

# لاکتیک اسید به عنوان یک کاتالیزگر جدید، سبز و کارآمد برای سنتز یک مرحله‌ای و چهار جزئی بیس-فنانتروایمیدازول‌های بر پایه ۴،۴'-دی آمینودی فنیل اتر

سمانه صمصامی، سید مهدی سعادت<sup>\*</sup>، فاطمه راشدی ثانی

گروه شیمی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران

**چکیده:** ایمیدازول‌ها دسته مهمی از ترکیبات هتروسیکل نیتروژن دار و هسته اصلی بسیاری از سیستم‌های بیولوژیکی هستند که طیف وسیعی از خواص دارویی و بیولوژیکی را دارا می‌باشند. در این پژوهش، جهت سنتز تک مرحله‌ای و چهار جزئی مشتقات بیس-فنانتروایمیدازول از واکنش آلدهید آروماتیک، ۴،۴'-دی آمینودی فنیل اتر، ۱۰،۹-فنانترن کینون و آمونیوم استات برای اولین بار در حضور کاتالیزگر لاکتیک اسید استفاده شده است. جهت بررسی تاثیر لاکتیک اسید به عنوان کاتالیزگر در سنتز مشتقات بیس-فنانتروایمیدازول و پیدا کردن شرایط بهینه، ابتدا یک مشتق به عنوان واکنش مدل انتخاب و تاثیر شرایط مختلف از جمله مقدار بهینه کاتالیزگر، شرایط بهینه باحلال یا بدون حلال و دما مورد بررسی قرار گرفت. سپس سایر مشتقات در شرایط بهینه سنتز شدند. از مزایای روش به کار رفته نسبت به سایر روشهای قبل می‌توان به بهره نسبتا بالا، زمان واکنش کمتر، جداسازی آسان تر و نیز استفاده از کاتالیزگر دوستدار محیط زیست اشاره کرد.

**واژگان کلیدی:** بیس-فنانتروایمیدازول، ۴،۴'-دی آمینودی فنیل اتر، لاکتیک اسید، کاتالیزگر سبز.

*sm.saadati@iau.ac.ir; smsaadati1982@gmail.com*

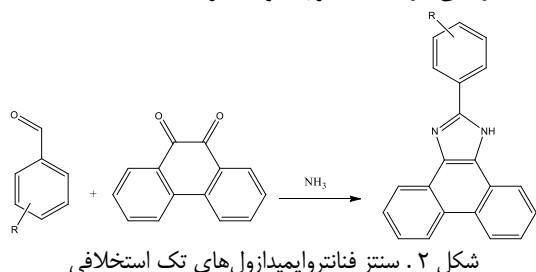
بسیاری از بیماری‌ها و امراض شناخته شده، توجه به روش‌ها و فرآیندهای سنتز ترکیبات شیمیایی و در عین حال حذف آلاینده های زیستی و افزایش بازده تولید، از جمله موارد قابل توجه بوده است [۱].

به همین منظور در دهه های اخیر استفاده از کاتالیزگرهایی بر پایه ترکیبات طبیعی که فاقد آلودگی زیستی باشند و همچنین از مزایایی چون سادگی، ارزان بودن و سهولت جداسازی و خالص سازی برخوردار باشند، نیز از جمله نکات قابل توجه در سنتز ترکیبات شیمیایی بوده است. در این تحقیق سعی بر این است تا یک روش جدید و موثر جهت سنتز بیس-فنانتروایمیدازول های

## ۱- مقدمه

امروزه استفاده از روش های جدید در تهیه و ساخت ترکیبات شیمیایی که دارای کمترین اثر مخرب بر روی بشریت و محیط زیست باشد دارای اهمیت بسزایی است. در همین راستا، بهره گیری از روش های نوین و دوستدار محیط زیست و سازگار با طبیعت به منظور طراحی و اجرای فرآیندهای شیمیایی مورد نظر به عنوان چالشی بزرگ مطرح شده است. از سویی دیگر، با توجه به اهمیت و جایگاه محیط زیست در زندگی بشر و آلودگی های ناشی از پساب های خطرناک و سمی که ممکن است منشا

سنتز فنانتروایمیدازول‌های تک استخلافی برای اولین بار توسط جاپ و استرتفیلد از طریق واکنش بین آلدهیدهای آروماتیک، ۱۰،۹-فنانترون کینون و محلول آمونیاک انجام شد (شکل ۲) [۱۳] و تاکنون سنتز این ترکیبات مورد توجه بوده است [۱۶-۱۴].



