

دانشگاه تربیت معلم
دانشکده علوم - گروه شیمی

۱۳۲۲ / ۱۳۱ / ۱۳

پایان نامه

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد (فوق لیسانس)

شیمی آلی

موضوع:

تهیه ۴- (۱، ۸- دای هیدروکسی - ۵- اتوکسی تترالین - ۷- ایل) بوتانوئیک اسید و ۱، ۲،

۳، ۴، ۵، ۶، ۷، ۸- اکتاهیدرو - ۹- اتوکسی - ۱۰- هیدروکسی - ۱- آنتراسنون بعنوان ماده

اولیه برای تهیه ۱، ۵- دای هیدروکسی و ۱- هیدروکسی آنتراکوئینون

استاد راهنما:

دکتر عباس شکروی

نگارش:

کاظم آقانصیری

بهمن ماه ۱۳۷۳

پروردگارا...

ای خالق همه خوبیها، و ای یاری کننده همه درماندگان،
تو به لطف خود جهان هستی را آفریدی و در آن کرامات زیادی
خلق کردی، انسان را خلق کردی و بر همه برتری بخشیدی و برای
هدایت او پیامبران را از حضرت آدم تا ختمی مرتبه محمد (ص)
فرستادی و آموختن علم را بر بشر لازم دانستی و به الطاف خود ما را به
فراگیری آن یاری کردی، تو با آن همه خوبی و بخشش، ولی من با این
همه معصیت و خطا، چگونه باز روی به سوی تو آرم و از تو مدد
خواهم اما خودت فرمودی یأس از درگاه من معصیتی بزرگ است.
اکنون که به نگارش این مجموعه همت نهاده‌ام چیزی جز لطف تو نمی
بینم و از تو عاجزانه می‌خواهم گناهان و خطاهایم را ببامرزی و از
قصور در طاعتم در گذری و مرا به فراگیری علم و خدمت به بندگان
خوبت یاری فرمایی.

تقدیم به عزیزانم:

مادرم که در فقدان پدر، رنج و سختی را برای خود، و بیسرفت و
توقی را برای من برگزید.

برادرم که نهال زندگیم در خورشید وجودش رشد نمود.

همسر مهربانم که از لحظه ورودش، به زندگیم فروغی دوباره

بخشید.



تقدیر و تشکر

از آقای دکتر عباس شکروی که در طول پروژه بعنوان استاد راهنما همواره از راهنماییهای ارزشمندشان بهره بردم .

از آقایان دکتر جعفر عسگریان دماوندی ، دکتر هاشم شرقی و دکتر سید ضیاءالدین رضوی به خاطر بذل عنایتی که در مطالعه و تصحیح این پایان نامه داشته اند صمیمانه تشکر می کنم .

از تمامی اساتید و مربیان دلسوز گروه شیمی بخصوص آقای جویباری و همچنین پرسنل گروه و کلیه عزیزانی که به نحوی مرادری به انجام رسانیدن این پروژه یاری کرده اند ، صمیمانه تشکر می کنم .

فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
	فصل اول
۱	۱-۱- مقدمه
۸	۲-۱- ویژگیهای ساختاری آنترالین
۱۰	۳-۱- احیای دای هیدروکسی آنتراکوئینونها به آنترونهاى مربوطه
۱۵	۴-۱- استراتژیهای تهیه ۱،۵- و ۱،۸- دای هیدروکسی آنتراکوئینون
۱۶	۱-۴-۱- استراتژی دیلز-آلدر
۲۳	۱-۴-۲- استراتژی تراکم آنیونیک
۳۰	۱-۴-۳- استراتژی فریدل-کرافت
۳۷	۱-۵-۵- تهیه ۱،۵- و ۱،۸- دای هیدروکسی -۱۰،۹- آنتراکوئینون در مقیاس صنعتی
۳۹	۱-۶-۶- تهیه ۱- هیدروکسی -۲- (پروپ-۲- اتیل) -۹- آنترون
	فصل دوم
۴۱	۲-۱- مقدمه
۴۳	۲-۲- تهیه ۱،۵- دای هیدروکسی ۱۰،۹- آنتراکوئینون
۵۹	۲-۳- تهیه ۱،۲،۳،۴،۵،۶،۷،۸- اکنا هیدرو -۹- اتوکسی -۱۰- هیدروکسی -۱- آنتراسنون
	فصل سوم
۶۰	۳-۱- بحث و نتیجه گیری
۶۲	۳-۲- پیشنهادات
	فصل چهارم: قسمت تجربی
۶۳	تهیه اتیل برماید
۶۴	تهیه پلی فسفریک اسید
۶۵	تهیه پارادای اتوکسی بنزن
۶۶	طیف مادون قرمز
۶۷	طیف رزونانس مغناطیسی هسته
۶۸	تهیه ۴- (۲،۵- دای اتوکسی فنیل) -۴- اگزوبوتانوئیک اسید (۱۱۷)
۶۹	طیف مادون قرمز

