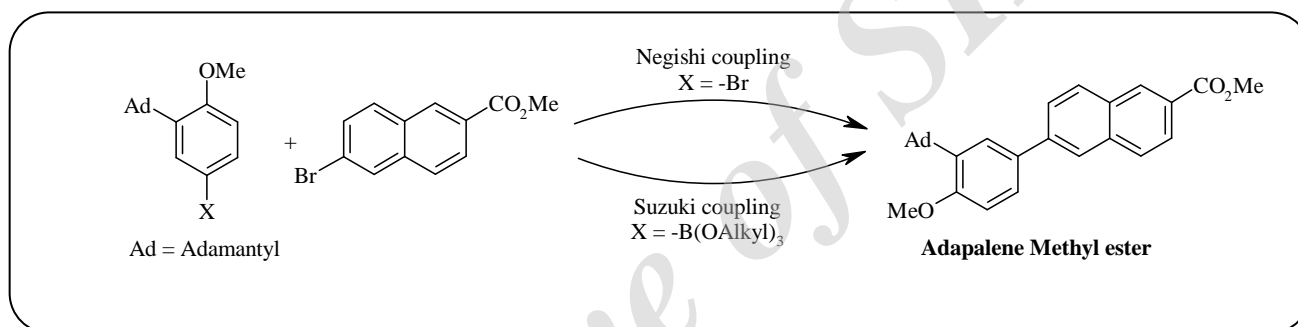
کاتالیست‌های نانوذره در سنتز مواد شیمیایی مورد توجه زیادی واقع شده‌اند، زیرا سطح تماس بالایی نسبت به فلز توده دارند که با افزایش زیاد در فعالیت و انتخاب‌گری، باعث کارایی بیش‌تر آن‌ها در فرایندهای کاتالیستی می‌شود [۱]. نانوذره‌های روی (Zn NPs) و کامپوزیت‌های آن در صنایع گوناگون مانند زیست‌پزشکی، پوشش‌های ضد باکتری، سلول‌های خورشیدی، روان‌کارها، آرایشی - بهداشتی و کاتالیز دارای کاربردهای فراوان هستند [۲]. با وجود روش‌های فیزیکی برای تولید نانوذره‌های روی، همچنان روش‌های سنتز شیمیایی به دلیل سادگی نسبی روش و همچنین امکان دسترسی به نانوذره‌ها در فاز محلول یا سوسپانسیون، برتری دارند [۳]. بنابراین در این پژوهش از نانوذره‌های روی که به روش سنتز شیمیایی تولید شده‌اند برای واکنش کوپلینگ

*عهده دار مکاتبات

+E-mail: kowsarie@aut.ac.ir



شکل ۱- مرحله‌های سنتز آداپالن با شروع از ۴-بروموفنول به عنوان ماده اولیه.



شکل ۲- راه‌بردهای اساسی در سنتز متیل استر آداپالن.

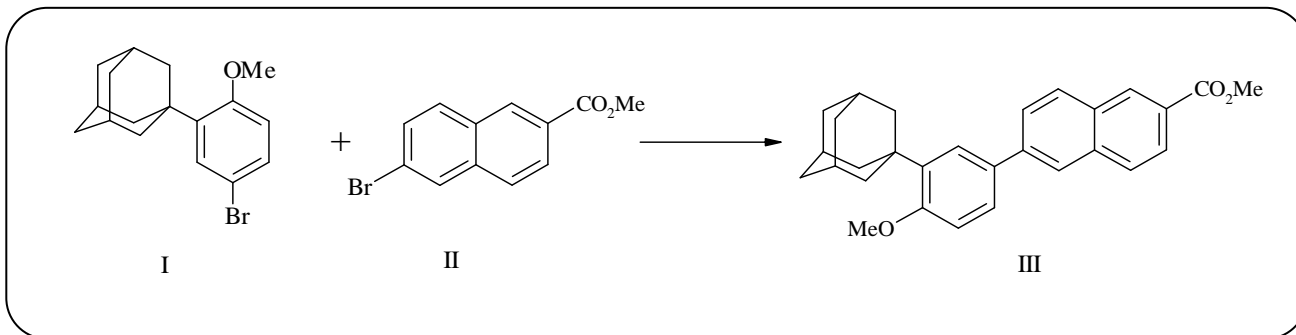
فسفین‌های گوناگون است. واکنش کوپلینگ معمولاً در دماهای بین $-20^{\circ}C$ تا $+30^{\circ}C$ در حلال بی‌آب مانند دی‌متیل‌فرمامید یا تتراهیدروفوران انجام می‌شود. در این واکنش ۲- (۱-آدامانتیل) - ۴- بروموانیسول ابتدا به ترکیب آلی منیزیم و سپس با استفاده از ترکیب روی کلرید، به ترکیب آلی روی تبدیل می‌شود. سپس با به‌کارگیری کاتالیست فلز واسطه مانند پالادیوم یا نیکل یا یکی از کمپلکس‌های آن‌ها با فسفین‌های گوناگون، با ۶-برومو-۲-متیل نفتوات واکنش می‌دهد. با کامل شدن واکنش، مخلوط به آب افزوده می‌شود و سپس با دی‌کلرومتان استخراج می‌شود. پس از خشک شدن، با کروماتوگرافی ستونی (حلال: هپتان ۷۰٪، دی‌کلرومتان ۳۰٪) خالص‌سازی شده، در حلال اتیل استات با راندامان ۷۸٪ نوبلور می‌شود. همچنین در پنتت US 2009/0131713A1، متیل استر آداپالن طی کوپلینگ نگیشی از ۶-برومو-۲-نفتوات سنتز شد (شکل ۴) [۵].

