



بررسی واکنش تیول‌ها، هیدروکسیل آمین و ایزوکسازولون‌ها با ۲- برموا-۱ و ۴- نفتاکینون

جبار خلفی*

ایران، ارومیه، دانشگاه ارومیه، گروه شیمی

شادی رسولپور

ایران، ارومیه، دانشگاه ارومیه، فارغ التحصیل کارشناسی ارشد شیمی آلی

احمد پورستار

ایران، ارومیه، دانشگاه ارومیه، گروه شیمی، دانشجوی دکتری شیمی آلی

*E-mail: jkhalafi@yahoo.com • j.khalafi@mail.urmia.ac.ir

چکیده

واکنش ۲- برموا-۱ و ۴- نفتاکینون با تیول‌ها در حلال‌های کلروفرم یا دی‌کلرومتان منجر به استخلاف تیوالکیل (تیوآریل) در موقعیت ۳ و تولید ۲- برموا-۳- تیوالکیل (آریل) ۱ و ۴- دی هیدروکسی نفتالن می‌گردد که در اثر اکسایش به مشتق ۱ و ۴- نفتاکینون مربوطه می‌گردد، در حالیکه واکنش در حلال اتانول در حضور سدیم استات سبب تولید ۲- تیوالکیل (تیوآریل) ۱ و ۴- نفتاکینون با جایگزینی برم میگردد. واکنش برموا نفتاکینون با هیدروکسیل آمین هیدروکلرید ترکیب ۲- آمینو-۳- برموا-۱ و ۴- نفتاکینون را تولید می‌کند و واکنش برموا نفتاکینون با ایزوکسازول-۵(۲H) و آنها در اتانول تحت شرایط رفلاکس تولید مشتق ۲- اتیل آمینو-۳- برموا نفتاکینون مربوطه را نمود.

کلید واژه: تیول‌ها، هیدروکسیل آمین، ایزوکسازولون‌ها، ۱ و ۴- دی هیدروکسی نفتالن‌ها، ۱ و ۴- نفتاکینون‌ها

۱. مقدمه

مخصوصاً مشتقات ساده آلکیل آمینو و ترکیبات مشابه آنها

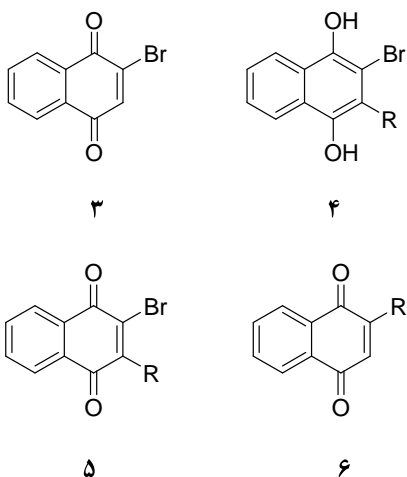
دارای خاصیت ضد توتومری [۴-۲] و ضد مالاریایی [۵]

هستند و همچنین تعداد زیادی از آنها کاربرد وسیعی در صنایع دارند [۶ و ۷].

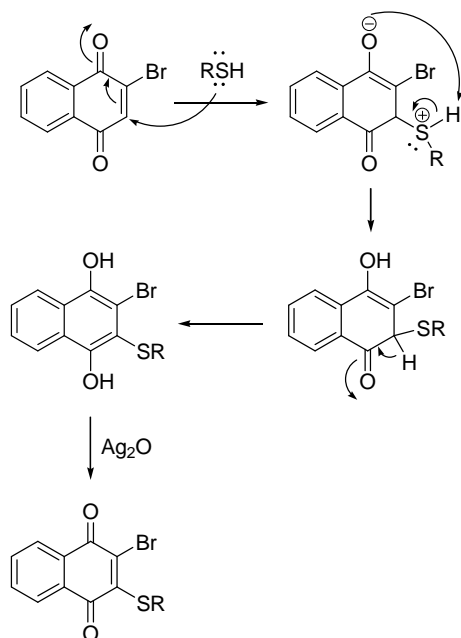
از آنجائیکه تعدادی از مشتقات ۱ و ۴- نفتاکینون‌ها چهارچوب اصلی ساختار چندین ترکیب طبیعی را تشکیل میدهند لذا

