

سنتر و تعیین ساختار یک ترکیب تتراآمین متقارن جدید با قابلیت کاربرد به عنوان هسته مرکزی در تهیه درختپارهای دارورسان

رامین حیدرپور^{۱*}، سالار همتی^۲ و سمیه علی محمدی^۳

۱- کارشناس ارشد شیمی کاربردی، گروه شیمی، دانشکده شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال، تهران، ایران

۲- استادیار شیمی آلی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۳- کارشناس ارشد شیمی معدنی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: شهریور ۱۳۹۱، بازنگری: آبان ۱۳۹۱، پذیرش: آذر ۱۳۹۱

چکیده: در این پژوهش، هسته‌های متقارن چند دندانه‌ای جدید شامل ترکیب تتراآمین، تتراآزید و تتراآمین با استفاده از یک مسیر سنتزی ۵ مرحله‌ای که در آن از دی اتیل مالونات به عنوان واکنشگر استفاده شده، سنتز شده است. فراورده‌های نهایی و حد واسط با استفاده از فن‌های FT-IR، ¹³CNMR، ¹HNMR و همچنین تجزیه عنصری تعیین ساختار شده‌اند ترکیب‌های چند دندانه‌ای تهیه شده می‌توانند به عنوان مواد پایه در تهیه درختپارها، پلیمرهای ستاره‌ای و پلیمرهای فوق شاخه‌دار به کار روند. همچنین فراورده نهایی گزارش حاضر، ترکیب تتراآمین متقارن جدیدی است که می‌تواند برای تهیه درختپارهای دارورسان جدید مانند درختپارهای پلی آمیدو آمین و پلی آمین و همچنین در تهیه کمپلکس‌های متفاوت به عنوان لیگاند کی‌لیت‌ساز استفاده شود.

واژه‌های کلیدی: عوامل کی‌لیت ساز چند دندانه‌ای، هسته‌های چند دندانه‌ای، درختپار دارورسان، تتراآزید، تتراآمین

مقدمه

از هسته‌های تتراآزید در واکنش‌های کلیک به منظور تهیه ترکیب‌های کاربردی بزرگ‌تر مانند حمل‌کننده‌های دارو [۹]، از هسته پنتاآریتیتول در تهیه درختپار تترامتاکریلات [۱۳]، از تتراآل با پایه پلی‌اتیلن‌گلیکول برای تهیه مونومر تترامتاکریلات و سپس کوپلیمر پلی‌اتیلن‌گلیکول- پلی آمینواستر [۱۴]، از تتراآستر در تهیه درختپارهای پلی‌آل [۱۵]، از تتراآمین با پایه پنتاآریتیتول در تهیه درختپارهای پلی‌نیتریل و پلی آمین [۱۶]، از ۳ و ۲- بیس (آمینومتیل)-۱-۴-دی آمینو ۲- بوتن برای تهیه کمپلکس فلئوروا آلومینات ترکیب تتراآمین [۱۷]، از پنتا آریتیتول در تهیه پلیمرهای فوق شاخه دار [۱۸]، از تری آمین در تهیه ترکیب‌های

پروتکل‌های زیادی برای تهیه هسته‌ها و مونومرهای شاخه‌دار با ساختار دقیق و بی‌نقص [۱ تا ۶] و همچنین ساختارهای درختواره به‌دست آمده از آن‌ها [۷ و ۸] گزارش شده‌اند. در هر حال، در صورت وجود نقص در ساختار هسته اولیه، رشد درختواره متعاقب آن تحت تأثیر درجه نقص اولیه خواهد بود. ترکیب‌های چند دندانه‌ای (دو، سه، چهار و یا بالاتر) به دلیل ماهیت خود در توسعه پلیمرهای پرشاخه، درختپارها، ماکرومولکول‌ها و کمپلکس‌ها نقش زیادی ایفا کرده‌اند. از هسته پنتاآریتیتول و دی پنتاآریتیتول در تهیه پلیمرهای ستاره‌ای [۹ تا ۱۲]،

بخش تجربی

مواد

دی اتیل مالونات (مرک ۹۸٪)، برم (مرک ۹۹٪)، اتانول مطلق (مرک ۹۹٫۵٪)، سدیم (مرک ۹۹٪)، دی اتیل اتر (شارلو ۹۹٫۵٪)، لیتیم آلومینیم هیدرید (مرک ۹۷٪)، تتراهیدروفوران (مرک ۹۹٪)، متانول (مرک ۹۹٫۵٪)، نرمال هگزان (مرک ۹۵٪)، اتیل استات (مرک ۹۹٫۵٪)، سدیم آزید (آکروس ۹۹٪)، رانی نیکل (مرک ۹۹٪)، فسفر تری برمید (مرک ۹۸٪)، کربن تتراکلرید (مرک ۹۹٪)، دی متیل فرمامید (مرک ۹۹٪)، ایزوپروپیل الکل (مرک ۹۹٪)، هیدروکلریک اسید (مرک ۳۷٪). دی اتیل اتر و تتراهیدروفوران در حضور سدیم (۱٪ وزنی - حجمی) و بنزوفنون (۰٫۲٪ وزنی - حجمی) به مدت ۲۴ ساعت بازروانی شد تا خشک شده و سپس با تقطیر جزء به جزء خالص سازی شده و در نهایت در حضور الکل مولکولی 4A تا زمان مصرف نگهداری شد. دی متیل فرمامید و متانول به مدت ۲۴ ساعت روی کلسیم هیدرید (۵٪ وزنی - حجمی) خشک و پس از صاف کردن قسمت جامد، باقی مانده تحت خلاء تقطیر شده و در نهایت در حضور الکل مولکولی 4A تا زمان مصرف نگهداری شد. سایر حلال های مورد استفاده هم براساس روش های استاندارد، خشک و خالص سازی شده اند [۳۰].

