

دانشگاه یزد
دانشکده علوم
گروه شیمی

پایان نامه
برای دریافت درجه کارشناسی ارشد
شیمی آلی

سنتز مشتقات کرومن در حضور کاتالیزوری مناسب

استاد راهنما :
سرکار خانم دکتر بی بی فاطمه میر جلیلی

استاد مشاور :
جناب آقای دکتر عباسعلی جعفری

پژوهشگر و نگارش : زهرا ملکوتی خواه

اردیبهشت 92

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات، ابتکارات و نوآوری‌های ناشی از تحقیق موضوع این پایان نامه / رساله متعلق به دانشگاه یزد است و هر گونه استفاده از نتایج علمی و عملی از این پایان نامه / رساله برای تولید دانش فنی، ثبت اختراع، ثبت اثر بدیع هنری، هم‌چنین چاپ و تکثیر نسخه‌برداری، ترجمه و اقتباس و ارائه مقاله در سمینارها و مجلات علمی از این پایان نامه / رساله منوط به موافقت کتبی دانشگاه یزد است.

به نام پروردگار علم و خرد

سپاس خدایی را که هرگاه از او چیزی خواسته‌ایم عطا می‌کند و آنگاه که امیدی به او داشته‌ایم به امیدمان می‌رساند. خدای مهربانی که با کرم و احسان خویش هر کس به او روی بیاورد او را محروم نمی‌سازد. پروردگاری که خود را به ما شناسانید و از نعمت بی‌نهایت شکرش بهره‌ای به ما الهام نمود و گشود بر ما برخی از درهای علم را و از لطفش مرا راهنمایی کرد.

بسی شایسته است از استاد فرهیخته و فرزانه‌ام سرکار خانم دکتر بی بی فاطمه میرجلیلی که با کرامتی چون خورشید، سرزمین دل را روشنی بخشیدند و گلشن علم و دانش را با راهنمایی‌های سازنده و ارزنده بارور ساختند تقدیر و تشکر نمایم، چرا که بدون راهنمایی‌هایشان به نتیجه رسانیدن این پایان نامه حاصل نمی‌شد. از استاد مشاوره ارجمندم جناب آقای دکتر جعفری به خاطر مطالعه‌ی این پایان نامه و ارائه راهنمایی‌های ارزنده سپاسگزارم.

تقدیم به پدر و مادر عزیزتر از جانم

به پاس تعبیر عظیم و انسانی‌شان از کلمه ایثار و از خودگذشتگی‌شان

به پاس عاطفه سرشار و گرمای امید بخش وجودشان که در این سردترین
روزگار بهترین پشتیبان است

به پاس قلب‌های بزرگشان که فریادرس است و سرگردانی و ترس در
پناهِشان به شجاعت می‌گراید

چکیده

بنزو کرومن‌ها (نفتوپیران‌ها) دسته مهمی از ترکیبات هتروسیکل اکسیژن‌دار هستند که به دلیل واکنش‌پذیری و فعالیت‌های بیولوژیکی‌شان اهمیت سنتزی پیدا کرده‌اند. روش‌های زیادی برای سنتز این ترکیبات در منابع شیمی ارائه شده است که سنتز آن‌ها از مسیر واکنش سه جزئی بین آلدهیدها، مالونونیتریل و نفتول در شرایط مختلف و با استفاده از کاتالیست‌های متنوع گزارش شده است.

در این کار تحقیقاتی سنتز مشتقای 2-آمینو کرومن از مسیر این واکنش سه جزئی با استفاده از سدیم استات به‌عنوان یک کاتالیست موثر و ارزان بررسی شده و در شرایط بدون حلال به بازده خوبی از محصولات منجر شده است. از جمله مزایای این روش، جداسازی بسیار آسان محصولات و خلوص بالا است.

