

طراحی و سنتز آزا-ماکروسیکل های نوین ۲۵-۱۹ عضوی بر پایه ۲،۴،۶-تری آریل پیریدین

محمود کمالی*⁺

دانشکده شیمی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

چکیده: تشکیل مولکول‌های درشت حلقوی (ماکروسیکل‌ها) با ایجاد پیوندهای کووالانسی بین ساختارهای غیر حلقوی، با مشکل‌های زیادی همراه است. در این پژوهش، برای کم کردن این مشکل‌ها دو روش شبه خرچنگ، و سنتز بر پایه تمپلیت به‌طور همزمان، برای سنتز آزا-ماکروسیکل‌های جدید بر پایه ۲،۴،۶-تری آریل پیریدین (AM_{1-11}) به کار گرفته شد. ترکیب‌های AM_{1-11} از واکنش، دی آمین‌ها (۱-۱۱) با ۲،۴،۶-تریس (۲-کلرواستامیدو) فنیل (۴-فنیل) پیریدین (BCP) به عنوان واکنشگر شبه خرچنگ و در حضور K_2CO_3/KI به عنوان عامل تمپلیت دهنده به دست آمدند. BCP از واکنش کلرواستیل کلرید با ۲،۴،۶-تریس (۲-آمینوفنیل) (۴-فنیل) پیریدین (BAP) در دمای اتاق سنتز شد. همچنین ترکیب BAP نیز از واکنش بین ۳-نیترواستوفنون با بنزالدئید با استفاده روش بهینه سازی شده چی چی باین و سپس احیای فرآورده‌ی به دست آمده با Zn/NH_4Cl تولید شد. ساختار کلیه فرآورده‌های به دست آمده به وسیله روش‌های اسپکتروسکوپی ^1H-NMR ، $^{13}C-NMR$ ، $Mass$ تأیید شدند.

واژه‌های کلیدی: آزا-ماکروسیکل؛ روش شبه خرچنگ؛ تمپلیت؛ تری آریل پیریدینو.

KEYWORDS: Aza-macrocyclic; Crab-like Method; Template; Triaryl pyridine.

مقدمه

اگرچه پایداری کمپلکس‌های فلزی این ماکروسیکل‌ها نسبت به ماکروسیکل‌های پلی آزا کم می‌شود ولی سرعت تشکیل آن‌ها به طور معمول بیش‌تر است [۱۱]. تشکیل درشت مولکول‌های حلقوی (ماکروسیکل‌ها) با ایجاد پیوندهای کووالانسی بین ساختارهای غیر حلقوی با مشکل‌های زیادی همراه است [۱۲]. برای تشکیل یک ماکروسیکل نیاز است تا سرهای انتهایی مولکول‌های خطی بلند و انعطاف‌پذیر به گونه‌ای به هم نزدیک شوند. این امر منوط به تطبیق مولکول‌ها با این شرایط است. تشکیل این آرایش مولکولی (اگر از نظری انرژی برتری وجود نداشته باشد) از بین بی شمار آرایش مولکولی محتمل، از نظر آماری بسیار اندک است [۱۳].

مطالعه‌های اخیر، که فعالیت زیستی مشتق‌های پیریدینی را نشان می‌دهند انگیزه برای مطالعه بیش‌تر در زمینه استفاده از این مشتق‌ها، در دسته ترکیب‌های دارویی نوین [۴-۱] را ایجاد می‌کند. همچنین با توجه به π -انباشتی آن‌ها، از پیریدین‌ها به عنوان واحدهای ساختمانی در ساخت مولکول‌های بزرگ استفاده می‌شود [۸-۵]. در دهه اخیر مطالعه‌های زیادی روی ترکیب‌های ماکروسیکلی دارای پیریدین، مانند دی متیل ۲،۴-پیریدین دی کربوکسیلات و متیل پیریدین انجام شده است [۹،۱۰]. حضور یک حلقه پیریدین در ساختار ماکروسیکل به دلیل صورت‌بندی انعطاف‌ناپذیر و همچنین قدرت بازی نیتروژن درون حلقه، روی ویژگی ترمودینامیکی و سرعت کمپلکس شدن ماکروسیکل تأثیر زیادی دارد. در این ساختارها

*عهدہ دار مکاتبات

+E-mail: mkamali@khu.ac.ir

روش های سنتزی

سنتز ۲،۶-بیس(۳-نیتروفنیل)-۴-(فنیل)پیریدین (BNP) [۲۴]
در یک بالن ۱۰۰ میلی لیتری مجهز به مبرد برگشتی، بنزآلدئید (۱۰ میلی مول، ۱ میلی لیتر)، ۳-نیترواستوفنون (۲۰ میلی مول، ۳/۳ گرم)، استات آمونیوم (۶۵ میلی مول، ۵ گرم) و استیک اسید (۴۰ میلی لیتر) برای ۳ ساعت در شرایط بازروانی قرار گرفت. سپس مخلوط واکنش در آب سرد (۵۰ میلی لیتر) ریخته شد، رسوب به دست آمده صاف شد و با آب داغ شستشو داده و سپس خشک شد. نوبلور کردن رسوب در دی متیل سولفوکسید (۱۵ میلی لیتر) ترکیب جامد سفید رنگ BNP را با بازده ۵۰٪ به دست آمد.

mp 240-241 °C. IR (KBr, cm⁻¹) v_{max}: 3091, 1611, 1537, 1348, 1267, 1215, 852. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ_H (ppm): 7.43-7.59 (m, 3H), 7.86 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.35 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.48 (s, 2H), 8.81 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 9.12 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ_C (ppm): 118.4, 121.5, 124.0, 127.4, 127.6, 128.3, 129.1, 130.5, 130.6, 133.4, 140.1, 148.5, 154.4. Found: C, 69.41; H, 3.68; N, 10.70 %. C₂₃H₁₅N₃O₄ requires 69.52; H, 3.80, N, 10.57.

