

۱۳۸۷ / ۲ / ۱۷

۹۵۹۲۲

دانشگاه تهران

پردیس علوم

دانشکده شیمی

عنوان :

بررسی واکنش مشتقات سالیسیل آلدهید و استیل استون

نگارش :

آمی تا جهانگیری

استاد راهنما :

خانم دکتر افسانه زنوزی

استاد مشاور :

آقای دکتر حسین مهدوی

۱۳۸۷ / ۲ / ۱۷

پایان نامه جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد

در شیمی آلی

بهمن ۱۳۸۶

۹۵۹۳۶

مجموعه اطلاعات کتابخانه ملی  
تاسیس ۱۳۰۲

بزرگ ترین افتخار در این نیست که هرگز زمین  
نخوریم، بلکه در برخاستن، پس از هر بار زمین  
خوردن است.

**Our greatest glory is not in never falling,  
But in rising every time we fall.**

باستپاس از ،

فرشتهٔ مهربانی ها ، مادرم

و پدر بزرگوارم

نگارش این پایان نامه را ،

به برادر عزیز و دوست داشتتی خودم

تقدیم می کنم.

## چکیده

۲H- بنزو پیران ها ( ۲H- کرومن ها ) دسته مهمی از ترکیبات هتروسیکلی می باشند که در بسیاری از ترکیبات فعال زیستی یافت می شود. ساختار بنزو پیران ها به وفور در مواد طبیعی و نیز دارویی به چشم می خورد. کرومن ها در پزشکی برای درمان تشنج ، آلزایمر ، فشار خون و نیز به عنوان ضد تومور به کار می روند. اخیراً عملکرد برخی مشتقات ۲H- کرومن به عنوان متوقف کننده ویروس HIV-1 بررسی و شناخته شده است. از برخی مشتقات کرومن نیز به عنوان لیگاند در سنتز ترکیبات مختلف استفاده می شود. با توجه به خواص جالب این دسته از ترکیبات دستیابی به روش های سنتز ساده اهمیت زیادی پیدا کرده است. در این پایان نامه روش جدیدی برای سنتز بنزو پیران ها و مشتقات چند حلقه ای آنها ارائه شده است : از واکنش تراکمی مشتقات سالیسیل آلدهید و استیل استون در حضور پی پیریدین به عنوان باز ( واکنشی مشابه نوناژل ) مشتقات ۲H- کرومن یا بنزو پیران به دست می آید ، در ادامه محصولات به دست آمده تحت واکنش ویتینگ ترکیبات چند حلقه ای هتروسیکلی از خانواده کرومن را با راندمان بالا تولید می کنند.

ترکیباتی که با این روش تهیه شده اند عبارتند از :

- ❖ ۱- (۲- هیدروکسی-۲-متیل-۲H- کرومن-۳- ایل) اتانول
- ❖ ۱- (۲- هیدروکسی-۸-متوکسی-۲-متیل-۲H- کرومن-۳- ایل) اتانول
- ❖ ۱- (۲- هیدروکسی-۵-متوکسی-۲-متیل-۲H- کرومن-۳- ایل) اتانول
- ❖ ۱- (۶- برم-۲- هیدروکسی-۲-متیل-۲H- کرومن-۳- ایل) اتانول
- ❖ ۱- (۲- هیدروکسی-۲-متیل-۶-نیتر-۲H- کرومن-۳- ایل) اتانول
- ❖ دی متیل-۴ و ۱۰-a- دی متیل-۲H- پیرانو [b-۲ و ۳] کرومن-۲ و ۳- دی کربوکسیلات
- ❖ دی اتیل-۴ و ۱۰-a- دی متیل-۲H- پیرانو [b-۲ و ۳] کرومن-۲ و ۳- دی کربوکسیلات