دو روش اساسی در سنتز آداپالن گزارش شده است که شامل کوپلینگ حلقه‌های بنزنی و نفتالی به روش‌های کوپلینگ سوزوکی - میاورا و کوپلینگ نگیشی در مرحله سوم است (شکل ۲). در ادامه به اختصار هر دو روش بیان می‌شود.

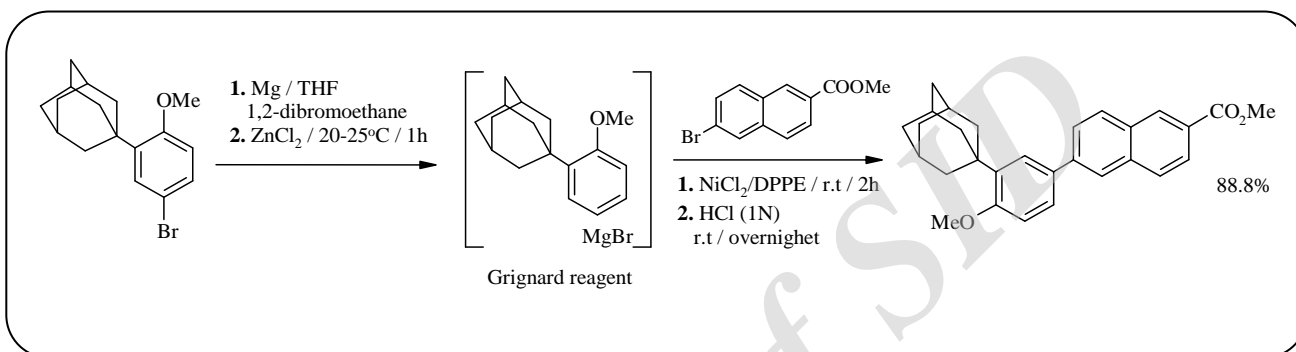
کوپلینگ نگیشی در سنتز آداپالن

مطابق پنتت US4717720، طی واکنش کوپلینگ بین مشتق منیزیم، لیتیوم یا روی از ترکیب (I) با ترکیبی با فرمول (II) در حلال بی‌آب و در حضور کاتالیست فلز واسطه یا کمپلکسی از آن، متیل استر آداپالن (III) سنتز می‌شود (شکل ۳) [۴].

ترکیب I به مشتق منیزیم، لیتیوم و یا روی تبدیل شده و با ترکیب II در حضور کاتالیست نیکل در واکنش کوپلینگ نگیشی، واکنش می‌دهد. کاتالیست به‌کاررفته، شامل ترکیب‌های مشتق از نیکل یا پالادیوم و به ویژه ترکیب‌های نیکل (II) کلرید با



شکل ۳- کوپلینگ نگیزی در پتنت US4717720.

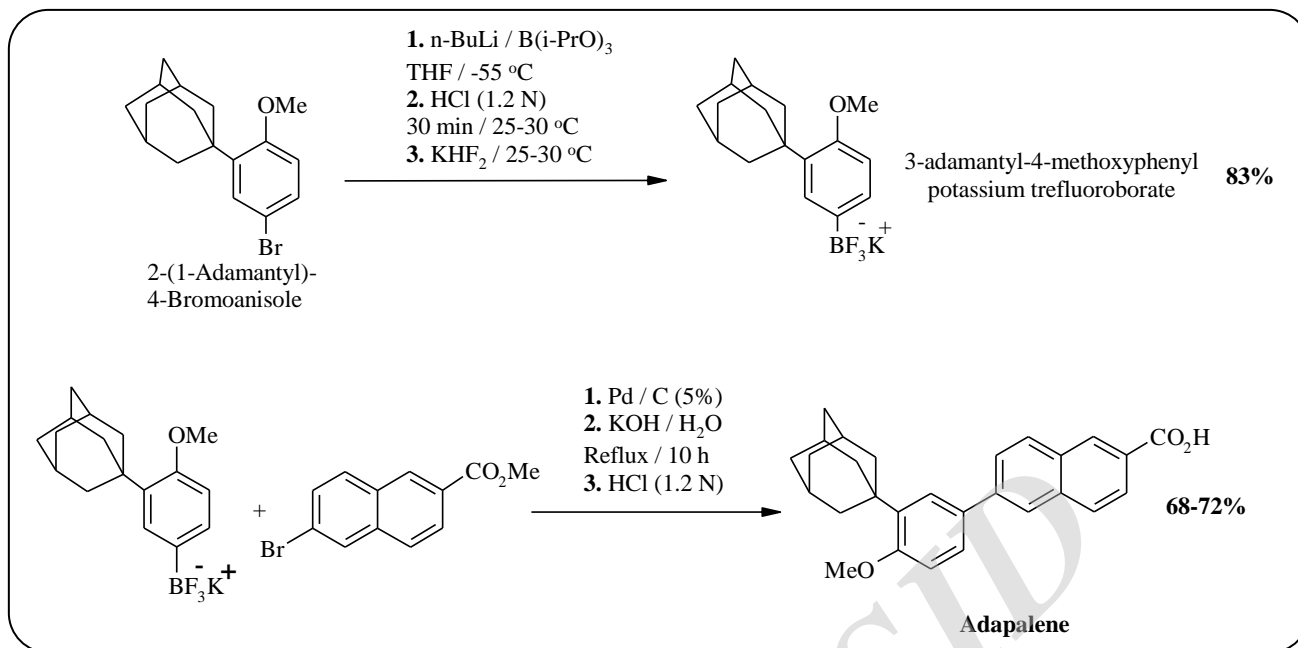


شکل ۴- کوپلینگ نگیزی در سنتز آداپالن با شروع از ۴-بروموانیسول در پتنت US2009/0131713A1

