

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه الزهراء (س)

دانشکده علوم پایه

پایان نامه

جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

رشته شیمی آلی

عنوان

سنتز تک مرحله‌ای ترکیبات هتروسیکل با استفاده از واکنش‌های

چند جزیی در حضور کاتالیزور

استاد راهنما:

پروفسور مجید ممهد هروی

استاد مشاور:

پروفسور سید حسین عبدی اسکویی

دانشجو:

مینا پرنده

بهمن ۱۳۹۰

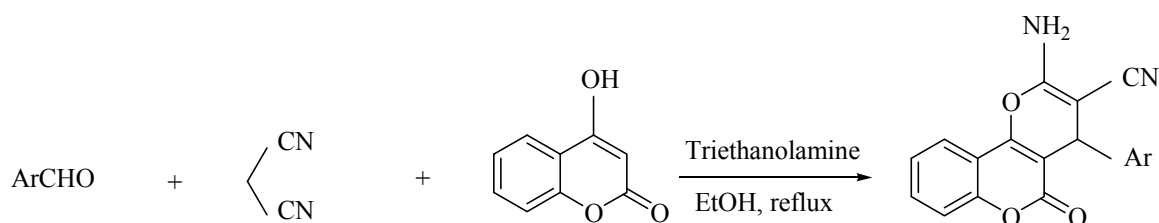
چکیده:

اغلب ترکیب‌های هتروسیکل دارای پتانسیل فعالیت بیولوژیک بالایی هستند و به همین دلیل مطالعات گسترده‌ای بر روی آن‌ها انجام شده است. در این پژوهش تهیه دو دسته از ترکیب‌های هتروسیکل حاوی هترواتم اکسیژن شامل: ۴H-بنزوپیران‌ها و ۲-آمینو-۵H،۴H-پیرانو [c-۲،۳] کرومن‌ها گزارش شده است.

کرومن‌ها:

۲-آمینو-۴H-کرومن‌ها از دسته ترکیبات مهمی هستند که در بسیاری از فرآورده‌های طبیعی وجود دارند. کرومن‌های جوش خورده در فعالیت‌های بیولوژیکی وسیعی همچون ضد تومور، ضد ویروس و غیره شرکت دارند.

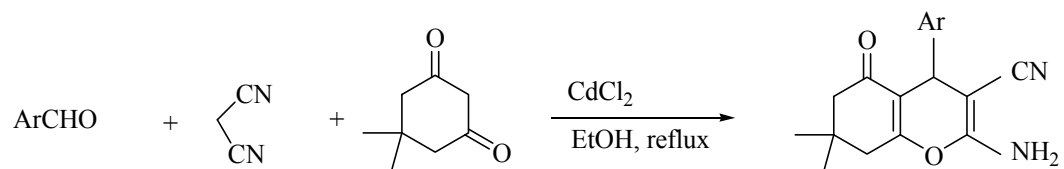
در این پروژه تعدادی از مشتق‌های ۲-آمینو-۵H،۴H-پیرانو [c-۲،۳] کرومن‌ها با استفاده از مالونونیتریل، آلدهیدهای آروماتیک و ۴-هیدروکسی کومارین و در حضور کاتالیزور تری‌اتانول‌آمین و در حلال اتانول تحت شرایط رفلکس تهیه می‌شوند.



پیران‌ها:

بنزوپیران‌ها در درمان بیماری‌هایی از جمله آلزایمر، پارکینسون، سندرم داون، ایدز و اسکیزوفرنی کاربرد دارند. برخی مشتق‌های ۲-آمینو-۴H-بنزوپیران‌ها به‌عنوان مواد فعال نوری کاربرد دارند. در سال‌های اخیر سنتز این دسته از ترکیبات توجه زیادی را به خود جلب کرده‌است. این واکنش‌ها به‌طور معمول از واکنش تک مرحله‌ای و چند جزیی تهیه می‌شوند.

در این پژوهش مشتق‌های ۲-آمینو-۴H-بنزوپیران‌ها از تراکم مالونونیتریل، آلدئیدهای آروماتیک و دیمدون در حضور کاتالیزور کادمیم کلرید و در حلال اتانول تحت شرایط رفلکس تهیه می‌شوند.



فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	بخش اول: تهیه‌ی مشتق‌های ۲-آمینو-۴H،۵H-پیرانو[C-۲،۳] کرومن در حضور کاتالیزور تری‌اتانول آمین
	فصل اول: معرفی کرومن‌ها
۳	۱-۱-۱- مقدمه
۳	۱-۱-۲- معرفی ساختار کرومن‌ها
۶	۱-۱-۳- کاربرد کرومن‌ها
۶	۱-۱-۴- روش‌های سنتز کرومن‌ها
	فصل دوم: کاتالیزور تری‌اتانول آمین
۲۱	۱-۲-۱- مقدمه
۲۳	۱-۲-۲- تری‌اتانول آمین
۲۳	۱-۲-۲-۱- نامگذاری
۲۴	۱-۲-۲-۲- سنتز تری‌اتانول آمین
۲۵	۱-۲-۲-۳- کاربردهای تری‌اتانول آمین
۲۷	۱-۲-۲-۴- تری‌اتانول آمین به عنوان یک واکنشگر
۲۸	۱-۲-۲-۵- تری‌اتانول آمین به عنوان کاتالیست
	فصل سوم: بخش تجربی
۳۱	۱-۳-۱- دستگاه‌ها و مواد شیمیایی
۳۱	۱-۳-۱- الف- دستگاه‌ها

