

سنتز مشتقات سیکلوبوتاگونیناگزالین-1، 2-دی ال با استفاده از 1، 2-دی هیدروکسی-3، 4-سیکلوبوتن دی اون

علی دره کردی¹، وحیده هاشمی-مهرجردی¹، اصغر امیری² و فریبا رحمانی^{1*}

¹ دانشگاه ولی عصر (عج) رفسنجان، دانشکده علوم، گروه شیمی

² دانشگاه پیام نور مرکز کرمان

(تاریخ دریافت: 1397/9/2 تاریخ پذیرش: 1398/7/19)

هسته کوئیناگزالین نقش بسیار مهمی را به عنوان ساختار اولیه مورد استفاده در طراحی و سنتز برخی داروها ایفا می‌کند. در این پژوهش، مشتق‌های جدید سیکلوبوتاگونیناگزالین-1، 2-دی ال، از واکنش حلقه‌زایی مشتقات ارتوفیلین‌دی‌آمین با اسکواریک اسید در حلال اتانول و در حضور مقدار کاتالیستی از استیک اسید سنتز شدند. واکنش در شرایط بازروانی حلال اتانول انجام گرفت که یک حلال سازگار با محیط زیست است. دی‌آمین‌های مختلفی مانند 4-متیل‌بنزن-1، 2-دی‌آمین، 4-کلروبنزن-1، 2-دی‌آمین، 4-نیتروبنزن-1، 2-دی‌آمین و پیریدین-2، 1-دی‌آمین در این واکنش استفاده شدند و محصول‌های متناظر با بازده بالا به دست آمدند. محصول واکنش پیریدین-2، 3-دی‌آمین با اسکواریک اسید در شرایط ذکر شده، مخلوطی از دو تاتومر بود. ساختار محصول‌های سنتز شده با استفاده از آنالیز عنصری و طیف‌سنجی‌های FT-IR، ¹H NMR و ¹³C NMR تایید شد.

کلید واژه: اسکواریک اسید، ارتوفیلین‌دی‌آمین، سیکلوبوتاگونیناگزالین-اسید-1، 2-دی ال، کوئیناگزالین

مقدمه

نتایج و بحث روی نتایج

در ابتدا، واکنش اسکواریک اسید با فنیلین‌دی‌آمین در دمای محیط و در شرایط بازروانی حلال اتانول مورد بررسی قرار گرفت که نتیجه‌ای حاصل نشد، در صورتی‌که با توجه به خاصیت اسیدی اسکواریک اسید، انتظار می‌رفت نیازی به استفاده از کاتالیست نباشد. بنابراین در مرحله، واکنش در شرایط اسیدی مورد مطالعه قرار گرفت و واکنش در استیک اسید به عنوان حلال انجام شد. در این شرایط محصول مورد نظر تشکیل شد اما بازده واکنش پایین بود. سپس واکنش اسکواریک اسید (1) با 1، 2-فنیلین-دی‌آمین (2) در حضور سه قطره استیک اسید به عنوان کاتالیست و در حلال اتانول خالص، تحت شرایط بازروانی انجام و محصول متناظر سیکلوبوتاگونیناگزالین-1، 2-دی ال 3a با بازده 82 درصد تشکیل شد. بنابراین، همین شرایط به عنوان شرایط بهینه واکنش انتخاب و سپس برای بررسی دامنه کاربرد این واکنش، مشتق‌های مختلفی از 1، 2-فنیلین‌دی‌آمین با گروه‌های الکترون‌دهنده و الکترون‌کشنده مختلف مانند 4-متیل‌بنزن-1، 2-دی‌آمین، 4-کلروبنزن-1، 2-دی‌آمین، 4-نیتروبنزن-1، 2-دی‌آمین و 3، 2-دی‌آمینوپیریدین در این واکنش استفاده شد. نتایج بررسی‌ها نشان داد که تمامی این مشتق‌ها به‌خوبی واکنش دادند و محصول‌های متناظر با بازده بالا به دست آمدند. همه محصول‌ها با استفاده از آنالیز عنصری و طیف‌سنجی‌های FT-IR، ¹H NMR و ¹³C NMR شناسایی شدند (شکل‌های 1 و 2).

