

تهیه چند مشتق ۴،۳- دیفنیل-۲-سیکلوپنتن-۱- آن

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

چکیده

۴- هیدروکسی- ۵- متیل - ۴،۳- دیفنیل- ۲- سیکلوپنتن - ۱- آن ۱ و ۴- هیدروکسی- ۲- متیل- ۴،۳- دیفنیل- ۲- سیکلوپنتن - ۱- آن ۴ با استفاده از میکروویو در زمان کوتاهی تهیه شدند. آگیری از دو دیول ۲ و ۵ با HCl تنها ۲- متیل- ۴،۳- دیفنیل- ۲- سیکلوپنتن - ۱- آن ۶ تولید می‌کند. ۲- متیل- ۴،۳- دیفنیل- ۲- سیکلوپنتن - ۱- آن ۴- دیول ۵ از کاهش کتول ۴ با NaBH_4 به دست آمد. کتول‌های ۱ و ۴ 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 عمومی برای 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 آن پروستاگلاندین‌ها هستند که حلقه ۲- سیکلوپنتن-۱- آن، پنج اتم کربن از بیست اتم کربن موجود در آن‌ها را تشکیل می‌دهد. استن روبرتس^۱ 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 آن موجب قدرت ضد ویروسی خارق العاده این مواد است [۱]، [۲].

روش‌های متعددی برای سنتز سیکلوپنتن آن‌ها پیشنهاد شده است که از آن جمله می‌توان به تهیه سیکلوپنتن آن‌ها از اثر ۲- اتوکسی- ۱- ایلیدن تری فنیل فسفران بر ۱، ۲- دی‌اسیل اتیلن‌ها [۳]، تهیه ۴- هیدروکسی- ۵- الکیل- ۲- سیکلوپنتن-۱- آن‌ها [۴]، تهیه ۴- هیدروکسی ۲، ۴- دی‌الکیل- ۲- سیکلوپنتن-۱- آن‌ها [۵] با ایزومریزه شدن مشتق‌های سیکلوپنتن آن با استفاده از کلرید اسیل زیرکونوسن [۶] و تهیه مشتق‌های ۴، ۴- دی‌متوکسی- ۲- سیکلوپنتن آن با استفاده از یدو تری متیل سیلان [۷] اشاره کرد. به واسطه اهمیت حلقه ۲- سیکلوپنتن-۱- آن در تهیه داروهای ضد ویروس چند مشتق ۴، ۳- دیفنیل- ۲- سیکلوپنتن-۱- آن تهیه و شناسایی شد.

^۱-Stan Roberts

بخش تجربی

نقاط ذوب با دستگاه Gallenkamp بر حسب درجه سانتی‌گراد اندازه‌گیری شده و تصحیح نشده هستند. طیف‌های ^1H NMR، ^{13}C NMR و IR به ترتیب با دستگاه‌های ^{60}MHz Perkin- Elmer (δ بر حسب ppm)، ^{90}MHz JeoLEx90A (δ بر حسب ppm)، Perkin- Elmer (ν بر حسب cm^{-1}) ثبت و تجزیه عنصری در مرکز پژوهش‌های صنعت نفت انجام شده است.

۲- متیل- ۳، ۴-دی‌فنیل- ۲- سیکلوپنتن-۱- آن- ۴- دیول ۵

۱/۴ گرم (۰/۰۰۵ مول) کتون ۴ [۸] را در ۵/۱۲ 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 ($R = 48\%$) دیول ۵ به دست می‌آید تبلور مجدد در تولون $mp = 175 - 177$.

تجزیه عنصری برای $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2$: محاسبه شده $\text{C } 81.7\%$ ، $\text{H } 6.1\%$ ؛ تجربی $\text{C } 81.0\%$ ، $\text{H } 6.1\%$ ؛ IR (KBr): 3340 (OH) ^1H NMR(CDCl_3): δ ۱/۹۵, S (۳H), δ ۱/۸۸ (۲OH پهن)، δ ۲/۱, dd (۱H), δ ۲/۱۹, dd (۱H), δ ۳, m (۱H), δ ۷/۲, m (۱۰H آروماتیک).

۲- متیل- ۳، ۴-دی‌فنیل- ۲- سیکلوپنتن-۱- آن- ۱- آن ۶

۳ گرم (۰/۰۱۱ مول) دیول ۵ را در بالنی ریخته، محلولی از ۴ میلی‌لیتر HCl غلیظ، ۴۰ 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 مجدد در سیکلوهگزان ۱/۷۵ گرم ($R = 62\%$) کتون ۶ می‌دهد. $mp = 75 - 77$.

