



دانشگاه تهران
پردیس علوم
دانشکده شیمی

عنوان:

بررسی واکنش حلقه سازی مشتقات $2H$ - کرومن و ترکیبات دارای CH اسیدی

نگارش:

زکيه ايزکيان

استاد راهنما:

خانم دکتر افسانه زنوزی

استاد مشاور:

آقای دکتر ناصر قائمی

پایان نامه جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد در شیمی آلی

تیر 1388

با سپاس فراوان از:

استاد خوبم، خانم دکتر زنوزی که در طول این دوره از راهنمایی های بی پایان ایشان بهره مند شدم، استاد مشاور، جناب آقای دکتر قائمی که از نظرات ارزشمند ایشان استفاده نمودم، جناب آقای دکتر بلالایی که در رفع نواقص پایان نامه صمیمانه مرا راهنمایی نمودند.

همچنین از همه دوستان خوبم

خانمها: میرزازاده، طالبی، پیوندی، سرانجام پور، جعفری، رجبی و

آقای بی نیاز کمال تشکر را دارم.

چکیده

کرومن ها (بنزوپیران ها) دسته مهمی از ترکیبات هتروسیکل اکسیژن دار هستند که به دلیل واکنش پذیری و فعالیتهای بیولوژیکی شان اهمیت سنتزی زیادی پیدا کرده اند. ساختار $2H$ - کرومن تشکیل دهنده بسیاری از فراورده های طبیعی است. از بین خواص بیولوژیکی کرومن ها و مشتقات آنها می توان خواص ضد میکروبی ، بازدارندگی ویروس آنفولانزا، ضد تومور و تاثیر بر دستگاه عصبی را نام برد. همچنین از مشتقات کرومن در درمان آلزایمر، فشارخون و تشنج استفاده شده است. همچنین اخیرا دسته ای از مشتقات $2H$ - کرومن ها با خاصیت ضد اچ. آی. وی. شناسایی شده اند. در این پروژه ابتدا، سنتز کرومن ها با استفاده از واکنش تراکمی مشتقات سالیسیل آلدهید و 2 و 4 - پنتان دی ان، انجام شده و در مرحله دوم امکان حلقه سازی مجدد این مواد با ترکیبات دیگر بررسی شد. محصولات نهایی از دو روش موازی یعنی استفاده از متیل تیوگلیکولات در محیط سدیم متوکسید و متانل همچنین اتیل کلرواستات در محیط سدیم اتوکسید و اتانل کاملا یکسان می باشند.

ترکیباتی که به این روش تهیه شده اند عبارتند از:

- ۹- هیدروکسی-۶-متیل-۷H-بنزو [c] کرومن-۷-ان
- ۹- هیدروکسی-۱-متوکسی-۶-متیل-۷H-بنزو [c] کرومن-۷-ان
- ۹- هیدروکسی-۳-متوکسی-۶-متیل-۷H-بنزو [c] کرومن-۷-ان
- ۹- هیدروکسی-۴-متوکسی-۶-متیل-۷H-بنزو [c] کرومن-۷-ان
- ۲-برمو-۹- هیدروکسی-۶-متیل-۷H-بنزو [c] کرومن-۷-ان
- ۲-کلرو-۹- هیدروکسی-۶-متیل-۷H-بنزو [c] کرومن-۷-ان

