



دانشکده علوم پایه  
گروه شیمی کاربردی

### عنوان

سنتز مشتقات جدید 7- کلرو -1،3- دی هیدرو -  
5- فنیل - 2H - 1،4 - بنزو دی آزپین -2- اون

استاد راهنما  
دکتر غلامحسن ایمانزاده

استاد مشاور  
دکتر یعقوب منصوری

توسط  
زهرا آراسته فرد

بهار 89



نام خانوادگی دانشجو: آراسته فرد نام: زهرا
عنوان پایان نامه: سنتز مشتقات جدید 7- کلرو -3،1- دی هیدرو -5- فنیل -2H -4،1- بنزو دی آزپین -2- اون
استاد راهنما: دکتر غلامحسین ایمانزاده استاد مشاور: دکتر یعقوب منصوری
مقطع تحصیلی: کارشناسی ارشد گرایش: آلی رشته: شیمی دانشگاه: محقق اردبیلی دانشکده: علوم- گروه شیمی تاریخ فارغ التحصیلی: تعداد صفحه: 86 صفحه
89/3/25
کلید واژه ها: 4،1- بنزو دی آزپین -2- اون، واکنش افزایش مایکل، آنالیز کنفورماسیونی
چکیده: 4،1- بنزو دی آزپین -2- اون ها بعنوان ساختارهای برجسته در شیمی دارویی مطرح می باشند و کاربرد های درمانی مشتقات مختلف آن ها ، توجه شیمیدانان بسیاری را به خود معطوف داشته است. با توجه به اهمیت این ترکیبات، در این کار پژوهشی، مشتقات جدیدی از این خانواده دارویی با استفاده از واکنش افزایش مایکل ترکیب 7- کلرو -3،1- دی هیدرو -5- فنیل -4،1- بنزو دی آزپین -2- اون روی فوماریک استرهای متقارن سنتز شده اند. نتایج بدست آمده از این واکنش ها توسط طیف های FT-IR ، <sup>1</sup> H-NMR ، <sup>13</sup> C-NMR و MASS تایید شده اند. همچنین با توجه به اهمیت شیمی فضایی 4،1- بنزو دی آزپین -2- اون ها پایدارترین کنفورمر یکی از مشتقات سنتز شده به عنوان الگو، توسط آنالیز کنفورماسیونی با استفاده از نرم افزار hyper chem و برنامه نیمه تجربی AM <sub>1</sub> ، مورد بررسی قرار گرفته است.

# فهرست مطالب

عنوان	.....
.....	.....
صفحه	.....

## فصل اول: مقدمه

1-1	شیمی دارویی	.....
2	.....	.....
1-2	شیمی بنزو دی آزپین	.....
2	.....	.....
1-3	انواع روش های سنتزی مشتقات جدید 1،4 - بنزو دی آزپین	.....
5	.....	.....
1-4	استرئوشیمی 4،1- بنزو دی آزپین - 2- اون ها	.....
25	.....	.....
1-4-1	سدهای انرژی وارونگی 4،1 - بنزو دی آزپین - 2- اون ها	.....
26	.....	.....
1-4-2	مطالعات NMR روی 4،1 - بنزو دی آزپین - 2 - اون ها	.....
27	.....	.....
1-4-3	اثر ایجاد یک مرکز کایرال در C <sub>3</sub> حلقه بنزو دی آزپینی	.....
28	.....	.....

1-5 واکنش های افزایش مایکل  
.....  
.....  
30.....

1-1-5 واکنش های افزایش مایکل در غیاب حلال  
.....  
34.....

1-6 هدف  
.....  
.....  
35.....

### فصل دوم : بخش تجربی

1-2 اطلاعات کلی  
.....  
.....  
38.....

2-2 روش کار عمومی برای سنتز استرهای  $\alpha, \beta$  - غیر اشباع  
.....  
39.....

2-3 روش کار اول برای تهیه ترکیب 7- کلرو -3،1- دی هیدرو -  
5- فنیل - 2H - 4،1 - بنزو دی آزپین -2- اون  
.....  
39.....

2-4 روش کار دوم برای تهیه ترکیب 7- کلرو -3،1- دی هیدرو -  
5- فنیل - 2H - 4،1 - بنزو دی آزپین -2- اون  
.....  
39.....

2-5 روش کار برای واکنش 4،1 - بنزو دی آزپین -2- اون سنتز شده با استرهای  $\alpha, \beta$  - غیر اشباع در غیاب حلال  
.....  
.....  
41.....

## فصل سوم: بحث و نتیجه‌گیری

3-1 روش های تهیه ترکیب 7- کلرو -3،1- دی هیدرو - 5- فنیل  
-2H - 4،1 - بنزو دی آزپین  
اون.....

46.....

3-2 تهیه استر های  $\alpha, \beta$  غیر اشباع  
مقارن.....

50.....

3-3 واکنش 4،1 - بنزو دی آزپین - 2- اون با استرهای  $\alpha, \beta$  غیر  
اشباع در غیاب حلال.....

51.....

3-4 بررسی طیفی محصولات افزایشی 3،1- دی هیدرو - 5- فنیل -  
-2H - 4،1 - بنزو دی آزپین -2- اون به هگزیل

فومارات.....

54.....

3-5 استفاده از برنامه نیمه تجربی AM<sub>1</sub> در بررسی مدل فرضی  
پیشنهاد

شده.....

55

3-6 مطالعه طیف <sup>1</sup>HNMR واکنش افزایشی 3،1- دی هیدرو - 5-  
فنیل - 2H - 4،1- بنزو دی آزپین - 2- اون به ایزو پروپیل

فومارات.....

58.....

## فصل چهارم: پیوستها و ضمائم

شکل (4-1) طیف (KBr) FT-IR ترکیب  
..... (2)

63.....

ترکیب	$^1\text{H NMR}$ (300	MHz,CDCl <sub>3</sub> ,TMS)	طیف	(4-2)	شکل
.....	.....	.....	.....	.....	(2)
					64.....
(3)	ترکیب	FT-IR	(neat)	طیف	(4-3) شکل
.....	.....	.....	.....	.....	.....
					65 .....
ترکیب	$^1\text{H NMR}$ (500	MHz,CDCl <sub>3</sub> )	طیف	(4-4)	شکل
.....	.....	.....	.....	.....	(3)
					66.....
ترکیب	$^{13}\text{C NMR}$	(125	MHz,CDCl <sub>3</sub> )	طیف	(4-5) شکل
.....	.....	.....	.....	.....	(3)
					67.....
ترکیب	Mass		طیف	(4-6)	شکل
.....	.....	.....	.....	.....	(3)
					68....
(4)	ترکیب	FT-IR	(neat)	طیف	(4-7) شکل
.....	.....	.....	.....	.....	.....
					69.....
ترکیب	$^1\text{H NMR}$ (300	MHz,CDCl <sub>3</sub> ,TMS)	طیف	(4-8)	شکل
.....	.....	.....	.....	.....	(4)
					70.....
ترکیب	$^{13}\text{C NMR}$	(75	MHz,CDCl <sub>3</sub> ,TMS)	طیف	(4-9) شکل
.....	.....	.....	.....	.....	(4)
					71.....
	ترکیب	Mass		طیف	(4-10) شکل
.....	.....	.....	.....	.....	(4)
					72.....
(5)	ترکیب	FT-IR	(neat)	طیف	(4-11) شکل
.....	.....	.....	.....	.....	.....
					73.....
ترکیب	$^1\text{H NMR}$ (300	MHz,CDCl <sub>3</sub> ,TMS)	طیف	(4-12)	شکل
.....	.....	.....	.....	.....	(5)
					74.....

شکل (4-13) طیف  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) ترکیب  
..... (5)  
75.....

شکل (4-14) طیف Mass ترکیب  
..... (5)  
76.....

شکل (4-15) طیف  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) ترکیب (6)  
77.....

شکل (4-16) طیف  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) ترکیب  
..... (6)  
78...

شکل (4-17) طیف Mass ترکیب  
..... (6)  
79.....

..... منابع  
.....  
.....

