تهیه چند مشتق ٣،٤- دی‌فنیل-٢- سیکلوپنتن -١- اُن

کتایون مرجانی، محمود شریفی مقدم کاخکی و مریم اولیایی: دانشگاه تربیت معلم

چکیده

٤- هیدروکسی- ٥- متیل – ٤،٣- دی‌فنیل- ٢- سیکلوپنتن -١- اُن ١ و ٤- هیدروکسی- ٢- متیل- ٣، ٤- دی‌فنیل- ٢- سیکلوپنتن -١- اُن ٤ با استفاده از مایکروویو در زمان کوتاهی تهیه شدند. آب‌گیری از دو دیول ٢ و ٥ با HCl تنها ٢- متیل- ٤،٣- دی‌فنیل-٢- سیکلوپنتن -١- اُن ٦ تولید می‌کند. ٢- متیل- ٣، ٤- دی‌فنیل- ٢- سیکلوپنتن -١، ٤- دیول ٥ از کاهش کتول ٤ با $NaBH_4$ به دست آمد. کتول‌های ١ و ٤ در مجاورت هیدروژن پراکسید در محیط قلیایی، بنزوییک اسید می‌دهند.

مقدمه

مدت نیم قرن است که یک دسته دارو به نام آنتی‌بیوتیک برای معالجه عفونت‌های حاصل از باکتری‌ها به کار می‌رود؛ ولی تا کنون یک روش عمومی‌برای معالجه امراض ویروسی پیدا نشده است و تنها به واکسن‌های ویروس مربوطه برای کاهش حساسیت بدن و همچنین داروهای ویروس‌های ویژه برای معالجه امراضی مانند هپاتیت و ایدز اکتفا شده است. پژوهش‌های جدید موجب شده است که بشر به آرزوی دیرینه خود، دست‌یابی به یک دسته جدید از داروها که بتواند از بدن انسان در مقابل همه ویروس‌ها محافظت کند نزدیک شود. این داروها سیکلوپنتن اُن پروستاگلاندین‌ها هستند که حلقه ٢- سیکلوپنتن-١- اُن، پنج اتم کربن از بیست اتم کربن موجود در آن‌ها را تشکیل می‌دهد. استن روبرتس[١] استاد گروه شیمی دانشگاه لیورپول و متخصص تهیه مولکول‌های پیچیده‌ای مانند پروستاگلاندین‌ها از مولکول‌های کوچک اعلام کرده است که حضور گروه کربونیل β,α غیر اشباع در حلقه سیکلوپنتن اُن موجب قدرت ضد ویروسی خارق العاده این مواد است[١]،[٢].

روش‌های متعددی برای سنتز سیکلوپنتن اُن‌ها پیشنهاد شده است که از آن جمله می‌توان به تهیه سیکلوپنتن اُن‌ها از اثر ٢- اتوکسی-١- ایلیدن تری فنیل فسفران بر ١، ٢- دی‌اسیل اتیلن‌ها[٣]، تهیه ٤- هیدروکسی-٥- الکیل- ٢- سیکلوپنتن-١- اُن‌ها[٤]، تهیه ٤- هیدروکسی ٢، ٤- دی‌الکیل-٢- اسیکلوپنتن-١- اُن‌ها[٥] با ایزومریزه شدن مشتق‌های سیکلوپنتن اُن با استفاده از کلرید اسیل زیرکونوسن[٦] و تهیه مشتق‌های ٤،٤- دی‌متوکسی-٢- سیکلوپنتن اُن با استفاده از یدو تری متیل سیلان[٧] اشاره کرد. به واسطه اهمیت حلقه ٢- سیکلوپنتن- ١- اُن در در تهیه داروهای ضد ویروس چند مشتق ٣، ٤- دی‌فنیل-٢- سیکلوپنتن-١- اُن تهیه وشناسایی شد.