چکیده

فصل اول

مقدمه.....	۱
۱-۱ اهمیت و مکانیسم عمل کرومن ها در صنایع دارویی.....	۳
۱-۱-۱ کنترل کننده ویروس HIV-1.....	۳
۲-۱-۱ - تنظیم کننده های انتخابی گیرنده استروژن (SERMs).....	۵
۳-۱-۱ عملکرد کرومن های موجود در فراورده های طبیعی.....	۶
۲-۱-۲ خواص فوتوکرومیسم کرومن ها.....	۸
۳-۱-۳ نامگذاری.....	۱۰
۴-۱ روشهای سنتز مشتقات کرومن.....	۱۱
۵-۱ سنتز کرومن با استفاده از کاتالیزورهای فلزی.....	۱۱
۱-۵-۱ سنتز کرومن با استفاده از کاتالیزور روتنیم.....	۱۲
۲-۵-۱ سنتز کرومن با استفاده از فلزات تیتانیم و منیزیم.....	۱۳
۳-۵-۱ سنتز کرومن با استفاده از کاتالیزور پالادیم.....	۱۳
۴-۵-۱ سنتز کرومن با استفاده از کاتالیزور پلاتین.....	۱۷
۶-۱ سنتز کرومن با استفاده از واکنشگر گرینیارد.....	۱۸

۷-۱- سنتز کرومن با استفاده از کرومانون	۲۱
۸-۱- سنتز کرومن با استفاده از واکنش ویتینگ درون مولکولی.....	۲۱
۹-۱- سنتز کرومن با استفاده از نوآرایی حرارتی.....	۲۲
۱۰-۱- سنتز کرومن به روش کرومبی.....	۲۳
۱۱-۱- سنتز کرومن با استفاده از DDQ	۲۴
۱۲-۱- سنتز ۳- نیترو کرومن با استفاده از واکنشگر نیترو اتیلن.....	۲۵
۱۳-۱- سنتز کرومن با استفاده از کرومانون و معرف PBr_3	۲۸
۱۴-۱- سنتز کرومن با استفاده از ترکیبات کربونیل غیراشباع.....	۲۹
۱۵-۱- سنتز کرومن با استفاده از مشتقات کومارین.....	۳۱
۱۶-۱- سنتز کرومن با استفاده از کینون.....	۳۲
۱۷-۱- سنتز کرومن با استفاده از مشتقات فنولی.....	۳۵
۱۸-۱- سنتز کرومن با استفاده از کاتالیزور آمبرلیست ۱۵.....	۳۸
۱۹-۱- سنتز کرومن با استفاده از وینیل برونیک اسید.....	۴۰
۲۰-۱- سنتز کرومن با استفاده از مشتقات سالیسیلیک اسید.....	۴۲
۲۱-۱- سنتز کرومن با استفاده از ترکیبات نیتریل.....	۴۳
۲۲-۱- سنتز کرومن به روش تراکم نووناژل.....	۴۷
۲۳-۱- سنتز کرومن به روش مایکل.....	۴۸
۲۴-۱- سنتز کرومن با استفاده از کلرید ید.....	۵۲
۲۵-۱- سنتز کرومن با استفاده از کاتالیزور DABCO	۵۳

-
- ۲۶-۱- سنتز کرومن با استفاده از کاتالیزور کربنات پتاسیم..... ۵۶
- ۲۷-۱- سنتز کرومن با استفاده از ترکیب دی انیل برونات..... ۵۸.
- فصل دوم
- ۵۹..... بحث و نتیجه گیری.....
- ۱-۲- واکنش تهیه ۱- (۶-کلرو-۲-هیدروکسی-۲-متیل-۲H-کرومن-۳-ایل) اتانول..... ۶۸
- ۱-۲-۲- واکنش کرومن بدون استخلاف و اتیل کلرواستات در حضور باز سدیم اتوکسید..... ۷۱
- ۲-۲-۲- سنتز ۹-هیدروکسی-۶-متیل-۷H-بنزو [C] کرومن ۷-ان با استفاده از متیل تیوگلیکولات..... ۷۲
- ۱-۳-۲- سنتز ۹-هیدروکسی-۱-متوکسی-۷H-بنزو [C] کرومن ۷-ان با استفاده از اتیل کلرواستات..... ۷۴
- ۲-۳-۲- سنتز ۹-هیدروکسی-۱-متوکسی-۷H-بنزو [C] کرومن ۷-ان با استفاده از متیل تیوگلیکولات..... ۷۵
- ۱-۴-۲- سنتز ۹-هیدروکسی-۳-متوکسی-۷H-بنزو [C] کرومن ۷-ان با استفاده از اتیل کلرواستات..... ۷۶
- ۲-۴-۲- سنتز ۹-هیدروکسی-۳-متوکسی-۷H-بنزو [C] کرومن ۷-ان با استفاده از متیل تیوگلیکولات..... ۷۷
- ۱-۵-۲- سنتز ۹-هیدروکسی-۴-متوکسی-۷H-بنزو [C] کرومن ۷-ان با استفاده از اتیل کلرواستات..... ۸۰
- ۲-۵-۲- سنتز ۹-هیدروکسی-۴-متوکسی-۷H-بنزو [C] کرومن ۷-ان

