

صلى الله عليه وسلم



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده: شیمی

گرایش: شیمی آلی

سنتز دی‌هیدروپیریمیدین‌ها به وسیله ی واکنش‌های

چند جزئی در حضور سورفکتانت‌ها

مرضیه حاجی جعفر نمازی

استاد راهنمای اول:

دکتر علی کیوانلو

استاد راهنمای دوم:

دکتر حسین نصر اصفهانی

استاد مشاور:

دکتر محمد باخرد

پایان نامه ارشد جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

بهمن ۱۳۹۲

تعهد نامه

اینجانب **مرضیه حاجی جعفر نمازی** دانشجوی دوره کارشناسی ارشد شیمی آلی دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه **سنتز دی هیدروپیریمیدین ها به وسیله ی واکنش های چند جزئی در حضور سورفکتانت ها** تحت راهنمایی **آقای دکتر علی کیوانلو** متعهد می شوم.

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است .
- در استفاده از نتایج پژوهشهای محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است .
- مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است .
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد و مقالات مستخرج با نام « دانشگاه صنعتی شاهرود » و یا « **Shahrood University of Technology** » به چاپ خواهد رسید .
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه ، در مواردی که از موجود زنده (یا بافتهای آنها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است .
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری ، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است .

تاریخ

امضای دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج ، کتاب ، برنامه های رایانه ای ، نرم افزار ها و تجهیزات ساخته شده است) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد . این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود .
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.

تقدیم با بوسه بر دستان پدر و مادرم

دو دریای بی‌کران فداکاری و عشق که وجودم برایشان همه رنج بود و وجودشان

برایم همه مهر؛

پس هرچه دارم از شماست و هرچه کردم برای شماست.

امید تا روح و جسم به هم آمیخته دارم فرزندان باشم.

تقدیم به همسر

پناه خستگی و امید بودنم؛

که با حمایت‌های همه جانبه، آرامش روحی و آسایش فکری فراهم نمود تا مراتب

تحصیلی و پایان نامه‌ی درسی را به اتمام برسانم.

حمد و سپاس

الهی!

بساز کار من، و منگر به کردار من! دلی ده، که طاعت افزون کند! طاعتی ده، که به بهشت رهنمون کند! علمی ده، که در او آتشِ هوا نبود! علمی ده، که در او آب رزق و ریا نبود! دیده ای ده، که عزّ و ربوبیت تو ببیند! نفسی ده، که حلقه‌ی بندگی تو در گوش کند و جانی ده، که زهر حکمت تو به طبع نوش کند.

خداوند را بسی شاکرم که توفیق داد تا بتوانم این پایان نامه را به پایان رسانم و از او توفیق و سعادت همه‌ی پویندگان علم و دانش را خواهانم.

پس از آن، از پدر و مادر عزیزم که لحظات ناب باور بودن، لذت و غرور دانستن، جسارت خواستن، عظمت رسیدن و تمام تجربه‌های یکتا و زیبای زندگی‌م مدیون حضور سبز آن هاست؛ از همسر، که زیبایی حضورش در کنارم، خستگی‌های این راه را به امید و روشنی تبدیل کرد و برادرانم که همواره مشوقانی برای ادامه‌ی مسیرم بوده‌اند و وجودشان مایه‌ی دلگرمی من بوده است، تشکر می‌کنم.

با تقدیر و تشکر از استاد فرزانه و فرهیخته جناب آقای دکتر علی کیوانلو که با کرامتی چون خورشید سرزمین دل را روشنی بخشیدند و گلشن سرای علم و دانش را با راهنمایی‌های کارساز و سازنده بارور ساختند.

هم‌چنین از زحمات و راهنمایی‌های اساتید بزرگوار جناب آقایان دکتر حسین نصر اصفهانی، دکتر محمد باخرد، دکتر سید علینقی طاهری و دکتر مهدی میرزایی کمال تشکر را دارم.

جا دارد از کارکنان محترم دانشکده‌ی شیمی آقایان مهندس مؤمنی و مهندس کلی قدر دانی نمایم.

در پایان از دوستان خوبم منصوره حامدی، ملیحه مرادی، پریچهر غلامپور، شقایق السادات کاظمی، زینب فصاحت و تمام دوستان دیگری که همراهم بودند یاد کرده و تشکر می‌کنم.