- ۳۱ ۱-۳-۱-ب- مواد شیمیایی
- ۳۲ ۱-۳-۲- تهیه‌ی مشتق‌های ۲-آمینو-۴H،۴H-پیرانو [C-۲،۳] کرومن-۵-اون
- ۳۲ ۱-۳-۲-۱- بهینه‌سازی شرایط واکنش
- ۳۲ ۱-۳-۲-۱-الف- بررسی اثر حلال
- ۳۳ ۱-۳-۲-۱-ب- بررسی اثر کاتالیزور
- ۳۳ ۱-۳-۲-۲- روش کلی تهیه‌ی مشتق‌های ۲-آمینو-۴-آریل-۳-سیانو-۵H،۴H-پیرانو
[C-۲،۳] کرومن-۵-اون در حضور کاتالیزور تری‌اتانول‌آمین
- ۳۴ ۱-۳-۳- نتایج تهیه‌ی مشتق‌های ۲-آمینو-۴-آریل-۳-سیانو-۵H،۴H-پیرانو
[C-۲،۳] کرومن-۵-اون در حضور کاتالیزور تری‌اتانول‌آمین تحت شرایط بازروانی در
حلال اتانول

فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری

- ۳۷ ۱-۴-۱- بحث و نتیجه‌گیری
- ۳۸ ۱-۴-۲- مکانیسم پیشنهادی
- ۴۰ ۱-۴-۳- داده‌های طیفی محصول‌ها
- ۴۲ ۱-۴-۴- بررسی طیف‌های محصول‌ها
- ۴۶ فصل پنجم: پیوست

منابع و ماخذ

بخش دوم: تهیه‌ی برخی مشتق‌های ۲-آمینو-۴H-بنزوپیران در حضور کاتالیزور کادمیم کلرید

فصل اول: معرفی پیران‌ها و بنزوپیران‌ها

- ۵۵ ۲-۱-۱- مقدمه
- ۵۵ ۲-۱-۲- شیمی پیران

۵۶	۳-۱-۲- خواص و کاربردهای پیرانها
۵۷	۴-۱-۲- روشهای سنتز پیرانها فصل دوم: کاتالیزور کادمیم کلرید
۷۳	۱-۲-۲- مقدمه
۷۳	۲-۲-۲- کادمیم کلرید
۷۳	۳-۲-۲- کاربردهای کادمیم کلرید
۷۴	۴-۲-۲- کادمیم کلرید به عنوان کاتالیزور فصل سوم: بخش تجربی
۷۷	۱-۳-۲- تهیهی مشتق‌های ۲-آمینو-۷،۷-دی‌متیل-۴-آریل-۵-اکسو-۵،۶،۷،۸-تتراهیدرو- ۴H-کرومن-۳-کربونیتریل
۷۷	۱-۱-۳-۲- بهینه‌سازی شرایط واکنش
۷۷	۱-۱-۳-۲- الف- بررسی اثر حلال
۷۸	۱-۱-۳-۲- ب- بررسی اثر کاتالیزور
۷۸	۲-۲-۳-۲- روش کلی تهیهی مشتق‌های ۲-آمینو-۷،۷-دی‌متیل-۴-آریل-۵-اکسو-۵،۶،۷،۸-تتراهیدرو- ۴H-کرومن-۳-کربونیتریل
۷۹	۳-۳-۲- نتایج حاصله از تهیهی مشتق‌های ۲-آمینو-۷،۷-دی‌متیل-۴-آریل-۵-اکسو-۵،۶،۷،۸-تتراهیدرو- ۴H-کرومن-۳-کربونیتریل در حضور کاتالیزور کادمیم کلراید تحت شرایط بازروانی در حلال اتانول فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری
۸۳	۱-۴-۲- بحث و نتیجه‌گیری
۸۴	۲-۴-۲- مکانیسم پیشنهادی

۸۵

۲-۴-۳- داده‌های طیفی محصول‌ها

۸۷

۲-۴-۴- بررسی طیف‌های محصول‌ها

۹۲

فصل پنجم: پیوست

۹۸

منابع و مآخذ

بخش اول

تهیه‌ی برخی مشتق‌های ۲-آمینو-۴H،۵H-پیرانو [c-۲،۳]

کرومن در حضور کاتالیزور تری اتانول آمین

فصل اول:

مروری بر کرومناها

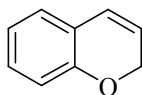
۱-۱-۱- مقدمه:

کرومن‌ها و مشتق‌های آن‌ها به علت توانایی واکنش با هسته‌دوست‌ها، روشی را برای تهیه‌ی انواع محصول‌ها متنوع و سیستم‌های هتروسیکلی جدید فراهم کرده‌اند. ۲-آمینوکرومن‌ها دسته‌ی مهمی از ترکیب‌های طبیعی به‌شمار می‌روند که گستره‌ی وسیعی از فعالیت کرومن را در مواد آرایشی، رنگدانه‌ها و پروتئین‌های مورد استفاده در صنعت کشاورزی شامل می‌شوند [۱-۲].

