



## سنز مشتقات جدید ۲-متیل-۳-تریازولیل کرومانون اکسیم اتر به عنوان ترکیبات بالقوه ضد قارچ

سعید امامی (Ph.D.)<sup>+</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** اگر چه داروهای ضد قارچ از تنوع زیادی برخوردار هستند، ولی اکثر داروهای موجود دارای طیف ضدقارچی نسبتاً محدودی هستند و یا به دلیل سمیت قابل ملاحظه‌ای که دارند قابلیت مصرف سیستمیک ندارند لذا انجام تحقیق جهت کشف داروهای ضدقارچ جدید با طیف وسیع و سمیت کم تر ضروری به نظر می‌رسد. در این پژوهش در نظر است ترکیبات جدید ۲-متیل-۳-تریازولیل کرومانون اکسیم اتر به عنوان داروهای آزولی با اثر بالقوه ضد قارچ تهیه و ارائه گردند.

**مواد و روش‌ها:** از برم دار کردن ۲-هیدروکسی استوفنون بوسیله برمید مس و به دنبال آن واکنش با تریازول، مشتقات  $\alpha$ -تریازولیل-۲-هیدروکسی استوفنون به دست آمد که پس از جداسازی، متحمل واکنش حلقه زایی با استالدهید گردیده و ۲-متیل-۳-تریازولیل کرومانون مربوطه را ایجاد کرد. از واکنش ترکیبات اخیر با مشتقات  $O$ -بنزیل هیدروکسیل آمین هیدرو کلرید مشتقات اکسیم اتر مربوطه به دست آمد.

**یافته‌ها:** ساختار ترکیبات شیمیایی ساخته شده به نحو مقتضی توسط طیف های مادون قرمز (IR)، رزونانس مغناطیسی هسته ای (NMR) و طیف سنجی جرمی (Mass) تعیین و تایید گردید.

**استنتاج:** ترکیبات طراحی شده به عنوان داروهای بالقوه ضدقارچ با روشی سهل الوصول و کارآ تهیه گردیدند و طیف های NMR به عنوان اساس تمایز و شناسایی استرئوایزومرهای ترانس (E) - و (Z) - اکسیم اترها مطرح گردید.

**واژه‌های کلیدی:** داروهای ضدقارچ، تریازول، کرومانون اکسیم اتر

### مقدمه

عوامل ضدقارچ جدید را روشن می‌سازد. علاوه بر این اکثر داروهای موجود دارای طیف ضدقارچی نسبتاً محدودی هستند و یا به دلیل سمیت قابل ملاحظه‌ای که دارند قابلیت مصرف سیستمیک ندارند. لذا انجام تحقیق جهت کشف داروهای ضدقارچ جدید با طیف وسیع و

افزایش شیوع عفونت‌های قارچی فرصت طلب به دلیل افزایش موارد بیماری ایدز (AIDS)، شیمی درمانی سرطان و پیوند عضو، که همراه با ضعف سیستم ایمنی بدن هستند و همچنین گسترش مقاومت نسبت به داروهای ضدقارچ موجود، ضرورت تحقیق جهت دستیابی به

\* متخصص شیمی دارویی، (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران و مرکز تحقیقات علوم دارویی مازندران

// : // :

و ترکونازول از جمله داروهای تریازولی هستند که امروزه جایگاه ویژه‌ای در درمان یافته‌اند (۳).

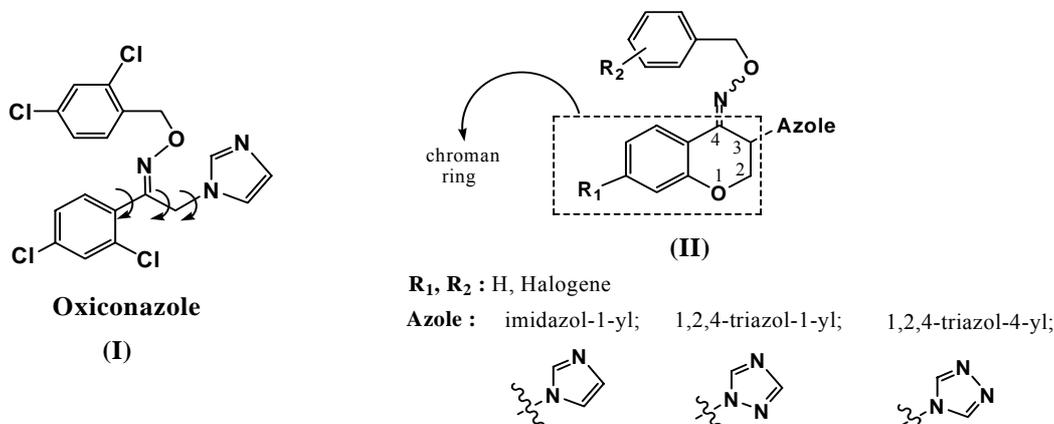
از جمله اولین ضروریات ساختمانی برای آزول‌های ضد قارچ، دارا بودن حلقه بازی ضعیف ایمیدازول یا ۱،۲،۴-تریازول است که از طریق ازت به بقیه ساختمان مولکول وصل می‌شود (۴). در واقع اکثر آزول‌های ضد قارچ دارای اسکلت *N*- (فنیل اتیل) آزول هستند که کربن شماره ۲ زنجیره اتیل دارای استخلاف الکل، اتر و یا دی‌اکسولان است و حلقه‌های فنیل آنها اکثراً دارای یک یا دو اتم هالوژن است (۵). یکی از این داروها اکسی‌کونازول (**I**) است که اثرات آن در درمان عفونت‌های قارچی بخوبی شناخته شده است و از لحاظ داشتن گروه اکسیم در ساختمان خود از بقیه آزول‌ها متمایز می‌شود. گروه اکسیم به خاطر داشتن ایزومری *Z* و *E*، از نظر فضایی ترکیبات متفاوتی را ایجاد می‌کند و از این جهت می‌تواند مورد توجه باشد. ساختار گروه اکسیم در اکسی‌کونازول به صورت *Z* است (۶،۷).

