

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه پیام نور

دانشکده علوم پایه و کشاورزی

تهران مرکز

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته شیمی (گرایش آلی)

سنتز پیرانو [d,۳,۲] پیریمیدینون ها با استفاده از حلال آب

پوران مصباح

استاد راهنما: دکتر سید حسین عبدی اسکویی

استاد مشاور: دکتر اعظم منفرد

بهمن ۸۹

تقدیم به همسر

که همواره در طول تحصیل متحمل زحماتم بود و تکیه گاهم در مواجهه با مشکلات

و تقدیم به فرزندان دلبندم ، امیر و مهسا

که وجودشان شادی بخش و مایه آرامش من است .

خدای رحمان و رحیم

سلامتی ، سعادت و سربلندی تک تک عزیزانم را در لحظه لحظه ی زندگی خواهانم .

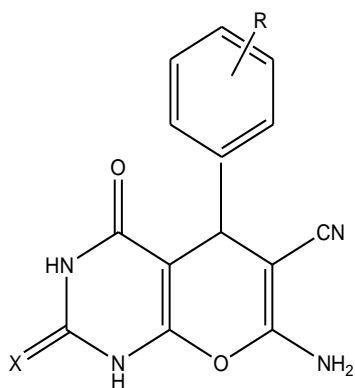
سپاس و ستایش خدای را که نامهایش پاک، نعمتهایش سرشار و احسانش وافر است . سپاس خدای
را که نور شناختش را بر قلب ما تاباند و دروازه بی پایان دانش را بر ما گشود .

و با تقدیر و تشکر از اساتید محترم دکتر سید حسین عبدی اسکویی و دکتر اعظم منفرد و تشکر
ویژه از استاد گرامی دکتر ناصر فروغی فر که از اطلاعات و راهنمایی های ایشان در امر این
پایان نامه بسیار بهره بردم .

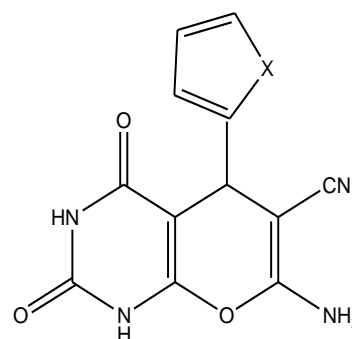
چکیده

ما در این پروژه برای تهیه مشتقات پیرانو [d,۳,۲] پیریمیدینون ها ، باریتوریک اسید و یا تایولوبو بیتوریک اسید را با مالو نیتریل ، آلدهید های آروماتیک و آلوم به عنوان کاتالیزور ، در آب رفلاکس کردیم . پس از تکمیل شدن واکنش ، محصول مذکور را با جدا سازی و تبلور مجدد با آب و اتانول به دست آوردیم .

کلیه ساختار ها با استفاده از روش های طیف سنجی FTIR و $^1\text{H NMR}$ مورد تایید قرار گرفتند .



X = S, O



X = S, O

R = H , 2-Cl , 4-Cl , 2,4 -di Cl ,4-Br , 4-OH , 4- OMe , 4-N (Me)₂ , 3-NO₂ , 4-NO₂

فصل اول (مقدمه و تئوری)

۱-۱ شیمی هتروسیکل	۲
۱-۲ طبقه بندی ترکیبات هتروسیکل	۲
۱-۲-۱ هتروسیکل های غیر آروماتیک	۲
۱-۲-۲ هتروسیکل های آروماتیک	۳
۱-۳ موارد استفاده ترکیبات هتروسیکل	۴
۱-۴ هتروسیکل های مضر	۸
۱-۵ پیریمیدین ها	۹
۱-۵-۱ سنتز پیریمیدین ها	۱۲
۱-۶ واکنشهای توتو مریزاسیون	۱۴
۱-۷ واکنش های چند جزئی	۱۶
۱-۸ سنتز حلقه	۱۷
۱-۹ کاتالیزور	۱۹
۱-۹-۱ انواع کاتالیزور	۱۹
۱-۹-۱-۱ کاتالیزور های طبیعی (آنزیم)	۱۹
۱-۹-۱-۲ کاتالیزور همگن	۲۰
۱-۹-۱-۳ کاتالیزور نا همگن	۲۰
۱-۹-۲ چگونگی عمل کاتالیزور	۲۰

- ۱۰-۱ پیریمیدینون ها ۲۱
- ۱-۱۰-۱ پیرانو پیریمیدینون ها ۲۳
- ۱-۱۰-۲ سنتز مشتقات پیرانو پیریمیدینون ها ۲۳