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

IR (KBr): 1700 ($\text{C}=\text{O}$)

^1H NMR (d_6 استون): δ ۲, d (۳H), δ ۲/۳۵, dd (۱H), δ ۲/۹, dd (۱H), δ ۴/۵, m (۱H), δ ۷/۲, m (۱۰H آروماتیک).

^{13}C NMR (d_6 استون) نشده (۲H), δ ۹/۶۳, t (۲H), δ ۴۵, q (۳H), δ ۱۴۳, S (کربن اتیلنی), δ ۱۶۸, S (کربن کربونیل), δ ۲۰۵, S (کربن اتیلنی).

۴- هیدروکسی-۵-متیل-۳، ۴-دی فنیل-۲-سیکلوپنتن-۱-آن ۱

یک گرم (۰/۰۰۷ مول) بنزیل را با ۰/۵ گرم (۰/۰۰۷ مول) اتیل متیل کتون در ارلنی می ریزیم. محلول ۰/۰۳ گرم پتاس در ۰/۱ میلی لیتر اتانول به آن اضافه می کنیم، ارلن را در یک بشر آب قرار می دهیم و مجموعه را در مایکروویو با توان ۳۰۰ W می گذاریم بعد از سه دقیقه واکنش کامل و رنگ محلول قهوه ای می شود، مخلوط را در مقدار زیادی آب می ریزیم، جامد حاصل را پودر می کنیم، با آب و اتر می شوئیم. تبلور مجدد در متانول ۰/۷۵ گرم ($R = 59\%$) کتول ۱ می دهد. $mp = 180 - 182$ (۸ و ۹) $mp = 180$

(C=O) 1680 (OH), 3400 IR (KBr):

۴- هیدروکسی-۲-متیل-۳، ۴-دی فنیل-۲-سیکلوپنتن-۱-آن ۲

یک گرم (۰/۰۰۷ مول) بنزیل با ۱/۵ گرم (۰/۰۲ مول) اتیل متیل کتون و ۱۰ ml محلول الکی پتاس ۰/۵ % را در ارلنی می ریزیم محلول را در یک بشر آب می گذاریم. مجموعه را در مایکروویو با توان ۹۰۰ W می گذاریم، پس از یک دقیقه واکنش کامل می شود محلول را در مقدار زیادی آب ریخته رسوب حاصل را با آب و بعد اتر می شوئیم. تبلور مجدد در الکل ۰/۷۸ گرم ($R = 63\%$) کتول ۲ تولید می کند. $mp = 118 - 120$ (۸) $mp = 117 - 119$

(C=O) 1700 (OH), 3400 IR (KBr):

واکنش ۴- هیدروکسی-۵-متیل-۳، ۴-دی فنیل-۲-سیکلوپنتن-۱-آن با پراکسید هیدروژن

۰/۲۵ گرم (۰/۰۰۰۹ مول) کتول ۱ را با هم زدن در ۳۰ میلی لیتر متانول حل می کنیم سپس ۷ میلی لیتر H_2O_2 ۳۰% افزوده، ضمن هم زدن ۲/۵ میلی لیتر سود ۱۰% قطره قطره اضافه می کنیم پس از ۶ ساعت واکنش کامل می شود. متانول را در خلأ تبخیر می کنیم، مقداری آب افزوده با اتر استخراج می کنیم، اسیدی شدن محلول آبی رسوبی ایجاد می کند، استخراج رسوب با اتر، تبخیر محلول اتری ۰/۰۲ گرم ($R = 71\%$) بنزوئیک اسید می دهد. $mp = 121 - 123$

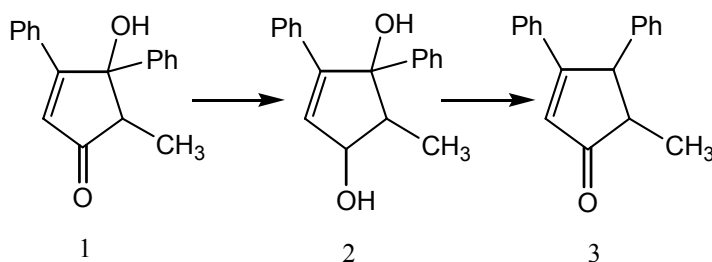
(C=O) 1689 (OH), 3073-2544 IR (KBr):

واکنش ۴- هیدروکسی-۲-متیل-۳، ۴-دی فنیل-۲-سیکلوپنتن-۱-آن ۲ با پراکسید هیدروژن

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

بحث و نتیجه گیری

بلادون اعلام کرده بود که از اثر HCl بر محلول اتانولی ترانس- ۱، ۴- دیول ۲ کتون ۳ به دست آورده است. دیول ۲ از کاهش کتون ۱ با NaBH_4 تولید می‌شود.



