

بررسی روش های مختلف سنتز چالکون ها

بهزاد براری

۱ کارشناس ارشد شیمی آلی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران. behzad_barari@yahoo.com

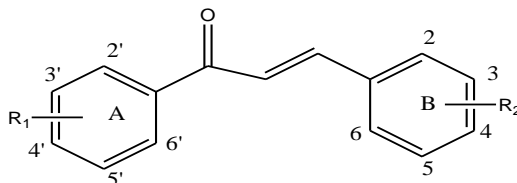
چکیده

در این تحقیق واکنش تراکم آلدول میان مشتقات بنزالدهید با استوفنون برای سنتز مشتقات چالکون با یک روش سریع، ارزان، دوستدار محیط زیست با بازده بالا انجام شد. نتایج نشان می دهد که کاتالیزگر n-TiO₂ اصلاح شده برای واکنش تراکم آلدول در شرایط بدون حلال بسیار مناسب است.

واژگان کلیدی: مشتقات الکون، تراکم آلدون، کاتالیزگر n-TiO₂ اصلاح شده

۱- مقدمه

ترکیباتی با ساختار ۱،۳- دی فنیل پروپ- ۲- ان- ۱- اون به چالکون معروف می باشند. ساختار این ترکیب در (شکل ۱) نشان داده شده است. نام دیگر چالکون ها بنزال استوفنون و فنیل استیریل کتون می باشد [۱].



شکل ۱. ساختار چالکون

چالکون یک کتون α و β غیر اشباع آروماتیک است که یک هسته مرکزی برای انواعی از ترکیبات زیستی مهم ایجاد می کند. این ترکیبات از اجزای تشکیل دهنده فلاونوئیدها می باشند. فلاونوئیدها به یک گروه بزرگی از گیاهان که سوخت و ساز ثانویه دارند متعلق هستند [۲]. این ترکیبات در گیاهان آوندی مانند سرخس و گیاهان گل دار یافت می شوند. تقریباً ۴۰۰۰ نوع فلاونوئید تشخیص داده شده است، فلاونوئیدها از جمله مهمترین ترکیبات در رژیم غذایی انسان ها هستند [۳]. همانطور که گفته شد چالکون ها دسته ای از فلاونوئیدها هستند که کاربرد درمانی آنها به استفاده هزار ساله از گیاهان و بوته ها برای درمان اختلالات پزشکی مختلف مربوط می شود [۴]. همزمان مطالعات، تنوع زیاد فعالیت های مهم فارماکولوژیکی چالکون ها شامل تاثیرات ضد سرطانی، ضد اشتعالی، ضد تکثیر و آنتی اکسیدان بودن آنها را گزارش می کند [۵] که در ادامه به این خواص اشاره خواهیم کرد. این دسته از ترکیبات به راحتی در آزمایشگاه تهیه می شوند. به علت خواص بسیار زیاد چالکون ها و کاربرد گسترده آنها در علوم دارویی و پزشکی، صدها مقاله در رابطه با معرفی چالکون و مشتقات آن تاکنون به چاپ رسیده است. در این پژوهش نتایج آزمایشگاهی به عمل آمده مورد بررسی قرار گرفت و با توجه به مطالعات انجام گرفته در مورد روش های مختلف سنتز چالکون ها و مشتقاتش و کاربرد بالای این ترکیبات در این جا در صدد بر آمده ایم تا یک روش ساده و آسان، سبز، ارزان، بازده بالا برای سنتز این ترکیبات بدست آوریم.

