

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه سوادکوه

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی آلی

سنتز ترکیبات هتروسیکل گوگرد دار از مشتقات

فنیل ایزوتیوسیانات

زهرا حجتی

استاتید راهنما:

جناب آقای دکتر رضایی

جناب آقای دکتر فرومدی

استاد مشاور:

جناب آقای خوبی

بهمن ۸۹

وقتی راه رفتن آموختی دویدن بیاموز

دویدن که آموختی، پرواز را

راه رفتن بیاموز زیرا راه هایی که می روی ،

جزئی از تو می شوند

و

سرزمین هایی که می پیمایی بر مساحت تو اضافه میکنند

دویدن بیاموز زیرا هر چه بخواهی دور است و هر قدر زود باشی دیر

تقدیم به دو فرشته زمینیم ، پدر و مادرم

همه آن چیزی که در زندگی دارم ، و در تمام طول زندگی همواره پشتیبانم بوده اند.

تقدیم به برادر عزیزم که همیشه همراه من بود .

تقدیم به همسر عزیزم

به خاطر حضوری مهربانانه و دلپذیر که دلگرمی روزهای پر مشغله ام بود.

با تشکر از :

جناب آقای دکتر رضانی که همواره راهنما و پشتیبان من در این پروژه بودند.

با تشکر از:

جناب آقای دکتر فرومدی که همواره از زحمات بی دریغ و راهنمایی های ارزشمند شان من را بهره مند ساختند.

با تشکر از:

جناب آقای دکتر خوبی که در انجام این پروژه من را یاری کردند.

و با تشکر از جناب آقای پروفسور شفيعی که امکان استفاده از امکانات آزمایشگاهی را در آزمایشگاه شیمی آلی دانشکده داروسازی دانشگاه تهران فراهم نمودند و همچنین زحمت داوری این پروژه را قبول فرمودند.

فهرست

- ۱.....چکیده
- ۲..... فصل اول:مباحث نظری
- ۳.....(۱-۱)مقدمه:
- ۷.....(۱-۲)سرطان چیست؟
- ۸.....(۱-۲-۱)زُنهای مسئول در تقسیم سلولی:
- ۹.....(۱-۲-۲)سبب شناسی سرطان:
- ۲۷.....(۱-۲-۳)الگوهای درمان سرطان:
- ۲۸.....(۱-۲-۴)تاریخچه‌ای از داروهای متوقف کننده رشد سلول:
- ۱۲.....(۱-۲-۵)طبقه‌بندی داروهای ضدسرطان
- ۱۲.....(۱-۳)فلاونوئیدها:
- ۱۳.....(۱-۳-۱)نگاهی به ساختار فلاونوئیدها:
- ۱۵.....(۱-۳-۲)کرومون ها و کرومانون ها:
- ۱۶.....(۱-۴)کلیات سیستم های اکسیداسیون :

- ۱۷.....: ۱-۴-۱) رادیکال های آزاد
- ۱۷.....: ۱-۴-۲) منشأ رادیکال های آزاد:
- ۱۸.....: ۱-۴-۳) انواع رادیکالهای آزاد:
- ۱۸.....: ۱-۴-۴) نقش رادیکالهای آزاد در بیماریها:
- ۱۹.....: ۱-۵) ترکیبات آنتی اکسیدان :
- ۱۹.....: ۱-۵-۱) کاربرد آنتی اکسیدانها:
- ۲۱.....: ۱-۶) پیریدین:
- ۲۲.....: ۱-۷) برخی از روش های سنتز حلقه بنزوپیران.....
- ۲۳.....: ۱-۸) تراکم نووناگل.....
- ۴۲.....: ۱-۹) فنیل ایزوتیوسیانات :.....
- ۲۶.....: فصل دوم: بخش تجربی.....
- ۲۷.....: ۲-۱) بخش تجربی.....
- ۲۷.....: ۲-۱-۱) مواد شیمیایی و دستگاه ها.....
- ۲۷.....: ۲-۱-۲) مواد شیمیایی:.....