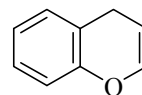
۱-۱-۲- معرفی ساختار کرومن‌ها:

کرومن‌ها ترکیباتی هتروسیکل با اسکلت پیرانی هستند که از جوش خوردن یک حلقه بنزن و یک حلقه پیران تشکیل شده‌اند. کرومن‌ها به دودسته کلی تقسیم می‌شوند که عبارتند از:

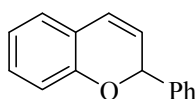
۱-۲H- بنزو پیران (۲H- کرومن‌ها) (۱) و ۴H- ۱- بنزو پیران (۴H- کرومن‌ها) (۲)، مشتق‌های فنیلی ۱-۲H- بنزو پیران، با نام‌های فلاون (۳) و ایزو فلاون (۴) از ترکیب‌های فعال بیولوژیکی محسوب می‌شوند [۳] (شکل ۱-۲).



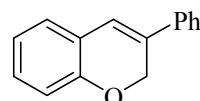
(1)-2H-1-Benzopyran



(2)-4H-1-Benzopyran



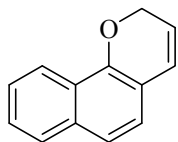
(3) 2-phenyl-2H-1-benzopyran
(Flavene)



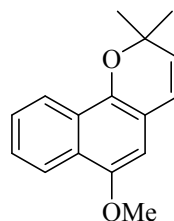
(4) 3-phenyl-2H-1-benzopyran
(Isoflavene)

شکل (۱-۱): ساختار برخی از کرومن‌ها

از آنالوگ‌های بنزنی بزرگتر ۲H-کرومن‌ها، می‌توان به بنزو[h] کرومن (۵) اشاره کرد. اودیونول (۶)، ترکیب طبیعی که به‌وفور در گیاهان یافت می‌شود نیز از مشتق‌های کرومن‌ها محسوب می‌شود (شکل ۱-۳).



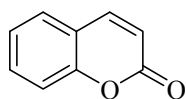
(5)-2H-Naphto[1,2-b]pyran
Benzo[h]chromene



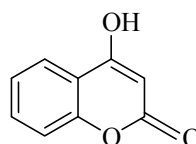
(6)Evodionol

شکل (۱-۲): ساختار برخی از ۲H-کرومن‌ها

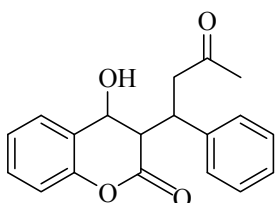
دسته مهم دیگری از خانواده ۲H-کرومن‌ها، کومارین‌ها (۲H-کرومن ۲-اون‌ها) (۷) هستند که دارای خواص بیولوژیکی و دارویی متنوعی می‌باشند [۴]، تعدادی از آن‌ها عبارتند از: ضد سرطان، ضد انعقاد خون، ضد انقباض شدید عضلانی و ضد پوکی استخوان، اخیراً نیز گزارش‌هایی از فعالیت ضد HIV برای دسته‌ای از مشتق‌های کومارین در مجلات به چاپ رسیده‌است [۵]، در ادامه به برخی از این مشتق‌ها اشاره می‌کنیم (شکل ۱-۴).



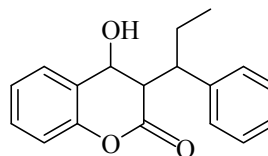
(7)-Coumarin



(8)-4-Hydroxycoumarin



(9)-Warfarin

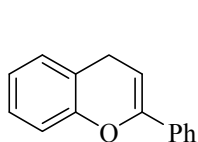


(10)- Phenprocoumon

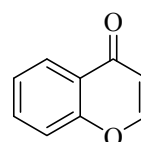
شکل (۱-۳): ساختار برخی از مشتق‌های کرومن با خواص دارویی

وارفارین و فنپروکومون از مشتق‌های سنتزی با ساختار کومارین می‌باشند که به عنوان عوامل ضد انعقاد خون در درمان بیماری ترمبوزیس استفاده می‌شوند. وارفارین از افزایش سنتزی ۴-هیدروکسی کومارین با بنزیلیدن استون سنتز می‌شود، ۴-هیدروکسی کومارین هم به‌عنوان ماده اولیه برای سنتز داروهای ضد انعقاد خون کاربرد دارد [۶].