چکیده

۴،۳-دی هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون ها ترکیباتی با خواص بیولوژیکی متنوع از جمله ضد ویروس، ضد تومور و ضد فشار خون می باشند. در این تحقیق، مشتقاتی از این ترکیبات با استفاده از سورفکتانت های سدیم دودسیل سولفات (SDS) و ستیل تری متیل آمونیوم برمید (CTAB) به عنوان کاتالیزگر سنتز گردید. از تراکم سه جزئی آلدهیدهای آروماتیک با اوره یا تیواوره و β -دی کربونیل ها در حضور کاتالیزگرهای SDS (۵ mol/%) و CTAB (۵ mol/%)، در شرایط بدون حلال و دمای 120°C مشتقاتی از ۴،۳-دی هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون های استخلاف شده در موقعیت های ۴، ۵ و ۶ سنتز گردید.

ساختار ترکیبات سنتز شده با استفاده از داده های طیف سنجی تأیید گردید. از ویژگی های این روش، بهره ی بالا، ساده و ملایم بودن شرایط، تک ظرفی بودن، عدم نیاز به حلال و جداسازی آسان محصول می باشد.

کلمات کلیدی: تراکم سه جزئی، ۴،۳-دی هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون، سورفکتانت، SDS، CTAB، بدون حلال

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول: مقدمه

- ۱-۱ شیمی پیریمیدین..... ۲
- ۱-۱-۱ سنتز پیریمیدین و مشتقات آن..... ۳
- ۱-۱-۲ واکنش‌های پیریمیدین..... ۶
- ۱-۱-۲-۱ واکنش با عوامل الکتروفیلی..... ۶
- ۱-۱-۲-۲ واکنش با عوامل نوکلئوفیلی..... ۷
- ۱-۲ واکنش بیگینلی..... ۹
- ۱-۳ فعالیت بیولوژیکی مشتقات پیریمیدین..... ۱۲
- ۱-۴ سورفکتانت‌ها..... ۱۵
- ۱-۴-۱ کاربرد سورفکتانت‌ها..... ۱۶
- ۱-۴-۲ طبقه‌بندی سورفکتانت‌ها..... ۱۶
- ۱-۴-۲-۱ سورفکتانت‌های آنیونی..... ۱۷
- ۱-۴-۲-۲ سورفکتانت‌های کاتیونی..... ۱۷
- ۱-۴-۲-۳ سورفکتانت‌های آمفوتری..... ۱۸
- ۱-۴-۲-۴ سورفکتانت‌های غیر یونی..... ۱۹

۱- ۴- ۳ سورفکتانت‌ها در شیمی آلی..... ۲۰

فصل دوم: بحث و بررسی نتایج

۲ بحث و بررسی نتایج..... ۲۴

۲- ۱ بهینه نمودن شرایط واکنش..... ۲۵

۲- ۲ سنتز مشتقات ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H₁)-اون‌های استخلاف شده در موقعیت‌های

۴، ۵ و ۶ با استفاده از کاتالیزورهای SDS و CTAB در شرایط بدون حلال..... ۳۱

۲- ۳ مکانیسم واکنش..... ۳۶

۲- ۴ شواهد طیفی مشتقات ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H₁)-اون‌های استخلاف شده در موقعیت‌های

۴، ۵ و ۶..... ۳۷

۲- ۵ نتیجه‌گیری..... ۴۱

۲- ۶ آینده‌نگری..... ۴۱

فصل سوم: بخش تجربی

۳ بخش تجربی..... ۴۴

۳- ۱ دستگاه‌ها..... ۴۴

۳- ۲ مواد اولیه..... ۴۴

۳- ۳ تهیه‌ی مشتقات ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H₁)-اون‌های استخلاف شده در موقعیت‌های