یکی از اهداف سنتز مشتقات ۱ و ۴- نفتاکینون به دلیل کاربرد آنها در رشد باکتری‌های نظیر استافیلوکوک‌ها است. از آن جمله میتوان به آلکیل تیو و آلکیل آمینو-۱ و ۴- نفتاکینون‌ها اشاره کرد [۱]. بسیاری از مشتقات ۱ و ۴- نفتاکینون‌ها

دی هیدروکسی نفتالن فوق با Ag_2O در حلال اتر منجر به تولید مشتق ۲-برمو-۳-تیوفنیل-۱-۴-نفتاکینون (۵; R= SPh) بصورت بلورهای زرد رنگ با نقطه ذوب $^{\circ}C$ ۱۳۸-۱۳۶ و با راندمان ۹۷٪ شد.

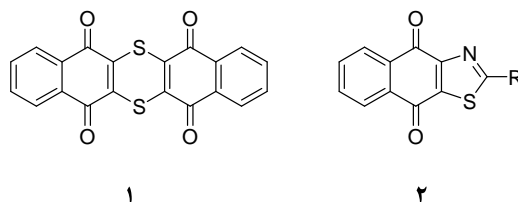


واکنش فوق با بنزیل مرکاپتان منجر به تولید مشتق دی هیدروکسی نفتالن مربوطه (۴; R= SCH_2Ph) با راندمان ۷۵٪ و ۱-۴-نفتاکینون مربوطه (۵; R= SCH_2Ph) با راندمان کمی گردید. مکانیسم تشکیل مشتقات فوق در حضور حلال کلروفرم یا دی کلرومتان در شمای (۱) نشان داده شده است.



شمای (۱)

بعنوان یک حد واسط کلیدی در سنتز انواع ترکیبات مهم بیولوژیکی مورد استفاده قرار می گیرند به عنوان مثال می توان به ۲-برمو-۳-آلکیل آمینو-۱-۴-نفتاکینونها اشاره کرد که در چهارچوب اصلی ساختار مهم بیولوژیکی نظیر ریفامایسینها، اسکینامیسینها و استرپتومایسینها شرکت دارند [۸]. از مشتقات ر پلی هتروسیکل ۱-۴-نفتاکینونها نظیر مولکول های (۱) و (۲) که در صنایع الکترونیکی، اپتوالکترونیکی و فتونیک استفاده می شود. [۹ و ۱۰] این مواد در فتوکنداکتورها (هادی نور) نقش مولد بار و در سوپر هادی های آلی نقش مولکولهای دهنده الکترون را ایفا می کنند [۱۱]. همچنین می توان از اثرات ضد سیستم های آنزیمی و نیز کاربرد آنها در شیمی درمانی بیماری شیستوزومیاز (نوعی بیماری که توسط کرم های شیستوزوم ایجاد شده و سبب اسهال و کم خونی می گردد) نام برد [۱۲]، که برای نمونه می توان به اثرات دارویی ۲-متیل-۱-۴-نفتاکینون اشاره کرد [۱۳].

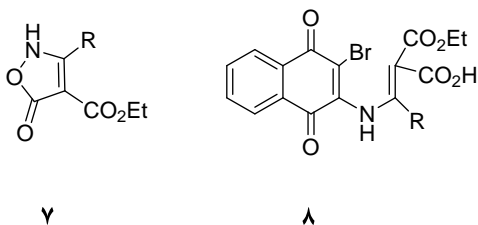


در این مقاله واکنش های تیولها، هیدروکسیل آمین و ایزوکسازولونها با ۲-برمو-۱-۴-نفتاکینون تحت شرایط مختلف و نحوه اجرای واکنش ها از نظر مکانیسم مورد بررسی قرار گرفته است.