صفحه

عنوان

۷۰	طیف رزونانس مغناطیسی هسته
۷۱	تهیه ۴ - (۲، ۵ - دای اتوکسی فنیل) بوتانوئیک اسید (118)
۷۲	طیف مادون قرمز
۷۳	طیف رزونانس مغناطیسی هسته
۷۴	تهیه ۴ - [۴ - (۳ - کربوکسی پروپیل) - ۲، ۵ - دای اتوکسی فنیل] ۴ - آگرو بوتانوئیک اسید (128)
۷۵	طیف مادون قرمز
۷۶	طیف رزونانس مغناطیسی هسته
۷۷	تهیه ۲، ۵ - دای اتوکسی فنیل - ۱، ۴ - بنزن دی بوتانوئیک اسید (129)
۷۸	طیف مادون قرمز
۷۹	طیف رزونانس مغناطیسی هسته
۸۰	تهیه ۵، ۸ - دای اتوکسی - ۱ - ترالون (149)
۸۱	طیف مادون قرمز
۸۲	طیف رزونانس مغناطیسی هسته
۸۳	تهیه ۴ - (۵ - اتوکسی - ۸ - هیدروکسی - ۱ - ترالون - ۷ - ایل) بوتانوئیک اسید (140)
۸۴	طیف مادون قرمز
۸۵	طیف رزونانس مغناطیسی هسته
۸۶	تهیه ۴ - (۱، ۸ - دای هیروکسی - ۵ - اتوکسی ترالین - ۷ - ایل) بوتانوئیک اسید (152 , 153)
۸۷	طیف مادون قرمز
۸۸	طیف رزونانس مغناطیسی هسته
۸۹	۴ - (۱ - هیدروکسی - ۴ - اتوکسی ترالین - ۲ - ایل) بوتانوئیک اسید (154)
۹۰	طیف مادون قرمز
۹۱	طیف رزونانس مغناطیسی هسته
۹۲	تهیه ۱، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷، ۸ - اکنا هیدرو - ۹ - اتوکسی - ۱۰ - هیروکسی - ۱ - آنتراسنون
۹۳	طیف مادون قرمز
۹۴	طیف رزونانس مغناطیسی هسته
۹۵	رفرنسها

فصل اول

آنترالین و آنتراکوئینونها

تهیه ۱ - هیدروکسی و ۱، ۵ - دای هیدروکسی

آنتراکوئینون

۱-۱ مقدمه

مشتقات آنترون مهمترین داروهای مصرفی، برای درمان بیماری پوستی سوریا سیز^۱ هستند. بیش از صدسال است که اثرات ضد سوریا سیزی آنترالین (دایترانول^۲، سیگنولین^۳ و ۸-دای هیدروکسی - ۹- آنترون) شناخته شده است [1]*. این دارو از تقسیم بیش از حد کراتینوسیت ها^۴ و رشد گرانولوسیت ها^۵ جلوگیری کرده، و به علاوه ممکن است به عنوان داروی پیشگیری بکار رود. رادیکالهای آزاد، هیستامین، ایکوسانوئیدها^۶ و عوامل فعال کننده پلاکتی^۷ موجب عوارض جانبی این دارو مانند خارش، سوزش و التهاب پوست شده، و همچنین محصولات اکسایشی دارو موجب لکه دار شدن پوست اطراف زخم میگردد. اگرچه این بیماری توسط انواع داروها (کورتیکواستروئیدها، آنالوگهای ویتامین D، اترینات) می تواند کنترل شود، ولی آنترالین برای درمان این بیماری یکی از بهترین داروهاست [2]. این دارو میتواند به تنهایی یا همراه با نور ماوراء بنفش برای درمان بکار گرفته شود [3، 4].