### Abbreviations:

BOC..... tert-Butyloxycarbonyl  
Cbz.....Carboxybenzyl  
DABCO.....1,8-Diaza bicycle [2,2,2] octan  
DCC..... N,N'-dicyclohexylcarbodiimide  
DCM..... dichloromethane  
DIBAL-H.....Diisobutylaluminium hydride



DIEA.....	N,N-Diisopropyle ethylamine
DIPEA.....	N,N-Diisopropyle ethylamine
DMAP.....	4-Di methylaminopyridine
DMF.....	Dimethyl formamide
DMSO.....	Dimethyl sulfoxide
EDC.....	1-Ethyl-3-(3-Dimethylaminopropyl) Carbodiimide
FMOC.....	9-Fluorenylmethyloxy Carbonyl chloride
HMTA.....	Hexa methylenetetramine
HOBT.....	hydroxybenzo triazole
HPLC.....	high performance liquid chromatography
Hunig's base .....	N,N – di isopropyl ethyl amine
NBS.....	N-Bromosuccin imide
NMR.....	Nuclear Magnetic Reasonance
PTC.....	Phase transfer Catalyst
QCS.....	Quinolinium Camphor Sulfonate
TBAB.....	Tetrabutyl ammonium bromide
TEA.....	triethyleamine
TFFH.....	Tetramethylfluoroformamidinium Hexa fluoro phosphate
TLC.....	Tin Layer Chromatography
TSOH.....	Toluene sulfonicacid

# فصل اول: مقدمه

## مقدمه

### 1-1 شیمی دارویی<sup>1</sup>

مبحث شیمی دارویی، طراحی و تولید ترکیباتی را که می-توانند برای پیشگیری، درمان یا بهبود اختلالات انسان یا حیوان، به کار روند را در بر می-گیرد، که شامل مطالعه داروهای موجود، خواص بیولوژیکی آن ها و ارتباط بین ساختمان و فعالیت آن ها می-باشد.

تعریف دقیقی که از شیمی دارویی توسط IUPAC<sup>2</sup> صورت گرفته است، کشف، توسعه، شناسایی و تفسیر حوزه فعالیت ترکیبات فعال بیولوژیکی در سطح مولکولی می-باشد.

شیمی دارویی مراحل زیر را پوشش می-دهد:

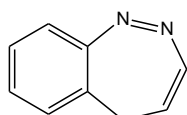
(1) مرحله اول شناسایی مواد فعال بیولوژیکی جدید یا داروهایی است که از منابع طبیعی یا از واکنش های آلی و یا از فرایندهای بیوتکنولوژی تهیه می-شوند.

(2) مرحله دوم، بهینه سازی این ساختارها برای بهبود توانایی، گزینش پذیری و کاهش سمیت آن ها، می باشد.

(3) مرحله سوم، مرحله توسعه یافته است که شامل روش سنتزی برای تولید انبوه و اصلاح خواص فارماکوکینتیک<sup>3</sup> (مطالعه فعالیت و بر هم کنش دارو با بدن) مواد فعال، برای کاربردهای درمانی می-باشد [1].

### 1-2 شیمی 1،4- بنزو دی آزپین ها

بنزو دی آزپین ها (1) ترکیبات هتروسیکلی دو حلقه ای هستند که در آن ها یک حلقه بنزنی به یک حلقه هفت عضوی که دارای دو اتم نیتروژن است جوش خورده است [2].



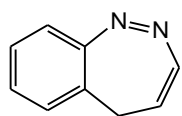
(1)

1- Medicinal chemistry

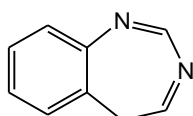
2- International Union of Pure and Applied Chemistry

3-Pharmaco kinetic

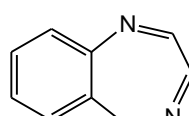
بسته به موقعیت نیتروژن ها در حلقه هفت عضوی ، بنزو دی آزپین ها را 1،2- بنزو دی آزپین (2) ، 1،3- بنزو دی آزپین (3) ، 1،4- بنزو دی آزپین (4) ، 1،5- بنزو دی آزپین (5) ، 2،3- بنزو دی آزپین (6) و 2،4- بنزو دی آزپین (7) نامگذاری کرده اند [3].



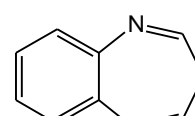
(4)



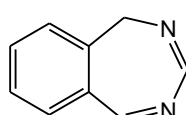
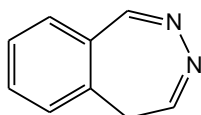
(2)



(5)



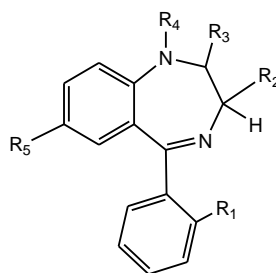
(3)



(7)

(6)

از میان بنزودی آزپین های سنتز شده، ترکیبات حاوی هسته 1،4- بنزو دی آزپینی (8) ، دسته مهمی از ترکیبات ممتاز و برجسته را در شیمی دارویی تشکیل می دهند. این ترکیبات دارای فعالیت های بیولوژیکی بوده و کاربردهای درمانی زیادی را از خود نشان می دهند [4 و 5].



(8)

در جدول زیر به تعدادی از 1،4- بنزو دی آزپین های کلاسیک معروف، نام تجاری، و خواص دارویی آن ها اشاره می شود [6 و 7 و 8].

ترکیبات بالا اثر درمانی خود را بوسیله افزایش گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA) که یک ماده انتقال دهنده پیام های عصبی در سیستم اعصاب مرکزی می باشد، نشان می دهند. GABA موجب باز

1.4-Benzodiazepine	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	نام تجاری	خواص دارویی
Diazepam	H	H	=O	CH <sub>3</sub>	Cl	والیوم	ضد اضطراب، ضد تشنج، شل کننده عضله
Flurazepam	F	H	=O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	دالمان	خواب آور
lorazepam	Cl	OH	=O	H	Cl	اتیوان	ضد اضطراب، ضد تشنج
Oxazepam	H	OH	=O	H	Cl	سرستا	ضد تشنج
Nordazepam	H	H	=O	H	Cl	مادار	ضد اضطراب

شدن کانال یونی گیرنده و افزایش انتقال یون کلر که اثر مهار کنندگی دارد، می شود [9 و 10 و 11]. این نوع از 1،4- بنزودی آزپین ها بر سیستم عصبی مرکزی اثر می کنند. این ترکیبات اثر دارویی خود را با اتصال به گیرنده های اختصاصی غشاء سلول عصبی (GABA) اعمال می کنند.

گیرنده بنزودی آزپین ها (BZR)<sup>1</sup> توانایی اتصال با سه نوع لیگاند آگونیست، آنتاگونیست و آگونیست معکوس را دارا می باشد.

این سه نوع لیگاند که با بسته شدن به گیرنده بنزودی آزپین ها قدرت اتصال GABA به گیرنده آن را تحت تاثیر قرار می دهند، از دیدگاه هافلی<sup>2</sup> چنین تعریف می شوند.

آگونیست های کامل<sup>3</sup>: لیگاندهایی از گیرنده بنزودی آزپین ها هستند (BZR) که با اثر مثبت روی اتصال GABA به گیرنده آن باعث افزایش باز شدن کانال های یون کلر می شوند که موجب پاسخ بیولوژیکی کامل می گردند. نظیر آرام بخش ها و ضد اضطراب ها آنتاگونیست های کامل: لیگاندهایی از گیرنده بنزودی آزپین ها هستند که با قدرت اتصال بالا به BZR بسته می شوند ولی اثری روی اتصال GABA به گیرنده آن نداشته و اثر بیولوژیکی محسوسی نشان نمی دهند.

1- Benzodiazepin Receptor

2- Haefely

3- Full agonists

آگونیست های کامل معکوس<sup>1</sup>: لیگاندهایی که اثر منفی روی قدرت اتصال GABA به گیرنده آن را داشته و پاسخ بیولوژیکی برای آن کاملاً عکس پاسخ بیولوژیکی آگونیست کامل می‌باشد. مانند محرک‌ها و اضطراب‌زاها.