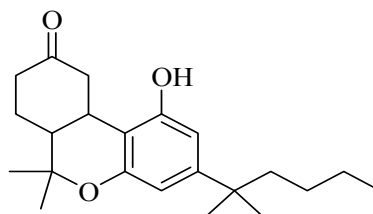
از مشتق‌های مهم ۴H- کرومن‌ها می‌توان به ۲- فنیل کرومن (فلاون) (۱۱) و ۴H- کرومن ۴-اون (کرومون) (۱۲) اشاره کرد [۷]، تعدادی از مشتق‌های کرومن به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های عصبی کاربرد دارند. به‌عنوان مثال داروی نابیلون (۱۳) با اثرات جانبی کمتر در این دسته جای دارد [۸]. فلاون‌ها و کرومن‌ها از ترکیب‌های فعال بیولوژیکی هستند و در گیاهان به‌وفور یافت می‌شوند (شکل ۱-۴).



(11)-Flavon



(12)-Chromone



(14)-Nabilon

شکل (۱-۴): ساختار برخی از مشتق‌های ۴H- کرومن‌ها

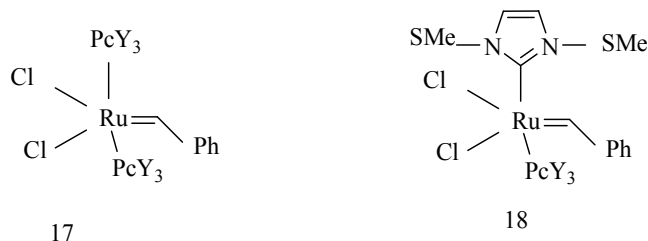
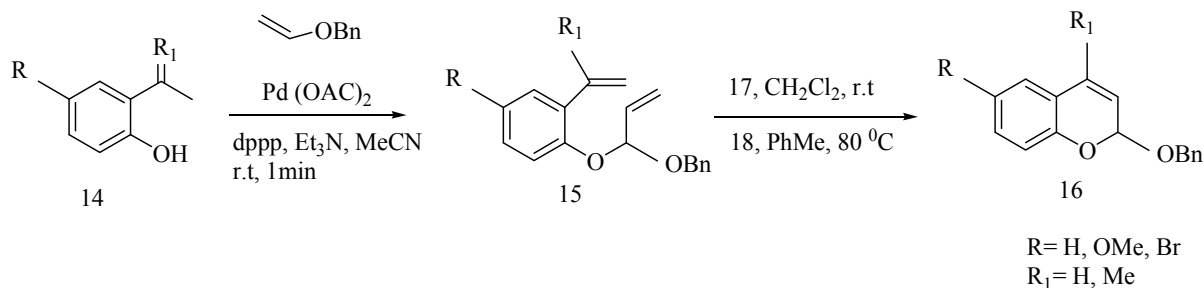
۱-۱-۳- کاربرد کرومن‌ها :

کرومن‌ها در ترکیبات طبیعی بسیاری دیده شده‌اند، این ترکیبات از نظر بیولوژیکی فعال‌اند و کاربردهای زیادی در مواد دارویی دارند از قبیل: ضد انعقاد خون، ضد سرطان، ادرارآور، تقویت کننده‌ی ادراک در بیماران عصبی مانند آلزایمر، زوال عقل ناشی از ایدز، همچنین برای تصلب شراین، پارکینسون، هانتینگتون، سندرم داون و روان گسیختگی به کار می‌روند. ترکیبات کرومن برای کنترل جمعیت گونه‌های گیاهی نیز بکار می‌روند و به عنوان ماده‌ی موثر مواد خشکاننده‌ی گیاهان، ساقه کش‌ها، علف هرزکش‌ها و موادی که برای ریختن غیرطبیعی برگ درختان استفاده می‌شوند، کاربرد دارند [۹-۱۰].

۱-۱-۴- روش‌های سنتز کرومن‌ها:

