



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان  
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان

سنتز مشتقات جدید "تتراهیدرو  $H_4$ -کرومن" استخلاف شده با خواص  
بالقوه بیولوژیک با استفاده از واکنش‌های سه جزئی در مجاورت  
نانوکاتالیزورهای بازی

توسط

فاطمه ذوالعلی

اساتید راهنما

دکتر یعقوب پورشجاعی

دکتر علی اسدی پور



**Kerman University of Medical Sciences**

**Faculty of Pharmacy**

**Pharm.D Thesis**

**Title:**

**Three-component synthesis of new substituted” tetrahydro-4H-chromene” derivatives with potential biological activity in the presence of basic nano catalysts**

**By:**

**Fatemeh Zolala**

**Supervisors:**

**Dr. Yaghoub Pourshojaei**

**Dr. Ali Asadipour**

**Winter 2020**

**Thesis No:1251**

## خلاصه

مقدمه: هدف از این مطالعه سنتز مشتقات جدید  $H\epsilon$ -کرومن استخلاف شده با استفاده از واکنش‌های سه جزئی با حضور نانوکاتالیزور بازی است. این ترکیبات با توجه به خواص بیولوژیکی مانند خواص ضد میکروبی، ضد سرطانی و خواص ضد آلزایمری دارای اهمیت هستند.

روش‌ها: ترکیبات کرومن توسط واکنش‌های چند جزئی با مواد اولیه آلدهید، دیمدون و مالونونیتریل در حضور کاتالیزور نیکل فریت و تحت رفلکس بوجود آمدند. محصولات با روش تبلور مجدد خالص سازی شدند و سپس نقطه ذوب ترکیبات اندازه گیری شد و با روش‌های طیف سنجی  $IR$ ،  $^1H NMR$ ،  $^{13}C NMR$  و آنالیز گردیدند.

نتایج: ترکیبات هدف با راندمان خوب تا عالی در بازه زمانی ۲ تا ۳ ساعته تحت شرایط رفلکس از واکنش آلدهیدهای آروماتیک، دیمدون و مالونونیتریل تهیه شدند و ساختار شیمیایی آنها با روش‌های طیف سنجی  $IR$ ،  $^1H NMR$ ،  $^{13}C NMR$  مورد تأیید قرار گرفت.

بحث و نتیجه گیری: در این پروژه به سنتز ترکیبات  $H\epsilon$ -کرومن پرداخته شده است که با توجه به نتایج بدست آمده می‌توان از این ترکیبات در تحقیقات و پژوهش‌های تکمیلی و ساخت داروهای مرتبط با سرطان و آلزایمر و برخی محصولات دارویی مهم بهره برد.

کلمات کلیدی: واکنش‌های سه جزئی،  $H\epsilon$ -کرومن، نانوکاتالیزور بازی.

## Abstract

**Introduction:** The aim of this study was to synthesize some new 4*H*-chromene derivatives via using a three-component reaction in the presence of a basic nano-catalyst. Due to their biological properties, such as antimicrobial, anti-cancer and anti-Alzheimer's properties, these compounds can be used in the synthesis and production of other biologically active compounds.

**Methods:** The chromene compounds were formed by a multi-component reaction using an aldehyde, dimedone, and malononitrile in the presence of nickel ferrite catalyst and under reflux. The products were purified by recrystallization method and then the melting point of the products was measured and their structure was confirmed by <sup>1</sup>HNMR, <sup>13</sup>CNMR and IR spectroscopy methods.

**Results:** The designed compounds were prepared with good to excellent yields within 2 to 3 hours under reflux condition and their chemical structure was confirmed by <sup>13</sup>CNMR, <sup>1</sup>HNMR and IR spectroscopy methods.

**Conclusion:** In this project, a new synthesis of 4*H*-chromene compounds has been performed, which according to the obtained results, these compounds can be used in additional research and development of drugs related to cancer and Alzheimer's and some important pharmaceutical products.

