

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده علوم پایه
گروه شیمی کاربردی

عنوان

سنتز مشتقات جدید ۷- کلرو-۳،۱- دی هیدرو- ۵- فنیل - ۲H - ۴،۱ - بنزو
دی آزپین -۲- اون

استاد راهنما
دکتر غلامحسین ایمانزاده

استاد مشاور
دکتر یعقوب منصوری

توسط
زهرا آراسته فرد

بهار ۸۹



دانشگاه محقق اردبیلی

دانشکده علوم

عنوان

سنتز مشتقات جدید ۷- کلرو- ۳،۱- دی هیدرو - ۵- فنیل - ۲H - ۴،۱- بنزو

دی آزپین -۲- اون

توسط

زهرا آراسته فرد

پایان نامه برای اخذ درجه کارشناسی ارشد

در رشته شیمی آلی

از

دانشگاه محقق اردبیلی

اردبیل- ایران

ارزیابی و تصویب شده توسط کمیته پایان نامه با درجه:

دکتر غلامحسین ایمانزاده (استاد راهنما)

دکتر محمد رضا زمانلو (داور داخلی)

داور خارجی دکتر محمد حسین نصیر تبریزی

دکتر یعقوب منصوری (استاد مشاور)

خرداد- ۱۳۸۹

خدای خوبم... پروردگارم... مهربانم... شکرگزارم همه لحظات خوشی را که برایم رقم زده ای. شاکرم تمام لحظاتی که به مذاقم دشوار است اما می دانم که مرحله ای است برای تعالی من... شکرگزارم برای صبوری که در پذیرفتن این لحظات به من عطا می کنی... خوب من... ممنونم از آنچه سر راهم قرار می دهی تا ببینم و بشنوم و بخوام. ممنونم از همه آنچه که برایم می خواهی و همه آنچه از خواسته ام که با همه بزرگی و محبت اجابت می کنی. تو را ستایش می کنم و سپاس می گویم برای توجه و عنایتی که به ما داری و برای پنجره های تازه ای که به سوی ما و زندگیمان می گشایی. می دانم که شکرگزاری من هیچ گاه شایسته عنایات و نعمتهای بی کران تو نخواهد بود...

اما باز تو را شکرگزارم که شکرگزاریت را بر زبانم جاری می سازی و باز شاکرم که زبانی به من دادی تا وسیله ای برای شکرگزاریت شود... مرا یاری کن تا همواره شکرگزار باشم... آمین.

تقدیم به پدرم:

... از بام پر کشید، آن مرغک سپید پر مهربان من
تا خواستم طلوع رخس بنگرم، دریغ؛ ناگه غروب کرد،
چون گل شکفت و ریخت.
من خود به گوش خویش شنیدم که ناگهان،
ناقوس هجر، تا انتهای گنبد نیلی طنین فکند
لرزید پشت من،
فرمان حق، ندای حق از ره رسیده بود ...»

تقدیم به مادرم:

زیباترین معنای گیتی

تقدیم به خواهرم:

زهره جان

و تقدیم به همسر فرهیخته و مهربانم:

جناب آقای یاسر صدرا

تقدیر و تشکر:

از استاد راهنمای گرانقدرم جناب آقای دکتر ایمانزاده که راهنمایی و هدایت این پروژه را بر عهده داشته اند کمال تشکر و قدردانی را می‌نمایم.

از اساتید ارجمندم جناب آقای دکتر منصوری و جناب آقای دکتر زمانلو بینهایت سپاسگزارم.
و از دوستان خوبم در آزمایشگاه تحقیقاتی شیمی آلی که همیار و همراه من بودند ممنون و متشکرم.