سنتز ۲،۶-بیس(۳-آمینوفنیل)-۴-(فنیل)پیریدین (BAP) [۲۴]
به سوسپانسیون BNP (۶ میلی مول، ۲٫۳۸ گرم) در متانول (۵۰ میلی لیتر)، پودر روی (۲۰ میلی مول، ۱٫۳ گرم) و آمونیوم کلرید (۶ گرم) افزوده شد و مخلوط به مدت ۶ ساعت در شرایط بازروانی قرار گرفت. سپس مخلوط واکنش سرد شده و رسوبات به وسیله صافی از مخلوط جدا شد. محلول زیر صافی به وسیله روتاری تغلیظ شد. سپس محلول تغلیظ شده در مخلوط آب و یخ ریخته شد. رسوب به دست آمده صاف شده و با آب مقطر شستشو داده شد تا ترکیب جامد سفید رنگ BAP با بازده ۶۳٪ به دست آید.

mp 175-177 °C. IR (KBr, cm⁻¹) v_{max}: 3235, 3259, 3200, 3061, 1591, 1549, 1396, 1147, 754, 685. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ_H (ppm): 5.21 (s, 4H), 6.67 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.41 Hz, 2H), 7.48-7.60 (m, 5H), 7.95 (d, 4H, J = 6.6 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ_C (ppm): 112.4, 114.7, 114.8, 116.1, 126.8, 127.1, 129.1, 129.2, 138.0, 139.6, 148.9, 149.0, 157.1. Found: C, 81.70; H, 5.57; N, 12.63 %. C₂₃H₁₉N₃ requires C, 81.87; H, 5.68, N, 12.45.

کراکویاک^(۱) و براد شاو^(۲) روش سنتزی را موسوم به "شبه خرچنگ" را براساس تشکیل بیس(α-کلرواستامید)، برای سنتز آزا ماکروسیکل با راندمان مناسب ارائه کردند [۱۴]. به طور کلی در روش شبه خرچنگ نیاز به ایجاد شرایط رقت زیاد (یکی از شرایط اصلی سنتز ماکروسیکل) نیست. در واقع تشکیل بیس(α-کلرواستامید) یک مرحله مهم در این روش می باشد که همانند بازوهای یک خرچنگ که به بدن خرچنگ بدون انعطاف، چسبیده و چیزی را محکم می گیرد، به جز دوم واکنش دهنده متصل شده و واکنش می دهد [۱۶، ۱۵].

روش مطرح دیگر برای سنتز ماکروسیکلها استفاده از تمپلیت کننده های شیمیایی برای نزدیک کردن سرهای مواد اولیه، برای انجام واکنش می باشد [۱۷]. چنین تمپلیت کننده هایی باید دارای مرکزهایی باشند که با مرکزهای مکمل در مواد اولیه برهمکنش جاذبه ای غیر کووالانسی داشته باشند به گونه ای که مواد اولیه گرداگرد این تمپلیت کننده ها جمع شده و سرهای آنها به هم نزدیک شوند. سپس واکنش انجام شده، در آخر این تمپلیت ها بشکند و فرآورده به دست آید.

در پژوهش های پیشین، از روش شبه خرچنگ و یا تشکیل تمپلیت برای سنتز برخی ماکروسیکل های آمیدی استفاده شد [۲۱-۱۸] و دیده شد که این ماکروسیکل های به دست آمده می توانند ویژگی حسگری نسبت به برخی عنصرهای واسطه را داشته باشند [۲۳، ۲۲]. در پژوهش پیش رو با به کار گیری همزمان این دو روش، سنتز ۱۱ آزا-اکسا ماکروسیکل های جدید AMI-11 با بازده بالا نشان داده شده است.

بخش تجربی

مواد و دستگاهها

همه مواد اولیه استفاده شده از شرکت مرک و فلوکا خریداری شدند. نقطه های ذوب با دستگاه Branstead Electrothermal Model 9200 اندازه گیری شدند. طیف های IR به وسیله دستگاه Perkin Elmer RX1 Fourier Transform Infrared Spectrometer به دست آمدند. طیف های ¹H-NMR و ¹³C-NMR توسط دستگاه Bruker Avance 300 MHz Spectrometers ثبت شدند. آنالیز عنصری به وسیله دستگاه Perkin Elmer 2400 Series II CHN/O Analyzer اندازه گیری شدند. طیف های جرمی نیز توسط دستگاه Fisons Trio 1000 (70eV) به دست آمدند.

(۱) Krakowiak

(۲) Bradshaw

(s, 4H), 7.42-7.58 (m, 5H), 7.57-8.16 (m, 6H), 8.16 (s, 2H), 9.03 (s, 2H), 9.98 (s, 2H, exchanged with D₂O addition). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ_c (ppm): 50.0, 52.7, 115.6, 119.2, 119.9, 121.0, 127.1, 127.4, 129.1, 129.2, 137.8, 138.9, 139.2, 150.1, 154.2, 170.5. MS (ESI): 477 [M]⁺.

