



دانشگاه بیرجند

دانشکده علوم

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی

عنوان:

سنتز مشتقات جدید ۲- (۳-برمو ۲-اکسو-۲H-۲-کرومن-۴-یل) آمینو کربوکسیلیک

اسید

استاد راهنما:

دکتر قدسیه باقرزاده

نگارش:

خدیجه هوشمند

مهر ۱۳۹۰

چکیده:

سنتز دسته‌ای از ترکیبات جدید ۲- (۳- برمواکسو-۲H-کرومن-۴-ایل) آمینو کربوکسیلیک اسید از طریق واکنش ۴-کلرو-۳-برمو-۲H-کرومن-۲-اون با دسته‌ای از اسید-های آمینه کلاسیک صورت پذیرفته است. ترکیب ۴-هیدروکسی کومارین به‌عنوان ماده اولیه که در حضور برم مایع در کلروفرم به سنتز ترکیب ۳-برمو-۴-هیدروکسی-۲H-کرومن-۲-اون با راندمان بالا می‌انجامد. کلراسیون این ترکیب در حضور فسفوتری‌اکسوکلراید و دی‌متیل‌فرمامید منجر به جایگزینی کلر و تشکیل ترکیب ۴-کلرو-۳-برمو-۲H-کرومن-۲-اون می‌شود، که این ترکیب می‌تواند در حضور باز و حلال مناسب باعث جایگزینی دسته‌ای از اسیدهای آمینه و تشکیل ۲- (۳-برمو-۲H-کرومن-۴-ایل) آمینو کربوکسیلیک شود.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

شاخص‌ها و اختصارات

DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
HIV	Human immunodeficiency virus
ppm	Puls power measurement
¹³CNMR	Carbon nuclear magnetic resonance
¹HNMR	Proton nuclear magnetic resonance
FT-IR	Fourier transform-infrared
TLC	Thin layer chromatography

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۲	(۱-۱) مقدمه
۲	(۲-۱) معرفی ترکیب کومارین
۳	(۳-۱) شیمی گیاهی کومارین
۴	(۴-۱) مشتقات کومارین
۷	(۵-۱) برخی خواص ترکیبات کومارین
۱۰	(۶-۱) برخی از روش های سنتزی ترکیبات کومارین
۱۰	(۱-۶-۱) واکنش پیچمن
۱۱	(۲-۶-۱) واکنش میان ۲-هیدروکسی بنزالدهید و مالونیتریل در محیط بازی
۱۲	(۳-۶-۱) واکنش میان ۲-هیدروکسی استوفنون و آسیل کلراید در محیط بازی
۱۳	(۴-۶-۱) واکنش میان فنول و پروپیولیک اسید در حضور کاتالیست پالادیوم دی استات
۱۴	(۵-۶-۱) واکنش میان ۲-استوکسی بنزوئیک-اسید و اتیل ۳-اکسوبوتانوات
۱۵	(۷-۱) بررسی برخی از واکنش های ترکیبات ۴-هیدروکسی کومارین
۱۵	(۱-۷-۱) واکنش تراکمی بین ۴-هیدروکسی کومارین و کتون های غیر اشباع
۱۶	(۲-۷-۱) واکنش میان ۴-هیدروکسی کومارین و آلدهیدهای آروماتیک
۱۸	(۳-۷-۱) واکنش میان ۴-هیدروکسی کومارین با متیل تری فنیل فسفوران
۲۱	(۴-۷-۱) واکنش میان ۴-هیدروکسی کومارین، آریل گلی اکسال، اوره استخلافی
۲۳	(۵-۷-۱) واکنش میان ۴-هیدروکسی کومارین با ایزوسیانید و آلدهید
۲۴	(۶-۷-۱) واکنش میان ۴-هیدروکسی کومارین و ۳،۲-دی کلرو، ۵،۶-دی سیانوبنزوکوینون
۲۶	(۷-۷-۱) واکنش میان ۴-هیدروکسی کومارین، تری آلکیل فسفات
۲۷	(۸-۷-۱) واکنش میان ۴-هیدروکسی کومارین، فرمالدهید و فولون
۲۸	(۱۰-۷-۱) واکنش سه جزئی ۴-هیدروکسی کومارین، بنزوتیول و بنزالدهید
۲۹	(۱۱-۷-۱) واکنش میان ۴-هیدروکسی کومارین، ایزوسیاناتوبنزن
۳۰	(۱۲-۷-۱) واکنش ۴-هیدروکسی کومارین و آسیل کلراید در حضور پیریدین