به دنبال پژوهش‌های گذشته ما، ترکیبات جدیدی با ساختار کلی *N*- ایمیدازولیل کرومانون اکسیم اتر و *N*- تریازولیل کرومانون اکسیم اتر (**II**) ارائه گردیدند که در حقیقت آنالوگ‌های سیکلیک اکسی‌کونازول بوده و چرخش کانفورماسیونی حلقه فنیل و همچنین انعطاف‌پذیری پل اتیل محدود شده است (۸،۹).

سمیت کم‌تر ضروری به نظر می‌رسد. اگر چه داروهای ضد قارچ از تنوع زیادی برخوردار هستند، ولی در این میان آزول‌های ضد قارچ (Azole Antifungals) که از بزرگ‌ترین دسته داروهای ضد قارچ هستند، همچنان جایگاه خود را در درمان و تحقیقات حفظ کرده‌اند. علاوه بر این آزول‌ها از معدود ترکیباتی هستند که آنزیم هدف مشخصی دارند و از ویژگی اثر نسبتاً مناسبی روی قارچ‌ها برخوردار می‌باشند (۱).

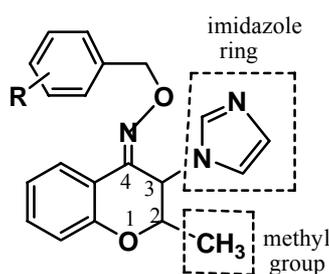
اولین بار در سال ۱۹۴۴ اثرات ضد قارچی بنزایمیدازول گزارش گردید. کلروبنزیل ایمیدازول اولین آزولی بود که کرم موضعی ۵ درصد آن وارد بازار شد و روی بسیاری از قارچ‌ها و باکتری‌های گرم مثبت مؤثر بود. اهمیت ایمیدازول‌های ضد قارچ با معرفی سه ترکیب کلوتریمازول، میکونازول و اکونازول در سال ۱۹۶۹ مشخص گردید و با ارائه کتوکونازول در سال ۱۹۸۱ پیشرفت قابل ملاحظه‌ای پیدا کرد (۲).

با تعویض حلقه ایمیدازول به تریازول، آزول‌ها مزیت‌های بیش‌تری یافتند از جمله این که وجود حلقه تریازول باعث افزایش قطبیت و بهبود حلالیت و کاهش اتصال به پروتئین‌های پلاسما و همچنین افزایش ویژگی و تمایل این داروها به سیستم‌های آنزیمی قارچی و بالا رفتن قدرت اثر آن می‌شود. فلوکونازول، ایتراکونازول



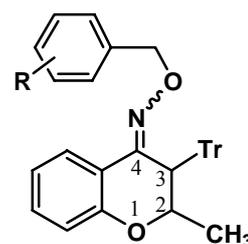


ارائه گردند که دارای گروه متیل در ناحیه ۲ و حلقه تریازول در موقعیت ۳ حلقه کرومان باشند. ترکیبات مورد نظر در این پژوهش، ترکیبات جدیدی هستند که برای اولین بار ساخته شده و در گروه آزولیل کرومانون اکسیم اترها جای می‌گیرند که نخستین بار، طراحی، سنتز و اثرات ضد قارچی آنها توسط ما گزارش گردیده است (۸،۹). با توجه به این که جایگزینی حلقه تریازول به جای ایمیدازول و همچنین دارا بودن ساختار سخت (rigid) می‌تواند ویژگی اثر را روی قارچها افزایش دهد، به نظر می‌رسد دستیابی به این ترکیبات جدید، می‌تواند راه را برای ارائه داروهای جدید ضدقارچ با طیف گسترده تر و ویژگی اثر بیش تر هموار نماید.



