

## تهیه چند مشتق ۳، ۴- دی فنیل-۲- سیکلوپنتن-۱- آن

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

### چکیده

۴- هیدروکسی- ۵- متیل - ۳، ۴- دی فنیل- ۲- سیکلوپنتن- ۱- آن ۱ و ۴- هیدروکسی- ۲- متیل- ۳، ۴- دی فنیل- ۲- سیکلوپنتن- ۱- آن ۴ با استفاده از مایکروویو در زمان کوتاهی تهیه شدند. آبگیری از دو دیول ۲ و ۵ با HCl تنها ۲- متیل- ۳، ۴- دی فنیل- ۲- سیکلوپنتن- ۱- آن ۶ تولید می‌کند. ۲- متیل- ۳، ۴- دی فنیل- ۲- سیکلوپنتن- ۱- آن ۴، ۵- دیول ۵ از کاهش کتول ۴ با  $\text{NaBH}_4$  به دست آمد. کتول‌های ۱ و ۴ در مجاورت هیدروژن پراکسید در محیط قلیایی، بنزویبیک 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<sup>۱</sup> استاد گروه شیمی دانشگاه لیورپول و متخصص تهیه مولکول‌های پیچیده‌ای مانند پروستاگلاندین‌ها از مولکول‌های کوچک اعلام کرده است که حضور گروه کربونیل  $\beta, \alpha$  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 ۳، ۴- دی فنیل- ۲- سیکلوپنتن- ۱- آن تهیه و شناسایی شد.

<sup>۱</sup>-Stan Roberts

## بخش تجربی

نقاط ذوب با دستگاه Gallenkamp بر حسب درجه سانتی‌گراد اندازه‌گیری شده و تصحیح نشده هستند. طیف‌های  $^1\text{H-NMR}$ ،  $^{13}\text{C-NMR}$  و IR به ترتیب با دستگاه‌های  $^{13}\text{C-NMR}$  ۶۰ MHz Perkin- Elmer ( $\delta$  بر حسب ppm)،  $^1\text{H-NMR}$  ۹۰ MHz JeoLEx90A ( $\delta$  بر حسب ppm)، Perkin- Elmer ( $\nu$  بر حسب  $\text{cm}^{-1}$ ) ثبت و تجزیه عنصری در مرکز پژوهش‌های صنعت نفت انجام شده است.

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

۱/۴ گرم (۰/۰۰۵ مول) کتون ۴ [۸] را در ۵/۱۲ میلی‌لیتر متانول حل سپس محلول ۰/۱۷ گرم  $\text{NaBH}_4$  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  $\text{C } 81/7\%$ ،  $\text{H } 6/81\%$ ؛ تجربی  $\text{C } 81/0\%$ ،  $\text{H } 6/81\%$

IR (KBr):  $3340$  (OH)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  ۱/۹۵, s (۳H),  $\delta$  ۱/۸۸ (۲OH),  $\delta$  ۲/۱, dd (۱H),  $\delta$  ۲/۱۹, dd (۱H),  $\delta$  ۳, m (۱H),  $\delta$  ۷/۲, m (۱۰H آروماتیک).

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

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

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

IR (KBr):  $1700$  (C=O)

$^1\text{H-NMR}$  (استون  $d_6$ ):  $\delta$  ۲, d (۳H),  $\delta$  ۲/۳۵, dd (۱H),  $\delta$  ۲/۹, dd (۱H),  $\delta$  ۴/۵, m (۱H),  $\delta$  ۷/۲, m (۱۰H آروماتیک).

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

<sup>۱</sup>-Bladon

## 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 شویم. تبلور مجدد در

متانول ۰/۷۵ گرم (R = %۵۹) کتول ۱ می دهد. mp = ۱۸۰-۱۸۲ [۸ و ۹] (mp = ۱۸۰)

(C=O) ۱۶۸۰ (OH), ۳۴۰۰ 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 شویم. تبلور مجدد در الکل ۰/۷۸ گرم (R = %۶۳) کتول ۲ تولید می کند. mp = ۱۱۸-۱۲۰ [۸]

(mp = ۱۱۷-۱۱۹)

(C=O) ۱۷۰۰ (OH), ۳۴۰۰ 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<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 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 = %۷۱) بنزوئیک