صفحه	عنوان
۳۳	۱-۸-۱) واکنش ۴-هیدروکسی کومارین و بنزالدهید در حضور ید
۳۴	۹-۱) بررسی واکنش‌هایی که در حضور کمپلکس روی-پرولین انجام می‌شود
۳۴	۱-۹-۱) واکنش حلقه‌زایی میان آلدهید آروماتیک، مالونیتریل، باربیتوریک‌اسید
۳۵	۱-۹-۲) واکنش حلقه‌زایی میان ۳-استیل ۴-هیدروکسی کومارین و هیدرازون
۳۵	۱-۱۰) اکسازین‌ها
۳۶	فصل دوم- فصل تجربی
۳۷	۱-۲) دستگاه‌ها و مواد شیمیایی
۳۸	۲-۲) روش تهیه ۳-برمو ۴-هیدروکسی کومارین
۳۸	۲-۳) روش تهیه ۳-برمو ۴-کلرو کومارین
۳۹	۲-۴) روش تهیه ترکیب ۲-(۳-برمو ۲-اکسو-۲H-کرومن-۴-یل آمینو) استیک‌اسید
۳۹	۲-۵) روش تهیه ترکیب ۲-(۳-برمو ۲-اکسو-۲H-کرومن-۴-یل آمینو) پروپانوئیک‌اسید
۴۰	۲-۶) روش تهیه ترکیب ۲-(۳-برمو ۲-اکسو-۲H-کرومن-۴-یل آمینو) ۳-متیل بوتانوئیک‌اسید
۴۱	۲-۷) روش تهیه ترکیب ۲-(۳-برمو ۲-اکسو-۲H-کرومن-۴-یل) ۳-متیل پنتانوئیک‌اسید
۴۲	۲-۹) روش ساخت کمپلکس روی-پرولین ($Zn[(L)prolin]_2$)
۴۲	۲-۱۰) روش تهیه ۱ و ۲-دی‌هیدروکرومن [۳و۴-b] [۱و۴] اکسازین-۳و۵-دی‌اون
۴۳	فصل سوم-فصل بحث و نتیجه‌گیری
۴۴	۳-۱) سنتز ترکیب ۳-برمو ۴-هیدروکسی-۲H-کرومن-۲-اون
۴۷	۳-۴) سنتز ترکیب ۲-(۳-برمو ۲-اکسو-۲H-کرومن-۴-یل آمینو) پروپانوئیک‌اسید
۴۸	۳-۶) سنتز ترکیب ۲-(۳-برمو ۲-اکسو-۲H-کرومن-۴-یل آمینو) ۳-متیل پنتانوئیک‌اسید
۴۹	۳-۷) سنتز ترکیب ۲-(۳-برمو ۲-اکسو-۲H-کرومن-۴-یل آمینو) ۳-فنیل پروپانوئیک‌اسید
۵۰	۳-۸) بررسی سنتز کمپلکس روی-پرولین
۵۱	۳-۹) بررسی سنتز ترکیب ۱ و ۲-دی‌هیدروکرومن [۳و۴-b] [۱و۴] اکسازین-۳و۵-دی‌اون
۵۲	ضمایم