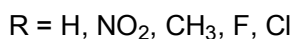
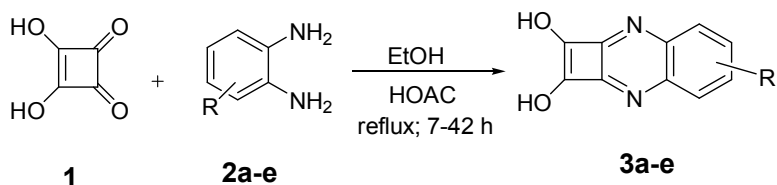
به عنوان نمونه، داده‌های طیفی ترکیب 5-فلوئوروسیکلوبوتا[b]کوئیناگزالین-1، 2-دی ال (4d) را بررسی می‌کنیم. طیف FT-IR این ترکیب، نوارهای جذبی در 1626، 1488، 1652، 1792، 3128 و 3184 cm^{-1} را نشان می‌دهد که به ترتیب مربوط به گروه‌های عاملی C=O، C=N، C=C و OH می‌باشد. در طیف پروتون NMR این ترکیب، دو پیک دوتایی ظاهر شده در 6/15 و 6/30 با ثابت جفت‌شدن 8 Hz و پیک سه‌تایی ظاهر شده در 6/45 ppm، مربوط به سه هیدروژن حلقه آروماتیک می‌باشد. هیدروژن‌های هیدروکسی در 10/06 و 10/10 ppm به صورت یکتایی ظاهر شده‌اند. در طیف کربن NMR این ترکیب، شش پیک ظاهر شده در 43

هسته اسکواریک در شیمی، اولین بار توسط کوهن در سال 1959 معرفی و استفاده شد و از آن به بعد، مثال‌های مختلفی از کاربرد هسته اسکواریک در زمینه‌های زیست‌شیمی آلی و شیمی دارویی گزارش شده است [1]. به عنوان مثال، از واکنش اسکواریک اسید با اگزالین کلراید، دی‌کلروسیکلوبوتن‌دی‌اون به دست می‌آید که یک ترکیب کلیدی در شیمی سیکلوبوتن است و برای سنتز رنگ‌های رسانای نوری مانند اسکوارین و اسکواریوم استفاده می‌شود [2].

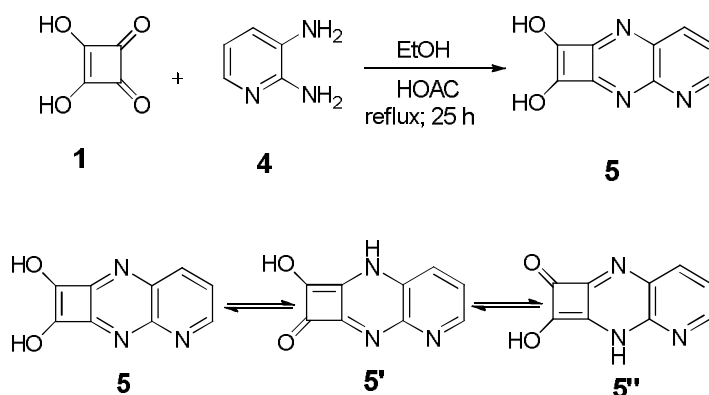
در میان ترکیب‌های هتروسیکل حاوی نیترोजن، کوئیناگزالین نقش بسیار مهمی را ایفا می‌کند و به عنوان ساختار اولیه مورد استفاده در طراحی و سنتز تعدادی از آنتی‌بیوتیک‌ها مانند لرومایسین، استینومایسین و اچینومایسین کاربرد دارد. از این آنتی‌بیوتیک‌ها، برای جلوگیری از رشد باکتری‌های گرم مثبت و فعالیت علیه تومورهای پیوندی استفاده می‌شود [3]. علاوه بر این، حلقه کوئیناگزالین، در ساختار چندین ترکیب دارویی طبیعی یا سنتزی وجود دارد [4 و 5].