- ۲۸..... دستگاه ها: (۲-۱-۳)
- ۲۸..... وسایل: (۲-۱-۴)
- ۲۹..... سنتز ترکیبات ۲-آمینو-۳-سیانو-۴-آریل بنزوپیران (۲-۲)
- ۳۰..... شمای کلی واکنش حد واسط: (۲-۲-۲)
- ۳۱..... مکانیسم کلی ترکیب حد واسط (۲-۲-۳)
- ۳۲..... ۲-آمینو-۳-سیانو-۴-(۵،۲-دی متوکسی)-۷-(دی متیل آمینو)-H-۴-کرومن (۲-۲-۴)
- ۳۳..... ۲-آمینو-۳-سیانو-۴-(۳و۴-دی متوکسی)-۷-(دی متیل آمینو)-H-۴-کرومن (۲-۲-۵)
- ۳۴..... ۲-آمینو-۳-سیانو-۴-(۲و۳-دی متوکسی)-۷-(دی متیل آمینو)-H-۴-کرومن (۲-۲-۶)
- ۳۵..... ۲-آمینو-۳-سیانو-۴-(۳و۴و۵-تری متوکسی)-۷-(دی متیل آمینو)-H-۴-کرومن (۲-۲-۷)
- ۳۶..... سنتز ۸-(دی متیل آمینو)-۴-ایمینو-۳و۵-دی فنیل-۳و۴-دی هیدرو-۱-H-کرومن [۳و۲] پیریمیداین-۲-تیون (P) (۲-۳)
- ۳۶..... روش کلی: (۲-۳-۱)
- ۳۶..... شمای کلی از روش سنتز محصول نهایی: (۲-۳-۲)
- ۳۷..... مکانسیم کلی: (۲-۳-۳)

۳۸.....(۲-۴) روش سنتز:

۱- (۲-۴) ۵- (۳ و ۴ دی متوکسی فنیل)-۸- (دی متیل آمینو)-۴- ایمینو-۳- فنیل-۳ و ۴- دی هیدرو- H_1 -

۳۸..... کرومن [۳ و ۲] پیریمیداین-۲- تیون (P_1).

۲- (۲-۴) ۳- (۲- کلرو فنیل)-۵- (۳ و ۴ دی متوکسی فنیل)-۸- (دی متیل آمینو)-۴- ایمینو-۳ و ۴- دی هیدرو-

۳۹..... H_1 - کرومن [۳ و ۲] پیریمیداین-۲- تیون (P_2).

۳- (۲-۴) ۳- (۲- برمو فنیل)-۵- (۳ و ۴ دی متوکسی فنیل)-۸- (دی متیل آمینو)-۴- ایمینو-۳ و ۴- دی هیدرو-

۴۰..... H_1 - کرومن [۳ و ۲] پیریمیداین-۲- تیون (P_3).

۴- (۲-۴) ۳- (۲- برمو فنیل)-۵- (۵ و ۲ دی متوکسی فنیل)-۸- (دی متیل آمینو)-۴- ایمینو-۳ و ۴- دی هیدرو-

۴۱..... H_1 - کرومن [۳ و ۲] پیریمیداین-۲- تیون (P_4).

۵- (۲-۴) ۳- (۲- کلرو فنیل)-۵- (۳ و ۲ دی متوکسی فنیل)-۸- (دی متیل آمینو)-۴- ایمینو-۳ و ۴- دی هیدر

۴۲..... و- H_1 - کرومن [۳ و ۲] پیریمیداین-۲- تیون (P_5).

۶- (۲-۴) ۳- (۲- برمو فنیل)-۵- (۳ و ۲ دی متوکسی فنیل)-۸- (دی متیل آمینو)-۴- ایمینو-۳ و ۴- دی هیدرو-

۴۳..... H_1 - کرومن [۳ و ۲] پیریمیداین-۲- تیون (P_6).

۷- (۲-۴) ۳- (۲- کلرو فنیل)-۵- (۵ و ۲ دی متوکسی فنیل)-۸- (دی متیل آمینو)-۴- ایمینو-۳ و ۴- دی هیدرو-

۴۴..... H_1 - کرومن [۳ و ۲] پیریمیداین-۲- تیون (P_7).

۸- (۲-۴) ۳- (۲- فلورو فنیل)-۵- (۳ و ۴ دی متوکسی فنیل)-۸- (دی متیل آمینو)-۴- ایمینو-۳ و ۴- دی هیدرو-

۴۵..... H_1 - کرومن [۳ و ۲] پیریمیداین-۲- تیون (P_8).