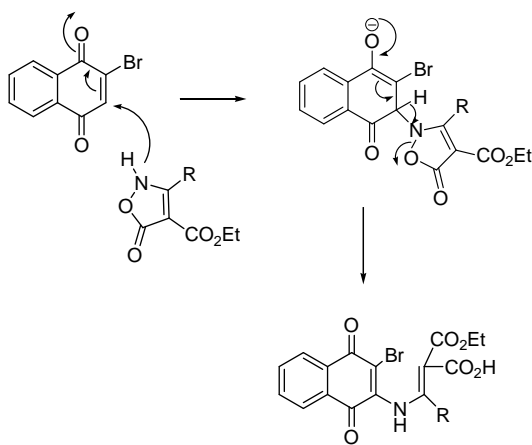
۲. بحث و نتیجه گیری

۲-برمو-۱-۴-نفتاکینون (۳) با استفاده از روش اصلاح شده زینک (Zink) [۱۴] با راندمان ۹۰٪ تهیه شد. واکنش ترکیب (۳) با تیوفنولها در حلال کلروفرم یا دی کلرومتان در دمای اتاق و درتاریکی (پوشش با ورق آلومینیوم) ترکیب ۲-برمو-۳-تیوفنیل-۱-۴-دی هیدروکسی نفتالن (۴; R= SPh) را با راندمان ۷۵٪ بصورت بلورهای سفید رنگ با نقطه ذوب $^{\circ}C$ ۱۷۷-۱۷۵ تولید کرد. اکسایش

واکنش ترکیب (۳) با اتیل-۵-اکسو-۲-دی هیدروایزوکسازول-۴-کربوکسیلات (۷; R= H) تحت شرایط رفلاکس در اتانول سبب تولید ترکیب ۲-۲-کربوکسی-۲-اتوکسی کربونیل اتیل آمینو-۳-برمو-۱-۴-نفتا کینون (۸; R= H) بصورت بلورهای قهوه ای رنگ با نقطه ذوب $178-182^{\circ}\text{C}$ و با راندمان ۶۸٪ شد. واکنش فوق با استفاده از مشتق (۷; R= NHPH) نیز منجر به تولید ۲-۲-فنیل آمینو-۲-کربوکسی-۲-اتوکسی کربونیل اتیل آمینو-۳-برمو-۱-۴-نفتا کینون (۸; R= NHPH) با راندمان بالا می گردد.



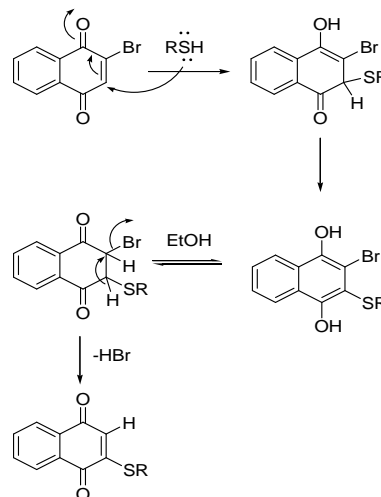
مکانیسم تشکیل محصولات مشتق (۷; R= H, NHPH) در شمای (۴) نشان داده شده است.



شمای (۴)

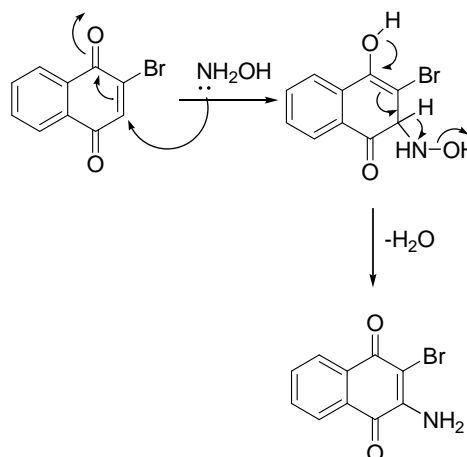
محصولات (۸; R= H, NHPH) از نظر حرارتی بسیار پایدار می باشند بطوریکه حتی تحت شرایط رفلاکس در پروپانول یا بوتانول هم در فرآیند کربوکسیل زدایی یا حلقه زایی شرکت نمی کنند. به نظر می رسد که پیوند هیدروژنی درون مولکولی