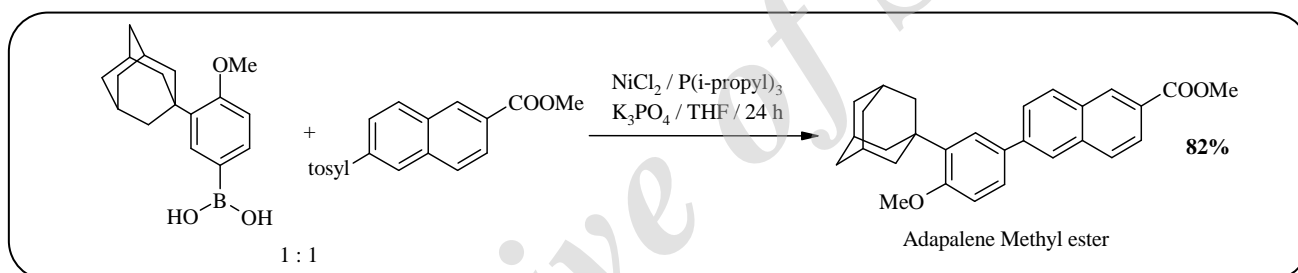
کوپلینگ سوزوکی - میاورا در سنتز آداپالن

در پتنت WO 2008/126104A2، متیل استر آداپالن از حدواسط ۳-آدامانیل - ۴ - متوکسی فنیل پتاسیم تری فلورورو بورات در یک حلال قطبی سنتز شد. این ترکیب در واکنش کوپلینگ سوزوکی - میاورا به خوبی وارد واکنش می‌شود و بنابراین برای سنتز آداپالن حدواسط مناسبی به شمار می‌رود (شکل ۵) [۶]. نمک‌های پتاسیم اورگانوتتری فلوروروبورات‌ها، جامدایی بلورین هستند که در هوا پایدارند و به رطوبت حساسیت ندارند. بنابراین تا مدت زمان زیادی بدون تغییر در کیفیت ذخیره می‌شوند. این امر باعث شده تا استفاده از آن‌ها برای تولید و استفاده در مقیاس صنعتی مناسب باشد. برتری دیگر این پتنت سنتز مستقیم آداپالن با استفاده از ۶ - برومو - ۲ - نفتوئیک اسید به عنوان ماده اولیه با حذف مرحله هیدرولیز استر می‌باشد. همچنین در مرحله کوپلینگ، از کاتالیست پالادیوم روی کربن استفاده شده است. این کاتالیست به راحتی در دسترس بوده و ارزان‌تر از دیگر کاتالیست‌های پالادیوم است که در آن از برخی لیگاندهای گران استفاده شده است. در این پتنت همچنین روشی برای تهیه حدواسط نمک پتاسیم تری فلوروروبورات ارایه شده است.

به منظور کنترل واکنش و کاهش میزان گرمای آزادشده، کاتالیست نیکل (II) حاوی لیگاند پیش از افزایش ۶-برومو-۲- نفتوات به ۱-(۵-برومو-۲-متوکسی فنیل) آدامانتان افزوده می‌شود. افزایش متیل ۶-برومو-۲-نفتوات به سوسپانسیونی از مشتق آلی روی و کاتالیست، میزان گرمادهی واکنش و در نتیجه آن، خطرهای ناشی از تولید گرمای زیاد در مقیاس صنعتی را کاهش می‌دهد. همچنین، مرحله اول این فرایند نسبت به فرایند همانند در پتنت US4717720 از دشواری کم‌تری برخوردار است. فرآورده با فیلتراسیون از مخلوط واکنش جدا می‌شود و دیگر نیازی به استفاده از حلال دی‌کلرومتان برای جداسازی نیست. استفاده از حلال دی‌کلرومتان افزون بر ملاحظه‌های زیست‌محیطی و سمیت بالا، باعث استخراج ناخالصی‌ها به همراه فرآورده از مخلوط واکنش می‌شود. حلال آلی شامل ترکیب هیدروکربنی آروماتیک، کتون، اتر، الکل، استر، آب و یا مخلوطی از آن‌ها است. بنابراین دیگر نیازی به خالص‌سازی از طریق کروماتوگرافی ستونی نیست. حلال خوب برای تبلور دوباره شامل متیل‌اتیل‌کتون و مخلوطی از تتراهیدروفوران و آب است.



شکل ۵ - کوبلینگ سوزوکی - میاورا در سنتز آداپالین در پتنت WO2008/126104A2.



شکل ۶ - کوبلینگ سوزوکی - میاورا در سنتز آداپالین در پتنت US7345189.

آلی بور I به دست می‌آید. ترکیب II نیز از استر ۶-هیدروکسی-۲-نفتوئیک اسید سنتز می‌شود (شکل ۷).

البته ۳-(۱-آدامانتیل)-۴-متوکسی-۱-بروموبنزن و ۶-هیدروکسی-۲-نفتوئیک اسید به صورت تجاری در دسترس هستند. یکی از برتری‌های این روش، دسترسی به فرآورده‌ی بلوری شکل و یا نمک‌های آن با خلوص بالا (۹۵-۹۹٪) است.