١-Stan Roberts

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-10-12]

بخش تجربی

نقاط ذوب با دستگاه Gallenkamp بر حسب درجه سانتی‌گراد اندازه‌گیری شده و تصحیح نشده هستند. طیف‌های ^{1}HNMR، ^{13}CNMR و IR به ترتیب با دستگاه‌های ٦٠MHz Perkin- Elmer (δ بر حسبppm)، ٩٠MHz JeoLEx90A (δ برحسب ppm)، Perkin- Elmer (υ بر حسب cm^{-1}) ثبت و تجزیه عنصری در مرکز پژوهش‌های صنعت نفت انجام شده است.

۲- متیل- ۳، ٤-دی‌فنیل- ۲- سیکلوپنتن-۱، ٤- دیول ٥

۱/٤ گرم(۰/۰۰٥ مول) کتول ٤ [۸] را در ۱۲/٥ میلی‌لیتر متانول حل سپس محلول ۰/۱۷ گرم $NaBH_4$ در ۱ میلی‌لیتر آب را به آن اضافه می‌کنیم، پس از یک ساعت واکنش کامل می‌شود. تبخیر متانول، استخراج با اتر، خشک شدن با سولفات سدیم، تبخیر اتر، ۰/۷ گرم (R = %٤٨) دیول ٥ به دست می‌آید تبلور مجدد در تولوئن ۱۷۷- ۱۷٥ = mp .

تجزیه عنصری برای $C_{18}H_{18}O_2$: محاسبه شده ۸۱/۷ %C، ٦/۸۱ %H؛ تجربی ۸۱/۰۰ %C ، ٦/۸۱ %H

IR (KBr): ۳۳٤۰ (OH)

^{1}HNMR(CDCl):δ ۱/۹٥, S (۳H), δ ۱/۸۸ (۲OH پیک پهن), δ ۲/۱, dd (۱H), δ ۲/۱۹, dd (۱H), δ ۳, m (۱H) , δ ۷/۲, m (۱۰H آروماتیک).

۲- متیل- ۳، ٤-دی‌فنیل- ۲- سیکلوپنتن-۱- اُن ٦

۳ گرم (۰/۰۱۱ مول) دیول ٥ را در بالنی ریخته، محلولی از ٤ میلی‌لیتر HCl غلیظ، ٤۰ میلی‌لیتر اتانول مطلق به آن اضافه می‌کنیم، محلول زرد متمایل به قهوه‌ای می‌شود، پس از ۲ ساعت جوشاندن واکنش کامل شده ، به محیط آب اضافه می‌کنیم تا شیری رنگ شود، رسوب را صاف، تبلور مجددر سیکلوهگزان ۱/۷٥ گرم (R = %٦۲) کتون ٦ می‌دهد. ۷۷- ۷٥ = mp

نقطه ذوب مخلوط این جسم با کتون ۲ حاصل از اثر HCl بر دیول ۱ طبق روش بلادون[۱] [۹] نزولی نشان نداد و طیف‌های IR ، ^{1}HNMR و ^{13}CNMR این دو کتون مشابه بودند.

IR (KBr): ۱۷۰۰(C=O)

^{1}HNMR (استون d_6): δ ۲, d (۳H), δ ۲/۳٥, dd (۱H), δ ۲/۹, dd (۱H) , δ ٤/٥, m (۱H), δ ۷/۲, m (۱۰H آروماتیک).

^{13}CNMR (استون d_6) δ ۹/٦۳, t (۲H), δ ٤٥, q (۳H), δ۱٤۳, S(کربن اتیلنی), δ ۱٦۸, S (کربن اتیلنی), δ ۲۰٥, S (کربن کربونیل).