## ۲- بخش تجربی

### ۲-۱ - مواد شیمیایی و تجهیزات

تمام مواد شیمیایی و حلال‌های مورد استفاده در این مطالعه از شرکت‌های مرک و فلوکا تهیه شد و بدون خالص‌سازی مجدد مورد استفاده قرار گرفت. به منظور بررسی پیشرفت واکنش از روش کروماتوگرافی لایه نازک باورقه‌های (TLC Silica gel 60 F254) استفاده شد.

طیف مادون قرمز (FT-IR) با استفاده از قرص پتاسیم برمید توسط دستگاه Avatar 370 FT-IR thermo nicolt ثبت شد. همچنین طیف‌های رزونانس مغناطیس هسته‌ای توسط دستگاه Avance Bruker با قدرت ۳۰۰ مگاهرتز در حلال  $CDCl_3$  ثبت گردید. داده‌های به دست آمده از ترکیبات تهیه شده در این تحقیق با داده‌های FT-IR،  $^1H$  NMR،  $^{13}C$  NMR و داده‌های فیزیکی موجود در منابع قبلی مقایسه شدند [۱۶].

### ۲-۲ - فرآیند کلی تهیه مشتقات جدید بیس-

#### فنانتروایمیدازول

فرآیند کلی تهیه مشتقات جدید بیس-فنانتروایمیدازول در شکل ۳ و ساختار ۱- [۴-۴-۲-۴-۲-۴-بروموفنیل]-۱H-فنانترو[۱۰،۹- $d$ ]ایمیدازول (۱-یل) فنوکسی (۲-۴-بروموفنیل)-۱H-فنانترو[۱۰،۹- $d$ ]ایمیدازول به عنوان واکنش مدل در شکل ۴ آورده شده است.

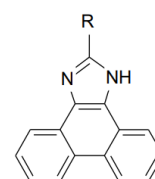
جهت انجام واکنش مدل، درون یک بالن ۲۵ ml مخلوطی از ۱۰،۹-فنانترون کینون (۲ میلی مول)، ۴-برومو بنزالدهید (۲ میلی مول)، آمونیوم استات (۲ میلی مول)، ۴،۴-دی آمینو دی فنیل

بر پایه ۴،۴-دی آمینو دی فنیل اتر در حضور اسید لاکتیک به عنوان کاتالیزگر ارائه شود که از مزایای قابل ملاحظه‌ای به ویژه در زمینه زیست محیطی برخوردار است.

اسید لاکتیک با فرمول ساختاری  $C_3H_6O_3$  برای اولین بار توسط کارل ویلهلم شیمیدان سوئدی در سال ۱۷۸۰ از شیر ترش جدا شد. این ماده در طبیعت توسط موجودات ریز ذره بینی تجزیه می‌شود و دوستاندار محیط زیست است [۲]. در سال ۱۸۰۸، جانس یعقوب برزیوس کشف کرد که اسید لاکتیک در طول عملکرد بدن در عضلات نیز تولید می‌شود. در ادامه در سال ۱۸۷۳ ساختار اسید لاکتیک توسط یوهانس ویسلیسنوس تعیین شد. این ترکیب آلی بی رنگ بوده و در آب و اتانول حل می‌شود. استفاده از اسید لاکتیک به عنوان کاتالیزگر در سنتز ترکیبات هتروسیکل به دلیل سازگاری با محیط زیست، غیر سمی بودن، انتخاب‌پذیری بالا و کاربرد آسان در سال‌های اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته است [۳-۸].