۴، ۵ و ۶..... ۴۴

ضمیمه

۴۷.....ضمیمه

مراجع

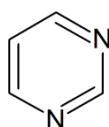
۶۱.....مراجع

فصل اول

مقدمه

۱-۱- شیمی پیریمیدین

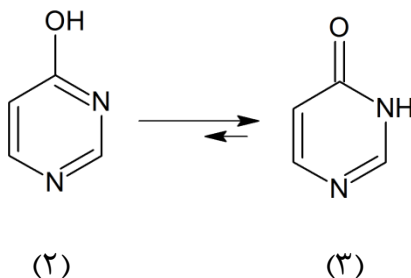
پیریمیدین (۱) ترکیبی مایع با بویی نافذ است که شامل دو اتم نیتروژن در موقعیت‌های یک و سه حلقه‌ی شش عضوی خود می‌باشد. منشاء واژه‌ی پیریمیدین (۱) به سال ۱۸۸۴ برمی‌گردد که پینرکویند^۱ به دلیل شباهت به پیریدین و آمیدین این نام را برای پیریمیدین انتخاب کرد. ساختار پیریمیدین مشابه بنزن است، بدین صورت که ۶I الکترون دارد و از قانون هوکل $(4n+2)$ پیروی می‌کند و چون مسطح است پس ترکیبی آروماتیک شناخته می‌شود [۳-۱].



۱،۳-دی‌آزین یا پیریمیدین

(۱)

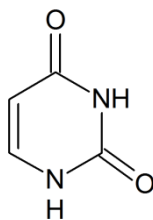
هنگامی که گروه‌های هیدروکسی، آمینو و مرکاپتو روی حلقه‌ی پیریمیدین حضور داشته‌باشند، تاتومری اتفاق می‌افتد. گروه‌های هیدروکسی غالباً فرم اکسو و گروه‌های مرکاپتو فرم تیون را ترجیح می‌دهند، اما گروه‌های آمینو به صورت $(-NH_2)$ وجود دارند [۴، ۵].



(۲)

(۳)

اوراسیل (۴) نیز به صورت تاتومر غالب دی‌اکسو دارد [۴].

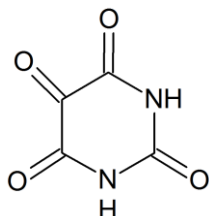


(۴)

۱-۱-۱- سنتز پیریمیدین و مشتقات آن

اولین مشتق پیریمیدین در سال ۱۸۱۸ به دست آمد. این ترکیب که از واکنش

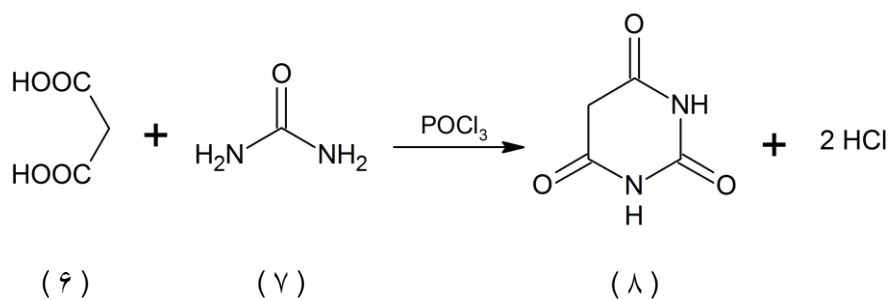
اکسایش اوریک اسید توسط نیتریک اسید به وجود آمد، آلوکسان^۱ (۵) نامیده شد [۶].



(۵)

در سال ۱۸۷۸، باریتوریک اسید (۸) از تراکم مالونیک اسید با اوره سنتز شد. این ترکیب

در حیوانات خاصیت ضد دیابت دارد [۷، ۸].

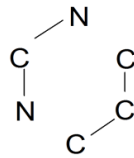


(۶)

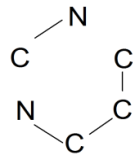
(۷)

(۸)

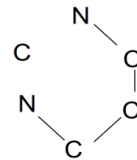
به طور کلی روش‌های توصیفی ارائه شده برای سنتز پیریمیدین‌ها، براساس طبیعت قطعه‌هایی که برای تشکیل هسته‌ی پیریمیدین، با هم ترکیب می‌شوند، در سه دسته جای می‌گیرند [۲].



