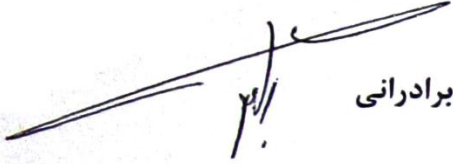




پایان نامه خانم: مریم جاویدنیا به تاریخ: ۹۰/۱۱/۱۲ شماره: ۲-۲۱۴۰

مورد پذیرش هیات محترم داوران بارتبه عالی و نمره - ۱۹۱ (به حروف لُزده) قرار گرفت.



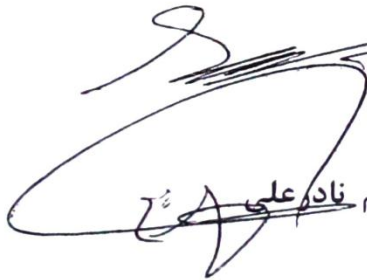
۱- استاد راهنما و رئیس هیئت داوران: پروفیسور محمد مہدی برادرانی

۲- استاد مشاور:



۳- داور داخلی: پروفیسور جبار خلی

۴- داور خارجی: دکتر پیمان نجفی مقدم



۵- نماینده تحصیلات تکمیلی: دکتر رحیم نادم علی



## پایان نامه جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد در گرایش شیمی آلی

موضوع:

مطالعه سنتز مشتقات آکریدین- $9-(10H)$ -اون و بررسی احیاء آنها برای سنتز مشتقات  
جدید دی هیدرو آکریدین ها

استاد راهنما:

پروفسور محمد مهدی برادرانی

پژوهشگر:

مریم جاویدنیا

بهمن ۱۳۹۰

(حق چاپ برای دانشگاه ارومیه محفوظ است)

**تقدیم به :**

**که تحصیل علم و دانش را ستایش می کند**

**پدر عزیزم**

**که سرچشمه محبت و دلسوزی است**

**مادر مهربانم**

**برای همه مهربانی هایش**

**و همسر عزیزم**

عمیق ترین سپاس‌ها بر آنان که کاستی‌ها را هنرمندانه به ما آگاهان‌دند و لغزش‌ها را صمیمانه در گذشتند بویژه:

از استاد بزرگوارم جناب آقای دکتر برادرانی که با راهنمایی‌های ارزنده و مساعدت‌های بی‌دریغ مرا در انجام این پروژه همراهی کردند از صمیم قلب تشکر و قدردانی می‌نمایم.

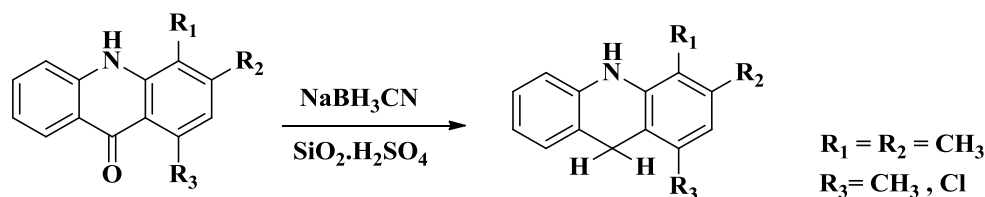
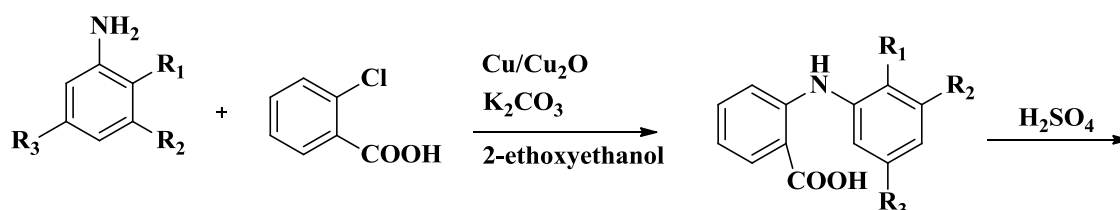
از اساتید ارجمند جناب آقای دکتر خلفی به عنوان داور داخلی و جناب آقای دکتر نجفی به عنوان داور خارجی که زحمت داوری این پایان‌نامه را تقبل فرمودند سپاسگزاری می‌نمایم.

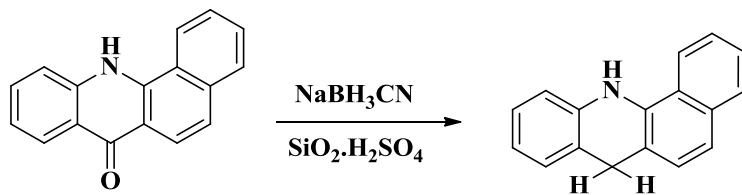
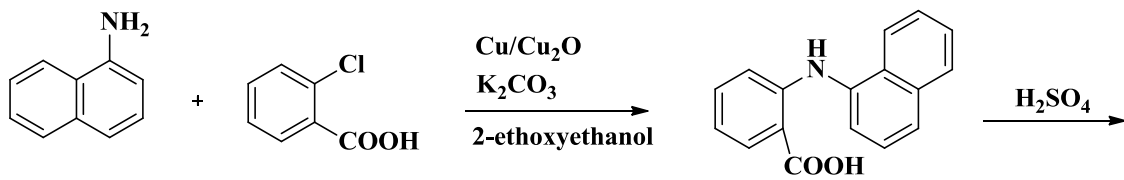
از آقایان رشیدی و قویدل نهایت تشکر را دارم.