۲- دستگاه ها و مواد شیمیایی

دستگاه هایی که در این تحقیق استفاده شده است لامپ Ticuv مدل Caution دارای دو لامپ ۲۴۵nm و ۳۶۵nm جهت دنبال کردن میزان پیشرفت واکنش با کروماتوگرافی لایه نازک (TLC). طیف های IR با دستگاه طیف سنج FTIR-8400S مدل Shimadzu ساخت ژاپن با استفاده از قرص KBr ثبت گردیده است. طیف $^1\text{H-NMR}$ با دستگاه مدل $^1\text{H-NMR}$ (400MHZ) Bruker AMX-400 در حلال CD_3Cl و طیف $^{13}\text{C-NMR}$ با دستگاه مدل $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHZ) Bruker AMX-400 در حلال CD_3Cl به دست آمده است. از دستگاه UV-Visible برای به دست آوردن λ_{max} ترکیبات استفاده شده است و نقطه ی ذوب با دستگاه Electrothermal 9100 اندازه گرفته شده است. میکروسکوپ الکترونی مورد استفاده در تحقیق حاضر از نوع SEM و مدل XL30 ساخت شرکت فیلیپس از کشور هلند می باشد.

کلیدی مواد اصلی که در این پژوهش مورد استفاده قرارگرفت از شرکت مرک، سگیمیا آلدریچ خریداری شدند. این مواد شامل: بنزآلدهید، ۴- هیدروکسی بنزآلدهید، ۲- هیدروکسی بنزآلدهید، ۴- متوکسی بنزآلدهید، ۴- متیل بنزآلدهید، ۴- فلوئورو

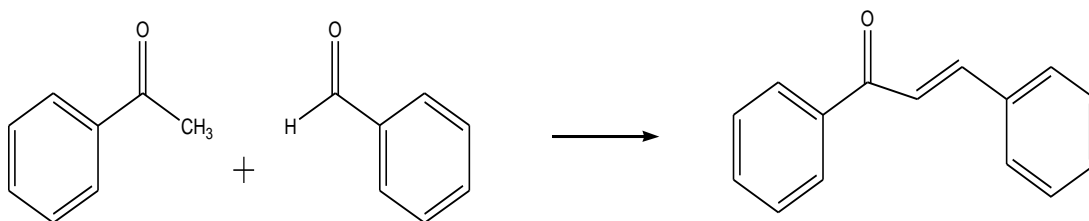
1 - Chalcone

2 - Flavonoids

بنزآلدهید، ۴- برموبنزآلدهید، ۴- کلروبنزآلدهید، ۲- کلروبنزآلدهید، ۴- نیتروبنزآلدهید، ۳- نیتروبنزآلدهید، ۲- نیتروبنزآلدهید، ۲- نفتآلدهید، استوفنون، کلروسولفونیک اسید، استون، اتیل استات، پلی اتیلن گلیکول (PEG 400)، استونیتریل، n- هگزان، تولوئن، تتراکلریدکربن، کلروفرم، اتانول و متانول می باشند.

۳- واکنش مینا

واکنش مینای به کار رفته برای تراکم آلدول میان استوفنون و بنزآلدهید و مشتقات آن و همچنین آزمایش های بهینه سازی در شکل (۲) نشان داده شده است.



شکل ۲. واکنش مینای تراکم آلدول استوفنون با بنزآلدهید

برای انجام این واکنش از یک روش سبزی، ارزان، بدون حلال و کاتالیزگر اسیدی استفاده کردیم که با بازده بالائی همراه بود.

۳-۱ تهیه کاتالیزگر نشانده شده نانو ذره تیتانیوم اکسید با کلروسولفونیک اسید

۰/۳ میلی لیتر کلروسولفونیک اسید را به آرامی و قطره قطره به ۱/۶۶ گرم نانو ذره تیتانیوم اکسید اضافه کرده و به طور مداوم آن را هم می زنیم تا کاملاً گاز HCl از آن خارج شود بعد آن را در آون در دمای 120°C به مدت دو ساعت قرار می دهیم تا کاملاً خشک شود. شکل ۱ و ۲ پیوست ساختار کاتالیزگر ساخته شده را اثبات می کند.

۳-۲ استفاده از n-TiO₂ به عنوان کاتالیزگر

از آن جا که برای سنتز چالکون ها از کاتالیزگر های گوناگون استفاده شده است در این تحقیق با توجه به بازده کاتالیزگرهای دیگر که در جدول (۱) آمده است و با توجه به اینکه از آنها در مقالات و کارهای علمی دیگر استفاده شده بود از کاتالیزگر n-TiO₂ اصلاح شده که یک کاتالیزگر جدید می باشد استفاده شده است.