فهرست اشکال

صفحه	عنوان
۵۳	شکل ۱: طیف جرمی مربوط به ترکیب a
۵۳	شکل ۲: طیف IR ترکیب a
۵۴	شکل ۳: طیف جرمی مربوط به ترکیب b
۵۴	شکل ۴: طیف IR مربوط به ترکیب b
۵۵	شکل ۵: طیف IR مربوط به ترکیب c
۵۶	شکل ۶: طیف $^1\text{HNMR}$ مربوط به ترکیب c
۵۶	شکل ۷: طیف $^{13}\text{CNMR}$ مربوط به ترکیب c
۵۷	شکل ۸: طیف IR مربوط به ترکیب d
۵۷	شکل ۹: طیف جرمی مربوط به ترکیب d
۵۸	شکل ۱۰: طیف $^1\text{HNMR}$ مربوط به ترکیب d
۵۹	شکل ۱۱: طیف IR مربوط به ترکیب e
۵۹	شکل ۱۲: طیف $^1\text{HNMR}$ مربوط به ترکیب e
۶۰	شکل ۱۳: طیف بازشده $^1\text{HNMR}$ مربوط به ترکیب e
۶۱	شکل ۱۴: طیف IR مربوط به ترکیب g
۶۲	شکل ۱۶: طیف IR مربوط به ترکیب h
۶۲	شکل ۱۷: طیف $^1\text{HNMR}$ مربوط به ترکیب h
۶۳	شکل ۱۸: طیف IR مربوط به ترکیب i
۶۳	شکل ۱۹: طیف $^{13}\text{CNMR}$ مربوط به ترکیب i
۶۴	شکل ۲۰: طیف $^1\text{HNMR}$ مربوط به ترکیب i
۶۵	شکل ۲۰: طیف $^1\text{HNMR}$ مربوط به ترکیب j

فصل اول

مقدمه

۱-۱) مقدمه

ترکیبات آلی ساختار شیمیایی متفاوتی داشته که برخی از آن‌ها به صورت سیستم‌های حلقوی وجود دارند. سیستم‌های حلقوی متشکل از اتم‌های کربن، چنانچه حداقل حاوی یک هترواتم نظیر نیتروژن، اکسیژن یا گوگرد باشند، ترکیب هتروسیکل محسوب می‌شوند. ترکیبات هتروسیکل به طور گسترده در طبیعت یافت می‌شوند و محدوده استفاده وسیعی دارند که در میان انواع ترکیبات دارویی و شیمی گیاهی سهم عمده‌ای را به خود اختصاص می‌دهند. به عنوان ضداکسایش، ضدخوردگی، شفاف‌کننده نوری، افزودنی‌ها و بسیاری از عوامل دیگر کاربرد دارند. از این رو شناخت شیمی سیستم‌های هتروسیکل می‌تواند در مطالعه شیمی ترکیبات طبیعی حائز اهمیت باشد.

۱-۲) معرفی ترکیب کومارین

کومارین^۱ (۲H-۲-کرومن-۲-اون) از دسته ترکیبات هتروسیکل اکسیژن دار است که خانواده بزرگی از ترکیبات طبیعی را به خود اختصاص می‌دهد، این ترکیبات به گروه ترکیبات بنزوپیران، که شامل یک حلقه پیرانی متصل به حلقه بنزن است متعلق بوده، از این رو (۲H-۱-بنزوپیران-۲-اون) نیز نامیده می‌شوند، همچنین به دو صورت بنزو- α -پیران و بنزو- β -پیران وجود دارند [۱]. عبارت کومارین از کلمه‌ای فرانسوی به نام "کومارو"^۲ گرفته شده، از این جهت که کومارو نام بومی یک دانه معطر حاوی کومارین است [۲].

کومارین‌ها را می‌توان در چهار دسته طبقه‌بندی کرد. دسته اول کومارین‌های ساده هستند که شامل استخلاف بر روی حلقه‌ی بنزنی است. دسته دوم فورانوکومارین‌ها، شامل حلقه فوران متصل به هسته‌ی کومارینی است. دسته سوم پیرانوکومارین‌ها، شامل حلقه‌ی پیرانی متصل به

1-Coumarin
2-Coumarou

هسته‌ی کومارینی است. دسته چهارم کومارین‌هایی هستند که بر روی حلقه پیرانی دارای استخلاف هستند [۱].

۳-۱) شیمی گیاهی کومارین

بررسی‌های گیاه‌شناسی و بیولوژیکی کومارین نشان می‌دهد که سنتز عمده این ترکیب در برگ‌ها انجام شده، همچنین تشکیل آن در بخش‌های دیگر گیاه مانند میوه‌ها، ریشه‌ها و ساقه نیز اتفاق می‌افتد. تغییرات فصلی و عوامل محیطی ممکن است تشکیل در بخش‌های مختلف را تحت تاثیر قرار دهد. برای مثال فورانو کومارین موجود در گیاه پاتیناکاساتیوا^۱ در میوه آن تشکیل و ذخیره می‌شوند. و همچنین فورانو کومارین موجود در گیاه آنجلیکا در برگ‌ها و استول^۲ که یک کومارین ساده است در ریشه تشکیل می‌شود.