AM₂: White solid in 69% yield. Decompose at 212 °C. IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max}: 3327, 1673, 1586, 15.45, 1381, 1298, 763, 689. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H (ppm): 1.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 2.57-2.61 (m, 1H), 2.70-2.71 (m, 2H), 2.73 (s, 2H, exchanged with D₂O addition), 3.26 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 7.42-7.57 (m, 7H), 7.87-8.05 (m, 6H), 8.27 (s, 2H), 9.39 (s, 2H, exchanged with D₂O). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ_c (ppm): 18.3, 50.0, 52.9, 53.7, 56.3, 115.5, 118.7, 118.8, 119.3, 119.7, 120.9, 127.1, 127.4, 129.3, 137.8, 137.9, 138.4, 138.4, 138.7, 139.0, 139.2, 150.0, 150.1, 154.0, 154.1, 164.5, 170.5, 171.1. MS (ESI): 491 [M]⁺.

AM₃: White solid in 70% yield. Decompose at 238 °C. IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max}: 3336, 3268, 1667, 1587, 1493, 1289, 766, 686. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H (ppm): 1.72 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.54 (s, 2H, exchanged with D₂O addition), 2.71 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H), 3.34 (s, 4H), 7.44-7.59 (m, 5H), 7.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.00-8.05 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H), 8.26 (s, 2H), 8.73 (s, 2H), 9.86 (s, 2H, exchanged with D₂O addition). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ_c (ppm): 30.7, 47.2, 53.1, 116.0, 118.8, 120.4, 121.4, 127.4, 129.0, 129.1, 129.3, 137.7, 138.7, 138.8, 149.8, 154.9, 170.5. MS (ESI): 491 [M]⁺.

AM₄: White solid in 74% yield. Decompose at 244 °C. IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max}: 3510, 3275, 1667, 1587, 1493, 1289, 766, 686. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H (ppm): 1.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 2.73 (s, 2H, exchanged with D₂O addition), 2.82 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 3.44 (s, 4H), 7.43-7.67 (m, 5H), 7.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.05-8.1 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H), 8.33 (s, 2H), 8.65 (s, 2H), 9.95 (s, 2H, exchanged with D₂O addition). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ_c (ppm): 34.5, 49.6, 57.3, 117.3, 119.4, 120.8, 121.7, 128.2, 129.1, 129.2, 129.3, 137.5, 138.5, 138.9, 140.3, 155.5, 172.3. MS (ESI): 505 [M]⁺.

AM₅: White solid in 63% yield. Decompose at 253 °C. IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max}: 3295, 2927, 1673, 1586, 1545, 1381, 1298, 763, 689. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H (ppm): 0.95 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.03-1.09 (m, 1H), 1.19 (br. s, 4H), 2.23-2.28 (m, 4H), 2.71 (s, 2H, exchanged with D₂O addition), 3.26 (s, 4H), 7.38-7.46 (m, 7H), 7.75-8.09 (m, 6H), 8.33 (s, 2H), 9.01 (s, 2H, exchanged with D₂O

سنتز ۲، ۶-بیس (۳- (۲-کلرواستامیدو) فنیل) -۴- (فنیل) پیریدین (BCP): به محلول BAP (۱۰ میلی مول، ۳/۳۷ گرم) و تری اتیل آمین (۲۲ میلی مول، ۳ میلی لیتر) در کلروفرم (۱۰ میلی لیتر)، کلرواستیل کلرید (۲۲ میلی مول، ۱/۷۵ میلی لیتر) محلول در کلروفرم (۱۰ میلی لیتر) به صورت قطره ای در طی ۲ ساعت افزوده شد. پس از پایان واکنش، حلال تبخیر شد جامد باقی مانده با آب شسته شده و در اتانول نوبلور شد تا ترکیب جامد سفید رنگ BCP با بازده ۸۳٪ به دست آید.

Decomposed at 290 °C. IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max}: 3385, 3273, 3085, 1682, 1609, 1590, 1547, 1260, 794, 765. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H (ppm): 4.34 (s, 4H), 7.48-7.60 (m, 5H), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.98-8.04 (m, 4H), 8.12 (s, 2H), 8.45 (s, 2H), 10.65 (s, 2H, exchanged with D₂O addition). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ_c (ppm): 43.6, 116.8, 118.0, 120.2, 122.4, 127.3, 129.2, 129.3, 129.4, 137.6, 139.1, 139.2, 149.8, 156.1, 164.8. Found: C, 66.04; H, 4.28; N, 14.52 %. C₂₇H₂₁Cl₂N₃O₂ requires C, 66.13; H, 4.32, N, 8.64.

روش عمومی ۱

تهیه آزا-ماکروسیکل های بیس (استامیدو) پیریدین AM₁₋₁₁: به محلول BCP (۲ میلی مول، ۰/۹۷۸ گرم) از در استونیتریل (۱۵۰ میلی لیتر)، تری اتیل آمین (۲ میلی مول) و دی آمین (۲ میلی مول) مورد نظر اضافه شده و مخلوط برای ۲ ساعت در شرایط بازروانی قرار گرفت. سپس حلال با دستگاه تبخیرکننده دوار تبخیر شده و رسوب باقیمانده با آب و سپس استون شستشو داده شد و در مخلوط آب و دی متیل سولفوکسید (۱:۱) نوبلور شد.