۹-۴-۲)-۳(۲-فلورو فنیل)-۵-(۳و۴و۵تری متوکسی فنیل)-۸-(دی متیل آمینو)-۴-ایمینو و ۴-دی هیدرو

-

۴۶..... H۳۱-کرومن [۳و۲] پیریمیداین-۲-تیون (P₉)

۱۰-۴-۲)-۳(۲-برمو فنیل)-۵-(۳و۴و۵تری متوکسی فنیل)-۸-(دی متیل آمینو)-۴-ایمینو-۳و۴-دی

۴۷..... H۱-کرومن [۳و۲] پیریمیداین-۲-تیون (P₁₀)

۱۱-۴-۲)-۳(۲-کلرو فنیل)-۵-(۳و۴و۵تری متوکسی فنیل)-۸-(دی متیل آمینو)-۴-ایمینو-۳و۴-دی

۴۸..... H۱-کرومن [۳و۲] پیریمیداین-۲-تیون (P₁₁)

۱۲-۴-۲)-۵(۳و۴و۵تری متوکسی فنیل)-۸-(دی متیل آمینو)-۴-ایمینو-۳-فنیل-۳و۴-دی هیدرو-H۱-

۴۹..... کرومن [۳و۲] پیریمیداین-۲-تیون (P₁₂)

۵۰..... فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

۵۱..... ۳-۱) شناسایی مشتقات بنزوپیران

۱-۱-۳) شناسایی ترکیب ۲-آمینو-۳-سیانو-۴-(۵،۲-دی متوکسی)-۷-(دی متیل آمینو)-H ۴- کرومن..... ۷۱

۵۳..... ۲-۱-۳) بررسی نتایج طیف مادون قرمز ترکیب (M₁)

۵۳..... ۳-۱-۳) بررسی نتایج طیف رزونانس مغناطیسی هسته ترکیب (M₁)

۷۳..... ۲-۳ شناسایی مشتقات جدید کرومن

(۳-۲-۱) شناسایی ۵-(۳و۴دی متوکسی فنیل)-۸-(دی متیل آمینو)-۴-ایمینو-۳-فنیل-۳و۴-دی

هیدرو-۱H-کرومن [۳و۲] پیریمیداین-۲-تیون (P₁) ۵۹

(۳-۲-۲) بررسی نتایج طیف مادون قرمز ترکیب (P₁) ۵۹

(۳-۲-۳) بررسی نتایج طیف رزونانس مغناطیسی هسته ترکیب (P₁) ۵۹

(۳-۲-۴) بررسی نتایج حاصل از طیف جرمی ترکیب (P₁) ۶۰

داده های تجربی: ۶۱

(۳-۳) بحث و نتیجه گیری: ۷۰

فصل چهارم: ضمائم ۷۲

منابع ۸۹

فهرست اشکال

- شمای (۱-۱): شکل بنزو پیران ۷
- شمای ۱-۲: ساختمان پایه فلاونوئیدها ۱۳
- شمای ۱-۳: ساختمان پایه توکوفرول ۱۳
- شمای (۱-۴): شکل کرومن ۱۵
- شمای (۱-۵): شکل پیریدین ۲۱
- شمای (۱-۶): واکنشهای جانشینی الکتروفیلی روی پیریدین ۲۲
- شمای (۱-۷): تراکم نوناگل در تشکیل حلقه بنزو پیران ۲۳
- شمای (۱-۸) روش سنتز ایزوتیو سیانات ۲۴
- شکل (۲-۱): شمای کلی واکنش حد واسط ۳۰
- شمای (۲-۱-۱): مکانیسم واکنش حد واسط ۳۱
- شمای (۲-۱-۲): شکل حد واسط M_1 ۳۲
- شمای (۲-۱-۳): شکل حد واسط M_2 ۳۳
- شمای (۲-۱-۳): شکل حد واسط M_3 ۳۴
- شمای (۲-۱-۴): شکل حد واسط M_4 ۳۵
- شمای (۲-۲): شمای کلی از روش سنتز محصول نهایی P ۳۶

- ۳۷..... شمای (۲-۲-۱): مکانیسم محصول نهایی (P)
- ۳۸..... شمای (۲-۲-۱): شکل محصول نهایی P₁
- ۳۹..... شمای (۲-۲-۲): شکل محصول نهایی P₂
- ۴۰..... شمای (۲-۲-۳): شکل محصول نهایی P₃
- ۴۱..... شمای (۲-۲-۴): شکل محصول نهایی P₄
- ۴۲..... شمای (۲-۲-۵): شکل محصول نهایی P₅
- ۴۳..... شمای (۲-۲-۶): شکل محصول نهایی P₆
- ۴۴..... شمای (۲-۲-۷): شکل محصول نهایی P₇
- ۴۵..... شمای (۲-۲-۸): شکل محصول نهایی P₈
- ۴۶..... شمای (۲-۲-۹): شکل محصول نهایی P₉
- ۴۷..... شمای (۲-۲-۱۰): شکل محصول نهایی P₁₀
- ۴۸..... شمای (۲-۲-۱۱): شکل محصول نهایی P₁₁
- ۴۹..... شمای (۲-۲-۱۲): شکل محصول نهایی P₁₂
- ۷۳..... شمای (۴-۱-۱): طیف IR ترکیب M₁
- ۷۳..... شمای (۴-۱-۲): طیف ¹H NMR ترکیب M₁
- ۷۴..... شمای (۴-۱-۳): طیف IR ترکیب M₂