از جمله فعالیت‌های بیولوژیکی که برای کومارین‌ها قابل ذکر است، عملکرد آن‌ها به‌عنوان یک سم گیاهی، به نام فیتوالکسین^۳ است، بطوری‌که هنگام آسیب‌دیدگی یا خشک‌شدن و یا پژمرده شدن و همین‌طور هنگام بیماری شدن گیاه بر روی سطح برگ‌ها، دانه، میوه جمع شده و مانع از رشد و هاگ‌گذاری قارچ‌ها و انگل‌ها می‌شود.

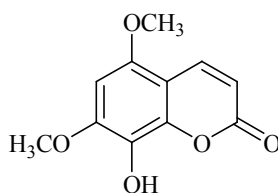
همچنین، کومارین‌ها می‌توانند از ریشه‌ی برخی گیاهان مثل نوعی جو دو سر^۴ به‌درون خاک وارد شده و مانند یک سیستم دفاعی بر علیه موجودات نرم‌تن خاکی و دیگر میکروارگانیسم‌ها عمل کنند. تنظیم رشد و متابولیسم گیاه از جمله فعالیت‌های بیولوژیکی دیگر قابل ذکر برای کومارین‌ها است. به‌طوری‌که فورانو کومارین موجود در ریشه از رشد بی‌اندازه آن جلوگیری می‌کند، همچنین در پوسته بذر مستقر شده و ایجاد آشفستگی کرده و با دفعشان بر روی سطح بذر باعث تاخیر در جوانه‌زدن می‌شوند [۱].

1-Patinaca sativa
2-Osthol
3-Phyto alexin
4-Will avena

۴-۱) مشتقات کومارین

تاکنون بیش از ۱۸۰۰ گونه‌ی مختلف از کومارین‌های طبیعی کشف شده و شماری از مشتقات آن از منابع طبیعی جداسازی شده است [۳-۶]، به طوری که در بسیاری از دانه‌ها و گیاهان خوشبو و معطر مانند وانیل و شبدر شیرین در غلظت‌های بالا یافت می‌شوند [۲]. در ادامه تعدادی از مشتقات کومارین که از منابع طبیعی جداسازی شده‌اند ذکر می‌شود:

ترکیب فراکسینول^۱ در گیاهی به نام سرفیدیوم^۲ که از گیاهان آفریقای جنوبی است یافت می‌شود (شمای ۱-۴-۱).



شمای ۱-۴-۱: ترکیب فراکسینول

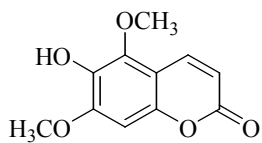
لیتوداکتیلون^۳ از گیاه لیپتوداکتیلون^۴، ۵، ۶، ۷-تری‌متوکسی‌کومارین در گیاه پلرگونوم^۵، ۷، ۸، تری‌متوکسی‌کومارین در گیاه تودلیا^۹، آرتانین^۷ در گیاه آرمیسیا^۸ [۳] ویرگتول^۹ در گیاه تروکالون ویرگتوم^{۱۰}، ویرگتول^{۱۱} در گیاه پالاستچیوم^{۱۲} [۴]، گلیکوسیلتید-۳-آمینوکومارینیل^{۱۳} در

-
- 1- Fraxinol
 - 2- Seriphidium
 - 3- Leptodactylone
 - 4- Leptodactylone
 - 5- Pelargonium
 - 6- Toddalia
 - 7- Artanin
 - 8- Artemisia
 - 9- Virgatal
 - 10- Pterocaulon Virgatum
 - 11- Virgatenol
 - 12- Polystachium
 - 13- Glycosylated 3-aminocoumarinyl

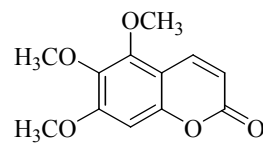
گیاه اسپیراید^۱ [۵]، و در نهایت ۴-هیدروکسی کومارین در گیاه فرولنول^۲ [۶] یافت می‌گردد (شمای ۱-۴-۲).

