پژوهشي

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره پانزدهم شماره ۵۳ مرداد و شهریور سال ۱۳۸۵ (۲۴-۱۶)

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

سعید امامی (Ph.D.)*+

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 بااثر 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 α –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

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

این تحقیق طي شماره ٤١- ٨٢ در شوراي پژوهشي دانشگاه ثبت شده و با حمايت مالي دانشگاه علوم پزشكي مازندران انجام شده است.

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

تاریخ دریافت : ٨٤/٤/١٤ تاریخ تصویب: ٨٤/١٢/٢٤

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

!!

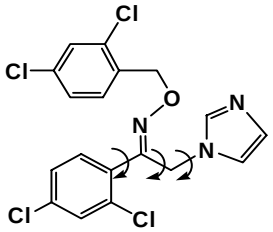
سمیت کم‌تر ضروری به نظر می‌رسد. اگر چه داروهای ضد قارچ از تنوع زیادی برخوردار هستند، ولی در این میان آزول‌های ضد قارچ (Azole Antifungals) که از بزرگ ترین دسته داروهای ضدقارچ هستند، همچنان جایگاه خود را در درمان وتحقیقات حفظ کرده اند. علاوه براین آزول‌ها ازمعدود ترکیباتی هستندکه آنزیم هدف مشخصی دارند 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 ضدقارچ بامعرفی 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 وکاهش 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 و ترکونازول از جمله داروهای تریازولی هستند که امروزه جایگاه ویژه‌ای در درمان یافته‌اند(۳).

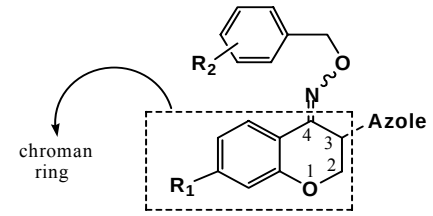
از جمله اولین ضروریات ساختمانی برای آزول‌های ضد قارچ، دارا بودن حلقه بازی ضعیف ایمیدازول یا ۴،۲،۱-تریازول است که از طریق ازت به بقیه ساختمان مولکول وصل می‌شود(۴). در واقع اکثر آزول‌های ضد قارچ دارای اسکلت *N*- (فنیل اتیل) آزول هستند که کربن شماره ۲ زنجیره اتیل دارای استخلاف الکل، اتر و یا دی‌اکسولان است و حلقه‌های فنیل آنها اکثرا 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 به‌خاطر داشتن ایزومری *Z* و *E*، از نظر فضایی ترکیبات متفاوتی را ایجاد می‌کند و از این جهت می‌تواند موردتوجه باشد. ساختارگروه اکسیم در اکسی کونازول 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**) ارائه‌گردیدند که در حقیقت آنالوگ‌های سیکلیک اکسی‌کونازول بوده و چرخش کانفورماسیونی حلقه فنیل و همچنین انعطاف‌پذیری پل اتیل محدود شده است(۸،۹).



Oxiconazole

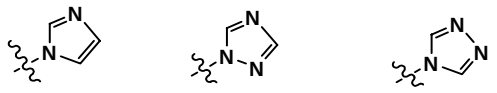
(I)



(II)

R_1, R_2 : H, Halogene

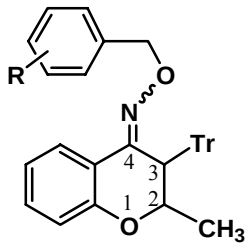
Azole : imidazol-1-yl; 1,2,4-triazol-1-yl; 1,2,4-triazol-4-yl;



[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

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.

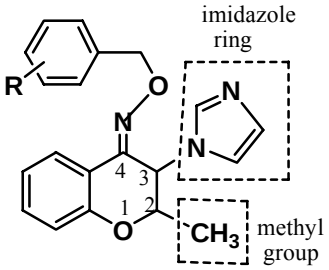
با این توصیف و در ادامه روند مطالعه رابطه ساختمان- فعالیت و بهینه سازی ساختار فارماکوفور این ترکیبات، در این پژوهش در نظر است ترکیبات جدید ۲- متیل- ۳-تریازولیل کرومانون اکسیم اتر(**IV**) سنتز و ارائه گردند که دارای گروه متیل در ناحیه ۲ و حلقه تریازول درموقعیت۳ حلقه کرومان باشند. ترکیبات مورد نظر در این پژوهش، ترکیبات جدیدی هستند که برای اولین بار ساخته شده و درگروه آزولیل‌کرومانون اکسیم اترها جای می‌گیرند که نخستین بار، طراحی، سنتز و اثرات ضد قارچی آنها توسط ما گزارش گردیده است(۸،۹). با توجه به این‌که 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، می تواند راه را برای ارائه داروهای جدید ضدقارچ با طیف گسترده تر و ویژگی اثر بیش‌تر هموار نماید.