R= H, Halogen

(III)



R= H, Halogen

Tr=1,2,4-triazol-1-yl; 1,2,4-triazol-4-yl

(IV)

نتایج حاصل از بررسی اثرات ضد قارچی این ترکیبات نشان داد که برخی از آزولیل کرومانون اکسیم اترها (II) اثرات ضد قارچی قابل مقایسه و یا بهتر از داروهای استاندارد مثل اکسی کونازول ، میکونازول و فلوکونازول دارند (۸،۹). علاوه بر این مشخص گردید که استخلاف گروه متیل در موقعیت شماره ۲ حلقه کرومان در سری ایمیدازول (III) باعث افزایش فعالیت ضد قارچی می‌شود.

با این توصیف و در ادامه روند مطالعه رابطه ساختمان- فعالیت و بهینه سازی ساختار فارماکوفور این ترکیبات، در این پژوهش در نظر است ترکیبات جدید ۲-متیل-۳-تریازولیل کرومانون اکسیم اتر (IV) سنتز و

## مواد و روشها

تترامیل سیلان (TMS) می‌باشد. طبق معمول تمامی واکنشها و ترکیبات به دست آمده، به وسیله کروماتوگرافی روی لایه نازک (TLC) کنترل شدند. روش TLC با استفاده از ورقه‌های نازک آلومینیومی دارای لایه نازک سیلیکاژل صورت پذیرفت و پس از قرار گرفتن در حلال مناسب و پیشرفت حلال و جدا

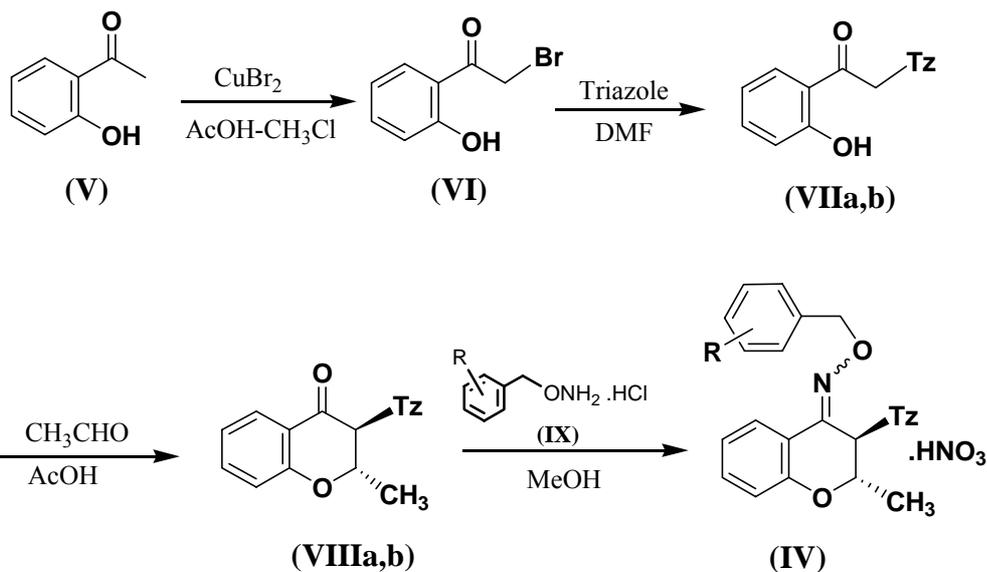
نقطه ذوب مواد بوسیله دستگاه Kofler hot stage اندازه گیری شد. طیف مادون قرمز (IR) با استفاده از دستگاه Shimadzu 470 و طیف رزونانس مغناطیسی هیدروژن ( $^1\text{H-NMR}$ ) با بهره گیری از دستگاه اسپکترومتر Bruker FT-80 گرفته شد و جابه جایی شیمیایی ( $\delta$ ) بر حسب ppm و در مقایسه با شاهد داخلی

3. Thin Layer Chromatography

1. Infra Red  
2. Nuclear Magnetic Resonance

آلی از سولفات سدیم بدون آب استفاده گردید. نمای کلی سنتز مشتقات جدید ۲-متیل-۳-تریازولیل کرومانون اکسیم اتر (IV) در شکل ۱ آورده شده است.

شدن لکه‌ها روی سیلیکاژل، لکه‌ها به وسیله لامپ ماوراء بنفش (UV) قابل رؤیت گردید. تغلیظ محلول‌ها پس از انجام واکنش و استخراج، به وسیله دستگاه تقطیر در خلأ صورت گرفت. به منظور خشک کردن محلول‌های



شکل شماره ۱: نمای کلی سنتز مشتقات جدید ۲-متیل-۳-تریازولیل کرومانون اکسیم اتر

زغال فعال، در فشار کم تبخیر گردید. باقیمانده روغنی با قرار گرفتن در یخچال جامد شد. محصول در هگزان-اتر متبلور می‌گردد (۱۰).