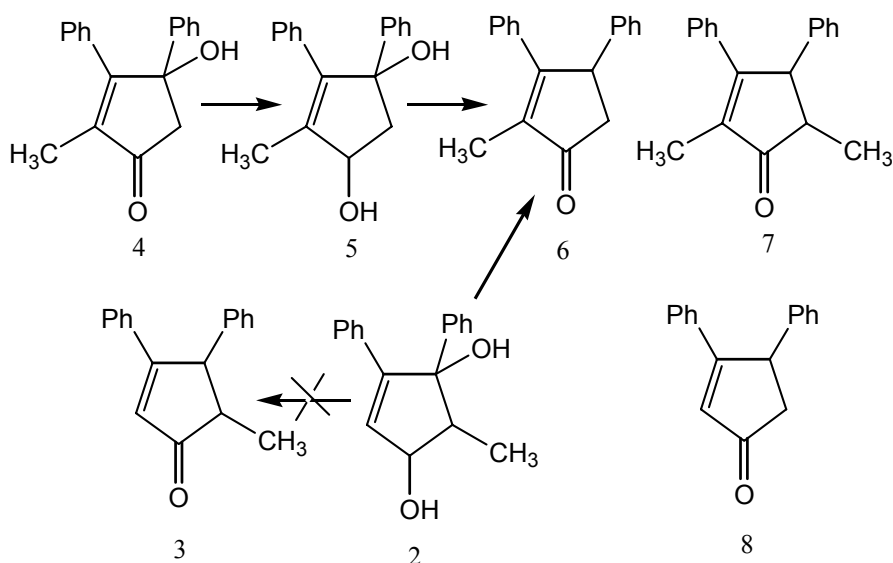
هیدروکسی کتون ۱ توسط ژاپ^۱ و بلادون [۹] از اثر بوتانون بر بنزیل در حرارت و مدت طولانی (۵ و ۹ ساعت) و کتون ۴ از اثر همین مواد در محیط قلیایی رقیق و حرارت محیط در مدت هفده روز [۸] تهیه شده بودند. با استفاده از تابش میکروویو دو کتون ۱ و ۴ در زمانی بسیار کوتاه (۱ تا ۳ دقیقه) با راندمانی مشابه ژاپ و بلادون تهیه شدند.

برای تهیه کتون ۶ ایزومر کتون ۳، کتون ۴ با سدیم بوروهیدرید به دیول ۵ کاهش یافت، آبیگری 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، $^1\text{H NMR}$ و $^{13}\text{C NMR}$ آن‌ها مشابه بودند، طیف‌های مذکور نشان می‌دهند که کتون به دست آمده دارای ساختمان ۳ نیست، بلکه با ساختمان شناخته شده ۶ [۱۱] مطابقت دارد زیرا که در طیف $^1\text{H NMR}$ این کتون، متیل به صورت یک دوتایی با ثابت جفت شدن بسیار ضعیف (از نوع هموالیلیک) مشاهده می‌شود که همین علامت در طیف $^1\text{H NMR}$ ۵،۲-، دی-متیل-۴،۳-دی فنیل-۲-سیکلوپنتن-۱-آن ۷، برای گروه متیل متصل به کربن اتیلنی وجود دارد. افزون بر این، در طیف $^1\text{H NMR}$ این کتون، هیدروژن وینیلی در ppm ۶-۵ δ مشاهده نمی‌شود. همچنین علایم $^1\text{H NMR}$ هیدروژن‌های متصل به کربن‌های ۴ و ۵ کتون مذکور با علایم $^1\text{H NMR}$ این هیدروژن‌ها در ۴،۳-دی فنیل-۲-سیکلوپنتن-۱-آن ۸، مشابه است و با علایم $^1\text{H NMR}$ هیدروژن‌های متصل به کربن‌های ۴ و ۵ کتون ۷ شباهتی ندارد. همچنین در طیف $^{13}\text{C NMR}$ هیدروژن واجفت نشده 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.