R= H, Halogen

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

(IV)



R= H, Halogen

(III)

مواد و روش‌ها

نقطه ذوب مواد بوسیله دستگاه Kofler hot stage اندازه‌گیری شد. طیف مادون قرمز (IR)[1] با استفاده از دستگاه Shimadzu 470 و طیف رزونانس مغناطیسی هیدروژن (NMR[1]H-)[2] با بهره‌گیری از دستگاه اسپکترومتر Bruker FT-80 گرفته شد و جابه جایی شیمیایی (δ) بر حسب ppm و در مقایسه با شاهد داخلی تترامتیل سیلان (TMS) می‌باشد. طبق معمول تمامی واکنش‌ها و ترکیبات به دست آمده، به وسیله کروماتوگرافی روی لایه نازک (TLC)[3] 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

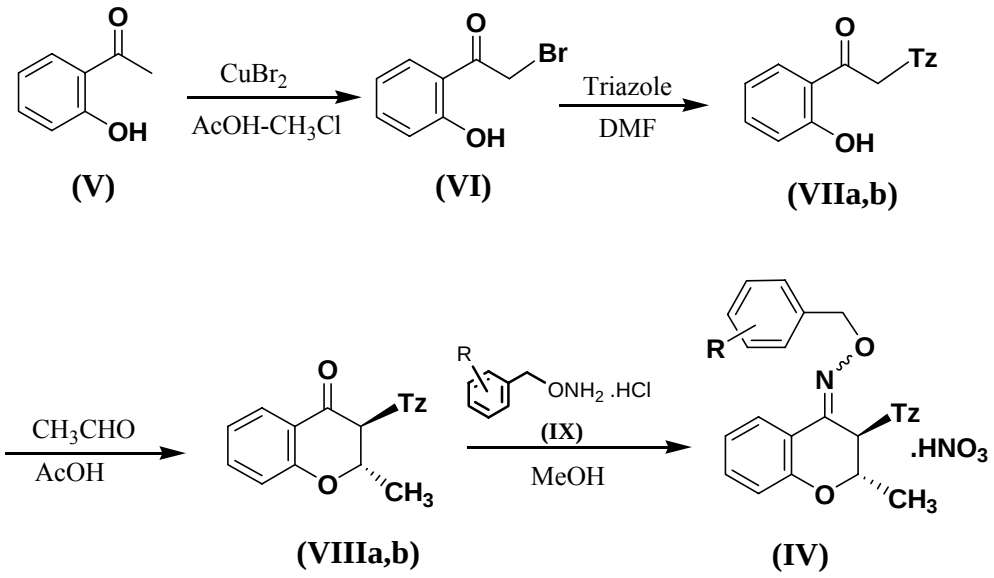
1. Infra Red
2. Nuclear Magnetic Resonance
3. Thin Layer Chromatography

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

!!

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 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.



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

روش تهیه α- 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 میلی‌لیتر) مخلوط گردید و ۲-هیدروکسی استوفنون(**V**) (۱۵ میلی مول) نیز که در کلروفرم (۱۲/۵ میلی‌لیتر) 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 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 α- برومو-۲-هیدروکسی استوفنون (**VI**) با ۱،۲،۴- تریازول*

به محلولی از ۱،۲،۴- تریازول (۰/۱۲ مول) در DMF (۵۰ میلی لیتر) مقدار ۰/۰۴ مول، α- 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

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 درتولوئن، بامحلول اسیدکلریدریک ۱۰ درصد مخلوط گردید و جسم نامحلول در اسید جدا شد. محلول اسیدی با بی‌کربنات سدیم خنثی و رسوب حاصل صاف گردید و پس از تبلور در متانول جسم **VIIb** حاصل شد(۱۰).

روش کلی تهیه۲- 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 ازجسم**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 آب‌شسته و با سولفات سدیم خشک شد. حلال در فشار کم تبخیر گردید. ایزومرهای *E* و *Z* توسط کروماتوگرافی روی لایه نازک سیلیکاژل و حلال پیش رونده کلروفرم- متانول جداسازی شدند. هر یک از ایزومرها مجددا 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 ازجسم**VIII** (۲/۰ میلی‌مول) 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 باسولفات 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

!!