مشتق‌های کوئیناگزالین هسته ساختاری برخی از نیمه‌هادی‌های آلی می‌باشند و همچنین، به عنوان حدواسط‌های شیمیایی قابل کنترل عمل می‌کنند [7]. این ترکیب‌ها خواص زیستی و دارویی بسیار جالبی مانند ضد دیابت [6] ضد سرطان، ضدباکتری [8]، ضد قارچ، ضد سرطان، حشره کش [9]، ضد انعقاد، ضد تومور، ضد افسردگی [10]، اثر سیتوتوکسیک و ضد ویروسی، به ویژه علیه رترو ویروس‌ها مانند اچ آی وی دارند [11].

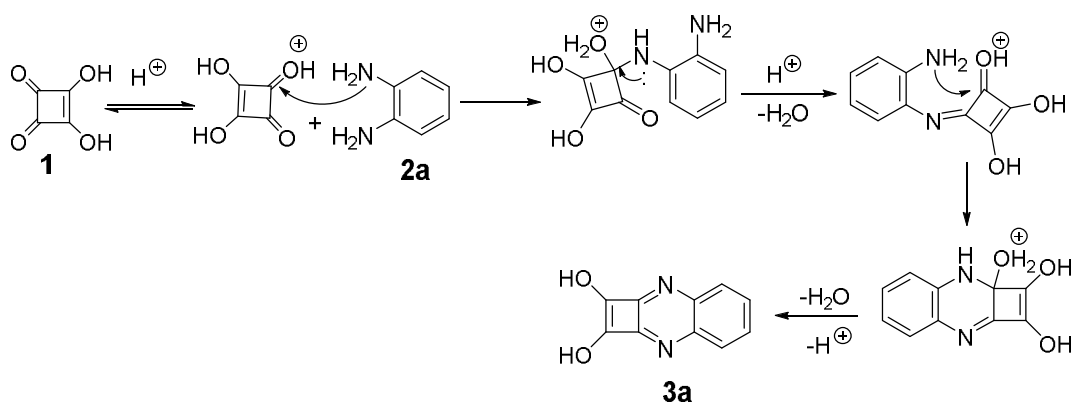
روش‌های مختلفی برای سنتز کوئیناگزالین‌ها وجود دارد و مشتقات متفاوتی از آن‌ها گزارش شده‌اند، اما گزارشی در ارتباط با سنتز این ترکیب‌ها با استفاده از اسکواریک اسید در منابع وجود ندارد، لذا در این تحقیق به سنتز مشتقات سیکلوبوتاگونیناگزالین-1، 2-دی ال از اسکواریک اسید پرداخته شده است. این ترکیب‌ها از واکنش اسکواریک اسید با نوکلوفیل‌های دو دندانه مثل فنیلین‌دی‌آمین‌ها سنتز شده‌اند.



شکل 1. سنتز مشتقات سیکلوبوتا [b] کوئین اگز الین-1،2-دی ال از 1،2-دی هیدروکسی-4،3-سیکلوبوتن دی اون.



شکل 2. سنتز سیکلوبوتا [b] پیریدو [2,3-b] پیرازین-6،7-دی ال از 1،2-دی هیدروکسی-4،3-سیکلوبوتن دی اون و ساختار تاتومر آنها.



شکل 3. مکانیسم پیشنهادی برای واکنش اسکواریک اسید با 1،2-فنیلان دی آمین در حضور کاتالیست استیک اسید.

ترکیب نیز به خوبی با اسکواریک اسید وارد واکنش می شود و محصول متناظر سیکلوبوتا [b] پیریدو [2,3-b] پیرازین-6،7-دی ال با بازده 89 درصد سنتز را تولید می کند (شکل 2). محصول این واکنش به صورت مخلوطی از دو تاتومر است که در شکل 2 نشان داده شده است. طیف FT-IR سیکلوبوتا [b] پیریدو [2,3-b] پیرازین-6،7-دی ال یک نوار جذبی در 3400 cm⁻¹ نشان می دهد که مربوط به گروه NH است. همچنین در طیف پروتون NMR این ترکیب، یک پیک پهن یکتایی در 7/50 ppm ظاهر شده است که مربوط به پروتون گروه NH می باشد.