مشتقات مختلف کومارین به وسیله‌ی روش‌های مختلف استخراج از گیاهان به دست می‌آید. اگرچه همه این مشتقات کومارین در گیاهان وجود دارد اما دسترسی به یک ترکیب خالص از گیاهان کار بسیار دشواری است و به زمان و تجهیزات پیچیده‌ای نیاز است به همین دلیل این ترکیبات به روش‌های مختلف آزمایشگاهی نیز سنتز می‌شوند [۷].

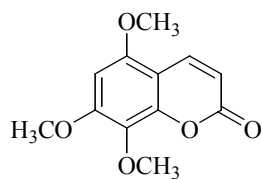
1- Spheroide
2- Ferulenol



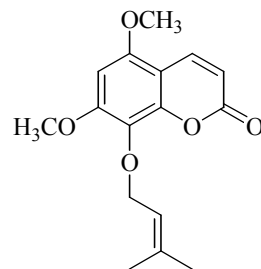
لپتوداکتیلون



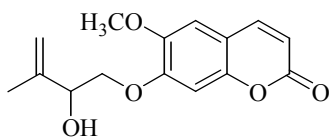
۵، ۶، ۷- تری متوکسی کومارین



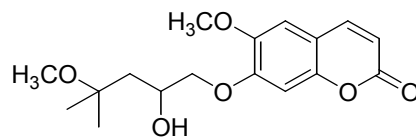
۵، ۷، ۸- تری متوکسی کومارین



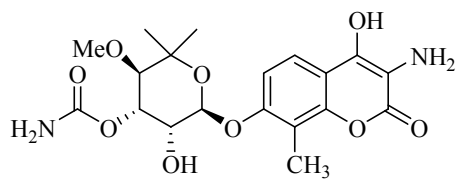
آرنین



ویرگنول



ورگنول



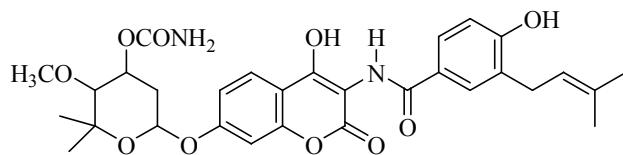
گلیکوسپلتید ۳-آمینو کومارینیل

شماي ۱-۴-۲

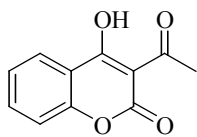
۵-۱) برخی خواص ترکیبات کومارین

محدوده کاربردی کومارین‌ها وسیع است، به‌طور مثال، در افزودنی‌های غذایی مانند دارچین مقادیر زیادی کومارین وجود دارد، در سنتز مواد آرایشی و ضدآفتاب به‌خاطر توانایی آن‌ها در جذب اشعه ماوراءبنفش، مواد دارویی، حشره‌کش‌ها و غیره کاربرد دارند. همچنین کومارین‌ها توانایی از بین بردن جونده‌ها را دارند، به این صورت که جونده‌ای مثل موش کومارین را تبدیل به ۳-۴-کومارین اپوکساید که ماده‌ای بسیار سمی است، می‌کند. این ترکیب باعث خونریزی داخلی و در نهایت مرگ جانور می‌شود [۲]. مشتقات کومارین دارای خواص دارویی و بیوشیمیایی متنوعی هستند از جمله خواص، آنتی‌بیوتیکی، ضد HIV، ضد قارچ، ضدباکتری، ضد ویروس، ضد سرطان، ضد انعقاد خون، ضد اکسیدان و غیره را ذکر کرد [۹]. این خواص متفاوت ترکیبات کومارین وابسته به استخلاف‌های مشتقات آن‌ها می‌باشد [۱۰]. برای مثال نوبوسین^۱ و ۳-آمینوکومارین [۱۱] دارای خاصیت ضدباکتری و ضد حساسیت، ۳-استیل-۴-هیدروکسی کومارین [۱۲] و فنپروکومن^۲ [۱۳] دارای خاصیت ضد HIV، ۷-هیدروکسی کومارین [۱۴] دارای خاصیت ضد تومور، وارفارین^۳ [۱۳] و بیس کومارین^۴ [۱۴] دارای خاصیت ضد انعقاد، ۳-سیانو-۴-هیدروکسی کومارین [۵] دارای خاصیت ضد حساسیت پوستی، ساگ کومارین^۵ [۱۵] دارای خاصیت ضد اکسیدان قوی، گلیکوسیلتید^۳-آمینوکومارینیل^۶ دارای خاصیت ضد میکروب، کاماکلر^۷ [۱۶] برای مرگ جوندگان و کاربوکرومن^۸ [۱۷] یک گشادکننده عروق قلبی اختصاصی تواناست که سال‌هاست برای درمان آنژین^۹ از آن استفاده می‌شود (شما ۱-۵-۳) و (شما ۱-۵-۴).