جدول ۱. نتایج بدست آمده از بهینه سازی نوع کاتالیزگر

بازده (درصد)	زمان (ساعت)	نوع کاتالیزگر	ردیف
۷۰	۵	Bi(NO ₃) ₃	۱
۸۰	۳/۵	SbCl ₃	۲
۸۰	۲/۵	Al(NO ₃) ₃ .9H ₂ O	۳
۸۵	۳	n-TiO ₂ -ClSO ₃ H	۴
۰	۳	n-TiO ₂	۵
۸۵	۲/۵	NaOH	۶

شرایط واکنش شامل ۱ میلی مول استوفنون با ۱ میلی مول بنزآلدهید در حضور ۱ میلی مول کاتالیزگر بدون حلال در دمای 90°C

۴- نتایج به دست آمده از بهینه سازیها

۱ میلی مول استوفنون با ۱ میلی مول بنزآلدهید در حضور ۱ میلی مول کاتالیزگر نانو ذره تیتانیوم اکسید اصلاح شده، با یکدیگر مخلوط شدند و واکنش برای مدت زمان های ذکر شده در دمای 90°C قرار گرفت و واکنش را با (TLC) دنبال کردیم تا واکنش کامل شود. مخلوط واکنش تا دمای محیط سرد شد سپس ۳ میلی لیتر اتانول داغ به آن اضافه تا محصول مورد نظر در آن حل شود بعد محلول صاف شد و محصول مورد نظر در محلول زیر صافی تشکیل شد تا محصول مورد نظر به صورت خالص به دست آید. از محصول به دست آمده نقطه ذوب و طیف FT-IR گرفتیم. با توجه به طیف FT-IR و نقطه ذوب ترکیب چالکون شناسایی شد.

۴-۱ بهینه سازی مقدار کاتالیزور

واکنش مورد نظر را در مدت زمان ۱۸۰ دقیقه با مقادیر مختلف کاتالیزور n-TiO_2 اصلاح شده انجام دادیم که نتایج زیر حاصل شد.

جدول ۲. نتایج بدست آمده از بهینه سازی مقدار کاتالیزگر

بازده (درصد)	زمان (دقیقه)	مقدار کاتالیزگر (mol/.)	ردیف
۴۰	۱۸۰	۱۰	۱
۶۰	۱۸۰	۲۰	۲
۷۰	۱۸۰	۲۵	۳
۸۵	۱۸۰	۳۰	۴
۸۵	۱۸۰	۳۵	۵
۸۵	۱۸۰	۴۰	۶

شرایط واکنش شامل ۱ میلی مول استوفنون با ۱ میلی مول بنزآلدهید، بدون حلال در دمای 90°C

با توجه به بازده محصول در جدول (۲) مقدار بهینه کاتالیزور ۳۰٪ مولی در نظر گرفته شد.

۴-۲ نتایج به دست آمده از بهینه کردن دما

در این آزمایش ها گرمادهی به صورت مستقیم و توسط هیتر در حمام پارافین انجام شد. نتایج بدست آمده از بهینه سازی دما در جدول (۳) نشان داده شده است. با توجه به نتایج نشان داده شده در جدول (۲-۳) دمای 80°C بیشترین بازده را در مدت ۱۸۰ دقیقه دارا می باشد و با توجه به اینکه افزایش دما تغییری در بازده واکنش نمی دهد، دمای 80°C به عنوان دمای بهینه برگزیده شد.