روش عمومی ۲

تهیه آزا-ماکروسیکل های بیس (استامیدو) پیریدین AM₁₋₁₁: سنتز این سری ترکیب های همانند روش عمومی ۱ انجام شد تنها به جای استفاده از تری اتیل آمین از پتاسیم کربنات (۲ میلی مول، ۰/۲۷۶ گرم)، پتاسیم یدید (۰/۱ میلی مول، ۰/۱۷ گرم) استفاده شد.

داده های طیفی ماکروسیکل های سنتزی

AM₁: White solid in 79% yield. Decomposed at 290 °C. IR (KBr, cm⁻¹) ν_{max}: 3331, 3248, 1671, 1586, 1381, 1298, 768, 687. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H (ppm): 2.85 (br. s, 2H, exchanged with D₂O addition), 2.83 (s, 4H), 3.37

128.5, 129.3, 139.7, 140.1, 140.8, 149.9, 152.9, 170.6. MS (ESI) 565 [M]⁺.

AM₁₀: White solid in 47% yield. Decompose at 163 °C. IR (KBr, cm⁻¹) ν_{\max} : 3395, 2953, 1674, 1583, 1373, 1283, 773, 673. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{H} (ppm): 2.78 (br. s, 4H), 3.01 (br. s, 4H), 3.21 (br. s, 4H, exchanged with D₂O addition), 3.32 (br. s, 4H), 3.47 (br. s, 4H), 7.47-7.53 (m, 5H), 7.59-8.18 (m, 6H), 8.56 (s, 2H), 8.94 (s, 2H), 9.97 (s, 2H, exchanged with D₂O addition). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{C} (ppm): 32.0, 44.6, 50.3, 51.8, 116.8, 120.7, 121.6, 122.0, 126.1, 129.1, 129.4, 129.6, 138.9, 140.5, 140.9, 149.7, 152.2, 171.0. MS (ESI) 563 [M]⁺.

AM₁₁: White solid in 90% yield. Decompose > 300 °C. IR (KBr, cm⁻¹) ν_{\max} : 3549, 3481, 3247, 1681, 1596, 1375, 1305, 779, 673. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{H} (ppm): 2.71 (s, 8H), 3.36 (s, 4H), 7.39-7.51 (m, 5H), 7.52-8.03 (m, 6H), 8.39 (s, 2H), 8.82 (s, 2H), 9.85 (s, 2H, exchanged with D₂O addition). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{C} (ppm): 51.3, 60.0, 117.4, 120.2, 121.1, 123.6, 127.4, 128.7, 129.1, 129.3, 137.6, 141.3, 141.8, 150.2, 153.5, 168.4. MS (ESI) 503 [M]⁺.

نتیجه‌ها و بحث

در این پژوهش از واکنش ۳-نیترواستوفنون با بنزآلدئید با روش بهینه سازی شده سنتز چی چی باین^(۱)، ۲، ۶-بیس (۳-نیتروفنیل)-۴-فنیل (پیریدین (BNP) با بازده ۵۰٪ سنتز شد (شمای ۱). سپس از ترکیب ۲، ۶-بیس (۳-آمینوفنیل)-۴-فنیل (پیریدین (BAP) از احیای BNP به وسیله Zn/NH₄Cl با بازده ۶۳٪ تولید شد (شمای ۲). سرانجام واکنشگر شبه خرچنگی BCP از واکنش BNP و α -کلرواستیل کلرید در دمای اتاق با بازده ۸۳٪ در ۲٫۵ ساعت به دست آمد (شمای ۳).

سنتز ۱۱ نمونه آزاماکروسیکل نوین AM₁₋₁₁ نیز از واکنش BCP با ۱۱ نمونه دی آمین (۱۱-۱) در حضور K₂CO₃/KI انجام شد که بازده خوب تا عالی را به دست داد (شمای ۴ و جدول ۱). جالب آن که همه آزا ماکروسیکل‌ها به صورت [۱+۱] سنتز شد. نخست سنتز آزاماکروسیکل تنها با روش رقت زیاد در حلال استونیتریل انجام شد. بازده کم ماکروسیکل‌ها و نیاز به زمان طولانی (۳۶ ساعت) از ویژگی این واکنش‌ها بود (جدول ۱، روش ۱). می‌توان گفت که این مشکل به دلیل رقابت بین تشکیل حلقه والیگومرهای زنجیری که به صورت مواد چسبنده قابل تشخیص بودند، می‌باشد.

addition). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{C} (ppm): 19.9, 29.8, 34.8, 35.3, 51.6, 54.9, 55.0, 57.9, 113.2, 116.3, 116.8, 117.1, 118.4, 120.3, 126.8, 126.9, 123.6, 136.3, 136.7, 138.3, 138.9, 139.9, 140.9, 141.8, 152.1, 153.3, 154.5, 154.9, 163.5, 171.4, 171.8. MS (ESI): 533 [M]⁺.

