

سنتز تک ظرف و سه جزئی مشتقات فوران-۲-اون های استخلاف دار با استفاده از

کاتالیزور اگزالیک اسید دو آبه

مریم شوقی و سید سجاد سجادی خواه*

گروه شیمی، دانشگاه پیام نور، صندوق پستی ۱۹۳۹۵-۳۶۹۷، تهران، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۲/۲۲

تاریخ تصحیح: ۹۴/۱۲/۱۸

تاریخ دریافت: ۹۴/۱۱/۰۲

چکیده

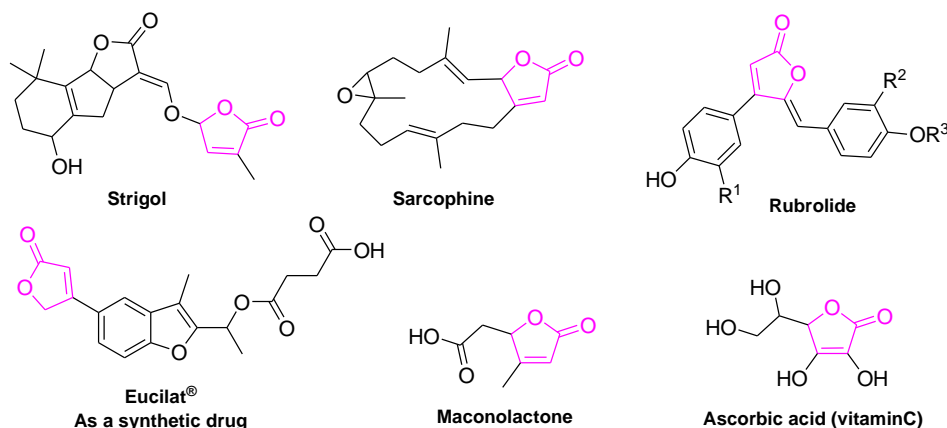
یک روش ساده و کارآمد برای سنتز مشتقات فوران-۲-اون های ۳،۴،۵-استخلافی ارائه شده است. واکنش تک ظرف و سه جزئی آمین های آروماتیک، آلدهیدهای آروماتیک و دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات ها در حضور کاتالیزور اگزالیک اسید دو آبه در حلال سبز اتانول منجر به تهیه مشتقات فوران-۲-اون ها شد. برخی از مزایای این روش شامل شرایط ملایم، بهره وری اتمی بالا، کاتالیزور ارزان قیمت و بازده بالایی باشد. افزون بر آن فرآورده ها از طریق صاف کردن ساده و بدون نیاز به ستون کروماتوگرافی بدست آمدند.

واژگان کلیدی: فوران-۲-اون، هتروسیکل، اگزالیک اسید دو آبه، دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات، واکنش چند جزئی

۱- مقدمه

در سال های اخیر به سبب نگرانی های زیست محیطی، شیمی سبز و گسترش روش های جدید سنتز ترکیبات شیمیایی که با آلودگی کمی همراه هستند بسیار مورد توجه قرار گرفته است. از این رو، استفاده از حلال های سبز و ایمن مانند آب و اتانول یکی از روش های کاهش آلودگی های زیست محیطی در واکنش های شیمیایی است [۱، ۲]. از سوی دیگر، واکنش های چند جزئی به دلیل ویژگی هایی همچون سادگی و سهولت، بازده بالا، کاهش انرژی و زمان، عدم نیاز به جداسازی حواسط و در نتیجه کاهش حلال های مصرفی و پسماندها، ابزاری سودمند در شیمی سبز می باشد [۳، ۴].