یون‌ها در انتقال پیام عصبی نقش مهم و اساسی دارند و بدون تبادل یون‌ها در سلول‌های عصبی انتقال پیام‌ها غیر ممکن می‌باشد. یکی از یون‌هایی که در این فرایند موثر بوده و نقش مهمی دارد یون کلر است. گیرنده GABA متصل به کانال‌های این یون بوده و باعث باز و بسته شدن این کانال‌ها می‌شود و بدین ترتیب سیستم عصبی تحت تاثیر این فرایند قرار می‌گیرد.

پس از شناخت لیگاندها بوسیله BZR، یعنی پس از اتصال دارو به گیرنده BZR، یک تبدیل کنفورماسیونی آگونیستی یا آگونیستی معکوس در BZR صورت می‌گیرد که بستگی به ساختمان هندسی و خصوصیات آبگریزی لیگاند دارد. این تغییر کنفورماسیونی احتمالاً با تبادل انرژی همراه بوده و موجب تغییر قدرت اتصال GABA به گیرنده آن می‌شود. تبادل انرژی در مورد بستن آگونیست‌ها و آگونیست‌های معکوس به BZR از طریق گیرنده GABA کانال‌های یون کلر را تحت تاثیر قرار می‌دهند و بدین ترتیب فعالیت بیولوژیکی خود را آشکار می‌سازند. در مورد آنتاگونیست‌ها، تصور بر این است که با بسته شدن لیگاند به BZR هیچ تغییر کنفورماسیونی در BZR ایجاد نمی‌شود، تبادل انرژی صفر بوده و روی قدرت اتصال GABA به گیرنده آن اثری ندارد و در مجموع تاثیری روی کانال یون کلر نداشته و فعالیت بیولوژیکی نشان نمی‌دهد.

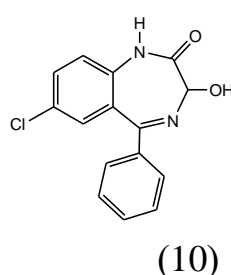
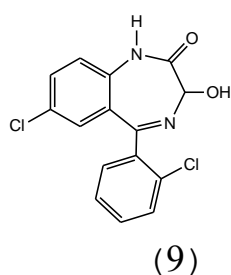
اگر چه اغلب ترکیبات شناخته شده آگونیست کامل، آنتاگونیست کامل یا آگونیست معکوس کامل هستند ولی ترکیباتی هم سنتز و شناخته شده اند که به BZR متصل می‌شوند ولی تاثیر کاملاً مثبت یا کاملاً منفی روی جابجایی GABA ندارند که فعالیت بیولوژیکی آن‌ها در گستره آگونیست کامل و آگونیست معکوس کامل قرار می‌گیرد. بعضی ترکیبات هم آگونیست و هم آنتاگونیست هستند. یعنی برای یک اثر بیولوژیکی بصورت آگونیست کامل و برای اثر بیولوژیکی دیگر بصورت یک آنتاگونیست کامل عمل می‌کنند که تحت عنوان آگونیست - آنتاگونیست معروف هستند [12].

---

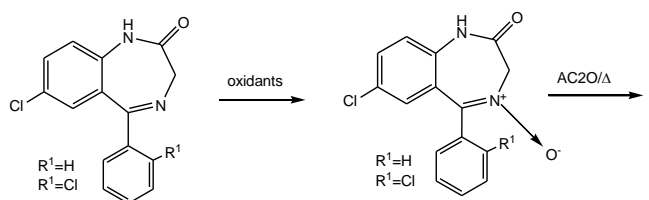
1- Full inverse agonists

### 1-3 انواع روش های سنتزی مشتقات جدید 1،4 - بنزو دی آزپین ها

بدلیل اهمیت بیولوژیکی 1،4- بنزو دی آزپین ها مطالعات گسترده ای در مورد روش های تهیه این ترکیبات انجام گرفته است. در این قسمت ابتدا روش سنتزی تعدادی از 1،4- بنزو دی آزپین های کلاسیک مانند لورازپام (9) و اکسازپام (10) را که جزء داروهای ژنریک ایران هستند را بررسی می‌کنیم و سپس به بحث سنتز سایر مشتقات جدید 1،4- بنزو دی آزپین ها خواهیم پرداخت.

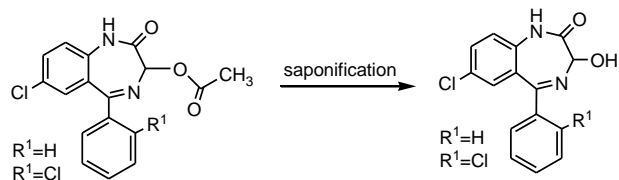


در شمای (1-1) روش سنتزی معمول برای لورازپام (9) و اکسازپام (10) نشان داده شده است [13].



(11)

(12)

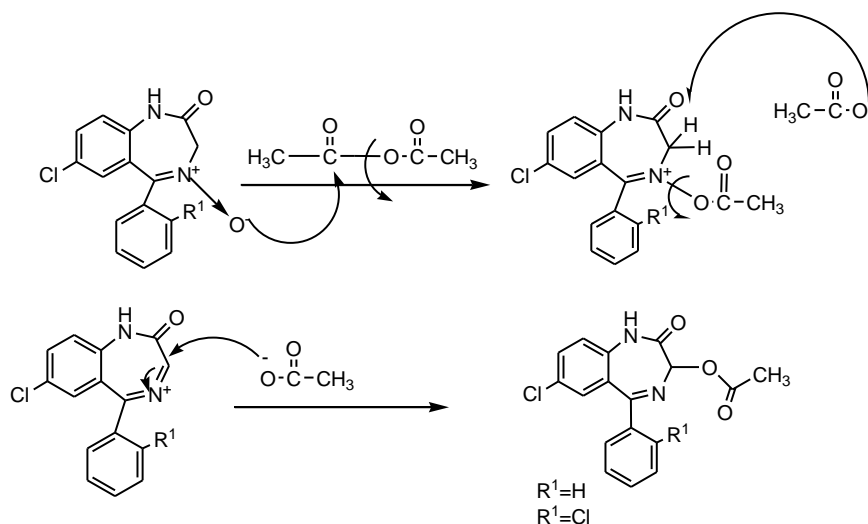


(14)

(13)

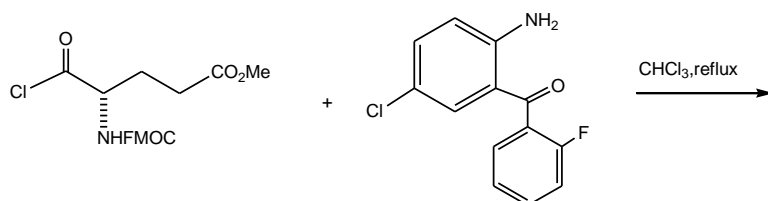
شمای (1-1)

ترکیب (12) تحت نو آرای پلونوسکی<sup>1</sup> شمای (1-2) قرار گرفته و 3- استوکسی-7-کلرو-1،3- دی هیدرو - 5- فنیل - 2-H - 1،4- بنزو دی آزپین - 2- اون (13) را می دهد [14] که در نهایت ترکیب (14) بوسیله صابونی شدن کنترل شده توسط روش های گوناگون، تهیه می شود.



شمای (1-2)

هر چند 1،4- بنزو دی آزپین های کلاسیک کاربردهای بسیار مفید و ارزشمندی در کلینیک های پزشکی دارند اما در بعضی مواقع اثر تسکین دهندگی آن ها بسیار قوی و طولانی مدت است [15]. این مسئله نوعی عیب و نقص برای این دارو ها محسوب می شود. در این راستا سنتز دارو های سریع الاثر در امریکا و اروپا در الویت قرار گرفته است. ترکی (18) از جمله 1،4- بنزو دی آزپین های سریع الاثری است که طبق شمای (1-3) توسط آمریکائیا سنتز شده است که به USA BZD<sup>2</sup> معروف می باشد [16 و 17 و 18].