از دوستان و همکلاسی‌های عزیزم کمال تشکر و تقدیر را دارم.

## چکیده

۲- (نفتالن-۱-یل آمینو) بنزوئیک اسید ، ۲- ((۵-کلرو-۲-متیل فنیل) آمینو) بنزوئیک اسید ، ۲- ((۳,۲-دی متیل فنیل) آمینو) بنزوئیک اسید و ۲- ((۵,۳-دی متیل فنیل) آمینو) بنزوئیک اسید به ترتیب از واکنش بین اورتو کلرو بنزوئیک اسید با آلفا-نفتیل آمین ، ۵-کلرو-۲-متیل آنیلین ، ۳,۲-دی متیل آنیلین و ۵,۳-دی متیل آنیلین در محیط قلیایی و در حضور فلز مس و اکسید مس (I) حاصل شد که در حضور اسید پروتون دار قوی  $H_2SO_4$ ، بنزو [C] آکریدین-۷(۱۲H)-اون ، ۱-کلرو-۴-متیل آکریدین-۹(۱۰H)-اون ، ۳,۳-دی متیل آکریدین-۹(۱۰H)-اون و ۳,۱-دی متیل آکریدین-۹(۱۰H)-اون بدست آمدند. آکریدون‌های حاصل در حضور سدیم سیانو بورو هیدرید و  $SiO_2.H_2SO_4$  و در دمای محیط احیاء شده و دی هیدرو آکریدین‌های مربوطه را تولید کردند.





## فهرست مطالب

### فصل اول

۱	مقدمه
۱-۱	ساختار دی بنزو پیریدین‌ها
۲-۱	خصوصیات فیزیکی
۳-۱	تاریخچه‌ی آکریدین‌ها
۴-۱	منابع طبیعی آکریدین‌ها
۵-۱	سنتز آکریدین و مشتقات آن‌ها
۱-۵-۱	سنتز Ullmann
۲-۵-۱	سنتز Bernthsen
۶-۱	واکنش‌های آکریدین‌ها
۱-۶-۱	نیتراسیون
۲-۶-۱	واکنش آلکیل دار شدن آکریدین
۳-۶-۱	واکنش تشکیل آکریدین
۴-۶-۱	واکنش انقباض حلقه‌ای برای تشکیل آکریدین
۷-۱	کاربرد مشتقات آکریدین
۸-۱	کینوکسالی‌ن‌ها
۱-۸-۱	سنتز حلقه‌های کینوکسالی‌نی
۲-۸-۱	سنتز کینوکسالی‌ن‌های جوش خورده
۳-۸-۱	استفاده از کینوکسالی‌ن-آلفاکتول یا دی اون
۹-۱	ترکیبات پیریدوآکریدین
۱-۹-۱	ویژگی‌های عمومی پیریدوآکریدین‌ها
۲-۹-۱	سنتز پیریدوآکریدین‌ها



۱۸-۳-۹-۱ بیوسنتز پیریدوآکریدین‌ها.....

۱۸-۴-۹-۱ فعالیت بیولوژیکی پیریدوآکریدین‌ها.....

## فصل دوم

۲۰- روش‌های تجربی.....

۲۱-۱-۲ سنتز ۱۲,۷-دی هیدرو بنزو [C] آکریدین.....

۲-۱-۱-۲ تهیه‌ی ۲- (نفتالن-۱-یل آمینو) بنزوئیک اسید.....

۲-۱-۲-۲ تهیه‌ی بنزو [C] آکریدین-۷-(۱۲H)-اون.....

۲-۱-۳-۲ تهیه‌ی ۱۲,۷-دی هیدرو بنزو [C] آکریدین.....

تهیه‌ی  $SiO_2.H_2SO_4$ .....

۲-۱-۴-۲ تهیه‌ی ۲- (بنزو [C] آکریدین-۱۲-(۷H)-ایل)-۲-اکسو استیل کلراید.....

۲-۲-۲ سنتز ۱-کلرو-۴-متیل-۱۰,۹-دی هیدرو آکریدین.....

۲-۲-۱-۲ تهیه‌ی ۲-((۵-کلرو-۲-متیل فنیل) آمینو) بنزوئیک اسید.....

۲-۲-۲-۲ تهیه‌ی ۱-کلرو-۴-متیل آکریدین-۹-(۱۰H)-اون.....

۲-۲-۳-۲ تهیه‌ی ۱-کلرو-۴-متیل-۱۰,۹-دی هیدرو آکریدین.....

۲-۳-۲ سنتز ۴,۳-دی متیل-۱۰,۹-دی هیدرو آکریدین.....

۲-۳-۱-۲ تهیه‌ی ۲-((۳,۲-دی متیل فنیل) آمینو) بنزوئیک اسید.....

۲-۳-۲-۲ تهیه‌ی ۴,۳-دی متیل آکریدین-۹-(۱۰H)-اون.....

۲-۳-۳-۲ تهیه‌ی ۴,۳-دی متیل-۱۰,۹-دی هیدرو آکریدین.....

۲-۴-۲ سنتز ۳,۱-دی متیل-۱۰,۹-دی هیدرو آکریدین.....

۲-۴-۱-۲ تهیه‌ی ۲-((۵,۳-دی متیل فنیل) آمینو) بنزوئیک اسید.....