فصل دوم (بخش تجربی)

- ۱-۲ دستگاه های اندازه گیری نقطه ذوب و طیف سنجی ۲۷
- ۲-۲ مواد اولیه ۲۷
- ۲-۱-۲ باریتوریک اسید ۲۷
- ۲-۲-۲ مالو نیتریل ۲۸
- ۲-۳-۲ تایو بار بیتوریک اسید ۲۸
- ۲-۴-۲ آلوم ۲۸
- ۲-۵-۲ آلدید های آروماتیک ۲۸
- ۲-۳ ترکیبات پیرانو [d,۳,۲] پیریمیدینون ۳۰
- ۳-۱-۲ روش کلی سنتز ترکیبات پیرانو [d,۳,۲] پیریمیدینون ۳۰
- ۲-۳-۲ مکانیسم واکنش ۳۳
- ۲-۴ روش تهیه و مشخصات فیزیکی ترکیبات سنتزی ۳۴

۱-۴-۲) ۷- آمینو - ۶ - سیانو - ۵- (فنیل) - ۵H - پیرانو [d,۳,۲]

- پیریمیدینون ۳۴

۲-۴-۲) ۷- آمینو - ۶ - سیانو - ۵ - (۳- نیترو فنیل) - ۵H - پیرانو

۳۴ [d,۳,۲] پیریمیدینون

۲-۴-۳) ۷- آمینو - ۶ - سیانو - ۵ - (فورفورال) - ۵H - پیرانو

۳۵ [d,۳,۲] پیریمیدینون

۲-۴-۴) ۷- آمینو - ۶ - سیانو - ۵ - (N,N-۴ - دی متیل آمینو فنیل) - ۵H - پیرانو

۳۶ [d,۳,۲] پیریمیدینون

۲-۴-۵) ۷- آمینو - ۶ - سیانو - ۵ - (۴- متوکسی فنیل) - ۵H - پیرانو

۳۶ [d,۳,۲] پیریمیدینون

۲-۴-۶) ۷- آمینو - ۶ - سیانو - ۵ - (۲ - کلرو فنیل) - ۵H - پیرانو

۳۷ [d,۳,۲] پیریمیدینون

۲-۴-۷) ۷ - آمینو - ۶ - سیانو - ۵ - (۴ - نیترو فنیل) - ۵H - پیرانو

۳۸ [d,۳,۲] پیریمیدینون

۲-۴-۸) ۷- آمینو - ۶ - سیانو - ۵ - (۴- کلرو فنیل) - ۵H - پیرانو

۳۸ [d,۳,۲] پیریمیدینون

۲-۴-۹) ۷- آمینو - ۶ - سیانو - ۵ - (۴- هیدروکسی فنیل) - ۵H - پیرانو

۳۹ [d,۳,۲] پیریمیدینون

۲-۴-۱۰) ۷- آمینو - ۶ - سیانو - ۵ - (تایوفن) - ۵H - پیرانو

۴۰..... [d,۳,۲] پیریمیدینون

(۲-۴-۱۱) ۷- آمینو - ۶ - سیانو - ۵ - (۴- برموفنیل) - ۵H - پیرانو

۴۱..... [d,۳,۲] پیریمیدینون

(۲-۴-۱۲) ۷- آمینو - ۶ - سیانو - ۵ - (۲و۴- دی کلروفنیل) - ۵H - پیرانو

۴۱..... [d,۳,۲] پیریمیدینون

(۲-۵-۱) سنتز ۷- آمینو - ۶ - سیانو - ۵ - (۴- متوکسی) - ۴ - اکسو-۲- تایوکسو - ۵H - پیرانو [d,۳,۲]

۴۲..... پیریمیدینون

(۲-۵-۲) سنتز ۷- آمینو - ۶ - سیانو - ۵ - (۴- کلرو) - ۴ - اکسو-۲- تایوکسو - ۵H - پیرانو [d,۳,۲]

۴۴..... پیریمیدینون

فصل سوم (بحث و نتیجه گیری)

۳-۱) نتایج طیف های مادون قرمز (IR) و رزونانس مغناطیسی هسته (NMR) ۴۷.....