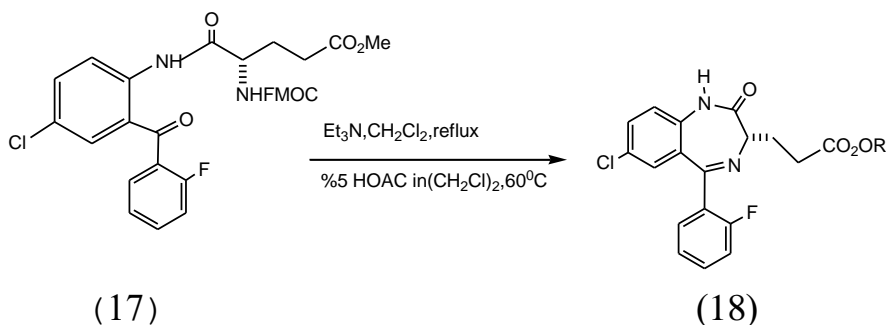


1-Polonovski rearrangement  
1- United states of America



(16)

(15)



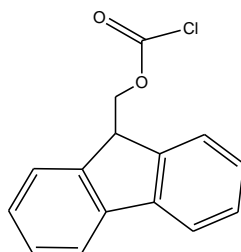
(17)

(18)

شماي (1-3)

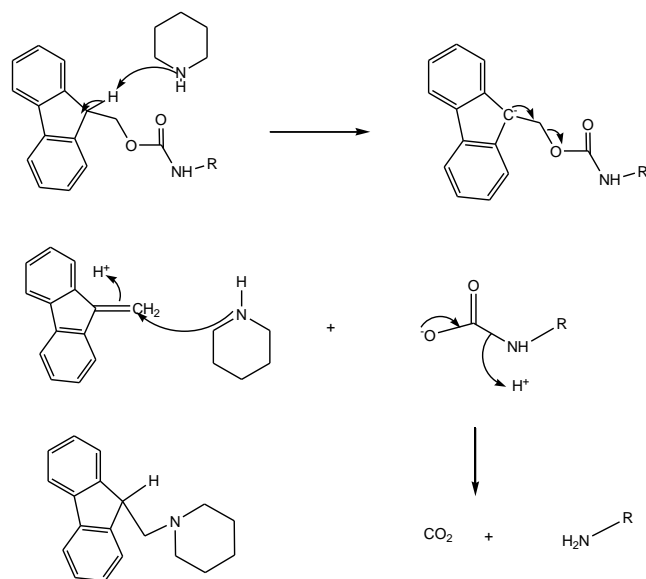
تراکم بین اسید کلرید مشتق شده از گلوتمات (15) و 2 آمینو بنزوفنون (16) با راندمان خوبی و بدون راسمیزاسیون قابل اندازه گیری آنیلید (17) را تشکیل می‌دهد. حذف گروه محافظت کننده Fmoc بوسیله واکنش با تری اتیل آمین در دی کلرومتان انجام می‌شود. پس از حذف حلال، مخلوط واکنش در اسید استیک 5% در دی کلرو اتان حرارت داده می‌شود و ترکیب (18) را ایجاد می‌کند [19].

شکل (19) ساختار Fmoc را که اغلب به عنوان گروه محافظت کننده متداول برای آمین ها به کار می رود را نشان می‌دهد.



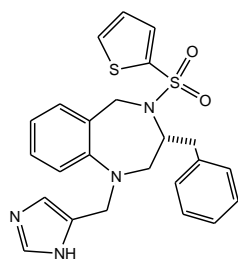
(19)

حفاظت زدایی تحت شرایط بازی بسیار ملایم (مانند پی پیریدین) صورت می‌گیرد که به همین علت نسبت به سایر گروه های محافظت کننده ارجحیت دارد (شماي 1-4).

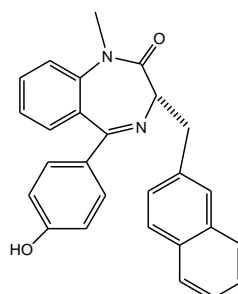


شمای (1-4)

مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که برخی از 1،4- بنزو دی آزپین ها مانند ترکیب (20) و (21) علاوه بر فعالیت روی سیستم اعصاب مرکزی (CNS)، به عنوان ضد سرطان نیز عمل می‌کنند [20 و 22].



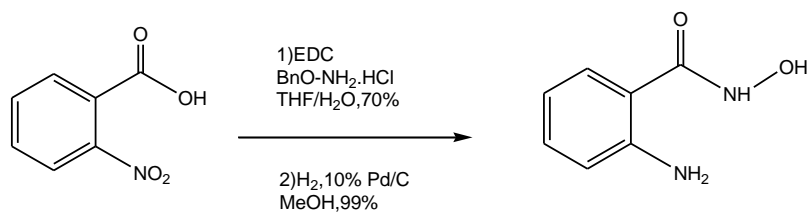
BMS-214662  
(20)



BZ-423  
(21)

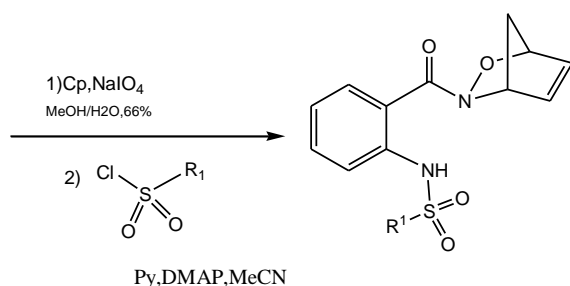
سنتز این نوع بنزو دی آزپین ها، با 2- نیترو بنزوئیک اسید تجاری قابل دسترس (22)، آغاز می‌شود که پس از کوپل شدن با اورتو - بنزیل هیدروکسیل آمین، محافظت زدایی می‌شود و تحت شرایط هیدروژن دار شدن به هیدروکسامیک اسید (23) کاهش می‌یابد. اکسیداسیون هیدروکسامیک اسید (23) توسط پریادات سدیم و در حضور سیکلو پنتا دی ان، آنترانیلیک اسید مورد نظر را تولید می‌کند، که در ادامه با سولفونیل کلراید واکنش داده و محصول افزایشی (24) را می‌دهد. ترکیب (25) مشتقی از ترکیب

(24) بوده که با استات سرب وتری فنیل فسفین در 40 درجه سانتی گراد و به مدت 10 دقیقه، نایترون (26) را تولید می‌کند که ساختار آن توسط آنالیز X-ray تایید می‌شود [23]. ترکیب (26) در حضور پالادیم استات و در حلال THF فرآورده (27) را با راندمان 30% تولید می‌کند شمای (1-5) [24 و 25].

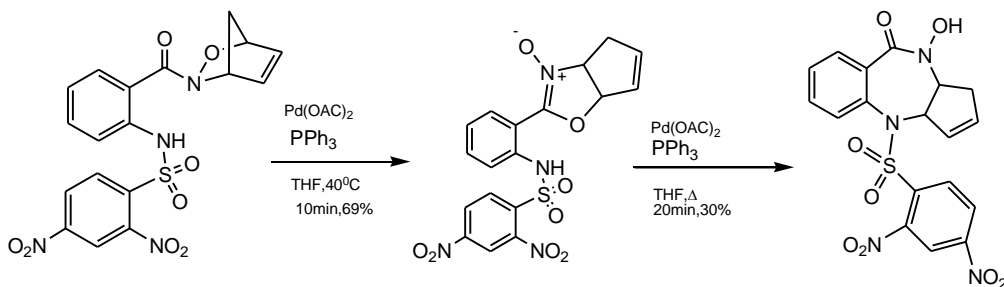


(23)

(22)



(24)



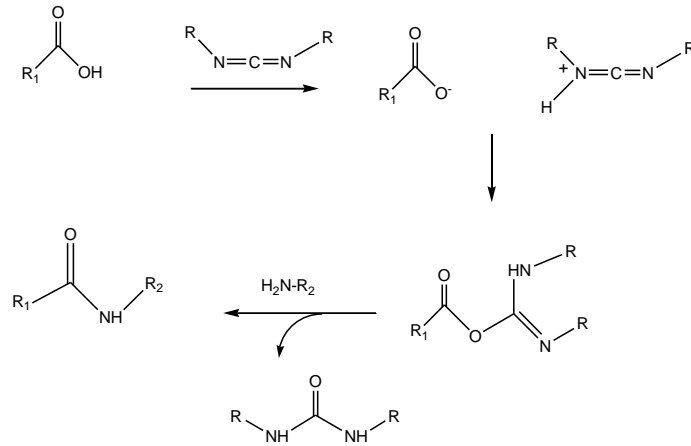
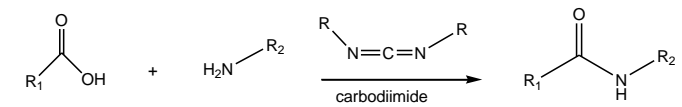
(27)