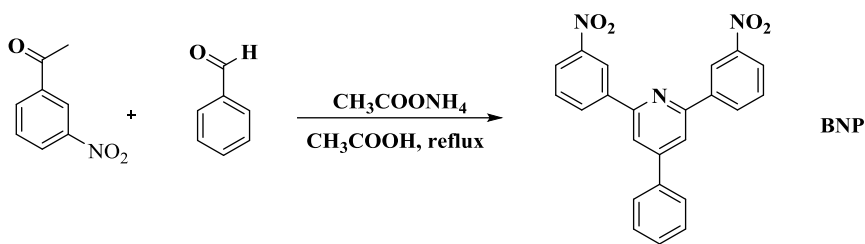
AM₆: White solid in 68% yield. Decompose at 202 °C. IR (KBr, cm⁻¹) ν_{\max} : 3322, 3287, 1671, 1586, 1381, 1298, 768, 687. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{H} (ppm): 1.25-1.43 (m, 8H), 2.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 3.15 (br. s, 2H, exchanged with D₂O addition), 3.29 (s, 4H), 7.35-7.55 (m, 5H), 7.63-8.24 (m, 6H), 8.64 (s, 2H), 8.93 (s, 2H), 9.78 (s, 2H, exchanged with D₂O addition). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{C} (ppm): 28.6, 29.3, 49.4, 50.7, 113.6, 118.1, 119.7, 121.9, 126.6, 128.3, 128.8, 129.3, 136.6, 137.6, 139.5, 153.2, 155.8, 172.3. MS (ESI): 533 [M]⁺.

AM₇: White solid in 69% yield. Decompose at 190 °C. IR (KBr, cm⁻¹) ν_{\max} : 3379, 3349, 2924, 1668, 1592, 1375, 760, 655. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{H} (ppm): 1.01-1.44 (m, 10H), 2.43 (br. s, 4H), 3.01 (br, 2H, exchanged with D₂O addition), 3.31 (s, 4H), 7.26-7.45 (m, 5H), 7.58-8.11 (m, 6H), 8.73 (s, 2H), 8.81 (s, 2H), 9.88 (s, 2H, exchanged with D₂O addition). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{C} (ppm): 25.1, 27.3, 30.1, 50.1, 53.6, 114.3, 117.2, 119.5, 121.6, 127.3, 127.5, 128.6, 128.9, 138.6, 139.1, 139.3, 151.2, 153.5, 171.5. MS (ESI) 547 [M]⁺.

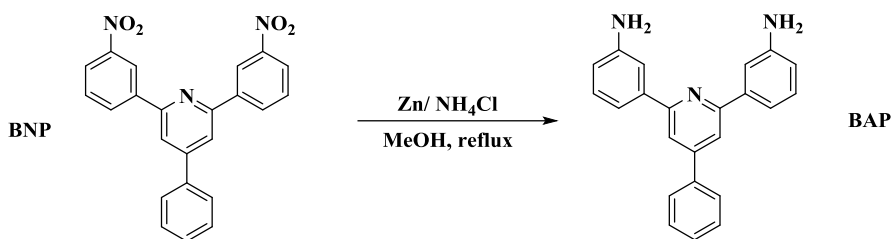
AM₈: White solid in 72% yield. Decompose at 184 °C. IR (KBr, cm⁻¹) ν_{\max} : 3342, 3244, 3113, 2925, 1663, 1571, 1375, 1281, 773, 683. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{H} (ppm): 1.12-1.53 (m, 12H), 2.56 (s, 4H), 2.79 (br. s, exchanged with D₂O addition), 3.23 (s, 4H), 7.33-7.50 (m, 5H), 7.56-8.13 (m, 6H), 8.68 (s, 2H), 8.92 (s, 2H), 9.94 (s, 2H, exchanged with D₂O addition). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{C} (ppm): 28.5, 31.3, 31.4, 49.0, 52.3, 116.4, 120.2, 120.8, 120.9, 126.3, 128.0, 128.9, 129.4, 138.8, 138.9, 139.7, 149.4, 153.7, 171.9. MS (ESI) 561 [M]⁺.

AM₉: White solid in 61% yield. Decompose at 205 °C. IR (KBr, cm⁻¹) ν_{\max} : 3339, 3328, 3260, 3117, 1682, 1573, 1374, 1303, 753, 689. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{H} (ppm): 2.93 (br. s, 4H), 2.96 (br. s, 2H, exchanged with D₂O addition), 3.17 (br. s, 4H), 3.52 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.71 (s, 4H), 7.27-7.48 (m, 5H), 7.53-8.02 (m, 6H), 8.59 (s, 2H), 8.86 (s, 2H), 9.83 (s, 2H, exchanged with D₂O addition). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{C} (ppm): 49.1, 53.2, 69.2, 69.5, 117.9, 121.3, 121.9, 122.6, 127.2, 128.0,