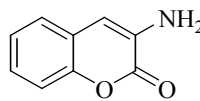
-
- 1- Nobiocine
 - 2- Phenprocoumon
 - 3- Warfarin
 - 4- Bis-coumarin
 - 5- Sagecoumarin
 - 6- Glycosylated 3-aminocoumarinyl
 - 7- Coumachlor
 - 8- Carbochromen



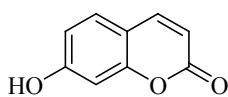
نیوناسین



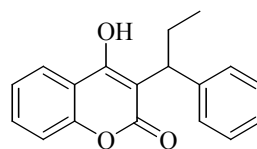
۳-استیل-۴-هیدروکسی کومارین



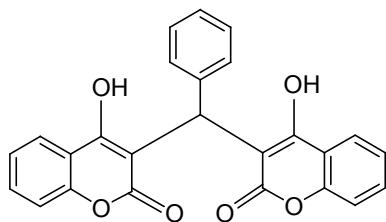
۳-آمینوکومارین



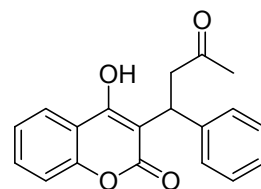
۷-هیدروکسی کومارین



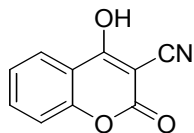
فنپروکومن



بیس کومارین

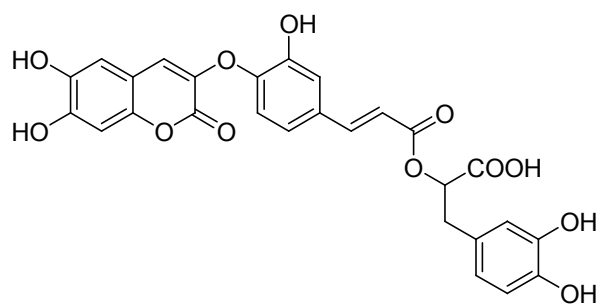


وارفارین

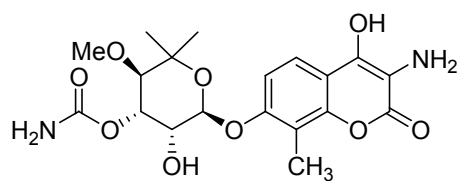


۳-سیانو-۴-هیدروکسی کومارین

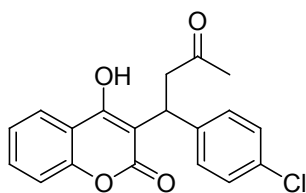
شمای ۱-۴-۳



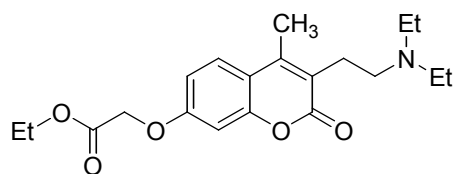
ساگ کومارین



گلیکوسیلتید ۳-آمینو کومارینیل



کاماکلر



کاربوکرومن

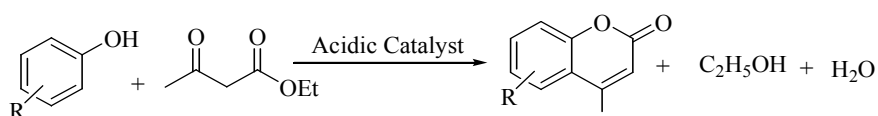
شماي ۱-۴-۴

۶-۱) برخی از روش‌های سنتزی ترکیبات کومارین

۱-۶-۱- اولین بار کومارین توسط پچمن در سال ۱۸۸۳ میلادی سنتز شد [۱۸].