104/، 109/57، 116/70، 128/08، 133/48 و 159/10 ppm مربوط به کربن های حلقه بنزن می باشد که همه این کربن ها توسط فلورینر شکافته و به صورت دوتایی ظاهر شده اند. چهار پیک ظاهر شده در 173/58، 174/83، 177/84 و 178/51 ppm مربوط به کربن های C=N حلقه کوئین اگز الین و -OHC=C-OH حلقه سیکلوبوتن می باشد.

برای بررسی بیشتر دامنه کاربرد این واکنش، به جای ترکیب فنیلان-دی آمین، از ترکیب 2،3-دی آمینوپیریدین استفاده شد. نتایج نشان داد که این

DMSO- d_6): $\delta = 27$ (1C, CH₃), 115.42 (2CH), 124.01 (2CH), 130.37 (2CH), 173.55 (C=N), 178.08 (C-OH) ppm. Anal. Calcd. for C₁₁H₈N₂O₂: C, 66.00; H, 4.03.25, N, 13.99 %. Found: C, 66.13; H, 4.09, N, 14.14%.

5-Chlorocyclobuta[b]quinoxaline-1,2-diol (3).

Yield 80%, m.p.: 275 °C dec. FT-IR (KBr): 1476, 1570, 1606, 1664, 1792 (C=N, C-O), 2975, 3117, 3176 (OH) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 6.28$ (s, broad, 2H, CH-Ar), 6.65 (s, 1H, CH-Ar), 10.09, 10.10 (2H, OH), ppm. Anal. Calcd. for C₁₀H₅ClN₂O₂: C, 54.44; H, 2.28, N, 12.70 %. Found: C, 54.13; H, 2.41, N, 12.61%.

5-Fluorocyclobuta[b]quinoxaline-1,2-diol (4).

Yield 83%, m.p.: 280 °C dec. FT-IR (KBr): 1626, 1652, 1792 (C=N, C-O), 3128, 3184 (OH) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 6.15$ (d, $J_{C-H} = 8.0$ Hz, CH-Ar), 6.31 (d, $J_{C-H} = 4$ Hz, CH-arom), 6.44 (d, $J_{C-H} = 8$ Hz, Ar), 6.46 (d, $J_{C-H} = 8.0$ Hz, CH-Ar), 10.06, 10.10 (2H, OH), ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 104.43$ (d, $J_{C-F} = 28.1$ Hz), 109.57 (d, $J_{C-F} = 28.3$ Hz), 116.70 (d, $J_{C-F} = 28.1$ Hz), 128.08 (d, $J_{C-F} = 2.8.1$ Hz), 133.48 (d, $J_{C-F} = 23.8$ Hz) and 159.10 (d, $J_{C-F} = 240.0$ Hz) for aromatic carbons. Also quinoxaline and Cyclobutene carbons (C=N and -OHC=C-OH) appeared at 173.58, 174.83 and 177.84, 178.51 ppm. Anal. Calcd. for C₁₀H₅N₂O₂: C, 58.83; H, 2.47, N, 13.72%. Found: C, 58.29; H, 2.18, N, 14.01%.

5-Nitrocyclobuta[b]quinoxaline-1,2-diol (5).

Yield 67%, m.p.: 245 °C dec. FT-IR (KBr): 1610, 1630, 1780 (C=N, C-O), 32250-3460 (OH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 7.46 (bro, 1H, arom), 7.94 (s, 1H, Ar), 8.11 (brod, 1H, Ar), 8.37 (brod, 2H, 2OH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): $\delta = 117.40$, 119.80, 122.60, 126.70, 132.03, 143.58, 161.10, 176.52 (C=N), 177.42 (C=N), 180.84 (C-OH), 181.01 (C-OH). Anal. Calcd. for C₉H₅N₃O₂: C, 56.96; H, 2.18 N, 18.18%. Found: C, 57.04; H, 2.36, N, 18.37%.

Cyclobuta[e]pyrido[3,2-b]pyrazine-6,7-diol (6).

