

استفاده از سامانه $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$ به جای $\text{Melamine-(H}_2\text{SO}_4)_3/\text{Melamine-(HNO}_3)_3$ به عنوان یک سامانه ایمن برای اکسایش بدون حلال ۱ و ۴-دی هیدروپیریدین ها

غلامعباس چهاردولی^{۱*}، محمد مخلصی^۲ و مهسا باقری^۳

- ۱- دانشیار گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
- ۲- دکترای گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
- ۳- کارشناسی ارشد گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

دریافت: فروردین ۱۳۹۸، بازنگری: تیر ۱۳۹۸، پذیرش: مرداد ۱۳۹۸

چکیده: از واکنش ملامین با سولفوریک اسید غلیظ و نیز نیتریک اسید غلیظ، به ترتیب $\text{Melamine-(H}_2\text{SO}_4)_3$ و $\text{Melamine-(HNO}_3)_3$ ساخته می شوند. در این پژوهش، مخلوط این دو اسید جامد به جای اسیدهای خطرناک H_2SO_4 و HNO_3 ، برای اکسایش ۱ و ۴-دی هیدروپیریدین ها تحت شرایط بدون حلال و در دمای ملایم به کار گرفته شده است. فرایند اکسایش به خوبی پیش رفته و فرآورده های پیریدین مربوط به صورت خالص به دست آمدند. مقایسه ویژگی فیزیکی (رنگ و نقطه ذوب) و طیف های NMR فرآورده ها با نمونه های گزارش شده در مقالات، نشان می داد که این روش برای اکسایش ۱ و ۴-دی هیدروپیریدین ها به پیریدین های مربوط به طور کامل کارایی دارد. در سازوکار پیشنهادی، یون NO_2^+ از مخلوط دو اسید تولید شده و عمل اکسایش را انجام می دهد. استفاده نکردن از معرف های خطرناک و همچنین، حلال های آلی، جداسازی آسان فرآورده ها، ارزانی، آسانی تهیه و پایداری این دو اسید جامد از مزایای این پژوهش بشمار می آید.

واژه های کلیدی: $\text{Melamine-(HNO}_3)_3$ ، $\text{Melamine-(H}_2\text{SO}_4)_3$ ، اکسایش، دی هیدروپیریدین ها، اسید جامد

مقدمه

از سردردهای میگرنی تجویز می شود [۱ و ۲]. آروماتیک شدن اکسایشی این ترکیبات، یکی از واکنش های قدیمی و مورد علاقه پژوهشگران است. معرف های متفاوتی برای این کار استفاده شده است که تعدادی از آن ها عبارت اند از [۳]، ترشیوبوتیل هیدروپروکسید [۴]، $\text{DDQ}^{[5]}$ و غیره. به کارگیری بیشتر این معرف ها با مشکلاتی مانند سمی بودن، جداسازی دشوار از فرآورده

۱ و ۴-دی هیدروپیریدین های هانش (DHPs) گروهی از ترکیبات هتروسیکلی هستند که در درمان بیماری هایی مانند سرطان، ایدز و اختلالات قلبی-عروقی به کار برده می شوند. برای مثال، نیفدیپین نوعی دی هیدروپیریدین است که برای درمان پرفشاری خون، آنژین، نارسایی احتقانی قلب و نیز جلوگیری

1. 1,4-dihydropyridine(s) (DHPs) 2. 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ)

و شرایط سخت انجام واکنش روبه‌رو است.

سولفوریک اسید و نیتریک اسید، دو اسید مایع بسیار پرکاربرد در صنایع شیمیایی و دارویی هستند. این دو اسید در صنایع شیمیایی، کشاورزی، دارویی، رنگ و ... کاربردهای پراهمیتی دارند. مخلوط این دو اسید به‌عنوان عامل نیتروکننده ترکیبات آروماتیک (از طریق تولید در جای NO_2^+) شناخته شده است [۶]. متأسفانه به‌کارگیری این دو اسید در صنایع متفاوت با خطرات و محدودیت‌های جدی مانند خورندگی و سوزاندگی همراه است [۷]. در نتیجه، دانشمندان همواره به دنبال مواد جایگزین ایمن به‌جای این دو اسید هستند. اسیدهای جامد، جایگزین‌های شایسته‌ای برای این مواد به‌شمار می‌آیند.