نام خانوادگی دانشجو: آراسته فرد	نام: زهرا
عنوان پایان نامه: سنتز مشتقات جدید ۷- کلرو -۳،۱- دی هیدرو - ۵- فنیل - ۲H - ۴،۱- بنزو دی آزپین -۲- اون	
استاد راهنما: دکتر غلامحسین ایمانزاده	
استاد مشاور: دکتر یعقوب منصوری	
مقطع تحصیلی: کارشناسی ارشد	رشته: شیمی
گرایش: آلی	دانشگاه: محقق اردبیلی
تاریخ فارغ التحصیلی: ۸۹/۳/۲۵	تعداد صفحه: ۸۶ صفحه
گروه شیمی	
کلید واژه‌ها: ۴،۱- بنزو دی آزپین - ۲- اون، واکنش افزایش مایکل، آنالیز کنفورماسیونی	
<p>چکیده:</p> <p>۴،۱- بنزو دی آزپین - ۲- 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 ۷- کلرو -۳،۱- دی هیدرو - ۵- فنیل -۴،۱- بنزو دی آزپین - ۲- اون روی فوماریک استرهای متقارن سنتز شده اند. نتایج بدست آمده از این واکنش ها توسط طیف های FT-IR ، ^1H-NMR ، ^{13}C-NMR و MASS تایید شده اند. همچنین با توجه به اهمیت شیمی فضایی ۴،۱- بنزو دی آزپین - ۲- 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 AM₁ ، مورد بررسی قرار گرفته است.</p>	

فهرست مطالب

عنوان..... صفحه

فصل اول: مقدمه

- ۱-۱ شیمی دارویی..... ۲
- ۲-۱ شیمی ۴،۱- بنزو دی آزپین ها..... ۲
- ۳-۱ انواع روش های سنتزی مشتقات جدید ۴،۱ - بنزو دی آزپین ها..... ۵
- ۴-۱ استرئوشیمی ۴،۱- بنزو دی آزپین - ۲- اون ها..... ۲۵
- ۱-۴-۱ سدهای انرژی وارونگی ۴،۱ - بنزو دی آزپین - ۲- اون ها..... ۲۶
- ۲-۴-۱ مطالعات NMR روی ۴،۱ - بنزو دی آزپین - ۲- اون ها..... ۲۷
- ۳-۴-۱ اثر ایجاد یک مرکز کایرال در C_3 حلقه بنزو دی آزپینی..... ۲۸
- ۵-۱ واکنش های افزایش مایکل..... ۳۰
- ۵-۱-۱ واکنش های افزایش مایکل در غیاب حلال..... ۳۴
- ۶-۱ هدف..... ۳۵

فصل دوم: بخش تجربی

- ۱-۲ اطلاعات کلی..... ۳۸
- ۲-۲ روش کار عمومی برای سنتز استرهای β,α - غیر اشباع..... ۳۹
- ۳-۲ روش کار اول برای تهیه ترکیب ۷- کلرو - ۳،۱- دی هیدرو - ۵- فنیل - ۲H - ۴،۱ - بنزو دی آزپین..... ۳۹

- ۴-۲ روش کار دوم برای تهیه ترکیب ۷- کلرو-۳،۱- دی هیدرو - ۵- فنیل - ۲H - ۴،۱- بنزو دی آزپین ۲- اون..... ۳۹
- ۵-۲ روش کار برای واکنش ۴،۱- بنزو دی آزپین - ۲- اون سنتز شده با استرهای β,α - غیر اشباع در غیاب حلال..... ۴۱

فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

- ۱-۳ روش های تهیه ترکیب ۷- کلرو-۳،۱- دی هیدرو - ۵- فنیل - ۲H - ۴،۱- بنزو دی آزپین ۲- اون..... ۴۶
- ۲-۳ تهیه استر های β,α غیر اشباع متقارن..... ۵۰
- ۳-۳ واکنش ۴،۱- بنزو دی آزپین - ۲- اون با استرهای β,α غیر اشباع در غیاب حلال..... ۵۱
- ۴-۳ بررسی طیفی محصولات افزایشی ۳،۱- دی هیدرو - ۵- فنیل - ۲H - ۴،۱- بنزو دی آزپین - ۲- اون به هگزیل فومارات..... ۵۴
- ۵-۳ استفاده از برنامه نیمه تجربی AM₁ در بررسی مدل فرضی پیشنهاد شده..... ۵۵
- ۶-۳ مطالعه طیف ¹H NMR واکنش افزایشی ۳،۱- دی هیدرو - ۵- فنیل - ۲H - ۴،۱- بنزو دی آزپین - ۲- اون به ایزو پروپیل فومارات..... ۵۸