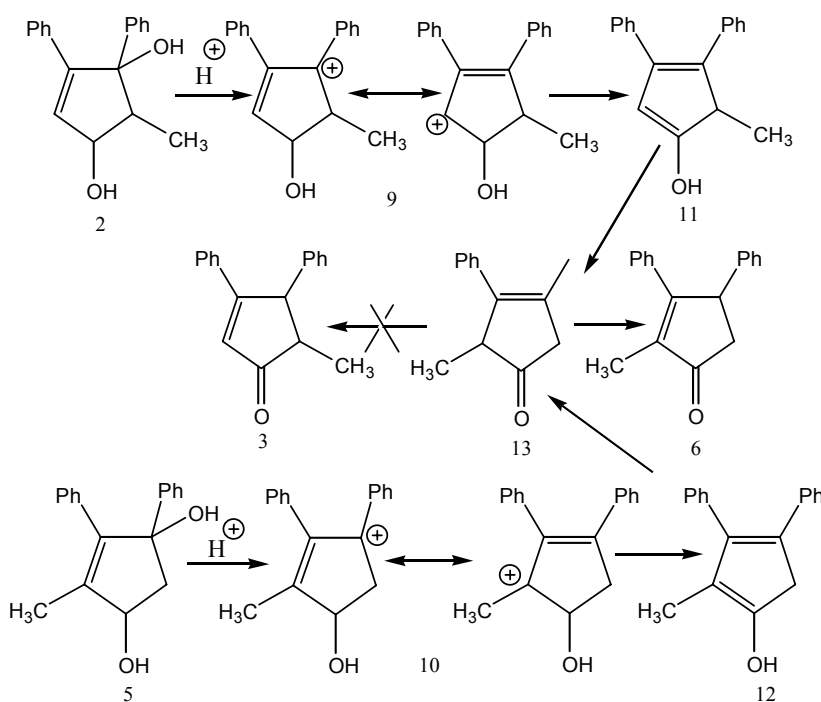
-Japp

-Rayan

-undecoupled

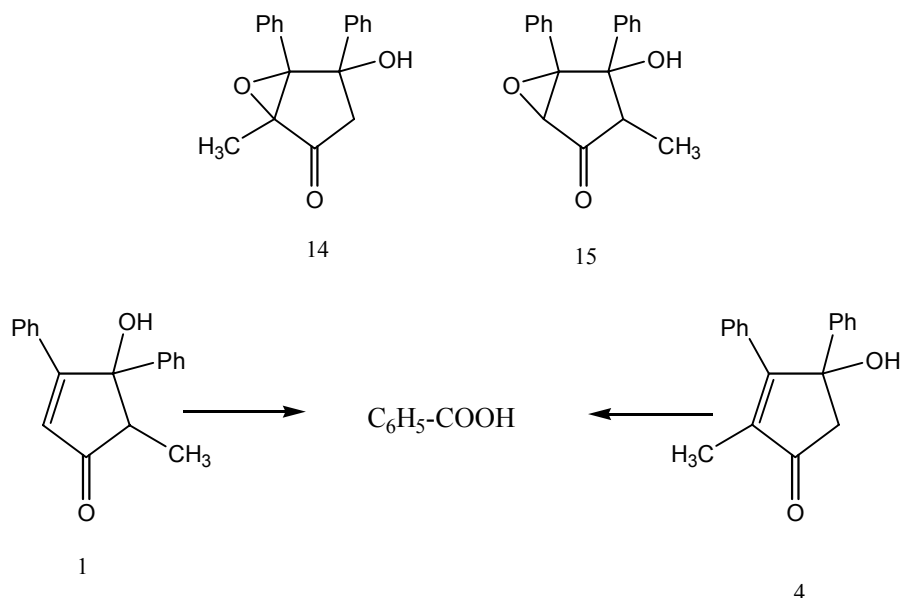


برای تشکیل کتون ۶ از دو دیول ۲ و ۵ می‌توان مکانیسم زیر را پیشنهاد کرد.



ابتدا OH بنزیلی و نوع سوم دو دیول پروتون دار 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 ۶ ایزومریزه شود. چون کتون ۶ استخلاف بیش‌تری روی کربن‌های اتیلنی دارد پایدارتر از کتون ۳ است، از این رو در محیط واکنش باقی می‌ماند.

به منظور تهیه اپوکسیدهای ۱۴ و ۱۵ کتول‌های ۱ و ۴ 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 ۶ 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.