۲-۴-۲-۲ تهیه‌ی ۳,۱-دی متیل آکریدین-۹-(۱۰H)-اون.....

۲-۴-۳-۲ تهیه‌ی ۳,۱-دی متیل-۱۰,۹-دی هیدرو آکریدین.....

## فصل سوم

۳۷- بحث و نتیجه گیری.....

۳۷-۱-۳ سنتز ۱۲,۷-دی هیدرو بنزو [C] آکریدین.....

- ۳۷ .....۱-۱-۳) تهیهی ۲- (نفتالن-۱-ایل آمینو) بنزوئیک اسید
- ۳۹ .....۲-۱-۳) تهیهی بنزو [C] آکریدین-۷(۱۲H)-اون
- ۴۰ .....۳-۱-۳) تهیهی ۱۲,۷-دی هیدرو بنزو [C] آکریدین
- ۴۱ .....۴-۱-۳) سنتز ۲- (بنزو [C] آکریدین-۱۲(۷H)-ایل)-۲-اکسو استیل کلراید
- ۴۲ .....۲-۳) سنتز ۱-کلرو-۴-متیل-۱۰,۹-دی هیدرو آکریدین
- ۴۲ .....۱-۲-۳) تهیهی ۲- (۵-کلرو-۲-متیل فنیل) آمینو) بنزوئیک اسید
- ۴۳ .....۲-۲-۳) تهیهی ۱-کلرو-۴-متیل آکریدین-۹(۱۰H)-اون
- ۴۴ .....۳-۲-۳) تهیهی ۱-کلرو-۴-متیل-۱۰,۹-دی هیدرو آکریدین
- ۴۵ .....۳-۳) سنتز ۴,۳-دی متیل-۱۰,۹-دی هیدرو آکریدین
- ۴۵ .....۱-۳-۳) تهیهی ۲- (۲,۳-دی متیل فنیل) آمینو) بنزوئیک اسید
- ۴۶ .....۲-۳-۳) تهیهی ۴,۳-دی متیل آکریدین-۹(۱۰H)-اون
- ۴۷ .....۳-۳-۳) تهیهی ۴,۳-دی متیل-۱۰,۹-دی هیدرو آکریدین
- ۴۸ .....۴-۳) سنتز ۳,۱-دی متیل-۱۰,۹-دی هیدرو آکریدین
- ۴۸ .....۱-۴-۳) تهیهی ۲- (۳,۵-دی متیل فنیل) آمینو) بنزوئیک اسید
- ۴۹ .....۲-۴-۳) تهیهی ۳,۱-دی متیل آکریدین-۹(۱۰H)-اون
- ۵۰ .....۳-۴-۳) تهیهی ۳,۱-دی متیل-۱۰,۹-دی هیدرو آکریدین

#### فصل چهارم

- ۵۱ .....ضمیمه ی طیف ها
- ۵۱ .....طیف ۱-۴- طیف  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )، ترکیب ۲- (نفتالن-۱-ایل آمینو) بنزوئیک اسید
- ۵۱ .....طیف ۲-۴- طیف  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )، ترکیب ۲- (نفتالن-۱-ایل آمینو) بنزوئیک اسید
- ۵۲ .....طیف ۳-۴- طیف FT-IR (KBr)، ترکیب ۲- (نفتالن-۱-ایل آمینو) بنزوئیک اسید
- ۵۳ .....طیف ۴-۴- طیف  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)، ترکیب بنزو [C] آکریدین-۷-اون
- ۵۳ .....طیف ۵-۴- طیف  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO)، ترکیب بنزو [C] آکریدین-۷-اون
- ۵۴ .....طیف ۶-۴- طیف FT-IR (KBr)، ترکیب بنزو [C] آکریدین-۷-اون

طيف ٧-٤-UV، تركيب بنزو [C] آكريدن-٧-اون	٥٤
طيف ٨-٤-١HNMR (DMSO)، تركيب ١٢,٧-دي هيدرو بنزو [C] آكريدن	٥٥
طيف ٩-٤-١٣CNMR (DMSO)، تركيب ١٢,٧-دي هيدرو بنزو [C] آكريدن	٥٥
طيف ١٠-٤-FT-IR (KBr)، تركيب ١٢,٧-دي هيدرو بنزو [C] آكريدن	٥٦
طيف ١١-٤-UV، تركيب ١٢,٧-دي هيدرو بنزو [C] آكريدن	٥٦
طيف ١٢-٤-FT-IR (KBr)، تركيب ٢-(بنزو [C] آكريدن-١٢(٧H)-ايل)-٢-اكسواستيل	٥٧
كلرايد	٥٧
منابع	٧٦

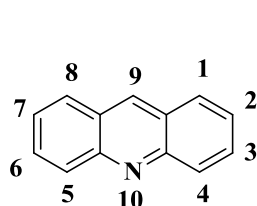
## فصل اول

### مقدمه

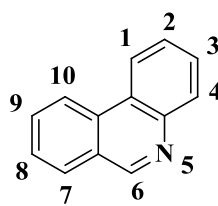
آکریدین‌ها جزو دی بنزو پیریدین‌ها هستند که واکنش و سنتز این مواد مشابه آنالوگ‌های آن‌ها (پیریدین، کینولین و ایزو کینولین) می‌باشند.