(25)

(26)

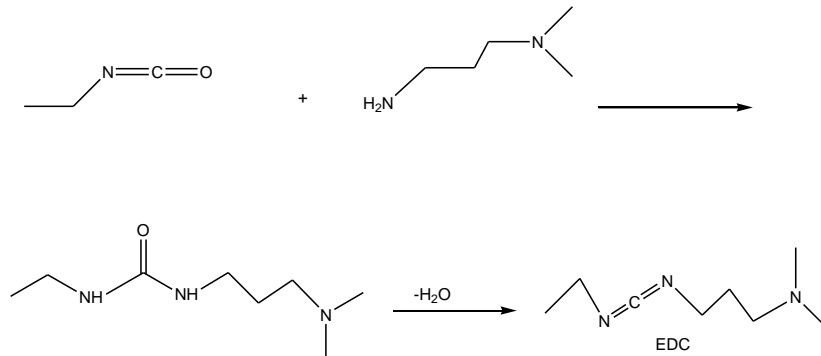
شمای (1-5)

در سنتز های شیمی آلی، ترکیبات حاوی گروه عاملی کربو دی ایمید ها ، عامل های دهیدراسیون هستند و اغلب برای فعال کردن کربوکسیلیک اسیدها برای تشکیل آمید یا استر به کار می-روند شمای (1-6).



شمای (1-6)

EDC یک نوع کربو دی ایمید می‌باشد که به عنوان عامل کوپل کننده مورد استفاده قرار می‌گیرد این ترکیب به طور تجاری قابل دسترس می‌باشد و از کوپلاژ اتیل ایزو سیانات با N,N - دی متیل پروپان - 1,3 - دی آمین، بدست می‌آید شمای (1-7).

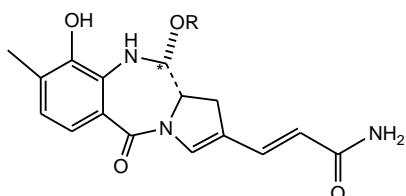


(1-7)

شمای

پیرولو بنزو دی آزپین ها (PBDs) شامل یک سیستم حلقوی جوش خورده از حلقه پیرولی، یک حلقه بنزنی و یک حلقه دی آزپینی می‌باشد [26]. برخی از پیرولو [1,4] [c,2,1] - بنزو دی آزپین ها با فعالیت آنتی بیوتیک و آنتی تومور از انواع گوناگون گونه استرپتومایسین (نوعی باکتری هوازی) جداسازی شده اند که مطالعات گسترده ای روی عضو اصلی این خانواده، آنترامایسین

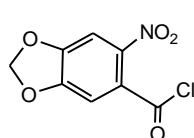
(28) یا نوع متیل اتر آن (29) شمای صورت گرفته است [27]. اعتقاد بر این است که فعالیت زیستی به علت حمله نوکلئوفیلی گروه 2- آمینی باز گوانین در DNA به کربن ستاره دار این ترکیب می‌باشد [28].



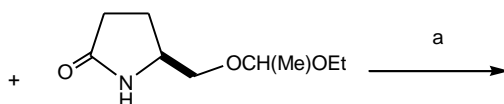
(28) R=H

(29) R=Me

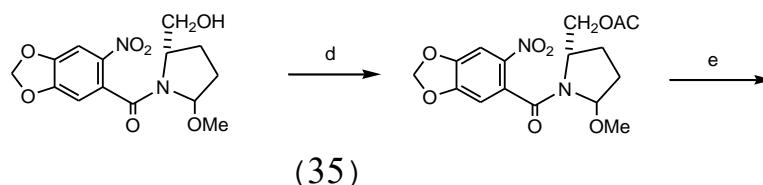
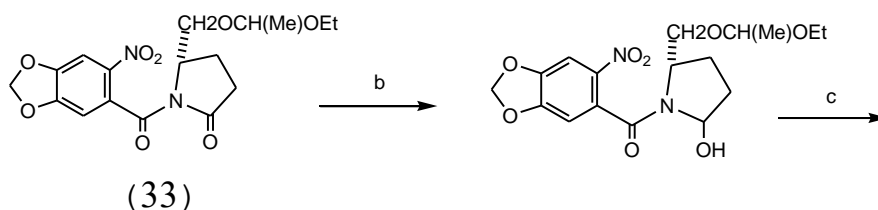
در شمای (8-1) روش سنتزی یکی از مشتقات پیرولو بنزو دی آزپین ها آورده شده است، در این سنتز ابتدا اورتو-نیترو پی پرونیلیک اسید کلراید (30) با آنیون S- - پیرولو- گلوتامینول (31)، واکنش داده و (5S)-5- (1) - اتوکسی - اتوکسی (متیل) - 1 - (4,5 - متیلن دی اکسی - 2 - نیترو بنزوئیل) پیرولیدین - 2- اون (32) را با بازده 86% می‌دهد. احیای جزئی کربونیل لاکتام با دو مول DIBAL-H در تولوئن در  $-78^{\circ}\text{C}$  انجام شده و ترکیب (33) را با مکان‌گزینی بالایی تشکیل می‌دهد [29] و [30].  $\alpha$ - هیدروکسی - اورتو- نیترو بنز آمیدهای (33) بوسیله متانول در محیط اسیدی (TSOH)، به مشتقات (34) با راندمان (86%) تبدیل می‌شود، سپس آسیلاسیون صورت گرفته و ترکیب (35) حاصل می‌شود که مانع ایجاد تشکیل محصول جانبی در مرحله بعدی می‌گردد. کینولینیوم کامفور سولفونات (QCS)، واکنش حذفی را تسریع کرده و انامید (36) را تولید می‌کند [31].



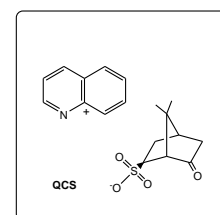
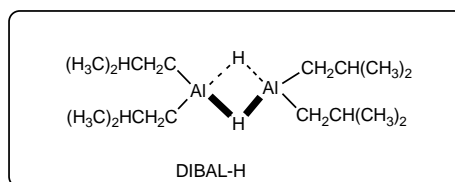
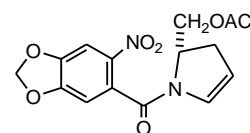
(30)



(31)



(36)

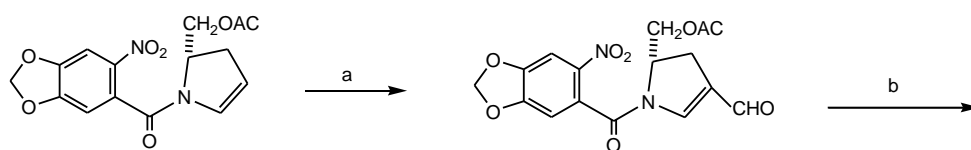


(97%); Reagents:(a):NaH-KI,THF,rt(86%);(b): DIBAL-H,toluene,-78<sup>0</sup>C  
 (c):MeOH,H<sup>+</sup>(94%);(d):AC<sub>2</sub>O - Py (e):QCS,toluene,Δ(89%)

شمای (1-8)

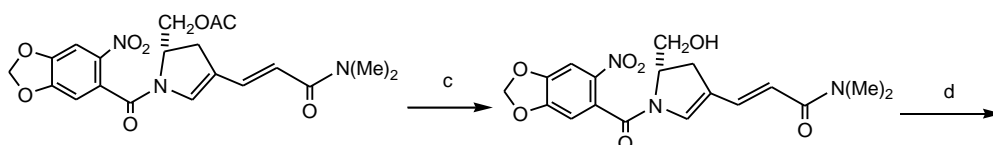
در مرحله بعد ترکیب (36) با یک مقدار اضافی از واکنش گر ویلز - مایر - هاک<sup>1</sup> در دی کلرو متان فرمیله شده و در دمای اتاق ترکیب (37) را با راندمان 84% تولید می‌کند. آنیون لیتیوم دار شده دی اتیل [2- (دی متیل آمینو) - 2- اکسو اتیل] فسفونات، با مشتق فرمیل غیر اشباعی، متراکم شده (38) را می دهد. سپس هیدرولیز قلیایی صورت گرفته و (39) را با بازده 99% می‌دهد. اکسیداسیون (39) با استفاده از باز هونیگز (40) را با راندمان 99% بدون راسمیزاسیون می‌دهد. احیای گروه نیترو در مقدار اضافی رانی - نیکل صورت گرفته و سپس بوسیله

واکنش با یک اسید ضعیف - متانول به (41) تبدیل می شود شمای (1-9) [32].



