



دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر
فصلنامه‌ی کاربرد شیمی در محیط زیست

سال نهم، شماره‌ی ۳۵
تابستان ۱۳۹۷، صفحات ۴۱-۳۷

تهیه ترکیبات کینوکسالین با استفاده از فسفات آهن (III) به عنوان کاتالیزگر سازگار با محیط زیست

زهرا صدری

گروه شیمی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران
zahrasadri1364@gmail.com

فرحناز کارگر بهبهانی

گروه شیمی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران
farahnazkargar@yahoo.com

چکیده

مشتقات کینوکسالین به طور گسترده در طبیعت توزیع شده‌اند مانند آنتی بیوتیک‌ها و اکتینومایسن‌ها که دارای فعالیت بیولوژیکی بسیار هستند. از این رو مطالعات انجام شده بر روی سنتز کینوکسالین‌های جدید از اهمیت قابل توجهی برخوردار است. در این پروژه سنتز کینوکسالین‌ها از واکنش تراکمی ۲،۱- فیلین دی‌آمین‌ها و α -دی‌کتون‌ها یا بنزوئین در حضور کاتالیزگر فسفات آهن (III) و حلال اتانول تحت شرایط رفلاکس گزارش می‌شود. کاتالیزگر مورد استفاده در این پروژه جامد، نامحلول در آب و در اکثر حلال‌های آلی، قابل بازیابی و استفاده مجدد می‌باشد که در راستای اهداف شیمی سبز می‌باشد.

کلیدواژه: α -دی‌کتون‌ها، فسفات آهن (III)، ۲،۱- فیلین دی‌آمین‌ها، کینوکسالین.

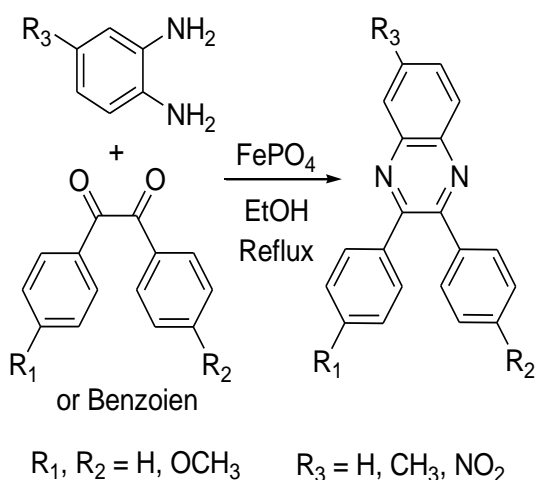
مقدمه

با ظهور شیمی سبز و ورود مسائل زیست محیطی به عرصه علم شیمی، تلاش روز افزون جهت کاهش عوامل خطرزا و آلوده‌کننده آغاز شد. حاصل این تلاش‌ها منجر به ظهور روش‌های نوین جهت تهیه و سنتز انواع ترکیبات شیمیایی شد. بعضی از مهم‌ترین دستاوردهای شیمی که در نهضت شیمی سبز بیش‌تر مورد توجه قرار گرفته‌اند عبارتند از واکنش‌های چند جزئی، واکنش‌های بدون حلال، استفاده از کاتالیزگرهای ناهمگن [۱] و

فناوری‌های مبتنی بر شیمی سبز به‌عنوان نگرشی راه‌گشا در سطح بین‌المللی مطرح می‌باشند. این نگرش جدید در علم شیمی به طراحی محصولات و فرآیندهای شیمیایی گفته می‌شود که باعث کاهش و یا حذف استفاده و یا تولید مواد مضر برای محیط زیست گردد. مشتقات کینوکسالیین‌ها به علت خواص دارویی متنوع و زیادی که دارند به مشتقات مهمی در ترکیبات دارویی تبدیل گشته‌اند برخی از مشتقات کینوکسالیین‌ها از خود فعالیت‌های بیولوژیکی را ارائه می‌دهند که شامل ضد ویروس، ضد باکتری، ضد التهاب، ضد پروتوزال، ضد سرطان (درمان سرطان روده)، ضد افسردگی، ضد ایدز و مهارکننده کیناز می‌باشند. این مشتقات هم‌چنین در حوزه کشاورزی نظیر قارچ‌کش‌ها، علف‌کش‌ها و حشره‌کش‌ها کاربردهای زیادی دارند [۲-۵]، به همین علت در سال‌های اخیر تحقیقات بسیاری در مورد کاربرد، ویژگی‌ها و روش‌های مختلف سنتز آن‌ها انجام پذیرفته است [۶].