(۳-۱-۱) ۷- آمینو - ۶ - سیانو - ۵ - (فنیل) - ۵H - پیرانو [d,۳,۲]

۴۷..... پیریمیدینون (1a)

(۳-۱-۲) ۷- آمینو - ۶ - سیانو - ۵ - (۳- نیتروفنیل) - ۵H - پیرانو [d,۳,۲]

۴۷..... پیریمیدینون (1b)

(۳-۱-۳) ۷- آمینو - ۶ - سیانو - ۵ - (فورفورال) - ۵H - پیرانو [d,۳,۲]

۴۸..... پیریمیدینون (1c)

۴-۱-۳) ۷-آمینو-۶-سیانو-۵-(N,N-۴-دی متیل آمینو فنیل) -H۵- پیرانو [d,۳,۲] پیریمیدینون (1d)..... ۴۹

۵-۱-۳) ۷-آمینو-۶-سیانو-۵-(۴-متوکسی فنیل) -H۵- پیرانو [d,۳,۲] پیریمیدینون (1e)..... ۵۰

۶-۱-۳) ۷-آمینو-۶-سیانو-۵-(۲-کلرو فنیل) -H۵- پیرانو [d,۳,۲] پیریمیدینون (1f)..... ۵۱

۷-۱-۳) ۷-آمینو-۶-سیانو-۵-(۴-نیترو فنیل) -H۵- پیرانو [d,۳,۲] پیریمیدینون (1g)..... ۵۲

۸-۱-۳) ۷-آمینو-۶-سیانو-۵-(۴-کلرو فنیل) -H۵- پیرانو [d,۳,۲] پیریمیدینون (1h)..... ۵۳

۹-۱-۳) ۷-آمینو-۶-سیانو-۵-(۴-هیدروکسی فنیل) -H۵- پیرانو [d,۳,۲] پیریمیدینون (1i)..... ۵۴

۱۰-۱-۳) ۷-آمینو-۶-سیانو-۵-(تایوفن آلدهید) -H۵- پیرانو [d,۳,۲] پیریمیدینون (1j)..... ۵۵

۱۱-۱-۳) ۷-آمینو-۶-سیانو-۵-(۴-برمو فنیل) -H۵- پیرانو [d,۳,۲] پیریمیدینون (1k)..... ۵۷

۱۲-۱-۳) ۷-آمینو-۶-سیانو-۵-(تایوفن) -H۵-پیرانو [d,۳,۲]

پیریمیدینون (11) ۵۸

۱-۲-۳) سنتز ۷-آمینو-۶-سیانو-۵-(۴-متوکسی) -۴-اکسو-۲-تایوکسو H۵

- پیرانو [d,۳,۲] پیریمیدینون (2a) ۵۹

۲-۲-۳) سنتز ۷-آمینو-۶-سیانو-۵-(۴-متوکسی) -۴-اکسو-۲-تایوکسو H۵

- پیرانو [d,۳,۲] پیریمیدینون (2b) ۶۰

فصل چهارم (طیف ها)

طیف FT-IR (طیف شماره ۱) ترکیب 1a ۶۳

طیف FT-IR (طیف شماره ۲) ترکیب 1b ۶۴

طیف FT-IR (طیف شماره ۳) ترکیب 1c ۶۵

طیف ¹H-NMR (طیف شماره ۴) ترکیب 1c ۶۶

طیف FT-IR (طیف شماره ۵) ترکیب 1d ۶۷

طیف FT-IR (طیف شماره ۶) ترکیب 1e ۶۸

طیف ¹H-NMR (طیف شماره ۷) ترکیب 1e ۶۹

طیف ¹H-NMR [D2O] (طیف شماره ۸) ترکیب 1e ۷۰

- ٧١.....,., FT – IR طيف (طيف شماره ٩) تركيب 1f
- ٧٢.....,., FT – IR طيف (طيف شماره ١٠) تركيب 1g
- ٧٣.....,., FT – IR طيف (طيف شماره ١١) تركيب 1h
- ٧٤.....,., FT – IR طيف (طيف شماره ١٢) تركيب 1i
- ٧٥.....,., طيف ¹H-NMR (طيف شماره ١٣) تركيب 1i
- ٧٦.....,., طيف ¹H-NMR [D2O] (طيف شماره ١٤) تركيب 1i
- ٧٧.....,., FT – IR طيف (طيف شماره ١٥) تركيب 1j
- ٧٨.....,., طيف ¹H-NMR (طيف شماره ١٦) تركيب 1j
- ٧٩.....,., FT – IR طيف (طيف شماره ١٧) تركيب 1k
- ٨٠.....,., طيف ¹H-NMR (طيف شماره ١٨) تركيب 1k
- ٨١.....,., FT – IR طيف (طيف شماره ١٩) تركيب 1l
- ٨٢.....,., طيف ¹H-NMR (طيف شماره ٢٠) تركيب 1l
- ٨٣.....,., FT – IR طيف (طيف شماره ٢١) تركيب 2a
- ٨٤.....,., طيف ¹H-NMR (طيف شماره ٢٢) تركيب 2a
- ٨٥.....,., FT – IR طيف (طيف شماره ٢٣) تركيب 2b
- ٨٧.....,., **منابع**