۱) Psoriasis (نوعی سرطان پوست)

۲) Dithranol

۳) Cignolin

* اعداد نوشته شده در [] نشان دهنده آدرس مقاله است، که در انتهای پایان نامه آمده است.

۴) Keratinocyte (یک نوع سلول شاخی موجود در پوست)

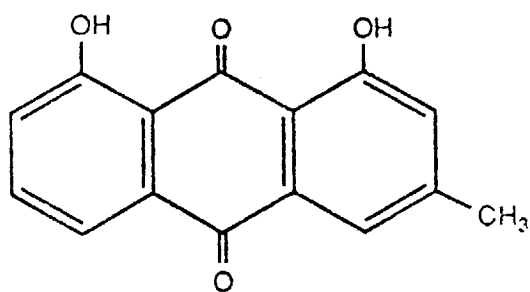
۵) Granulocyte (یک نوع سلول دانه ای تشکیل دهنده پوست که بر اثر رشد به کراتینوسیت تبدیل میشود)

۶) Eicosanoids (از ذرات تشکیل دهنده خون)

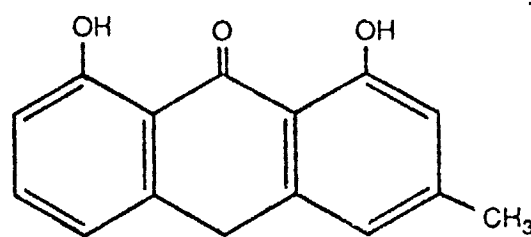
۷) Platelet (از ذرات تشکیل دهنده خون)

اولین گزارش در مورد کاربرد سیستمهای آنترون، در درمان سوریا سیز در سال ۱۸۷۶ توسط بالمانواسکوئر^۱ منتشر شد [5,6,7] او هنگامیکه به اشتباه پودر گوا^۲ را برای درمان یکی از بیماران خود تجویز نمود، دریافت که این دارو برای درمان بیماری سوریا سیز مؤثر بوده است.

قبل از وی، در سال ۱۸۷۴ فایرر^۳ متوجه خواص دارویی پودر گوا شده و آن را بعنوان یک دارو معرفی کرده بود [8]، سپس با تجزیه شیمیایی پودر گوا دریافت که در آن بیش از ۸۵٪ ماده‌ای بنام کریسوفانیک اسید^۴ (1) وجود دارد [9]، در ابتدا به نظر می‌رسید که گونه فعال در پودر گوا که دارای فعالیت ضد سوریا سیزی بوده همین ترکیب باشد، اگرچه پیش‌تر دریافت شده بود که حضور این ماده در ریواس بعنوان یک مسهل بکار گرفته شده است. به‌رحال در سال ۱۸۷۸ لیبرمن^۵ و سیدلر^۶ اثبات نمودند که گونه فعال پودر گوا یک محصول احیاء شده از این کوئینون بنام کریساروبین^۷ { ۸,۱ دای هیدروکسی - ۳ - متیل - ۹ - آنترون (2) } می‌باشد [10]. خواص بیولوژیکی این ترکیب بوسیله بسیاری از محققین دیگر مورد بررسی قرار گرفته است [11 - 16].