بخش تجربی

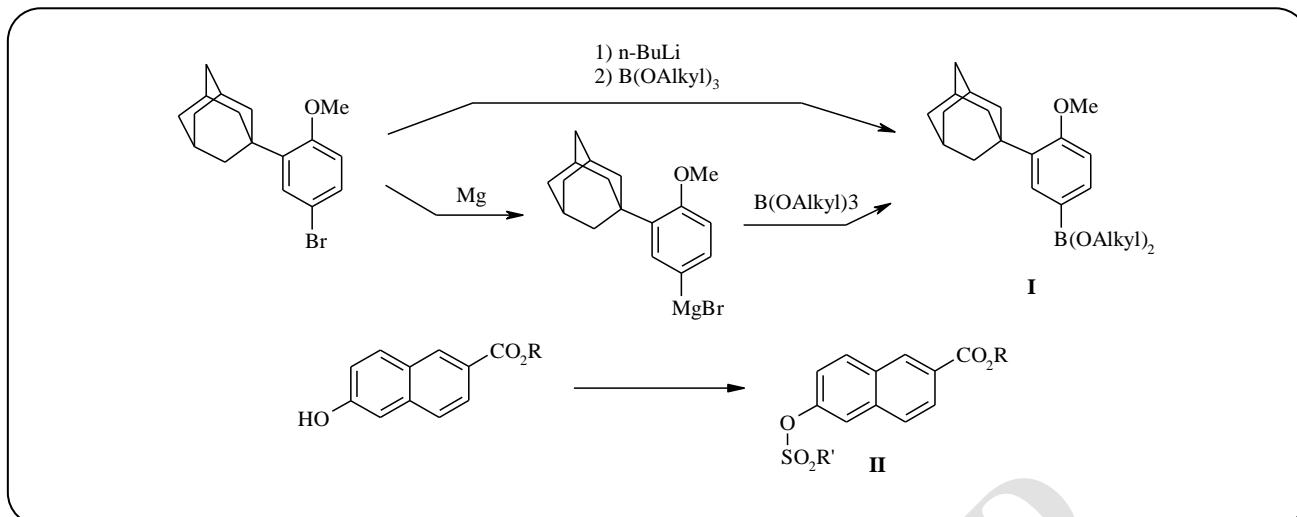
تهیه مواد و تکنیک‌های شناسایی

مواد اولیه شیمیایی و حلال‌ها از شرکت Merck و Sigma-Aldrich تهیه شده و بدون خالص‌سازی مصرف شدند. پیشرفت واکنش به وسیله کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) روی سیلیکاژل ۶۰ مش دنبال شد. از لامپ UV-Visible با ویژگی‌های

انجام واکنش در بازه‌ی دمایی بین ۶۰ °C تا ۴۰ °C- و استفاده از پتاسیم‌هیدروژن‌دی‌فلوئورید گران از جمله عیب‌های این روش برای مقیاس صنعتی هستند.

همچنین در پتنت US7345189، از حدواسط‌های آلکیل استر ۶-هیدروکسی-۲-نفتوئیک اسید در سنتز متیل استر آداپالین استفاده شده است که نسبت به حدواسط‌های دیگر، ترکیباتی در دسترس و ارزان بوده، راندمان خوبی در استفاده از این ترکیب‌ها به عنوان ماده اولیه گزارش شده است (شکل ۶) [۷].

کاتالیست شامل نمک نیکل (II) با لیگاند آلی و یک عامل بازی است. ترکیب آلی بور I از واکنش ۳-(۱-آدامانتیل)-۴-متوکسی-۱-بروموبنزن با n-بوتیل لیتیوم و سپس واکنش با تری آلکیل بورات به دست می‌آید. همچنین از تبدیل ۳-(۱-آدامانتیل)-۴-متوکسی-۱-بروموبنزن به واکنشگر گرینارد و افزایش تری آلکیل بورات، ترکیب



شکل ۷- سنتز ترکیب حدواسط آلی بور.

واکنش حباب‌های گاز ایجاد می‌شود. پس از سرد شدن، رسوب‌های جامد با سینترگلز فیلتر می‌شود. به منظور حذف نمک سدیم کلرید تشکیل شده در واکنش و دیگر ناخالصی‌های احتمالی، رسوب‌ها دوبار و هر بار با ۵۰ میلی‌لیتر متانول سرد شسته می‌شود. باقی‌مانده خاکستری‌رنگ در دمای 90°C تحت خلاء به مدت ۴ ساعت خشک می‌شود تا نانوذره‌های روی (Zn-NPs) به دست آید.

سنتز آداپالن در مقیاس افزایش‌یافته

در این مرحله پس از مطالعه و تحلیل انواع روش‌های سنتز آداپالن در مقاله‌ها و پتنت‌های مرتبط، آداپالن طی ۴ مرحله مطابق شکل ۸ سنتز شد.