دستگاه ها

نقطه ذوب نمونه ها در لوله های موپین با دستگاه electrothermal instruments (model 9200, UK) اندازه گیری و بدون اصلاح گزارش شده اند. طیف های $^1\text{H-NMR}$ و $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب های سنتز شده با استفاده از دستگاه Bruker nuclear magnetic resonance spectrometer (400MHZ) در حلال های متانول دوتریه و کلروفرم دوتریه ثبت شده اند. جابه جایی های شیمیایی با واحد قسمت در میلیون (ppm) و سیگنال ها با نمادهای s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet) و m (multiplet) گزارش شده اند. طیف های FT-IR با دستگاه Shimadzu FTIR-8400s Infrared Spectrophotometer

پلی آکریلونیتریل و پلی آمین [۱۹]، از اتیلن دی آمین در تهیه درختپار پلی آمیدو آمین (PAMAM) [۱۵] و همچنین از لیگاند چهار دندانه ای آمین در تهیه کمپلکس های مس و نیکل [۲۰] و نقره [۲۱] استفاده شده است.

در سال ۲۰۰۴، سنتر ترکیب پنتا اریتریتیل تترآمین تتراهیدروکلراید از ترکیب پنتا اریتریتیل تترآزید در حضور تری فنیل فسفین، آمونیاک و ۱-۴ دی اکسان و همچنین سنتر ترکیب تترآزید از ترکیب پنتا اریتریتیل تترابرم در حضور سدیم آزید و دی متیل فرمامید گزارش شده است [۲۲]. هم چنین سنتر ترکیب تترال دو حلقه ای از ترکیب تتراستر مربوط به وسیله لیتیم آلومینیم هیدرید در حضور حلال تتراهیدروفوران [۲۳ و ۲۴]، کاهش ترکیب تتراستر به ترکیب تترال حاوی هشت اتم دوتریم به وسیله کاهش دهنده قوی لیتیم آلومینیم دوترید [۲۵]، سنتر ترکیب تتراستر از دی اتیل مالونات به وسیله روش اصلاح شده Bischoff و سپس کاهش آن به ترکیب تترال در حضور کاهش دهنده لیتیم آلومینیم هیدرید در حلال دی اتیل اتر [۲۶ و ۲۷]، تهیه هسته تترآمین با پایه پنتا اریتریتول با کاهش پیش ماده ترانیتریل به روش هیدروژناسیون کاتالیتیکی [۲۸]، سنتر هسته تترآمین با کاهش پیش ماده ترانیتریل با $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ [۲۹]، تهیه هسته تترآمین با پایه پنتا اریتریتول با کاهش پیش ماده تترآزید به روش هیدروژناسیون کاتالیتیکی و سپس تهیه درختپارهای اکتانیتریل و اکتا آمین از هسته مزبور [۱۶]، سنتر پلی آکریلونیتریل، پلی آمین و پلی ایمین درختواره [۱۹] نیز از موارد گزارش شده هستند. در این مقاله، سنتر، تعیین ساختار و مشخصات طیفی ترکیب های چنددندانه جدیدی گزارش شده اند که می توانند به عنوان ترکیب های پایه و مهم برای تهیه گستره وسیعی از مواد آلی و معدنی شامل درختپارها، پلیمرهای ستاره ای، پلیمرهای فوق شاخه دار، کمپلکس ها و ... به کار روند. هم چنین فراورده نهایی گزارش حاضر، ترکیب تترآمین مقارن جدیدی است که می تواند برای تهیه درختپارهای دارورسان جدید مانند درختپارهای پلی آمیدو آمین [۱۵]، درختپارهای پلی آمین [۱۹] و همچنین در تهیه کمپلکس ها به عنوان لیگاند کی لیت ساز [۲۰ و ۲۱] استفاده شود

سنتر مشتق تترا آل (۲و۳- بیس (هیدروکسی متیل) - ۱و۴- بوتان دی آل)

در یک بالن دو لیتری سه دهانه مجهز به همزن مغناطیسی، قیف افزوده کننده مواد جامد و چگالنده حاوی لوله کلسیم کلراید، همزمان با سرد کردن محتویات بالن با مخلوط یخ و نمک، مقدار ۳۷/۹۵ گرم (۱ مول) لیتیوم آلومینیم هیدرید به ۷۰۰ میلی لیتر تترا هیدرو فوران به طو کامل خشک افزوده و بهم زده شد تا به شکل سوسپانسیون درآید. سپس مقدار ۶۳/۶۷ گرم (۰/۲ مول) ترکیب تتراستر که در ۷۰۰ میلی لیتر تترا هیدرو فوران خشک حل شده به صورت تدریجی با استفاده از قیف افزاینده و همراه با هم زدن شدید در مدت ۴ ساعت به مخلوط واکنش افزوده شد. دمای مخلوط واکنش تا حد بازروانی بالا برده شد و عمل بازروانی به مدت ۹۶ ساعت ادامه یافت (تا ناپدید شدن لکه مربوط به تترا استر در آزمون TLC). سپس مخلوط واکنش را به دمای محیط رسانده و برای خنثی کردن کاتالیست باقی مانده (از بین بردن هیدرید اضافی) همزمان با سرد کردن محتویات بالن، به تدریج مقدار ۲۰۰ میلی لیتر متانول و سپس ۲۰۰ میلی لیتر آب مقطر افزوده و مخلوط به دست آمده را با کاغذ صافی بزرگ صاف کرده و حلال موجود در محلول زیر صافی تبخیر شد. جامد باقی مانده در متانول خشک حل و سپس بلوری شد. برای افزایش بازده واکنش، بخش جامد به دست آمده از جداسازی فاز مایع و جامد، توسط دستگاه سوکسیله با استفاده از متانول خشک استخراج شد. آزمون TLC (سامانه حلال: اتیل استات - متانول با نسبت ۸ به ۲) بر روی فراورده نشانگر وجود تک لکه‌ای با $R_f = 0.4$ است. بازده کل فراورده به دست آمده ۷۵٪ و دمای ذوب فراورده $110-111^\circ\text{C}$ و به صورت کریستال‌های سفید رنگ است (دمای ذوب و نتیجه تجزیه عنصری فراورده مشابه نتیجه‌های ذکر شده در منابع است [۱۲ تا ۱۴ و ۳۱ تا ۳۳]).