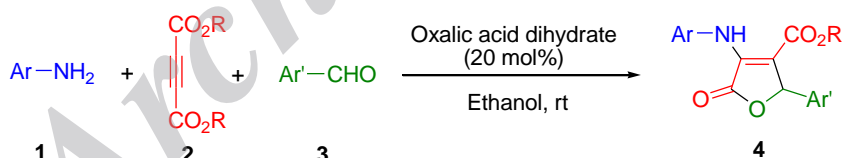
سنتز ترکیبات هتروسیکل پنج عضوی مانند فوران ها و مشتقات آنها به سبب ویژگی هایی زیستی شناختی و دارویی از اهمیت بالایی برخوردار است. در این راستا، فوران-۲-اون های (گاما-بوتنولایدها) استخلاف دار علاوه بر ویژگی هایی دارویی مانند ضد التهاب و ضد قارچ، در درمان بسیاری از بیماری ها همچون سرطان های پوست، پروستات و سینه، ایدز و آلزایمر به کار گرفته شده اند [۵-۱۳]. افزون بر آن فوران-۲-اون ها بخش مهمی در اسکلت بسیاری از ترکیبات طبیعی بیولوژیک مانند آسکوربیک اسید (ویتامین C)، سارکوفین، روبرولاید، ماکونولاکتون، استریژول و همچنین در ساختار داروی ایوسیلات (Eucilat®) هستند (شکل ۱) [۲۰-۱۴].



شکل ۱- ترکیبات طبیعی و داروی ایوسیلات حاوی حلقه فوران-۲-اون

با توجه به نقش مشتقات فوران-۲-اون ها در صنایع دارویی، سنتز آنها یکی از اهداف شیمیدانان بوده و اخیراً تعداد اندکی از مقالات یک روش سنتزی برای تهیه ۳-آمینو-۵-آریل-۴-کربوکسیلات فوران-۲-اون ها را با استفاده از کاتالیزور های مانند بتا-سیکلو دکسترین، پتاسیم هیدروکسید، استیک اسید، نانو ZnO، مالتوز و PPA-SiO₂ گزارش کرده اند [۱۹-۱۴]. با وجود اینکه این روش ها دارای مزایایی هستند ولی برخی از آنها معایبی همچون دمای بالا و نیاز به ستون گروماتوگرافی برای خالص سازی فرآورده ها دارند.

در این مقاله روشی ساده، سبز و کارآمد برای سنتز مشتقات فوران-۲-اون ها ۳،۴،۵-استخلافی از واکنش آلدیدهای آروماتیک، آمین های آروماتیک و دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات ها با استفاده از کاتالیزور آلی اگزالیک اسید دو آبه در حلال اتانول ارائه شده است (شکل ۲).



شکل ۲- سنتز مشتقات فوران-۲-اون ها ۳،۴،۵-استخلافی

۲- بحث و نتیجه گیری

نخست، واکنش بنزآلدئید، آنیلین و دی متیل استیلن دی کربوکسیلات در حضور اگزالیک اسید دو آبه (۵ مول٪) در حلال اتانول و در دمای اتاق بررسی شد و فرآورده متیل ۲،۵-دی هیدرو-۲-اکسو-۵-فنیل-۳-(فنیل آمینو) فوران-۴-کربوکسیلات ۴a با بازده ۴۲٪ در زمان ۸ ساعت بدست آمد. به منظور بهینه سازی شرایط واکنش، این واکنش به عنوان مبنا در شرایط گوناگون مورد بررسی قرار گرفت و نتایج در جدول ۱ ارائه شده است. واکنش در حضور مقادیر مختلف کاتالیزور انجام شد و بیشترین بازده در حضور ۲۰ مول درصد از اگزالیک اسید در مدت ۱ ساعت بدست آمد. افزایش مقدار کاتالیزور به ۲۵ مول

درصد تاثیری بر روی بازده محصول نداشت. افزون بر آن، اثر حلال های گوناگون مانند متانول، استونیتریل، دی کلرومتان و تتراهیدروفوران بر روی بازده و زمان واکنش بررسی شد که نتایج نشان دادند که تاثیری در بهبود شرایط واکنش ندارند. همچنین مشاهده شد افزایش دمای واکنش به ۵۰ و ۷۰ درجه سانتیگراد تاثیری بر بازده واکنش ندارد.