### ۱-۱) ساختار دی بنزو پیریدین‌ها

دو ترکیب از دی بنزو پیریدین‌ها به نام‌های آکریدین (۱) و فنانتیریدین (۲) می‌باشند که به صورت زیر شماره‌گذاری می‌شوند.



acridine  
(1)



phenantridine  
(2)

شماي ۱

### ۲-۱) خصوصیات فیزیکی

آکریدین‌ها ترکیبات آروماتیک مسطح بوده و به صورت کریستال‌های زرد رنگ با نقطه‌ی ذوب  $110^{\circ}\text{C} - 107^{\circ}\text{C}$  و نقطه‌ی جوش  $346^{\circ}\text{C}$  می‌باشند. این ترکیبات بوی نامطبوعی داشته و جزو بازهای ضعیف محسوب می‌شوند. ( $\text{pK}_a = 5/6$ )

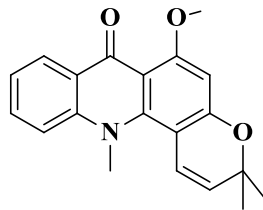
فنانتیریدین قابل جداسازی از قطران زغال سنگ می‌باشد. این ترکیب دارای نقطه‌ی ذوب  $108^{\circ}\text{C}$  و بی رنگ بوده و جزو ترکیبات بازی محسوب می‌شود. ( $\text{pK}_a = 4/52$ )<sup>۱</sup>  
داده‌های طیفی UV آن‌ها همانند آنتراسن و فنانترن می‌باشد.

### ۳-۱) تاریخچهی آکریدین‌ها

آکریدین‌ها ابتدا در سال ۱۸۷۰ توسط Heinrich Caro و Carl Grabe از قطران زغال سنگ بدست آمدند و در سال ۱۸۹۵ فعالیت‌های رنگی و بیولوژیکی آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت و از سال ۱۹۱۲ تا به امروز، مشتقات زیادی از آکریدین‌ها ساخته شده و فعالیت‌های پزشکی آن‌ها نیز مورد بررسی قرار گرفته است.

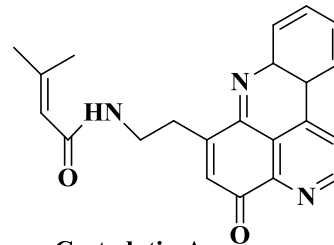
### ۴-۱) منابع طبیعی آکریدین‌ها

آکریدین‌ها در طبیعت یافت می‌شوند. از مهم‌ترین منابع آکریدینی، برگ گیاه استرالیایی *acronycine* می‌باشد. از منابع دریایی نیز می‌توان به شقایق دریایی و اسفنج‌ها اشاره کرد.<sup>۲</sup>



Acronycine

(3)



Cystodytin A

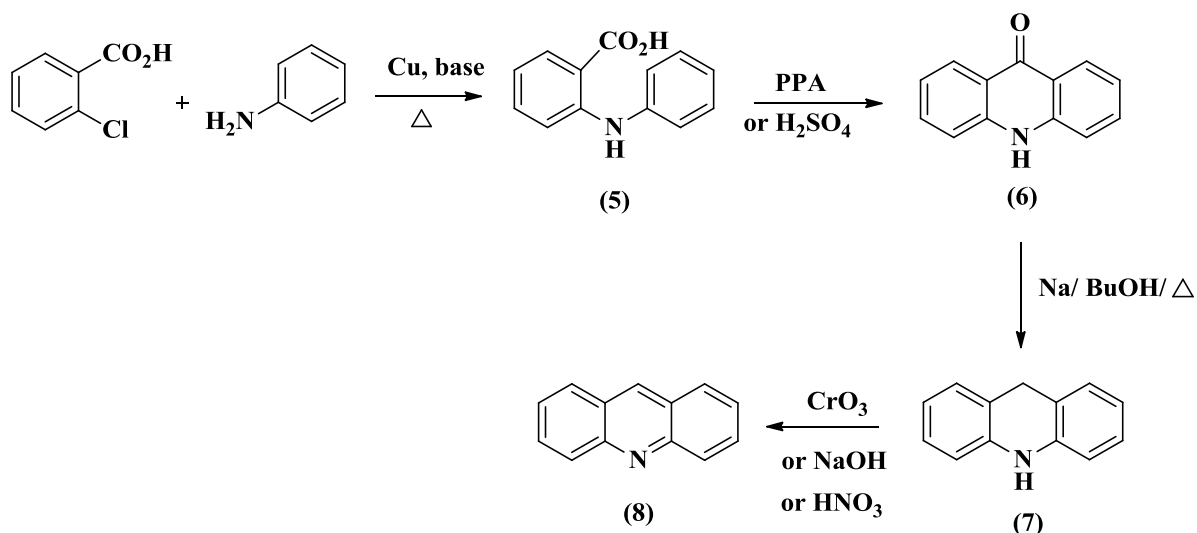
(4)