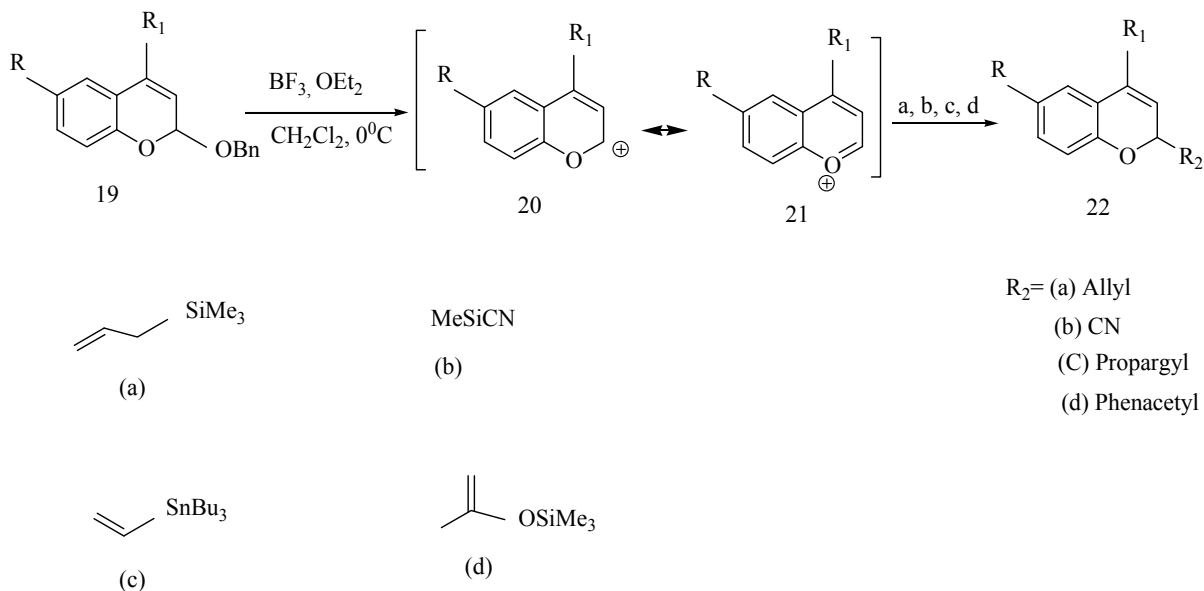
۱- سنتز کرومن‌ها از یون بنزوپیریلیوم:

در این روش اسکلت کرومن ابتدا با مشتق‌های فنل‌های موجود (۱۴) پایه‌گذاری شده و سپس با بنزیلوکسی-۱-۲-پروپادیان (۱۵) در حضور کاتالیست Pd^{+2} ، تری‌اتیل آمین و ۱ و ۳- بیس (دی‌فنیل فسفینو) پروپان (dppp) در دمای اتاق واکنش می‌دهد. استال‌های آللیک (۱۶) در حدود چند دقیقه به دست می‌آیند که به وسیله کاتالیزورهای گرابس^۱ (۱۷) و (۱۸) حلقوی می‌شوند (شکل ۱-۵).



شکل (۵-۱): حلقوی شدن استال‌های آللیک به کمک کاتالیزگرهای گرابس

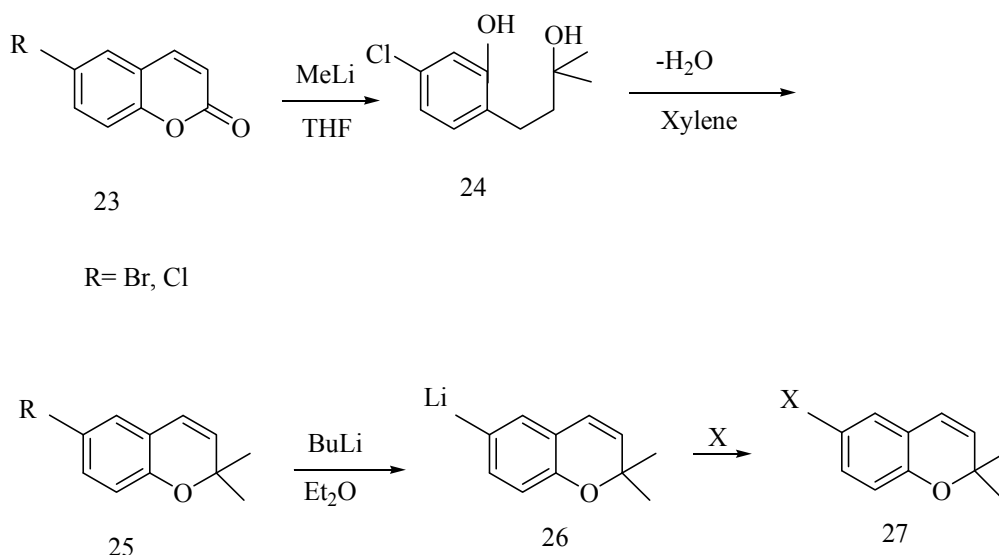
استال‌های (۱۹) با اسید لویس ملایم، یون‌های ۱- بنزو پیریلیوم رنگی (۲۰) را می‌دهند و از به دام انداختن این حدواسط‌ها با هسته‌دوست‌های متفاوت، سایر مشتق‌های کرومن‌ها به دست می‌آیند (شکل ۶-۱) [۱۱].