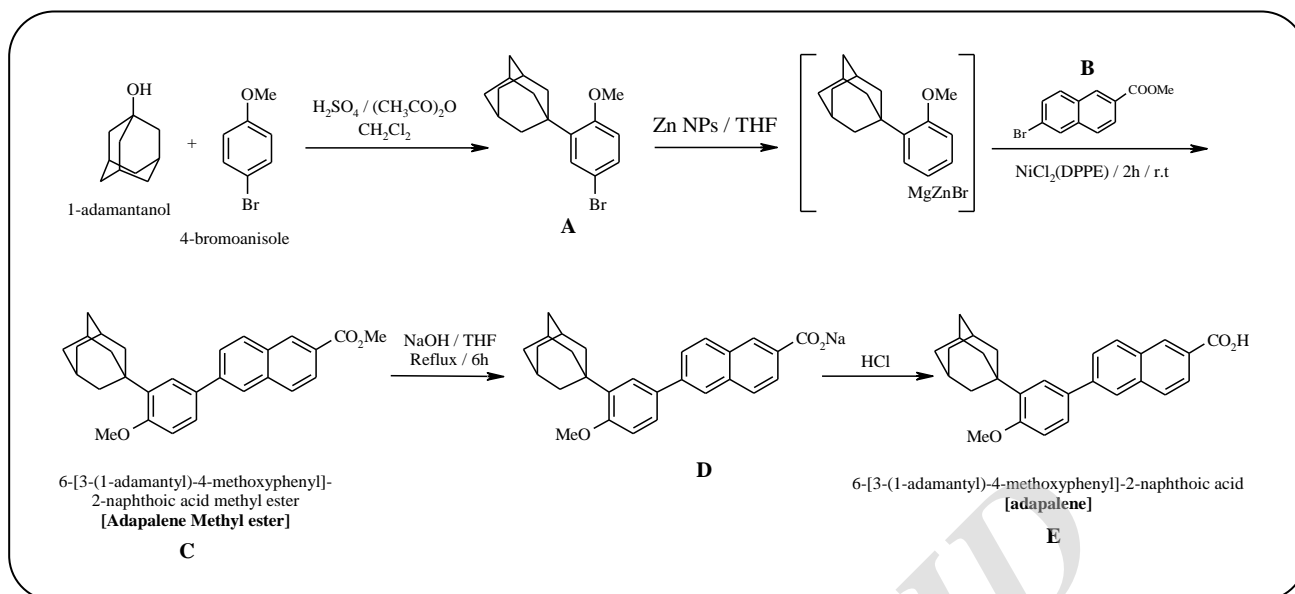
مرحله ۱: سنتز ۱- (۵- برومو - ۲- متوکسی فیل) آدامانتان (A)

در یک بالن ۲۵۰ میلی‌لیتری مجهز به همزن مغناطیسی و کندانسور، ۱۵/۲ گرم ۱-آدامانتانول (۱۰۰ میلی‌مول) به ۵۰ میلی‌لیتر دی‌کلرومتان تحت جریان نیتروژن افزوده می‌شود. ۰/۴ گرم سولفوریک اسید غلیظ همراه با هم‌زدن شدید به آهستگی افزوده می‌شود. سپس ۱۲/۳ گرم استیک انیدرید (۱۲۰ میلی‌مول) به تدریج به مخلوط واکنش افزوده می‌شود. هم‌زدن به مدت یک شب در دمای محیط ادامه یافته، ۵ گرم سولفوریک اسید غلیظ به آن افزوده می‌شود که با افزایش جزئی دما همراه است. ۱۸/۷ گرم ۴- بروموانیسول (۱۰۰ میلی‌مول) در دمای محیط به مخلوط واکنش افزوده شده، هم‌زدن به مدت ۲۴ ساعت دیگر ادامه می‌یابد. ۵۰ میلی‌لیتر اتانول افزوده شده و ۱ ساعت دیگر در دمای محیط

دمای $254/365$ nm G&F برای آشکار نمودن لکه‌ها استفاده شد. دمای ذوب فرآورده‌های آلی به وسیله دستگاه نقطه ذوب Buchi ۵۳۵ اندازه‌گیری شد. از دستگاه NMR مدل Bruker Avance DPX برای شناسایی هیدروژن و کربن فرآورده استفاده شد (۴۰۰ MHz) و تترامیل-سیلان (TMS) به عنوان استاندارد داخلی به کار گرفته شد. برای بررسی طیف‌های فروسرخ از دستگاه اسپکتروفتومتر انتقال فوریه مدل BRUKER EQUINOX ۵۵ با استفاده از قرص KBr استفاده شد. برای انجام آزمایش‌ها نیز از یک گرم‌کن مغناطیسی و بالن‌های شیشه‌ای ۵۰، ۲۵۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌لیتر به همراه تجهیزهای مربوطه استفاده شد. پس از مطالعه و بررسی روش‌های سنتز ماده اولیه دارویی آداپالن از مقاله‌ها و پتنت‌ها و انتخاب بهترین روش با در نظر گرفتن ملاحظه‌های اقتصادی و دسترسی به مواد شیمیایی، مواد اولیه و حلال‌های شیمیایی مورد نیاز تهیه شد. در این پژوهش تلاش شد با استفاده از کاتالیست نانوذره، مرحله دشوار از مراحل سنتز آداپالن (کوپلینگ کربن-کربن) انجام شود.

سنتز نانوذره‌های روی (Zn-NPs)

نانوذره‌های روی با توجه به روش ارایه‌شده در منابع، با اندکی تغییر سنتز و آنالیز شدند [۱۱]. بدین ترتیب که در یک بالن ۲۵۰ میلی‌لیتری ۳ دهانه مجهز به کندانسور و همزن مکانیکی تحت جریان گاز نیتروژن، روی (II) کلرید بی‌آب (۲/۷۳ گرم، ۲۰ میلی‌مول) و سدیم بوروهیدرید (۱/۵۱ گرم، ۴۰ میلی‌مول) به ۱۰۰ میلی‌لیتر تولوئن افزوده شده، به مدت ۲۴ ساعت رفلاکس می‌شود. در خلال



شکل ۸ - سنتز آداپالن با شروع از بروموانیسول و آدامانتانول.