فصل اول (مقدمه و تئوری)

مقدمه :

۱-۱) شیمی هتروسیکل [۷۱]

ترکیبات آلی ساختارهای گوناگونی دارند و بسیاری از این ساختارها دارای سیستم حلقوی هستند اگر سیستم حلقوی متشکل از اتم های کربن و حداقل یک عنصر دیگر (معمولا نیتروژن ، اکسیژن و گوگرد) باشد ، این ترکیب را هتروسیکل نامند .

۱-۲) طبقه بندی ترکیبات هتروسیکل

۱-۲-۱) هتروسیکل‌های غیر آروماتیک

هتروسیکل‌های غیر آروماتیک ، مشتقاتی از سیکلو آلکانها هستند. هتروسیکل‌های کوچک مانند مشتقات سیکلوپروپانها یا سیکلوبوتانها ، به علت کشش حلقه ، نسبتا واکنش پذیرند، زیرا با انجام واکنشهای هسته خواهی ، دچار باز شدن حلقه شده و از فشار حلقه رها می شوند.

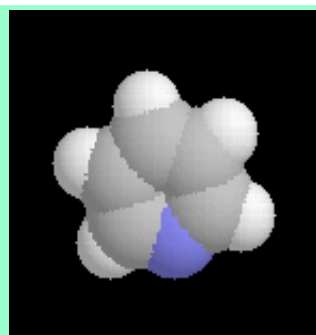
هتروسیکل‌های سه ضلعی به علت اندازه کوچک حلقه واکنش پذیرتر از همتاهای چهار ضلعی خود هستند.

هتروسیکل‌های با حلقه بزرگتر به علت نبودن کشش حلقه ، نسبتا بی اثرند و نسبت به هتروسیکل‌های کوچکتر واکنش پذیری کمتری دارند. اما به هر حال وجود هترو اتم در ساختار این ترکیبات

فصل اول

می تواند باعث انجام واکنشهای خاصی شود. در این ترکیبات ، باز شدن حلقه همراه با کشش پیوند هترو اتم رخ نمی دهد، مگر اینکه ابتدا به گروه ترک کننده خوبی تبدیل شوند .

۱-۲-۲) هتروسیکل‌های آروماتیک



ساختار پیریدین

ترکیباتی مثل هتروسیکلوپنتادیانها ، جزء ترکیبات آروماتیکی شش

الکترونی طبقه بندی می شوند. این ترکیبات ، دارای یک واحد بوتادیان بوده ، در حلقه آنها یک

هترو اتم حامل زوج الکترونی تنه وجود دارد. این ترکیبات سیر نشده ، دارای الکترونیهای

نامستقر می باشند. این هتروسیکلها از لحاظ الکترونی دارای کمبود بوده و کربنها دارای بار منفی

جزئی می باشند. بنابراین وارد واکنشهای هسته خواهی می شوند.

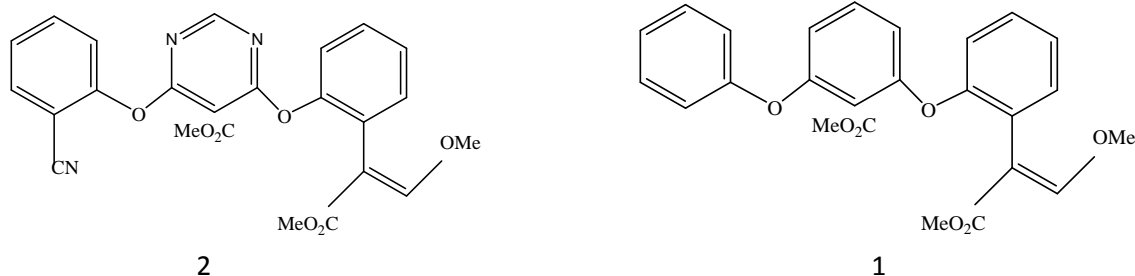
این ترکیبات ، تحت شرایط ملایم هیدرولیز شده ، متحمل باز شدن حلقه می شوند. همچنین

واکنشهای حلقه زایی نیز انجام می دهند .