واژگان کلیدی

واکنش سه جزئی، نفتوپیران، بنزو کرومن، 2-آمینو کرومن، آلدهید، مالونونیتریل، سدیم استات، 1-نفتول و 2-نفتول

عنوان	صفحه
فصل اول	1
1-1-1-مقدمه	2
1-1-2- کاربرد 2 آمینو کرومن ها	3
1-1-3- اهمیت و مکتبسم عمل کرومن ها در صنایع دارویی	3
1-1-4- واکنش های چند جزئی و مزیت های آن	4
1-1-5- مروری بر روش های سنتز 2 آمینو کرومن ها	5
1-2- استات های فلزی	18
1-2-1- سدیم استات	18
1-2-2- کاربردهای سدیم استات	19
فصل دوم	21
2- بخش تجربی	22
1-2- واکنشگرها و مواد مورد استفاده	22
2-2- دستگاه های مورد استفاده	22
3-2- سنتز 2 آمینو کرومن ها	22
4-2- داده های طیفی و خصوصیات فیزیکی	26
فصل سوم	33
1-3- مقدمه	34
1-1-3- بررسی واکنش بنزالدهید با ترکیب های 1- یا 2- نفتول در حضور نمک های استاتی مختلف	34
1-3-2- بهینه سازی منسب دما برای واکنش بنزالدهید با 2 نفتول و مالونونیتریل در حضور کاتالیست سدیم استات	35

- 3-1-3- بهینه سازی مقدار کاتالیست برای واکنش بنزآلدهید، مالونونیتریل با 2-فتول در حضور سدیم استات 36
- 3-1-4- بررسی حلال های مختلف برای واکنش بنزآلدهید، 2-فتول و مالونونیتریل در حضور سدیم استات 36
- 3-1-5- بررسی انجام واکنش بنزآلدهید، 2-فتول و مالونونیتریل در حضور کاتالیزگر سدیم استات در شرایط متفاوت 37
- 3-1-6- مقایسه کلی کاتالست های استفاده شده و گزارش شده در سنتز کرومن ها 38
- 3-1-7- سنتز 2-آمینو کرومن ها در حضور سدیم استات در شرایط بدون حلال و دمای 90°C 39
- 3-1-8- مکلایسم پیشنهاد شده برای واکنش مشتقات آلدهید، مالونونیتریل و 1-فتول 44
- 3-2- تفسیر طیف FT-IR و $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 2-آمینو 4-فنیل H4 بنزو [f] کرومن 3-کربونیتریل 45
- 3-3- نتیجه گیری 45
- منابع و مآخذ: 65**

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول 1-1 مقایسه قدرت کاتالیستی Mg/La با دیگر کاتالیست‌های فلزی در سنتز 2-آمینوکرومن‌ها	11
جدول 2-1 مشخصات کاتالیست NaOAc	19
جدول 1-3 بررسی واکنش بنزآلدهید، 2-نفتول و مالونونیتریل در حضور استات‌های مختلف	34
جدول 2-3 بررسی واکنش بنزآلدهید با 2-نفتول در حضور NaOAc در دماهای مختلف	35
جدول 3-3 بررسی واکنش بنزآلدهید، 2-نفتول و مالونونیتریل در حضور مقادیر متفاوت از NaOAc	36
جدول 4-3 بررسی حلال‌های مختلف برای واکنش بنزآلدهید، 2-نفتول و مالونونیتریل در حضور سدیم استات ...	37
جدول 5-3 بررسی انجام واکنش بنزآلدهید، 2-نفتول و مالونونیتریل در حضور NaOAc در شرایط متفاوت	37
جدول 6-3 مقایسه کلی کاتالیست‌های استفاده شده در سنتز کرومن‌ها	38
جدول 7-3 سنتز 2-آمینوکرومن‌ها در حضور سدیم استات	39