- ۷۴.....شمای (۴-۱-۴): طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب M_2
- ۷۵.....شمای (۴-۱-۵): طیف IR ترکیب M_3
- ۷۵.....شمای (۴-۱-۶): طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب M_3
- ۷۶.....شمای (۴-۲-۱): طیف IR ترکیب P_1
- ۷۶.....شمای (۴-۲-۲): طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب P_1
- ۷۷.....شمای (۴-۲-۳): طیف IR ترکیب P_2
- ۷۷.....شمای (۴-۲-۴): طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب P_2
- ۷۸.....شمای (۴-۲-۵): طیف IR ترکیب P_3
- ۷۸.....شمای (۴-۲-۶): طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب P_3
- ۷۹.....شمای (۴-۲-۷): طیف IR ترکیب P_4
- ۷۹.....شمای (۴-۲-۸): طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب P_4
- ۸۰.....شمای (۴-۲-۹): طیف IR ترکیب P_5
- ۸۰.....شمای (۴-۲-۱۱): طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب P_5
- ۸۱.....شمای (۴-۲-۱۱): طیف IR ترکیب P_6
- ۸۱.....شمای (۴-۲-۱۲): طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب P_6
- ۸۲.....شمای (۴-۲-۱۳): طیف IR ترکیب P_7

- ۸۲..... شمای (۴-۲-۱۴) : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب P_7
- ۸۳..... شمای (۴-۲-۱۵) : طیف IR ترکیب P_8
- ۸۳..... شمای (۴-۲-۱۶) : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب P_8
- ۸۴..... شمای (۴-۲-۱۷) : طیف IR ترکیب P_9
- ۸۴..... شمای (۴-۲-۱۸) : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب P_9
- ۸۵..... شمای (۴-۲-۱۹) : طیف IR ترکیب P_{10}
- ۸۵..... شمای (۴-۲-۲۰) : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب P_{10}
- ۸۶..... شمای (۴-۲-۲۱) : طیف IR ترکیب P_{11}
- ۸۶..... شمای (۴-۲- ۲۲) : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب P_{11}
- ۸۷..... شمای (۴-۲-۲۳) : طیف IR ترکیب P_{12}
- ۸۷..... شمای (۴-۲-۲۴) : طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب P_{12}
- ۸۸..... شمای (۴-۲-۲۵) : طیف جرمی ترکیب P_1

فهرست جداول

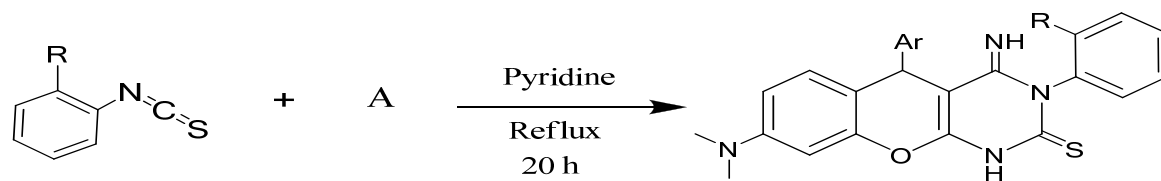
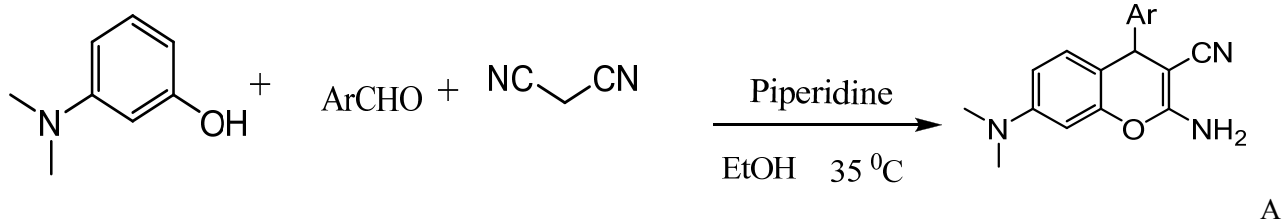
جدول (۱ - ۳): ویژگی مشتقات بنزوپیران ۵۲