دسته‌ی اول

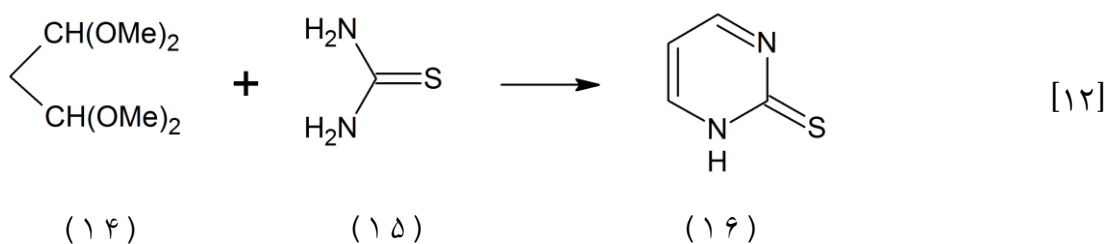
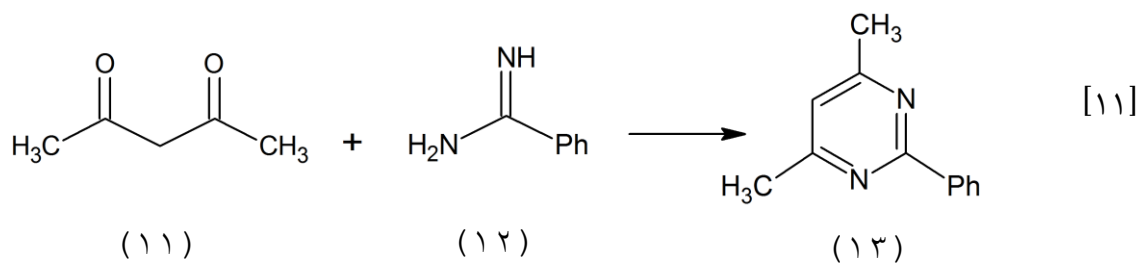
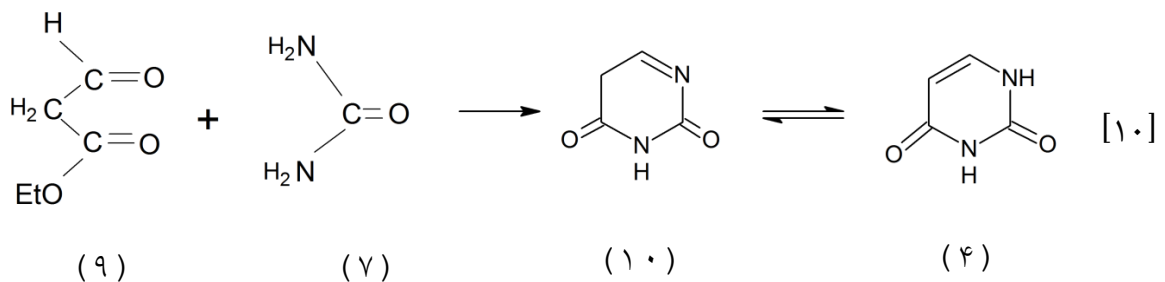