روش کلی- واکنش  $\alpha$ -برومو-۲-هیدروکسی استوفنون (VI) با ۴،۲،۱-تریازول

به محلولی از ۴،۲،۱-تریازول (۰/۱۲ مول) در DMF (۵۰ میلی لیتر) مقدار ۰/۰۴ مول،  $\alpha$ -برومو-۲-هیدروکسی استوفنون (VI) به صورت قسمت به قسمت افزوده شد و دمای واکنش زیر ۱۵ درجه سانتی گراد نگه داشته شد. مخلوط واکنش به مدت ۳ ساعت در دمای صفر درجه سانتی گراد به هم زده شد. سپس

روش تهیه  $\alpha$ -برومو-۲-هیدروکسی استوفنون (VI) برمید مس II (۵/۵۹ گرم، ۲۵ میلی مول) که بدون خشک کردن در هاون کاملاً پودر گردیده بود با اتیل استات (۱۲/۵ میلی لیتر) مخلوط گردید و ۲-هیدروکسی استوفنون (V) (۱۵ میلی مول) نیز که در کلروفرم (۱۲/۵ میلی لیتر) حل شده بود به آن اضافه شد. مخلوط واکنش همراه با به هم زدن شدید، رفلاکس شد. عمل رفلاکس تا تغییر رنگ مخلوط واکنش از سبز به زرد کهربایی و ناپدید شدن تمام جامد سیاه رنگ (برمید مس II) و ایجاد رسوب سفید رنگ (برمید مس I) ادامه یافت (۳ تا ۵ ساعت). برمید مس I با صافی جدا و با اتیل استات شسته شد. محلول زیر صافی پس از رنگ بری با



توسط کروماتوگرافی روی لایه نازک سیلیکاژل و حلال پیش رونده کلروفرم- متانول جداسازی شدند. هر یک از ایزومرها مجدداً در اتانول یا ۲- پروپانول (۴ میلی لیتر) حل شدند. بلورهای ملح نیترات جسم **IVa,b**، پس از افزودن مقدار مناسب اسید نیتریک ۷۰ درصد و با گذشت زمان ظاهر گردید. بلورها پس از صاف کردن، با مقداری اتر شسته شد.

روش کلی تهیه مشتقات ۲- متیل-۳- تریازول-۴- ایل کرومانون اکسیم اتر (**IVc-e**)

مخلوطی از جسم **VIII** (۲/۰ میلی مول) و **O**- (آریل متیل) هیدروکسیل آمین هیدروکلرید (**IX**) (۵/۰ میلی مول) در متانول (۱۰ میلی لیتر) به مدت ۳ تا ۷ روز در دمای اتاق به هم زده شد. بعد از افزودن آب (۱۰۰ میلی لیتر) به مخلوط واکنش، استخراج با کلروفرم صورت گرفت و فاز آلی با آب شسته و با سولفات سدیم خشک شد. حلال در فشار کم تبخیر گردید و باقیمانده روغنی مجدداً در اتانول یا ۲- پروپانول (۴ میلی لیتر) حل شد. بلورهای ملح نیترات جسم **IVc-e**، پس از افزودن اسید نیتریک ۷۰ درصد (۲/۰ میلی مول) و با گذشت زمان ظاهر گردید. بلورها پس از صاف کردن، با مقداری اتر شسته شد.

## یافته‌ها

اسامی شیمیایی، بازده واکنش و نقطه ذوب ترکیبات سنتز شده، در جدول شماره ۱ آورده شده است. اطلاعات طیفی (شامل IR، NMR و Mass) ترکیبات سنتز شده جدید نیز در جدول شماره ۲ خلاصه گردیده است.

محلول واکنش به درون مخلوطی از آب- یخ (۲۰۰ میلی لیتر) ریخته شد و رسوب حاصل صاف گردید. رسوب با تولوئن جوشان استخراج و صاف شد. تولوئن در فشار کم تبخیر گردید و باقیمانده در تولوئن و سپس متانول متبلور گردید و جسم **VIIa** به دست آمد. بخش نامحلول در تولوئن، با محلول اسید کلریدریک ۱۰ درصد مخلوط گردید و جسم نامحلول در اسید جدا شد. محلول اسیدی با بی کربنات سدیم خنثی و رسوب حاصل صاف گردید و پس از تبلور در متانول جسم **VIIIb** حاصل شد (۱۰).

روش کلی تهیه ۲- متیل-۳- تریازولیل کرومانون‌ها (**VIIIa,b**)

محلولی از **VII** (۴/۹ میلی مول) و استالدئید (۳ میلی لیتر) در اسید استیک گلاسیال (۵۰ میلی لیتر) به مدت ۱۴ ساعت در دمای ۹۰°C به هم زده شد. سپس حلال در فشار کم تبخیر و به باقیمانده کلروفرم (۳۰ میلی لیتر) اضافه گردید. فاز آلی با آب شسته شد و پس از خشک کردن با سولفات سدیم در فشار کم تبخیر گردید. باقیمانده روغنی با قرار دادن در یخچال جامد و در اتانول متبلور شد.