فهرست طیف‌ها

صفحه	عنوان
48	طیف FT-IR: 1-3 ترکیب 2 آمینو 4-فنیل-4-بنزو [F] کرومن 3-کربونیتریل.....
48	طیف ¹ H NMR: 2-3 ترکیب 2 آمینو 4-فنیل-4-بنزو [F] کرومن 3-کربونیتریل.....
49	طیف FT-IR: 3-3 ترکیب 2 آمینو 4-(3-نیتروفنیل)-4-بنزو [F] کرومن 3-کربونیتریل.....
49	طیف ¹ H NMR: 4-3 ترکیب 2 آمینو 4-(3-نیتروفنیل)-4-بنزو [F] کرومن 3-کربونیتریل.....
50	طیف FT-IR: 5-3 ترکیب 2 آمینو 4-(3,4-دی متوکسی فنیل)-4-بنزو [F] کرومن 3-کربونیتریل.....
50	طیف ¹ H NMR: 6-3 ترکیب 2 آمینو 4-(3,4-دی متوکسی فنیل)-4-بنزو [F] کرومن 3-کربونیتریل.....
51	طیف FT-IR: 7-3 ترکیب 2 آمینو 4-(4-ایزوپروپیل فنیل)-4-بنزو [F] کرومن 3-کربونیتریل.....
51	طیف ¹ H NMR: 8-3 ترکیب 2 آمینو 4-(4-ایزوپروپیل فنیل)-4-بنزو [F] کرومن 3-کربونیتریل.....
53	طیف FT-IR: 9-3 ترکیب 2 آمینو 4-(2,4-دی کلروفنیل)-4-بنزو [F] کرومن 3-کربونیتریل.....
53	طیف ¹ H NMR: 10-3 ترکیب 2 آمینو 4-(2,4-دی کلروفنیل)-4-بنزو [F] کرومن 3-کربونیتریل.....
54	طیف FT-IR: 11-3 ترکیب 2 آمینو 4-(4-فنیل فنیل)-4-بنزو [F] کرومن 3-کربونیتریل.....
54	طیف ¹ H NMR: 12-3 ترکیب 2 آمینو 4-(4-فنیل فنیل)-4-بنزو [F] کرومن 3-کربونیتریل.....
55	طیف FT-IR: 13-3 ترکیب 2 آمینو 4-(2-کلروفنیل)-4-بنزو [F] کرومن 3-کربونیتریل.....
55	طیف ¹ H NMR: 14-3 ترکیب 2 آمینو 4-(2-کلروفنیل)-4-بنزو [F] کرومن 3-کربونیتریل.....
56	طیف FT-IR: 15-3 ترکیب 2 آمینو 4-(4-هیدروکسی 3-متوکسی فنیل)-4-بنزو [F] کرومن 3-کربونیتریل.....
56	طیف ¹ H NMR: 16-3 ترکیب 2 آمینو 4-(4-هیدروکسی 3-متوکسی فنیل)-4-بنزو [F] کرومن 3-کربونیتریل.....
57	طیف FT-IR: 17-3 ترکیب 2 آمینو 4-(4-ایزوپروپیل فنیل)-4-بنزو [H] کرومن 3-کربونیتریل.....
57	طیف ¹ H NMR: 18-3 ترکیب 2 آمینو 4-(4-ایزوپروپیل فنیل)-4-بنزو [H] کرومن 3-کربونیتریل.....
59	طیف FT-IR: 19-3 ترکیب 2 آمینو 4-(4-متیل بنزوات)-4-بنزو [F] کرومن 3-کربونیتریل.....

- طیف **20-3**: $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 2 آمینو 4- (4-متیل بنزوات) H_4 -بنزو [F] کرومن 3-کربونیتریل 59
- طیف **21-3**: FT-IR ترکیب 2 آمینو 4- (4-نیتروفنیل) H_4 -بنزو [F] کرومن 3-کربونیتریل 60
- طیف **22-3**: FT-IR ترکیب 2 آمینو 4- (2-هیدروکسی فنیل) H_4 -بنزو [F] کرومن 3-کربونیتریل 60
- طیف **23-3**: FT-IR ترکیب 2 آمینو H_4 -بنزو [F] کرومن 3-کربونیتریل 61
- طیف **24-3**: FT-IR ترکیب 4,4' (1,4-فنیلین) بیس (2 آمینو H_4 -بنزو [F] کرومن 3-کربونیتریل) 61
- طیف **25-3**: FT-IR ترکیب 2 آمینو 4- (3-نیترو فنیل) H_4 -بنزو [H] کرومن 3-کربونیتریل 62
- طیف **26-3**: FT-IR ترکیب 2 آمینو 4- (2,4-دی کلروفنیل) H_4 -بنزو [H] کرومن 3-کربونیتریل 62
- طیف **27-3**: FT-IR ترکیب 2 آمینو 4- (2-کلروفنیل) H_4 -بنزو [H] کرومن 3-کربونیتریل 63
- طیف **28-3**: FT-IR ترکیب 2 آمینو 4- (4-هیدروکسی 3-متوکسی فنیل) H_4 -بنزو [H] کرومن 3-کربونیتریل 63
- طیف **29-3**: FT-IR ترکیب 2 آمینو 4- (4-متیل بنزوات) H_4 -بنزو [H] کرومن 3-کربونیتریل 64
- طیف **30-3**: FT-IR ترکیب 2- (4- (دی متیل آمینو) بنزیلیدین) مالونونیتریل 64