ایمیدازول ترکیب هتروسیکلی مسطح و ۵ عضوی با فرمول شیمیایی  $C_3H_4N_2$  می‌باشد که از نظر خصوصیات ظاهری، این ترکیب، جامدی زرد کم‌رنگ یا سفید رنگ می‌باشد. ایمیدازول اولین بار در سال ۱۸۵۸ توسط هنریش دبس سنتز شد. در حالی که مشتقات مختلف ایمیدازول در سال ۱۸۴۰ تهیه شده بودند [۹،۱۰]. حلقه ایمیدازول یکی از هتروسیکل‌هایی است که تمایل خاصی برای واکنش‌های مختلف شیمیایی از خود نشان می‌دهد. به همین دلیل سنتز این ترکیب در شیمی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است [۱۱].

ایمیدازول‌ها از دو جنبه دارای اهمیت می‌باشند: دسته‌ای از این ترکیبات به صورت مستقل به عنوان دارو و دسته‌ای دیگر به عنوان ترکیبات حد واسط در تهیه داروها مورد استفاده قرار می‌گیرند که دارای خاصیت زیستی می‌باشند. از این رو ترکیب فنانتروایمیدازول (شکل ۱)، نیز به دلیل داشتن حلقه ایمیدازولی می‌تواند خواص مشابه با ترکیبات ایمیدازول داشته و نقش کاربردی را در درمان بیماری‌های متفاوت ایفا نماید [۱۲].



شکل ۱. ترکیب فنانتروایمیدازول

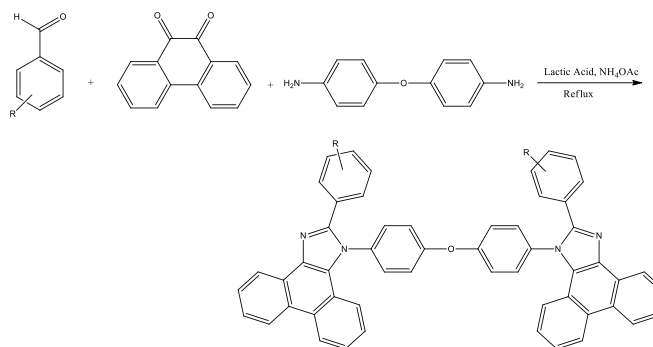
جدول ۱. بهینه سازی سنتز ترکیب ۱-۴-۴-۲-۴-۳-۴-بروموفیل)-۱H-  
فنانترو[d-۱۰,۹]ایمیدازول-۱-ایل(فنوکسی)فیل-۲-۴-بروموفیل)-۱H-  
فنانترو[d-۱۰,۹] ایمیدازول در شرایط مختلف

ردیف	نوع حلال	زمان/دقیقه	دما(°C)	مقدار کاتالیزگر	راندمان(%)
۱	اتانول	۱۵۰	۲۵	۱/۲۱۰	۵
		۱۸۰	۵۰	۱/۲۱۰	۱۵
		۴۵	۷۸	۰/۹۰۷	۸۵
		۶۰	۷۸	۱/۲۱۰	۳۰
		۱۰۰	۷۸	۰/۶۰۵	۷۰
		۱۸۰	۷۸	۰/۳۰۲	۶۰
		۲۴۰	۷۸	-	۲۰
۲	کلروفرم	۶۰	۶۱	۰/۹۰۷	۳۰
۳	تتراهیدروفوران	۱۸۰	۶۶	۰/۹۰۷	۵
۴	بدون حلال	۱۸۰	۷۸	۰/۹۰۷	-

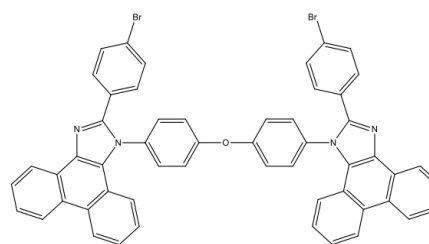
با توجه به بهینه سازی واکنش (جدول ۱) و اطلاعات به دست آمده از طیف های FT-IR, <sup>1</sup>H NMR و <sup>13</sup>C NMR، مشخص شد که بهترین شرایط برای تشکیل محصول با بازده بالا، استفاده از حلال اتانول، مقدار ۰/۹۰۷ گرم کاتالیزگر اسید لاکتیک و دمای ۷۸ درجه سانتی گراد می باشد.

