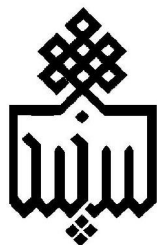


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه بیرجند  
دانشکده علوم

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی آلی

عنوان:

سنتز یک مرحله ای مشتقات پر استخلاف پیرول با واکنش سه جزئی  
ویتیک درون مولکولی

استاد راهنما:

دکتر عباسعلی اسماعیلی

استاد مشاور:

سعید امینی

نگارش:

فرشته سادات حسینی نژاد

تیر ماه ۱۳۹۲

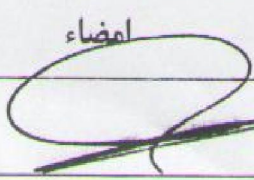
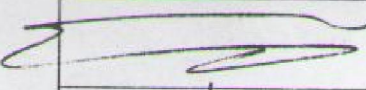

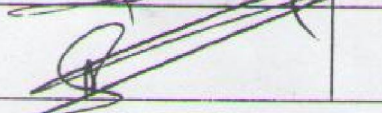
## صورتجلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد

فرم شماره ۱۰

با تاییدات خداوند متعال جلسه دفاع از پایان نامه تحصیلی کارشناسی ارشد خانم / آقای فرشته سادات حسینی نژاد گوشیک به شماره دانشجویی ۸۹۱۳۱۲۸۱۶۴ : رشته: شیمی گرایش آلی دانشکده: علوم تحت عنوان: سنتز یک مرحله ای مشتقات پر استخلاف پیرول با واکنش سه جزئی ویتینگ درون مولکولی

به ارزش: واحد در ساعت: 11 روز: سه شنبه مورخ: ۹۲/۴/۴

با حضور اعضای محترم جلسه دفاع و نماینده تحصیلات تکمیلی به شرح ذیل تشکیل گردید:

امضاء	رتبه علمی	نام و نام خانوادگی	سمت
	دانشیار	دکتر عباسعلی اسماعیلی	استاد راهنمای اول
			استاد راهنمای دوم
	دانشجوی دکترا	سعید امینی قلندر آباد	استاد مشاور اول
			استاد مشاور دوم
	استادیار	دکتر محمدعلی ناصری	داور اول
	دانشیار	دکتر سارا سبحانی	داور دوم
	رئیس	مهندس حاجی زاده	نماینده تحصیلات تکمیلی

نتیجه ارزیابی دفاع که منوط به ارائه اصلاحات پیشنهادی توسط هیئت داوران حداکثر ظرف مدت یکماه پس از تاریخ دفاع می باشد، به شرح زیر مورد تایید قرار گرفت:

۱- عالی (۲۰-۱۹) ۲- بسیار خوب (۱۸-۱۸/۹۹) ۳- خوب (۱۷/۹۹-۱۶) ۴- قابل قبول (۱۵/۹۹-۱۴)

۵- غیر قابل قبول  
 ۶- امتیاز: (۱۰)

۷- قبول (با درجه) ۸- و امتیاز: (۱۰)

۹- دفاع مجدد ۱۰- غیر قابل قبول

(بدیهی است عواقب آموزشی ناشی از عدم ارائه به موقع اصلاحات مزبور به عهده دانشجو می باشد)

کلیه مزایا اعم از چاپ و تکثیر، نسخه برداری، ترجمه، اقتباس و ... از پایان نامه

کارشناسی ارشد برای دانشگاه بیرجند محفوظ می باشد.

نقل مطالب با ذکر منبع بلامانع است.

تقدیم به:

آقا امام زمان (عج) که جهان بی صبرانه در انتظار اوست

و به کسانی که عشقشان در وجودم دمیده شد.

پدر بزرگوارم؛ که از نگاهش صلابت، از رفتارش محبت و از صبرش ایستادگی را آموختم.

مادر فداکارم؛ که از اول آفرینش بیچ واژه ای نتوانسته مهر او را معنی کند.

خواهر و برادرانم؛ واژه های قشنگ و پر معنای زندگی ام.

همسر عزیزتر از جانم؛ اسطوره ی زندگی ام، پناه محسوسی ام و امید بودنم.

فرزند نازنینم؛ محمد جواد دلبندم که آسایش او بایه ی آرامش من است.

و تقدیم به:

آنانکه بی صدا شکستند تا طلوع سپیده را نظاره کرباشم.

## تقدیر و شکر

پروردگارا، شکر گزار لطف بی کرانت هستم که در سختی های راه آموختن، رهایم نکردی، دل و دیده ام را روشنی دادی و به امیدد خودد لکرمم ساختی.