این روش واکنش میان فنل و متیل استواستات در حضور کاتالیست‌های متفاوت اسیدی می‌باشد

که در نهایت منجر به تشکیل مشتقات متفاوت کومارین می‌شود (شمای ۱-۶-۱).



شمای ۱-۶-۱

مکانیسم

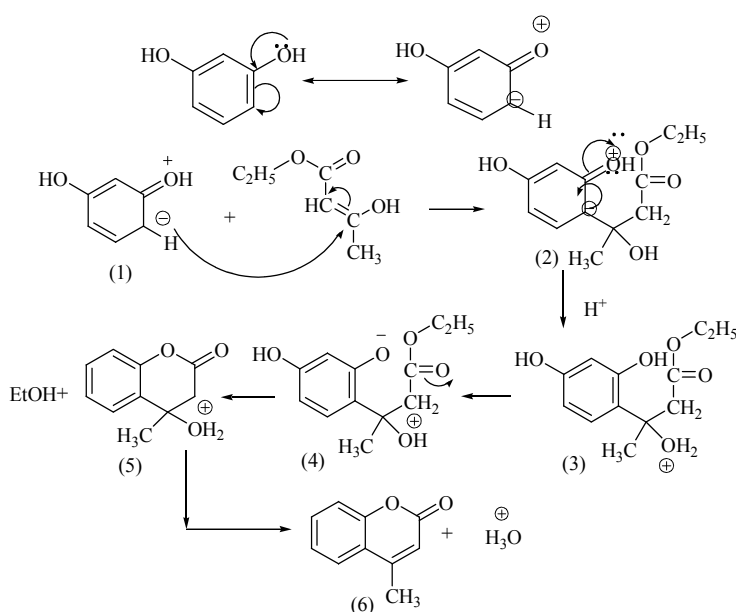
نحوه انجام این واکنش به این صورت است که در مرحله اول فنل به متیل استواستات حمله کرده

و یک واکنش تراکمی انجام شده، سپس طی یک واکنش درون مولکولی حدواسط ۲ ایجاد می‌-

شود، در ادامه در حضور کاتالیست اسیدی حدواسط ۳ تولید و در نهایت طی یک واکنش درون

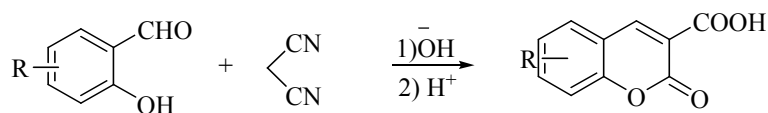
مولکولی با خروج اتانول حدواسط ۵ به وجود آمده و با حذف H_3O^+ محصول نهایی ۶ ایجاد می‌-

شود (شمای ۲-۶-۱).



شمای ۲-۶-۱

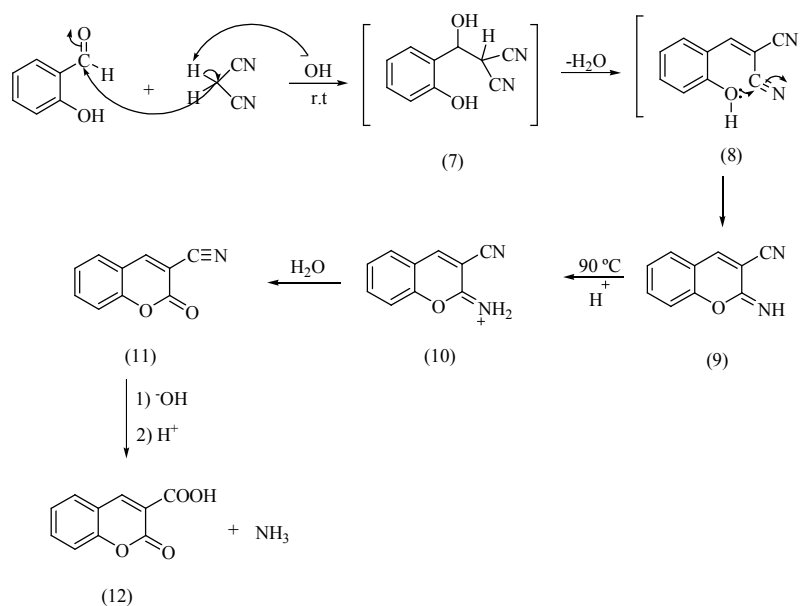
۱-۶-۲) یکی دیگر از روش‌های سنتز مشتقات کومارین واکنش میان ۲-هیدروکسی بنزالدهید و مالونونیتریل در محیط بازی می‌باشد که منجر به تشکیل مشتقات کربوکسی کومارین می‌شود (شمای ۱-۶-۳) [۱۹].