**Keywords:** Three-component, reactions, Tetrahydro chromens, Basic nano-catalyst.

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
I.....	خلاصه
II.....	Abstract
III.....	فهرست مطالب
VI.....	فهرست جداول
VII.....	فهرست اشکال

## فصل اول: مقدمه

۲.....	۱-۱- پیشگفتار و هدف
۳.....	۲-۱- رابطهی ساختار و فعالیت ترکیبات کرومن
۵.....	۳-۱- واکنش‌های چندجزئی (MCR)
۷.....	۴-۱- سنتز مشتقاتی از H <sub>4</sub> -پیران‌ها با استفاده از واکنش‌های چندجزئی
۹.....	۵-۱- خواص ضد میکروبی، ضد قارچ و ضد باکتری
۱۱.....	۶-۱- خواص bronchovascular پیران‌ها
۱۲.....	۷-۱- خواص ضد سرطان
۱۳.....	۸-۱- کاربرد نانوکاتالیزورها در سنتز ترکیبات آلی

## فصل دوم: مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها

۱۶.....	۱-۲- مواد شیمیایی
۱۷.....	۲-۲- وسایل و دستگاه‌ها
۱۷.....	۳-۲- روش‌ها

۱۷ ..... ۲-۳-۱- روش کار.....

۱۸ ..... ۲-۳-۲- روش تهیه نمونه برای طیف‌سنجی FT-IR.....

۱۹ ..... ۳-۳-۲- روش تهیه نمونه برای طیف‌سنجی NMR.....

### فصل سوم: نتایج

۲۱ ..... ۳-۱- بحث.....

۲۴ ..... ۳-۲- نتایج طیف‌سنجی و تایید ساختار مشتقات سنتز شده.....

۲۴ ..... ۳-۲-۱- ترکیب 4a.....

۲۸ ..... ۳-۲-۲- ترکیب 4b.....

۳۲ ..... ۳-۲-۳- ترکیب 4c.....

۳۶ ..... ۳-۲-۴- ترکیب 4d.....

۴۰ ..... ۳-۲-۵- ترکیب 4e.....

۴۲ ..... ۳-۲-۶- ترکیب 4f.....

### فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری

۴۵ ..... ۴-۱- بحث و نتیجه‌گیری.....

۴۵ ..... ۴-۲- شناسایی طیفی و تایید ساختار مشتقات سنتز شده.....

۴۷ ..... ۴-۳- مکانیسم واکنش.....

۴۸ ..... ۴-۴- مشتقات دیگر کروم‌ها.....

۴۹ ..... ۴-۵- پیشنهادات.....

### منابع

۵۱ ..... منابع.....

پیوست‌ها ..... ۵۵

PharmD Thesis دانشگاه داروسازی کرمان

## منابع

- [1] Ghahremanzade R. Design and presentation of simple and new methods for preparing new compounds of spiroaxindol. [PhD Thesis]. Shahid Beheshti University of Tehran. 2010.
- [2] Houben J, Hahn A. Über die verschiedenartige Umsetzung von Dicarbonsäureanhydriden mit Organomagnesiumverbindungen. **Chem Euro.** 1904;41(2):1580-88.
- [3] Bergmann KC, Ring J. **History of Allergy.** Chem Immunol Allergy. Basel: Karger, 2014(100):317-322.
- [4] Chauhan D, Hashim S, Rani P, Kumar S, Shrimal N, Shastri D, *et al.* Discovery of novel substituted N-(6-Chloro-3-cyano-4-phenyl-4*H*-chromen-2-yl)-2-(4-chlorophenoxy)-acetamide for biphasic anticancer and anticonvulsant activities. **Med Chem.** 2020;16:1-13.
- [5] Thanh ND, Bich VTN, Hien PTT, Duyen NTK, Mai NT. Dung TT, *et al.* Efficient click chemistry towards novel 1*H*-1, 2, 3-triazole-tethered 4*H*-chromene– d-glucose conjugates: design, synthesis and evaluation of *in vitro* antibacterial, MRSA and antifungal activities. **Euro J Med Chem** 2019;167:454-471.
- [6] Abdol Hameed A. Rapid synthesis of 1,6-naphthyridines by grindstone chemistry. **Environment Chem Let** 2015;13:125-129.
- [7] Liu Z, Tan L, Wu Q, Lin X. Imidazole-catalyzed three-component cascade reaction for the facile synthesis of highly substituted 3,4-Dihydropyridin-2-one derivatives. **Chin J Chem** 2012;30(10):2343-2348.
- [8] Safari Z, Aryapoor H, Feromedi A, Akbarzade A. Study of biological effects of new *H*4-chromen-3-carbonitrile derivatives on T47D human breast cancer cell line growth *in vitro*. **New Cellular & Molecular Biotech J.** 2014;51-58.
- [9] Strecker A. Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper; *Anna Chem Pharm* 1850, 75(1), 27.
- [10] Mannich C, Krosche W. **Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin.** Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH. 1912 (Vol 250), 647.
- [11] Robinson R. LXXV.—A theory of the mechanism of the phytochemical synthesis of certain alkaloids. **J Chem Soc** 1917, 111, 876.
- [12] Bucherer H T. Fischbeck HTJ. **Prakt Chem.** 1934, 140, 69.