(1)



(2)

۱) Balmano - Squire

۲) Goa

۳) Fayrer

۴) Chrysophanic acid

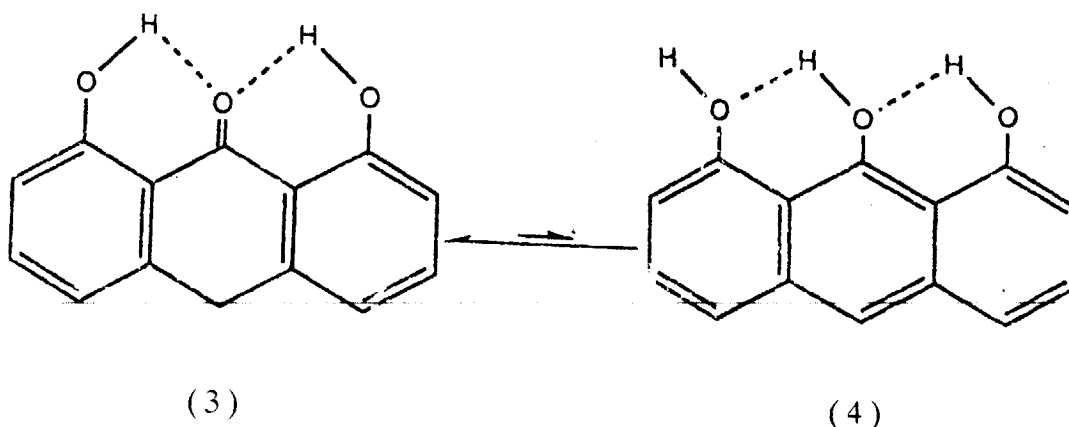
※ اعداد نوشته شده در () نشان دهنده ترکیب مربوطه در متن است.

۵) Liebermann

۶) Seidler

۷) Chrysarobin

آنترالین (3) برای اولین بار در سال ۱۹۱۶ جهت درمان سوریا سیز بطور فراگیر بکار گرفته شد [17]، و جانشین کریساروبین شد، که در سال ۱۸۷۷ معرفی شده بود [18]. در مورد ساختار آنترالین اینگونه پیش بینی شده بود که دارای یک فرم توتومری اتولیک (4) بوده و باید دارای برخی از خواص حلقه آنتراسنی باشد.



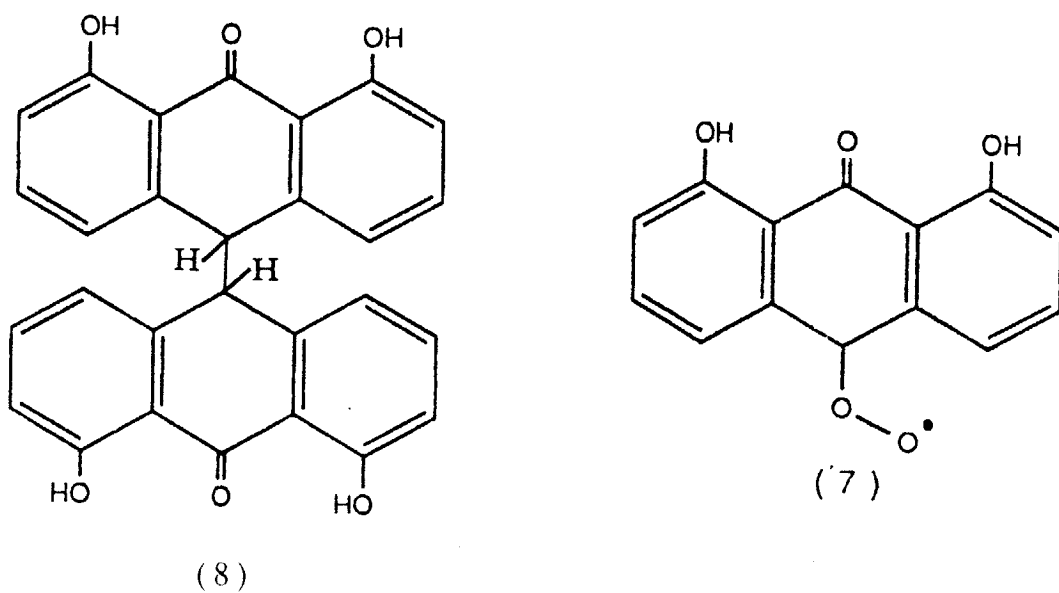
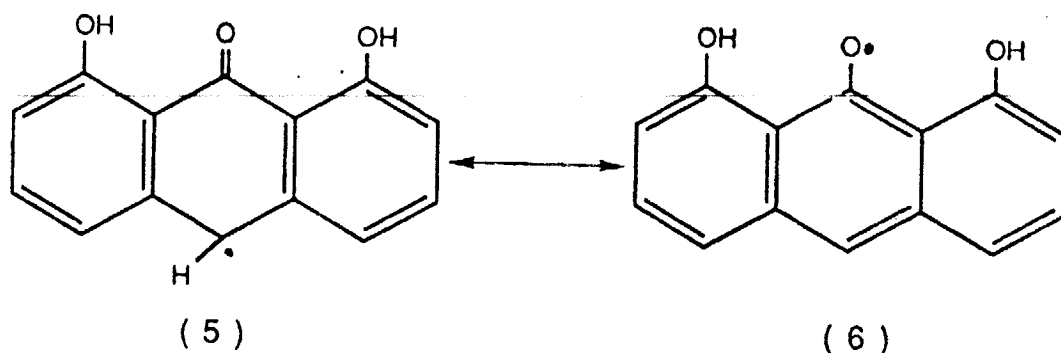
یکی دیگر از خواص شیمیایی اصلی ملکول آنترالین، پیوند هیدروژنی ناشی از اکسیژنهای موجود بر روی کربنهای C₈, C₉, C₁ می باشد.