- ۸۱..... با استفاده از متیل تیوگلیکولات.....
 ۱-۶-۲- سنتز ۲-برمو- ۹- هیدروکسی - γH - بنزو [c] کرومن ۷-ان
- ۸۳..... با استفاده از اتیل کلرواستات.....
 ۲-۶-۲- سنتز ۲-برمو- ۹- هیدروکسی - γH - بنزو [c] کرومن ۷-ان
- ۸۴..... با استفاده از متیل تیوگلیکولات.....
 ۱-۷-۲- سنتز ۲-کلرو - ۹- هیدروکسی - γH - بنزو [c] کرومن ۷-ان
- ۸۷..... با استفاده از اتیل کلرواستات.....
 ۲-۷-۲- سنتز ۲-کلرو - ۹- هیدروکسی - γH - بنزو [c] کرومن ۷-ان
- ۸۸..... با استفاده از متیل تیوگلیکولات.....
 ۸-۲- سنتز مشتقات ۹- هیدروکسی- ۶-متیل- H - بنزو [c] کرومن- ۷-ان
- ۹۰..... به روش تک ظرفی.....
 فصل سوم
 تجربه ها
- ۹۴..... ۱-۳- سنتز ۱- (۶-کلرو- ۲- هیدروکسی- ۲-متیل- H - کرومن- ۳- ایل) اتانون.....
 ۱-۲-۳- سنتز ۹- هیدروکسی- ۶-متیل- γH - بنزو [c] کرومن- ۷-ان با
- ۹۵..... استفاده از اتیل کلرو استات.....
 ۲-۲-۳- سنتز ۹- هیدروکسی- ۶-متیل- γH - بنزو [c] کرومن- ۷-ان با
- ۹۶..... استفاده از متیل تیوگلیکولات.....
 ۱-۳-۳- سنتز ۹- هیدروکسی- ۱- متوکسی- ۶-متیل- γH - بنزو [c] کرومن- ۷-ان

- با استفاده از اتیل کلرواستات..... ۹۷
- ۲-۳-۳- سنتز ۹- هیدروکسی- ۱- متوکسی- ۶- متیل- ۷H- بنزو [C] کرومن- ۷-ان
- با استفاده از متیل تیوگلیکولات..... ۹۸
- ۱-۴-۳- سنتز ۹- هیدروکسی- ۴- متوکسی- ۶- متیل- ۷H- بنزو [C] کرومن- ۷-ان
- با استفاده از اتیل کلرواستات..... ۹۹
- ۲-۴-۳- سنتز ۹- هیدروکسی- ۴- متوکسی- ۶- متیل- ۷H- بنزو [C] کرومن- ۷-ان
- با استفاده از متیل تیوگلیکولات..... ۱۰۰
- ۱-۵-۳- سنتز ۲-برمو- ۹- هیدروکسی- ۷H- بنزو [C] کرومن ۷-ان
- با استفاده از اتیل کلرواستات..... ۱۰۱
- ۲-۵-۳- سنتز ۲-برمو- ۹- هیدروکسی- ۷H- بنزو [C] کرومن ۷-ان
- با استفاده از متیل تیوگلیکولات..... ۱۰۲
- ۱-۶-۳- سنتز ۲-کلرو- ۹- هیدروکسی- ۶- متیل- ۷H- بنزو [C] کرومن- ۷-ان
- با استفاده از اتیل کلرواستات..... ۱۰۳
- ۲-۶-۳- سنتز ۲-کلرو- ۹- هیدروکسی- ۶- متیل- ۷H- بنزو [C] کرومن- ۷-ان
- با استفاده از متیل تیوگلیکولات..... ۱۰۴
- ۱-۷-۳- سنتز ۲-کلرو- ۹- هیدروکسی- ۶- متیل- ۷H- بنزو [C] کرومن- ۷-ان
- با استفاده از اتیل کلرواستات..... ۱۰۵
- ۲-۷-۳- سنتز ۲-کلرو- ۹- هیدروکسی- ۶- متیل- ۷H- بنزو [C] کرومن- ۷-ان
- با استفاده از متیل تیوگلیکولات..... ۱۰۶