وارد کردن استخلاف های الکترون دهنده یا الکترون کشنده باعث تغییر سرعت واکنش می شود. در سنتز مشتقات بیس-فنانتروایمیدازول با استفاده از کاتالیزگر اسید لاکتیک نیز مشاهده گردید چنانچه مشتق بنزآلدئید دارای استخلاف الکترون کشنده باشد، سرعت واکنش افزایش می یابد(جدول ۲). وجود گروه الکترون کشنده بر روی بنزآلدئید باعث مثبت تر شدن کربن گروه کربونیل(مرکز الکترون دوست) شده و لذا حمله هسته دوستی آمین به آن با سرعت بیشتری انجام می گیرد. در نتیجه باعث افزایش سرعت و نیز افزایش بازدهی واکنش می شود. با توجه به توضیحات فوق همانطور که در جدول ۲ مشاهده می شود، مشتق ردیف ۳(۴-نیترو) دارای بیشترین بازده می باشد.

لاکتیک اسید یک ترکیب آلی زیست تخریب پذیر است که در این واکنش نقش مهمی به عنوان یک اسید آلی در افزایش سرعت واکنش ایفا می کند. بدین صورت که لاکتیک اسید با پروتونه کردن اتم اکسیژن گروه کربونیل آلدئید، موجب مثبت تر



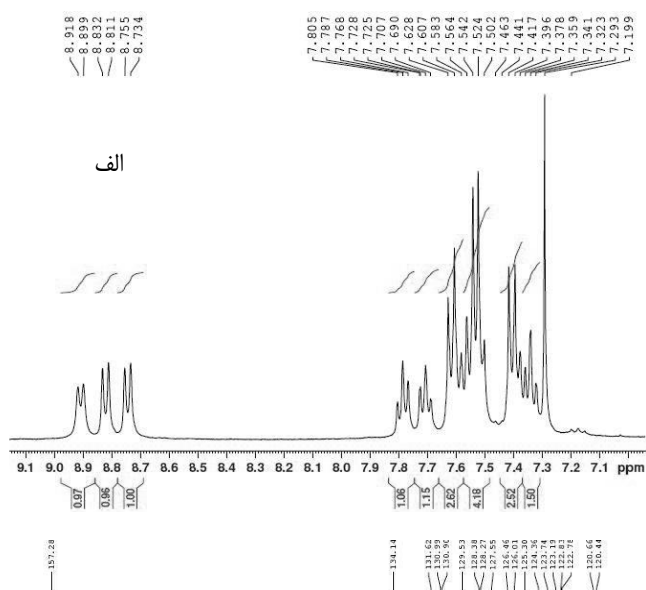
شکل ۳. فرآیند کلی تهیه مشتقات جدید بیس-فنانتروایمیدازول