شمای ۲

### ۵-۱) سنتز آکریدین و مشتقات آن‌ها

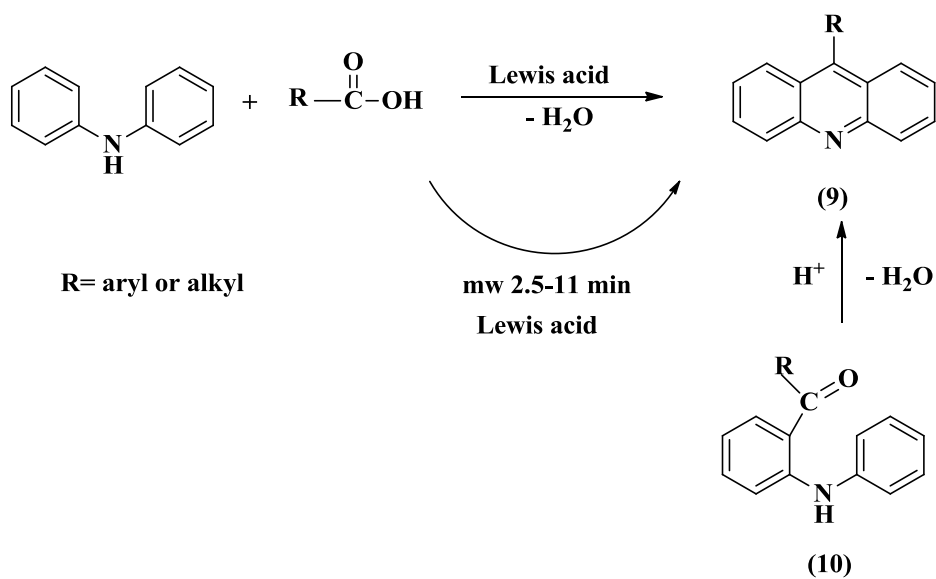
#### ۱-۵-۱) سنتز Ullmann

با حلقوی شدن ۲- (فنیل آمینو) بنزوئیک اسید (۵) در حضور اسید قوی، آکریدون (۶) و بر اثر احیاء با سدیم و بوتانول، ۹، ۱۰- دی هیدرو آکریدین (۷) تولید می‌شود که در حضور NaOH یا HNO<sub>3</sub> یا CrO<sub>3</sub> تولید آکریدین (۸) را می‌کند.<sup>۳،۴</sup>

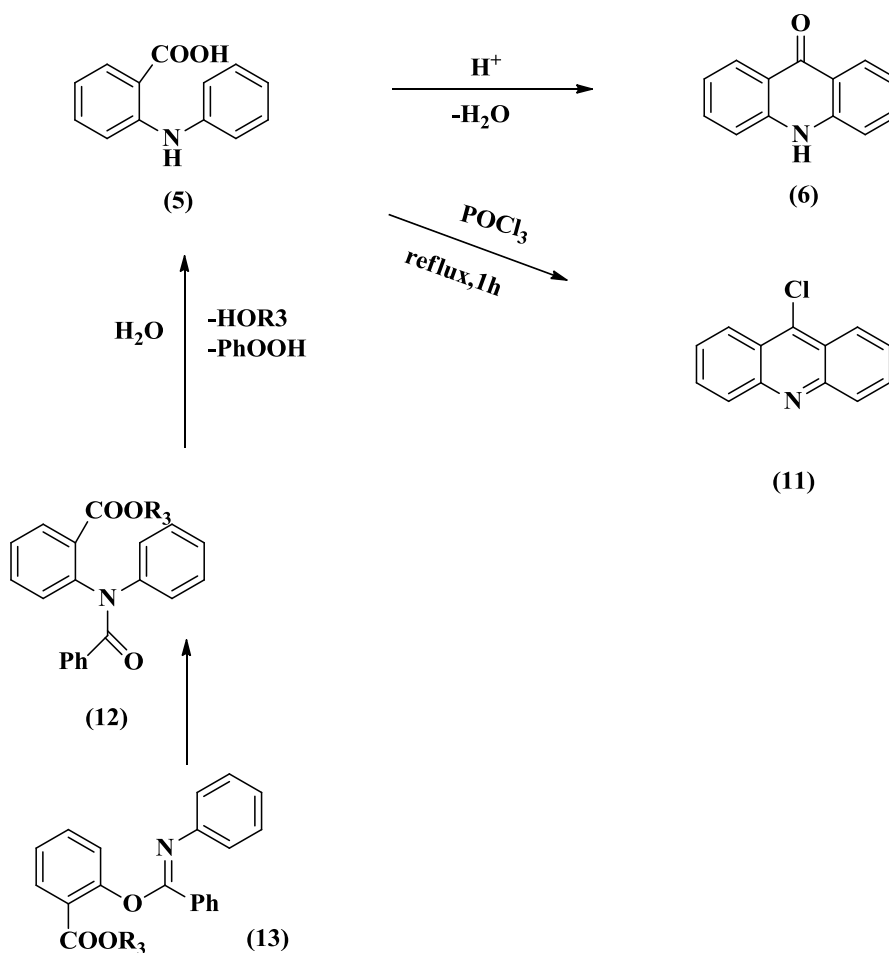


### ۱-۵-۲) سنتز Bernthsen

واکنش دی فنیل آمین و کربوکسیلیک اسید در حضور اسید لوئیس ( $ZnCl_2$  یا  $AlCl_3$ )، آکریدین (۹) را حاصل می‌کند. هم‌چنین از طریق حلقوی شدن اورتو-آریل آمینو فنیل کتون (۱۰) در حضور اسید قوی ( $H_2SO_4$ ) آکریدین (۹) حاصل می‌شود.<sup>۵</sup> طی بررسی‌های انجام شده، این فرآیند در شرایط ماکروویو (به عنوان منبع گرما)، در مدت زمان کمتر با راندمان (۰.۵۷-۰.۹۸٪) بدست آمده است.<sup>۲</sup>