روش کلی تهیه مشتقات ۲- متیل-۳- تریازول-۱- ایل کرومانون اکسیم اتر (**IVa,b**)

مخلوطی از جسم **VIII** (۲/۰ میلی مول) و **O**- (آریل متیل) هیدروکسیل آمین هیدروکلرید (**IX**) (۵/۰ میلی مول) در متانول (۱۰ میلی لیتر) به مدت ۳ تا ۷ روز در دمای اتاق به هم زده شد. بعد از افزودن آب (۱۰۰ میلی لیتر) به مخلوط واکنش، استخراج با کلروفرم صورت گرفت و فاز آلی با آب شسته و با سولفات سدیم خشک شد. حلال در فشار کم تبخیر گردید. ایزومرهای **E** و **Z**

جدول شماره ۱: اسامی شیمیایی، نقطه ذوب و بازده ترکیبات سنتز شده

ترکیب	نام شیمیایی	نقطه ذوب (°C)	بازده (درصد)
<b>VI</b>	$\alpha$ -Bromo-2-hydroxyacetophenone	44-45	94
<b>VIIa</b>	1-(2-Hydroxyphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethanone	135-137	15
<b>VIIb</b>	1-(2-Hydroxyphenyl)-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)ethanone	237-239	23
<b>VIIIa</b>	<i>trans</i> -2,3-Dihydro-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-methyl-4H-1-benzopyran-4-one	95-96	41
<b>VIIIb</b>	<i>trans</i> -2,3-Dihydro-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)-2-methyl-4H-1-benzopyran-4-one	191-194	88
<b>(Z)-IVa</b>	( <i>Z</i> )- <i>trans</i> -2,3-Dihydro-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-methyl-4H-1-benzopyran-4-one <i>O</i> -(4-chlorophenylmethyl)oxime nitrate	149-150	66
<b>(E)-IVa</b>	( <i>E</i> )- <i>trans</i> -2,3-Dihydro-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-methyl-4H-1-benzopyran-4-one <i>O</i> -(4-chlorophenylmethyl)oxime nitrate	138-139	16
<b>(Z)-IVb</b>	( <i>Z</i> )- <i>trans</i> -2,3-Dihydro-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-methyl-4H-1-benzopyran-4-one <i>O</i> -(2,4-dichlorophenylmethyl)oxime nitrate	148-150	44
<b>(E)-IVb</b>	( <i>E</i> )- <i>trans</i> -2,3-Dihydro-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-methyl-4H-1-benzopyran-4-one <i>O</i> -(2,4-dichlorophenylmethyl)oxime nitrate	128-130	24
<b>(Z)-IVc</b>	( <i>Z</i> )- <i>trans</i> -2,3-Dihydro-2-methyl-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)-4H-1-benzopyran-4-one <i>O</i> -(phenylmethyl)oxime nitrate	138-140	45
<b>(Z)-IVd</b>	( <i>Z</i> )- <i>trans</i> -2,3-Dihydro-2-methyl-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)-4H-1-benzopyran-4-one <i>O</i> -(4-chlorophenylmethyl)oxime	161-163	40
<b>(Z)-IVe</b>	( <i>Z</i> )- <i>trans</i> -2,3-Dihydro-3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)-2-methyl-4H-1-benzopyran-4-one <i>O</i> -(2,4-dichlorophenylmethyl)oxime nitrate	125-127	57