خدا را سپاس که از روی کرم پدر و مادری فداکار نصیحت ساخت تا در سایه می درخت پر بار وجودشان بیایم و از ریشه می آنها شاخ و برگ گیرم و از سایه می وجودشان در راه کسب علم و دانش تلاش نمایم. آنها که بالهای مهر و محبت خود را بر پهنای زندگیم گشوده اند، گام به گام سختی ها و مشکلات را به همراه من متحمل شدند و بار زندگی را به دوش کشیدند تا به قله می موفقیت دست یابم.

خدا را بسی شاکرم بخاطر داشتن همسری که وجودش شادی بخش و صفایش مایه می آرامش من است، او که آسایش فکری و آرامش روحی را برایم فراهم نمود و با حمایت های همه جانبه در محیطی مطلوب، توانستم مراتب تحصیلی و نیرپایان نامه می درسی ام را به نحو احسن به اتمام برسانم.

بعد از تواضع در برابر آستان معلای خالق متعال لازم می دانم که از زحمات بسیار بزرگوارانی که در پیشبرد این پروژه یاریم نمودند قدر دانی نمایم.

از استاد راهنمای ارجمندم جناب آقای دکتر عباسعلی اسماعیلی که بار غبت فراوان، روی گشاده، صبر و دقت نظر  
عالمانه در انجام این پروژه با من همراه بودند کمال تشکر و سپاسگزاری را دارم. سلامتی و سعادت ایشان را از  
خداوند متعال خواستارم.

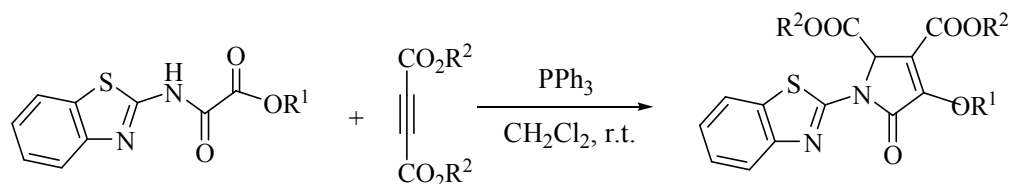
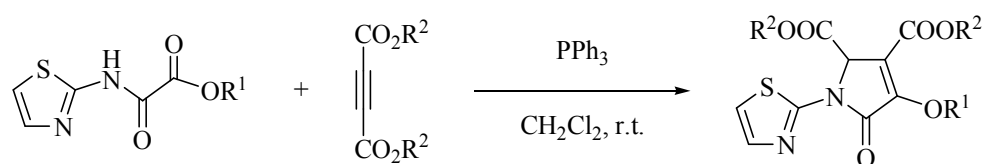
از استاد مشاور ارجمندم جناب آقای سعید امینی که دوستانه در انجام پروژه همکاری داشتند و از راهنمایی‌ها و نظرات  
ایشان بهره‌برده‌ام کمال تشکر و قدردانی را دارم. سلامتی و موفقیت ایشان آرزوی همیشگی من است.

از آقای مهندس حاجی زاده نماینده محترم تحصیلات تکمیلی، از آقای دکتر محمد علی ناصری و خانم دکتر سارا سبحانی  
که زحمات مطالعه و داوری این پایان نامه را عهده‌دار شدند سپاسگزارم.

از آقای دکتر مرادی و همچنین دوستان عزیزم خانم فرزانه ظریفی و فریبا مصباح که در انجام این پروژه از بیچ  
مساعدتی دریغ نکردند، کمال تشکر و قدردانی را دارم.

## چکیده

در این تحقیق، روشی جدید برای سنتز سه جزئی و یک مرحله ای مشتقات ۲، ۵-دی هیدروپیپرول-۲-آن گزارش شده است. محصولات در طی واکنش ویتینگ درون مولکولی، بین مشتقات آلکیل آکسو (۱ و ۳-تiazول-۲-ایل آمینو) استات، یا آلکیل (۱ و ۳-بنزوتiazول-۲-ایل آمینو) (آکسو) استات، با دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات و تری فنیل فسفین ایجاد شده اند. از جمله مزایای این روش شرایط آسان، زمان کوتاه واکنش و راندمان بالا می باشد.