- ❖ دی متیل-۷-برمو-۴-ا۱۰-a دی متیل-۲H- پیرانو [b-۲و۳] کرومن-۲و۳- دی کربوکسیلات
- ❖ دی اتیل-۷-برمو-۴-ا۱۰-a دی متیل-۲H- پیرانو [b-۲و۳] کرومن-۲و۳- دی کربوکسیلات
- ❖ دی متیل-۴-ا۱۰-a دی متیل-۷-نیترو-۲H- پیرانو [b-۲و۳] کرومن-۲و۳- دی کربوکسیلات
- ❖ دی اتیل-۴-ا۱۰-a دی متیل-۷-نیترو-۲H- پیرانو [b-۲و۳] کرومن-۲و۳- دی کربوکسیلات

این پژوهش با استفاده از اعتبارات شورای پژوهشی دانشگاه تهران انجام گردیده است.  
بدین وسیله از بذل توجه و حمایت های مالی آن شورای محترم سپاسگزاری می شود.

## سپاس و تشکر

دل سپردن، آری، حکایتی است دلپذیر، لیکن دل را نشاید به اسارت دادن، که تنها دست های حیات خانه دل است و بس.

و در کنار هم بایستید، نه بسیار نزدیک، که پایه های حایل معبد، به جدایی استوارند، و بلوط و سرو در سایه هم سر به آسمان نکشند.

خداوندگارا، ای معنای بلند پرواز به قاموس جان، آمیخته با درون ما، تنها رای تو اورنگ اراده است و شوق تو، آهنگ آرزو. شکر است که مرا در لحظه لحظه های زندگانی هدایت کرده ای.

با تشکر و سپاس فراوان از:

استاد ارجمند، خانم دکتر افسانه زنوزی که یاری بی دریغشان همواره راهگشای من بوده است.

جناب آقای دکتر حسین مهدوی، استاد مشاور محترم، که از راهنمایی های ارزنده شان بسیار بهره بردیم.

و از خانم دکتر فرناز جعفر پور، که از هیچ گونه یاری و مساعدت دریغ نکرده، مرا خالصانه هدایت نموده اند، تشکر فراوان دارم.

هم چنین از همه دوستان مهربانم،

خانم ها : پریچهر سرانجام پور، حمیده شکوهی مهر و حسیه پارسا زاده ;

آقایان : جواد امین خاکی صمیمانه سپاسگزارم.



# فهرست

چکیده

## فصل اول :

۱	..... مقدمه
۳	۱-۱- اهمیت و مکانیسم عمل کروم ها در صنایع دارویی .....
۳	۱-۱-۱- کنترل کننده ویروس HIV-1 .....
۴	۱-۱-۲- تنظیم کننده های انتخابی گیرنده استروژن .....
۶	۱-۱-۳- عملکرد کروم های موجود در فرآورده های طبیعی .....
۷	۱-۲- نامگذاری .....
۸	۱-۳- روش های سنتز کروم .....
۸	۱-۴- سنتز کروم با استفاده از واکنشگر گرینیارد .....
۱۰	۱-۵- سنتز کروم با استفاده از کرومانون .....
۱۱	۱-۶- سنتز کروم با استفاده از واکنش ویتینگ درون مولکولی .....
۱۲	۱-۷- سنتز کروم با استفاده از نوآرایی حرارتی .....
۱۳	۱-۸- سنتز کروم به روش کرومبی .....
۱۴	۱-۹- سنتز کروم با استفاده از DDQ .....
۲۱	۱-۱۰- سنتز ۳- نیتروکروم با استفاده از واکنشگر نیترواتیلن .....
۲۴	۱-۱۱- سنتز کروم با استفاده از کرومانون و معرف $PBr_3$ .....
۲۵	۱-۱۲- سنتز کروم با استفاده از مشتقات فنولی .....
۲۷	۱-۱۳- سنتز کروم با استفاده از کاتالیزور آمبرلایت ۱۵ .....
۲۹	۱-۱۴- سنتز کروم با استفاده از کاتالیزورهای فلزی .....
۲۹	۱-۱۴-۱- سنتز کروم با استفاده از کاتالیزور روتنیم .....
۳۰	۱-۱۴-۲- سنتز کروم با استفاده از فلزات تیتانیوم و منیزیم .....
۳۱	۱-۱۴-۳- سنتز کروم با استفاده از کاتالیزور پالادیم .....