- [13] Maleki A, Ghassemi M, Eskandarpour V. Synthesis of 4*H*-pyran derivatives via a green one-pot multicomponent reaction catalyzed by CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanoparticles as a reusable catalyst. **Med Chem** 2014;43:465-475.
- [14] Bihani M, Bora PP, Bez G. Synthesis of polyfunctionalized 4*H*-pyrans. **J Chem** 2013;1-7.
- [15] Ueno A, Yoshihisa O, Moriichiro T, Haruyuki M. Characteristics of visually triggered and internally guided saccade depending on vigilance states. **Information and Systems PT** 1998;2:1411-1420.
- [16] Suzuki Y, Ikeda K, Sato H. New type of dipole vibration in nuclei. **Prog Theor Phys** 1990;83(2):180-184.
- [17] Tsuzuki M, Sato H. Process for the preparation of triethylenediamines. **Chem Abstr** 1990;35:112.
- [18] Bonsignore L, Loy G, Secci D, Calignano A. Synthesis and pharmacological activity of 2-oxo-(2*H*)-1-benzopyran-3-carboxamide derivatives. **Euro J Med Chem** 1993;28:517-520.
- [19] Schneider EA, Wrightman F. Phytohormones and related compounds: A comprehensive treatise 1978;1:29-105.
- [20] Hideo T. Nano nickel-cobalt Ferrite catalyzed One-Pot Multi-Component Synthesis of xanthenediones and acridinediones. **Chem Abstr** 1981:95.
- [21] Lambert RW, Martin JA, Merrett JH, Parkes KEB, Thomas GJ. Pyrimidin nucleosides. **Int Appl WO** 1997;126.
- [22] Frishman WH. Drug therapy: Pindolol: A new  $\beta$ -adrenoceptor antagonist with partial agonist activity. **New Engl J Med** 1983;308(16):940-944.
- [23] Brossi A, Teitel S, Parry GV. **Chapter 3 The Ipecac Alkaloids**. Academic Press 1971(13):189-212.
- [24] Couto I, Tellitu I, Domínguez E. Searching for a direct preparation of dihydropyrimidine-5-carboxamides under *biginelli* reaction conditions. **Arkivoc** 2010;2011(2):115-126.
- [25] Duguay DR, Zamora MT, Blacquiére JM, Appoh FE, Vogels CM, Wheaton SL, *et al.* Synthesis, characterization and antifungal testing of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-(thio)ones containing boronic acids and boronate esters. **Cent Eur J Chem** 2008;6:562-568.
- [26] Schlittler E. **Chapter 13 Rauwolfia Alkaloids with Special Reference to the Chemistry of Reserpine**. Washington and London: Alkaloids. 1965(Vol 8):287-334.