فصل اول

مقدمه

کرومن‌ها (نفتوپیران‌ها) دسته مهمی از ترکیبات اکسیژن‌دار [1-3] هستند که به دلیل فعالیت‌های بیولوژیکی‌شان اهمیت سنتزی پیدا کرده‌اند. اولین بار هوبن¹ در سال 1904 از واکنش کومارین‌ها با آلکیل منیزیم هالیدها اولین سری مشتقات کرومن را سنتز کرد [4]. در مراجع شیمی نفتوپیران را با نام سیستماتیک کرومن می‌شناسند، اما هنوز هم در برخی مقالات شیمی از نام نفتوپیران استفاده می‌شود. بسیاری از فرآورده‌های طبیعی تشکیل شده از ساختار کرومن به‌عنوان مثال اوودیونال² (1) و لاپاچنول³ (2) دارای خاصیت هورمونی ضد رشد می‌باشند [5]. دگیولین⁴ (3) به‌عنوان یک حشره کش به کار رفته [6] و ترکیب (4) دارای خواص ضدباروری می‌باشد [7]. کرومن (5) که در گیاه مکزیکی هیپرکیوم – الیگینوسام⁵ (HBK) وجود دارد دارای خواص آنتی بیوتیکی است [8].

کوردیا کرومن⁶ (6) استخراج شده از گیاه آلی‌دورا⁷ نیز دارای خواص ضدالتهابی [9] است. از بین خواص بیولوژیکی کرومن‌ها و مشتقات آن‌ها می‌توان خواص ضد میکروبی [10-13]، بازدارندگی ویروس آنفولانزا، ضد تومور و تاثیر بر دستگاه عصبی را نام برد [14]. هم‌چنین از مشتقات کرومن در درمان آلزایمر، فشار خون و تشنج استفاده شده است. اخیراً ثابت شده است که دایوری کرومنیک اسید⁸ (7) دارای فعالیت ضد HIV [15] با EC₅₀ برابر با 0/00567 می‌باشند [16].