براساس عقائد علمی امروزی، عوارض جانبی ملکول آنترالین مانند التهابات پوستی، سوزش و خارش ناشی از خصلت دوگانه این ترکیب شیمیایی (آنترون و توتومرش) است، این عوارض تا ۸۰٪ بدون آنکه آسیبی به پوست برسد قابل کنترل است. بطور مثال با شستشوی محل مورد درمان توسط محلول ۱٪ پتاس چهل دقیقه بعد از آنکه بیمار توسط آنترالین مورد معالجه واقع شده است [19].

فاین^۱ و همکارانش ثابت کرده اند که التهابات آنترالین را بطور کامل میتوان با بکار بردن رادیکالهای آزاد مختلف (α - توکوفرول^۲، رتینول استات^۳، و رتینول پالمیتات^۴) برای شستشوی محل مورد درمان بعد از بکارگیری آنترالین از بین برد [20].

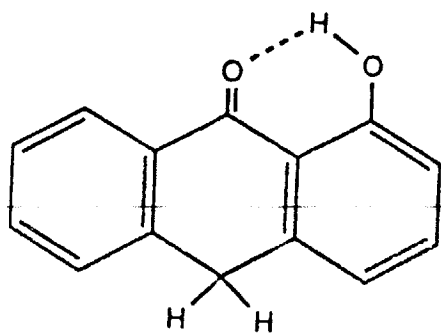
- ۱) Finnen
- ۲) α - tocopherol
- ۳) Retinol acetate
- ۴) Retinol palmitate

مکانیسم درمانی آنترالین در بهبود سوربازین هنوز ناشناخته است اما احتمال دارد شامل اتواکسیداسیون فرم انولیک ۹،۸،۱-تری هیدروکسی آنتراسن (4) در محیط های با قطبیت متوسط باشد [21]. ترکیب اتواکسید شده ما را به واسطه های رادیکالی (5, 6) و رادیکال پراکسی مربوطه (7) راهنمایی می کند. رادیکال آنترالین (5) می تواند دایمریزه شده و ترکیب دای هیدروآیمر (8) آنترالین حاصل شود، در حالیکه رادیکال پراکسی (7) می تواند بر اثر فرایند کاهش به آنتراکوئینون مربوطه تبدیل شود [11].

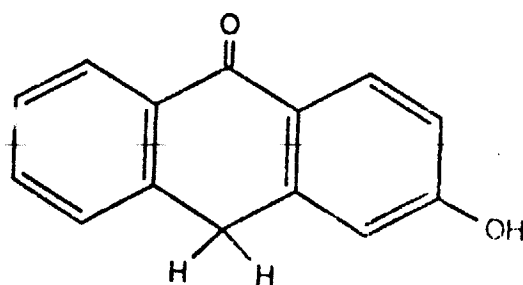


۸) Auto_oxidation

فعالیت ضد سوربازیزی تعدادی از آنترونها توسط کرب^۱ و اشلانگر^۲ تحقیق شده است [23, 24]. آنها نشان داده‌اند که ضرورتاً یک حداقل مدل ساختاری برای فعالیت ضدسوربازیزی لازم است و آن وجود فرم ۱- هیدروکسی ۹- آنترون (9) در ساختار ملکول می باشد. فعالیت ضدسوربازیزی آنترالین و کریساروبین به علت وجود همین فرم در ساختار آنها می باشد.