فصل چهارم: پیوستها و ضمائم

- شکل (۱-۴) طیف FT-IR (KBr) ترکیب (۲)..... ۶۳
- شکل (۲-۴) طیف ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) ترکیب (۲)..... ۶۴
- شکل (۳-۴) طیف FT-IR (neat) ترکیب (۳)..... ۶۵
- شکل (۴-۴) طیف ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ترکیب (۳)..... ۶۶
- شکل (۵-۴) طیف ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) ترکیب (۳)..... ۶۷

- شکل (٦-٤) طيف Mass تركيب (٣)..... ٦٨
- شکل (٧-٤) طيف FT-IR (neat) تركيب (٤)..... ٦٩
- شکل (٨-٤) طيف $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) تركيب (٤)..... ٧٠
- شکل (٩-٤) طيف $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , TMS) تركيب (٤)..... ٧١
- شکل (١٠-٤) طيف Mass تركيب (٤)..... ٧٢
- شکل (١١-٤) طيف FT-IR (neat) تركيب (٥)..... ٧٣
- شکل (١٢-٤) طيف $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) تركيب (٥)..... ٧٤
- شکل (١٣-٤) طيف $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , TMS) تركيب (٥)..... ٧٥
- شکل (١٤-٤) طيف Mass تركيب (٥)..... ٧٦
- شکل (١٥-٤) طيف $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS) تركيب (٦)..... ٧٧
- شکل (١٦-٤) طيف $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , TMS) تركيب (٦)..... ٧٨
- شکل (١٧-٤) طيف Mass تركيب (٦)..... ٧٩
- ٨٠ 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-Fluorenylmethoxy 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 Sulfunate
TBAB.....	Tetrabutyl ammonium bromide
TEA.....	triethyleamine
TFFH.....	Tetramethylfluoroformamidinium Hexa fluoro phosphate
TLC.....	Tin Layer Chromatography
TSOH.....	Toluene sulfonicacid

فصل اول:

مقدمه

فصل اول

مقدمه

۱-۱ شیمی دارویی^۱

مبحث شیمی دارویی، طراحی و تولید ترکیباتی را که می‌توانند برای پیشگیری، درمان یا بهبود اختلالات انسان یا حیوان، به کار روند را در بر می‌گیرد، که شامل مطالعه داروهای موجود، خواص بیولوژیکی آن‌ها و ارتباط بین ساختمان و فعالیت آن‌ها می‌باشد.

تعریف دقیقی که از شیمی دارویی توسط IUPAC^۲ صورت گرفته است، کشف، توسعه، شناسایی و تفسیر حوزه فعالیت ترکیبات فعال بیولوژیکی در سطح مولکولی می‌باشد.

شیمی دارویی مراحل زیر را پوشش می‌دهد:

(۱) مرحله اول شناسایی مواد فعال بیولوژیکی جدید یا داروهای است که از منابع طبیعی یا از واکنش‌های آلی و یا از فرایندهای بیوتکنولوژی تهیه می‌شوند.

(۲) مرحله دوم، بهینه‌سازی این ساختارها برای بهبود توانایی، گزینش پذیری و کاهش سمیت آن‌ها، می‌باشد.

(۳) مرحله سوم، مرحله توسعه یافته است که شامل روش سنتزی برای تولید انبوه و اصلاح خواص فارماکوکینتیک^۳ (مطالعه فعالیت و برهم کنش دارو با بدن) مواد فعال، برای کاربردهای درمانی می‌باشد [۱].

۱-۲ شیمی ۱، ۴- بنزو دی آزپین ها

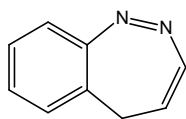
بنزو دی آزپین ها (۱) ترکیبات هتروسیکلی دو حلقه ای هستند که در آن‌ها یک حلقه بنزنی به یک حلقه

1- Medicinal chemistry

2- International Union of Pure and Applied Chemistry

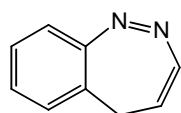
3-Pharmaco kinetic

هفت عضوی که دارای دو اتم نیتروژن است جوش خورده است [۲].