جدول ۱. بهینه سازی شرایط واکنش سنتز فوران-۲-اون-۴a^۱

ردیف	حلال/دما (درجه سانتی گراد)	مقدار کاتالیزور (مول.%)	زمان (ساعت)	بازده (%) ^۳
۱	اتانول/دمای اتاق	۵	۸	۴۲
۲	اتانول/دمای اتاق	۱۰	۵	۵۷
۳	اتانول/دمای اتاق	۱۵	۳	۸۳
۴	اتانول/دمای اتاق	۲۰	۱	۹۵
۵	اتانول/دمای اتاق	۲۵	۱	۸۴
۶	متانول/دمای اتاق	۲۰	۲۴	۶۰
۷	استونیتریل/دمای اتاق	۲۰	۲۴	ناچیز
۸	دی کلرومتان/دمای اتاق	۲۰	۲۴	ناچیز
۹	تتراهیدروفوران/دمای اتاق	۲۰	۲۴	ناچیز
۱۰	اتانول / ۵۰	۲۰	۱	۹۵
۱۱	اتانول / ۷۰	۲۰	۱	۹۰

^۱ شرایط واکنش: آنیلین (۱ میلی مول)، دی متیل استیلن دی کربوکسیلات (۱ میلی مول)، بنزالدهید (۱ میلی مول) و حلال (۲ میلی لیتر)
^۲ بازده جداسازی شده

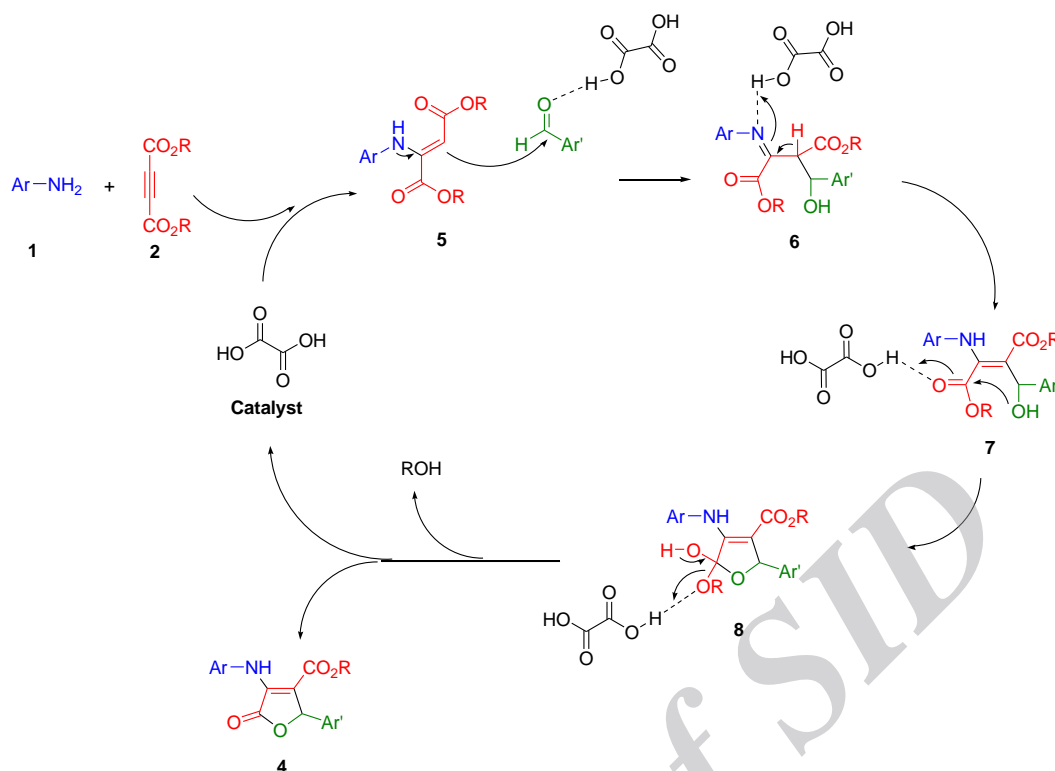
سپس با استفاده از شرایط بهینه مشتقات گوناگونی از فوران-۲-اون های ۵،۴،۳-استخلافی سنتز شد. همان گونه که در جدول ۲ قابل مشاهده است آنیلین های حاوی گروه های استخلافی گوناگون با مشتقات مختلف بنزالدهید و دی متیل استیلن دی کربوکسیلات یا دی اتیل استیلن دی کربوکسیلات واکنش داده و فرآورده های متناظر با بازده مناسب بدست آمدند. گروه های استخلافی الکترون دهنده و همچنین الکترون کشنده شامل متیل، متوکسی، نیترو، کلرو و فلئورو در این واکنش ها آزمایش شدند که در همه موارد نتایج قابل توجه ای بدست آمد. افزون بر آن، واکنش آنیلین، ۱-نفتالدهید و دی اتیل استیلن دی کربوکسیلات در شرایط بهینه انجام شد که منجر به تولید فرآورده مورد نظر با بازده متوسط شد (جدول ۲، فرآورده **۴m**). بر اساس نتایج تجربی، در شرایط یکسان واکنش دی اتیل استیلن دی کربوکسیلات در زمان طولانی تری از واکنش دی میتل استیلن دی کربوکسیلات به پایان رسید. ساختار ترکیبات بدست آمده به وسیله نقطه ذوب و داده های طیفی NMR و مقایسه آنها با داده های مقالات گزارش شده تعیین شد.