Yield 89%, m.p.: 231 °C dec. FT-IR (KBr): 1650, 1801, 1700, (C=N, C-O, C=O), 3238, 3357, 3430 (OH, NH) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 6.73$ (t, $J_{C-H} = 10.0$ Hz, CH-Ar), 7.05 (d, CH, $J_{C-H} = 8.0$ Hz, arom), 7.27 (d, CH, $J_{C-H} = 10.0$ Hz, Ar), 7.54 (2H, NH, OH) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 113.51$ (CH), 119.70 (CH), 122.18 (C), 133.36 (CH), 144.60 (C), 195.80 (C-OH), 195.85 (C-OH) ppm. Anal. Calcd. for C₉H₅N₃O₂: C, 57.76; H, 2.969, N, 22.45%. Found: C, 57.60; H, 2.46, N, 22.87%.

مشتقات سنتز شده در جدول 1 نشان داده شده‌اند.

مکانیسم پیشنهادی برای این واکنش، در شکل 3 نشان داده شده‌است. مشتقات فنیلن‌دی‌آمین دو گروه NH₂ دارند که می‌توانند به گروه کربونیل اسکواریک اسید حمله کند.

بخش تجربی

مواد، وسایل و دستگاه‌های مورد نیاز

در این تحقیق، همه مواد و حلال‌های مورد استفاده از شرکت مرک خریداری و بدون خالص‌سازی استفاده شدند. برای گرفتن طیف‌های رزونانس مغناطیس هسته کربن و هیدروژن از دستگاه NMR 400 مگاهرتز ساخت شرکت بروکر در حلال DMSO- d_6 استفاده شد و جابجایی‌های شیمیایی بر اساس استاندارد داخلی تترامتیل سیلان (TMS) گزارش شده‌اند. جهت ثبت طیف‌های زیرقرمز از دستگاه طیف‌سنج زیر قرمز تبدیل فوریه ساخت شرکت بروکر استفاده شد. برای تعیین نقطه‌ذوب مواد سنتز شده، از دستگاه نقطه ذوب BAMSTEAB Electrothermal مدل 9002 Mode استفاده شد. کاغذهای TLC حاوی شناساگر فعال، برای دنبال کردن واکنش‌ها مورد استفاده قرار گرفت.

روش عمومی سنتز ترکیب‌های 5a و 4a-e

در یک بالن 50 میلی‌لیتری، مخلوطی از 0/114 گرم (1 میلی‌مول) اسکواریک اسید، 2-3 قطره استیک اسید و 7 میلی‌لیتر اتانول مطلق تهیه و به مدت پنج دقیقه در دمای محیط (25 درجه سانتی‌گراد) توسط همزن مغناطیسی به هم زده شد. سپس، یک میلی‌مول از مشتق دی‌آمین موردنظر به مخلوط واکنش اضافه و در شرایط بازروانی حلال به هم زده شد. در این مدت، پیشرفت واکنش با TLC دنبال شد. پس از پایان واکنش، حلال واکنش را با تبخیرکننده چرخان خارج و رسوب باقیمانده با آب و اتانول شستشو و خالص شد.

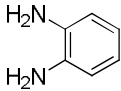
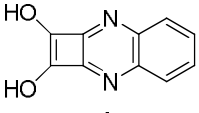
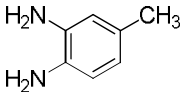
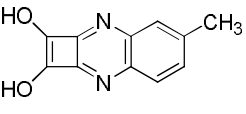
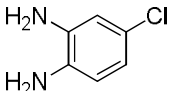
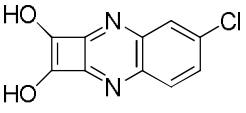
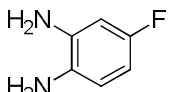
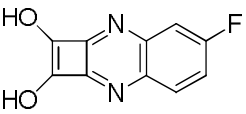
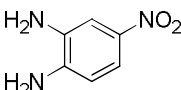
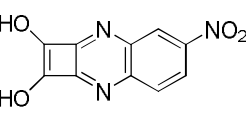
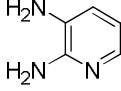
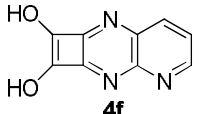
داده های طیفی ترکیب‌های 5a و 4a-e