هم‌چنین فسفات آهن (III) به‌عنوان یک کاتالیزگر اسید لوئیس جامد ملایم، مفید با پتانسیلی بالقوه به شمار می‌رود و به‌دلیل خصوصیات کاتالیزگری منحصر به فردی که دارد به طور گسترده در تبدیل‌های آلی گوناگون مورد استفاده قرار می‌گیرد. به‌عنوان یک کاتالیزگر بسیار کارآمد، مؤثر با قابلیت بازیابی و استفاده مجدد، ارزان بودن، قابلیت دسترسی آسان، غیر فرار بودن، امکان جابجایی آسان، پایداری در مقابل هوا و رطوبت، ایمن برای استفاده در واکنش‌های

شیمیایی، به‌دست آوردن فرآورده خالص در محلول آبی و پرهیز از به‌کارگیری ستون کروماتوگرافی و عدم نیاز به اتمسفر خنثی نظیر نیتروژن، عدم نیاز به آماده‌سازی قبلی برای انجام واکنش در مقادیر کم مولی، از لحاظ محیط زیستی کم‌خطر بوده و بوی آزار دهنده‌ای ندارد و هم‌چنین طی عملیاتی ساده و شرایط ملایم به‌کار گرفته می‌شود و درصد از بین رفتن فرآورده طی عمل خالص‌سازی بسیار ناچیز است. هم‌چنین به دلیل این‌که این کاتالیزگر در حلال‌های آلی به‌عنوان یک کاتالیزگر ناهمگن عمل می‌کند این امر باعث سهولت جداسازی و بازیافت خواهد شد. بنابراین خصوصیات ذاتی و منحصر به‌فرد که این کاتالیزگر داراست، استفاده از این کاتالیزگر در سنتزهای آلی روشی تمیزتر و مؤثرتر و سازگار با محیط زیست را ارائه کرده و نسبت به روش‌های دیگر ارجحیت دارد [۷-۱۰]. در این ارتباط و در ارتباط با تحقیقات قبلی این گروه برای سنتز سبز و سازگار با محیط زیست ترکیب‌های هتروسیکل [۱۱] در این مقاله سنتز کینوکسالیین‌ها از واکنش تراکمی ۲-۱-فنیلن دی آمین‌ها و α -دی‌کتون‌ها یا بنزوئین در حضور کاتالیزگر فسفات آهن (III) و حلال اتانول تحت شرایط رفلکس گزارش می‌شود (شکل ۱).



شکل ۱: سنتز مشتقات کینوکسالیین با استفاده از فسفات آهن (III)

بخش تجربی

- مواد اولیه و مشخصات دستگاهها

کلیه مواد شیمیایی استفاده شده در این تحقیق از شرکت مرک تهیه شد. اتانول ۹۶٪ از شرکت بیدستان ایران خریداری شد. در این کار پژوهشی نقاط ذوب به وسیله دستگاه الکتروترمال ۹۲۰۰ به وسیله لوله موین اندازه گیری شد و طیف IR با دستگاه طیف نگار مادون قرمز (FTIR) مدل Perkin Elmer Precisely-100 در گستره 4000cm^{-1} -۴۰۰ انجام گرفت و طیف رزونانس مغناطیسی هسته هیدروژن ^1H NMR با دستگاه BRUKER DRX-300 با دستگاه MHz AVANCE NMR instrument ثبت شد.

- روش تهیه مشتقات کینوکسالیین در حضور فسفات آهن (III). روش کلی

بنزیل (۲ میلی مول)، ۱،۲- فنیلن دی آمین (۲ میلی مول)، و فسفات آهن (III) (۱۰ مول درصد) در دمای 80°C با همزن مغناطیسی در شرایط رفلاکس قرار داده می شود. پیشرفت واکنش توسط TLC پیگیری می شود. بعد از کامل شدن واکنش، کاتالیزگر را با کاغذ صافی جدا نموده و مایع زیر صافی سرد می شود. در این حالت فرآورده ها به صورت بلورهای جامد ظاهر می شوند. برای خالص سازی بیش تر، فرآورده ها با استفاده از اتانول داغ تبلور مجدد می شوند و در نهایت با استفاده از تکنیک نقطه ذوب و روش های دستگاهی مورد شناسایی قرار می گیرند.