$^1\text{H NMR}$ (100MHz, CD_3OD) δ_{H} : 1.90 (q, 2H, a-CH), 3.33 (t, 4H, -OH), 3.692 (s, 8H, b-CH); $^{13}\text{C NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ_{C} : 42.82 (C_a), 60.58 (C_b); IR ν_{max} /cm $^{-1}$ (KBr): 713 (C-H), 988, 1065,

ثبت شده‌اند. تجزیه عنصری ترکیب‌ها با دستگاه costech combustion analysis instrument 4010 انجام گرفته‌اند.

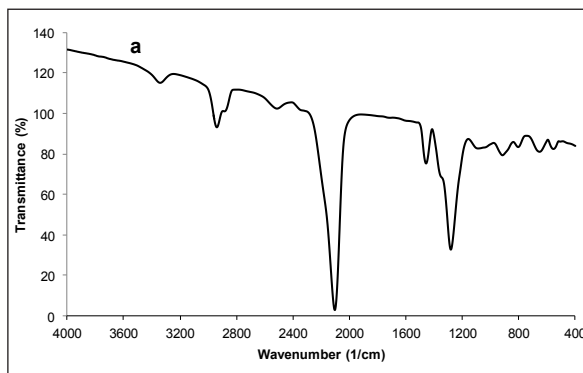
سنتر ترکیب‌های چند دندانه ای

سنتر مشتق تترا استر (تترا اتیل - ۱و۱و۲و۲- اتان تترا کربوکسیلات) به یک بالن یک لیتری سه دهانه مجهز به همزن مغناطیسی، قیف افزودن مایعات و چگالنده مجهز به خشک کننده کلسیم کلراید، مقدار ۱۶ گرم (۷۰۰ میلی مول) سدیم و ۳۵۰ میلی لیتر اتانول مطلق افزوده و پس از انجام واکنش بین سدیم و اتانول، دمای محلول را با استفاده از آب یخ تا 20°C درجه سانتی گراد پایین آورده و ۱۱۲ گرم (۷۰۰ میلی مول) دی اتیل مالونات حل شده در ۳۰۰ میلی لیتر اتر خشک به آرامی همراه با هم زدن شدید به مخلوط واکنش افزوده شد. سپس مقدار ۵۶ گرم (۳۵۰ میلی مول) برم مایع را به آرامی و همراه با سرد کردن محتویات بالن در مدت ۲ ساعت به مخلوط افزوده و پس از یک ساعت هم زدن، رسوب سفید رنگ سدیم برمید صاف و محلول زیر صافی بلوری شد. بلورهای به دست آمده با استفاده از دی اتیل اتر نوبلور شد تا فراورده نهایی به شکل بلورهای سوزنی ابریشم مانند سفید رنگ به دست آید. آزمون TLC، تک لکه مربوط به تتراستر را در $R_f = 0.8$ نشان می‌دهد (سامانه حلال: هگزان - اتیل استات به نسبت ۷ به ۳). بازده واکنش ۸۵٪ و دمای ذوب فراورده $75-74^\circ\text{C}$ است (شکل و دمای ذوب فراورده مشابه نتیجه‌های ذکر شده در منابع است [۲۵ تا ۲۷، ۳۱ و ۳۲]).

$^1\text{H NMR}$ (100MHz, CD_3OD) δ_{H} : 1.39 (t, 12H, d-CH), 4.31 (q, 8H, c-CH), 4.9 (s, 2H, a-CH); $^{13}\text{C NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ_{C} : 13.05 (C_d), 51.33 (C_a), 61.89 (C_c), 167.16 (C_b); IR ν_{max} /cm $^{-1}$ (KBr): 847 (C-H), 1027, 1162, 1288 (C-O), 1365, 1442 (C-H), 1726 (C=O), 2970 (C-H); Elemental analysis: Anal. Calcd. (%) for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_8$: C, 52.82; H, 6.97; O, 40.21. Founded (%) C, 52.67; H, 6.99; O, 40.34.

میلی مول) از مشتق تترابرمو در ۱۸۰ میلی لیتر DMF خشک حل شده و سپس ضمن افزایش دما، ۸٫۱ گرم (۱۲۴٫۵ میلی مول) سدیم آزید به آن افزوده شد و در نهایت دمای کل مخلوط واکنش به ۱۴۰ °C رسیده و به مدت ۴۸ ساعت در همین دما به همزنی شدید ادامه یافت. طی این مدت، پیشرفت واکنش از طریق انجام آزمون TLC دنبال شد. برای بازیابی فراورده، حلال با سامانه تقطیر تحت خلاء خارج شده و به محتویات باقی مانده داخل بالن، مقدار ۲۵۰ میلی لیتر آب مقطر افزوده (برای حل کردن نمک‌های سدیم آزید و سدیم برومید) و سپس با اتر استخراج شد. حلال فاز آلی پس از خشک شدن به وسیله سدیم سولفات با تقطیر چرخان تخییر شده و در نتیجه مایع روغنی زرد رنگی به دست آمد. در ادامه برای خالص سازی فراورده از کروماتوگرافی ستونی با سامانه حلال هگزان نرمال- اتیل استات با نسبت ۹٫۷ به ۰٫۳ استفاده شده و فراورده نهایی به شکل مایع روغن بی رنگ با بازده ۸۴٪ به دست آمد.

$^1\text{H NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0.87 (2H, m, a-CH), 1.30 (8H, q, b-CH); $^{13}\text{C NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ_{C} : 31.22 (C_a), 50.60 (C_b); IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr): 1269 (C-N), 1443 (C-H), 2095 ($-\text{N}_3$), 2924 (C-H); Elemental analysis: Anal. Calcd. (%) for $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_{12}$: C, 28.80; H, 4.03; N, 67.17 Found (%): C, 29.68; H, 4.09; N, 66.23.