شکل (۶-۱): سنتز کرومن‌ها از یون بنزو پیریلیوم

۲- سنتز کرومن‌ها با استفاده از مشتق‌های کومارین:

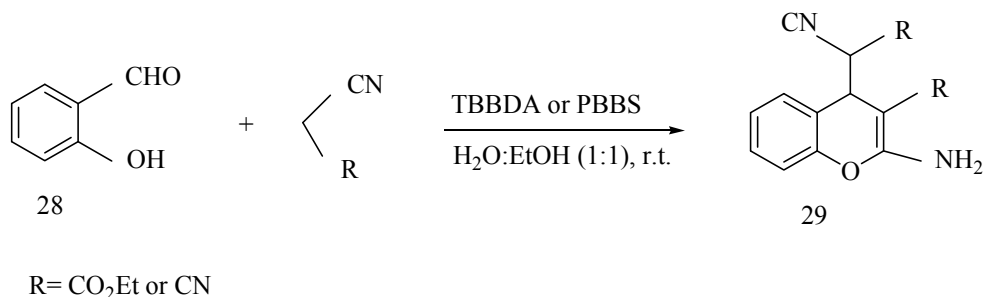
آلبرا^۱ و همکارانش در سال ۱۹۹۴، ۶-هالوکرومن‌ها برای سنتز کرومن‌ها به‌کاربردند. ۶-برومو-۶-کلروکومارین (۲۳) در اثر واکنش با متیل‌لیتیم به دی‌ال (۲۴) تبدیل می‌شود. دی‌ال (۲۴) تحت شرایط بازروانی در حلال زایلن، کرومن (۲۵) را ایجاد می‌کند. در اثر واکنش کرومن (۲۵) با نمک بوتیل‌لیتیم در دمای اتاق، جانشینی فلز-هالوژن انجام شده و نمک بنزوپیرانیل‌لیتیم (۲۶) به‌دست می‌آید. این نمک نسبتاً پایدار است و امکان واکنش‌های رقابتی مانند باز شدن حلقه و آلکیل دارشدن یا دایمر شدن وجود ندارد. نمک بنزو پیرانیل لیتم با انواع معرف‌ها واکنش داده و مشتق‌های جدیدی از کرومن (۲۷) به‌دست می‌آید که در موقعیت ۶ دارای استخلاف‌های متفاوت است (شکل ۱-۷) [۱۲].



شکل (۱-۷): سنتز کرومن‌ها با استفاده از کومارین

۳- سنتز کرومن‌ها با استفاده از سالیسیل‌آلدهید و مالونونیتریل یا سیانواستات:

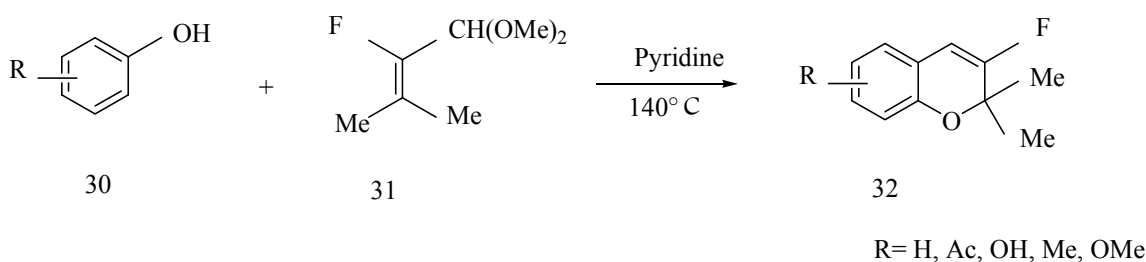
در سال ۲۰۱۱، قربانی و همکارانش با استفاده از سالیسیل‌آلدهید (۲۸) و مالونونیتریل یا سیانواستات سنتز مشتق‌هایی از ۲-آمینو-۴H-کرومن‌ها (۲۹) را گزارش نمودند. این واکنش در حضور کاتالیزور ^۱TBBDA و ^۲PBBS و در حلال الکل و آب به نسبت ۱:۱ با بهره‌ی بالایی انجام شد (شکل ۸-۱) [۱۳].



شکل (۸-۱): سنتز کرومن‌ها با استفاده از سالیسیل‌آلدهید و مالونونیتریل یا سیانواستات

۴- سنتز کرومن‌ها به وسیله‌ی واکنش فنل‌ها با آلدهیدهای α و β غیراشباع:

کمپ^۲ و همکارانش در سال ۱۹۸۰ مشتق ۳-فلوئورو-۲،۲-دی‌متیل-۲H-کرومن (۳۲) را سنتز کردند. ترکیب (۳۲) از واکنش فنل‌های (۳۰) با ۲-فلوئورو-۱-۱-دی‌متوکسی-۳-متیل بوت-۲-ان (۳۱) در پیریدین خشک و در دمای ۱۴۰ درجه‌ی سانتی‌گراد به دست آمد (شکل ۹-۱) [۱۴].