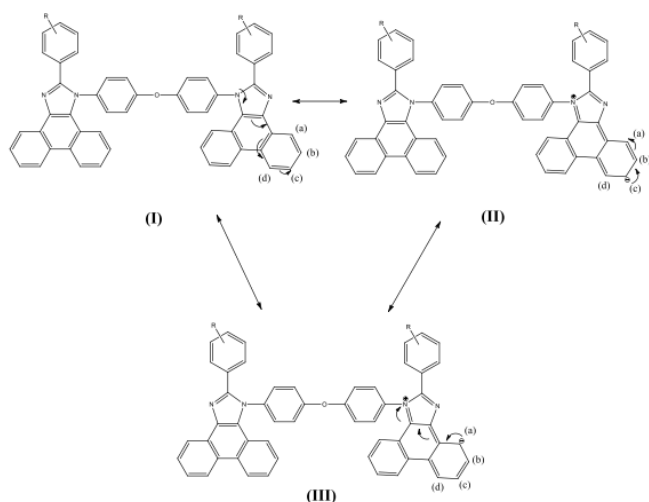
شکل ۴. ساختار ۱-۴-۴-۲-۴-۳-۴-بروموفیل)-۱H-فنانترو[d-۱۰,۹]ایمیدازول-۱-ایل(فنوکسی)فیل-۲-۴-بروموفیل)-۱H-فنانترو[d-۱۰,۹] ایمیدازول  
اثر (۱ میلی مول) و ۰/۹۰۷ گرم از کاتالیزگر به همراه ۵ میلی لیتر از حلال های اتانول، کلروفرم یا تتراهیدروفوران و یا شرایط بدون حلال با یکدیگر مخلوط شدند. محتویات بالن در دمای جوش حلال ها و در شرایط بدون حلال تا دمای ۷۸ درجه سانتی گراد توسط همزن مغناطیسی هم زده شد. در مدت انجام واکنش در بازه های زمانی مختلف، پیشرفت واکنش با TLC کنترل شد. پس از کامل شدن واکنش، مخلوط واکنش را تا دمای اتاق سرد نموده و رسوب حاصل صاف و به وسیله آب شستشو داده شد. در نهایت محصول در اتانول تبلور مجدد گردید و بدین ترتیب مشتق بیس-فنانتروایمیدازول مربوطه تهیه شد. برای خشک شدن رسوب، آن را به مدت ۳ ساعت در آون با دمای حدود ۷۰ درجه سانتیگراد قرار داده تا خشک شود و سپس جامد به دست آمده با ترازو توزین و دمای ذوب آن تعیین شد. نتایج بهینه سازی در جدول ۱ آورده شده است. به منظور گرفتن TLC، مقادیر مختلف از اتیل استات و n-هگزان مورد آزمایش قرار گرفت که بهترین حالت برای بررسی پیشرفت واکنش، نسبت ۳ به ۵ اتیل استات به n-هگزان بود. سایر مشتقات مربوطه نیز با همین روش سنتز شدند (شکل ۳) که نتایج آن در جدول ۲ آورده شده است.

### ۳-نتایج و بحث





شکل ۷. طیف (الف)  $^1\text{H}$  NMR و (ب)  $^{13}\text{C}$  NMR ترکیب ۱- [۴- (۲- (۴- (۴- (۴- بروموفنیل)- $^1\text{H}$ -فنانترو [d-۱۰،۹] ایمیدازول-۱-یل) فنوکسی) فنیل]-۲- (۴- بروموفنیل)- $^1\text{H}$ -فنانترو [d-۱۰،۹] ایمیدازول.



شکل ۸. طرح رزونانسی مشتقات بیس-فنانتروایمیدازول

$1495\text{ cm}^{-1}$  و ارتعاش خمشی خارج صفحه ای C-H در ناحیه  $853\text{ cm}^{-1}$  دیده می شود.

در طیف FT-IR ترکیب ۱- [۴- (۲- (۴- (۴- (۴- فنانترو [d-۱۰،۹] ایمیدازول-۱-یل) فنوکسی) فنیل]-۲- (۴- فنیل)- $^1\text{H}$ -فنانترو [d-۱۰،۹] ایمیدازول نوار جذبی مربوط به ارتعاش کششی پیوند C-H آروماتیک در ناحیه  $3058\text{ cm}^{-1}$  و ارتعاش کششی پیوند C=N در محدوده  $1596\text{ cm}^{-1}$  ظاهر شده است. همچنین ارتعاش کششی پیوند C=C آروماتیک در محدوده  $1499\text{ cm}^{-1}$  و ارتعاش خمشی خارج صفحه ای پیوند C-H در ناحیه  $855\text{ cm}^{-1}$  دیده می شود. ارتعاش متقارن و نامتقارن مربوط به گروه نیترو نیز به ترتیب در  $1340\text{ cm}^{-1}$  و  $1574\text{ cm}^{-1}$  قابل مشاهده است.