شکل ۱ طیف FT-IR ترکیب ۳و۲- بیس (آزیدو متیل) -۱- و ۴- دی آزیدو بوتان

1173 (C-O), 1358, 1462, 2943 (C-H), 3256 (O-H); Elemental analysis: Anal. Calcd. (%) for $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_4$: C, 47.98; H, 9.40; O, 42.62 Found (%) C, 47.58; H, 9.26; O, 43.16.

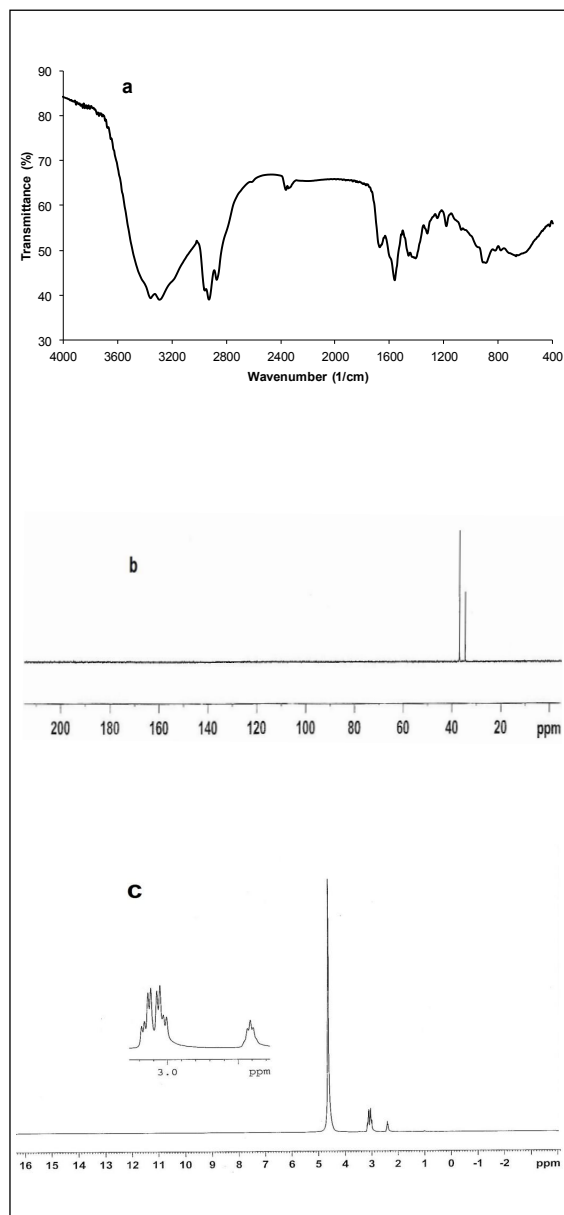
سنتز مشتق تترا برمو (۱ و ۴- دی برمو-۳و۲- بیس (برمو متیل) بوتان)

در یک بالن ۱۰۰ میلی لیتری مجهز به همزن مغناطیسی، چگالنده و تحت سامانه نیتروژن، مقدار ۱۱٫۲۵ گرم (۷۵ میلی مول) تتراول را با ۱۰٫۱۵ گرم (۳۷۵ میلی مول) فسفر تری برمید در دمای اتاق مخلوط کرده و دما به آرامی افزایش داده شد تا به ۱۷۰ درجه سانتی گراد برسد و به مدت ۲۴ ساعت تحت همین دما مخلوط واکنش به هم زده شد. سپس مخلوط واکنش به صورت داغ بر روی ۳۰۰ میلی لیتر آب یخ افزوده شده و به مدت یک ساعت به هم زده شد. رسوب تشکیل شده توسط کیف بوختر صاف شده و چندین بار توسط آب داغ و در نهایت یک بار نیز با اتانول مطلق سرد شستشو داده شد. رسوب نارنجی رنگ به دست آمده خشک شده و سپس در حلال کربن تترا کلرید حل و توسط کاغذ صافی صاف شد. محلول بی رنگ زیر صافی سرد شد تا بلورهای سفید رنگ سوزنی شکل با دمای ذوب فراورده ۹۱-۹۰ °C و بازده ۸۵٪ به دست آید.

$^1\text{H NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ_{H} : 2.18 (2H, s, a-CH), 3.70 (8H, m, b-CH); $^{13}\text{C NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ_{C} : 33.39 (C_b), 42.58 (C_a); IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr): 658 (C-Br), 837 (C-H), 1259 (C-Br), 1433, 2970 (C-H); Elemental analysis: Anal. Calcd. (%) for $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{Br}_4$: C, 17.94; H, 2.51; Br, 79.55 Found (%) C, 17.85; H, 2.57; Br, 79.58.

سنتز مشتق تترا آزید (۳و۲- بیس (آزیدو متیل) -۱- و ۴- دی آزیدو بوتان) در یک بالن سه دهانه ۲۵۰ میلی لیتری مجهز به همزن مغناطیسی، چگالنده و تحت اتمسفر نیتروژن، مقدار ۱۰ گرم (۲۴٫۹

analysis: Anal. Calcd. (%) for: $C_6H_{22}Cl_4N_4$: C, 24.67; H, 7.59; Cl, 48.55; N, 19.18 Found (%): C, 23.78; H, 7.66; Cl, 50.53; N, 18.03.