در حالی که واکنش ترکیب ۲-برمو-۱-۴-نفتا کینون (۳) با ترکیب تیوفنولها در حضور استات سدیم و حلال اتانول در دمای $50-60^{\circ}\text{C}$ محصول ۲-تیوفنیل-۱-۴-نفتا کینون (۶; R= SCH₂Ph) را با راندمان ۷۳٪ حاصل میکند. مکانیسم واکنش تیولها با ۲-برمو-۱-۴-نفتا کینون (۳) در حضور اتانول و استات سدیم در شمای (۲) نشان داده شده است.



شمای (۲)

واکنش ترکیب (۳) با هیدروکسیل آمین هیدروکلرید در حضور مقدار اضافی سدیم استات خشک در تاریکی (پوشش با ورق آلومینیوم) و در دمای اتاق منجر به تولید ۲-آمینو-۳-برمو-۱-۴-نفتا کینون (۵; R= NH₂) به شکل بلورهای نارنجی روشن با راندمان ۷۰٪ می شود. مکانیسم تشکیل محصول فوق در شمای (۳) نشان داده شده است.



شمای (۳)

سپس نوبلوری، بلورهای سفید رنگ (۲۷۱ میلی گرم، راندمان ۷۵٪) با نقطه ذوب °C ۱۲۷-۱۲۵ حاصل شد.

داده های طیفی:

¹H NMR spectrum (CDCl₃, 60 MHz), δ, ppm: 7.58-7.98 (m, 2H, Ar), 7.10-7.50 (m, 2H, Ar), 6.90 (s, 5H, Ar), 6.71 (bs, 2H, 2OH, removed by D₂O addition), 3.9 (s, 2H, CH₂); FT-IR spectrum, ν_{max}, cm⁻¹: 3369, 1570, 1432, 1254, 1067, 869, 766, 704, 651.

۲-برمو-۳-فنیل تیو-۴ا-۱-نفتاکینون (۵; R= SPh)

۲-برمو-۳-فنیل تیو-۴ا-۱-دی هیدروکسی نفتالن (۱۰۰ میلی گرم، ۲۸/۰ میلی مول) در دی اتیل اتر (۷ میلی لیتر) حل شد. سپس اکسید نقره (۲۰۰ میلی گرم) به آن افزوده شد. پس از بهم زدن مخلوط واکنش به مدت ۵ ساعت در دمای اتاق محصول بصورت بلورهای زرد رنگ (۹۶ میلی گرم، راندمان ۹۷٪) و نقطه ذوب °C ۱۳۸-۱۳۶ حاصل شد.

داده های طیفی:

¹H NMR spectrum (CDCl₃, 60 MHz), δ, ppm: 7.53-7.81 (m, 2H, Ar), 7.30-7.52 (m, 2H, Ar), 6.10 (s, 5H, Ar); FT-IR spectrum, ν_{max}, cm⁻¹: 1664, 1495, 1264, 1134, 705.

۲-برمو-۳-بنزیل تیو-۴ا-۱-نفتاکینون (۵; R= SPh)

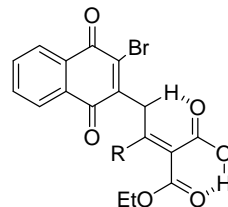
۲-برمو-۳-بنزیل تیو-۴ا-۱-دی هیدروکسی نفتالن (۱۰۰ میلی گرم، ۲۸/۰ میلی مول) در اتر (۵ میلی لیتر) حل شد. بعد از افزایش اکسید نقره (۲۰۰ میلی گرم، ۸۶/۰ مول) و بهم زدن مخلوط واکنش به مدت ۵ ساعت در دمای اتاق و تاریکی (پوشش با ورق آلومینیوم)، مخلوط واکنش با استفاده از پنبه و قیف شیشه ای صاف شد. بعد از استخراج ترکیب ۲-برمو-۳-بنزیل تیو-۴ا-۱-نفتاکینون به شکل بلورهای زرد رنگ (۱۰۰ میلی گرم، راندمان ۱۰۰٪) با نقطه ذوب °C ۱۱۲-۱۱۰ حاصل شد.