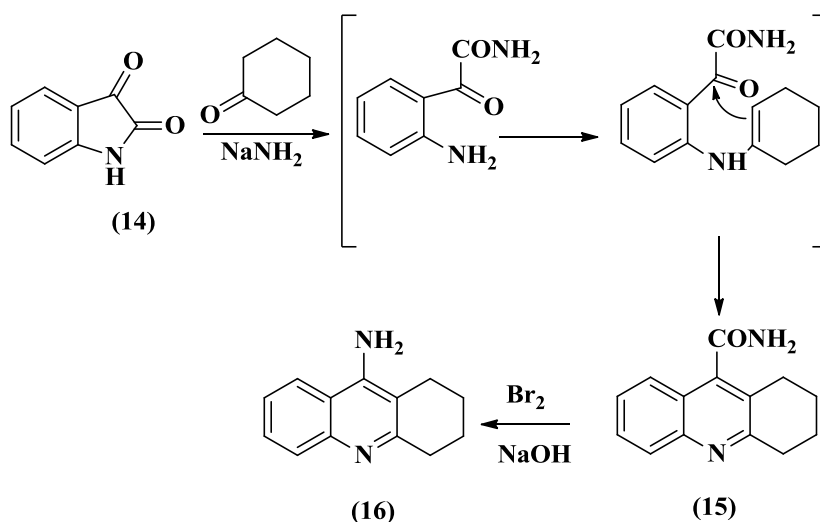


۱-۵-۳) با حلقوی شدن (اورتو-آریل آمینو)بنزوئیک اسید (۵) در حضور اسید قوی، آکریدون (۶) و تحت تاثیر  $\text{POCl}_3$ ، ۹-کلرو آکریدین (۱۱) حاصل می‌شود.<sup>۶</sup>



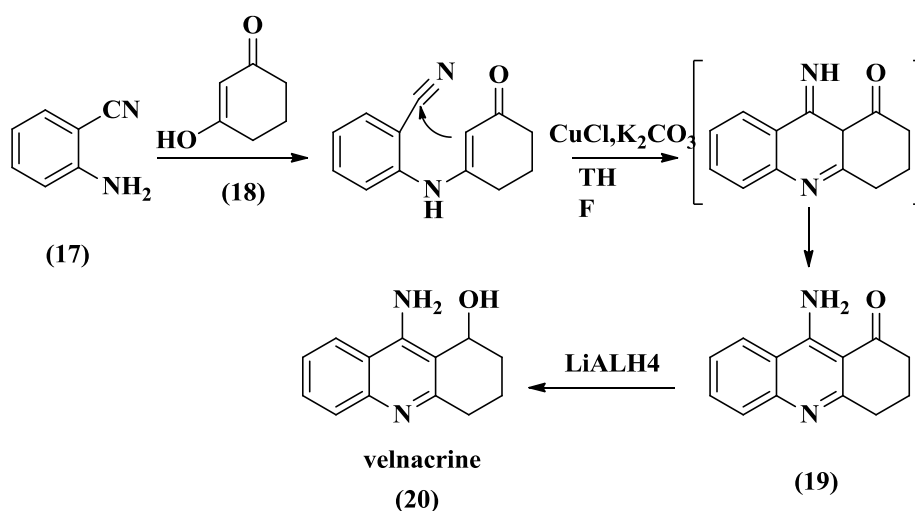
شمای ۵

۱-۵-۴) ترکیب ۱،۲،۳،۴-تترا هیدرو آکریدین-۹-کربوکسامید (۱۵) از واکنش بین isatins (۱۴) و سیکلو هگزانون حاصل شده و در ادامه به کمک  $\text{Br}_2$  در محیط بازی، ترکیب ۱،۲،۳،۴-تترا هیدرو آکریدین-۹-آمین (۱۶) حاصل می‌شود که این ترکیب با نام tacrine، به عنوان داروی ضد جنون معرفی شده است.<sup>۷</sup>



شمای ۶

۱-۵-۵) ترکیب ۹-آمینو-۳،۴-دی هیدرو آکریدین-۱(2H)-اون (۱۹) از واکنش بین ترکیبات (۱۷) و (۱۸) حاصل می شود و در مرحله ی بعد با کاهش ترکیب (۱۹) به کمک  $\text{LiAlH}_4$  در حلال THF، ترکیب (+,-)-۹-آمینو-۱،۲،۳،۴-تترا هیدرو آکریدین-۱-ال (Velnacrine) (۲۰) بدست می آید که به عنوان داروی ضد جنون استفاده می شود. وجود گروه هیدروکسیل نقش مهمی را در جذب بهتر دارو ایفا می کند.<sup>۸</sup>