جدول شماره ۲: اطلاعات طیفی (IR، NMR و Mass) ترکیبات سنتز شده جدید

ترکیب	IR (KBr): $\nu_{max}$ (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z, %)
<b>VIIIa</b>	1695, 1641, 1511, 1460	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1.41 (d, 3H, J = 6.0 Hz, CH <sub>3</sub> ), 5.09 (dq, 1H, J = 12.0, 6.0 Hz, H-2), 5.13 (d, 1H, J = 12.0 Hz, H-3), 7.07 (dd, 1H, J = 8.0, 1.6 Hz, H-8), 7.13 (dt, 1H, J = 8.0, 1.6 Hz, H-6), 7.59 (dt, 1H, J = 8.0, 2.0 Hz, H-7), 7.94 (dd, 1H, J = 8.0, 2.0 Hz, H-5), 8.10 (s, 1H, triazole H), 8.36 (s, 1H, triazole H).	229 (M <sup>+</sup> , 3), 120 (63), 92 (100), 65 (47), 43 (98).
<b>VIIIb</b>	1701, 1614, 1527, 1480	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1.43 (d, 3H, J = 6.0 Hz, CH <sub>3</sub> ), 4.75 (dq, 1H, J = 11.6, 6.4 Hz, H-2), 5.03 (d, 1H, J = 11.6 Hz, H-3), 7.08 (dd, 1H, J = 8.0, 1.2 Hz, H-8), 7.15 (dt, 1H, J = 8.0, 1.2 Hz, H-6), 7.62 (dt, 1H, J = 8.0, 1.6 Hz, H-7), 7.94 (dd, 1H, J = 7.6, 1.6 Hz, H-5), 8.22 (s, 2H, triazole H).	229 (M <sup>+</sup> , 92), 120 (100), 92 (73).
<b>(Z)-IVa</b>	1614, 1492, 1460, 1396, 1328, 1228	(80 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 1.07 (d, 3H, J = 6.4 Hz, CH <sub>3</sub> ), 4.52 (dq, 1H, J = 6.4, 2.6 Hz, H-2), 5.14 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6.10 (d, 1H, J = 2.6 Hz, H-3), 6.90-7.48 (m, 7H, H-6, H-7, H-8 and aromatic H), 7.80 (dd, 1H, J = 8.0, 1.8 Hz, H-5), 7.96 (s, 1H, triazole H), 8.65 (s, 1H, triazole H).	368 (M <sup>+</sup> , 2), 175 (11), 125 (100), 85 (87), 69 (37).
<b>(E)-IVa</b>	1602, 1464, 1419, 1388, 1294, 987	(80 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 1.25 (d, 3H, J = 6.4 Hz, CH <sub>3</sub> ), 5.10 (dq, 1H, J = 6.4, 5.2 Hz, H-2), 5.20 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5.37 (d, 1H, J = 5.2 Hz, H-3), 6.90-7.54 (m, 7H, H-6, H-7, H-8 and aromatic H), 8.04 (s, 1H, triazole H), 8.48 (d, 1H, J = 7.2 Hz, H-5), 8.56 (s, 1H, triazole H).	-
<b>(Z)-IVb</b>	1618, 1595, 1460, 1400, 1326, 1305, 1039	(80 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 1.07 (d, 3H, J = 6.4 Hz, CH <sub>3</sub> ), 4.53 (dq, 1H, J = 6.4, 2.6 Hz, H-2), 5.21 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6.10 (d, 1H, J = 2.6 Hz, H-3), 6.90-7.65 (m, 6H, H-6, H-7, H-8 and aromatic H), 7.80 (dd, 1H, J = 8.0, 2.0 Hz, H-5), 7.99 (s, 1H, triazole H), 8.70 (s, 1H, triazole H).	402 (M <sup>+</sup> , 17), 228 (34), 175 (100), 161 (61), 159 (76), 115 (26), 89 (30).
<b>(E)-IVb</b>	-	(80 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 1.24 (d, 3H, J = 6.4 Hz, CH <sub>3</sub> ), 5.09 (dq, 1H, J = 6.4, 5.2 Hz, H-2), 5.27 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5.35 (d, 1H, J = 5.2 Hz, H-3), 6.97-7.66 (m, 6H, H-6, H-7, H-8 and aromatic H), 8.02 (s, 1H, triazole H), 8.46 (d, 1H, J = 7.2 Hz, H-5), 8.55 (s, 1H, triazole H).	-
<b>(Z)-IVc</b>	-	<sup>1</sup> H NMR (80 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 1.12 (d, 3H, J = 6.4 Hz, CH <sub>3</sub> ), 4.62 (dq, 1H, J = 6.4, 2.6 Hz, H-2), 5.19 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6.15 (d, 1H, J = 2.6 Hz, H-3), 6.96-7.60 (m, 8H, H-6, H-7, H-8 and aromatic H), 7.82 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H-5), 8.99 (s, 2H, triazole H).	335 (M <sup>+</sup> , 88), 266 (17), 175 (63), 91 (100), 65 (11).
<b>(Z)-IVd</b>	-	<sup>1</sup> H NMR (80 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 1.24 (d, 3H, J = 6.4 Hz, CH <sub>3</sub> ), 4.37 (dq, 1H, J = 6.4, 2.6 Hz, H-2), 5.13 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5.58 (d, 1H, J = 2.6 Hz, H-3), 6.90-7.55 (m, 7H, H-6, H-7, H-8 and aromatic H), 7.89 (dd, 1H, J = 8.0, 2.4 Hz, H-5), 8.10 (s, 2H, triazole H).	368 (M <sup>+</sup> , 4), 175 (100), 125 (93), 89 (21).
<b>(Z)-IVe</b>	1595, 1564, 1454, 1419, 1338, 1064, 1033	(80 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 1.12 (d, 3H, J = 6.4 Hz, CH <sub>3</sub> ), 4.61 (dq, 1H, J = 6.4, 2.6 Hz, H-2), 5.25 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6.13 (d, 1H, J = 2.6 Hz, H-3), 6.99-7.67 (m, 6H, H-6, H-7, H-8 and aromatic H), 7.81 (dd, 1H, J = 8.0, 2.2 Hz, H-5), 8.92 (s, 2H, triazole H).	404, 402 (M <sup>+</sup> , 10, 12), 228 (5), 175 (50), 161 (61), 159 (100), 145 (20), 63 (10).



## بحث

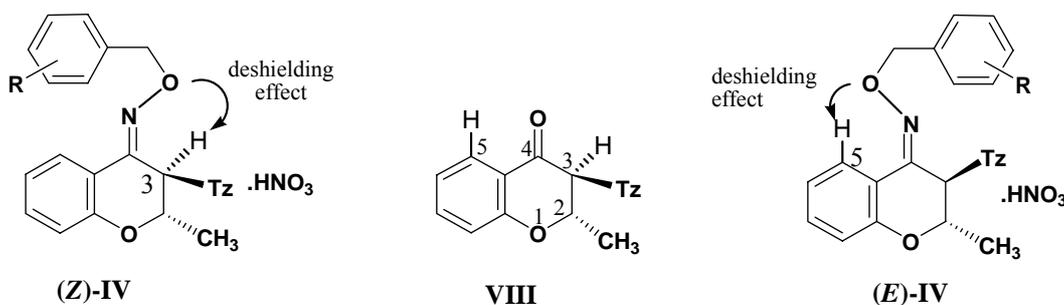
مسأله نشان می دهد که احتمالاً از لحاظ پایداری ایزومر *ترانس* ارجح است.