داده های طیفی:

¹H NMR spectrum (CDCl₃, 60 MHz), δ, ppm: 7.60-7.96 (m, 2H, Ar), 7.30-7.60 (m, 2H, Ar), 7.08 (s, 5H, Ar), 4.4 (s, 2H, CH₂); FT-IR spectrum, ν_{max}, cm⁻¹: 1646, 1455, 1272, 1229, 1136, 692.

۲-آمینو-۳-برمو-۴ا-۱-نفتاکینون (۵; R= NH₂)

در این ترکیبات (۹) موجب پایداری حرارتی بیش از حد و عدم شرکت آن در فرآیند حلقه زایی می گردد.



۹

۳. بخش تجربی

۲-برمو-۳-فنیل تیو-۴ا-۱-دی هیدروکسی نفتالن (۴; R= SPh)

۲-برمو-۴ا-۱-نفتاکینون (۲۳۷ میلی گرم، ۱ میلی مول) دردی کلرومتان (۱۰ میلی لیتر) حل شد و تیو فنول (۱۲۱ میلی گرم، ۱/۲ اکی والان، ۱۱/۰ میلی لیتر) به آن افزوده شد و مخلوط واکنش به مدت ۲۵ ساعت در دمای اتاق و تاریکی (پوشش با ورق آلومینیوم) بهم زده شد بعد از اطمینان از اتمام واکنش (با استفاده از TLC در حلال دی کلرومتان) و استخراج ترکیب و سپس نوبلوری از هگزان/کلروفرم به نسبت (۱:۱) بلورهای سفید رنگ (۲۶۰ میلی گرم، راندمان ۷۵٪) با نقطه ذوب °C ۱۷۷-۱۷۵ حاصل شد.

داده های طیفی:

¹H NMR spectrum (CDCl₃/DMSO-d₆, 60 MHz), δ, ppm: 8.17 (bs, 2H, 2OH, removed by D₂O addition), 7.67-8.05 (m, 2H, Ar), 7.15-7.42 (m, 2H, Ar), 6.73 (bs, 5H, Ar); FT-IR spectrum, ν_{max}, cm⁻¹: 3465, 1569, 1270, 1068, 870, 676, 738, 661.

۲-برمو-۳-بنزیل تیو-۴ا-۱-دی هیدروکسی نفتالن (۴R= SCH₂Ph)

۲-برمو-۴ا-۱-نفتاکینون (۲۳۷ میلی گرم، ۱ میلی مول) در دی کلرومتان (۱۰ میلی لیتر) حل شد و پس از افزایش بنزیل مرکاپتان (۱۳۶/۴ میلی گرم، ۱/۱ اکی والان، ۱۳/۰ میلی لیتر) مخلوط واکنش به مدت ۳۰ ساعت در دمای اتاق و تاریکی (پوشش با ورق آلومینیوم) بهم زده شد بعد از اتمام واکنش و

۲-برمو-۱-۴-نفتاکینون (۱۵۰ میلی گرم، ۰/۶۳ میلی مول) در اتانول (۱۰ میلی لیتر) با اتیل ۵-اکسو-۲-دی هیدروایزوکسازول-۴-کربوکسیلات (۹۹ میلی گرم، ۰/۶۳ میلی مول) در غیاب نور (پوشش با ورق آلومینیوم) به مدت ۸ ساعت رفلاکس شد. پس از اتمام واکنش (کنترل با TLC در تانک دی اتیل اتر/دی کلرومتان به نسبت ۳:۲)، محلول سرد شد، سپس به آن آب (۱۰ میلی لیتر) اضافه شد. بعد از صاف کردن رسوب حاصل با استفاده از قیف بوختر تحت خلا ترکیب ۲-۲-کربوکسی-۲-اتوکسی کربونیل اتیل آمینو]-۳-برمو-۱-۴-نفتاکینون (۱۷۱ میلی گرم، راندمان ۶۸٪) به صورت بلورهای جامد، به رنگ قهوه ای روشن و با نقطه ذوب °C ۱۷۸-۱۸۲ حاصل شد.