شکل ۲ (a) طیف FT-IR ترکیب ۳و۲- بیس(آمینو متیل)-۱و۴- دی آمینو بوتان، (b) طیف ^{13}C NMR ترکیب تتراآمین هیدروکلراید و (c) طیف 1H NMR ترکیب تتراآمین هیدروکلراید

سنتز مشتق تتراآمین (۳و۲- بیس(آمینو متیل)-۱و۴- دی آمینو بوتان) در یک بالن ۱۰۰ میلی لیتری مجهز به همزن مغناطیسی، چگالنده، قیف مخصوص افزودن مواد جامد و تحت اتمسفر نیتروژن، ۲ گرم (۸ میلی مول) مشتق تترا آزید در ۵۰ میلی لیتر ایزوپروپانول حل و ضمن افزایش دما تا $84^\circ C$ مقدار ۲۰ گرم رانی نیکل از طریق قیف در بخش های کوچک به مخلوط افزوده شد. افزایش رانی نیکل تا زمانی ادامه یافت که خروج حباب های گاز H_2 از مخلوط واکنش قطع شود و سپس مخلوط واکنش به مدت ۳ ساعت تحت بازروانی قرار گرفت. پیشرفت واکنش در این مدت توسط انجام TLC دنبال شد. پس از کامل شدن واکنش، مخلوط توسط کاغذ صافی چین دار فیلتر شده (برای حذف ذره های رانی نیکل باقی مانده) و حلال به وسیله سامانه تقطیر تحت خلاء خارج شد. فراورده تترا آمین به دست آمده نسبت به نور محیط حساس بوده و برای پایدارسازی بیشتر به نمک تتراآمین هیدروکلراید تبدیل می شود. برای این منظور، مشتق تترا آمین به دست آمده را در مقدار کمی آب حل کرده بر روی آن ۳۲ میلی لیتر کلریدریک اسید ۱ نرمال افزوده و به مدت ۱ ساعت تحت هم زدن شدید قرار داده سپس دو بار و هر بار با ۱۰۰ میلی لیتر اتیل استات شست و شو داده شد تا ناخالصی های باقی مانده حذف شوند و در نهایت فاز آبی تحت خلاء تبخیر شد که در نتیجه نمک تتراآمین هیدروکلراید به صورت جامد سفید رنگ به دست آمد. برای بازیابی آمین، نمک تتراآمین در مقدار اضافی پتاس غلیظ حل و سه بار با دی کلرومتان (هر بار با ۱۰۰ میلی لیتر) استخراج شد. بعد از تبخیر حلال، فراورده تترا آمین با بازده ۷۸٪ و دمای ذوب $111-112^\circ C$ حاصل شد. طیف IR برای خود تتراآمین و طیف های NMR و تجزیه عنصری برای نمک هیدروکلراید تتراآمین ثبت شده اند.

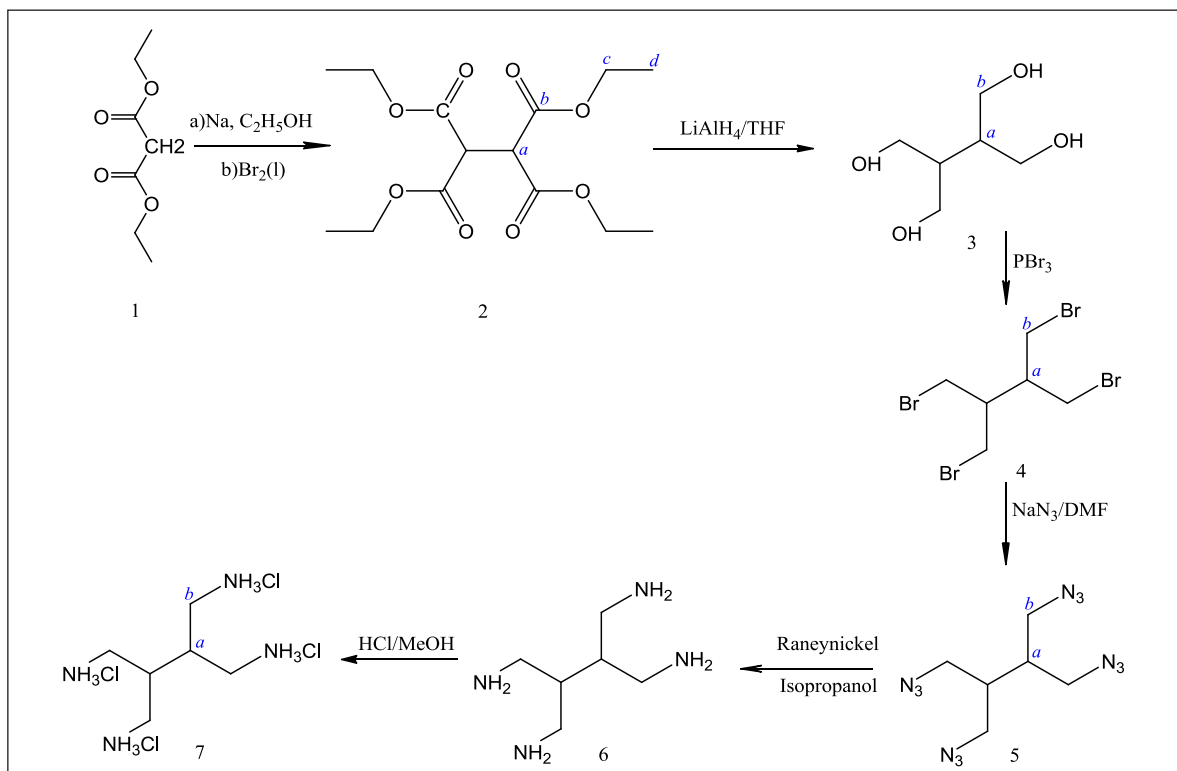
1H NMR (100MHz, D_2O) δ_H : 2.41 (2H, m, a-CH), 3.09 (8H, m, b-CH), 4.64 (12H, s, NH); ^{13}C NMR (400MHz, D_2O) δ_C : 34.74 (C_a), 37.09 (C_b); IR ν_{max}/cm^{-1} (KBr): 880 (N-H), 1172 (C-N), 1392 (C-H), 1555 (N-H), 2912 (C-H), 3271, 3363 (N-H); Elemental

نتیجه‌ها و بحث

شکل ۳ مسیر سنتزی استفاده شده برای سنتز ترکیب‌های چند دندان‌های را نشان می‌دهد که در نهایت منجر به سنتز مشتق تتراآمین شده است.