اسیدهای جامد، معرف/کاتالیست‌هایی بسیار ارزشمند هستند که در دو دهه گذشته به‌کارگیری آن‌ها در آزمایشگاه و صنعت بسیار رایج شده است. دلیل رواج استفاده از این گروه ترکیبات، افزون‌بر نداشتن مشکلات اسیدهای مایع شامل خورندگی، سمی بودن و...، ویژگی‌های جالب توجه آن‌ها مانند توانایی در افزایش سرعت واکنش‌ها، گزینش‌پذیری مناسب، قابلیت جداسازی آسان از فرآورده‌ها و امکان بازیابی از پسماندهای واکنش است [۸].

در ادامه پژوهش‌های پیشین در به‌کارگیری اسیدهای جامد در واکنش‌های آلی به‌ویژه کاربرد این نوع اسیدها در اکسایش ترکیبات هتروسیکل [۹]، در سال ۲۰۱۵ از واکنش ملامین با سولفوریک اسید غلیظ و نیتریک اسید غلیظ دو اسید جامد جدید به نام‌های $(I) melamine-(H_2SO_4)_3$ و $(II) melamine-(HNO_3)_3$ به‌دست آمد. مخلوط این دو اسید در واکنش اکسایش تیول‌ها و سولفیدها به‌کار

گرفته شدند [۱۰].

نظر به اهمیت استفاده از سامانه‌های ایمن در واکنش‌های آلی و برپایه این فرض که کاتیون NO_2^+ تولید شده از مخلوط دو اسید (I) و (II)، توانایی اکسایش ۱ و ۴-دی‌هیدروپیریدین‌ها را دارد، پژوهش حاضر انجام شد.

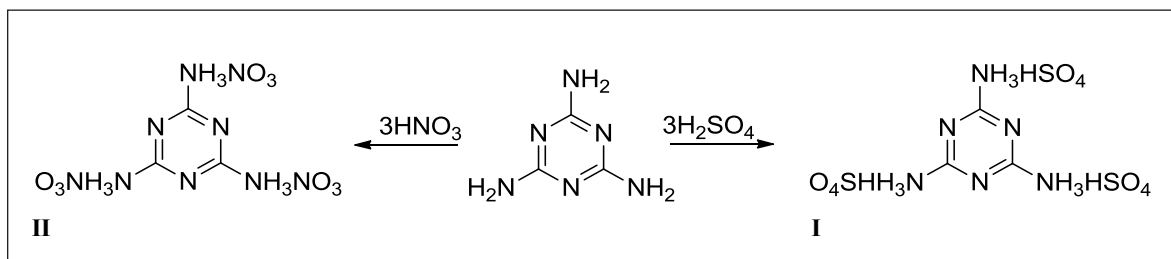
بخش تجربی

مواد و روش‌ها

تمام مواد شیمیایی و حلال‌ها در این پژوهش، از شرکت‌های مرک، فلوکا و آلدریج خریداری و بدون انجام خالص‌سازی مجدد به‌کار گرفته شدند. اسیدهای جامد $(I) melamine-(HNO_3)_3$ و $(II) melamine-(H_2SO_4)_3$ (شکل ۱) برپایه روش گزارش شده در مقاله پیشین تهیه شدند [۱۰]. پیشرفت واکنش به کمک روش سوانگاری^۱ لایه نازک (TLC)^۲ پی‌گیری شده است. ۱ و ۴-دی‌هیدروپیریدین‌های اولیه به روش‌های گزارش شده ساخته شدند [۱۱]. پیریدین‌های به‌دست آمده از فرایند اکسایش، از راه مقایسه ویژگی فیزیکی و طیف‌های IR و NMR آن‌ها با نمونه‌های گزارش شده، شناسایی شدند [۱۲].