جدول (۲ - ۳) ویژگی مشتقات جدید کرومن ۵۶

چکیده

به خاطر اهمیت ترکیبات های هتروسیکل در علوم زیستی و شیمی آلی، برخی از این ترکیب ها از جمله کرومن ها به طور اختصاصی توسط شیمیدان ها بررسی شده اند. کرومن ها دسته مهمی از هتروسیکل های موجود در طبیعت می باشند، که به خاطر فعالیت بیولوژیکی شان مورد توجه قرار گرفته اند. بنزوپیران های چند عاملی واحد ساختاری برخی از ترکیب های طبیعی و سنتزی را تشکیل می دهند و به خاطر واکنش پذیری ذاتی حلقه پیران، ایجاد کننده سنتون های متنوع می باشد. بنزو پیران به عنوان مواد آرایشی، رنگدانه و ترکیب شیمیایی کشاورزی با قابلیت تجزیه زیستی بالقوه استفاده می شود. کرومن های مزدوج دارای گستره وسیعی از فعالیت بیولوژیکی از قبیل ضد میکربی، ضد تب خال^۱، جهش ژنی^۲، ضد تکثیر سلول^۳، ضد تومور^۴ و فعال ساز سیستم عصبی مرکزی^۵ می باشد. در این پایان نامه مشتقات جدیدی از کرومن ها از واکنش بنزوپیران مورد نظر با فنیل ایزوتیوسیانات در حضور حلال پیریدین تهیه شد.

واژگان کلیدی: هتروسیکل، ۲-آمینو-۴-کرومن، بنزوپیران، فنیل ایزوتیوسیانات، پیریدین.



-
- 1-Antiviral
 - 2- Mutagenicily
 - 3-Antiproliferative
 - 4- antitumor
 - 5- central nervous system activity

مباحث نظری

۱- (۱) مقدمه:

شیمی درمانی یکی از روشهای مورد استفاده در درمانهای متداول انواع مختلف از بیماری سرطان می باشد. در میان مکانیسم های مختلف داروهای ضد تومور مورد استفاده، عوامل سایتوتوکسیک معمولاً سلولهای ضد سرطانی در حال تکثیر را از طریق راههای مختلفی نابود میکنند. بعنوان مثال محروم کردن از منابع غذایی در یک دوره معمولی شیمی درمانی معمولاً گروهی از مواد سایتوتوکسیک با مکانیسم های مختلف مورد استفاده قرار می گیرند.

آقای کمینترز و همکاران نشان داده اند که مشتقات کرومن دارای فعالیت ضد توموری هستند. مکانیسم این گروه از مشتقات مهار پلی مریزاسیون توپولین و القا آپاتوزیس در ردیف سلول های سرطانی می باشد.

در این مطالعه ما تعداد ۴ عدد از مشتقات ۲- آمینو -۳- سیانو ۴- آریل بنزو پیران را تهیه کردیم. سپس با مشتقات ایزوتیو سیانات ها واکنش داده شد.

امروزه سرطان عامل اصلی مرگ و میر در جهان، بعد از بیماری های قلبی عروقی می باشد. سالانه نزدیک به ۱/۵ میلیون نفر در ایالات متحده آمریکا و تعداد بیشتری در سایر نقاط جهان به انواع سرطان مبتلا میشوند و از این بین هر سال نزدیک به نیم میلیون نفر جان خود را از دست میدهند [۱]. شیمی درمانی از روشهای متداول درمان انواع سرطانهاست و در این راستا انواع داروهای ضد توموری با مکانیسم های عمل مختلف معرفی شده است [۲]. تومورها با مکانیسمهای مختلف به داروهای رایج مقاومت نشان میدهند و این امر یکی از محدودیتهای اساسی در شیمی درمانی تومورهاست [۳].

یکی از معرف های ضد سرطان داروهای سایتوتوکسیک می باشند. سیتو یعنی سلول و توکسیک یعنی سمی عنوان مجموعه ای از داروهاست که با مداخله در یکی از مکانیسم های تکثیر سلولی مانع از انجام آن می شوند.