۳-۱) موارد استفاده ترکیبات هتروسیکل

ترکیبات هتروسیکل استفاده وسیعی دارند و در میان انواع ترکیبات دارویی، دامپزشکی و شیمی گیاهی سهم عمده ای دارند [۸]. آنها به عنوان عوامل شفاف کننده نوری، ضد اکسایش، ضد خوردگی، افزودنی ها و بسیاری از عوامل دیگر به کار می روند [۹].

یکی از دلایل استفاده وسیع از هتروسیکل ها آن است که برای تغییر دلخواه در عملکرد می توان ساختار آنها را تغییر داد. برای مثال جایگزینی حلقه بنزن در ترکیب ۱ با پیریمیدین و تهیه ترکیب ۲ که یک ضد قارچ جدید می باشد. حلقه هتروسیکل موجب افزایش قطبیت ترکیب و در نتیجه حلالیت بیشتر در آب و انتقال ضد قارچ در درون گیاه می شود [۱۰].

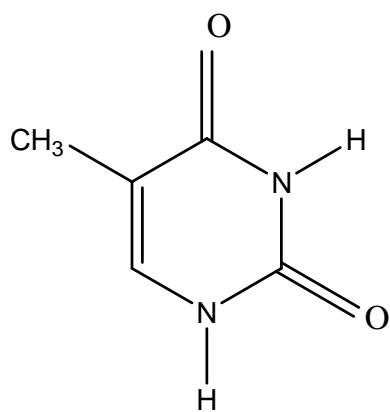


ترکیبات هتروسیکل به عنوان حد واسطه های سنتزهای آلی نیز استفاده فزاینده ای یافته اند [۸].
وعلت آن این است که یک سیستم حلقوی مناسب می تواند در شماری از مراحل سنتز وارد شده و در مرحله دلخواه برای آزاد کردن سایر گروه های فعال، به کار رود.

فصل اول

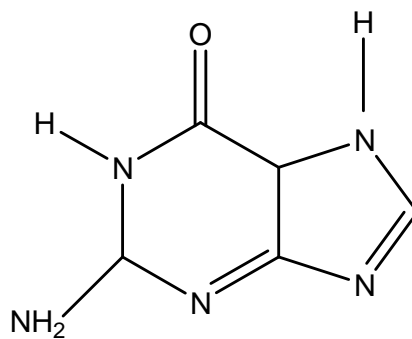
ترکیبات هتروسیکل به طور وسیعی در طبیعت پراکنده شده اند [۱،۲،۱۱،۱۲،۱۳]. بسیاری از آنها دارای اهمیت اساسی در سیستم زنده می باشند. به عنوان مثال، اسیدهای نوکلئیک که مشتقاتی از پیریمیدین و پورین هستند.

در ساختار DNA و RNA پنج نوکلئوزید: آدنین (۱) گوانین (۲) سیتوزین (۳) تیمین (۴) و اوراسیل (۵) وجود دارد، که آدنین و گوانین دارای ساختار پورین و تیمین، سیتوزین و اوراسیل از پیریمیدین ها هستند. این پیریمیدین ها به صورت مشتقات N- استخلاف شده قندی در سطح وسیعی در طبیعت وجود دارند [۱۴].



(1)

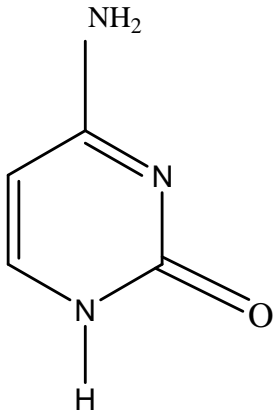
گوانین



(2)

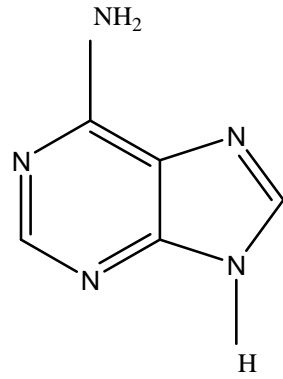
آدنین

فصل اول



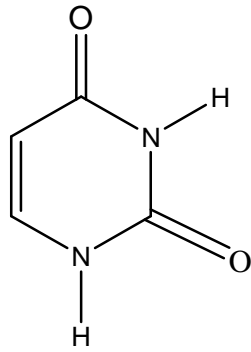
(3)