جدول ۲. سنتز مشتقات آلکیل ۵،۲-دی هیدرو-۲-اکسو-۵-آریل-۳-(آریل آمینو) فوران-۴-کربوکسیلات^۱

فرآورده	Ar	Ar'	R	زمان (ساعت)	بازده (%) ^۲	نقطه ذوب (°C)	
						به دست آمده	گزارش شده
۴a	Ph	Ph	Me	۱	۹۵	۱۹۳-۱۹۰	[۱۸] ۱۹۵-۱۹۶
۴b	4-Me-C ₆ H ₄	Ph	Me	۴	۸۰	۲۸۱-۲۷۹	[۱۷] ۲۸۴-۲۸۷
۴c	Ph	4-Me-C ₆ H ₄	Me	۵	۹۵	۱۸۰-۱۷۸	[۱۷] ۱۸۱-۱۸۳
۴d	Ph	4-OMe-C ₆ H ₄	Me	۲۴	۸۱	۲۳۷-۲۳۵	[۱۷] ۲۳۹-۲۴۲
۴e	4-Cl-C ₆ H ₄	Ph	Me	۱۱	۹۵	۱۶۳-۱۶۱	[۱۶] ۱۶۵-۱۶۶
۴f	Ph	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	Me	۶	۹۰	۱۳۸-۱۳۶	[۱۶] ۱۳۰-۱۳۱
۴g	4-F-C ₆ H ₄	Ph	Me	۱۹	۹۰	۱۶۲-۱۶۰	[۱۶] ۱۵۶-۱۵۸
۴h	Ph	Ph	Et	۲۱	۹۴	۱۷۷-۱۷۵	[۱۸] ۱۷۷-۱۷۸
۴i	4-Me-C ₆ H ₄	Ph	Et	۲۲	۹۵	۱۸۵-۱۸۳	[۱۸] ۱۷۹-۱۸۰
۴j	Ph	4-Me-C ₆ H ₄	Et	۲۰	۹۱	۱۹۴-۱۹۲	[۱۸] ۱۹۶-۱۹۷
۴k	Ph	4-Cl-C ₆ H ₄	Et	۲۰	۹۶	۱۸۲-۱۸۰	[۱۸] ۱۸۶-۱۸۷
۴l	Ph	4-OMe-C ₆ H ₄	Et	۲۶	۷۰	۱۹۷-۱۹۵	[۱۸] ۱۹۵-۱۹۷
۴m	Ph	1-Naphthyl	Et	۲۴	۶۵	۱۹۸-۱۹۶	[۱۸] ۱۹۸-۲۰۰

^۱ شرایط واکنش: آمین آروماتیک (۱ میلی مول)، آلدهید آروماتیک (۱ میلی مول)، دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات (۱ میلی مول)، کاتالیزور اگزالیک اسید دو آبه (۲۰ مول درصد) و اتانول (۲ میلی لیتر) در دمای محیط
^۲ بازده جداسازی شده

مکانیسم پیشنهادی برای سنتز فوران-۲-اون های ۳،۴،۵-استخلافی ۴a-m در شکل ۳ ارائه شده است. ابتدا از واکنش آنیلین (۱) با دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات (۲) در حضور کاتالیزور انامین (۵) ایجاد می شود. سپس حمله انامین (۵) به گروه کربونیل فعال شده آلدهید (۳) منجر به تشکیل حدواسط (۶) می گردد. جابجایی هیدروژن از طریق فرآیند تاتومیریزاسیون باعث ایجاد حدواسط (۷) می شود. در مرحله بعد گروه هیدروکسی طی یک واکنش حلقه زایی به گروه کربونیل فعال شده استری حمله کرده و حدواسط (۸) را تولید می کند. در مرحله آخر با حذف یک مولکول الکل، فرآورده مورد انتظار فوران-۲-اون (۴) ایجاد می شود.