۱-Bladon

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-10-12]

٤- هیدروکسی- ٥-متیل- ۳، ٤-دی‌فنیل- ۲- سیکلوپنتن- ۱- أن ۱

یک گرم (۰/۰۰۷ مول) بنزیل را با ۰/٥ گرم (۰/۰۰۷ مول) اتیل متیل کتون در ارلنی می‌ریزیم. محلول ۰/۰۳ گرم پتاس در ۰/۱ میلی‌لیتر اتانول به آن اضافه می‌کنیم، ارلن را در یک بشر آب قرار می‌دهیم و مجموعه را در مایکروویو با توان W ۳۰۰ می‌گذاریم بعد از سه دقیقه واکنش کامل و رنگ محلول قهوه‌ای می‌شود، مخلوط را در مقدار زیادی آب می‌ریزیم، جامد حاصل را پودر می‌کنیم، با آب و اتر می‌شوییم. تبلور مجدد در متانول ۰/۷٥ گرم(R = %٥۹) کتول ۱ می‌دهد. ۱۸۲- ۱۸۰ = mp ([۸ و ۹] ۱۸۰ = mp)

(C=O)۱٦۸۰ (OH), ۳٤۰۰IR (KBr):

٤- هیدروکسی- ۲- متیل- ۳، ٤-دی‌فنیل- ۲- سیکلوپنتن- ۱- أن ٤

یک گرم (۰/۰۰۷ مول) بنزیل با ۱/٥ گرم (۰/۰۲ مول) اتیل متیل کتون و ۱۰ ml محلول الکلی پتاس ۰/٥ % را در ارلنی می‌ریزیم محلول را در یک بشر آب می‌گذاریم. مجموعه را در مایکروویو با توان W ۹۰۰ می‌گذاریم، پس از یک دقیقه واکنش کامل می‌شود محلول را در مقدار زیادی آب ریخته رسوب حاصل را با آب و بعد اتر می‌شوییم. تبلور مجدد در الکل ۰/۷۸ گرم (R = %٦۳) کتول ٤ تولید می‌کند.۱۲۰- ۱۱۸ = mp ([۸] ۱۱۷-۱۱۹ = mp)

(C=O)۱۷۰۰ (OH), ۳٤۰۰IR (KBr):

واکنش ٤- هیدروکسی- ٥- متیل- ۳، ٤- دی‌فنیل- ۲- سیکلوپنتن- ۱- أن با پراکسید هیدروژن

۰/۲٥ گرم (۰/۰۰۰۹ مول) کتول ۱ را با هم زدن در ۳۰ میلی‌لیتر متانول حل می‌کنیم سپس ۷ میلی‌لیتر H_2O_2 %۳۰ افزوده، ضمن هم زدن ۲/٥ میلی‌لیتر سود ۱۰ % قطره قطره اضافه می‌کنیم پس از ٦ ساعت واکنش کامل می‌شود. متانول را در خلأ تبخیر می‌کنیم، مقداری آب افزوده با اتر استخراج می‌کنیم، اسیدی شدن محلول آبی رسوبی ایجاد می‌کند، استخراج رسوب با اتر، تبخیر محلول اتری ۰/۰۲ گرم(R = %۷۱) بنزوئیک اسید می‌دهد. ۱۲۳- ۱۲۱ = mp

(C=O)۱٦۸۹ (OH), ۳۰۷۳-۲٥٤٤IR (KBr):

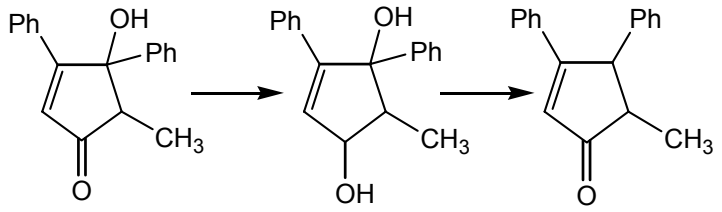
واکنش ٤- هیدروکسی- ۲- متیل- ۳، ٤- دی‌فنیل- ۲- سیکلوپنتن- ۱- أن ٤ با پراکسید هیدروژن

این آزمایش مشابه آزمایش روی جسم ۱ انجام شد و همان نتیجه به دست آمد.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-10-12]

بحث ونتیجه گیری

بلادون اعلام کرده بود که از اثر HCl بر محلول اتانولی ترانس- ۱، ٤- دیول ۲ کتون ۳ به دست آورده است. دیول ۲ از کاهش کتول ۱ با $NaBH_4$ تولید می‌شود.