## فهرست مطالب

عنوان.....	صفحه
علایم اختصاری.....	د
فهرست جداول و اشکال.....	و

### فصل اول: سنتز و واکنش های پیروлон ها

مقدمه.....	۱-۱
مروری بر سنتز پیرولون ها.....	۲-۱
واکنش های پیرولون ها.....	۳-۱

### فصل دوم: بخش تجربی

دستگاه ها و مواد شیمیایی.....	۱-۲
خشک کردن دی کلرومتان.....	۲-۲
خشک کردن اتانول.....	۳-۲
خشک کردن استونیتربیل.....	۴-۲
خشک کردن تتراهیدروفوران.....	۵-۲
روش عمومی سنتز آلکیل آکسو (۱،۳-تiazول-۲-ایل آمینو) استات.....	۶-۲
سنتز متیل آکسو (۱،۳-تiazول-۲-ایل آمینو) استات.....	۷-۲
روش عمومی سنتز آلکیل آکسو (۱،۳-بنزو تiazول-۲-ایل آمینو) استات.....	۸-۲
روش عمومی سنتز ۵،۲-دی هیدرو پیروول-۲-آن ها.....	۹-۲
روش عمومی سنتز (۱،۳ تiazول-۲-ایل)-۵،۲-دی هیدرو پیروول-۲-آن ها.....	۱-۹-۲
روش عمومی سنتز (۱،۳ بنزو تiazول-۲-ایل)-۵،۲-دی هیدرو پیروول-۲-آن.....	۲-۹-۲

۳-۹-۲ سنتز دی متیل ۴-متوکسی-۵-آکسو-۱-(۳,۱-تiazول-۲-یل)-۵,۲-دی هیدرو-۱H-پیرول-۳,۲-  
دی کربوکسیلات (۳a)..... ۳۲

داده های طیفی..... ۳۳

### فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

۱-۳ مقدمه..... ۴۴

۲-۳ سنتز تک مرحله ای مشتقات پراستخلاف ۲ و ۵ دی هیدرو پیرول - آن..... ۴۵

۱-۲-۳ بحث..... ۴۵

۳-۳ بررسی شرایط بهینه در سنتز ۲ و ۵ دی هیدروپیرولون ها..... ۴۸

۴-۳ نتیجه گیری..... ۵۰

ضمیمه..... ۵۱

مراجع..... ۷۸

## Abbreviation

THF	Tetrahydrofuran
LDA	Lithiumdiisopropylamide
DMF	Dimethylformamide
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
Bn	Benzyl
Bzl	Benzyl
OTf	Triflate
PMP	<i>P</i> -methoxyphenyl
TMS-CN	trimethylsilyl cyanide
DPP	diketopyrrolopyrrole
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
Mv	Microwave
DIEA	Diisopropyl ethyl amin
Ts	Tosyl
TFA	Trifluoroacetic acid
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
DCM	Dichloromethane
GABA	$\gamma$ -aminobutyric acid
rt	Room temperature
Boc	Butyloxycarbonyl
DCCI	Dicyclohexylcarbon diimide
DMAP	4-Dimethylaminopyridine
Ref.	Reflux
Hz	Hertz
<i>J</i>	Coupling constant
NMR	Nuclear magnetic resonance

Mass ..... Mass spectrometry  
dppf ..... 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene  
PTSA ..... *p*-Toluenesulfonic acid  
COX-2 ..... Cyclooxygenase-2  
CDK-2 ..... Cyclin-dependent kinase 2  
MCPBA ..... 3-Chloroperoxybenzoic acid

## فهرست جداول و اشکال

عنوان.....	صفحه.....
جدول ۱-۳.....	۴۸.....
جدول ۲-۳.....	۴۹.....
جدول ۳-۳.....	۵۰.....
طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۱a.....	۵۲.....
طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۱a.....	۵۳.....
طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۳a.....	۵۴.....
طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۳a.....	۵۵.....
طیف IR ترکیب ۳a.....	۵۶.....
طیف Mass ترکیب ۳a.....	۵۷.....
طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۳c.....	۵۸.....
طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۳c.....	۵۹.....
طیف IR ترکیب ۳c.....	۶۰.....
طیف Mass ترکیب ۳c.....	۶۱.....
طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۳z.....	۶۲.....
طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۳z.....	۶۳.....
طیف IR ترکیب ۳z.....	۶۴.....
طیف Mass ترکیب ۳z.....	۶۵.....
طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۵d.....	۶۶.....
طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۵d.....	۶۷.....