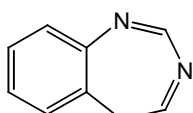


(۱)

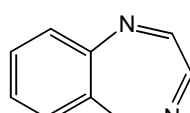
بسته به موقعیت نیتروژن ها در حلقه هفت عضوی ، بنزو دی آزپین ها را ۲،۱- بنزو دی آزپین (۲) ، ۳،۱- بنزو دی آزپین (۳) ، ۴،۱- بنزو دی آزپین (۴) ، ۵،۱- بنزو دی آزپین (۵) ، ۳،۲- بنزو دی آزپین (۶) و ۴،۲- بنزو دی آزپین (۷) نامگذاری کرده اند [۳].



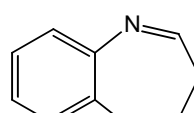
(۲)



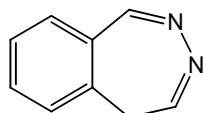
(۳)



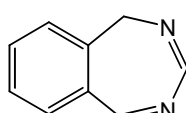
(۴)



(۵)

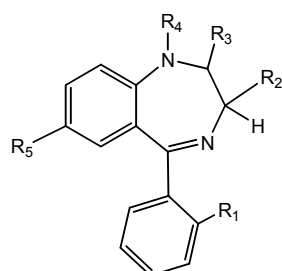


(۶)



(۷)

از میان بنزودی آزپین های سنتز شده، ترکیبات حاوی هسته ۴،۱- بنزو دی آزپینی (۸) ، 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 [۴ و ۵].



(۸)

در جدول زیر به تعدادی از ۴،۱- بنزو دی آزپین های کلاسیک معروف، نام تجاری، و خواص دارویی آن ها اشاره می شود [۶ و ۷ و ۸].

1.4-Benzodiazepine	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	نام تجاری	خواص دارویی
Diazepam	H	H	=O	CH ₃	Cl	والیوم	ضد اضطراب، ضد تشنج، شل کننده عضله
Flurazepam	F	H	=O	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	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

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 شدن کانال یونی گیرنده و افزایش انتقال یون کلر که اثر مهار کننده دارد، می شود [۹ و ۱۰ و ۱۱]. این نوع از ۴،۱- بنزو دی 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 بنزو دی آزپین ها (BZR) ^۱ توانائی اتصال با سه نوع لیگاند آگونیست، آنتاگونیست و آگونیست معکوس را دارا می باشد.

این سه نوع لیگاند که با بسته شدن به گیرنده بنزو دی آزپین ها قدرت اتصال GABA به گیرنده آن را تحت تاثیر قرار می دهند، از دیدگاه هافلی ^۲ چنین تعریف می شوند.

آگونیست های کامل ^۳: لیگاندهایی از گیرنده بنزو دی 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 بنزو دی 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^۱: 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 محرک ها و اضطرابزاها. یون ها در انتقال پیام عصبی نقش مهم و اساسی دارند و بدون تبادل یون ها در سلول های عصبی انتقال پیام ها غیر ممکن می‌باشد. یکی از یون هایی که در این فرایند موثر بوده و نقش مهمی دارد یون کلر است. گیرنده GABA متصل به کانال های این یون بوده و باعث باز و بسته شدن این کانال ها می شود و بدین ترتیب سیستم عصبی تحت تاثیر این فرایند قرار می‌گیرد.

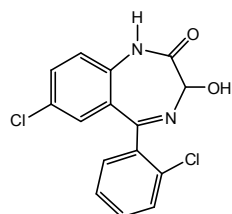
پس از شناخت لیگاندها بوسیله BZR، یعنی پس از اتصال دارو به گیرنده BZR، یک تبدیل کنفورماسیونی آگونیستی یا آگونیستی معکوس در BZR صورت می‌گیرد که بستگی به ساختمان هندسی و خصوصیات آگونیستی لیگاند دارد. این تغییر کنفورماسیونی احتمالاً با تبادل انرژی همراه بوده و موجب تغییر قدرت اتصال GABA به گیرنده آن می‌شود. تبادل انرژی در مورد بستن آگونیست ها و آگونیست های معکوس به BZR از طریق گیرنده GABA کانال های یون کلر را تحت تاثیر قرار می دهند و بدین ترتیب فعالیت بیولوژیکی خود را آشکار می‌سازند. در مورد آنتاگونیست ها، 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 آن ها 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 [۱۲].