دسته‌ی دوم

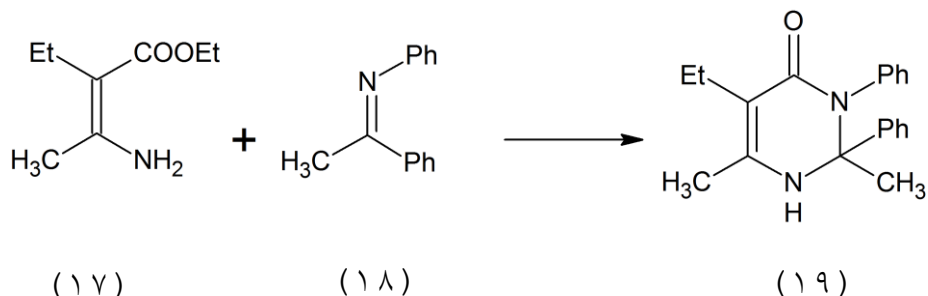


دسته‌ی سوم

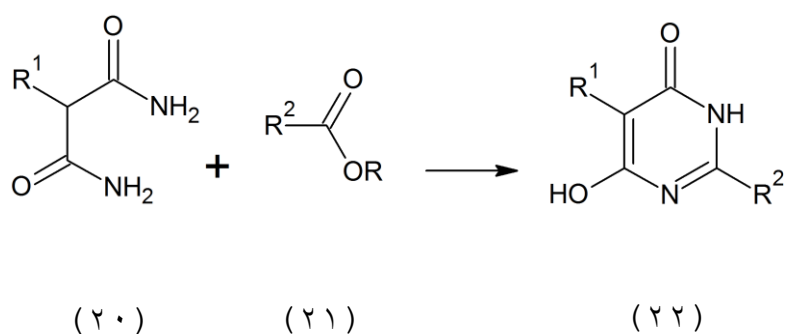
رایج‌ترین روش در سنتز پیریمیدین‌ها متعلق به دسته‌ی اول است که شامل تراکم یک واحد سه کربنی با گونه‌های دارای یک اتصال N-C-N می‌باشد. در ادامه به سنتز تعدادی از مشتقات پیریمیدین به روش گفته شده اشاره شده است [۹].



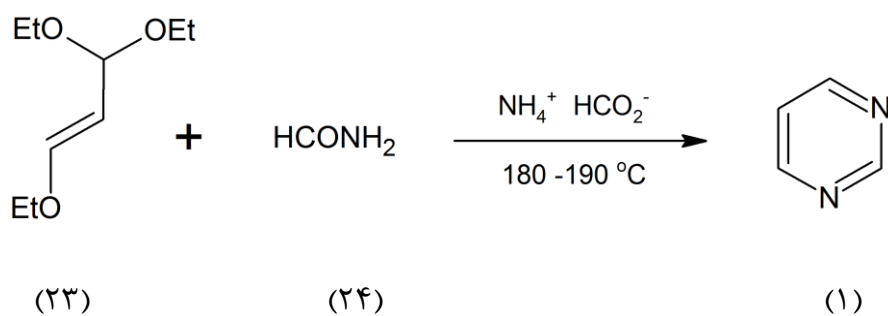
دسته ی دوم مربوط به افزایش یک جزء C-N به یک مولکول دارای ترتیب C-C-C-N می باشد. در این مورد می توان به واکنش زیر اشاره نمود [۱۳].



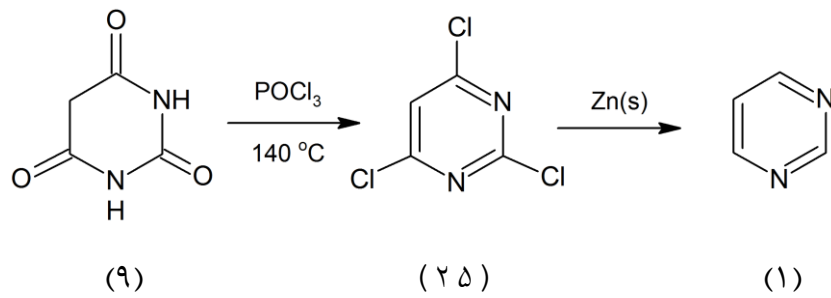
سومین دسته مربوط به قرار گرفتن یک اتم کربن بین دو اتم نیتروژن از یک ۳،۱-دی آمین است [۲].



در سال ۱۸۹۹، اولین پیریمیدین استخلاف نشده، از تراکم فرم آمید (۲۴) با ترکیبات β -دی کربونیل یا پیش ماده های آن ها (۲۳) در دمای بالا سنتز شد. مکانیسم این واکنش کاملاً مشخص نیست [۱۴].



یکی دیگر از روش های سنتز پیریمیدین استخلاف نشده استفاده از باربیتوریک اسید (۸)، مطابق واکنش زیر است [۱۵].