یکی از راه های دستیابی به ترکیب نهایی **IV**، واکنش مستقیم کتون ها (**VIIIa,b**) با مشتقات *O*-بنزیل هیدروکسیل آمین هیدرو کلرید (**IX**) می باشد (۸،۹،۱۰) که در مورد مشتقات تریازول-۴-ایل (**IVc-e**)، (*Z*)-اکسیم اترها به دست می آیند ولی در مورد مشتقات تریازول-۱-ایل (**IVa,b**)، مخلوطی از (*Z*) و (*E*)-اکسیم اترها بدست می آید که (*Z*)-اکسیم اتر محصول عمده است.

برای تعیین استرنوشیمی ایزومرهای (*E* یا *Z*) اکسیم های مشتق شده از کتون ها عموماً از طیف های NMR استفاده می شود. اساس تمایز و شناسایی استرنوایزومرهای *Z* و *E* اکسیم های کرومانون بر تفاوت جابه جایی شیمیایی پروتون های H-3 و H-5 حلقه کرومان در این ایزومرها استوار است (۸،۹،۱۰).

بررسی پروتون ناحیه ۵ نشان می دهد که جابه جایی شیمیایی ترکیبات (*Z*)-اکسیم اتر نسبتاً مشابه کتون های مادر آنهاست در حالیکه جابه جایی شیمیایی مربوط به پروتون H-3 این ترکیبات نسبت به کتون ها بیش تر بوده و به میدان های ضعیف تر انتقال یافته است و دلیل آن نزدیکی اکسیژن گروه (*Z*)-اکسیم اتر به پروتون H-3 است که باعث عریان شدن (*deshielding*) آنها می شود (شکل شماره ۲).

سنتز و تهیه ۳-تریازولیل کرومانون ها، اکسیم ها و اکسیم اترهای مربوطه آنها، اولین بار توسط ما گزارش گردید (۹،۱۰). برای دستیابی به اکسیم اترها (**IV**) ابتدا لازم است که ۳-تریازولیل کرومانون ها (**VIII**) تهیه شوند. برای ساخت مشتقات ۳-تریازولیل کرومانون از روش بستن حلقه در ترکیبات ۲-تریازولیل-۲-هیدروکسی استوفنون (**VII**) با یک آلدئید استفاده شده است. اگر آلدئید به کار رفته استالدهید باشد حلقه کرومانون ایجاد شده، در موقعیت ۲ حلقه دارای متیل خواهد بود. لذا ابتدا از برم دار کردن ۲-هیدروکسی استوفنون (**V**) بوسیله برمید مس II،  $\alpha$ -برومو-۲-هیدروکسی استوفنون (**VI**) حاصل شد. از واکنش ترکیب (**VI**) با تریازول در حلال DMF،  $\alpha$ -تریازولیل-۲-هیدروکسی استوفنون ها (**VIIa,b**) به دست می آیند که پس از جداسازی، هر کدام به طور جداگانه متحمل واکنش حلقه زایی با استالدهید گردیده و ۲-متیل-۳-تریازولیل کرومانون مربوطه (**VIIIa,b**) را ایجاد می کند. از لحاظ تئوری در واکنش حلقه زایی توسط استالدهید، تولید ایزومرهای *سیس* و *ترانس* (بر اساس وضعیت فضایی گروه های متیل و تریازول نسبت به هم) قابل پیش بینی است که با توجه به طیف های  $^1\text{H NMR}$  ترکیبات اخیر، ساختار گروه متیل نسبت به تریازول به صورت *ترانس* می باشد ( $J_{2,3}=12.0 \text{ Hz}$ ). این



شکل شماره ۲: اثر عریان کنندگی گروه اکسیم اتری روی پروتون های مختلف در ایزومرهای IV

آن را در سطح گیرنده بهبود بخشید. از طرف دیگر حضور گروه متیل در ناحیه ۲ حلقه کرومان که در وضعیت ترانس نسبت به گروه تریازول به سر می برد نوع خاصی از ایزومری فضایی را به وجود می آورد. همچنین وجود گروه عاملی اکسیم اتر نوع دیگری از ایزومری فضایی را در این مولکولها حاکم می سازد. علاوه بر این، جایگزینی حلقه تریازول به جای ایمیدازول نیز ممکن است باعث افزایش ویژگی اثر این ترکیبات گردد. با توجه به تنوع ویژگی های ساختاری در این ترکیبات، دستیابی به این ترکیبات جدید و به دنبال آن ارزیابی اثرات ضدقارچی آنها، می تواند راه را برای بررسی رابطه ساختمان-فعالیت این ترکیبات و همچنین بهینه سازی ساختار فارماکوفوری مشتقات آزولیل کرومانون اکسیم اتر هموارتر نماید.