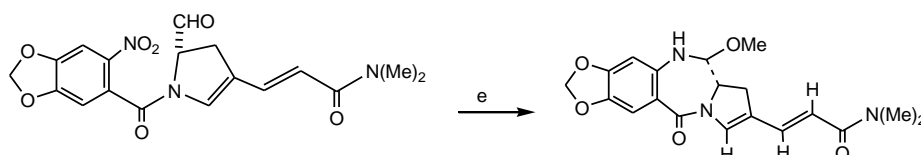
(37)

(36)



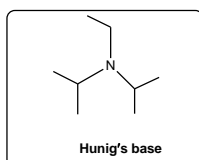
(39)

(38)



(41)

(40)



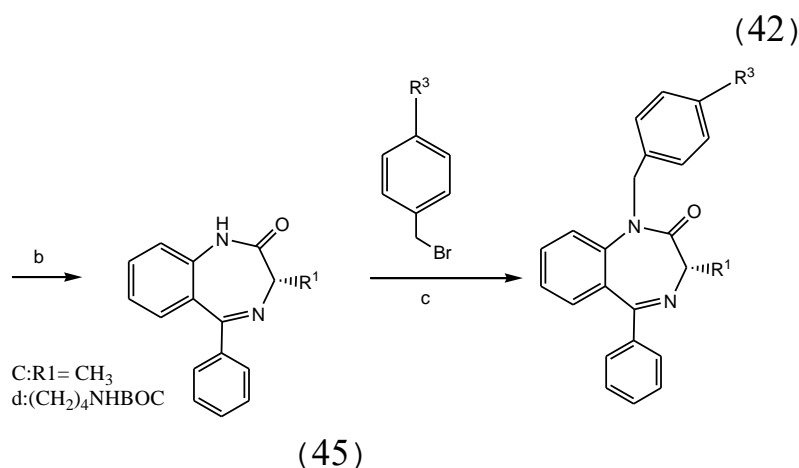
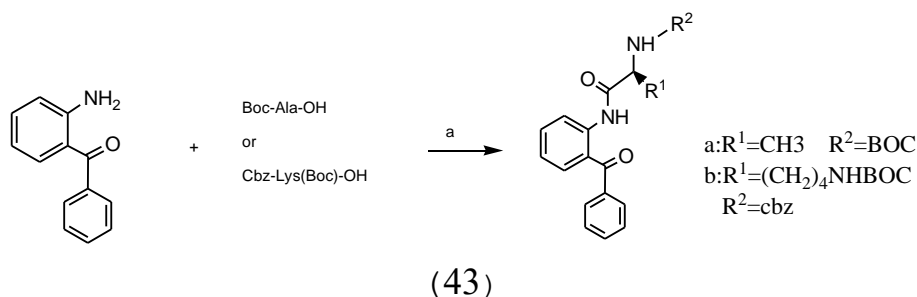
$\text{CH}_2\text{CONMe}_2$ ; Reagents:(a):DMF, $\text{POCl}_3$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (84%);(b) $n\text{-BuLi}$ , $(\text{EtO})_2\text{-P(O)}$   
;(d):DMSO, $(\text{COCl}_2)$ , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (99%); (c): $\text{Ba(OH)}_2$ ,dioxane,rt(99% for two steps)  
(e):(i) Raney Ni,(ii) MeOH, $\text{H}^+$ (68%)

شمای (1-9)

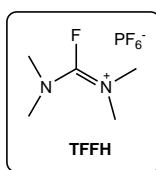
شمای (1-10) روش سنتزی یکی از 1،4- بنزودی آزپین های را که دارای خواص بازدارندگی رشد سلول های سرطانی را می باشد را نشان می دهد [33 و 34].

واکنش 2-آمینو بنزوفنون (42) با آلانین یا لیسین محافظت شده در مجاورت تترا متیل فلئوروو فرمامیدینیوم (TFFH)، آنیلید (43) را می دهد [35]. گروه های محافظت کننده BOC و Cbz به ترتیب به طور کامل بوسیله واکنش با 20% تری فلئوروو استیک اسید در

متیلن کلراید و بوسیله هیدروژن دار شدن روی پالادیوم/کربن، حذف می‌شوند سپس با استفاده از استیک اسید 5% در متیلن کلراید بنزو دی آزپین (44) تولید می‌شود. آلکیلاسیون بنزو دی آزپین (44) با مشتقات بنزیل برماید در حضور باز ملایم سزیم کربنات، ترکیب (45) را با راندمان 80-90% می‌دهد [36]



(44)



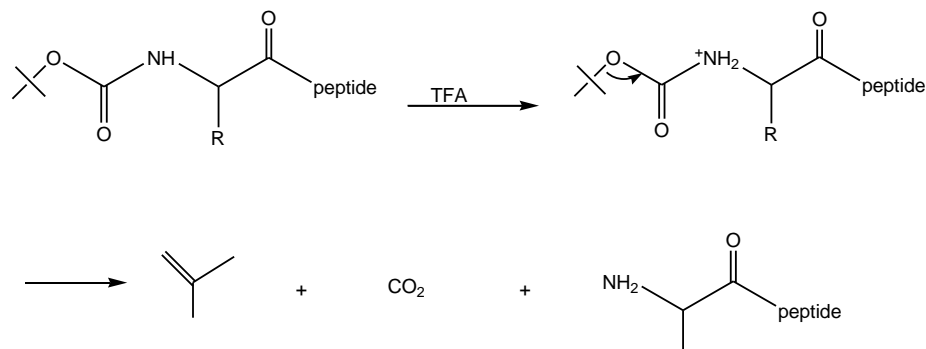
Reagents and conditions: (a) TFFH, DIEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt; (b) i-20% TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> for c or H<sub>2</sub>/Pd/C, MeOH for d; ii-5% AcOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reflux, (c): CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt

شمای (1-10)

گروه t-BOC (tert-butyloxy carbonyl) یا به عبارت بسیار ساده تر BOC، معمولاً برای محافظت آمین انتهایی پپتیدها به کار می‌رود. گروه t-BOC می‌تواند به آمینو اسیدها به صورت t-BOC انیدرید و یک باز مناسب اضافه گردد.

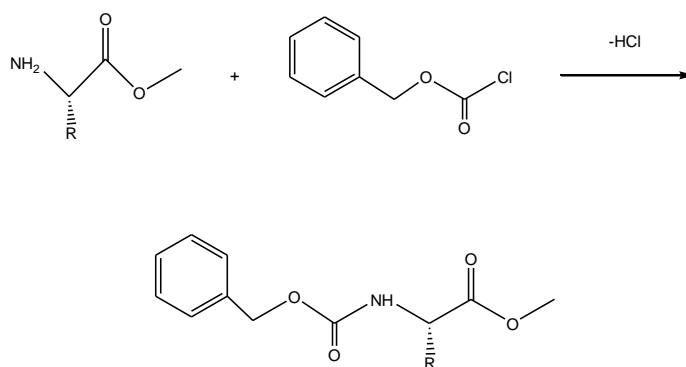


BOC نسبت به اکثر نوکلئوفیل ها و بازها پایدار می‌باشد و تحت شرایط اسیدی بدون آب و با تولید کاتیون ترسیو بوتیل، حذف می‌شوند. به عنوان مثال با استفاده از اسیدهای قوی مانند تری فلئورو استیک اسید خالص یا در دی کلرو متان و یا HCl در متانول گسیختگی صورت می‌گیرد شمای (1-11).