شکل ۳- مکانیسم پیشنهادی برای سنتز سنتز فوران-۲-اون ها

۳- روش تجربی

۳-۱- مواد شیمیایی و دستگاهها

تمامی مواد شیمیایی و حلال‌های مورد استفاده در این تحقیق از شرکت مرک، فلوکا و آلدریچ خریداری شده و بدون خالص‌سازی مجدد مورد استفاده قرار گرفته‌اند. دمای ذوب محصولات سنتز شده با دستگاه نقطه‌ی ذوب الکتروترمال ۹۱۰۰ اندازه‌گیری شده است. طیف‌های $^1\text{H NMR}$ و $^{13}\text{C NMR}$ توسط دستگاه BRUKER DRX-400 AVANCE به ترتیب با قدرت ۴۰۰ و ۱۰۰ مگاهرتز به دست آمده است.

۳-۲- روش عمومی سنتز مشتقات فوران-۲-اون های ۳،۴،۵-استخلافی

در ظرف واکنش، مخلوطی از آمین آروماتیک (۱ میلی مول)، آلدهید آروماتیک (۱ میلی مول)، دی الکیل استیلن دی کربوکسیلات (۱ میلی مول) و کاتالیزور اگزالیک اسید دو آبه (۲۰ مول درصد) در ۲ میلی لیتر اتانول در دمای اتاق به وسیله همزن مغناطیسی هم زده شد. پیشرفت واکنش با TLC دنبال شد. پس از پایان واکنش، رسوب حاصل صاف گردید و با اتانول (۲ مرتبه و هر مرتبه ۲ میلی لیتر) شستشو داده شد تا محصول خالص مورد نظر به دست آید.

۳-۳- داده های طیفی برخی از فرآورده ها

جدول ۳، ترکیب ۴a

متیل ۵،۲-دی هیدرو-۲-اکسو-۵-فنیل-۳-(فنیل آمینو) فوران-۴-کربوکسیلات

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.77 (3H, s, OCH_3), 5.76 (1H, s, benzylic), 7.13 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, ArH), 7.24-7.31 (7H, m, ArH), 7.52 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 8.90 (1H, br s, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 52.1, 61.6, 112.8, 122.3, 125.9, 127.4, 128.6, 128.7, 129.1, 134.9, 136.1, 156.5, 162.7, 165.3.

جدول ۳، ترکیب ۴b

متیل ۳-(۴-متیل فنیل آمینو)-۵،۲-دی هیدرو-۲-اکسو-۵-فنیل فوران-۴-کربوکسیلات

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.27 (3H, s, CH_3), 3.76 (3H, s, OCH_3), 5.72 (1H, s, benzylic), 7.09 (2H, t, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.22-7.27 (5H, m, ArH), 7.34 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 8.86 (1H, br s, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 20.9, 52.0, 61.3, 112.6, 122.4, 127.5, 128.5, 128.6, 129.5, 133.5, 135.8, 156.4, 162.8, 165.3.

جدول ۳، ترکیب ۴g

متیل ۳-(۴-فلوئورو فنیل آمینو)-۵،۲-دی هیدرو-۲-اکسو-۵-فنیل فوران-۴-کربوکسیلات

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.76 (3H, s, OCH_3), 5.69 (1H, s, benzylic), 7.01 (2H, t, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.22-7.42 (7H, m, ArH), 8.95 (1H, br s, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 52.1, 61.8, 112.9, 116.0 (d, $J = 22.0$ Hz), 124.5 (d, $J = 22.0$ Hz), 127.4, 128.5, 128.8, 132.2, 134.5, 156.3, 160.4 (d, $J = 247.1$ Hz), 162.5, 165.5.

جدول ۳، ترکیب ۴h

اتیل ۵،۲-دی هیدرو-۲-اکسو-۵-فنیل-۳-(فنیل آمینو) فوران-۴-کربوکسیلات

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.22 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 4.21 (2H, q, $J = 6.8$ Hz, OCH_2CH_3), 5.76 (1H, s, benzylic), 7.12 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, ArH), 7.25-7.31 (7H, m, ArH), 7.50 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, ArH), 9.10 (1H, br s, NH).