¹Houben

²Evo Dionol

³Lapachenol

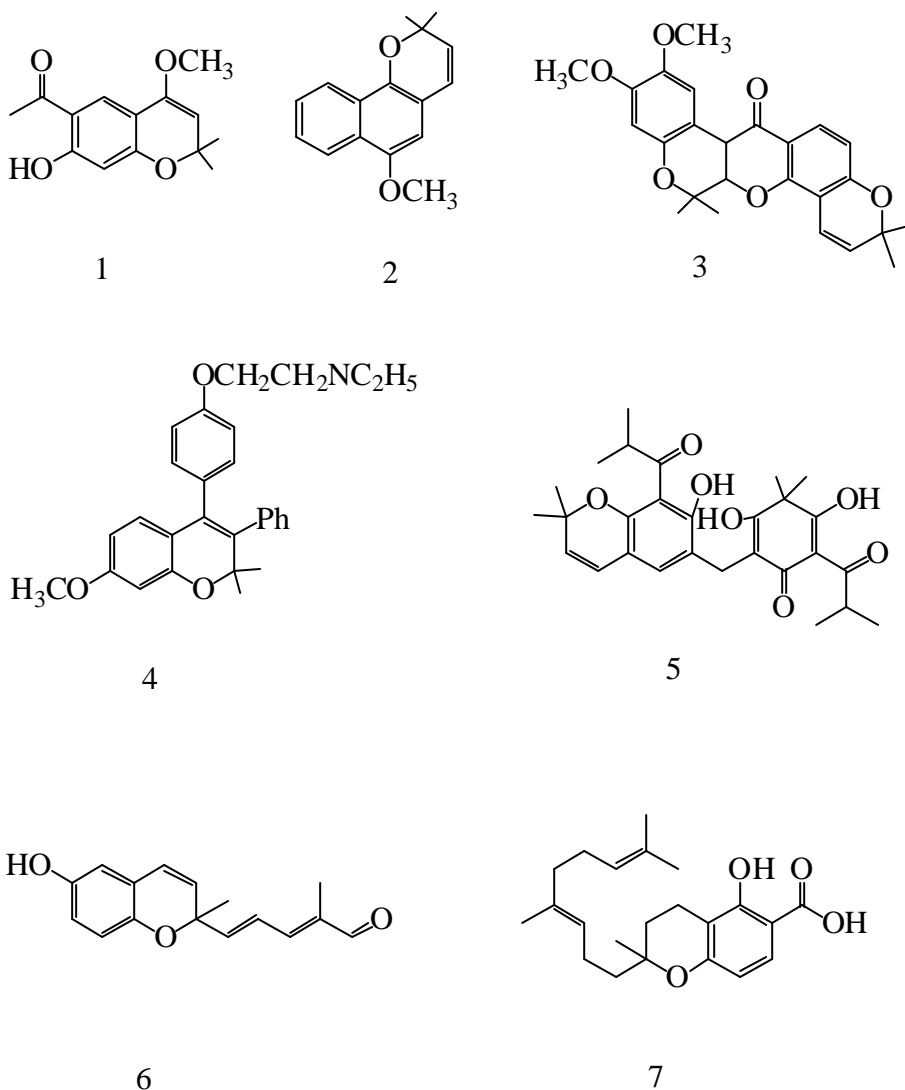
⁴Degulin

⁵Hypercum Uliginosum

⁶Cordia Chromen

⁷Alidora

⁸Dauichromennic Acid



2-1-1-2- کاربرد 2-آمینوکرومن‌ها

2-آمینوکرومن‌ها در پزشکی برای درمان تشنج، آلزایمر، فشار خون و نیز به‌عنوان ضدسرطان به کار می‌روند [17]. این ترکیب دارای خواص دارویی [18] دیگری هم است که در مراجع گزارش شده است [19 و 20]. از برخی 2-آمینوکرومن‌ها به‌عنوان لیگاند در سنتز کمپلکس‌های مختلف، تولید مواد آرایشی، صنایع رنگ، صنایع غذایی و به‌عنوان مواد فعال نوری استفاده شده است [21].

3-1-1-3- اهمیت و مکانیسم عمل کرومن‌ها در صنایع دارویی

کرومن‌ها گروهی از ترکیب‌های طبیعی هستند که خواص ضدسرطانی شدیدی در بافت‌های

مبتلا به سرطان از خود نشان می‌دهند. براساس گزارش‌ها، این ترکیبات از طریق جلوگیری از تشکیل توبولین در هنگام تقسیم سلولی باعث توقف تکثیر سلول‌ها می‌گردند. این ترکیب‌ها و مشتق‌های وابسته به آن‌ها خواص زیستی متنوعی دارند که موجب شده تا این ترکیبات به‌عنوان عوامل جدید درمانی مورد توجه قرار گیرند [22].