داده های طیفی :

¹H NMR spectrum (CDCl₃/DMSO-*d*₆, 60 MHz), δ, ppm: 8.20 (bs, 1H, CO₂H, removed by D₂O addition), 7.66-7.91 (m, 2H, Ar), 7.41-7.66 (m, 3H, Ar + NH), 5.9 (s, 1H, CH), 3.95 (q, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂), 1.47 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃); FT-IR spectrum, *v*_{max}, cm⁻¹: 1712, 1668, 1608, 1560, 1274, 1241.

۲-۱-فنیل آمینو-۲-کربوکسی-۲-اتوکسی کربونیل اتیل آمینو]-۳-برمو-۱-۴-نفتاکینون (۸ ; R= NHPH)

۲-برمو-۱-۴-نفتاکینون (۱۵۰ میلی گرم، ۰/۶۳ میلی مول) در اتانول (۱۰ میلی لیتر) با اتیل ۳-فنیل آمینو-۵-اکسو-۲-دی هیدروایزوکسازول-۴-کربوکسیلات (۱۵۷ میلی گرم، ۰/۶۳ میلی مول) در غیاب نور (پوشش با ورق آلومینیوم) به مدت ۸ ساعت رفلاکس شد. استخراج حلال تولید ترکیب ۲-۱-فنیل آمینو-۲-کربوکسی-۲-اتوکسی کربونیل اتیل آمینو]-۳-برمو-۱-۴-نفتاکینون به صورت ماده چسبنده قهوه ای رنگ (۲۰۸ میلی گرم، راندمان ۶۸٪) را نمود که تلاش برای نوبلوری نمونه منجر به تجزیه آن گردید.

داده های طیفی :

¹H NMR spectrum (CDCl₃/DMSO-*d*₆, 60 MHz), δ, ppm: 8.76 (s, 1H, CO₂H, removed by D₂O addition), 8.27 (bs, 1H, NH, removed by D₂O addition), 7.15-7.85 (m, 4H, Ar), 7.02 (s, 1H, NH, removed by D₂O addition), 6.90 (bs, 5H, Ar), 3.97 (q, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂), 1.94 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃).

۲-برمو-۱-۴-نفتاکینون (۵۰۰ میلی گرم، ۲/۱۱ میلی مول) به محلول هیدروکسیل آمین هیدروکلرید (۴۴۰ میلی گرم، ۶/۳۳ میلی مول) و مقدار اضافی سدیم استات خشک در اتانول (۱۰ میلی لیتر) اضافه شد. بعد از ۴۰ دقیقه بهم زدن در دمای اتاق و در تاریکی (پوشش با ورق آلومینیوم) و پس از استخراج حلال مایع روغنی به رنگ قرمز تیره حاصل شد. نوبلوری از مخلوط آب و اتانول (نسبت ۱:۱) ترکیب ۲-برمو-۳-بنزیل تیو-۱-۴-دی هیدروکسی نفتالن به شکل بلورهای نارنجی روشن (۳۵۰ میلی گرم، راندمان ۷۰٪) با نقطه ذوب °C ۱۴۹-۱۴۸ را تولید کرد.

داده های طیفی :

¹H NMR spectrum (CDCl₃/DMSO-*d*₆, 60 MHz), δ, ppm: 7.55-8.01 (m, 2H, H-5 + H-8, Ar), 7.10-7.55 (m, 2H, H-7 + H-6, Ar), 5.41 (bs, 2H, NH₂, removed by D₂O addition); FT-IR spectrum, *v*_{max}, cm⁻¹: 3320, 1620, 1575, 1269.