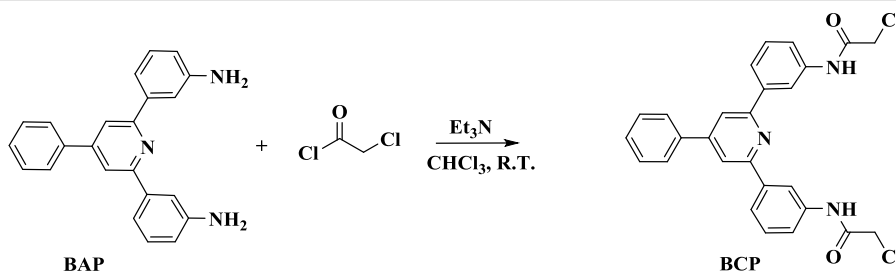
(۱) Chichibabin



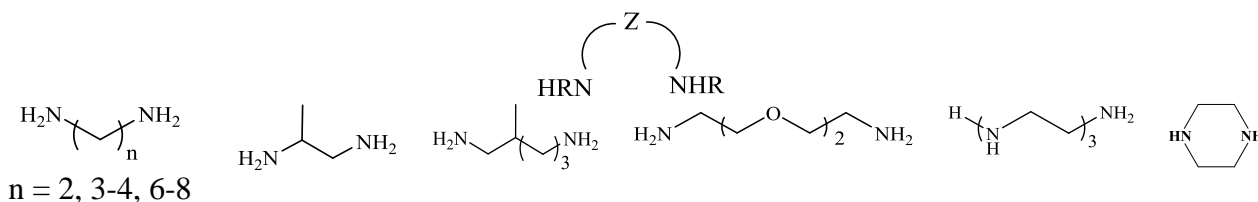
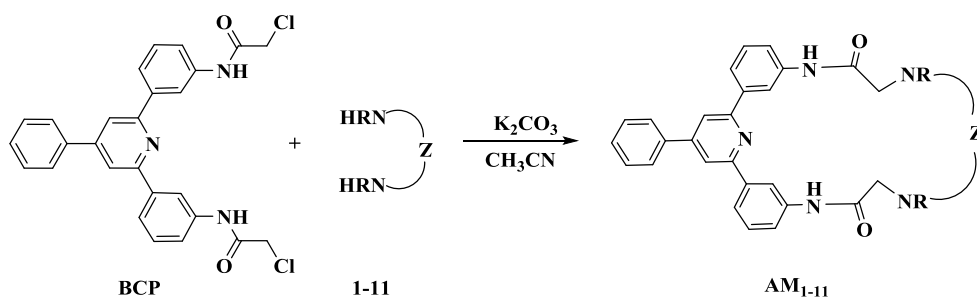
شمای ۱- سنتز ۲،۶-بیس(۳-نیتروفنیل)-۴-فنیل پیریدین (BNP)



شمای ۲- سنتز ۲،۶-بیس(۳-آمینوفنیل)-۴-فنیل پیریدین (BAP).



شمای ۳- سنتز ۲،۶-بیس(۳-استامیدو فنیل)-۴-فنیل پیریدین (BCP).



شمای ۴- سنتز آزا ماکروسیکل های AM1-11.

جدول ۱- جزئیات سنتز آزاماکروسیکل‌ها.

ردیف	دی آمین	آزا-ماکروسیکل	نقطه ذوب (تجزیه شدن) (°C)	بازده (%) (روش ۱ ^a)	بازده (%) (روش ۲ ^b)
۱		AM ₁	۲۹۰	۵۰	۷۹
۲		AM ₂	۲۱۲	۳۳	۶۹
۳		AM ₃	۲۳۸	۳۰	۷۰
۴		AM ₄	۲۴۴	۲۹	۷۴
۵		AM ₅	۲۵۳	۲۷	۶۳
۶		AM ₆	۲۰۲	۳۵	۶۸
۷		AM ₇	۱۹۰	۳۱	۶۹
۸		AM ₈	۱۸۴	۳۴	۷۲
۹		AM ₉	۲۰۵	۲۹	۶۱
۱۰		AM ₁₀	۱۶۳	۲۴	۴۷
۱۱		AM ₁₁	> ۳۰۰	۵۳	۹۰

^aشرایط واکنش: ۲ BCP میلی مول، تری اتیل آمین ۲ میلی مول، دی آمین ۲ میلی مول و استونیتریل ۱۵۰ میلی لیتر، ۲ ساعت در شرایط بازروانی
^bشرایط واکنش: ۲ BCP میلی مول، پتاسیم کرنات ۲ میلی مول، پتاسیم یدید، دی آمین ۲ میلی مول و استونیتریل ۱۵۰ میلی لیتر، ۲ ساعت در شرایط بازروانی

جالب آن که به‌طور کلی، هر چه تعداد کربن دی آمین‌ها بلندتر شد (طول زنجیر دی آمین بزرگ‌تر شد) میزان بازده فرآورده کاهش یافت و این خود نشان می‌دهد که نزدیک شدن سرهای نیتروژن دار، دی آمین به سرهای کلردار BCP برای تشکیل ماکروسیکل سخت‌تر می‌شود. (ردیف ۱-۸، جدول ۱) همچنین ماکروسیکل AM₁₀ با پایین‌ترین بازده به‌دست آمد، تصور می‌شود این مسئله به دلیل تولید فرآورده‌های جانبی ناشی از واکنش نیتروژن‌های درون زنجیر تترآمین ۱۰ به جای نیتروژن‌های دو سر زنجیر می‌باشد که به‌صورت فرآورده‌های چسبیده دیده شد. (ردیف ۱۰، جدول ۱)

در واقع چون دی اسید کلرید و دی آمین اولیه آزادی چرخش حول پیوند ساده دارند، نزدیک شدن سرهای واکنش پذیرشان مشکل است. بنابراین، براساس پژوهش‌های پیشین مان [۲۰، ۲۳] برای بالا بردن راندمان سنتزی، از حضور یک عامل تمپلیت کننده برای تجمع عامل‌های واکنش دهنده استفاده شد (جدول ۱، روش ۲). این عامل تمپلیت کننده، K⁺ انتخاب شد که به صورت K₂CO₃/KI به محیط واکنش افزوده شد [I⁻ به عنوان کاتالیست واکنش استخلافی هسته دوستی از نوع ۲ در شرایط واکنش به‌کار برده شد] که بازده واکنش را تا حدود ۴۰٪ بالا برد و زمان واکنش را به ۲ ساعت کاهش داد.