سیتوزین



(4)

تیمین

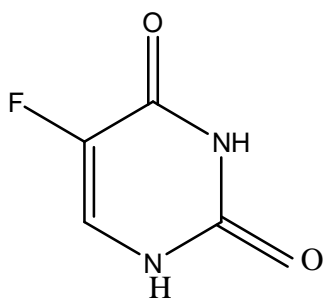


(5)

اوراسیل

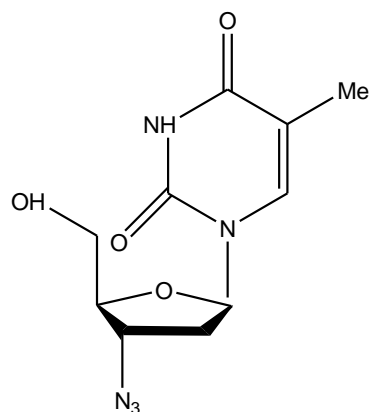
فصل اول

یک نقطه آغاز برای یافتن داروهای ضد سرطان و ضد ویروس ، ساختار DNA است [۱۲].
روشی که زیاد مورد توجه قرار گرفته است ، استفاده از آنالوگ های نوکلئوزید ها است . آنالوگ
ها با تغییر در ساختار هترو سیکل یا قند یا هر دو ایجاد می شوند.
برای مثال فلورو اوراسیل (۶) و زیدوودین AZT (۷) که در درمان ایدز استفاده می شود یک
آنالوگ نزدیک ۲- دزوکسی تیمیدین است .



6

فلورو اوراسیل

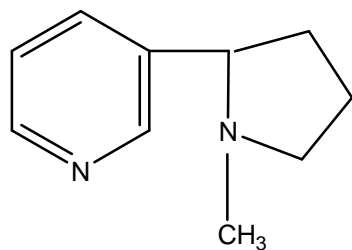


7

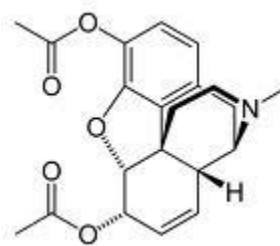
زیدوودین

۴-۱) هتروسیکل‌های مضر

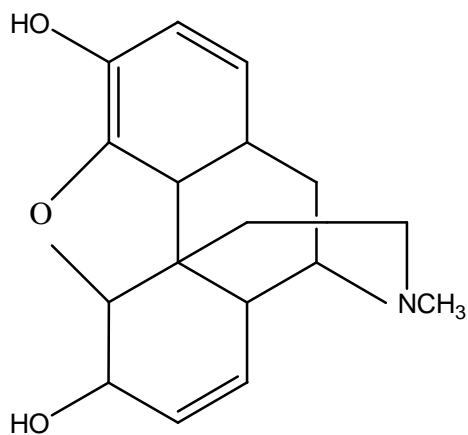
گذشته از ترکیبات مفید، ترکیبات مضرى مانند هروئین و مرفین هم جزو ترکیبات هتروسیکل می‌باشند این داروها به دلیل خاصیت زیان‌آور، خطرناک می‌باشند. نیکوتین که در برگ توتون یافت می‌شود، کوکائین که محرک و تسکین دهنده موضعی می‌باشد و LSD که یک ترکیب توهم‌زاست، جزو ترکیبات هتروسیکل به شمار می‌روند.



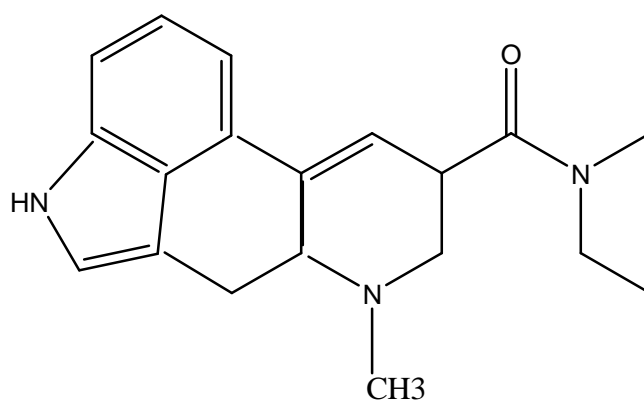
نیکوتین



هروئین



مرفین



LSD