خلاصه

یک روش ساده و بسیار کارآمد برای سنتز فوران-۲-اون های ۳،۴،۵-استخلافی به وسیله واکنش تک ظرفی و سه جزئی آمین های آروماتیک، آلدهیدهای آروماتیک و دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات ها در حضور کاتالیزور اگزالیک اسید دو آبه ارائه شده است. واکنش در حلال سبز اتانول و در دمای محیط انجام شد. از دیگر مزیت های این روش می توان به بازده بالا، کاتالیست ارزان و خالص سازی ساده فرآورده ها بدون استفاده از ستون کروماتوگرافی و در نتیجه کاهش پسماند ها و آلودگی ها اشاره کرد.

۴- تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از حمایت های مالی معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه پیام نور صمیمانه تشکر می نمایند.

۵- مراجع

- [1] M. Doble, A. Kumar, *Green Chemistry and Engineering*, Elsevier (2007).
- [2] M.G. Dekamin, M. Azimoshan, L. Ramezani, *Green Chem.*, **15** (2013) 811.
- [3] J. Zhu, H. Bienaymé, *Multicomponent reactions*, ed. Wiley, Weinheim (2005).
- [۴] بیطرف، مهنوش؛ عموزاده، علی؛ مجله شیمی کاربردی دانشگاه سمنان، شماره ۳۴ (۱۳۹۴) ص ۱۰۹.
- [5] S. Sawant, D. Youssef, A. Mayer, P. Sylvester, V. Wall, M. Arant, K. El Sayed, *Chem. Pharm. Bull.*, **54** (2006) 1119.
- [6] P. T. Szymanski, S. A. Ahmed, M. M. Radwan, S. I. Khalifa, H. Fahmy, *Nat. Prod. Commun.*, **9** (2014) 151.
- [7] G. Grossmann, M. Poncioni, M. Bornand, B. Jolivet, M. Neuburger, U. Sequin, *Tetrahedron*, **59** (2003) 3237.
- [8] S. M. Hein, J. B. Gloer, B. Koster, D. J. Malloch, *J. Nat. Prod.*, **64** (2001) 809.
- [9] M. Pour, M. Spulak, V. Balsanek, J. Kunes, P. Kubanova, V. Butcha, *Bioorg. Med. Chem.*, **11** (2003) 2843.
- [10] S. Padakanti, M. Pal, K. R. Yeleswarapu, *Tetrahedron*, **59** (2003) 7915.
- [11] S. Takahashi, A. Kubota, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, **43** (2002) 8661.
- [12] A. Choudhury, F. Jin, D. Wang, Z. Wang, G. Xu, D. Nguyen, J. Castoro, M. E. Pierce, P. N. Confalone, *Tetrahedron Lett.*, **44** (2003) 247.
- [13] Z. Zhu, J. Yan, W. Jiang, X. Yao, J. Chen, L. Chen, C. Li, L. Hu, H. Jiang, X. Shen, *J. Neurosci.*, **33** (2013) 13138.
- [14] S. N. Murthy, B. M. A. V. Kumar, K. R. Rao, Y. V. D. Nageswar, *Tetrahedron*, **65** (2009) 5251.
- [15] S. Ramesh, R. Nagarajan, *Synthesis*, (2011) 3307.
- [16] R. Doostmohammadi, M. T. Maghsoodlou, N. Hazeri, S. M. Habibi-Khorassani, *Res. Chem. Intermed.*, **39** (2013) 4061.
- [17] S. U. Tekale, S. S. Kauthale, V. P. Pagore, V. B. Jadhav, R. P. Pawar, *J. Iran. Chem. Soc.*, **10** (2013) 1271.
- [18] F. Farhadpour, N. Hazeri, S. Salahi, P. Dastoorani, R. Doostmohammadi, M. Lashkari, M. Ghashang, M. T. Maghsoodlou, *Iran. J. Catal.*, **4** (2014) 247.
- [19] R. Doostmohammadi, N. Hazeri, *Lett. Org. Chem.*, **10** (2013) 199.

Archive of SID