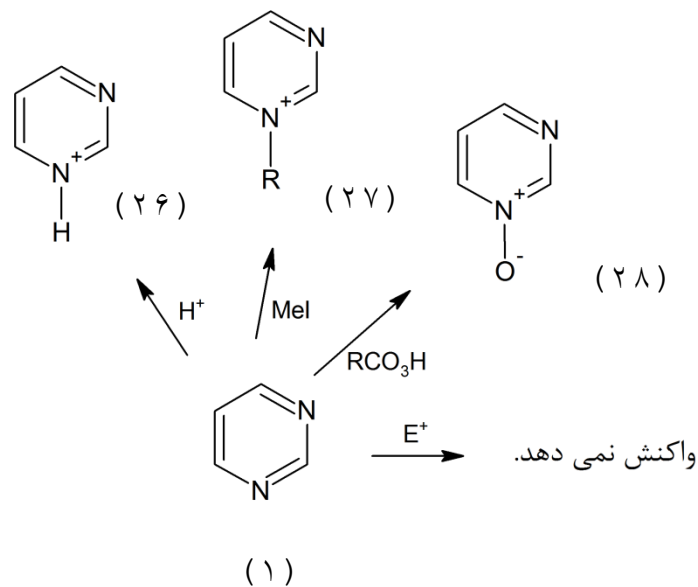


۱-۱-۲- واکنش‌های پیریمیدین

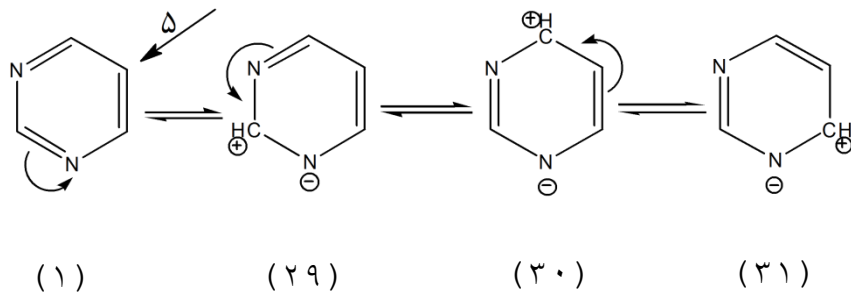
پیریمیدین با توجه به قابلیت‌های متفاوت خود می‌تواند هم در واکنش‌های جاننشینی الکتروفیلی و هم در واکنش‌های جاننشینی نوکلئوفیلی شرکت کند.

۱-۱-۲-۱- واکنش با عوامل الکتروفیلی

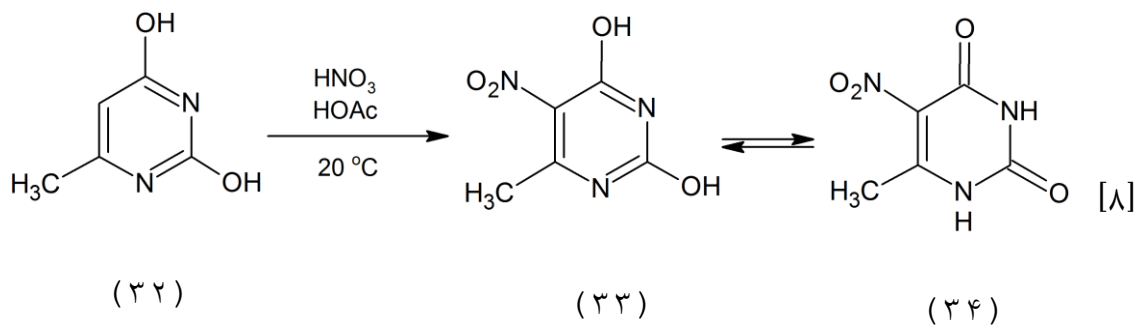
به دلیل خاصیت الکترون‌گاتیوی بالای دو اتم نیتروژن، دی‌آزین‌های استخلاف نشده، در برابر واکنش‌های جاننشینی الکتروفیلی مقاوم‌اند. در واکنش‌های پروتون‌دار شدن و آلکیل‌دار شدن پیریمیدین، حمله‌ی الکتروفیل روی نیتروژن اتفاق می‌افتد. پیریمیدین هم‌چنین، در حضور پراسیدها، تولید انوکسید می‌کند [۸، ۱۲، ۱۶].



برای انجام واکنش‌های جانشینی الکتروفیلی روی کربن، وجود گروه‌های الکترون دهنده قوی مثل گروه‌های هیدروکسی و آمین روی حلقه‌ی پیریمیدین ضروری است. واکنش جانشینی الکتروفیلی پیریمیدین روی کربن موضع ۵ صورت می‌گیرد، زیرا این موضع دارای حداقل کمبود الکترونی است [۱۷].



برای انجام یک نیتراسیون موفق، حداقل وجود دو گروه الکترون دهنده ضروری است. موقعیت این گروه‌ها در عمل نیتراسیون مهم است [۵].