بحث و یافته ها

برای تهیه ترکیبات آلی در حضور کاتالیزگر ابتدا باید شرایط و مقدار بهینه کاتالیزگر را پیدا کرد. برای این منظور واکنش با بنزیل (۲ میلی مول) و ۱،۲- فنیلن دی آمین (۲ میلی مول) در دمای اتاق بدون کاتالیزگر و حلال مورد بررسی قرار گرفت که بعد از ۱ ساعت که واکنش به طور مکانیکی همزده شد، فرآورده ای به دست نیامد. در ادامه با افزایش اتانول و تحت شرایط رفلاکس واکنش پیگیری شد، که در این حالت بازده فرآورده واکنش ناچیز بود (ردیف

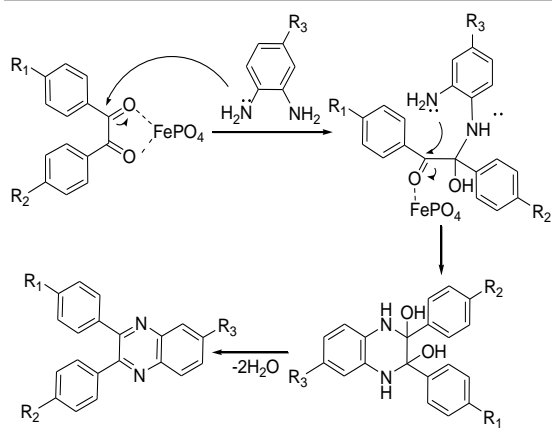
۱، جدول ۱). این شرایط با استفاده از کاتالیزگر مورد بررسی قرار گرفت و همان طور که در جدول ۱ ملاحظه می شود با افزایش مقدار کاتالیزگر بازده فرآورده افزایش و زمان واکنش کاهش می یابد تا جایی که افزایش مقدار کاتالیزگر به ۱۵ مول درصد تاثیری در افزایش راندمان و کاهش زمان واکنش ندارد (ردیف ۵، جدول ۱). با توجه به نتایج به دست آمده ردیف ۴ از جدول ۱ و شرایط رفلاکس به عنوان شرایط بهینه برای توسعه واکنش انتخاب شد. برای بررسی قابلیت اجرای این روش چندین دی کتون، بنزوئین و مشتقات ۱،۲- فنیلن دی آمین های مختلف دارای استخلاف- های الکترون دهنده و الکترون کشنده به کار گرفته شدند و مشتقات کینوکسالیین با بازده بالا و مطلوب بین ۹۸-۸۵٪ را حاصل نمودند.

نتایج به دست آمده نشان داد که به طور کلی استخلاف الکترون دهنده بر روی دی کتون، سرعت واکنش و بازده فرآورده را کاهش می دهد و استخلاف الکترون کشنده بر روی دی کتون سرعت و بازده فرآورده واکنش را بالا می برد و استخلاف الکترون دهنده بر روی دی آمین سرعت واکنش را بالا می برد و استخلاف الکترون کشنده بر روی دی آمین سرعت واکنش را کاهش می دهد (جدول ۲ و ۳).

جدول ۱- یافتن مقدار بهینه از فسفات آهن (III) برای سنتز ترکیب

۳،۲- دی فنیل کینوکسالیین

ردیف	کاتالیزگر (مول درصد)	بازده %	زمان (ساعت)
۱	۰	۱۰	۴۸
۲	۲	۵۰	۳۰
۳	۵	۶۵	۹
۴	۱۰	۹۲	۴/۵
۵	۱۵	۹۲	۴/۵



شکل ۲: مکانیزم واکنش تهیه مشتقات کینوکسالیین در حضور فسفات

آهن (III)

نتیجه گیری

در نتیجه کاتالیزگر مورد استفاده در این روش جامد، نامحلول در آب و در اکثر حلال‌های آلی، قابل بازیابی و استفاده مجدد می‌باشد که در راستای اهداف شیمی سبز می‌باشد. همچنین مشتقات متفاوت کینوکسالیین‌ها با شرایط ملایم و با راندمان‌های بالا تهیه شدند.