۳۳	۱-۱۴-۴- سنتز کرومن با استفاده از کاتالیزور پلاتین
۳۴	۱-۱۵-۱- سنتز کرومن با استفاده از وینیل برونیوک اسید
۳۷	۱-۱۶-۱- سنتز کرومن با استفاده از کینون
۳۸	۱-۱۷-۱- سنتز کرومن با استفاده از آلکن های فعال
۴۰	۱-۱۸-۱- سنتز کرومن با استفاده از مشتقات کومارین
۴۱	۱-۱۹-۱- سنتز کرومن با استفاده از ترکیبات کریونیل غیر اشباع
۴۲	۱-۲۰-۱- سنتز کرومن با استفاده از کاتالیزور DABCO
۴۵	۱-۲۱-۱- سنتز کرومن با استفاده از تترا هیدرو تیوفن
۴۶	۱-۲۲-۱- سنتز کرومن با استفاده از ترکیب دی انیل پرونات
۴۹	۱-۲۳-۱- سنتز کرومن با استفاده از کاتالیزور کربنات پتاسیم
۵۲	۱-۲۴-۱- سنتز کرومن با استفاده از کاتالیزورهای آلی
۵۴	۱-۲۵-۱- سنتز کرومن با استفاده از آیودوکلراید

### فصل دوم :

۵۷	بحث و نتیجه گیری
	۱-۲- واکنش مشتقات کرومن با دی متیل استیلن دی کربوکسیلات/
۶۳	دی اتیل استیلن دی کربوکسیلات و تری فنیل فسفین
۶۶	۲-۲- واکنش ۲- هیدروکسی بنزآلدهید، استیل استون و پی پیریدین
۷۱	۳-۲- واکنش ۲- هیدروکسی-۳- متوکسی بنزآلدهید، استیل استون و پی پیریدین
۷۶	۴-۲- واکنش ۲- هیدروکسی-۶- متوکسی بنزآلدهید، استیل استون و پی پیریدین
۷۸	۵-۲- واکنش ۵- برم-۲- هیدروکسی بنزآلدهید، استیل استون و پی پیریدین
۸۰	۶-۲- واکنش ۲- هیدروکسی-۵- نیترو بنزآلدهید، استیل استون و پی پیریدین
	۷-۲- سنتز دی متیل-۴ و ۱۰-a- دی متیل-۲H- پیرانو [b-۳ و ۲] کرومن
۸۲	۲-۳- دی کربوکسیلات

۸۴	۸-۲- سنتزدی اتیل-۴ و ۱۰a- دی متیل- $2H$ - پیرانو [b-۲و۳] کرومن
۸۶	۹-۲- سنتزدی متیل-۷-برمو-۴ و ۱۰a- دی متیل- $2H$ - پیرانو [b-۲و۳] کرومن
۸۸	۱۰-۲- سنتزدی اتیل-۷-برمو-۴ و ۱۰a- دی متیل- $2H$ - پیرانو [b-۲و۳]
۹۰	۱۱-۲- سنتزدی متیل-۴ و ۱۰a- دی متیل-۷-نیترو- $2H$ - پیرانو [b-۲و۳]
۹۲	۱۲-۲- سنتزدی اتیل-۴ و ۱۰a- دی متیل-۷-نیترو- $2H$ - پیرانو [b-۲و۳]