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

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

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

ترکیب	IR (KBr); ν_{max} (cm^{-1})	^{1}H NMR	MS (m/z, %)
VIIIa	1695, 1641, 1511, 1460	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (d, 3H, J = 6.0 Hz, CH_3), 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^+, 3), 120 (63), 92 (100), 65 (47), 43 (98).
VIIIb	1701, 1614, 1527, 1480	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43 (d, 3H, J = 6.0 Hz, CH_3), 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^+, 92), 120 (100), 92 (73).
(*Z*)-IVa	1614, 1492, 1460, 1396, 1328, 1228	(80 MHz, DMSO-d_6) δ 1.07 (d, 3H, J = 6.4 Hz, CH_3), 4.52 (dq, 1H, J = 6.4, 2.6 Hz, H-2), 5.14 (s, 2H, CH_2), 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^+, 2), 175 (11), 125 (100), 85 (87), 69 (37).
(*E*)-IVa	1602, 1464, 1419, 1388, 1294, 987	(80 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (d, 3H, J = 6.4 Hz, CH_3), 5.10 (dq, 1H, J = 6.4, 5.2 Hz, H-2), 5.20 (s, 2H, CH_2), 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).	–
(*Z*)-IVb	1618,1595, 1460, 1400, 1326, 1305, 1039	(80 MHz, DMSO-d_6) δ 1.07 (d, 3H, J = 6.4 Hz, CH_3), 4.53 (dq, 1H, J = 6.4, 2.6 Hz, H-2), 5.21 (s, 2H, CH_2), 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^+, 17), 228 (34), 175 (100), 161 (61), 159 (76), 115 (26), 89 (30).
(*E*)-IVb	–	(80 MHz, DMSO-d_6) δ 1.24 (d, 3H, J = 6.4 Hz, CH_3), 5.09 (dq, 1H, J = 6.4, 5.2 Hz, H-2), 5.27 (s, 2H, CH_2), 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).	–
(*Z*)-IVc	–	^{1}H NMR (80 MHz, DMSO-d_6) δ 1.12 (d, 3H, J = 6.4 Hz, CH_3), 4.62 (dq, 1H, J = 6.4, 2.6 Hz, H-2), 5.19 (s, 2H, CH_2), 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^+, 88), 266 (17), 175 (63), 91 (100), 65 (11).
(*Z*)-IVd	–	^{1}H NMR (80 MHz, DMSO-d_6) δ 1.24 (d, 3H, J = 6.4 Hz, CH_3), 4.37 (dq, 1H, J = 6.4, 2.6 Hz, H-2), 5.13 (s, 2H, CH_2), 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^+, 4), 175 (100), 125 (93), 89 (21).
(*Z*)-IVe	1595, 1564, 1454, 1419, 1338, 1064, 1033	(80 MHz, DMSO-d_6) δ 1.12 (d, 3H, J = 6.4 Hz, CH_3), 4.61 (dq, 1H, J = 6.4, 2.6 Hz, H-2), 5.25 (s, 2H, CH_2), 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^+, 10,12), 228 (5), 175 (50), 161 (61), 159 (100), 145 (20), 63 (10).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

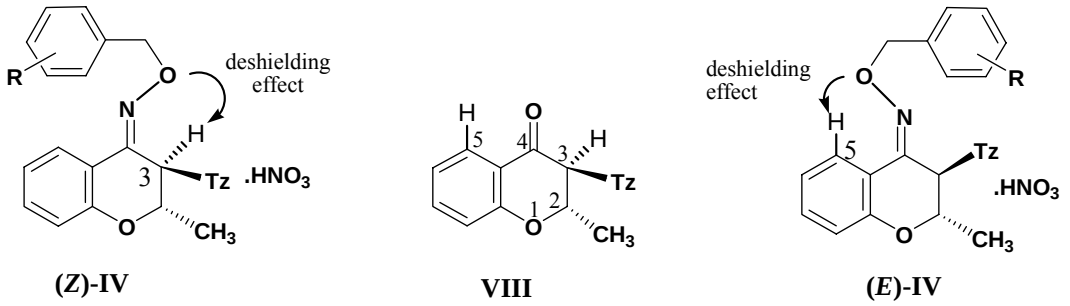
بحث

سنتز و تهیه ۳- تریازولیل کرومانون ها، اکسیم‌ها و اکسیم اترهای مربوطه آن‌ها، اولین بارتوسط ماگزارش گردید(۹،۱۰). برای دستیابی به اکسیم اترها (**IV**) ابتدا لازم است که ۳- تریازولیل کرومانون‌ها (**VIII**) تهیه شوند. برای ساخت مشتقات ۳- تریازولیل کرومانون از روش بستن حلقه در ترکیبات ۲- تریازولیل -۲َ- هیدروکسی استوفنون (**VII**) با یک آلدئید استفاده شده است. اگر آلدئید به کار رفته استالدئید 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 ، α -برومو-۲- هیدروکسی استوفنون (**VI**) حاصل شد. از واکنش ترکیب (**VI**) با تریازول در حلال DMF ، α - تریازولیل-۲- هیدروکسی استوفنون ها (**VIIa,b**) به دست می‌آیند 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 می‌کند. از لحاظ تئوری در واکنش حلقه زایی توسط استالدهید، تولید ایزومرهای *سیس* و *ترانس* (بر اساس وضعیت فضایی گروه‌های متیل و تریازول نسبت به هم) قابل پیش‌بینی است که با توجه به طیف‌های ^{1}H NMR ترکیبات اخیر، ساختار گروه متیل نسبت به تریازول به صورت *ترانس* می‌باشد ($J_{2,3}$=12.0 Hz). این مسأله نشان می‌دهد که احتمالاً از لحاظ پایداری ایزومر *ترانس* ارجح است.