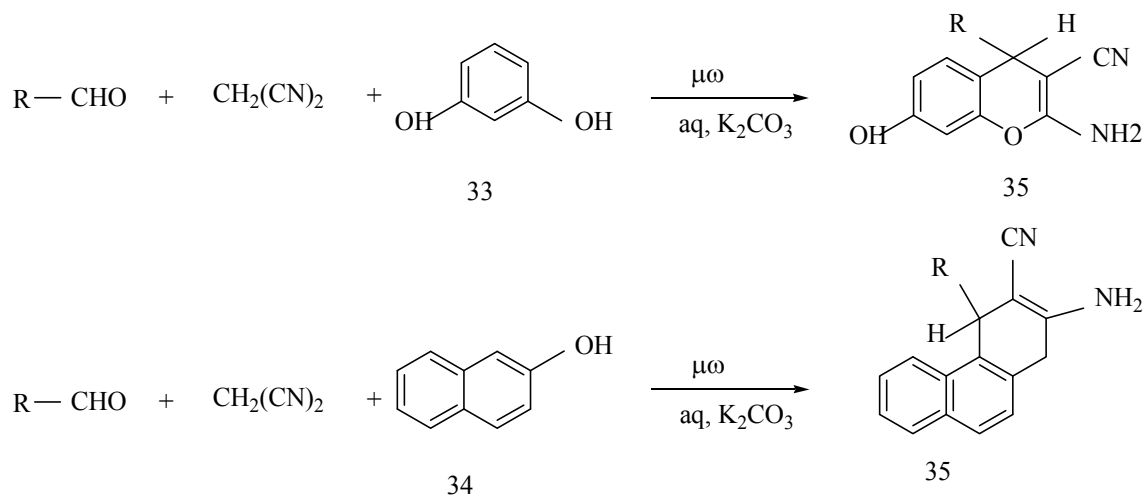


شکل (۹-۱): سنتز کرومن‌ها به وسیله‌ی واکنش فنل‌ها با آلدهیدهای α و β غیراشباع

1. N, N, N', N'-Tetrabromo benzene-1,3- disulfonamide
 2. Poly(N,N'-dibromo-N-ethyl-benzene-1,3- disulfonamide
 1. Camp

۵- سنتز کرومن‌ها با استفاده از رزورسینول یا β -نفتول، آلدهید و مالونونیتریل:

در سال ۲۰۰۵ کیدوای^۱ و همکارانش سنتز مشتق‌هایی از ۲- آمینو- ۴H- کرومن‌ها را گزارش نمودند، که خاصیت ضدباکتریایی^۲ داشتند. این کرومن‌ها از طریق واکنش رزورسینول (۳۳) یا β -نفتول (۳۴)، آلدهید، مالونونیتریل، کاتالیزور K_2CO_3 و حلال آب سنتز می‌گردند (شکل ۱-۱۰)[۱۵].

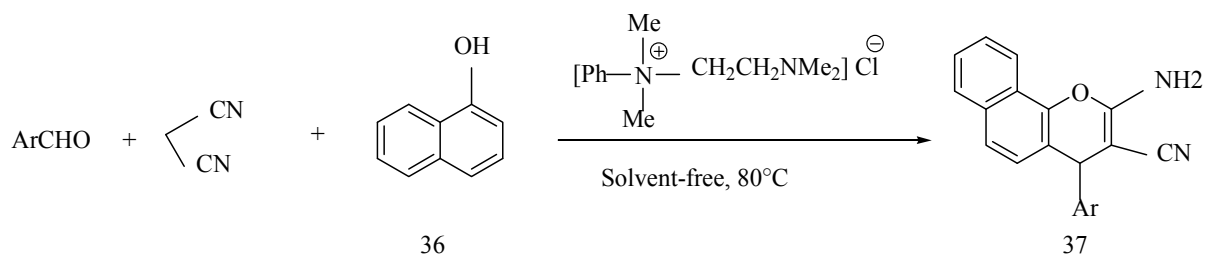


شکل (۱-۱۰): سنتز کرومن‌ها با استفاده از رزورسینول یا β -نفتول، آلدهید و مالونونیتریل

۶- سنتز کرومن‌ها با استفاده از α -نفتول، مالونونیتریل، آلدهید:

در سال ۲۰۰۸ چن^۳ و همکارانش سنتز کرومن‌ها را با استفاده از α -نفتول (۳۶)، مالونونیتریل و آلدهید تحت شرایط بدون حلال گزارش نمودند. این واکنش در دمای ۸۰ درجه‌ی سانتی‌گراد و با استفاده از کاتالیزور N,N- دی متیل آمینواتیل‌بنزیل‌دی‌متیل‌امونیوم کلراید^۴ انجام شد (شکل ۱-۱۱)[۱۶].