## فصل سوم :

## تجربه ها

۹۵	۱-۳- سنتز ۱- (۲- هیدروکسی-۲- متیل- $2H$ - کرومن-۳- ایل) اتانول
۹۶	۲-۳- سنتز ۱- (۲- هیدروکسی-۸- متوکسی-۲- متیل- $2H$ - کرومن-۳- ایل) اتانول
۹۷	۳-۳- سنتز ۱- (۲- هیدروکسی-۵- متوکسی-۲- متیل- $2H$ - کرومن-۳- ایل) اتانول
۹۸	۴-۳- سنتز ۱- (۶- برمو-۲- هیدروکسی-۲- متیل- $2H$ - کرومن-۳- ایل) اتانول
۹۹	۵-۳- سنتز ۱- (۲- هیدروکسی-۲- متیل-۶- نیترو- $2H$ - کرومن-۳- ایل) اتانول
۱۰۰	۶-۳- سنتزدی متیل-۴ و ۱۰a- دی متیل- $2H$ - پیرانو [b-۲و۳] کرومن
۱۰۱	۷-۳- سنتزدی اتیل-۴ و ۱۰a- دی متیل- $2H$ - پیرانو [b-۲و۳] کرومن
۱۰۲	۸-۳- سنتزدی متیل-۷-برمو-۴ و ۱۰a- دی متیل- $2H$ - پیرانو [b-۲و۳] کرومن
۱۰۳	۹-۳- سنتزدی اتیل-۷-برمو-۴ و ۱۰a- دی متیل- $2H$ - پیرانو [b-۲و۳] کرومن

۱۰۰-۲	سنتز دی متیل-۴ و ۱۰-a دی متیل-۷-نیترو-۲H-پیرانو[b-۳ و ۲] کرومن
۱۰۴	۳ و ۲- دی کربوکسیلات ..... ۱۰۴
۱۱-۳	سنتز دی اتیل-۴ و ۱۰-a دی متیل-۷-نیترو-۲H-پیرانو[b-۳ و ۲] کرومن
۱۰۵	۳ و ۲- دی کربوکسیلات ..... ۱۰۵
۱۰۷	ضمائم ..... ۱۰۷
۱۴۱	مراجع ..... ۱۴۱

مقدمه 

## مقدمه

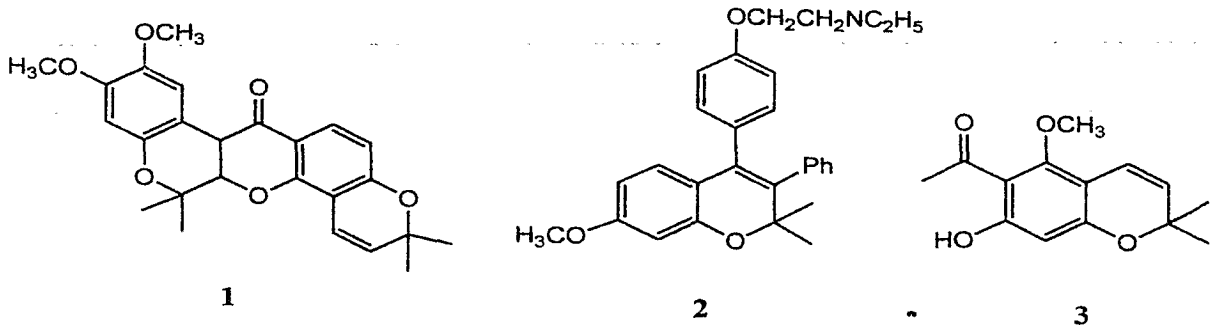
بنزوپیران ها دسته بسیار مهمی از ترکیبات هتروسیکل هستند که به جهت دارا بودن خواص بیولوژیکی از اهمیت ویژه ای برخوردار شده اند. اولین بار هوبن<sup>۱</sup> در سال ۱۹۰۴ اولین سری مشتقات بنزو پیرانی را از واکنش کومارین ها با آلکیل منیزیم هالیدها به دست آورد [۱]. به تدریج با مشاهده اثرات متنوع دارویی و بیولوژیکی در این دسته ترکیبات، تحقیقات درباره بنزو پیران ها توسعه پیدا کرد. در مراجع شیمی بنزو پیران را با نام سیستم تیک، کرومن می شناسند، اما هنوز هم گاهی در مقالات شیمی از نام بنزو پیران استفاده می شود. ساختار کرومن به وفور در مواد طبیعی و نیز دارویی یافت می شود [۱۱-۲]. از آن جمله به دگیولین<sup>۲</sup> (۱) به عنوان یک حشره کش [۲] و ترکیب (۲) با خاصیت ضد باروری می توان اشاره کرد [۳].