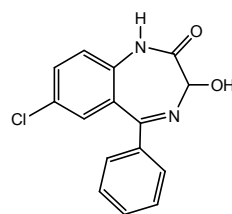
۱-۳ انواع روش های سنتزی مشتقات جدید ۴،۱ - بنزو دی آزپین ها

بدلیل اهمیت بیولوژیکی ۴،۱- 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 ۴،۱- بنزو دی آزپین های کلاسیک مانند

لورازپام (۹) و اکسازپام (۱۰) را که جزء داروهای ژنریک ایران هستند را بررسی می‌کنیم و سپس به بحث سنتز سایر مشتقات جدید ۴،۱- بنزو دی آزپین ها خواهیم پرداخت.

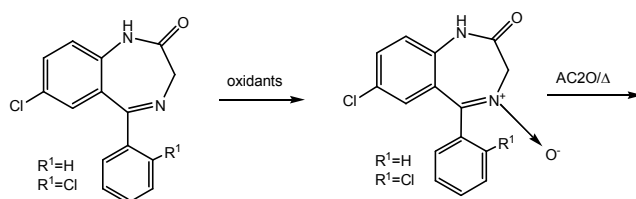


(۹)



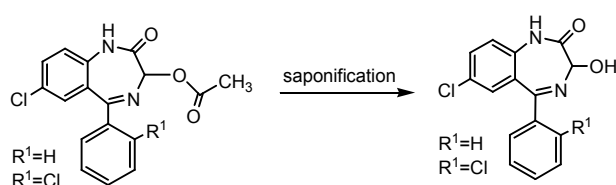
(۱۰)

در شمای (۱-۱) روش سنتزی معمول برای لورازپام (۹) و اکسازپام (۱۰) نشان داده شده است [۱۳].



(۱۱)

(۱۲)

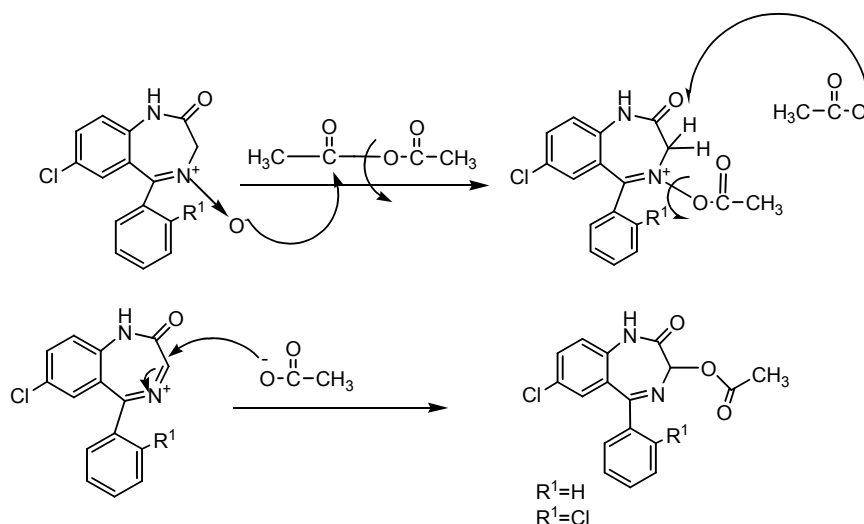


(۱۳)

(۱۴)