(9)



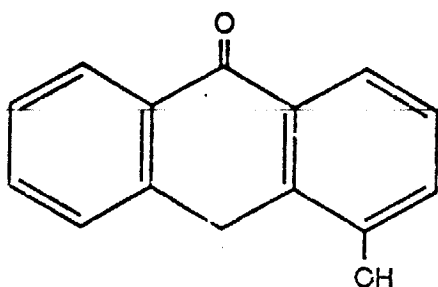
(10)

۱) Kerbs

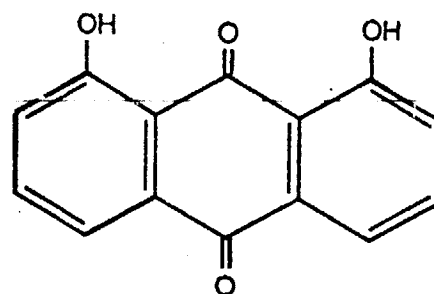
۲) Schaltegger

حضور پیوند هیدروژنی درون ملکولی قوی بین گروه کتونی و عامل هیدروکسی ضروری است، بطوریکه وقتی این برهم کنش موجود نباشد، مانند ترکیب ۳- هیدروکسی - ۹- آنترون (10) یا ترکیب ۴- هیدروکسی - ۹- آنترون (11) در این صورت فعالیت ضدسوریاسیزی نیز وجود نخواهد داشت [25].

هیدروژنهای متیلن بر روی کربن C₁₀ یکی دیگر از عوامل تعیین کننده برای فعالیت ضدسوریاسیزی می باشد، به همین علت جایگزین شدن این هیدروژنها توسط اکسیژن یا گوگرد موجب غیر فعال شدن ترکیب می شود [26, 27]. ولی جانشین شدن یکی از هیدروژنهای کربن C₁₀ موجب غیر فعال شدن ترکیب نمی شود.



(11)



(12)

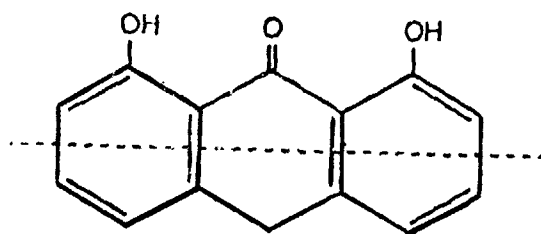
وجود استخلافهای حجیم بر روی C₁₀ در تعیین میزان فعالیت ضدسوریاسیزی مؤثر است، به همین علت مشتاکالیو^۱ فرضیه‌ای پیشنهاد کرده است که اگر استخلاف موجود بر روی کربن C₁₀ حجم کمتری از گلوکزیل^۲ داشته باشد، آنگاه اتم هیدروژن باقیمانده میتواند فعالیت ترکیب را حفظ نماید [26]. بطور کلی دو ویژگی مشخص، آنترالین را برای درمان سوریاسیز، از دیگر داروها متمایز می کند، یکی قسمت هیدروفیلیک^۳ (آبدوست) و قسمت دیگر لیپوفیلیک^۴ (چربی دوست) می باشد (شکل - ۱)، این دو ویژگی باعث شده است که آنترالین بتواند براحتی در میان لایه های مختلف پوست نفوذ نموده و از آن عبور کند [24, 29].

۱) Mustakallio

۲) Glucosyl

۳) Hydrophilic

۴) Lipophilic



آبدوست
چربی دوست

شکل - ۱

آنترالین (3) که امروزه در کلینیک ها استفاده میشود توسط احیاء انتخابی آنتراکوئینون (12) تهیه میشود. این عمل توسط معرفهایی مانند قلع و اسیدکلریدریک غلیظ [30] یا بوسیله احیاء کاتالیتیکی صورت میگیرد [31, 38].