جدول ۳. نتایج بدست آمده از بهینه سازی دما

بازده (درصد)	زمان (دقیقه)	دما ($^{\circ}\text{C}$)	ردیف
۱۰	۱۸۰	R.T	۱
۳۰	۱۸۰	۴۰	۲

۵۰	۱۸۰	۵۰	۳
۶۰	۱۸۰	۶۰	۴
۶۵	۱۸۰	۷۰	۵
۷۵	۱۸۰	۷۵	۶
۸۵	۱۸۰	۸۰	۷
۸۵	۱۸۰	۸۵	۸
۸۵	۱۸۰	۹۰	۹

شرایط واکنش شامل ۱ میلی مول استوفنون با ۱ میلی مول بنزآلدئید، در حضور ۳۰ mol% کاتالیزگر در شرایط بدون حلال

۳-۴ انجام واکنش با حلال های دیگر

در این تحقیق برای به دست آوردن کمترین زمان و بالاترین بازده، سنتز چالکون ها در حلال های مختلف مورد آزمایش قرار گرفت. واکنش ۱ میلی مول استوفنون با ۱ میلی مول بنزآلدئید در حضور ۳۰ mol% کاتالیست در ۴ میلی لیتر از هر یک از حلال ها در دمای ۸۰ °C صورت گرفت که نتایج حاصل از آن در جدول (۲-۴) آمده است.

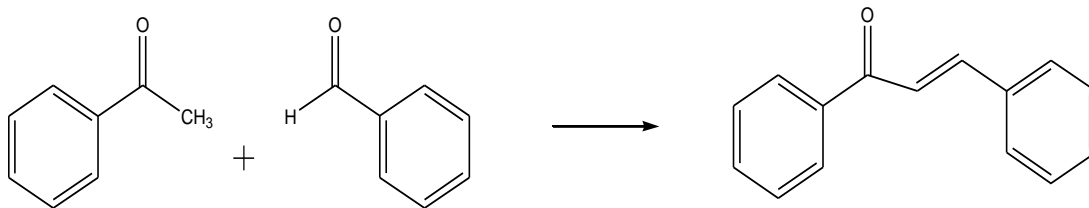
جدول ۴. نتایج بدست آمده از بهینه سازی نوع حلال

بازده (درصد)	زمان (دقیقه)	حلال	ردیف
0	۱۸۰	پلی اتیلن گلیکول	۱
0	۱۸۰	آب	۲
۸۵	۱۸۰	S.F	۳
۲۰	۱۸۰	تولوئن	۴
۴۰	۱۸۰	اتانول	۵
۳۰	۱۸۰	متانول	۶
۳۵	۱۸۰	دی کلرومتان	۷
۱۵	۱۸۰	دی اتیل اتر	۸
0	۱۸۰	کلروفرم	۹

شرایط واکنش شامل ۱ میلی مول استوفنون با ۱ میلی مول بنزآلدئید، در ۴ میلی لیتر حلال در دمای ۸۰ °C و ۳۰٪ کاتالیزور لازم به ذکر است که واکنش مورد نظر در حضور حلال هایی مانند: کلروفرم، دی کلرو متان، دی اتیل اتر و متانول به علت پائین بودن نقطه جوش این حلال ها و انجام شدن واکنش در دمای ۸۰ درجه سانتیگراد تحت شرایط رفلکس انجام شد.

۴-۴ سنتز مشتقات چالکون با شرایط بهینه شده

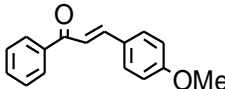
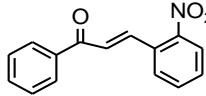
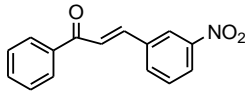
نتایج به دست آمده از واکنش های بهینه سازی، برای چالکون ها در شرایط واکنش مبنای ۱ میلی مول استوفنون با ۱ میلی مول از مشتقات بنزآلدئید در حضور ۳۰ mol% کاتالیست در دمای ۸۰ °C تحت شرایط بدون حلال انجام شد.