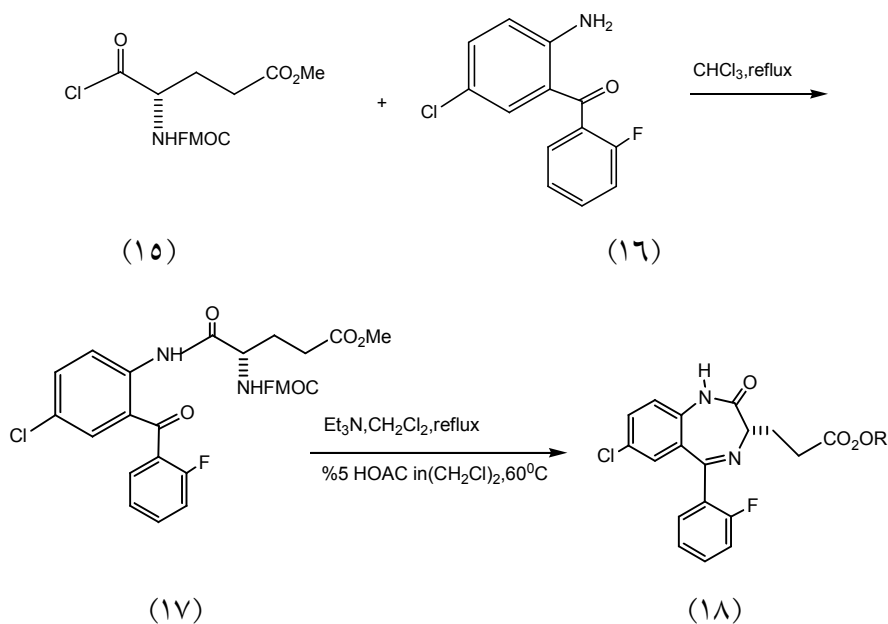
شمای (۱-۱)

ترکیب (۱۲) تحت نو آرای پمولونوسکی^۱ شمای (۲-۱) قرار گرفته و ۳- استوکسی-۷-کلرو-۱،۳- دی هیدرو - ۵- فنیل - ۴،۱-۲H- بنزو دی آزپین - ۲- اون (۱۳) را می‌دهد [۱۴] که در نهایت ترکیب (۱۴) بوسیله صابونی شدن کنترل شده توسط روش های گوناگون، تهیه می‌شود.



شمای (۲-۱)

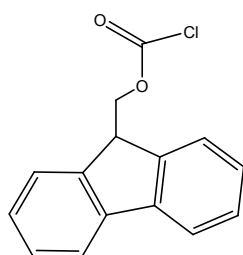
هر چند ۴،۱- بنزو دی آزیپین های کلاسیک کاربردهای بسیار مفید و ارزشمندی در کلینیک های پزشکی دارند اما در بعضی مواقع اثر تسکین دهنده گی آن ها بسیار قوی و طولانی مدت است [۱۵]. این مسئله نوعی عیب و نقص برای این دارو ها محسوب می شود. در این راستا سنتز دارو های سریع الاثر در امریکا و اروپا در الویت قرار گرفته است. ترکی (۱۸) از جمله ۴،۱- بنزو دی آزیپین های سریع الاثری است که طبق شمای (۱-۳) توسط آمریکائیه‌ها سنتز شده است که به USA BZD^۱ معروف می باشد [۱۶ و ۱۷ و ۱۸].



شمای (۳-۱)

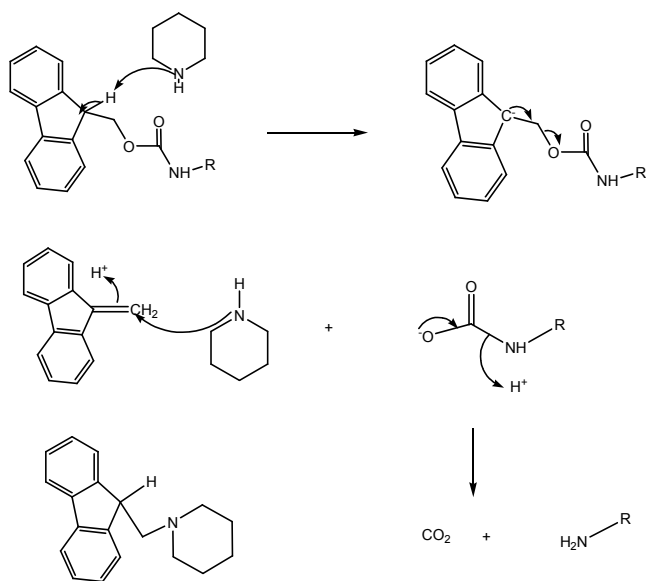
تراکم بین اسید کلرید مشتق شده از گلوتامات (۱۵) و ۲ آمینو بنزوفنون (۱۶) با راندمان خوبی و بدون راسمیزاسیون قابل اندازه گیری آنیلید (۱۷) را تشکیل می‌دهد. حذف گروه محافظت کننده Fmoc بوسیله واکنش با تری اتیل آمین در دی کلرومتان انجام می‌شود. پس از حذف حلال، مخلوط واکنش در اسید استیک ۵٪ در دی کلرو اتان حرارت داده می‌شود و ترکیب (۱۸) را ایجاد می‌کند [۱۹].