شمای (1-11)

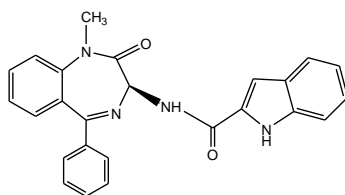
کربوکسیل بنزن (Cbz) یک گروه محافظت کننده دیگر آمین می‌باشد که معمولاً در سنتز پپتیدها مورد استفاده قرار می‌گیرد شمای (1-12).



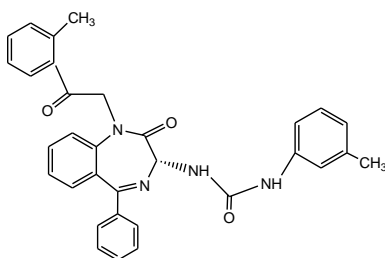
شمای (1-12)

کاربرد Cbz برای محافظت آمین ها در مقابل حمله الکتروفیل ها می‌باشد. آمین محافظت شده می تواند بوسیله هیدروژناسیون کاتالیتیکی یا واکنش با HBr محافظت زدایی شود.

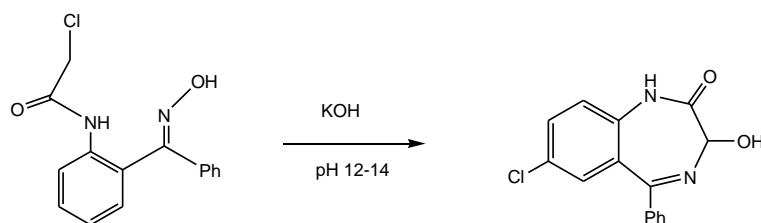
ترکیبات (46) و (47) 1،4- بنزو دی آزپین هایی هستند که به عنوان آنتا گونیست های گیرنده های (cck)<sup>1</sup> (هورمون تعدیل کننده عصبی/ پرخوری) عمل می‌کنند که به طور گسترده ای مورد بررسی قرار گرفته اند و بعنوان بازدارنده های رشد در برخی اشکال سرطانی، بعنوان دارو های ضد اضطراب، در درمان اسکیزوفرنی که شایع ترین نوع روان پریشی می‌باشد، در درمان پرخوری و بعنوان عامل های ضد هراس بکار می‌روند. یک روش سنتزی این قبیل بنزو دی آزپین ها در شمای (1-13) ارائه می‌شود [37].



(46) Devazepide

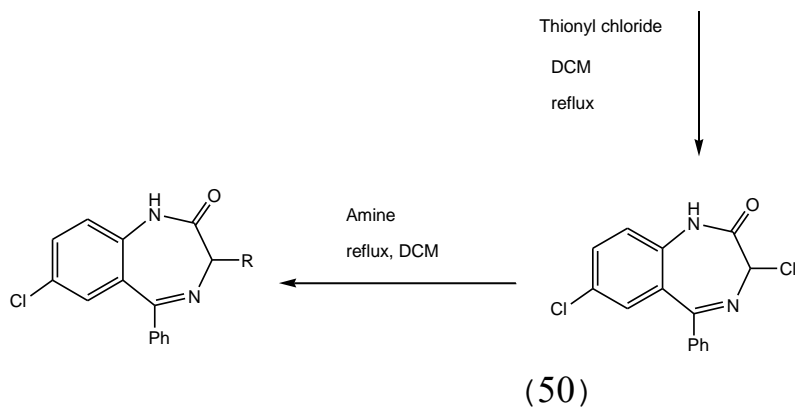


(47) YM022



(49)

(48)

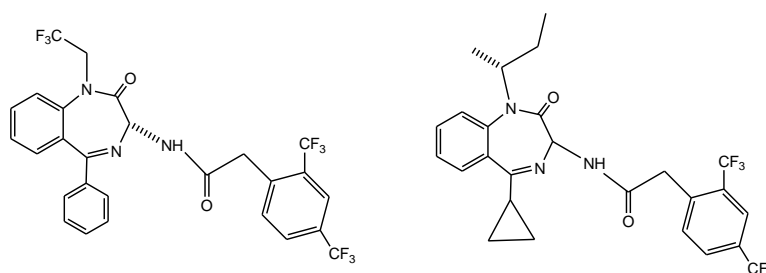


(51)

شمای (1-13)

کلرو استامید (48) در دمای محیط توسط محلول الکلی KOH در pH = 14-11 و در دمای محیط، نمک اکسازپام مورد نظر را می‌دهد، که در ادامه با 3 HCl مولار تیتر شده تا به pH = 1/8 رسیده و اکسازپام آزاد (49) را بدهد. ترکیب (49) با یک مقدار اضافی از تیونیل کلراید واکنش داده تا 3- کلرو - 1،4- بنزو دی آزپین (50) تولید شود که همزمان با آمین مربوطه در حضور مقدار کاتالیتیکی تری اتیل آمین (TEA) واکنش می‌دهد تا 3- آمینو بنزو دی آزپین‌های (51) بدست بیاید.

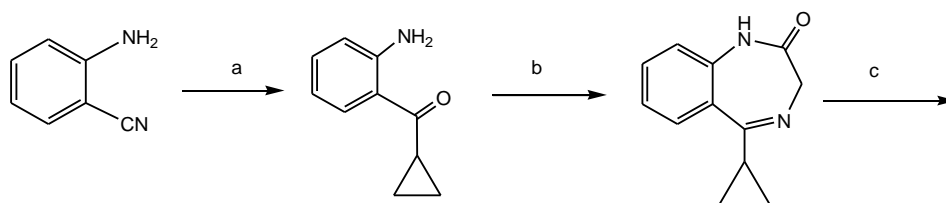
ترکیبات (52) و (53)، فعالیت ضد نا منظمی ضربان قلب<sup>1</sup> را از خود نشان می‌دهند، ترکیب (53) 5-سیکلو پروپیل-1،4- بنزو دی آزپین-2- اون هایی هستند که فعالیت بهتری را نسبت به ترکیب (52) از خود نشان می‌دهند که روش سنتز این ترکیب در شمای (1-14) نشان داده می‌شود [38 و 39].



(53)

(52)

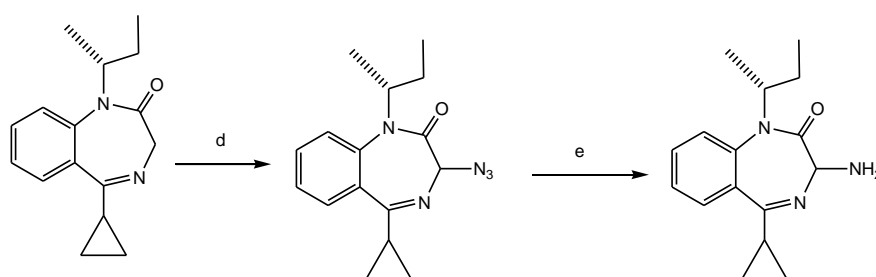
سنتز 5- سیکلوپروپیل بنزو دی آزپین های (53) از واکنش آنترا نیلو نیتریل (54) با سیکلو پروپیل منیزیم برماید آغاز می‌شود. آسیلاسیون اورتو -آمینو فنیل سیکلو پروپیل کتون (55) بدست آمده با برمواستیل برماید انجام شده و در ادامه بوسیله واکنش با محلول آبی آمونیاک در اتانول، 5- سیکلو پروپیل بنزو دی آزپین (56) حاصل می‌شود. آلکیلاسیون نیتروژن آمیدی با (+) s - متان سولفونیک اسید sec - بوتیل استر به سهولت و بدون تغییر استرئوشیمی با استفاده از سزیم کربنات در دی متیل فرماید در  $50^{\circ}\text{C}$  انجام شده و ترکیب (57) را می‌دهد. وارد کردن استخلاف در کربن شماره 3 با آزیداسیون مستقیم توسط تریزیل آزید صورت می‌پذیرد و ترکیب (58) را می‌دهد و بوسیله احیای آزید با 10% پالادیم/کربن در اتانول، آمین (59) را می‌دهد. سپس واکنش آمین با 2،4- بیس (تری فلئورو متیل) فنیل استیک اسید انجام شده و جداسازی دیاسترومرهای (60) و (61) صورت می‌پذیرد [40 و 41].