روش عمومی برای اکسایش ۱ و ۴-دی‌هیدروپیریدین‌ها تحت شرایط بدون حلال

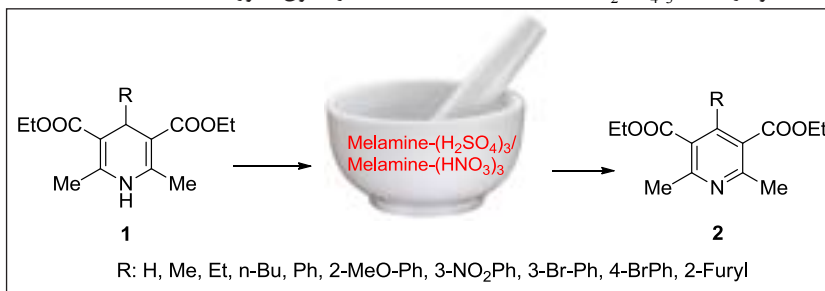
در دمای اتاق، دو اسید جامد I (۰٫۲۱ گرم، ۰٫۵ میلی‌مول) و II (۰٫۱۶ گرم، ۰٫۵ میلی‌مول) با یک میلی‌مول واکنشگر (شکل ۲) در



شکل ۱ واکنش تهیه اسیدهای جامد $(I) melamine-(H_2SO_4)_3$ و $(II) melamine-(HNO_3)_3$

1. Chromatography 2. Thin-layer chromatography

برای اکسایش ترکیب دی‌اتیل-۲- و ۶-دی‌متیل-۴-فنیل‌پیریدین-۳- و ۵-دی‌کربوکسیلات (ردیف ۵ جدول ۱) استفاده شد. واکنش اکسایش، حتی پس از گذشت مدت طولانی و با مقدار ۱۰ برابر اسید، کامل نشد ولی مخلوطی از دو اسید (هریک ۰.۵ میلی‌مول) توانست در مدت ۳۰ دقیقه، واکنشگر را در دمای اتاق، به خوبی اکسید کند. اجتناب از به‌کارگیری حلال‌های آلی، یکی از اصول شیمی سبز است [۱۳] که در این واکنش هم مد نظر قرار گرفت. بنابراین، واکنش تحت شرایط بدون حلال انجام شد. انجام واکنش در غیاب آب هم یکی از مزیت‌های این روش است که سبب جداسازی آسان‌تر فراورده‌ها می‌شود. فراورده‌های به‌دست آمده (شکل ۲) با بازده خوب تا عالی تولید شدند. نتایج به‌دست آمده در جدول ۱ آورده شده است.



شکل ۲ اکسایش ۱ و ۴-دی‌هیدروپیریدین‌های متفاوت تحت شرایط ملایم و بدون حلال

جدول ۱ نتایج اکسایش ۱ و ۴-دی‌هیدروپیریدین‌ها با مخلوط (I) melamine-(H₂SO₄)₃ و (II) melamine-(HNO₃)₃ در دمای اتاق و تحت شرایط بدون حلال

بازده (%)	زمان (دقیقه)	R*	ردیف
۹۱	۱۰	H	۱
۹۵	۲۰	Me	۲
۹۷	۲۵	Et	۳
۹۴	۲۵	n-Bu	۴
۹۰	۳۰	Ph	۵
۸۹	۳۰	2-MeO-Ph	۶
۹۰	۲۵	3-NO ₂ -Ph	۷
۹۲	۲۰	3-Br-Ph	۸
۹۳	۲۰	4-Br-Ph	۹
۸۶	۳۰	2-Furyl	۱۰

* برای اختصار فقط عامل R واکنشگرها آورده شده است.