شکل (۱۹) ساختار Fmoc را که اغلب به عنوان گروه محافظت کننده متداول برای آمین ها به کار می رود را نشان می‌دهد.



(۱۹)

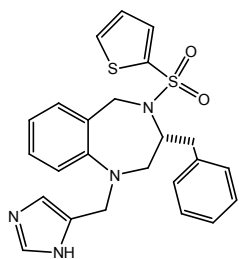
حفاظت زدایی تحت شرایط بازی بسیار ملایم (مانند پی پیریدین) صورت می‌گیرد که به همین علت نسبت به سایر گروه های محافظت کننده ارجحیت دارد (شمای ۱-۴).



شمای (۱-۴)

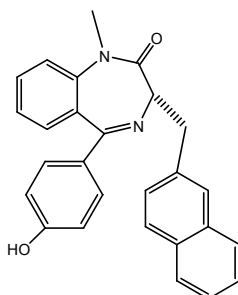
مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که برخی از ۴،۱- بنزو دی آزپین ها مانند ترکیب (۲۰) و (۲۱) علاوه بر

فعالیت روی سیستم اعصاب مرکزی (CNS)، به عنوان ضد سرطان نیز عمل می‌کنند [۲۰ و ۲۲].



BMS-214662

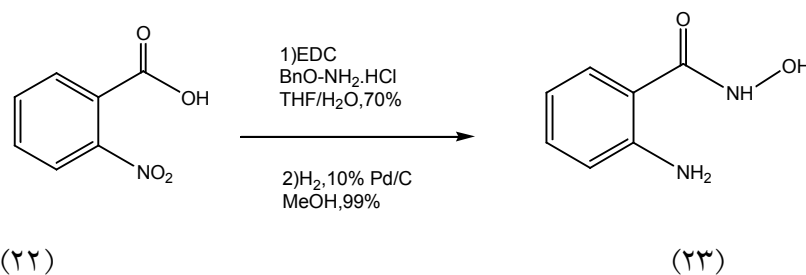
(۲۰)



BZ-423

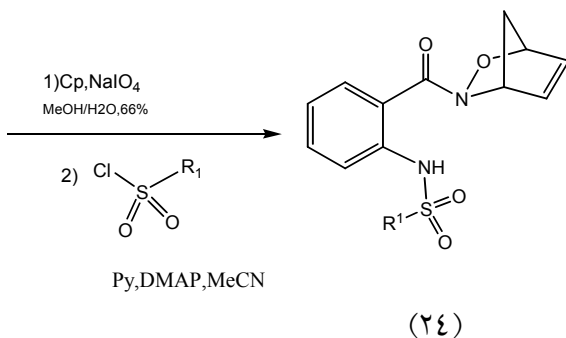
(۲۱)

سنتز این نوع بنزو دی آزپین ها، با ۲- نیترو بنزوئیک اسید تجاری قابل دسترس (۲۲)، آغاز می‌شود که پس از کوپل شدن با اورتو - بنزیل هیدروکسیل آمین، محافظت زدایی می‌شود و تحت شرایط هیدروژن دار شدن به هیدروکسامیک اسید (۲۳) کاهش می‌یابد. اکسیداسیون هیدروکسامیک اسید (۲۳) توسط پریدات 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 (۲۴) را می‌دهد. ترکیب (۲۵) مشتقی از ترکیب (۲۴) بوده که با استات سرب وتری فنیل فسفین در ۴۰ درجه سانتی گراد و به مدت ۱۰ دقیقه، نایترون (۲۶) را تولید می‌کند که ساختار آن توسط آنالیز X-ray تایید می‌شود [۲۳]. ترکیب (۲۶) در حضور پالادیم استات و در حلال THF فرآورده (۲۷) را با راندمان ۳۰٪ تولید می‌کند شمای (۵-۱) [۲۴ و ۲۵].



(۲۲)

(۲۳)



(۲۴)