سیستم ۲H- کرومن، به ویژه مشتقات ۲ و ۲- دی متیل کرومن تشکیل دهنده بسیاری از فراورده های طبیعی است برای مثال، اوودیونال<sup>۳</sup> (۳) و لاپاچنول<sup>۴</sup> (۴) با خاصیت هورمونی ضد رشد<sup>۵</sup> شناسایی شده اند [۴]. هم چنین بنزو پیران ها ماده اصلی دسته مهمی از رنگهای طبیعی به نام فلاوون ها را تشکیل می دهند [۵]. کرومن (۵) که در گیاه مکزیکی هیپر کیوم - الیگینوسام<sup>۶</sup> (HBK) وجود دارد، دارای خواص آنتی بیوتیکی است [۶].

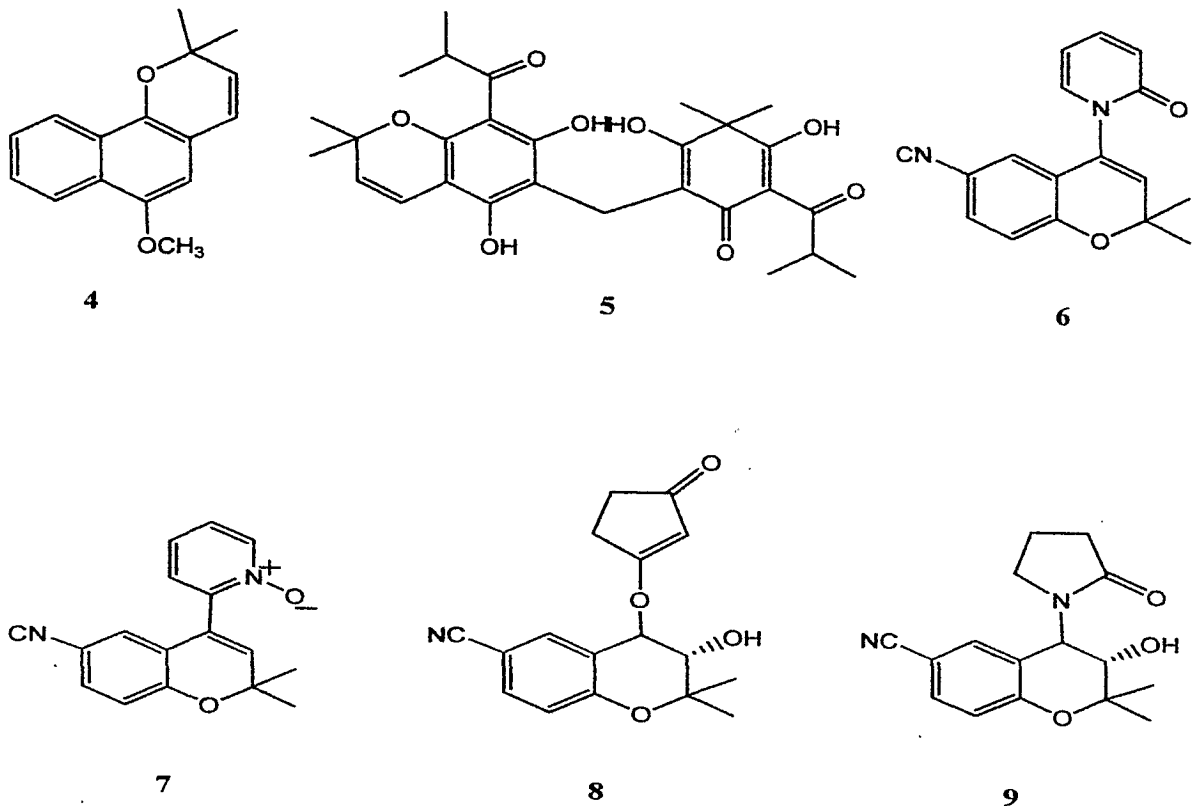
---

1- Houben  
 2- Deguelin  
 3- Evodionol  
 4- Lapachenol  
 5- Juvenile Hormone Antagonist  
 6- Hypericum Uliginosum

کرومن ها در پزشکی برای درمان تشنج، آلزایمر، تومر و فشار خون به کار می روند [۷،۸،۹].  
از همه مهمتر اخیراً" به عنوان متوقف کننده ویروس HIV-1 شناخته شده اند [۱۰].



کرومن های (۶) نیز بعنوان داروهای موثر کاهشده فشار خون مطرح هستند [۱۱].





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

### ۱-۱-۱- کنترل کننده ویروس HIV-1<sup>۱</sup>

ایدز به معنی نشانه های نقص ایمنی اکتسابی می باشد، یک بیماری پیشرونده علاج نشدنی و قابل پیشگیری است. این بیماری حاصل تکثیر ویروسی به نام اچ آی وی<sup>۲</sup> در بدن میزبان است که باعث تخریب جدی دستگاه ایمنی بدن (معروف به نقص ایمنی یا کمبود ایمنی) 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.