۲۵ میلی لیتر آب به باقی مانده افزوده شده، مخلوط واکنش حدود ۱۵ دقیقه هم می خورد. با 2×30 میلی لیتر دی کلرومتان استخراج شده، فازهای آلی ادغام شده با سدیم سولفات خشک می شود و تحت خلا تغلیظ می شود. باقی مانده جامد در اتیل استات نوبلور می شود تا 0.97 گرم فراورده جامد سفیدرنگ متیل استر آداپالن C با نقطه ذوب $222-220$ °C و راندمان ۹۱٪ (با در نظر گرفتن متیل ۶ - برومو - ۲ - نفتوات B به عنوان ماده اولیه) به دست آید.

مرحله ۴: سنتز آداپالن (E)

در یک بالن ۲۵ میلی لیتری ته گرد مجهز به کندانسور و همزن مغناطیسی، 0.85 گرم متیل استر آداپالن (۲ میلی مول) به دست آمده از مرحله پیش به 10 میلی لیتر تتراهیدروفوران و 2 میلی لیتر محلول سود 2 مولار اضافه شده، به مدت 12 ساعت رفلکس می شود. سپس با افزایش 20 میلی لیتر آب به آن، تتراهیدروفوران در دمای 80 °C تبخیر می شود. پس از خنک شدن تا 15 °C، بلورهای فراورده D صاف شده، تحت خلا در دمای 50 °C خشک می شود. 0.8 گرم نمک سدیم آداپالن با راندمان ۹۲٪ به دست می آید. سپس در یک بالن ۲۵ میلی لیتری دودهانه مجهز به کندانسور، قیف قطره چکان و همزن مغناطیسی، 0.8 گرم نمک سدیم آداپالن D به دست آمده از مرحله پیش (1.85 میلی مول) به 8 میلی لیتر تتراهیدروفوران و 2 میلی لیتر آب افزوده شده، تا انحلال کامل مواد رفلکس می شود.

به شدت هم می خورد تا رسوب های فراورده تشکیل شود. فراورده جامد با صاف کردن جمع آوری شده، با اتانول مطلق شسته می شود. پس از خشک کردن در آن خلاء در دمای محیط به مدت 12 ساعت، 24.1 گرم فراورده A با نقطه ذوب $146-142$ °C و راندمان ۷۵٪ (از ۱-آدامانتانول) به دست می آید.

مرحله ۳ و ۲: سنتز متیل استر آداپالن (C) با استفاده از سامانه

کانالیستی نانوذره روی

در یک بالن 50 میلی لیتری دودهانه مجهز به کندانسور، قیف قطره چکان و همزن مغناطیسی تحت جریان گاز نیتروژن، 0.39 گرم (6 میلی مول) نانوذره های روی (Zn-NPs) به 20 میلی لیتر تتراهیدروفوران خشک افزوده می شود. با افزودن چند قطعه بلور ید، مخلوط واکنش به مدت 30 دقیقه در دمای 50 °C هم می خورد. به کمک قیف قطره چکان، محلولی از $1/61$ گرم (۱-۵-برومو-۲-متوکسی فنیل) آدامانتان (A، 5 میلی مول) در 5 میلی لیتر تتراهیدروفوران خشک به مدت 15 دقیقه افزوده می شود و به مدت 4 ساعت دیگر در همان دما هم می خورد. پیشرفت واکنش با TLC کنترل می شود. سپس سرد شده، 0.05 گرم 1 و 2 -[بیس (دی فنیل فسفینو) اتان] دی کلرونیکل (II) و به دنبال آن 1.06 گرم متیل ۶-برومو-۲-نفتوات (B، 4 میلی مول) به مخلوط واکنش افزوده می شود و به مدت 2 ساعت دیگر در دمای اتاق هم می خورد. سپس مخلوط واکنش تحت خلا تغلیظ می شود.

جدول ۱- بهینه‌سازی سنتز متیل استر آداپالن.

شماره	کاتالیست ۱	حلال	کاتالیست ۲	نسبت مولی A:B	بازده
۱	Magnesium Powder	THF	-	۱ : ۱	-
۲	Magnesium Powder	THF	NiCl ₂ (DPPE) ¹	۱ : ۱	۵۷
۳	Zinc Powder	THF	-	۱ : ۱	-
۴	Zinc Powder	THF	NiCl ₂ (DPPE)	۱ : ۱	۳۶
۵	Zn NPs ²	THF	NiCl ₂ (DPPE)	۱ : ۱	۶۵
۶	Zn NPs	THF	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂ ³	۱ : ۱	۴۳
۷	Zn NPs	THF	NiCl ₂ (DPPE)	۱٫۵ : ۱	۹۱
۸	Zn NPs	THF	NiCl ₂ (DPPE)	۱٫۲۵ : ۱	۹۱
۹	Zn NPs	Toluene	NiCl ₂ (DPPE)	۱٫۲۵ : ۱	۲۷
۱۰	Zn NPs	Toluene:THF ۵۰:۵۰	NiCl ₂ (DPPE)	۱٫۲۵ : ۱	۷۴
۱۱	Zn NPs	DMF	NiCl ₂ (DPPE)	۱٫۲۵ : ۱	۴۵
۱۲	Zn NPs	CH ₂ Cl ₂	NiCl ₂ (DPPE)	۱٫۲۵ : ۱	۲۴
۱۳	Zn NPs	EtOAc	NiCl ₂ (DPPE)	۱٫۲۵ : ۱	۳۳