صفحه

عنوان



۱۰۸.....پیوست ها

۱۳۴.....مراجع

مقدمه

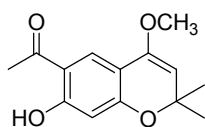
کرومن ها (بنزوپیران ها) دسته مهمی از ترکیبات هتروسیکل اکسیژن دار هستند که به دلیل واکنش پذیری و فعالیتهای بیولوژیکی شان اهمیت سنتزی زیادی پیدا کرده اند. اولین بار هوبن^۱ در سال ۱۹۰۴ از واکنش کومارین ها با آلکیل منیزیم هالیدها اولین سری مشتقات کرومن را سنتز کرد [۱]. در مراجع شیمی بنزوپیران را با نام سیستماتیک کرومن می شناسند، اما هنوز هم در برخی مقالات شیمی از نام بنزوپیران استفاده می شود.

ساختار $2H$ - کرومن تشکیل دهنده بسیاری از فراورده های طبیعی است. به عنوان مثال اوودیونال^۲ (۱) و لاپاچنول^۳ (۲) دارای خاصیت هورمونی ضد رشد می باشند [۲]. دگیولین^۴ (۳) بعنوان یک حشره کش بکار رفته [۳] و ترکیب (۴) دارای خواص ضدباروری می باشد [۴]. کرومن (۵) که در گیاه مکزیکی هیپریکیوم-الیگینوسام^۵ (HBK) وجود دارد دارای خواص آنتی بیوتیکی است [۵]. کوردیاکرومن^۶ (۶) استخراج شده از گیاه آلودورا^۷ نیز دارای خواص ضد التهابی می باشد [۶].

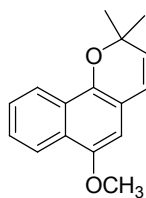
از بین خواص بیولوژیکی کرومن ها و مشتقات آنها می توان خواص ضد میکروبی [۷-۹]، بازدارندگی ویروس آنفلوانزا [۱۰]، ضد تومور [۱۱] و تاثیر بر دستگاه عصبی [۱۲] را نام برد. همچنین از مشتقات

-
1. Houben
 2. Evodionol
 3. Lapachenol
 4. Degulin
 5. Hypercum Uliginosum
 6. Cordiachromen
 7. Aliodora

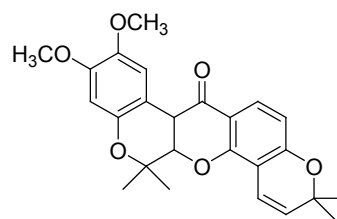
کرومن در درمان آلزایمر، فشارخون و تشنج استفاده شده است [۱۳، ۱۴، ۱۵]. اخیراً ثابت شده است که دایوری کرومنیک اسید^۱ (۷) دارای فعالیت ضد HIV با EC_{50} برابر با ۰/۰۰۵۶۷ می باشد [۱۶].