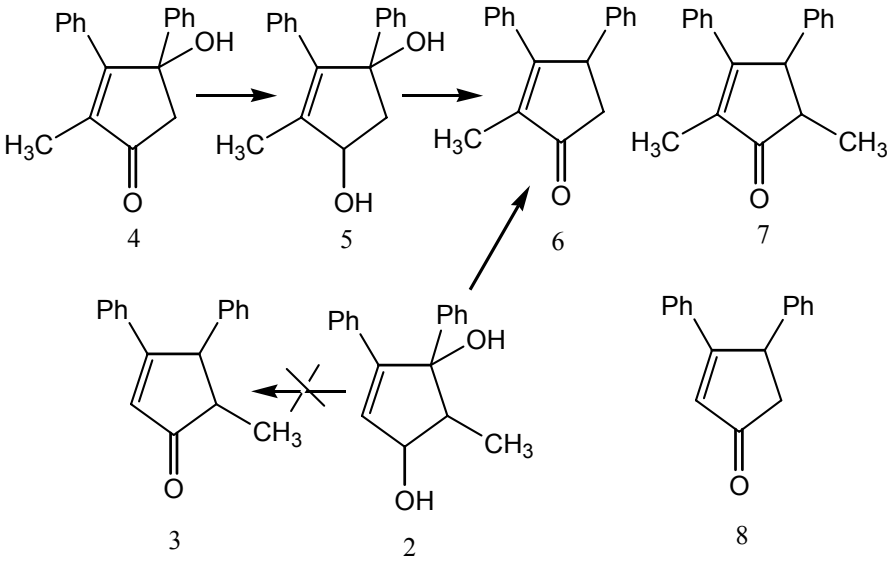
1 2 3

هیدروکسی کتون ۱ توسط ژاپ[۱] و بلادون[۹] از اثر بوتانون بر بنزیل در حرارت و مدت طولانی(۵ و ۹ ساعت) و کتول ٤ از اثر همین مواد در محیط قلیایی رقیق و حرارت محیط در مدت هفده روز [۸] تهیه شده بودند. با استفاده از تابش مایکروویو دو کتول ۱ و ٤ در زمانی بسیار کوتاه (۱ تا ۳ دقیقه) با راندمانی مشابه ژاپ و بلادون تهیه شدند.