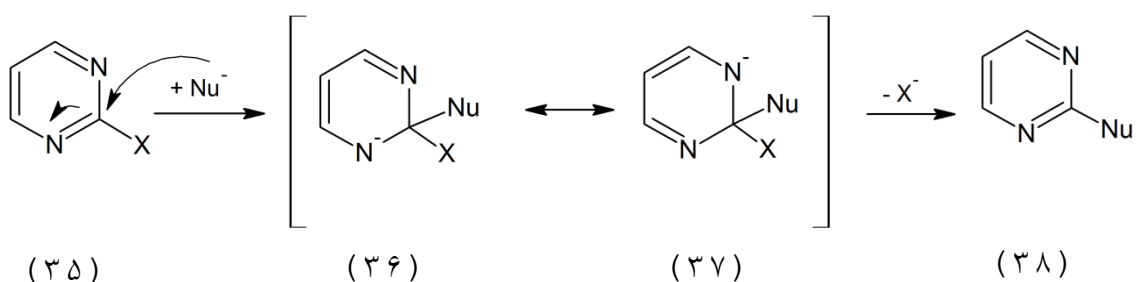


۱-۱-۲-۲- واکنش با عوامل نوکلئوفیلی

واکنش پذیری پیریمیدین مشابه ۳،۱-دی‌نیتروبنزن می‌باشد. پیریمیدین دو نیتروژن در ساختار خود دارد که همانند گروه‌های نیترو در بنزن، باعث کمبود الکترونی این ترکیب می‌شوند. این کمبود الکترون بیشتر روی کربن‌های ۲، ۴ و ۶ احساس می‌شود. از آنجا که

بار منفی حاصل از واکنش نوکلئوفیلی بر روی اتم‌های الکترون‌گاتیو نیتروژن قرار می‌گیرد، این حلقه واکنش جانشینی نوکلئوفیلی را به راحتی انجام می‌دهد [۱۶].

حضور گروه‌های ترک کننده در موقعیت‌های ۲، ۴ و ۶ برای انجام واکنش‌های جانشینی نوکلئوفیلی ضروری است [۵].

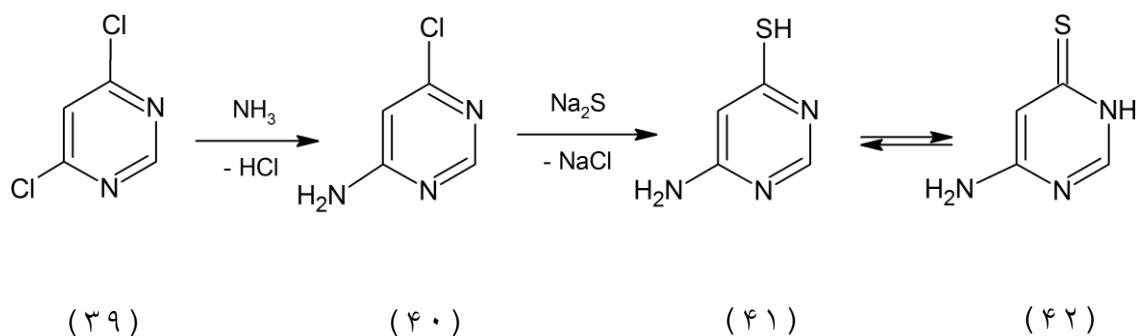


X=Halogen

[۱۲]

پیریمیدین‌های ۲، ۴ یا ۶-هالواستخلاف‌دار شده به‌طور گسترده برای تهیه‌ی

پیریمیدین‌های عامل‌دار استفاده می‌شوند [۸].