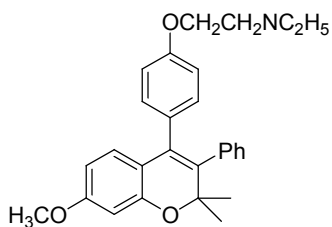
1



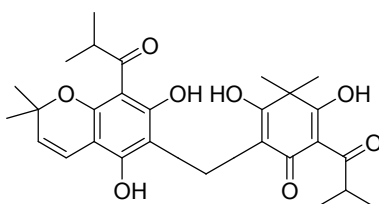
2



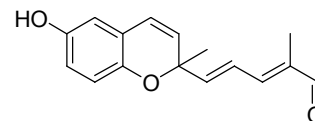
3



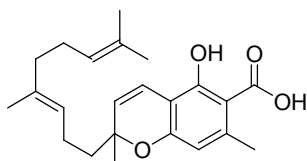
4



5



6



7

۱-۱ اهمیت و مکانیسم عمل کرومن ها در صنایع دارویی

۱-۱-۱ کنترل کننده ویروس HIV-1^۱

ایدز به معنی نشانه های نقص اکتسابی، یک بیماری پیش رونده علاج نشدنی و قابل پیشگیری می باشد. این بیماری حاصل تکثیر ویروسی به نام اچ. آی. وی.^۲ در بدن میزبان است که باعث تخریب جدی دستگاه ایمنی بدن انسان می گردد که خود زمینه ساز بروز عفونت های موسوم به فرصت طلب است که یک بدن سالم عموماً قادر به مبارزه با آنهاست و در نهایت پیشرفت همین عفونت ها منجر به مرگ بیمار می گردد. بطوری که بیماری سل عامل اصلی مرگ و میر در میان مبتلایان به ایدز در سراسر جهان است.

در مجموع پنج دسته دارو وجود دارد که در مقاطع مختلف ورود و رشد اچ. آی. وی. عمل می کنند.
 ۱. بازدارنده های ورودی: این دارو به پروتئین های موجود بر سطح بیرونی ویروس اچ. آی. وی. می چسبند و از پیوستن و ورود آن به سلول ها جلوگیری می کند. از این گروه تاکنون تنها یک نمونه از دارو به نام فوزیون^۳ وارد بازار شده است.

۲. بازدارنده های گیرنده کموکاین^۴: این داروها به نوعی پروتئین موجود بر سطح بیرونی سلولهای پذیرنده اچ. آی. وی. می چسبند و از چسبیدن ویروس به سلول جلوگیری می کند. از این گروه نیز تاکنون تنها یک دارو به نام ماراوپیرک وارد بازار شده است.

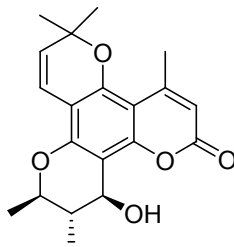
-
1. Immune Deficiency Syndrome Acquired
 2. Human Immunodeficiency Virus
 3. Fuzeon
 4. Chemokine Coreceptor Antagonists

۳. بازدارنده های ان آر تی^۱: اچ. آی. وی. به آنزیم ترانس کریپتاز معکوس^۲ برای تکثیر خود نیاز دارد و این دسته دارویی، این آنزیم را مهار می کند و روند تکثیر آنزیم را آهسته کرده و اچ. آی. وی قادر به آلوده کردن سلولها و تکثیر خود نیست.