یک هاون با هم مخلوط شده و به مدت ۱۰ تا ۶۰ دقیقه با هم ساییده شدند. سپس، فراورده‌ها با دی‌کلرومتان (۲ × ۱۰ ml) استخراج شدند. تبخیر حلال، فراورده‌ها خالصی را بدون نیاز به خالص‌سازی بیشتر تولید کرد. مقایسه ویژگی فیزیکی (رنگ و نقطه ذوب) و طیف‌های NMR فراورده‌ها با نمونه‌های گزارش شده در مقالات، نشان می‌داد که این روش برای اکسایش ۱ و ۴-دی‌هیدروپیریدین‌ها به پیریدین‌های مربوط به‌طور کامل کارآیی دارد.

نتیجه‌ها و بحث

به‌منظور بهینه‌کردن شرایط انجام واکنش، ابتدا از (I) melamine-(H₂SO₄)₃ و در غیاب (II) melamine-(HNO₃)₃

در واکنش، آسانی جداسازی فرآورده، آسانی تهیه معرف و بازده فرآورده مورد مقایسه شده است (جدول ۲).

همان گونه که در جدول ۲ دیده می‌شود، سامانه اکسندۀ سایر سامانه‌های گزارش شده، از مزایای خوبی مانند زمان کوتاه واکنش، عدم استفاده از فلزات سنگین و حلال‌های آلی، جداسازی آسان فرآورده از معرف‌ها و بازده بالای فرآورده‌ها برخوردار است. همچنین، روش تهیه معرف‌ها نیز بسیار آسان است.

نتیجه‌گیری

در این پژوهش، به‌کارگیری دو اسید جامد اکسایش ۱ و ۴-دی‌هیدروپیریدین‌ها به پیریدین‌های مربوط در شرایط بدون حلال و در دمای محیط، با موفقیت انجام شد. این سامانه از مزایای خوبی مانند زمان کوتاه واکنش، عدم استفاده از فلزات سنگین و حلال‌های آلی، جداسازی آسان فرآورده از معرف‌ها و بازده بالای فرآورده‌ها برخوردار است. همچنین، دو اسید بالا بسیار پایدار و ایمن بوده و روش تهیه آن‌ها هم بسیار

ویژگی‌های ارزشمند این واکنش عبارت‌اند از:

الف- در مقایسه با اسیدهای خطرناک، سولفوریک اسید و نیتریک اسید، ایمن و کم‌خطری هستند که وزن کردن، نگهداری و حمل و نقل آن‌ها آسان است.

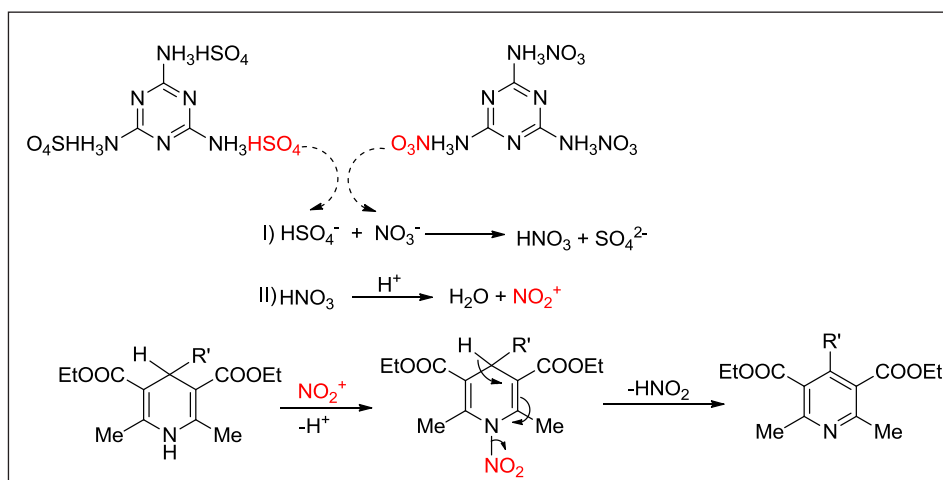
ب- روش ساخت این دو اسید بسیار آسان است.

ج- جداسازی این دو اسید از مخلوط واکنش به‌سادگی انجام می‌شود.