- [27] Kolodina EA, Shvartsberg M, Gritsan NP. Synthesis and photochromic properties of 11-phenoxy-2-phenylnaphth[2,3-f]indole-5,10-dione. **Mendeleev Commun** 2008;18(6):302-304.
- [28] Hess Jr BA, Schaad LJ, Holyoke Jr CW. On the aromaticity of heterocycles containing the amine nitrogen or the ether oxygen. **Tetrahedron** 1972;28(14): 3657-3667.
- [29] Balon M, Carmona MC, Munoz MA, Hidalgo J. The acid-base properties of pyrrole and its benzologs indole and carbazole. A reexamination from the excess acidity method. **Tetrahedron** 1989;45(23):7501-7504.
- [30] Azarifar D, Khatami SM, Nejat-Yami R. Nano-titania-supported Preyssler-type heteropolyacid: An efficient and reusable catalyst in ultrasound-promoted synthesis of 4*H*-chromenes and 4*H*-pyrano [2, 3-*c*] pyrazoles. **Asian J Phys Chem Sci** 2014;126:95-101.
- [31] Bingi C, Emmadi NR, Chennapuram M, Poornachandra Y, Kumar CG, Nanubolu JB. One-pot catalyst free synthesis of novel kojic acid tagged 2-aryl/alkyl substituted-4*H*-chromenes and evaluation of their antimicrobial and anti-biofilm activities. **Bioorg Med Chem Lett** 2015;25(9):1915-1919.
- [32] Shehab WS, Ghoneim AA. Synthesis and biological activities of some fused pyran derivatives. **Arabian J Chem** 2016;9(2):S966–S970.
- [33] Kumar D, Reddy VB, Sharad S, Dube U, Kapur S. A facile one-pot green synthesis and antibacterial activity of 2-amino-4*H*-pyrans and 2-amino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-chromenes. **Eur J Med Chem** 2009;44(9):3805.
- [34] Adel SG, Dalia OS, Riham FG, Aladdin MS, Girinath GP, Chandramukhi SP, *et al.* Synthesis, bioassay, and QSAR study of bronchodilatory active 4*H*-pyrano[3,2-*c*] pyridine-3-carbonitriles. **Eur J Med Chem** 2015;89:835-843.
- [35] Kemnitzer W, Drewe J, Jiang S, Zhang H, Wang Y, Zhao J, *et al.* Discovery of 4-aryl-4*H*-chromenes as a new series of apoptosis inducers using a cell- and caspase-based high-throughput screening assay. 1. Structure-activity relationships of the 4-aryl group. *Journal of medicinal chemistry* 2004;47(25):6299-6310.
- [36] Mur Blanch N, Chabot GG, Quentin L, Scherman D, Bourg S, Dauzonne D. (2012) *In vitro* and *in vivo* biological evaluation of new 4,5-disubstituted 1,2,3-triazoles as cisconstrained analogs of combretastatin A4. **Euro J Med Chem** 2012;54:22-32.

- [37] Yu N, Aramini JM, Germann MW, Huang Z. Reactions of salicylaldehydes with alkyl cyanoacetates on the surface of solid catalysts: syntheses of 4*H*-chromene derivatives. **Tetrahedron Lett.** 2000;41(36): 6993-6996.
- [38] Matsuda T, Hirao I. Nippon Kag Zass. Chemistry of biologically active dihydropyrimidones of Biginelli type compounds. **OCAIJ** 1965;86:1195.
- [39] Karami B, Hoseini SJ, Eskandari K, Ghasemi A, Nasrabadi H. Synthesis of xanthene derivatives by employing Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles as an effective and magnetically recoverable catalyst in water. **Sci Technol** 2012;2: 331-338.
- [40] Raj V, Lee J. 2*H*/4*H*-Chromenes-A Versatile Biologically Attractive Scaffold. **Front Chem** 2020;623(8):1-23.



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان  
دانشکده داروسازی

پایان نامه خانم فاطمه ذوالعلی دانشجوی داروسازی ورودی ۹۱ به شماره ۱۲۵۱  
تحت عنوان:

سنتز مشتقات جدید "تراهیدرو-۴-کرومن" استخلاف شده با خواص بالقوه بیولوژیک با استفاده از واکنش های سه جزئی در  
مجاورت ناوکاتالیزورهای بازی

استاد (اساتید) راهنما:

دکتر یعقوب پورشجاعی

دکتر علی اسدی پور

استاد (اساتید) مشاور:

هیئت محترم داوران:

۱- دکتر عبدالرضا حسن زاده      ۲- دکتر صالحه صیوری      ۳- دکتر احسان فقیه میرزایی

در تاریخ ۹۹/۱۱/۰۱ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) .....  
(با حروف) ..... به تصویب رسید.

دکتر میترا مهربانی  
معاون پژوهشی دانشکده

محمدرضا نخعی  
کارشناس اداره پایان نامه

۹۹/۱۱/۰۱

دکتر باقر امیرحیدری  
رئیس دانشکده