شکل ۳. واکنش‌های بهینه‌سازی

جدول ۵. نتایج حاصل از واکنش بین استوفنون با مشتقات بنزآلدئید در شرایط بهینه شده شکل ۲-۲

ردیف	مشتقات بنزآلدئید	محصول	زمان (ساعت)	بازده (درصد)	دمای ذوب بدست آمده	دمای ذوب گزارش شده
۱	-C ₆ H ₅		۳	۸۵	۵۴-۵۵	۵۵-۵۶
۲	2-Naphtyl		۲/۵	۹۰	۱۵۴-۱۵۷	گزارش نشد (ترکیب جدید)
۳	4-Cl-C ₆ H ₄		۲	۹۰	۱۱۲-۱۱۵	۱۱۳-۱۱۴
۴	4-NO ₂ -C ₆ H ₄		۳/۵	۸۰	۱۶۰-۱۶۵	۱۶۰-۱۶۳
۵	4-OH-C ₆ H ₄		۲	۹۵	۱۸۰-۱۸۲	۱۸۰-۱۸۱
۶	4-F-C ₆ H ₄		۲	۹۵	۸۳-۸۶	۸۴-۸۵
۷	4-Br-C ₆ H ₄		۳	۸۰	۱۲۲-۱۲۵	۱۲۷-۱۲۸
۸	4-Me-C ₆ H ₄		۴	۸۰	۹۲-۹۵	۹۵-۹۶

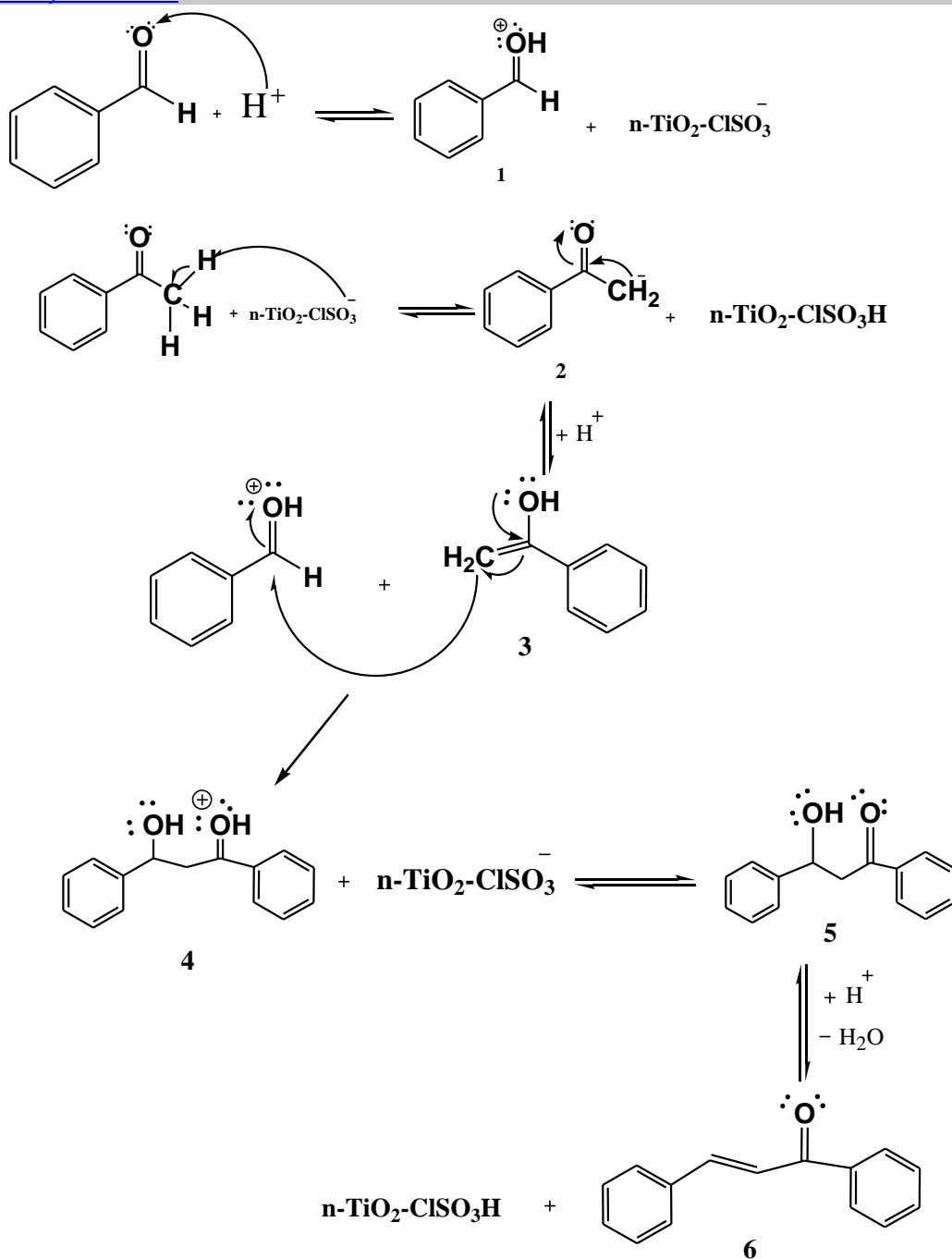
۷۵-۷۷	۷۵-۷۹	۸۵	۳/۵		4-OMe- C ₆ H ₄	۹
۱۲۴-۱۲۸	۱۲۳-۱۲۷	۸۰	۳/۵		2-NO ₂ - C ₆ H ₄	10
۱۴۵-۱۴۶	۱۴۱-۱۴۴	۶۰	۳		3-NO ₂ - C ₆ H ₄	11