د- فرایند اکسایش در غیاب حلال و فلزات انجام می‌شود.

سازوکار پیشنهادی برای این واکنش، انجام اکسایش دی‌هیدروپیریدین‌ها از طریق تولید هم‌زمان با مصرف درجا^۱ یون NO_2^+ است (شکل ۳).

برای مقایسه نتایج این پژوهش با سایر پژوهش‌های گزارش شده، تعدادی از این پژوهش‌ها انتخاب شده و خلاصه نتایج اکسایش ترکیب دی‌اتیل-۲ و ۶-دی‌متیل-۴-فنیل پیریدین-۳ و ۵-دی‌کربوکسیلات در آن‌ها با نتایج پژوهش حاضر مورد مقایسه قرار گرفته است. برای انجام مقایسه مناسب، شش محور زمان انجام واکنش، به‌کارگیری حلال در واکنش، به‌کارگیری فلزات



شکل ۳ سازوکار اکسایش ۱ و ۴-دی‌هیدروپیریدین‌ها در حضور اسیدهای جامد (I) و (II)

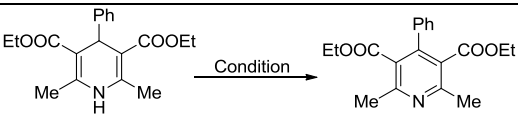
1. In situ

آسان است. خود را از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان برای هرگونه حمایت از این پژوهش اعلام کنند.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند که مراتب سپاسگزاری

جدول ۲ مقایسه نتایج این پژوهش با سایر پژوهش‌های گزارش شده پیرامون اکسایش ترکیب دی‌اتیل-۲ و ۶-دی‌متیل-۴-فنیل‌پیریدین-۳ و ۵-دی‌کربوکسیلات

									
مرجع	بازده (%)	آسانی تهیه معرف	آسانی جداسازی فراورده	به‌کارگیری فلزات واسطه در واکنش	به‌کارگیری حلال‌های آلی در واکنش	زمان (ساعت)	معرف‌های به‌کار رفته	ردیف	
--	۹۱	*	*	--	--	۰٫۵	Melamine-(H ₂ SO ₄) ₃ و Melamine-(HNO ₃) ₃	۱	
[۱۴]	۹۶	*	*	--	*	۳	Na ₂ S ₂ O ₄ /TBHP	۲	
[۱۵]	۷۸	--	--	*	*	۱۸	Tris(4-bromophe-nyl)aminium hexachloroantimonate	۳	
[۱۶]	۹۲	--	--	--	*	۱۲	TBA-eosin Y و K ₂ CO ₃	۴	
[۱۷]	۸۰	--	--	--	*	۹	Laccase و ABTS	۵	
[۱۸]	۹۴	*	--	--	*	۳۰	Ca(OCl) ₂	۶	
[۱۹]	۹۹	*	--	--	*	۰٫۷۵	HNO ₃ /SiO ₂	۷	
[۲۰]	۹۴	--	--	*	*	۰٫۸	Manganese(III) و TBAHP Schiff Base Complexes	۸	
[۳]	۸۶	*	--	--	*	۰٫۴۲	I ₂	۹	
[۴]	۷۷	*	*	--	--	۳	t-Butylhydroperoxide	۱۰	
[۵]	۸۷	*		*	*	۰٫۵	DDQ	۱۱	

مراجع

- [1] Talwan, P.; Chaudhary, S.; Kumar, K.; Rawal, R.K.; Current Bioactive Compounds 13, 109-120, 2017.
- [2] Khedkar, S.A.; Auti, P.B.; Mini-Reviews in Medicinal Chemistry 14, 282-290, 2014.
- [3] Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Sabitha, G.; Reddy, G.S.K.K.; Synthesis 2000, 1532-1534, 2000.
- [4] Chavan, S.P.; Dantale, S.W.; Kalkote, U.R.; Jyothirmai, V.; Kharul, R.K.; Synthetic communications 2789-2792, 28, 1998.
- [5] Eynde, J.J.V.; Delfosse, F.; Mayence, A.; Van Haverbeke, Y.; Tetrahedron 51, 6511-6516, 1995.
- [6] Brown, W.H.; Poon, T.; Poon, T.; "Introduction to organic chemistry", John Wiley &