به طور بسیار دلخواهی بالا برده شد. همچنین دیده شده که هرچه دی آمین انعطاف ناپذیر باشد و یا طول زنجیر کوتاه‌تری داشته باشد بازده بالاتری به دست می آید. به کارگیری دی آمین نوع دوم نیز، به میزان چشمگیری بر بازده سنتز ماکروسیکل می افزاید.

قدردانی

این پژوهش با منابع مالی دانشکده شیمی دانشگاه خوارزمی انجام شد. که بدینوسیله از آن دانشکده تقدیر و تشکر به عمل می آید.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۰/۴ ؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۲/۳۰

در مورد ماکروسیکل AM₁₁ میزان بازده به دست آمده افزایش چشمگیری را نشان می دهد، این بازده بالا می تواند به دلیل نوع دی آمین (پی پیرازین) که از نوع آمین نوع دوم (نسبت به بقیه دی آمین ها که از نوع آمین های نوع اول هستند) باشد که قدرت هسته دوستی بیش تری برای خارج کردن کلر از BCP را دارد. (ردیف ۱۱، جدول ۱)

نتیجه گیری

با اجرای همزمان دو روش سنتز ماکروسیکل ها در یک ظرف (روش شبه خرچنگ و سنتز با استفاده از ایجاد تمپلیت) برای تهیه آزا - اکسا ماکروسیکل ها از واکنش دی آمین ها و دی اسید بهره گرفته شد. با ادغام این دو روش در شرایط رقت زیاد بازده فرایند

مراجع

- [1] Lowe G., Droz A.S., Vilaivan, T., Weaver G.W., Tweedale L., Pratt J.M., Rock P., Yardley V., Croft S. L., *Cytotoxicity of (2,2':6',2''-terpyridine)platinum(II) Complexes to Leishmania Donovanii, Trypanosoma Cruzi, and Trypanosoma Brucei, J. Med. Chem., 42:999-1006 (1999).*
- [2] Bonse S., Richards J.M., Ross S.A., Lowe G., Krauth-Siegel R.L., *(2,2':6',2''-Terpyridine)platinum(II) Complexes Are Irreversible Inhibitors of Trypanosoma Cruzi Trypanothione Reductase but Not of Human Glutathione Reductase, J. Med. Chem., 43:4812-4821 (2000).*
- [3] Zhao L.X., Kim T.S., Ahn S.H., Kim T.H., Kim E., Cho W.J., Choi H., Lee C.S., Kim, J.A., Jeong T.C., Chang C., Lee E.S., *Synthesis, Topoisomerase I Inhibition and Antitumor Cytotoxicity of 2,2':6',2''-, 2,2':6',3''- and 2,2':6',4''-Terpyridine Derivatives, Bioorg. Med. Chem. Lett., 11:2659-2662 (2001).*
- [4] Zhao L.X., Moon Y.S., Basnet A., Kim E., Jahng Y., Park J.G., Jeong T.C., Cho W.J., Choi S.U., Lee C.O., Lee S.Y., Lee C.S., Lee E.S., *Synthesis, Topoisomerase I Inhibition and Structure-Activity Relationship Study of 2,4,6-Trisubstituted Pyridine Derivatives, Bioorg. Med. Chem. Lett., 14:1333-1337 (2004).*
- [5] a) Constable E.C., Housecroft C.E., Neuburger M., Phillips D., Raithby P.R., Schofield E., Sparr E., Tocher D.A. Zehnder M., Zimmermann Y. J., *Development of Supramolecular Structure Through Alkylation of Pendant Pyridyl Functionality, Chem. Soc. Dalton Trans., 2219-2228 (2000).*
b) Flefel E.M., Alsafi M.A., Alahmadi S.M., Amr A.E., Fayed A.A., *Antimicrobial Activities of Some Synthesized Macrocyclic Pentaazapyridine and Dipeptide Pyridine Derivatives, Biomedical Research, 29(7): 1407-1413 (2018).*