نتیجه کلی که از این پژوهش حاصل شده این است که مشتقات جدید ۲-متیل-۳-تریازولیل کرومانون اکسیم اتر به عنوان داروهای بالقوه ضدقارچ با روشی سهل الوصول و کارآ تهیه گردیدند و ساختار آنها به نحو مقتضی توسط طیف های مادون قرمز (IR)، رزونانس مغناطیسی (NMR) و طیف سنجی جرمی (Mass) تعیین و مورد تائید قرار گرفت. همچنین طیف های NMR به عنوان اساس تمایز و شناسایی استرئوایزومرهای ترانس (E) و (Z) -اکسیم اترها مطرح گردید.

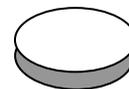
در مقابل جابه جایی شیمیایی مربوط به پروتون H-5 در (E) -ایزومرها به طور قابل توجهی تحت تأثیر اکسیژن گروه اکسیم اتر قرار گرفته و سیگنال مربوط به آن در میدان های پایین تر ظاهر می شود. جابه جایی شیمیایی پروتون H-3 ایزومرهای (E) مشابه کتون های مادر آنها می باشد (شکل شماره ۲).

نکته مورد توجه دیگر این که در طی سنتز اکسیم اترها از مشتقات ترانس-۲-متیل-۳-تریازولیل کرومانون کاهش غیرمعماری در ثابت های کوپلاژ پروتون های H-2 و H-3 حلقه کرومانون ( $J_{2,3}$ ) مشاهده گردید که چنین پدیده ای ناشی از معکوس شدن کانفورماسیونی حلقه می باشد.

پس از تهیه ترکیبات نهایی از طریق مسیر صناعی پیشنهاد شده و تائید ساختار آنها مشخص می گردد که این ترکیبات از ویژگی های ساختاری خاصی برخوردارند که می تواند در نوع اثر بیولوژیک آنها بسیار تعیین کننده باشد. مهمترین ویژگی آنها این است که با حضور حلقه کرومان در آنها، انعطاف پذیری بخش فارماکوفوریک که اسکلت فن اتیل آزول می باشد کاسته شده و از لحاظ کانفورماسیونی، این بخش از مولکول فقط حالات خاصی را می تواند بپذیرد. اگر این حالت کانفورماسیونی منطبق بر کانفورماسیونی فعال (یعنی کانفورماسیونی که در سطح گیرنده عمل می کند) باشد، این محدودیت کانفورماسیونی می تواند فعالیت

## فهرست منابع

1. Lovey RG, Elliott AJ, kaminski JJ, Loebenberg D, Parmegiani RM, Rane DF, Givijavallabhan VM, Pike RE, Guzik H, Antonacci B, Tomaine TY. Isobenzofurans as conformationally constrained miconazole analogues with improved antifungal potency. *J. Med. Chem.* 1992; 35: 4221-4229.
2. Lwata K, Yamashita I, Uehara H, Nozawa Y. In vitro thiocarbamate resistance of trichophyton mentagrophyte. *Chemotherapy* (tokyo), 1990; 38: 435-443.



3. Formtling RA. Imidazoles as medically important antifungal agents: An overview. *Drugs of Today*, 1984; 20: 325-349.
4. Lyman CA, Walsh TJ. Systemically administered antifungal agents. *Drugs*, 1992; 44: 9-35.
5. Martin AR. Antifungal agents. In: Delgado JN, Remers WA, editors. *Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*. 10<sup>th</sup> ed. Lippincott-Raven Publishers; 1998. P: 185-196.
6. Rossello A, Bertini S, Lapucci A, Macchia M, Martinelli A, Rapposelli S, Herreros E, Macchia B. Synthesis, antifungal activity, and molecular modeling studies of new inverted oxime ethers of oxiconazole. *J. Med. Chem.* 2002; 45: 4903-4912.
7. Mixich VG, Thiele K. Stereospecific synthesis of antifungal imidazoloxime ethers. Oxiconazol nitrate, a new broad spectrum antifungal agent. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1979; 29(II): 1510-1513.
8. Emami S, Falahati M, Banifatemi A, Moshiri K, Shafiee A. Stereoselective synthesis and in vitro antifungal evaluation of (*E*)- and (*Z*)-imidazolylchromanone oxime ethers. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 2002; 335(7): 318-324.
9. Emami S, Falahati M, Banifatemi A, Amanlou M, Shafiee A. (*E*)- and (*Z*)-1,2,4-triazolylchromanone oxime ethers as conformationally constrained antifungals. *Bioorg. Med. Chem.* 2004; 12 (15): 3971-3976.
10. Emami S, Shafiee A. [Stereoselective syntheses of \(\*E\*\)- and \(\*Z\*\)-2,3-dihydro-3-\(1,2,4-triazolyl\)-4H-1-benzopyran-4-one oxime ethers.](#) *Heterocycles*, 2001; 55(11): 2059-2074.