شمای ۷

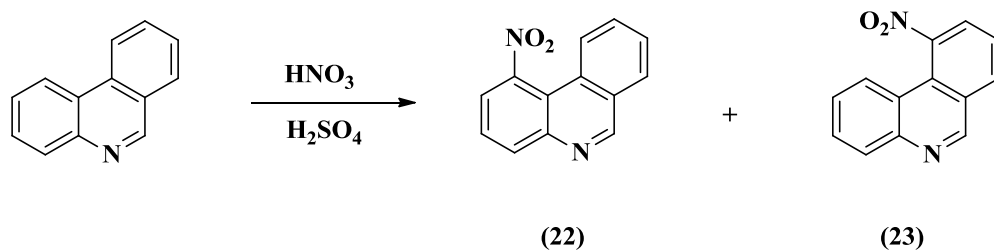
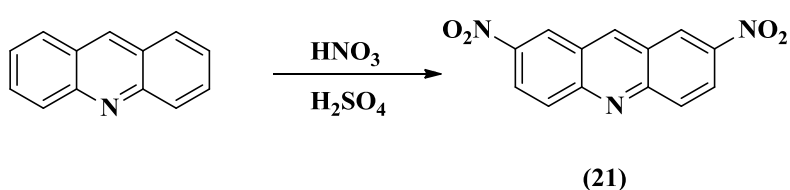


## ۱-۶ واکنش‌های آکریدین‌ها

واکنش‌های دی بنزو پیریدین‌ها نشان می‌دهد که آن‌ها آنالوگ‌هایی از پیریدین، کینولین و ایزو کینولین می‌باشند.<sup>۲</sup>

### ۱-۶-۱ نیترودار شدن

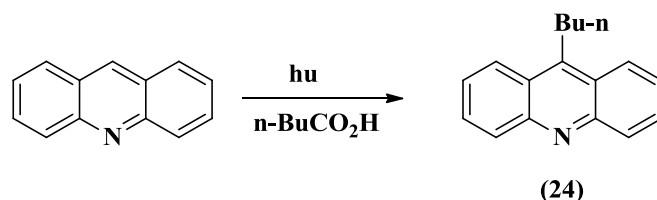
نیترودار شدن آکریدین و فنانتیریدین در حضور اسید پروتون‌دار قوی انجام می‌گیرد.<sup>۹</sup>



شماي ۸

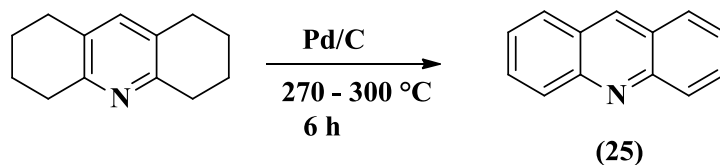
در آکریدین‌ها استخلاف الکتروفیلی در موقعیت‌های ۲ و ۶ قرار می‌گیرد، ولی در فنانتیریدین‌ها دو محصول تولید شده نشان می‌دهد که در یکی از آن‌ها موقعیت ۱ (۲۲) و در دیگری موقعیت ۱۰ (۲۳) اشغال می‌شود.

### ۱-۶-۲ واکنش آلکیل‌دار شدن آکریدین<sup>۱۰</sup>



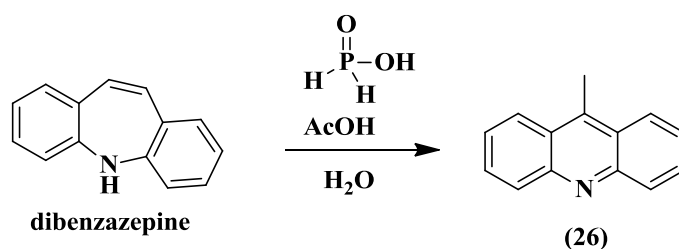
شماي ۹

### ۱-۶-۳) واکنش تشکیل آکریدین<sup>۱۱ و ۱۲</sup>



شمای ۱۰

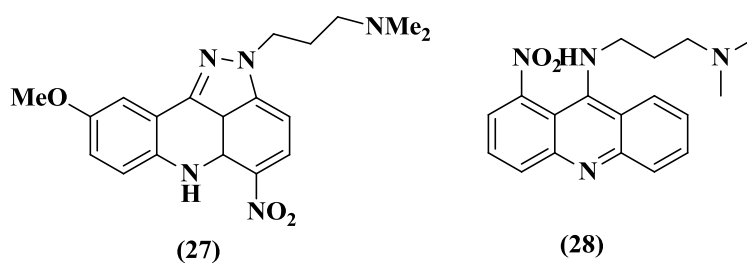
### ۱-۶-۴) واکنش انقباض حلقه‌ای برای تشکیل آکریدین<sup>۱۳</sup>



شمای ۱۱

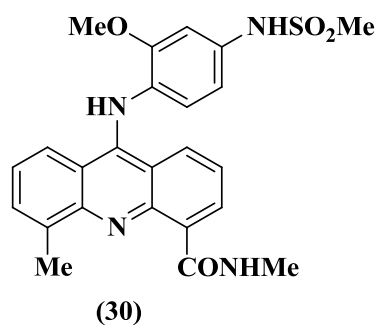
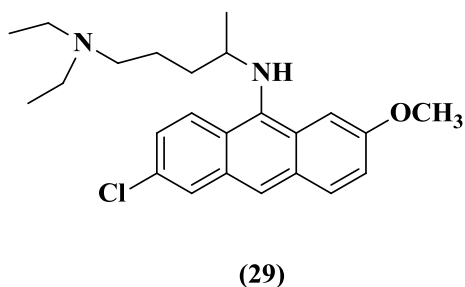
### ۱-۷) کاربرد مشتقات آکریدین

بعضی از مشتقات آکریدین به عنوان دارو مورد استفاده قرار می‌گیرند. از آن جمله داروی ضد تومور بعضی از مشتقات آکریدین به عنوان دارو مورد استفاده قرار می‌گیرند. از آن جمله داروی ضد تومور (27) pyrazoloacridine (PZA), (28) nitracrine(ledakrine) را می‌توان مثال زد.<sup>۱۴ و ۱۵</sup>