در مرحله بعد طیف  $^1\text{H}$  NMR و  $^{13}\text{C}$  NMR ترکیب ۱- [۴- (۲- (۴- بروموفنیل)- $^1\text{H}$ -فنانترو [d-۱۰،۹] ایمیدازول-۱-یل) فنوکسی) فنیل]-۲- (۴- بروموفنیل)- $^1\text{H}$ -فنانترو [d-۱۰،۹] ایمیدازول بررسی شد (شکل ۷). در طیف  $^1\text{H}$  NMR این ترکیب، پیک های مربوط به هیدروژن های آروماتیک عموماً در ناحیه  $7/7-32/58$  ظاهر شده اند. چندگانگی ها و انتگراسیون این پیک ها با ساختار مورد نظر همخوانی دارد. به عنوان مثال وجود پیک های دوشاخه در این ناحیه با ثابت کوپلاژ  $7-10\text{ Hz}$  مربوط به کوپلاژ هیدروژن های ارتوی باقیمانده ی حلقه ی بنزآلدهید و  $4'$ ،  $4''$  دی آمینو دی فنیل اتر اولیه می باشد. در رابطه با هیدروژن های  $b$ ،  $b'$ ،  $c$  و  $c'$  انتظار می رود که چهار پیک سه شاخه برای هیدروژن های  $b$ ،  $b'$ ،  $c$  و  $c'$  در حلقه ی  $^1\text{H}$ -فنانترو [d-۱۰،۹] ایمیدازول وجود داشته باشد. همانطور که در شکل ۸ نشان داده شده، هیدروژن های  $c$  و  $c'$  نسبت به هیدروژن های  $b$  و  $b'$  پوشیده تر می شوند. در نتیجه دو پیک سه شاخه ای که در نواحی  $7/71$  و  $7/78\text{ ppm}$  مشاهده می گردد، مربوط به هیدروژن ها  $b$  و  $b'$  است. اطلاعات طیف  $^1\text{H}$  NMR این ترکیب در ادامه آورده شده است:

$7/32-7/58$  (m, ۱۶H),  $7/61$  (d, ۶H,  $J = 8/4\text{ Hz}$ ),  $7/71$  (t, ۲H,  $J = 7/2\text{ Hz}$ ),  $7/78$  (t, ۲H,  $J = 7/2\text{ Hz}$ ),  $8/74$  (d, ۲H,  $J = 8/4\text{ Hz}$ ),  $8/82$  (d, ۲H,  $J = 8/4\text{ Hz}$ ),  $8/90$  (d, ۲H,  $J = 8/4\text{ Hz}$ ).

۵. س.م. سعادت، س.ن. بحری، شیمی سبز و فناوری‌های پایدار، ۱۵، ۵۴ (۱۴۰۲).

6. N.Hazeri, M. Lashkari, H. Faroughi Niya, H.Pourbalouch, J. Appl. Chem. Res. 14, 51 (2020).

7. M.Kangani, N. Hazeri, A Yazdani-Elah-Abadi, M.T. Maghsoodlou, Polycycl. Aromat. Compd., 38, 322 (2018).

8. F. Noori Sadeh, N. Hazeri, M.T. Maghsoodlou, M. Lashkari, Org. Prep. Proced. Int., 49, 35 (2017).

9. P. Gupta, K. Jitendra. Int. J. Modern Chem.7 (2), 60 (2015).

10. H. Fujioka, K. Murai, Y. Ohba, A. Hiramatsu, Y. Kita. Tetrahedron Lett. 46 , 2197 (2005).

11.HM. Rolfe. J. Cosmet. Dermatol.. 13, 324 (2014).

12. GJ. Griffith, MB. Hauck, R. Imwinkelried, J. Kohr ,CA. Roten, GC. Stucky, et al. J. Org. Chem. 64, 8084 (1999).

13. F. R. Japp, F. W. Streatfield, J. Chem. Soc., 41, 146 (1882).

14. N. Pourmorteza, M. Ariannezhad, H. Behmadi, Z. Amini Moghaddam, Org. Prep. Proced. Int. 54.79 (2022).

15. G.G. Dias, M. O. Rodrigues, E. R. S. Paz, M. P. Nunes, M. H. Araujo, F.S. Rodembusch, E. N. da Silva Júnior, ACS Sensors 7, 2865 (2022).