۲-بنزیل تیو-۱-۴-نفتاکینون (۶; R= SCH₂Ph)

۲-برمو-۱-۴-نفتاکینون (۲۳۷ میلی گرم، ۱ کی والان) در اتانول (۱۰ میلی لیتر) در اثر حرارت در بن ماری حل شد. پس از افزایش استات سدیم خشک (۸۲ میلی گرم، ۱ کی والان) و بنزیل مرکاپتان (۱۳۶ میلی گرم، ۱/۱ کی والان، ۰/۱۳ میلی لیتر) مخلوط واکنش در دمای ۵۰-۶۰°C در تاریکی (پوشش با ورق آلومینیوم) به مدت ۸ ساعت بهم زده شد. رسوب حاصل با استفاده از قیف بوختر تحت خلا صاف شد و با اتانول سرد شستشو داده شد. ترکیب ۲-بنزیل تیو-۱-۴-نفتاکینون به شکل بلورهای قرمز رنگ (۲۴۰ میلی گرم، راندمان ۷۳٪) با نقطه ذوب °C ۱۳۷-۱۳۸ حاصل شد. نتیجه بررسی نمونه در تست برم منفی بود.

داده های طیفی :

¹H NMR spectrum (CDCl₃, 60 MHz), δ, ppm: 7.60-7.90 (m, 2H, Ar), 7.30-7.60 (m, 2H, Ar), 7.11 (s, 5H, Ar), 6.44 (s, 1H, H-3), 3.94 (s, 2H, CH₂); FT-IR spectrum, *v*_{max}, cm⁻¹: 1642, 1458, 1268, 1128, 690, 640.

۲-۲-کربوکسی-۲-اتوکسی کربونیل اتیل آمینو]-۳-برمو-۱-۴-نفتاکینون (۸; R= H)

- [1]. Silver, R. F.; Holmes, H. L., Canadian. J. Chem., **46**, 1859, (1968).
- [2]. Lin, T-S.; Xu, S-P.; Zhu, L-Y.; Cosby, L.; Satronlli, A., J. Med. Chem., **32**, 1467 (1989).
- [3]. Stefanska, B.; Dzieduszyka, M.; Martelli, S.; Antonini, I.; Borowski, E., J. Org. Chem., **58**, 1568 (1993).
- [4]. Konohima, T.; Kozuka, M.; Koyama, J.; Okatani, T.; Tagahrar, K.; Tokuda, H., J. Nat. Prod., **52**, 987 (1989).
- [5]. Lin, T-s.; Xu, S-P.; Zhu, L-Y.; Diro, A.; Sartonelli, A., J. Med. Chem., **34**, 1634 (1991).
- [6]. Takagi, K.; Matsuoka, M.; Hamano, K.; Kitao, T., Dyes and Pigments, **5**, 241 (1984).
- [7]. Matsuka, M.; Takagi, K.; Obayashi, H.; Wahasugi, K.; Kitao, T., J. Soc. Dyers and Colourists. **99**, 257 (1983).
- [8]. Elisa, A. C.; Zoi, F. P.; Vassilios, P. P., J. Org. Chem., **61**, 3031 (1996).
- [9]. Masaru, M.; Akihio, I.; Nqoyuki, F.; Teuiro, K., J. Het. Chem., **29**, 439 (1992).
- [10]. Matsuoka, M., J. Soc. Dyers and Colourists., **105**, 167 (1989).
- [11]. Matsuoka, M.; Oka, H.; Kitao, T., Chem. Lett., 2061 (1990).
- [12]. Louis, F. F.; Russe, H. B., J. Am. Chem. Soc., **71**, 3609 (1949).
- [13]. Bueding, Peters and Waite. Proc. Soc. Exp. Boil. Med., **64**, 111 (1947).
- [14]. Zink, G., Chem. Ber., **20**, 1514 (1887).