همان‌طوری که در شکل ۳ دیده می‌شود ۳و۲- بیس(آمینو متیل)-۴و۱- دی آمینو بوتان طبق یک پروسه پنج مرحله‌ای از دی اتیل مالونات در یک بازده کلی ۳۶٪ تهیه شده است. از دی اتیل مالونات ۱ به‌عنوان ماده اولیه برای سنتز ترکیب تتراستر ۲ طی واکنش کولپینگ در حضور سدیم اتوکسید و برم استفاده شده است. این روش در واقع روش اصلاح شده Bischoff [۳۱] است که در آن به‌جای ید از برم استفاده شده تا فرآورده تتراستر با بازده ۸۵٪ به‌دست آید. تنظیم سرعت افزایش واکنشگرها و کنترل دما در این فرایند بسیار حایز اهمیت بوده و این دو عامل در مرحله افزایش دی اتیل مالونات باید به‌طوری تنظیم شوند که از تشکیل نمک جامد سدیم انولات جلوگیری شود. در مرحله بعد کاهش

ترکیب تتراستر توسط یک روش توسعه‌یافته با استفاده از یک کاهنده قوی به نام لیتیم آلومینیم هیدرید در حلال تتراهیدروفوران انجام شده [۲۴] که منجر به سنتز ترکیب تترا ال ۳ با بازده ۷۵٪ شده است. این واکنش طولانی‌ترین مرحله در پروسه پنج مرحله‌ای سنتز ترکیب تتراآمین بوده و طی این واکنش، فرآورده تترا ال جذب ذرات جامد آلومینا می‌شود که برای جداسازی آن‌ها از فرایند استخراج با متانول به‌وسیله دستگاه سوکسله استفاده شده و در نتیجه بازده کلی واکنش بهبود داده شده است. برای تبدیل گروه‌های هیدروکسی به گروه‌های آمینی از یک فرایند سه مرحله‌ای شامل تبدیل گروه‌های هیدروکسی به استخلاف‌های برم و سپس جانشینی با گروه‌های آزید و در نهایت کاهش گروه‌های آزیدی با کاتالیزور رانی- نیکل در حلال ایزوپروپانول استفاده شده است. تبدیل ترکیب تترا ال به تترا برم ۴ توسط فسفر تری برمید در دمای بالا و بدون استفاده از حلال با بازده ۸۵٪ انجام شده است. در ادامه، ترکیب تترا برم با استفاده از سدیم آزید



شکل ۳ مسیر سنتزی استفاده شده برای سنتز ترکیب‌های چند دندان‌های منتهی به ۳و۲- بیس(آمینو متیل)-۴و۱- دی آمینو بوتان

به کربن متصل به گروه آزید است، وجود دو پیک در $^1\text{HNMR}$ که یکی از آن‌ها ($1,30 \text{ ppm}$) مربوط به هیدروژن روی کربن متصل به گروه آزید است و نتیجه تجزیه عنصری ترکیب تأیید می‌شود. ساختار ترکیب تتراآمین به وسیله حذف جذب گروه آزید در $2,095 \text{ cm}^{-1}$ و پیدایش پیک دوتایی مربوط به گروه آمین نوع اول در $3,271 \text{ cm}^{-1}$ و $3,363 \text{ cm}^{-1}$ و پیک مربوط به جذب خمشی NH در $1,555 \text{ cm}^{-1}$ در طیف FT-IR تأیید می‌شود (شکل ۲-a). ساختار ترکیب تتراآمین هیدروکلراید نیز از طریق وجود دو پیک در $^{13}\text{CNMR}$ که یکی از این پیک‌ها (جذب $37,09 \text{ ppm}$) مربوط به کربن متصل به گروه آمین هیدروکلراید است (شکل ۲-b)، وجود سه پیک در $^1\text{HNMR}$ که یکی از آن‌ها ($3,09 \text{ ppm}$) مربوط به هیدروژن روی کربن متصل به اتم نیتروژن و یکی دیگر از آن‌ها (جذب $4,64 \text{ ppm}$) (مربوط به هیدروژن‌های گروه آمین هیدروکلراید است (شکل ۲-c) و همچنین نتیجه تجزیه عنصری ترکیب تأیید می‌شود.

ترکیب‌های چند دندان‌ای گزارش شده در این مقاله می‌توانند کاربردهای زیادی داشته باشند. برای مثال، ترکیب تتراآمین می‌تواند به‌عنوان هسته مرکزی در تهیه درختپارهای دارورسان جدید مثل پلی آمیدوآمین‌ها [۱۵] (واکنش تتراآمین با متیل آکریلات از طریق مکانیسم آزو-میشل و سپس واکنش فرآورده به‌دست آمده با اتیلن دی آمین و ادامه این واکنش‌های تکراری به‌صورت یک درمیان تا حصول نسل مورد نظر درختپار پلی آمیدوآمین) و پلی آمین‌ها [۱۹] (واکنش تتراآمین با آکریلونیتریل از طریق مکانیسم آزو-میشل و سپس کاهش فرآورده پلی نیتریل حاصل با دی ایزوبوتیل آلومینیم هیدرید (DIBALH) به‌منظور به‌دست آمدن فرآورده پلی آمین و ادامه این واکنش‌های تکراری به صورت یک در میان تا به‌دست آمدن نسل مورد نظر درختپار پلی آمین) استفاده شود. همچنین از لیگاند کی لیت ساز تتراآمین می‌توان در تهیه کمپلکس‌های زیادی، برای مثال، کمپلکس دو هسته‌ای سیس پلاتین (واکنش لیگاند تترا آمین با ترکیب پتاسیم تترا کلرور پلاتین در شرایط معین منجر به سنتز کمپلکس دو هسته‌ای سیس پلاتین می‌شود)، استفاده کرد که احتمال داده

و در حلال دی متیل فرمامید به ترکیب تتراآزید ۵ تبدیل شده (بازده ۸۴٪) که جهت خالص‌سازی بیشتر فرآورده از کروماتوگرافی ستونی استفاده شده‌است. در نهایت، ترکیب تتراآزید با استفاده از رانی نیکل و در حلال ایزوپروپانول به ترکیب تتراآمین ۶ (بازده ۷۸٪) کاهش شده‌است. به منظور خالص‌سازی بیشتر و نگهداری طولانی مدت فرآورده، ترکیب تتراآمین توسط هیدروکلریک اسید و در حضور حلال متانول به مشتق نمک تتراآمین هیدروکلراید ۷ تبدیل شده‌است.