منابع

- [1] Acheson, R. M., 1967, Heterocyclic Compounds, (3rd edn.) New York.
- [2] Carta, A., Corona, P., Loriga, M., 2005, Quinoxaline 1,4-Dioxide: A Versatile Scaffold Endowed With Manifold Activities. Current Medical Chemistry, 12, 2259-2272.
- [3] Ding, Z., Parchment, R. E., LoRusso, P. M., Zhou, J. Y., Li, J., Lawrence, T. S., Wu, G. S., 2001. The investigational new drug XK469 induces G2-M cell cycle arrest by p53-dependent and-independent pathways. Clinical cancer research, 7, 3336-3342.
- [4] Ghorab, M., Ragab, F., Heiba, H., El-Gazzar, M., El-Gazzar, M., 2011, Quinoxaline-Based Scaffolds Targeting Tyrosine Kinases and Their Potential Anticancer Activity. Archiv der Pharmazie, 61, 415-425.
- [5] Madhusudan, S., Ganesan, T. S., 2004, Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. Clinical Biochemistry, 37, 618-635.
- [6] Mamedov, V. A., 2016, Quinoxalines -Synthesis, Reactions, Mechanisms and Structure, Springer, 2016.
- [7] Samadi, S., Behbahani, F. K., 2018, Iron (III) Phosphate catalyzed the synthesis of 4-quinolones. Chemical Methodology, 2, 181-185.
- [8] Shahbazi, R., Behbahani, F. K., 2018, Iron (III) Phosphate-Catalyzed Condensation Reaction of Amines with Cyclohexyl Isocyanate and Aldehydes under Environmentally condition. Chemical Methodology, 4, 270-276.
- [9] Rahman, P., Behbahani, F. K., 2017, A one-pot synthesis of 1, 2-dihydro-1-arylnaphtho [1, 2-e][1, 3] oxazine-3-ones catalyzed by iron (III) phosphate under solvent-free condition. Inorganic and Nano-Metal Chemistry, 47, 713-716.
- [10] Behbahani, F. K., Golchin, F. M., 2017, A new catalyst for the synthesis of 2-substituted perimidines catalysed by FePO₄. Journal of Taibah University for Science, 11, 85-89.

جدول ۲- فرآورده‌های حاصل از واکنش بنزیل با مشتقات ۱،۲ -

فنیلن دی آمین‌ها در حضور کاتالیزگر فسفات آهن (III)

ردیف	R ₁	R ₂	R ₃	زمان (ساعت)	بازده %	دمای ذوب (درجه سانتی-گرا)
۱	H	H	H	۲	۹۳	۱۲۹-۱۲۷ [۱۲]
۲	H	H	CH ₃	۱/۵	۹۵	۱۱۵-۱۱۴ [۱۲]
۳	H	H	NO ₂	۳	۸۵	۱۹۵-۱۹۳ [۱۲]
۴	OCH ₃	OCH ₃	H	۳	۸۶	۱۵۳-۱۵۱ [۱۳]
۵	OCH ₃	OCH ₃	NO ₂	۶	۸۵	۱۹۱-۱۹۰ [۱۴]
۶	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	۲	۹۲	۱۲۸-۱۲۷ [۱۲]

همچنین مکانیزم واکنش در شکل ۲ نشان داده شده است. همان‌طور که ملاحظه می‌شود، کاتیون آهن از کاتالیزگر آهن (III) به دلیل سختی، توانایی فعال‌سازی گروه عاملی کربونیل را برای حمله هسته دوستی دارد. در ادامه حمله هسته دوستی گروه آمینو به گروه کربونیل فعال شده با آهن (III) انجام شده و در نهایت با از دست دادن دو مولکول آب فرآورده مطلوب و مورد نظر حاصل می‌شود.

جدول ۳- فرآورده‌های حاصل از واکنش بنزوئین با مشتقات ۱،۲ -

فنیلن دی آمین‌ها در حضور کاتالیزگر فسفات آهن (III)

ردیف	R ₁	R ₂	R ₃	زمان (ساعت)	بازده %	دمای ذوب (درجه سانتی-گرا)
۱	H	H	H	۲/۵	۹۳	۱۲۹-۱۲۷ [۱۲]
۲	H	H	CH ₃	۲	۹۵	۱۱۵-۱۱۴ [۱۲]
۳	H	H	NO ₂	۴/۵	۹۰	۱۹۵-۱۹۳ [۱۲]

[۱۱] م. ر. جمال آبادی، ف. ک. بهبهانی، کاربرد دودسیل سولفات آهن (III) به عنوان کاتالیزگر سبز، قابل بازیابی و دوستدار محیط زیست در سنتز ۲-آمینو-۳-سیانو پیریدین ها. فصلنامه‌ی کاربرد شیمی در محیط زیست، ۳۲ (۱۳۹۶) ۳۳-۳۹.

[12] Cai, J. J., Zou, J. P., Pan, X. Q., Zhang, W., 2008, Gallium (III) triflate-catalyzed synthesis of quinoxaline derivatives. *Tetrahedron Letters*, 49, 7386-7390.

[13] Hasaninejad, A., Zare, A., Mohammadzadeh, M. R., Shekouhy, M., 2008, Oxalic acid as an efficient, cheap, and reusable catalyst for the preparation of quinoxalines via condensation of 1, 2-diamines with α -diketones at room temperature. *ARKIVOC*, 13, 28-35.

[14] Ziarani, G. M., Badiei, A., Haddadpour, M., 2011, Application of sulfonic acid functionalized nanoporous silica (SBA-Pr-SO₃H) for one-pot synthesis of quinoxaline derivatives. *International Journal of Chemistry*, 3, 87-94.