- [6] a) Cave G.W.V., Hardie M.J., Roberts B.A., Raston C.L., *A Versatile Six-Component Molecular Capsule Based on Benign Synthons – Selective Confinement of a Heterogeneous Molecular Aggregate*, *Eur. J. Org. Chem.*, 3227-3231 (2001).
- b) Lande D.N., Bhadane S.A., Gejji S.A., *Noncovalent Interactions Accompanying Encapsulation of Resorcinol within Azacalix[4]pyridine macrocycle*, *J. Phys. Chem. A*, **121**(8): 1814–1824 (2017).
- [7] a) Jetti K.R., Nagia A., Xue F. Mak T.C.W., *Polar host–Guest Assembly Mediated by Halogen $\cdots\pi$ Interaction: Inclusion Complexes of 2,4,6-tris(4-halophenoxy)-1,3,5-Triazine (halo = chloro, bromo) with Trihalobenzene (halo = bromo, iodo)*, *Chem. Commun.*, 919-920 (2001).
- b) Rezaeivala M., Keypour H., *Schiff Base and Non-Schiff Base Macrocyclic Ligands and Complexes Incorporating the Pyridine Moiety - The First 50 Years*, *Coor. Chem. Rev.*, **280**: 203–253 (2014).
- [8] Watson Z.C., Baos N., Sanders J.K.M., *Mixed Cyclic Trimers of Porphyrins and Dioxoporphyrins: Geometry Vs. Electronics In Ligand Recognition*, *New J. Chem.*, 1135-1138 (1998).
- [9] Favre-Reguillon A., Segat-Dioury F., Nait-Bouda L., Cosma C., Siaugue J.M., Foos J., Guy A., *A Highly Chemoselective Protection and Activation Of Primary Amines in Polyamine*, *Synlett*, 868-870 (2000).
- [10] Sessler J.L., Katayev E., Pantos G.D., Scherbakov P., Reshetova M.D., Khrustalev V.N., Lynch V.M., Ustynyuk Y.A., *Fine Tuning the Anion Binding Properties of 2,6-Diamidopyridine Dipyrrromethane Hybrid Macrocycles*, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**:11442-11446 (2005).
- [11] Ling R., Yoshida M., Mariano P.S., *Exploratory Investigations Probing a Preparatively Versatile, Pyridinium Salt Photoelectrocyclization–Solvolytic Aziridine Ring Opening Sequence*, *J. Org. Chem.*, **61**:4439-4449 (1995).
- [12] Wessjohann L.A., Ruijter E., *Strategies For Total and Diversity-Oriented Synthesis of Natural Product (-like) Macrocycles*, *Top. Curr. Chem.*, **243**:137-184 (2005).
- [13] Comba P., Kuhner A., Peters A., *The Figure-of-Eight Twist to Macrocycles: Preorganization, Self-Organization and Dynamics*, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 509-516 (1999).
- [14] Krakowiak K.E., Bradshaw J.S., Izatt R.M., *Improved Methods for the Synthesis of Aza-Crown Macrocycles and Cryptands*, *Synlett*, **9**:611-620 (1993).
- [15] a) Pelissard D., Louis R., *Ligands Macrocyliques Pentadendates*, *Tetrahedron Lett.*, **45**:4589-4592 (1972).
- b) Shargi H., Massah A.R., Niknam K., *Efficient Synthesis of a Range of Benzosubstituted Macrocyclic Diamides*, *Iran J. Chem. & Chem. Eng. (IJCCE)*, **19**(1):6-12 (2000).
- [16] Ibrahim R., Tsuchiya S., Ogawa S., *A Color-Switching Molecule: Specific Properties of New Tetraaza Macrocycle Zinc Complex with a Facile Hydrogen Atom*, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**:12174-12185 (2000).

- [17] Cram D. J., [Preorganization—From Solvents to Spherands](#), *Angew. Chem., Int. Ed.*, **25**: 1039-1057 (1986).
- [18] Shockravi A, Shamsipur M., Fattahi H., Taghdiri M., Heidaryan D., Alizadeh K., Rostami E., Abbaszadeh A., Yousefi A., [Efficient Synthesis and Metal Cations Complexation of Some Novel Dinaphthosulfide-Substituted Macrocyclic Diamides](#), *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **61**:153-160 (2008).
- [19] Shockravi A., Kamali M., Behzadi H., Pahlavan Moghanlo S., Nategholeslam M., [Synthesis and Template Studies of New Aza Macrocycles and One Cryptand Based on 2,6-Diaminopyridine and Its Computational NMR Studies Using Density Functional Theory](#), *Lett. Org. Chem.*, **10**:256-262 (2013).
- [20] Kamali M., Shockravi A., Mohtasham R., Pahlavan Moghanlo S., [Synthesis of New Aza- and Thia-Crown Ethers and Their Metal Ion Templates Synthesis as Model Case Study](#), *ARKIVOC*, **iv**:242-251 (2014).
- [21] Shokravi A., Chaloosi M., Zakeri M., Mozaffari E., Rostami E., Abouzari-Lotf E., [The Synthesis and Characterization of Novel Dibenzosulfide Diamine and the Application in the Determination of Heavy Metals](#), *Phosphorus, Sulfur, Silicon and Relat. Elem.*, **181**:2321-2326 (2006).
- [22] Mashhadizadeh M.H., Khani H., Shockravi A., [Used a New Aza-Thia-Macrocycle as a Suitable Carrier in Potentiometric Sensor of Copper \(II\)](#), *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **68**:219-227 (2010).
- [23] Shockravi A., Kamali M., [Synthesis of New Aza Macrocyclic Diamides 2,2'-diaminodiphenyl Sulfide Using Crab-Like Method](#), *J. Heterocycl. Chem.*, **49**:499-503 (2012).
- [24] Nedeltchev A.K., Han H., Bhowmik P.K., [Solution, Thermal and Optical Properties of Novel Poly\(pyridinium salt\)S Derived from Conjugated Pyridine Diamines](#), *J. Poly. Sci., Part A: Poly. Chem.*, **48(20)**:4408-4418 (2010).