ساختار ترکیب تتراآمین به وسیله حضور جذب قوی ناشی از ارتعاش کششی گروه کربونیل در $1,726 \text{ cm}^{-1}$ در طیف FT-IR، وجود چهار پیک در $^{13}\text{CNMR}$ که یکی از این پیک‌ها ($167,16 \text{ ppm}$) مربوط به کربن گروه کربونیل است، وجود سه پیک در $^1\text{HNMR}$ ، نتیجه تجزیه عنصری ترکیب و همچنین تطابق نقطه ذوب فرآورده با آنچه که در منابع ذکر شده، تأیید می‌شود. ساختار ترکیب تتراآل به وسیله حذف پیک قوی مربوط به ارتعاش کششی گروه کربونیل در $1,726 \text{ cm}^{-1}$ و ظهور پیک پهن و قوی در $3,256 \text{ cm}^{-1}$ در طیف FT-IR، وجود دو پیک در $^{13}\text{CNMR}$ که یکی از این پیک‌ها (جذب $60,58 \text{ ppm}$) مربوط به کربن متصل به گروه هیدروکسی است، وجود سه پیک در $^1\text{HNMR}$ که یکی از آن‌ها ($3,33 \text{ ppm}$) مربوط به گروه هیدروکسی است، نتیجه تجزیه عنصری ترکیب و همچنین تطابق نقطه ذوب آن با آنچه که در منابع ذکر شده، تأیید می‌شود. ساختار ترکیب تتراآرم به وسیله حذف پیک مربوط به ارتعاش کششی گروه هیدروکسی در $3,256 \text{ cm}^{-1}$ و ظهور پیک‌های قوی مرتبط با C-Br در 658 cm^{-1} و $1,259 \text{ cm}^{-1}$ در طیف FT-IR، وجود دو پیک در $^{13}\text{CNMR}$ که یکی از این پیک‌ها (جذب $33,39 \text{ ppm}$) مربوط به کربن متصل به گروه برم است، وجود دو پیک در $^1\text{HNMR}$ که یکی از آن‌ها ($3,70 \text{ ppm}$) مربوط به هیدروژن روی کربن متصل به برم است و نتیجه تجزیه عنصری ترکیب تأیید می‌شود. ساختار ترکیب تتراآزید به وسیله ظهور جذب قوی ارتعاش کششی گروه آزید در $2,095 \text{ cm}^{-1}$ در طیف FT-IR (شکل ۱)، وجود دو پیک در $^{13}\text{CNMR}$ که یکی از این پیک‌ها (جذب $50,60 \text{ ppm}$) مربوط

ترکیب تترابرم، ترکیب تترآزید و تترآمین تهیه شده‌اند که در کنار واکنشگرهای استفاده شده (ترکیب تتراستر و ترکیب تترال) می‌توانند به‌عنوان هسته‌های اولیه در تهیه ترکیب‌های بی‌شماری مانند درختپارها، پلیمرهای فوق شاخه‌دار، پلیمرهای ستاره‌ای، کمپلکس‌ها و ... به کار روند. هم‌چنین فراورده نهایی گزارش حاضر، ترکیب تترآمین متقارن جدیدی است که می‌تواند برای تهیه درختپارهای دارورسان مانند درختپارهای پلی آمیدوآمین و درختپارهای پلی آمین و هم‌چنین در تهیه کمپلکس‌ها به عنوان لیگاند کی‌لیت ساز استفاده شود. پژوهش‌های بسیاری توسط مؤلفین مقاله حاضر با استفاده از هسته‌های چند دندانه‌ای مانند ترکیب تتراستر و ترکیب تترال جهت تهیه درختپارهای پلی ال، ترکیب تترال جهت تهیه پلیمرهای ستاره‌ای جدید و ترکیب تترآمین جهت تهیه درختپارهای پلی آمیدوآمین و پلی آمین جدید در حال انجام است که نتیجه‌های مربوط در مقالات آتی گزارش خواهند شد.

می‌شود فراورده نهایی به‌عنوان داروی ضد سرطان کاربرد داشته باشد [۳۴]. ترکیب تترآزید به‌دست آمده نیز می‌تواند از طریق واکنش‌های کلیک با ترکیب‌های دارای آلکین انتهایی در حضور کاتالیست مس (I) واکنش داده و منجر به تهیه ترکیب‌های دارویی جدیدی شود [۳۵]. از هسته تترال در تهیه درختپار تترامتاکریلات [۱۳ و ۲۱]، پلیمرهای ستاره‌ای [۹ تا ۱۲]، پلیمرهای فوق شاخه‌دار [۱۸]، و درختپارهای پلی ال [۱۵] می‌توان استفاده کرد. از هسته تتراستر نیز در تهیه درختپارهای پلی ال [۱۳، ۱۵ و ۳۶] و ترکیب تتراسید می‌توان استفاده کرد.

نتیجه‌گیری

وجود هسته‌ها و بلوک‌های ساختمانی مونومری شاخه دار با ساختار بی‌نقص و دقیق به منظور اطمینان از دقت ساختاری مورد نیاز برای تهیه ماکرومولکول‌های درختواره لازم است. در این پژوهش، ترکیب‌های متقارن چند دندانه‌ای جدیدی شامل