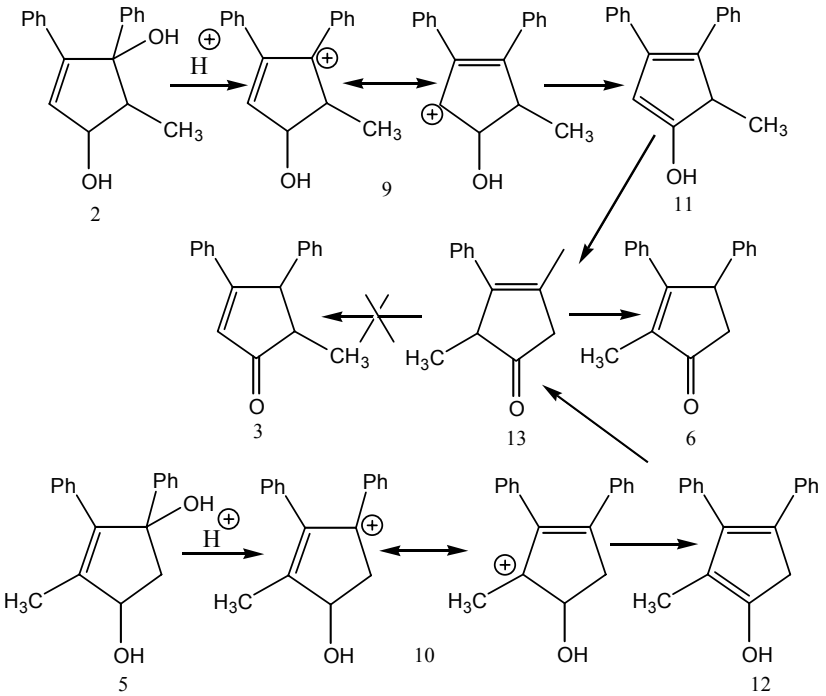
برای تهیه کتون ٦ ایزومر کتون ۳، کتول ٤ با سدیم بوروهیدرید به دیول ۵ کاهش یافت، آب‌گیری از این دیول طبق روش بلادون کتونی تولید کرد که نقطه ذوب آن با نقطه ذوب کتون ۳ تهیه شده توسط رایان[۲] و همکارانش [۱۰] از اثر بنزیل بر اتیل متیل کتون در مجاورت HCl و با بلادون و همکارانش [۹] از اثر HCl بر دیول ۲ یک‌سان و افزون بر آن طیف‌های IR، ^{1}HNMR و ^{13}CNMR آن‌ها مشابه بودند، طیف‌های مذکور نشان می‌دهند که کتون به دست آمده دارای ساختمان ۳ نیست، بلکه با ساختمان شناخته شده ٦ [۱۱] مطابقت دارد زیرا که درطیف ^{1}HNMR این کتون، متیل به صورت یک دوتایی با ثابت جفت شدن بسیار ضعیف (از نوع همواليليک) مشاهده می‌شود که همین علامت در طیف^{1}HNMR ۲،۵- دی‌متیل-۳،٤- دی‌فنیل-۲- سیکلوپنتن-۱-اُن ۷ ، برای گروه متیل متصل به کربن اتیلنی وجود دارد. افزون بر این، در طیف ^{1}HNMR این کتون، هیدروژن وینیلی در ppm ٦- ۵ δ مشاهده نمی‌شود. همچنین علایم ^{1}HNMR هیدروژن‌های متصل به کربن‌های ٤ و ۵ کتون مذکور با علایم ^{1}HNMR این هیدروژن‌ها در ۳،٤- دی‌فنیل-۲- سیکلوپنتن-۱- اُن ۸ مشابه است و با علائم ^{1}HNMR هیدروژن‌های متصل به کربن‌های ٤ و ۵ کتون ۷ شباهتی ندارد. همچنین در طیف ^{13}CNMR هیدروژن واجفت نشده[۳] کتون مورد بحث، کربن‌های اتیلنی به صورت دو تایی ظاهر نشده‌اند. بنا بر این یک بار دیگر ثابت می‌شود که هیدروژن وینیلی در جسم وجود ندارد، همچنین در این طیف یک سه تایی مشاهده می‌شود که مشخص کننده حضور گروه CH_2 است.

۱ -Japp ۲-Rayan ۳-undecoupled

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-10-12]