- Sons 2014.
- [7] Bohnet, M.; "Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Sulfuric Acid and Sulfur Trioxide" Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2012.
- [8] Liu, F.; Huang, K.; Zheng, F.-S. Xiao, S. Dai, ACS Catalysis 8, 372-391, 2017.
- [9] G. Chehardoli, M.A. Zolfigol, T.; Faal-Rastegar. S.; Mallakpour, A.; Ghorbani-Choghamarani, A.; Journal of chemical sciences 121, 441-447, 2009.
- [10] Chehardoli, G.; Zolfigol, M.A.; Journal of Sulfur Chemistry 36, 606-612, 2015.
- [11] Zolfigol, M.A.; Safaiee, M.; Synlett. 2004, 0827-0828, 2004.
- [12] Chehardoli, G.; Zolfigol, M.A.; Ghaemi, E.; Madrakian, E.; Niknam, K.; Mallakpour, S.; Journal of Heterocyclic Chemistry 49, 596-599, 2012.
- [13] Clark, J.H.; Macquarrie, D.J.; "Handbook of green chemistry and technology", John Wiley & Sons; 2008.
- [14] Bai, C.B.; Wang, N.X.; Wang, Y.J.; Lan, X.W.; Xing, Y.; Wen, J.L.; RSC Advances 5, 100531-100534, 2015.
- [15] Jia, X.; Yu, L.; Huo, C.; Wang, Y.; Liu, J.; Wang, X.; Tetrahedron Letters 55, 264-266, 2014.
- [16] Wei, X.; Wang, L.; Jia, W.; Du, S.; Wu, L.; Liu, Q.; Chinese Journal of Chemistry 32, 1245-1250, 2014.
- [17] Abdel-Mohsen, H.T.; Conrad, J.; Beifuss, U.; Green Chemistry 14, 2686-2690, 2012.
- [18] Tamaddon, F.; Razmi, Z.; Synthetic Communications 41, 485-492, 2011.
- [19] Ghorbani-Choghamarani, A.; Nikoorazm, M.; Goudarziafshar, H.; Shiri, L.; Chenani, Z.; Bulletin of the Korean Chemical Society 30, 972-974, 2009.
- [20] Nasr-Esfahani, M.; Moghadam, M.; Valipour, G.; Synthetic Communications 39, 3867-3879, 2009.

Melamine-(H₂SO₄)₃/Melamine-(HNO₃)₃ as an alternative of H₂SO₄/HNO₃: A benign oxidizing system for the oxidation of 1,4-dihydropyridines reaction under solvent/metal-free conditions

G. Chehardoli^{1,*}, M. Mokhlesi², M. Bagheri³

1. Associate Prof. in Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
2. Ph.D in Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
3. M.Sc. in Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Received: March 2019, Revised: July 2019, Accepted: August 2019

Abstract: From the reaction of melamine with sulfuric acid and nitric acid, two solid acids Melamine-(H₂SO₄)₃ and Melamine-(HNO₃)₃ are produced. The mixture of Melamine-(H₂SO₄)₃ and Melamine-(HNO₃)₃ acts as a powerful system as an alternative of hazardous H₂SO₄/HNO₃ system for the oxidation of 1,4-dihydropyridines under heterogeneous, solvent/metal-free, and mild conditions. In the proposed mechanism, the NO₂⁺ was generated from the mixture of two solid acids and this cation performs the oxidation reaction. This procedure offers advantages such as short reaction times, simple work-up, excellent yields of products without using transition metals and organic solvents. Reagents are cheap, safe, easy-handling, and the synthesis process of them is very simple.

Keywords: Melamine-(H₂SO₄)₃, Melamine-(HNO₃)₃, Oxidation, 1,4-Dihydropyridines, Solid Acid