#### داروها و درمان ها

در مجموع پنج دسته دارو وجود دارد که درمقاطع 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 چسبد و از پیوستن و ورود آن به سلول ها جلوگیری می کند. از این گروه تا کنون تنها یک نمونه از دارو، به نام فوزیون<sup>۳</sup>، وارد بازار شده است.

۲. بازدارنده های گیرنده کموکاین<sup>۴</sup>: این داروها به نوعی پروتئین موجود بر سطح بیرونی

سلولهای پذیرنده اچ آی وی می چسبد و از چسبیدن ویروس به سلول جلوگیری می کند.

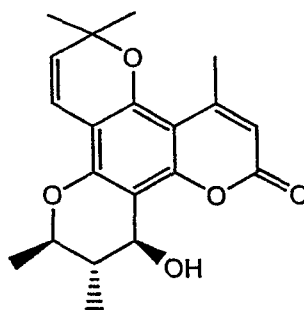
از این گروه تا کنون تنها یک دارو به نام ماراویرک وارد بازار شده است.

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

۳. بازدارنده های ان آر تی<sup>۱</sup>: این بازدارنده ها اچ. آی. وی را از نسخه سازی از ژن ها خود باز می دارند.

۴. بازدارنده های پروتئاز<sup>۲</sup>: این داروها به آنزیم نیگری به نام پروتئاز که نقشی اساسی در جمع آوری ذرات ویروس تازه دارد، می چسبند.

۵. بازدارنده های ان آر تی<sup>۳</sup>: این بازدارنده 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<sup>۴</sup> (۱۰) اشاره کرد که یکی از جدیدترین بازدارنده های ان آر تی است [۱۲].