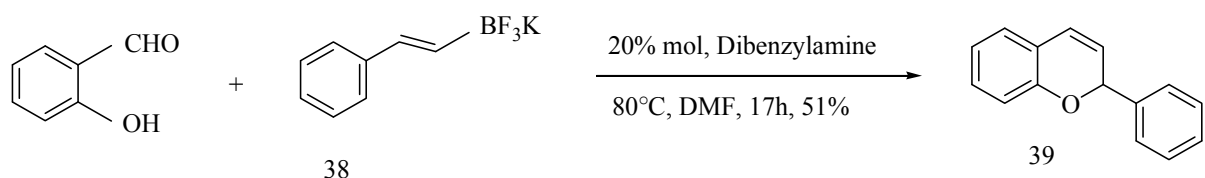
2. Kidwai
3. Antibacterial
1. Chen
2. N,N-dimethylaminoethylbenzyltrimethylammonium chloride



شکل (۱۱-۱): سنتز کرومن‌ها با استفاده از α -نفتول، مالونونیتрил، آلدهید

۷- سنتز کرومن‌ها با استفاده از پتاسیم‌وینیل‌تری‌فلوئوروبورات‌ها:

در سال ۲۰۰۸ لی^۱ و همکارانش سنتز مشتق‌هایی از ۲H-کرومن‌ها را با استفاده از پتاسیم‌وینیل‌تری‌فلوئوروبورات‌ها گزارش نمودند. در این واکنش (۳۸) در دمای ۸۰ درجه‌ی سانتی‌گراد با سالیسیل‌آلدهید در حضور آمین‌های نوع دوم واکنش می‌دهد و مشتق‌هایی از ۲H-کرومن‌ها که در موقعیت ۲ استخلاف‌دار (۳۹) می‌باشند را سنتز می‌کند شکل (۱۲-۱) [۱۷].



شکل (۱۲-۱): سنتز کرومن‌ها با استفاده از پتاسیم‌وینیل‌تری‌فلوئوروبورات‌ها

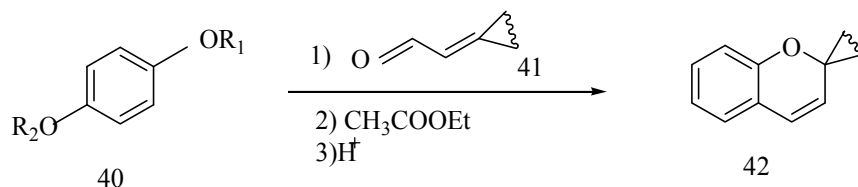
۸- سنتز کرومن‌ها با استفاده از نمک‌های آریل‌لیتیم:

کروز^۲ و همکارانش در سال ۱۹۹۴ از واکنش افزایش ۲و۱، نمک‌های آریل‌لیتیم به آلدهیدهای α وی غیراشباع برای تهیه مشتق‌های جدیدی از کرومن‌ها استفاده کردند. در این واکنش ابتدا نمک دی‌آریل‌لیتیم

1. Liu
2. Cruz

(۴۰) در جو نیتروژن به گروه آلدئیدی (۴۱) اضافه می‌شود، پس از هیدرولیز گروه محافظ و حلقوی شدن،

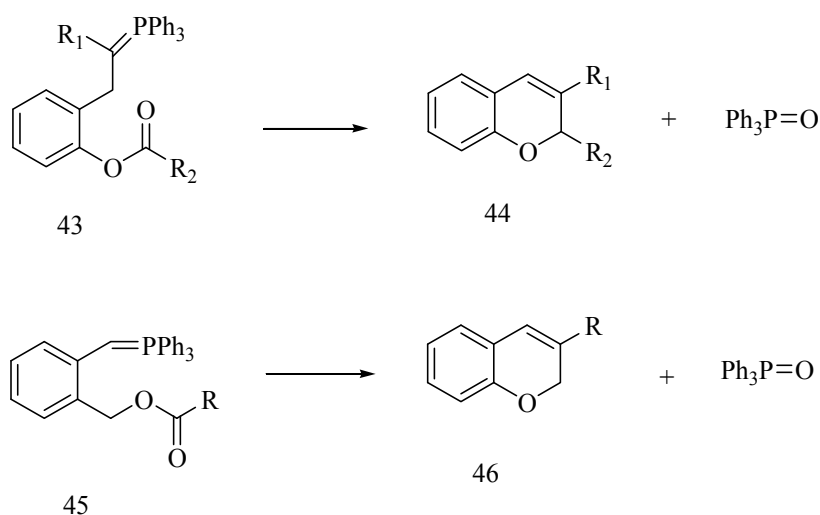
محصول کرومن (۴۲) را تولید می‌کند (شکل ۱-۱۴) [۱۸].



شکل (۱-۱۴): سنتز کرومن‌ها با استفاده از نمک‌های آریل لیتیم

۹- سنتز کرومن‌ها با استفاده از واکنش ویتینگ:

موارد بسیاری از سنتز ترکیب‌های هتروسیکل به کمک واکنش ویتینگ به صورت درون مولکولی و بین مولکولی در منابع شیمی آلی گزارش شده است. در این میان گروه کربونیل استر معمولا به صورت بین مولکولی واکنش ویتینگ را انجام نمی‌دهد. واکنش ویتینگ درون مولکولی با گروه کربونیل استر بازده خوبی دارد. کرومن (۵۳) با استفاده از واکنش ویتینگ درون مولکولی، از فسفران مربوطه سنتز شده است (شکل ۱-۱۵) [۱۹].



شکل (۱-۱۵): سنتز کرومن‌ها با استفاده از واکنش ویتینگ