Cyclobutaquinoxaline-1,2-diol (1). Yield 72%, m.p.: 285 °C dec. FT-IR (KBr): 1606, 1657, 1787 (C=N, C-O), 2955, 3124, 3177 (OH) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 6.33$ (d, $J_{C-H} = 5.6$ Hz, 1H, CH-Ar), 6.34 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, CH-Ar), 6.63 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, CH Ar), 6.64 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, CH Ar), 10.00 (2H, 2OH) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 116.33$ (2CH), 124.82 (2CH), 131.63 (2CH), 174.35 (C=N), 178.16 (C-OH) ppm. Anal. Calcd. for C₁₀H₆N₂O₂: C, 64.52; H, 3.25, N, 15.05 %. Found: C, 64.83; H, 3.31, N, 14.95%.

5-Methylcyclobuta[b]quinoxaline-1,2-diol (2).

Yield 72%, FT-IR: m.p.: 278 °C dec. FT-IR (KBr): 1602, 1656, 1784/1787 (C=N, C-O), 3124, 3177 (OH) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.38$ (s, 3H, CH₃), 6.27 (s, broad, 2H, CH-Ar), 6.44 (s, broad, 1H, CH-Ar), 9.98, 9.96 (2H, 2OH) ppm. ¹³C NMR (100 MHz,

جدول 1. مشتقات سنتز شده از واکنش اسکواریک اسید با 1،2-فنیلن-دی-آمین

شماره	مشتق دی آمین	محصول	زمان (ساعت)	بازده (درصد)
1			42	72
2			40	72
3			36	80
4			35	83
5			45	67
6			35	89

نتیجه‌گیری

در این پژوهش، یک روش آسان و کارآمد برای سنتز سیکلوبوتا[*b*]پیریدو[2,3-*b*]پیرازین-7،6-دیال و سیکلوبوتا[*b*]کوئین-اگزالین-2،1-دیال و از واکنش اسکواریک اسید با 1،2-فنیلن-دی-آمین یا 3،2-دی-آمینوپیریدین گزارش شد. استفاده از حلال اتانول به عنوان حلال دوستدار محیط زیست، سهولت انجام واکنش، بازده بالای محصول‌ها و دامنه کاربرد خوب از برتری‌های این واکنش می‌باشد.

سپاسگزاری

نگارندگان بر خود لازم می‌بینند که از حمایت مالی دانشگاه ولی‌عصر(عج) رفسنجان جهت انجام این پروژه تشکر نمایند.

مراجع

- F. Czarniecki, L.L. Rokosz, T.M. Stauffer, D. Rindgen, A.G. Taveras, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18 (2008) 1864.
- C.S. Cho, S.G. Oh, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 276 (2007) 205.
- R.U. Braun, T.J.J. Muller, *Synthesis* 2391 (2004).
- C.S. Cho, B.T. Kim, T.J. Kim, S.C. Shim, *Tetrahedron. Lett.* 43 (2002) 7987.
- A. Dell, D.H. William, H.R. Morris, G.A. Smith, J. Feeney, J.C.K. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 2497.
- L.S. Jonathan, M. Hiromitsu, M. Toshihisa, M.L. Vincent, F. Hiroyuki, *Chem. Commun.* 862 (2002).
- D. Gupta, N.N. Ghosh, R. Chandra, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (2005) 1019.
- M.A. Naylor, M.A. Stephen, J. Nolan, B. Sutton, J.H. Tocher, E.M. Fielden, G.E. Adams, I.J. Strafford, *Anti-Cancer Drug Des.* 8 (1993) 439.
- C.W Lee, H. Cao, K. Ichiyama, T.M. Rana, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (2005) 424.
- G. Lai, J. R. Merritt, Zh. He, D.Feng, J. Chao, M.



دره کردی و .../جلد دوم، شماره اول، سال 1398

C | پژوهش
های
R | شیمی

- Mofakhama, S. Weng, Ng. Tetrahedron 67 (2011) 8360.
- 10) G. Sakata, K. Makino, Y. Kuraswa, Heterocycles 27 (1988) 2481.
- 11) A. Shaabani, F. Hajishaabanha, M. Mahyari, H.