(55)

(56)

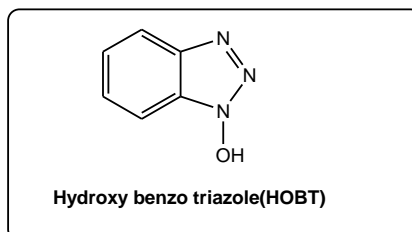
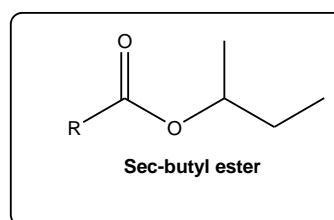
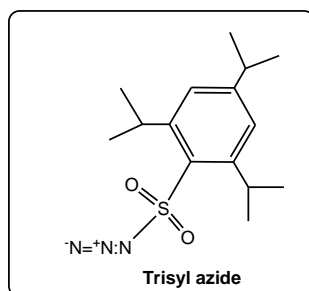
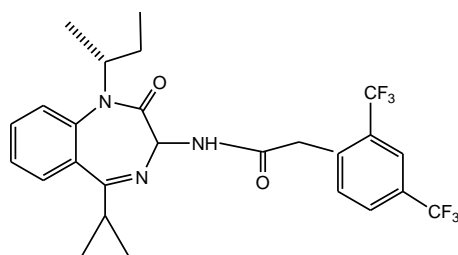
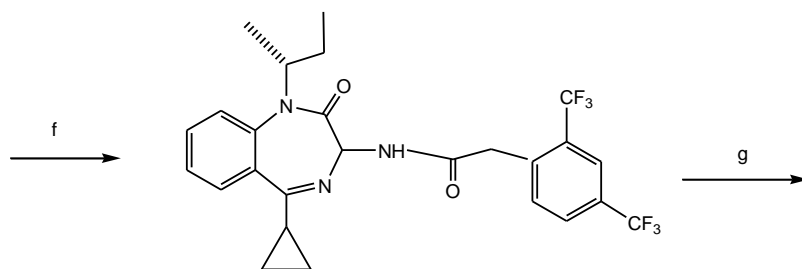
(54)



(59)

(57)

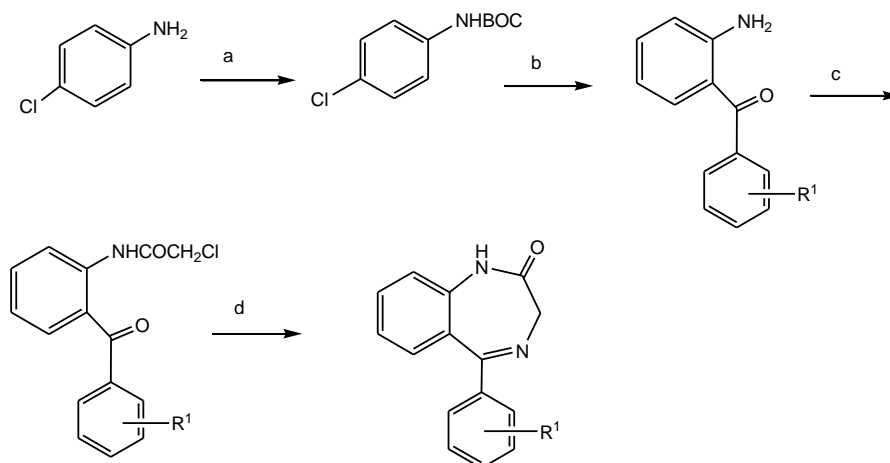
(58)



Reagents and conditions: (a): cyclopropylmagnesium bromide, THF, 10<sup>0</sup>C; (b): bromoacetyl bromide, dichloromethane, 3N NaOH, 0<sup>0</sup>C, 1:1 ethanol/aq NH<sub>4</sub>OH, NaOH, pH 12.0 (71%, four steps); (d): (t-BuO<sup>-</sup>k<sup>+</sup>, 0<sup>0</sup>C (66%); (c): S-(+)-methanesulfonic acid sec-butyl ester, cesium carbonate, DMF, 50<sup>0</sup>C (79%); (e): (H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, EtOH (100%); (g): HPLC separation HOBT, triethylamine, DMF, 2,4-bis (trifluoromethyl) phenyl acetic acid (90%); of diastereomers

شما ی (1-14)

ویروس هپاتیت B (HBV) ، سلامتی دنیای پیرامون ما بویژه قاره آسیا را تهدید می‌کند. تقریباً 350 میلیون نفر همزمان در جهان HBV را با خود حمل می‌کنند که سالیانه بیش از یک میلیون مرگ ومیر را به دنبال دارد. شمای (1-15) روش سنتزی 1،4- بنزودی آزپین ها یی را نشان می‌دهد که فعالیت ضد ویروس هپاتیت B آن ها مورد ارزیابی قرار گرفته است [ 42 و 43 ].



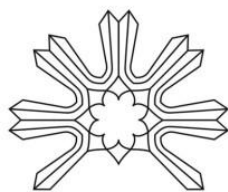
then add Reagents and conditions:(a):(BOC)<sub>2</sub>O,DIEA,DCM;(b):-78<sup>0</sup>C,2,2 equiv tert-BuLi, R<sub>1</sub>-PhCOOMe at -40<sup>0</sup>C and warm up to 0<sup>0</sup>C,then 3N HCl,EtOH,reflux, in three steps (C):ClCH<sub>2</sub>COCl,DIEA,toluene (d):HMTA,NH<sub>4</sub>OAc,EtOH,reflux

شمای (1-15)

ترکیبات (62) ، (63) و (64) طبقه بندی جدیدی از عامل های ضد ایسکمیک<sup>1</sup> هستند (بیماری ایسکمیک زود گذر یا پایدار که به مغز صدمه می‌زند و منجر به مرگ یا ناتوانی دائمی می‌شود) این ترکیبات 1و4 بنزودی آزپین-2- اون های مشتق شده از آمینو اسیدهای R ، S می‌باشند که فعالیت ضد ایسکمیک آن ها مورد ارزیابی قرار گرفته است.

روش سنتزی این نوع بنزودی آزپین ها در شمای (1-16) و (1-17) ارائه شده است [ 44 و 45 ].

<b>Surname:</b> Arasteh Fard	<b>Name:</b> Zahra
<b>Title of thesis:</b> Synthesis of New Derivatives of 7-chloro-1,3-dihydro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepine-2-one	
<b>Supervisor (s):</b> Dr. Gholam Hassan Imanzadeh	
<b>Advisor (s):</b> Dr. Yagoub Mansoori	
<b>Graduate Degree:</b> Master of Science (M.Sc.)	<b>Major:</b> Chemistry
<b>Specialty:</b> Organic	<b>University:</b> Mohaghegh Ardabili
<b>Faculty:</b> Department of Applied Chemistry	
<b>Graduation date:</b> 15/6/2010	<b>Number of Pages:</b> 86
<b>Keywords:</b> 1,4- benzodiazepine –2- one, Michael addition reaction, Conformational analysis	
<p><b>Abstract:</b></p> <p>1,4-benzodiazepine- 2-ones are important biomolecules with a wide variety of biological activities and have therapeutic applications. In this project a new series of derivatives of 1,4-benzodiazepine-2-ones have been synthesized by using Michael addition reaction of 7- chloro-1,3- dihydro-5-phenyl- 2H- 1,4- benzodiazepine – 2- ones to fumaric esters. The structures of all products were confirmed by Also FT-IR,<sup>1</sup>H-NMR,<sup>13</sup>C-NMR and Mass spectroscopy. because of importance of stereochemistry of 1,4-benzodiazepine- 2-ones, the conformational analysis of one of the products was studied as a model by conformational analysis hyper chem Soft ware and semi empirical AM1 program.</p>	



دانشگاه محقق اردبیلی  
دانشکده علوم

Faculty of Science  
Department of Chemistry

## **Synthesis of New Derivatives of 7-chloro-1,3-dihydro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepine-2-one**

### **Supervisors:**

Dr. Gholam Hassan Imanzadeh

### **Advisor:**

Dr. Yaghoub Mansoori

### **By:**

Zahra Arasteh Fard

University of Mohaghegh Ardabili

**June 2010**