شمای ۱۲

ترکیب (29) atebrin به عنوان داروی ضد مالاریا<sup>۱۶ و ۱۷</sup> و ترکیب (30) asulacrine (amsalog) به عنوان داروی ضد سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرند.<sup>۱۸</sup>



شماره ۱۳

## ۸-۱ کینوکسالیین‌ها

در شیمی آلی به ترکیبات هتروسیکلی شامل حلقه‌های پیچیده، متشکل از یک حلقه‌ی بنزن و یک حلقه‌ی پیرازین، بنزو پیرازین یا کینوکسالیین گفته می‌شود. کینوکسالیین‌ها کاربرد گسترده‌ای در رنگ‌سازی و داروسازی دارند.

### ۱-۸-۱ سنتز حلقه‌های کینوکسالیینی

روش‌های سنتز کینوکسالیین‌ها عبارتند از:

آ) استفاده از حلقه‌زائی بر روی سابستریت‌های بنزن دارای استخلاف‌های مناسبی که از قبل روی حلقه قرار گرفته‌اند.

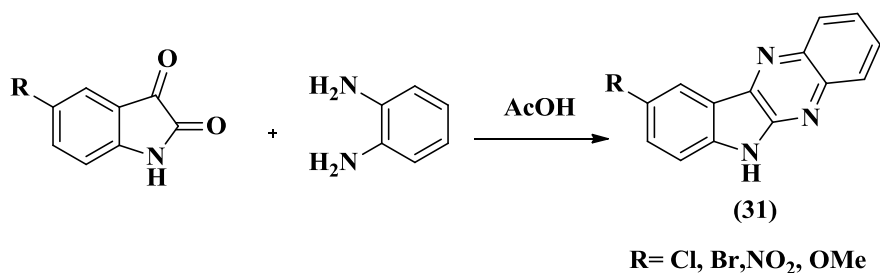
ب) حلقه‌زائی تراکمی سابستریت‌های بنزن با سینتن‌های خطی (غیر حلقوی) که مسئول تأمین یک یا تعداد بیشتری از اتم‌های حلقه‌ی پیرازینی هستند.

پ) حلقه‌زائی تراکمی بر روی سابستریت‌های پیرازینی با سینتن‌های خطی.

ت) نوآرائی، توسعه‌ی حلقه و یا کاهش در اندازه‌ی حلقه و تغییر در مشتقات سایر سیستم‌های هتروسیکلی. بحث سنتز بسته به نوع سینتن مورد استفاده برای تهیه‌ی کینوکسالیین‌های آروماتیک تقسیم بندی می‌شود.

### ۱-۸-۲ سنتز کینوکسالیین‌های جوش خورده

در سال ۱۸۹۵ اسچونک و مارچلوسک کینوکسالیین‌های (۳۱) را از واکنش ۲،۳-اِیندولین دی اون (Isatins) با *o*-فنیل دی آمین، در حلال اسید استیک بدست آوردند.<sup>۱۹</sup>



شماي ۱۴

واکنش ۲،۳-ایندولین دی اون (Isatins) با *O*-فنیل دی آمین، بسته به نوع حلال انتخاب شده محصولات ایندوفنازین (۳۶)، ۳-ایمینوایزاتین (۳۴) و اسپیرو بنزوایلیدازولین (۳۳) را تولید می کند. از واکنش بین ۲،۳-ایندولین دی اون (Isatins) با *O*-فنیل دی آمین در حلال اسید استیک، محصول ایندوفنازین (۳۶) با راندمان ۸۹٪ بدست می آید.<sup>۲۰-۲۳</sup> در صورتی که از حلال های THF و benzene بکار برده شود، راندمان ۹۰٪ و برای MeOH، راندمان ۵۰٪ خواهد شد.

ایزاتین-۳-آمین (۳۴) در حلال اسید استیک به ایندوفنازین (۳۶) متناظر تبدیل می شود؛<sup>۲۴</sup> که به عنوان رنگ مو مورد استفاده قرار می گیرد.<sup>۲۵</sup> با بکار بردن حلال های غیرقطبی مانند *N,N*-دی متیل استامید (DMA) و در دمای بالا، محصول اسپیروبنزوایلیدازولین (۳۳) بدست می آید.<sup>۲۶</sup>

این یافته ها به یک حد واسط کربینول آمین (۳۲) نسبت داده می شود. حد واسط این توانائی را دارد که تحت تأثیر واکنش جایگزینی قرار بگیرد، که در آن یک مرحله واکنش یونیزاسیون با استفاده از دمای بالا به کمک جفت الکترون های تنهای نیتروژن انجام شده و ترکیب Spiro را در حلال دی متیل استامید تشکیل می دهد. هم چنین حد واسط می تواند متحمل واکنش آبزدایی در حلال های غیرقطبی شده و ایزاتین-۳-آمین (۳۴) متناظر را تشکیل دهد. این ایمین می تواند در حلال اسید استیک با واکنش پروتوناسیون و ایزومریزاسیون *syn-anti*، مشتقات ایندولوکینوکسالیین را ایجاد کند.<sup>۲۷</sup> تعدادی از ایندوفنازین ها (۳۶) به عنوان پلیمرهای هدایتگر نور بکار رفته اند.<sup>۲۸</sup>