(±)- calanolide A

10

### ۱-۱-۲- تنظیم کننده های انتخابی گیرنده استروژن (SERMs)<sup>۵</sup>

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

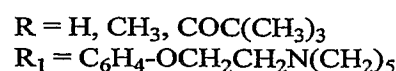
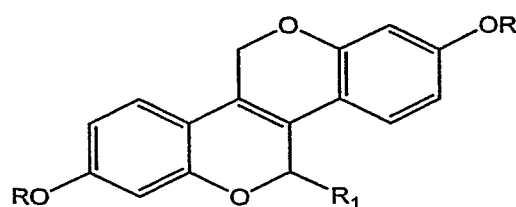
- 
- 1- Nucleoside Reverse Transcriptase
  - 2- Protease
  - 3- Non-Nucleoside Reverse Transcriptase
  - 4- Calanolide A
  - 5- Selective Estrogen Receptor Modulators

اگرچه هر استخوانی ممکن است مبتلا شود، مشخص می گردد.

پوکی استخوان می تواند مردان و زنان را در همه سنین مبتلا کند، هر چند، زنان مسن تر ریسک بالاتری دارند. پوکی استخوان نوعاً از عدم تعادل بین سلولهایی که توده استخوان را می سازند و سلولهایی که استخوان قدیمی را بر می دارند نتیجه می شود [۱۳]. 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 یاسنگی بکار می روند، شامل تنظیم کننده های انتخابی گیرنده استروژن (SERMs)، بعنوان مثال رالوکسی فن<sup>۱</sup>، کلسی تونین<sup>۲</sup> و استروژن هستند. استروژن درمانی بواسطه مشکلات مصرف طولانی مدت آن دیگر استفاده نمی شود، اما کلسی تونین و SERMs ممکن است انتخاب های عملی را در بیماران مناسب نشان دهند [۱۴]. همچنین تنظیم کننده های انتخابی گیرنده استروژن SERM، 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 (۱۱) بعنوان یک SERMs اشاره کرد [۱۵]، که روش سنتز آن بطور کامل در بخش سنتز کرومن بررسی خواهد شد.



11

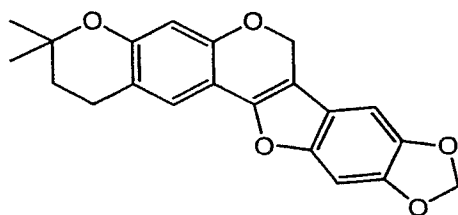
## ۱-۳-۱- عملکرد کرومن های موجود در فراورده های طبیعی

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<sup>۱</sup> با بررسی چندین پتروکارپن و استخراج مواد تشکیل دهنده آن

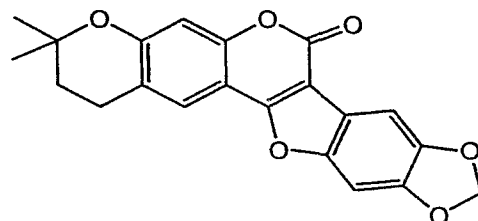
دریافت که بسیاری از ترکیبات جداسازی شده دارای خواص ضد قارچ و ضد تومر هستند [۱۸]،

که از آن جمله می توان به دو ترکیب (۱۲) و (۱۳) اشاره کرد.



coumeston

12

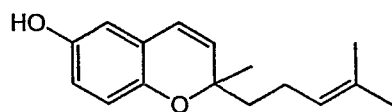


pterocarpene

13

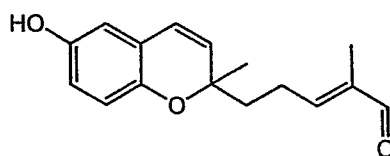
۲. کوردیا کرومن<sup>۲</sup> (۱۶) استخراج شده از گیاه آلودورا<sup>۳</sup> دارای خواص ضد التهابی

است [۱۹]، همچنین دیگر مشتقات این ترکیب فعالیت مشابهی از خود بروز دادند (۱۶-۱۴).



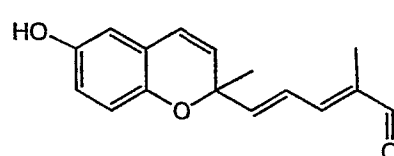
cordiachromen

14



claeagin

15



dehydroclaeagin

16

1- Iyer

2- Cordiachromen

3- Alliodora