16. S.M. Saadati, M.H. Mosslemin, H. Behmadi, A. Shams, J. Chem. Res. 15, 487 (2013).

در طیف  $^{13}\text{C}$  NMR ترکیب مورد نظر، پیک های مربوط به کربن های آروماتیک نیز به طور کلی در ناحیه  $157/28\text{ ppm}$  - $120/44$  ظاهر شده اند. عدم وجود پیک در ناحیه  $190\text{ ppm}$  به بالا نشان دهنده این است که کربن کربونیل آلدهیدی و کتونیک واکنش داده اند. اطلاعات طیف  $^{13}\text{C}$  NMR این ترکیب در ادامه آورده شده است:

$120/44$ ,  $120/66$ ,  $122/78$ ,  $122/83$ ,  $123/19$ ,  $123/74$ ,  $124/36$ ,  $125/30$ ,  $126/01$ ,  $126/46$ ,  $127/55$ ,  $128/27$ ,  $128/38$ ,  $129/53$ ,  $130/90$ ,  $130/99$ ,  $131/62$ ,  $134/14$ ,  $157/28$ .

## ۴- نتیجه گیری

در این پروژه تلاش شد تا با استفاده از کاتالیزگر اسید لاکتیک به عنوان کاتالیزگر سبز، غیرسمی، ارزان قیمت و دوست دار محیط زیست، تاثیر مواد آلاینده حاصل از واکنش های پیشین کاهش داده شود. در این روش سنتز مشتقات بیس-فنانتروایمیدازول برای اولین بار با استفاده از کاتالیزگر اسید لاکتیک در دمای  $78$  درجه سانتی گراد و حلال اتانول با بازده خوب گزارش شد. از مزایای این روش می توان به بهره نسبتا بالا، زمان واکنش کمتر، جداسازی آسان تر و نیز استفاده از کاتالیزگر دوست دار محیط زیست اشاره کرد.

## مراجع

1. United States Environmental Protection Agency. Green Chemistry. 206 (2013).
2. Martinez, F. A. C.; Balciunas, E. M.; Salgado, J. M.; González, J. M. D.; Converti, A.; Oliveira, R. P. S., Trends Food Sci. Technol., 30, 70 (2020).
3. M. Fatahpour, N. Hazeri, MT. Maghsoodlou, M. Lashkari, Polycycl. Aromat. Compd., 39, 311 (2019).

۴. ح. حذرخانی، شیمی سبز و فناوری‌های پایدار، ۸، ۹ (۱۴۰۰).



# Lactic acid as a new, green and efficient catalyst for one-pot four-component synthesis of bis-phenanthroimidazoles based on 4,4'-diamino diphenyl ether

Samaneh Samsami, Seyed Mahdi Saadati\* , Fatemeh Rashedi Sani

Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran

**Abstract:** Imidazoles are the most important group of the nitrogen containing heterocyclic compounds and core of many of the biological systems which have a wide range of medicinal and biological properties. In the present research, for the first time, bis-phenanthroimidazole derivatives were synthesized via one-pot four-components reaction of aromatic aldehyde, 4,4'-diamino diphenyl ether, 9,10-phenanthrenequinone and ammonium acetate in the presence of lactic acid as catalyst. In order to investigate the effect of lactic acid as a catalyst in the synthesis of bis-phenanthroimidazole derivatives and to find the optimal conditions, first one derivative was selected as a model reaction and the effect of different conditions, including the optimal amount of the catalyst, the optimal conditions with or without solvent, and temperature were investigated. Then other derivatives were synthesized in optimal conditions. The advantages of this method are high yield, less reaction time, easier separation and the use of an environmentally friendly catalyst.

**Keywords:** Bis-Phenanthroimidazole, 4,4'-diamino diphenyl ether, Lactic acid, Green catalyst.