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

برای تعیین استرئوشیمی ایزومرهای (*E* یا *Z*) اکسیم‌های مشتق شده از کتون‌ها عموماً از طیف‌های NMR استفاده می‌شود. اساس تمایز و شناسایی استرئوایزومرهای *Z* و *E* اکسیم‌های کرومانون بر تفاوت جابه‌جایی شیمیایی پروتون‌های H-3 و H-5 حلقه کرومان در این ایزومرها استوار است(۸،۹،۱۰).

بررسی پروتون ناحیه ۵ نشان می‌دهد که جابه‌جایی شیمیایی ترکیبات (*Z*) - اکسیم اتر نسبتاً مشابه کتون‌های مادر آنهاست در حالیکه جابه‌جایی شیمیایی مربوط به پروتون H-3 این ترکیبات نسبت به کتون‌ها بیش‌تر بوده و به میدان‌های ضعیف‌تر انتقال یافته است و دلیل آن نزدیکی اکسیژن گروه (*Z*) - اکسیم اتر به پروتون H-3 است که باعث عریان شدن (deshielding) آن‌ها می‌شود (شکل شماره ۲).



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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

!!

در مقابل جابه‌جایی شیمیایی مربوط به پروتون H-5 در (*E*) – ایزومرها به‌طور قابل توجهی تحت تأثیر اکسیژن گروه اکسیم اتر قرار گرفته و سیگنال مربوط به آن در میدان‌های پایین‌تر ظاهر می‌شود. جابه‌جایی شیمیایی پروتون H-3 ایزومرهای (*E*) مشابه کتون‌های مادر آن‌ها می‌باشد (شکل شماره ۲).

نکته مورد توجه دیگر این‌که در طی سنتز اکسیم اترها از مشتقات *ترانس*- ۲- متیل-۳- تریازولیل کرومانون کاهش غیرمتعارفی در ثابت‌های کوپلاژ پروتون‌های H-2 و H-3 حلقه کرومانون ($J_{2,3}$) مشاهده گردید که چنین پدیده‌ای ناشی از معکوس شدن کانفورماسیونی حلقه می‌باشد.

پس از تهیه ترکیبات نهایی از طریق مسیر صناعی پیشنهاد شده و تائید ساختار آن‌ها مشخص می‌گردد که این ترکیبات از ویژگی‌های ساختاری خاصی برخوردارند که می‌تواند 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 می‌کند) باشد، این محدودیت کانفروماسیونی می‌تواند فعالیت آن را در سطح گیرنده بهبود بخشد. از طرف دیگر حضور گروه متیل در ناحیه ۲ حلقه کرومان که در وضعیت *ترانس* نسبت به گروه تریازول به سر می‌برد نوع خاصی از ایزومری فضایی را به وجود می‌آورد. همچنین وجود گروه عاملی اکسیم اتر نوع دیگری از ایزومری فضایی را در این مولکول‌ها حاکم می‌سازد. علاوه بر این، جایگزینی حلقه تریازول به‌جای ایمیدازول نیز ممکن است باعث افزایش ویژگی اثر این ترکیبات گردد. با توجه به تنوع ویژگی‌های ساختاری در این ترکیبات، دستیابی به این ترکیبات جدید و به‌دنبال آن ارزیابی اثرات ضدقارچی آن‌ها، می‌تواند 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 به‌عنوان داروهای بالقوه ضدقارچ با روشی سهل الوصول و کارآ تهیه گردیدند و ساختار آن‌ها به نحو مقتضی توسط طیف‌های مادون قرمز (IR)، رزونانس مغناطیسی (NMR) و طیف سنجی جرمی (Mass) تعیین و مورد تائید قرار گرفت. همچنین طیف‌های NMR به عنوان اساس تمایز و شناسایی استرئوایزومرهای *ترانس* (*E*)- و (*Z*) – اکسیم اترها مطرح گردید.

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,Yamashia I, Uehara H, Nozawa Y. In vitro thiocarbamate resistance of trichophyton mentagrophyte.***Chemotherapy*** (tokyo), 1990; 38: 435-443.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

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.*** 10th 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 imidazolyloxime 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]