۴. بازدارنده های پروتاز^۳: این دسته دارویی اولین بار در سال ۱۹۹۵ تایید شدند. پروتاز از تقریباً در هر سلول زنده ای وجود دارد. پروتاز از یک آنزیم گوارشی است که پروتئین را تجزیه می کند و یکی از آنزیم هایی است که اچ. آی. وی. برای تکثیرش به کار می برد. پروتاز از در اچ. آی. وی. به زنجیره طویل و سالم آنزیم ها و پروتئینها در سلولها حمله کرده و آنها را به قطعات کوچکتری تقسیم می کند. این قطعات کوچک آلوده پروتئین و آنزیم به آلوده کردن سلولهای جدید ادامه می دهند. آنزیم مهارکننده پروتاز قادر است فرایند تبدیل ویروس نابالغ غیر عفونی را به ویروس بالغ عفونی آهسته کند. آنزیم مهارکننده پروتاز در سلولهایی که مدت طولانی است که آلوده شده اند اثر خود را از طریق آهسته کردن تکثیر ویروس اعمال می کند.

۵. بازدارنده های ان آر تی^۴: این بازدارنده ها نیز فرایند نسخه سازی را مختل می کنند. آنها با چسباندن خود به آنزیمی که این فرایند را کنترل می کند نسخه سازی را مختل می کنند. از این گروه می توان به کالانولید^۵(۸) اشاره کرد که یکی از جدیدترین بازدارنده های ان آر تی است [۱۷].

-
1. Nucleoside Reverse Transcriptase
 2. reverse transcriptase
 3. Protease
 4. Non-Nucleoside Reverse Transcriptase
 5. Calanolide A



(±) Calanolide A
8

۱-۱-۲ - تنظیم کننده های انتخابی گیرنده استروژن (SERMs)^۱

پوکی استخوان بیماری است که با توده استخوانی کم و زوال ساختمان استخوان همراه است که ممکن است منجر به شکنندگی استخوان و افزایش حساسیت به شکستگی های لگن و ستون فقرات شود.

پوکی استخوان می تواند مردان و زنان را در همه سنین مبتلا کند، هر چند احتمال ابتلا به این بیماری در زنان مسن تر بالاتر است.

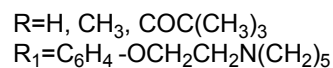
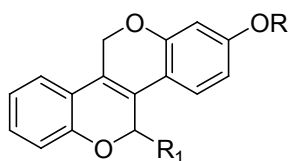
پوکی استخوان از عدم تعادل بین سلولهایی که توده استخوان را می سازند و سلولهایی که استخوان قدیمی را در بر دارند نتیجه می شود [۱۸]. پوکی استخوان با افزایش سن، مصرف کم همیشگی کلسیم، سطح پایین استروژن و یک سابقه خانوادگی از پوکی استخوان مرتبط می شود. داروهایی که برای جلوگیری و درمان پوکی استخوان پس از یائسگی بکار می روند، شامل تنظیم کننده های انتخابی گیرنده استروژن (SERMs)، به عنوان مثال رالوکسی فن^۲، کلسی تونین^۳ و استروژن هستند.

1. Selective Estrogen Receptor Modulators

2. Raloxifen

3. Calcitonin

همچنین تنظیم کننده های انتخابی گیرنده استروژن (SERMs) می توانند خطر ابتلا به سرطان سینه در برخی از زنان را تا ۵۰ درصد کاهش دهد. از جمله این موارد می توان به ترکیب (۹) بعنوان یک SERM اشاره کرد [۲۰].



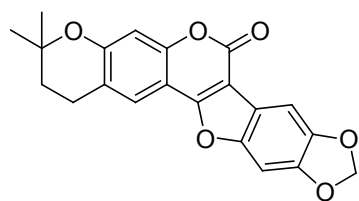
9

۳-۱-۱- عملکرد کرومن های موجود در فراورده های طبیعی

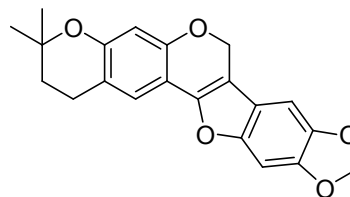
اسکلت کرومن به فراوانی در مواد طبیعی از جمله منابع گیاهی به چشم می خورد، که در این بخش به چند نمونه از آنها اشاره می کنیم.