به نسبت خوبی برای استفاده در کاتالیست نیکل (II) است (جدول ۱، شماره ۶)، اما با به‌کارگیری ۲۱ - بیس (دی‌فنیل فسفینو) اتان (DPPE)، نتیجه‌های بسیار بهتری به دست می‌آید (جدول ۱، شماره ۵). حلال مورد استفاده در مرحله اول نقش بسیار مهمی بازی می‌کند. به دلیل حساسیت واکنشگر به آب و رطوبت هوا، این واکنش باید در حلال خشک و تحت گاز بی‌اثر انجام شود. از طرفی به دلیل ماهیت شدیداً قطبی حدواسط روی ایجادشده در واکنش، حلال باید قطبی بدون پروتون باشد. بنابراین از بسیاری از حلال‌های پروتون‌دار قطبی مانند الکل‌ها، اسیدها و آمین‌ها نمی‌توان استفاده نمود. استفاده از حلال بدون پروتون غیر قطبی تولوئن در واکنش نیز با بازده کم همراه است (جدول ۱، شماره ۹). از حلال‌های بدون پروتون و قطبی دی‌متیل‌فرمامید، تتراهیدروفوران، دی‌کلرومتان و اتیل‌استات برای واکنش مرحله نخست استفاده شد که از آن میان، استفاده از دی‌متیل‌فرمامید، دی‌کلرومتان و اتیل‌استات با بازده کمتری همراه است (جدول ۱، شماره‌های ۱۱-۱۳). بهترین نتیجه‌ها با استفاده از تتراهیدروفوران به عنوان حلال امکان‌پذیر است. با استفاده از مخلوط تولوئن و تتراهیدروفوران (۵۰ : ۵۰)، افزایش نسبی در بازده خواهیم داشت (جدول ۱، شماره ۱۰). به نظر می‌رسد این به دلیل ایجاد نقطه آزنوتروپیک میان دو حلال و افزایش دمای مخلوط واکنش باشد. در مجموع با توجه به جدول ۱ و نتیجه‌های به‌دست‌آمده از واکنش‌های بهینه‌سازی

به محلول به‌دست‌آمده، محلول آبی استیک اسید ۵٪ (وزنی/وزنی) از قیف قطره‌چکان تا pH=۱ با کنترل دما (۶۰-۷۰ °C) اضافه می‌شود. پس از سرد شدن، رسوب‌های به‌دست‌آمده با آب شسته می‌شود و در تتراهیدروفوران نوبلور می‌شود. سپس در دمای ۵۰-۶۰ °C تحت خلاء خشک شده تا ۰/۶۳ گرم آداپالن با راندمان ۸۲٪ و نقطه ذوب ۳۲۰-۳۲۲ °C و خلوص ۹۹٪ (HPLC) به دست آید. به منظور بهینه‌سازی سنتز متیل استر آداپالن (C) با استفاده از سامانه‌های کاتالیستی، این واکنش تحت شرایط گوناگون انجام شد که نتیجه‌های آن در جدول ۱ آمده است.

نتیجه‌ها و بحث

بهترین نتیجه‌ها با به‌کارگیری واکنشگرهای A:B با نسبت مولی ۱ : ۱٫۲۵ در حضور نانوذره‌های روی در حلال تتراهیدروفوران و سپس افزودن کاتالیست NiCl₂ (DPPE) به دست آمد (جدول ۱، شماره ۸). انجام واکنش با استفاده از پودر روی تجاری در اندازه میکرومتری، دارای بازده کمتری است (جدول ۱، شماره ۳ و ۴). استفاده از پودر منیزیم نیز دارای نتیجه‌های مشابهی است. استفاده از کاتالیست NiCl₂ دارای لیگاند آلی در مرحله دوم این واکنش حیاتی است و واکنش کوپلینگ کربن - کربن در غیاب این کاتالیست انجام نمی‌شود (جدول ۱، شماره ۱ و ۳). هرچند تری‌فنیل فسفین (PPh₃) لیگاند

H on 1-adamantyl), 3.46 (3 H, s, H on ArOCH₃), 3.88 (3 H, s, H on COOCH₃), 7.13 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz, H on phenyl ring), 7.59 (1 H, d, $J = 2.0$ Hz, H on phenyl ring), 7.66 (1 H, dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.0$ Hz, H on phenyl ring), 7.90 (1 H, dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 1.6$ Hz, H on naphthyl ring), 7.99 (1 H, dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 1.6$ Hz, H on naphthyl ring), 8.09 (1 H, d, $J = 8.8$ Hz, H on naphthyl ring), 8.17 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz, H on naphthyl ring), 8.24 (1 H, s, H on naphthyl ring), 8.62 (1 H, s, H on naphthyl ring); ¹³CNMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 28.9, 37.0, 37.1, 55.8, 58.8, 113.2, 124.6, 125.6, 125.9, 126.2, 126.4, 128.0, 128.8, 130.3, 130.8, 131.4, 132.0, 136.0, 138.5, 140.7, 159.1, 167.9; Mass (M⁺): 426.