شمای ۱-۶-۳

مکانیسم

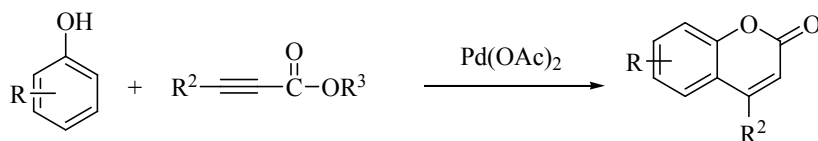
مکانیسم پیشنهادی برای این واکنش به این ترتیب است که ابتدا هیدروژن اسیدی مالونونیتریل توسط باز جدا شده و به گروه کربونیل بنزالدهید حمله کرده، سپس طی یک واکنش تراکمی با خروج آب حدوداً ۸ ایجاد می‌شود. در ادامه واکنش، اکسیژن گروه هیدروکسی به کربن گروه سیانید حمله کرده و ترکیب ۹ را ایجاد می‌کند. که در اثر هیدرولیز گروه ایمینی در محیط اسیدی، گروه کربونیل حاصل می‌شود و در نهایت گروه سیانید هیدرولیز و به گروه کربوکسیلیک اسید تبدیل می‌شود (شمای ۱-۶-۴).



شمای ۱-۶-۴

۴-۶-۱) یکی دیگر از روش‌های سنتز کومارین واکنش میان فنل و پروپیولیک‌اسید^۱ در حضور کاتالیست پالادیوم‌دی‌استات^۲ می‌باشد که منجر به تولید کومارین می‌شود (شمای ۷-۶-۱)

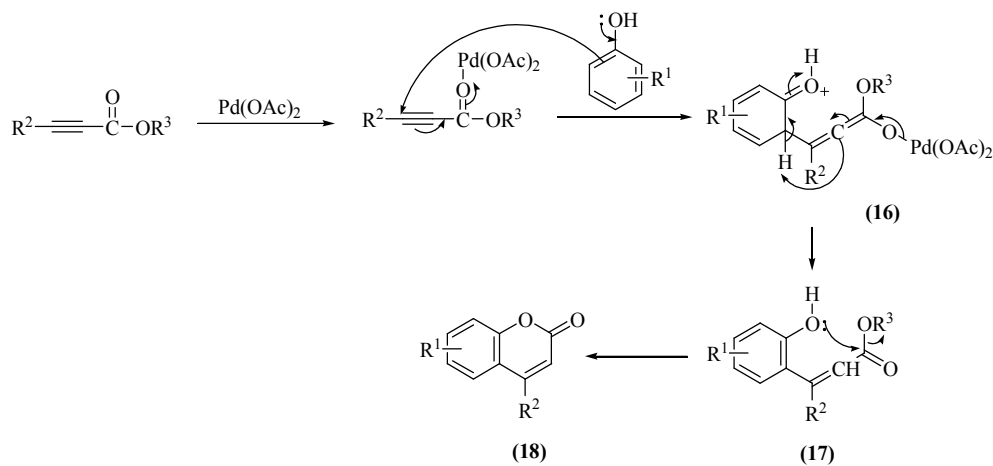
[۲۱].



شمای ۷-۶-۱

مکانیسم پیشنهادی

مکانیسم پیشنهادی برای این واکنش به این صورت است که ابتدا فنل به گروه کربونیل پروپیولیک‌اسیدی که توسط کاتالیست اسیدی پالادیوم فعال شده حمله کرده و حدواسط ۱۶ را ایجاد کرده طی یک رزنانس درون مولکولی حلقه شش‌تایی بسته شده و محصول نهایی ۱۸ ایجاد شده است (شمای ۸-۶-۱).



شمای ۸-۶-۱

1- Propiolic acid
2- Palladium diacetate