۱. در سال ۱۹۸۹، ایر^۱ با بررسی چندین پتروکارپن و استخراج مواد تشکیل دهنده آن دریافت که بسیاری از ترکیبات جداسازی شده دارای خواص ضد قارچ و ضد تومر هستند [۲۱] که از آن جمله می توان به دو ترکیب (۱۰) و (۱۱) اشاره کرد.

1. Iyer

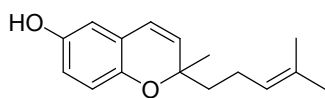


Pterocarpene
10

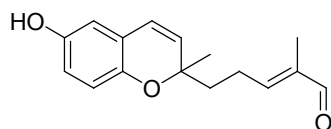


Coumeston
11

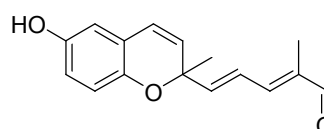
۲. کوردیا کرومن^۱ (۶) استخراج شده از گیاه آلودورا دارای خواص ضد التهابی است، همچنین دیگر مشتقات این ترکیب (۱۲ و ۱۳) فعالیت مشابهی از خود بروز دادند [۲۳، ۲۲، ۶].



Cordiachromen
6



Claeagin
12

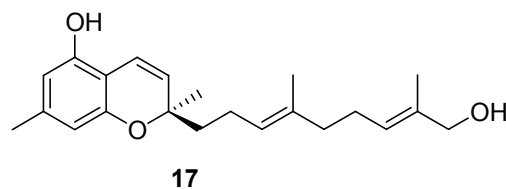
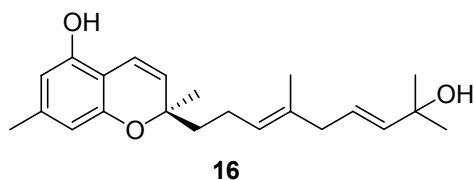
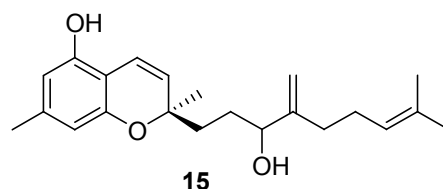
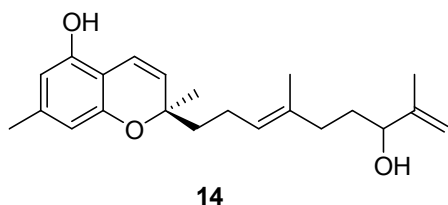


Dehydroclaeagin
13

۳. رودودندروم^۲ گیاهی است که به خانواده اریکا^۳ تعلق دارد، برگ خشک این گیاه در چین به عنوان

1. Cordiachromen
2. Rhododendrom
3. Ericaceae

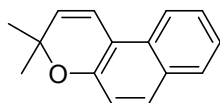
یک داروی سنتی برای درمان برونشیت های حاد و مزمن مورد استفاده قرار می گرفته است [۲۴]. این گیاه شامل ترکیبات فلونوئید و مشتقات کرومن است که از آن جمله می توانیم به ترکیبات (۱۷-۱۴) اشاره کنیم.



۲-۱- خواص فوتوکرومیسم کرومن ها

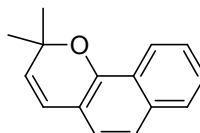
در بین ترکیبات مختلف فوتوکروم، بنزوفتوپیران ها مورد مطالعه قرار گرفتند و تاثیر نوع استخلاف ها و موقعیت آنها به منظور درک ارتباط بین ساختار و پدیده فوتوکرومیسم بررسی شده است. در سال ۲۰۰۵ برون^۱ و همکارانش گزارش کردند که ترکیب (I) در مقایسه با ترکیب (II) در فرایند حلقه زایی حرارتی دارای ثابت سرعت بیشتری بوده، ولی از شدت رنگ کمتری برخوردار می باشد [۲۵].