شرایط واکنش: ۱ میلی مول استوفنون، ۱ میلی مول مشتقات بنزالدهید در حضور ۳۰ mol% کاتالیست، در دمای ۸۰°C در محیط بدون حلال

از بین ترکیبات سنتز شده، ترکیب E-۳- (نفتالن-۳- ایل)-۱- فنیل پروپ-۲- ان-۱- اون جدید می باشد که طیف IR و ¹HNMR و ¹³CNMR آن در پیوست این پایان نامه گزارش شده است.

۵- مکانیسم واکنش تراکم آلدول میان مشتقات بنزالدهید و استوفنون در حضور کاتالیزگر n-TiO₂ اصلاح شده

مکانیسم واکنش تراکم آلدول در حضور کاتالیزگر اسیدی در شکل (۱-۳) نشان داده شده است. در ابتدا بنزالدهید با هیدروژن موجود در محیط واکنش که توسط کاتالیزگر تولید شده است پروتونه می شود و ترکیب (۱) را به وجود می آورد. استوفنون توسط باز مزدوج تولید شده در محیط به ترکیب (۲) تبدیل می شود. در این ترکیب چون اکسیژن الکترونگاتیوی بیشتری نسبت به کربن دارد به همین دلیل تمایل بیشتری برای تحمل بار منفی دارد و رزونانس انجام می دهد و با به دست آوردن هیدروژن ترکیب (۳) را تولید می کند. ترکیب (۳) با بنزالدهید پروتونه شده وارد واکنش شده و ترکیب (۴) تولید می شود. این ترکیب در حضور باز مزدوج هیدروژن از دست می دهد و ترکیب (۵) را تولید می کند. ترکیب تولید شده با گرفتن هیدروژن از محیط به راحتی یک مولکول آب از دست می دهد و یک ترکیب α-β غیر اشباع را که چالکون نامیده می شود تولید می کند [۶].



شکل ۴. مکانیسم پیشنهادی سنتز چالکون

منابع

- [1] Go, M. L.; Wu, X.; Liu, X. L. *Curr. Med. Chem.* 2005, 12, 483.
 [2] Bohm, B. A. *Introduction to Flavonoids*, Harwood Academic Publishers: Amsterdam. 1998.
 [3] Rastelli, R.; Antonlini, L.; Benvenuti, S.; Constantino, L. *Bioorg. Med. Chem.* 2000, 8, 1151.
 [4] Iwata, S.; Nishino, T.; Inoue, H.; Nagata, N.; Satomi, Y.; Nishino W.; Shibata, S. *Biol. Pharm. Bull.* 1977, 20, 1226.
 [5] Robert, E.; Robert, H.; Jordan. J. *Am. Chem. Soc.* 1950, 72, 4090.
 [6] Howard, E.; Zimmerman, P. J. *Org. Chem.* 2006, 3461-3497.