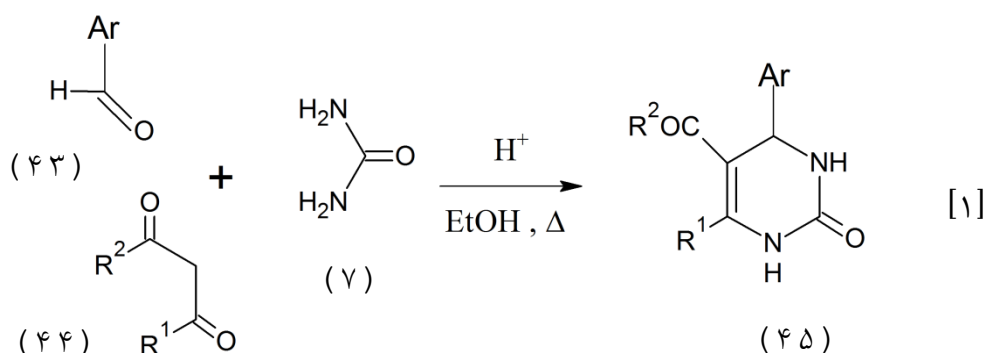


گروه‌های کشنده‌ی الکترون در موقعیت ۵ کمبود الکترونی حلقه را افزایش می‌دهند و

باعث افزایش سرعت واکنش‌های جانشینی نوکلئوفیلی می‌گردند [۵].

۱-۲- واکنش بیگینلی

در سال ۱۸۹۳ یک شیمیدان ایتالیایی به نام پیترو بیگینلی^۱، واکنش تراکمی آلدهید (۴۳) با β -کتواستر (۴۴) و اوره (۷) را به صورت تک ظرفی و تحت شرایط رفلاکس در اتانول در محیط اسیدی انجام داد که منجر به سنتز ترکیب ۴،۳-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون (۴۵) گردید [۱۹، ۱۸].



این واکنش چند جزئی در نیمه‌ی سال ۱۹۳۰ به نام واکنش بیگینلی یا تراکم بیگینلی در نشریات گزارش شد [۱۹، ۲۰].

ترکیبات ۴،۳-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(H۱)-اون به سبب دامنه‌ی وسیع کاربردشان در زمینه‌های دارویی و درمانی موجب شدند که این واکنش علیرغم اشکالاتی همچون بازده پایین، زمان طولانی واکنش، حلال‌های سمی مورد استفاده و محدود بودن تعداد مشتقات، توجه بسیاری از شیمیدانان را به خود جلب کند. به این ترتیب دانشمندان بر آن شدند تا به دنبال روش‌هایی جهت بهینه کردن شرایط واکنش، استفاده از کاتالیزگرهای جدید و به کارگیری انواع حلال‌ها، جهت سنتز مشتقات جدید باشند [۱، ۱۹، ۲۱-۲۵].

جدول (۱-۱) شرایط واکنش و بعضی از کاتالیزگرهای مورد استفاده در واکنش بیگینلی را نشان می‌دهد.

1. Pietro Biginelli

جدول (۱-۱): انواع کاتالیزگرهای اسیدی و شرایط انجام واکنش بیگینلی برای واکنش بنزآلدهید و اوره و

اتیل استواسات

ردیف	کاتالیزگر	شرایط واکنش و حلال	دما (°C)	زمان	بهره‌ی واکنش (%)	سال انتشار	مرجع
۱	Sr(OTf) ₂	neat	۷۰	۴ h	۹۷	۲۰۰۵	[۲۶]
۲	PhB(OH) ₂	CH ₃ CN	۸۰	۱۸ h	۸۷	۲۰۰۶	[۲۷]
۳	polystyrenesulfonic acid (PSSA)	neat M.W.	۸۰	۲۰ min	۸۹	۲۰۰۷	[۲۸]
۴	PPh ₃	neat	۱۰۰	۱۰ h	۷۰	۲۰۰۸	[۲۹]
۵	CaF ₂	EtOH	۸۰	۲ h	۹۸	۲۰۰۹	[۳۰]
۶	Zn(BF ₄) ₂	water	۲۵	۳ h	۷۳	۲۰۰۹	[۳۱]
۷	P ₂ O ₅ /SiO ₂	neat	۸۵	۲ h	۹۵	۲۰۰۹	[۳۲]
۸	5-Sulfosalicylic acid	neat M.W.	—	۲ min	۷۸	۲۰۱۰	[۳۳]
۹	Sulfated tungstate	neat	۸۰	۶۰ min	۹۲	۲۰۱۱	[۳۴]
۱۰	Silica-Bonded S-Sulfonic acid (SBSSA)	HOAc	۱۱۰	۱ h	۸۱	۲۰۱۲	[۳۵]
۱۱	N-Sulfonic acid poly(4-vinylpyridinium) chloride (NSPVPC)	neat	۱۰۰	۶ min	۹۰	۲۰۱۴	[۳۶]