1. Brun



3H-Naphtho[2,1-b]pyran

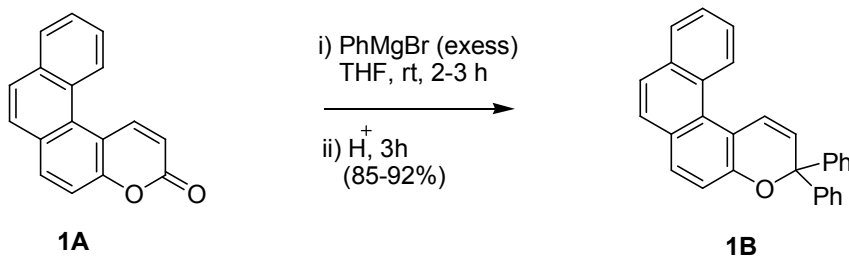
I



2H-Naphtho[2,1-b]pyran

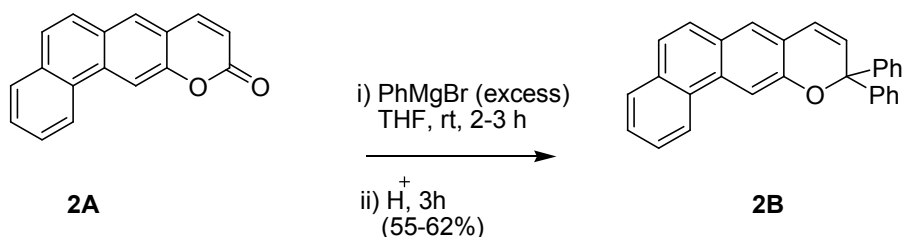
II

همچنین در سال ۲۰۰۶، مورتی^۱ و همکارانش نشان دادند که پیرون‌ها به راحتی به کرومن‌ها که دارای خواص فوتوکرومیسم می‌باشند، تبدیل می‌شوند. واکنش پیرون‌های ۱A و ۲A با مقدار اضافی از PhMgBr و به دنبال آن آزدایی، به تشکیل دی‌فنیل پیران‌ها (کرومن‌های) ۱B و ۲B با بازده ۹۲-۵۵٪ منجر می‌شود [۲۶].

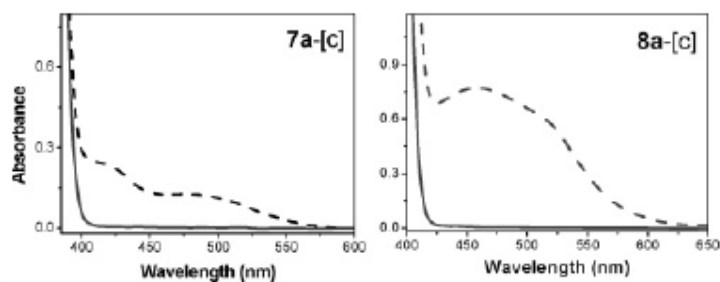


1A

1B



تابش UV به محلول حاوی کرومن های ماریچی (1B) و (2B) در بنزن بدون آب، تحت گاز نیتروژن منجر به تغییر رنگ شدیدی می شود. تغییرات جذب UV برای محلول های شامل کرومن های (1B) و (2B) قبل و بعد از تابش در 20°C در شکل زیر نشان داده شده است. این تغییر رنگ به حد واسط اورتوکوئینوئید نسبت داده شده است.



UV-vis absorption spectra for **1B** and **2B** before (s) and after (---) photoirradiation

۳-۱- نامگذاری

اصطلاح کرومن از سیستم های هتروسیکل های دو حلقه ای به نام کرومان (۱۸) گرفته شده است که شامل یک حلقه بنزن و یک حلقه شش عضوی اکسیژن دار است. چنانچه حلقه اکسیژن دار شامل یک پیوند دوگانه باشد ترکیب کرومن نامیده می شود. کرومن ها برحسب موقعیت پیوند دوگانه به