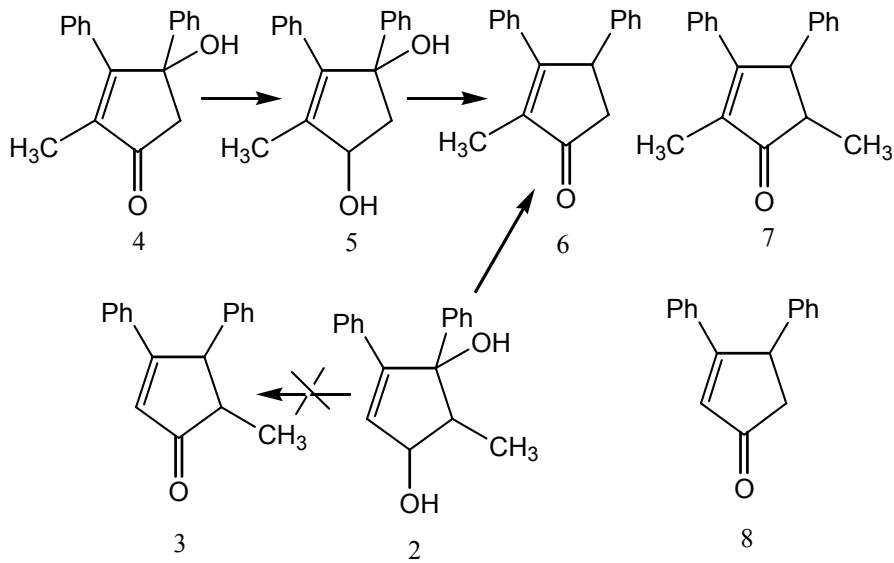
اسید می دهد. mp = ۱۲۱-۱۲۳

(C=O) ۱۶۸۹ (OH), ۳۰۷۳-۲۵۴۴ IR (KBr):

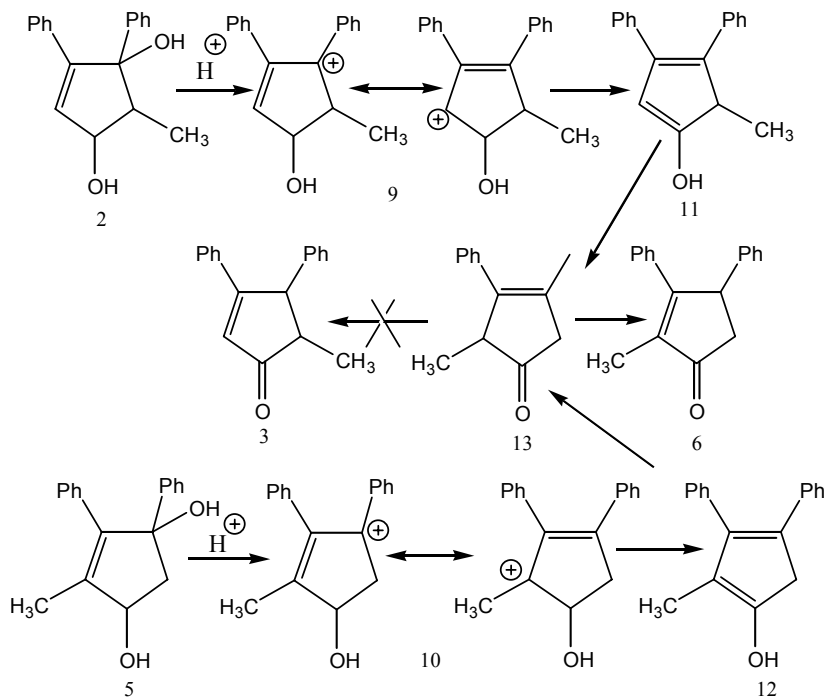
## واکنش ۴- هیدروکسی-۲-متیل-۳،۴-دی فنیل-۲-سیکلوپنتن-۱-آن ۲ با پراکسید هیدروژن

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



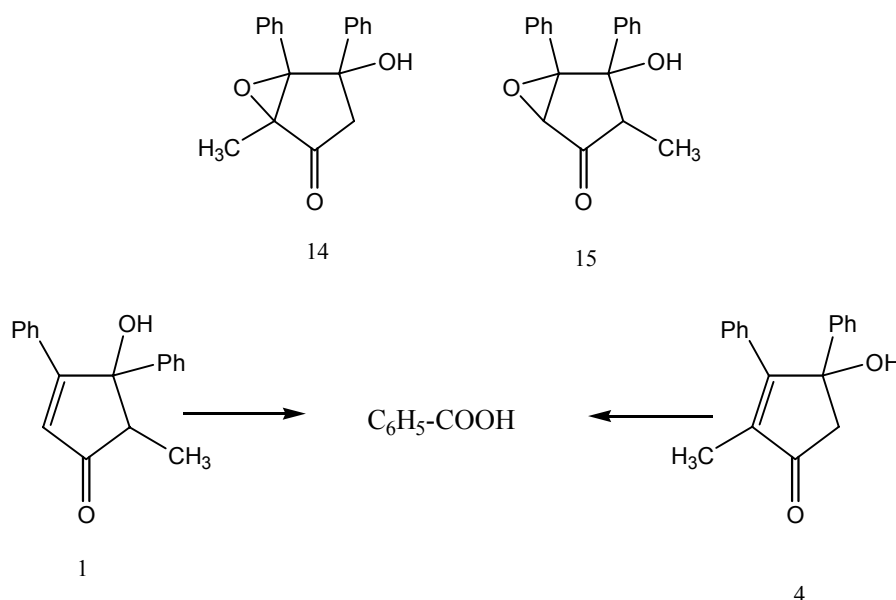


برای تشکیل کتون ۶ از دو دیول ۲ و ۵ می‌توان مکانیسم زیر را پیشنهاد کرد.



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 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 کنترل‌های 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.