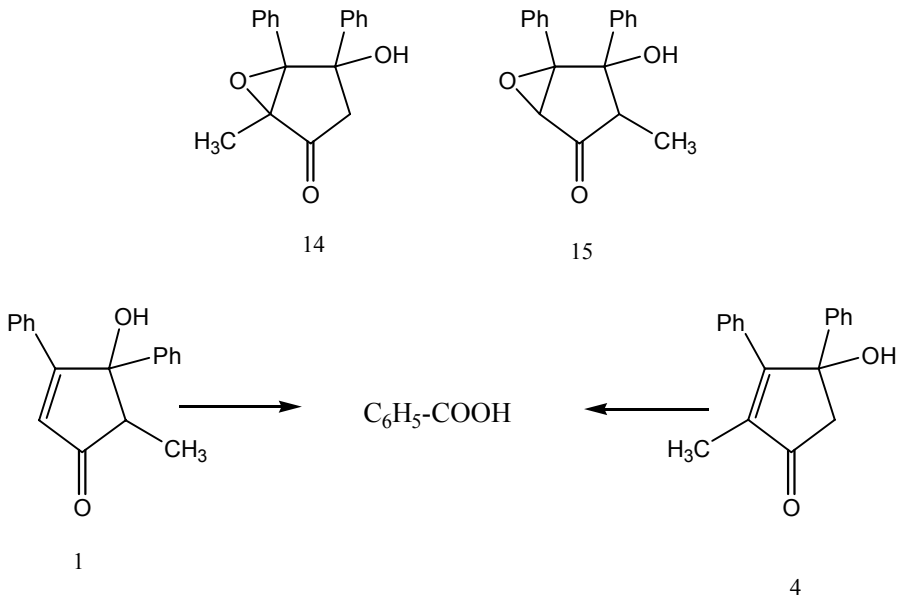
برای تشکیل کتون ٦ از دو دیول ۲ و ٥ می‌توان مکانیسم زیر را پیشنهاد کرد.



ابتدا OH بنزیلی و نوع سوم دو دیول پروتون‌دار می‌شود، کربوکاتیون‌های ۹ و ۱۰ را تولید می‌کنند که با حذف پروتون به انول‌های ۱۱ و ۱۲ تبدیل می‌شوند. این انول‌ها ناپایدار هستند و فرم کتونی غیر مزدوج ۱۳ را به دست می‌دهند. کتون غیر مزدوج در محیط اسیدی پایدار نیست و می‌تواند به کتون‌های مزدوج ۳ و ٦ ایزومریزه شود. چون کتون ٦ استخلاف بیش‌تری روی کربن‌های اتیلنی دارد پایدارتر از کتون ۳ است، از این رو در محیط واکنش باقی می‌ماند .

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-10-12]

به منظور تهیه اپوکسیدهای ١٤ و ١٥ کتول‌های ١ و ٤ در دمای معمولی تحت تأثیر هیدروژن پراکسید در محیط قلیایی قرار گرفتند ولی به جای اپوکسید، بنزوئیک اسید تولید شد. لازم به ذکر است که کتون ٦ در این شرایط واکنشی نداد، ولی در حرارت مخلوط پیچیده‌ای تولید کرد.



منابع

1. M.G.Santoro, S.M.Roberts, Drug News and Perspectives, 12 (1999) 395.

2. S.M.Roberts, M.G.Santoro, T.Goyot, J.Chem.Soc Perkin Trans 1 (1999) 2437.

3. M.Hatanaka, Y.Himeda, Y.Tanaka and I.Ueda, Tetrahedron Lett, 36, No 18 (1995) 3211.

4. G. Piancatelli, A.Scettri and S.Barbadoro, Tetrahedron Lett, 39 (1976) 3355.

5. A.Scettri,G.Piancate,M.D'Auria, G.David, Tetrahedron, 35(1) (1979) 135.

6. Yuji.Hanzawa, Akito. Kakuuchi, Masaya. Yabe, Kensuke. Narita, Tetrahedron Lett, 42(9) (2001) 1737.

7. F.A.Akbutina, S.A.Torosyan, M.S.Miftakhov, Russ. J. Org. Chem, 36(9) (2001) 1265.

8. F.R.Japp, A.N.Meldrom, J.Chem.Soc, 79 (1901) 1024.

9. S.Bladon, S.Mcvey, P.L.Pauson, G.D.Broadhead, J. Chem. Soc (C) (1966) 306.

10. H.Rayan, J.J.Lehnon, Pore. Irish. Acad, 27 (1952).

11. W.Hugh. Thomson and S.Huegi. Bruno, J. Chem. Soc. Perkin 1 (1976) 1606.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-10-12]