6-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphenyl]-2-naphthoic acid (Adapalene, E);

C₂₈H₂₈O₃; m.p.: 320-322°C; MW: 412.5; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.77 (6 H, s, H on 1-adamantyl), 2.08 (3 H, s, H on 1-adamantyl), 2.15 (6 H, s, H on 1-adamantyl), 3.87 (3 H, s, H on ArOCH₃), 7.12 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz, H on phenyl ring), 7.59 (1 H, s, H on phenyl ring), 7.66 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz, H on naphthyl ring), 7.90 (1 H, d, $J = 8.8$ Hz, H on naphthyl ring), 8.00 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz, H on naphthyl ring), 8.09 (1 H, d, $J = 8.8$ Hz, H on naphthyl ring), 8.17 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz, H on naphthyl ring), 8.23 (1 H, s, H on naphthyl ring), 8.62 (1 H, s, H on naphthyl ring), 13.08 (1 H, s, -COOH); ¹³CNMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 28.9, 37.0, 37.1, 55.8, 113.1, 124.6, 125.6, 126.0, 126.2, 126.4, 128.0, 128.8, 130.3, 130.7, 131.4, 132.0, 136.0, 138.5, 140.7, 159.1, 167.9; Mass (M⁺): 412.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۶/۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۹/۱

می‌توان گفت، استفاده از نانوذره‌های روی در مقایسه با حالت توده پودری آن با افزایش چشمگیری در بازده واکنش همراه است. این به دلیل افزایش سطح مقطع نانوذره‌های روی نسبت به حالت توده پودری آن است که باعث افزایش سطح تماس آن با حلال و واکنشگر می‌شود. در صورتی که از نانوذره‌های روی سنتز شده در شرایط بی‌آب و نگهداری شده تحت خلاء استفاده شود، حتی نیازی به فعال‌سازی آن با ید یا عامل‌های فعال‌کننده دیگر نیست. به نظر می‌رسد با جایگزینی نانوذره‌های روی به جای منیزیم، این واکنش قابلیت افزایش مقیاس به مقیاس‌های بالاتر داشته باشد.

قدردانی

نویسندگان مقاله، مراتب قدردانی صمیمانه خود را از شرکت دارویی تمام به خاطر تأمین مواد اولیه دارویی، و از معاونت پژوهشی دانشگاه صنعتی امیرکبیر به خاطر حمایت‌های مالی و پشتیبانی از این طرح پژوهشی اعلام می‌دارند.

آنالیز و شناسایی فرآورده‌ها

2-(1-Adamantanyl)-4-bromophenole (A);

C₁₇H₂₁BrO, m.p.: 142-146°C; MW: 321.2; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.80 (6H, s, H on 1-adamantyl), 1.94 (6H, s, H on 1-adamantyl), 2.13 (3H, s, H on 1-adamantyl), 3.84 (3H, s, -OCH₃), 6.91 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H on phenyl ring), 7.29 (s, 1H, H on phenyl ring), 7.33 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H on phenyl ring); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 29.0, 32.7, 36.9, 43.4, 55.2, 113.4, 125.8, 132.1, 138.0, 143.7, 158.3.

6-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphenyl]-2-naphthoic acid methyl ester (Adapalene Methyl ester, C);

C₂₉H₃₀O₃; m.p.: 220-222°C; MW: 426.5; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.77 (6 H, s, H on 1-adamantyl), 2.08 (3 H, s, H on 1-adamantyl), 2.15 (6 H, s,

مراجع

- [1] Roucoux A., Schulz J., Patin H., *Reduced Transition Metal Colloids: A Novel Family of Reusable Catalysts?*, *Chem. Rev.*, **102**(10): 3757-3778 (2002).
- [2] Gawish S.M., Avci H., Ramadan A.M., Mosleh S., Monticello R., Breidt F., Kotek R., *Properties of Antibacterial Polypropylene/Nanometal Composite Fibers*, *J. Biomater. Sci., Polym.*, **23**(1): 43-61 (2012).

- [3] Chandra S., Kumar A., [Modulation of Synthetic Parameters of Novel Zinc Nanoparticles and Reducing Agent: Powder X-Ray Diffraction, Transmission Electron Microscopy and Spectral Studies](#), *Spectrochim. Acta, Part A*, **97**: 935–941 (2012).
- [4] Shroot B., Eustache J., Bernardon J.M., [Benzonaphthalene Derivatives and Compositions](#), *U.S. Patent 4,717,720* (1988).
- [5] Serrano J.P., Medichem S.A., [Process for the Preparation of Adapalene and Related Compounds](#), *U.S. Patent. 8,119,834* (2012).
- [6] Vyas K.D., Nair R., Nalawade P., Patil U.D., Panandikar A.M., [Novel Process for Preparation of Adapalene](#), *W.O. Patent 126,104* (2008).
- [7] Castaldi G., Allegrini P., Razzetti G., Ercoli M., [Process for the Preparation of Adapalene](#), *U.S. Patent 7,345,189* (2008).
- [8] Pilgrim W.R., Lagiere J., [Process for the Preparation of 1-Adamantane Derivatives](#), *U.S. Patent 5,015,758* (1991).
- [9] Liu Z., Xiang J., [A High yield and Pilot-Scale Process for the Preparation of Adapalene](#), *Org. Process Res. Dev.*, **10**(2): 285–288 (2006).
- [10] Kalvinsh I., Chernobrovijs A., Tribulovich V., Labeish V., [Process for Preparation of 6-\[3-\(1-admantyl\)-4-methoxyphenyl\]-2-naphtoic acid](#), *U.S. Patent Application 12/448,670* (2007).
- [11] Ghanta S.R., Rao M.H., Muralidharan K., [Single-Pot Synthesis of Zinc Nanoparticles, Borane \(BH₃\) and Closo-Dodecaborate \(B₁₂H₁₂\)²⁻ Using LiBH₄ under mild Conditions](#), *Dalton Trans.*, **42**(23): 8420–8425 (2013).