مراجع

- [1] Battah, S. H.; Chee, C. E.; Nakanishi, H.; Gerscher, S.; MacRobert, A. J.; Edwards, C.; Bioconjugate Chem.; 12, 980-988; 2001.
- [2] Feldman, K. S.; Masters, K. M.; J. Org. Chem.; 64, 8945-8947; 1999.
- [3] Lizarzaburu, M. E.; Kurth, M. J.; Nantz, M. H.; Tetrahedron Lett.; 40, 8985-8988; 1999.
- [4] Ranganathan, D.; Kurur, S.; Madhusudanan, K. P.; Roy, R.; Kaele, I. L.; J. Pept. Res.; 51, 297-302; 1998.
- [5] Newkome, G. R.; Childs, B. J.; Rourk, M. J.; Baker, G. R.; Moorefield, C. N.; Biotechnol. Bioeng.; 61, 243-253; 1999.
- [6] Bashir-Hashemi, A.; Li, J.; Gelber, N.; Tetrahedron Lett.; 36, 1233-1236; 1995.
- [7] Newkome, G. R.; Moorefield, C. N.; Vogtle, F.; Dendrimers and Dendrons: Concepts, Synthesis, Applications; Wiley-VCH: Weinheim, Germany; 2001.
- [8] Newkome, G. R.; Mishra, A.; Moorefield, C. N.; J. Org. Chem.; 67, 3957-3960; 2002.
- [9] Ehe, C. V. D.; Kempe, K.; Bauer, M.; Baumgaertel, A.; Hager, M. D.; Fischer, D.; Schubert, U. S.; Macromol. Chem. Physic.; 213(20), 2146-2156; 2012.
- [10] Meier M. A. R.; Schubert, U. S.; e-Polymers; 085, 1-8; 2005.
- [11] Xie, D.; Park, J. G.; Zhao, J.; Dent. Mater.; 23, 395-403; 2007.
- [12] Hoogenboom, R.; Fijten, M. W. M.; Kickelbick, G.; Schubert, U. S.; Beilstein J. Org. Chem.; 6, 773-783; 2010.
- [13] Halabi A.; Strumia, M. C.; J. Org. Chem.; 65, 9210-9213; 2000.

- [14]Huynh, C. T.; Nguyen, M. K.; Huynh, D. P.; Lee, D. S.; Colloid Polym. Sci.; 289, 301-308; 2011.
- [15]Frechet J. M. J.; Tomalia, D. A.; Dendrimers and other Dendritic Polymers; John Wiley and Sons Ltd.; 2001.
- [16]Newkome, G. R.; Mishra, A.; Moorefield, C. N.; J. Org. Chem.; 67, 3957-3960; 2002.
- [17]Adil, K.; Bail, A. L. G.; Maisonneuve, D. V.; polyhedron; 26, 2493-2497; 2007.
- [18]Zagar, E.; Zigon, M.; Prog. Polym. Sci.; 36, 53-88; 2011.
- [19]Moors, R.; Vogtle, F.; Chem. Ber.; 126, 2133-2135; 1993.
- [20]Newman, P. D.; Hursthouse, M. B.; Polyhedron; 18 (1-2), 75-83; 1998.
- [21]Zi G.; Xiang L.; Zhang Y.; Wang Q.; Li X.; Yang Y.; Zhang Z.; J. Organomet. Chem.; 692 (18), 3949-3956; 2007.
- [22]Adil, K.; Goresnik, E.; Courant, S.; Dujardin, G.; Leblanc, M.; Maisonneuve, V.; Solid State Sci.; 6, 1229-1235; 2004.
- [23]Dmowski, W.; Nowak, I.; Gluzinski, P.; Kemme, A.; J. Org. Chem.; 62, 1760-1765; 1997.
- [24]Gabioud R.; Vogel P.; Helv. Chim. Acta; 66, 1134- 1147; 1983.
- [25]Meijere, A. de; Liittke W.; Heinrich, F.; Liebigs Ann. Chem.; 306-327; 1974.
- [26]Weinges, K.; Spänig, R.; Chem. Ber.; 101, 3010-3017; 1968.
- [27]Bailey W. J.; Sorenson, W. R.; J. Am. Chem. Soc.; 78(10), 2287-2290; 1956.
- [28]Hukkamaki, J.; Pakkanen, P. T.; J. Mol. Catal. A: Chem.; 174, 205-211; 2001.
- [29]Lellek, V.; Stibor, I; J. Mater. Chem.; 10, 1061-1073; 2000.
- [30]Armarego W.L.F.; Chai, C.L.L.; Purification of Laboratory Chemicals; Elsevier press, Oxford, U. K.; 6th ed. 2009.
- [31]Bischoff, C. A.; Ber.; 16, 1044-1046; 1883.
- [32]Bischoff, C. A.; Rach, C.; Ber. Dtsch. Chem. Ges.; 17, 2781-2788; 1884.
- [33]Landgrebe J. A.; Becker, L. W.; J. Am. Chem. Soc.; 90, 395-400; 1968.
- [34]Kidani Y.; Komodo Y.; United States patents; Patent no. 5648384; 1997.
- [35]Moses J. E.; Moorhouse A. D.; Chem. Soc. Rev.; 36, 1249-1262; 2007.
- [36]Rho H. S.; Baek H. S.; Kim D. H.; Chang I. S.; Bull. Korean Chem. Soc.; 27 (4), 584-586; 2006.

Synthesis and characterization of a novel symmetric tetramine core applicable at preparation of dendrimers as drug carrier

R. Heidarpour^{1,*}, S. Hemmati² and S. Alimohammadi³

1. MSc in Applied Chemistry, Department of Chemistry, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2. Assistant Prof. of Organic Chemistry, Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Science, Tabriz, Iran
3. MSc in Inorganic Chemistry, Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Science, Tabriz, Iran

Received: September 2012, Revised: November 2012, Accepted: December 2012

Abstract: In this investigation, novel multidentate symmetric cores containing tetrabromine, tetrazide and tetramine compounds were synthesized by using of diethyl malonate as reactant in a five-step synthetic route. All intermediates and final products were fully characterized by FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and Elemental Analysis. Synthesized multidentate symmetric compounds can be used as important cores for preparing new dendrimers, star-polymers, hyperbranched polymers, complexes and so on. Tetramine compound can be used as central core at the preparation of new polyamidoamine and polyamine dendrimers and as chelating ligand at preparation of new complexes.

Keywords: Multidentate chelating agents, Multidentate cores, Drug carrier dendrimer, Tetrazide, Tetramine