1-1-4- واکنش‌های چند جزئی¹ و مزیت‌های آن

در علم شیمی واکنش‌های چند جزئی به‌عنوان واکنش‌هایی به شمار می‌روند که در آن بیش از دو ماده واکنش‌دهنده به صورت متوالی ترکیب می‌شوند تا محصولی با گزینش پذیری بسیار بالا که در آن اکثریت اتم‌های مواد شرکت‌کننده حفظ شوند را به وجود آورند. هم‌چنین این واکنش‌ها به‌عنوان ابزار موثر و قدرتمندی به منظور سنتزهای آلی به شمار می‌آیند و عموماً انتخاب پذیری مناسبی را همراه با کاهش محصول‌های فرعی نسبت به تهیه کلاسیک قدم به قدم نشان می‌دهند. از دیگر مزایای واکنش‌های چند جزئی می‌توان به این نکته اشاره کرد که این واکنش‌ها از نظر اتمی به صرفه بوده و معمولاً در شرایط ملایم انجام می‌شوند [23]. از آنجایی که محصول بسیاری از واکنش‌های چند جزئی ترکیب‌های هتروسیکلی بوده و با توجه به کاربرد گسترده‌ای که این ترکیبات در تهیه و ساخت داروها دارند همواره سعی بر این بوده است که بتوان آن‌ها را به وسیله روش‌های موثر، ملایم و بهینه تهیه نمود. به طور مثال برخی از این ترکیب‌های هتروسیکلی دارای ویژگی‌های بیولوژیکی فراوان بوده و به‌عنوان پایه و اسکلت بسیاری از داروهای درمانی در زمینه‌های ضدسرطان، ضد میکروب [12]، ضد قارچ، ضد آسم، ضد HIV، ضد هپاتیت، ضد پارکینسون [24] و بسیاری دیگر از بیماری‌ها به شمار می‌روند [25].

اولین واکنش چند جزئی در سال 1850 با واکنش استرکر² که برای سنتز α -آمینواسیدها انجام می‌شود گزارش شده است [26]. از دیگر واکنش‌های موفق چند جزئی به واکنش هاننش³

¹Multicomponent Reactions

²Strecker's Reaction

³Hantsch's Reaction

برای تهیه 1 و 4- دی هیدروپیریدین‌ها در سال 1882 [27]، واکنش بیجینلی¹ برای سنتز 3 و 4-دی هیدروپیریمیدین -2- اون در سال 1891 [28]، واکنش مانیک² برای سنتز ترکیب‌های β -کربونیل در سال 1912 [29] و واکنش رابینسون³ برای سنتز آکالوئید تروپینون در سال 1917 می‌توان اشاره کرد [30].

1-1-5- مروری بر روش‌های سنتز 2-آمینوکرومن‌ها

2-آمینوکرومن‌ها از طریق واکنش سه جزئی ترکیبات متیلنی فعال مثل مالونونیتریل یا سیانواستات‌ها با یک آلدهید و فنل فعال در شرایط بازروانی یک حلال آلی مانند اتانول یا استونیتریل در حضور یک باز آلی از قبیل پی‌پیریدین تهیه شده‌اند [31]. روش‌های متعددی برای سنتز این ترکیب‌ها استفاده شده است [32 و 33]. هریک از این روش‌ها ارزش خاص خود را دارند و البته با یکی از محدودیت‌های بازده کم، زمان طولانی، انتشار آلودگی، شرایط سخت واکنش و جداسازی دشوار محصول‌ها همراه بوده است.

در سال 2001 یک واکنش سه جزئی تک ظرف برای سنتز 2-آمینوکرومن‌ها طراحی شده است که از ستیل تری متیل آمونیوم کلراید به‌عنوان کاتالیست استفاده شده است. این واکنش با استفاده از حلال آب در شرایط رفلاکس برای 6 ساعت انجام شده و بازده واکنش 60-92% بوده است.

مرحله اول شامل تراکم ناوناگل بین آلدهید و مالونونیتریل بوده که بنزلیدین مالونونیتریل ایجاد شده است. آلدهیدهای دارای گروه کشنده الکترون در این مرحله سریع‌تر به محصول رسیده‌اند. در حلال‌های قطبی مثل آب این مرحله به سادگی بدون نیاز به کاتالیست انجام شده اما مرحله دوم یعنی افزایش مایکل بدون کاتالیست به بازده کمتر (20%) رسیده است. بازده واکنش به اثرات الکترونی استخلاف آلدهید بستگی داشته و برای آلدهیدهای آلیفاتیک کمتر از آلدهید آروماتیک گزارش شده است [34].

¹Biginelli'S Reaction

²Mannich'S Reaction

³Robinson'S Reaction