- ٦٨ ..... طيف IR تركيب  $\delta d$
- ٦٩ ..... طيف Mass تركيب  $\delta d$
- ٧٠ ..... طيف  $^1H$  NMR تركيب  $\delta h$
- ٧١ ..... طيف  $^{13}C$  NMR تركيب  $\delta h$
- ٧٢ ..... طيف IR تركيب  $\delta h$
- ٧٣ ..... طيف Mass تركيب  $\delta h$
- ٧٤ ..... طيف  $^1H$  NMR تركيب  $\delta a$
- ٧٥ ..... طيف  $^{13}C$  NMR تركيب  $\delta a$
- ٧٦ ..... طيف IR تركيب  $\delta a$
- ٧٧ ..... طيف Mass تركيب  $\delta a$

# فصل اول

سنتز و واکنش های پیرو لون ها

## ۱-۱ مقدمه

سنتز هتروسیکل های پنج عضوی بدلیل حضور آن ها در ترکیبات طبیعی مختلف، نقش آن ها در فرآیندهای حیاتی گوناگون و اهمیت آن ها بعنوان حواسط های چند منظوره از جایگاه ویژه ای برخوردار است. اگر چه روش های زیادی برای سنتز آن ها وجود دارد، اما باز هم تحقیقات برای ارائه ی روش های جدیدتر که در آن ها از مواد اولیه ی در دسترس استفاده شده و راندمان بالاتری داشته باشند، ادامه دارد [۱].

هتروسیکل های پنج عضوی نیتروژن دار بطور فراوان در ترکیبات طبیعی حضور دارند و بخشی از ساختار ترکیبات دارویی مختلف هستند که در بین آن ها اسکلت پیرول، پیرولیدون، پیرولون و پیرولیدین بدلیل حضور در آلكالوئیدهای مختلف نقش مهمی را ایفا می کنند [۲-۵]. پیرول ها، بویژه مشتقات متیل آن ها در قطران زغال سنگ و روغن استخوان یافت می شوند. چندین رنگدانه ی طبیعی مثل هم، کلروفیل، رنگدانه های صفرا یا آنزیم ها مانند سیتوکروم های مختلف و ویتامین B<sub>12</sub>، حاوی پیرول ها هستند [۶]. تعدادی از پیرول ها دارای خاصیت ضد دیابت، ضد قارچ، ضد باکتری، ضد تومور، ضد درد و ضد التهاب هستند [۷-۱۰]. از جمله داروهای حاوی هتروسیکل های پنج عضوی نیتروژن دار، آتورواستاتین<sup>۱</sup>، سلکوکسیب<sup>۲</sup>، سایمتیدین<sup>۳</sup>، فلوکونازول<sup>۴</sup> و لوزارتان<sup>۵</sup> می باشند که به ترتیب دارای خواص کاهش دهنده ی کلسترول، ضد التهاب، ضد خونریزی، ضد قارچ و ضد فشار خون می باشند [۱۱].

اگر اسکلت پیرولی در موقعیت دو دارای گروه کربونیل باشد، پیرول ۲-آن نامیده می شود که در منابع مختلف با اسامی دیگری مانند: پیرولون، پیرولین ۲-آن و پیرولینون نامگذاری شده است. پیرولون ها بعنوان یک دسته ی مهم از هتروسیکل های پنج عضوی نیتروژن دار، دارای فعالیت های بیولوژیکی فراوان بوده و در صنعت داروسازی و کشاورزی ترکیبات کاملاً شناخته شده ای هستند [۱۲-۱۶]. ۷-لاکتام های غیر اشباع (دی هیدروپیرولون ها) و مشتقات آن سنتون های مهمی برای تهیه ی ۷-آمینو اسیدهای غیر معمول

<sup>1</sup> atorvastatin

<sup>2</sup> celecoxib

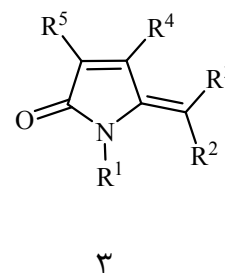
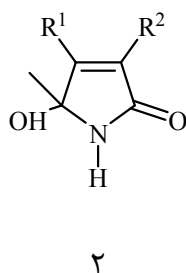
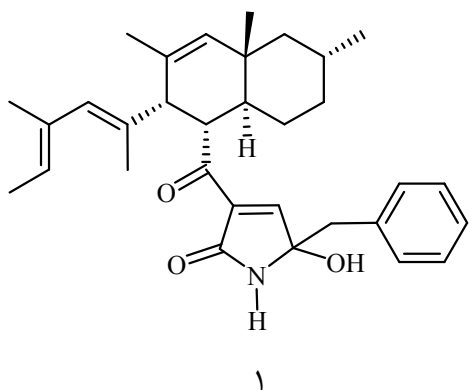
<sup>3</sup> cimetidine

<sup>4</sup> fluconazole

<sup>5</sup> losartan



مثل استاتین<sup>۶</sup> هستند [۱۷-۱۸]. از جمله خواص بیولوژیکی  $\gamma$ -لاکتام ها می توان به خواص ضد سرطان، ضد استرس، مهارکننده ی ویروس ایدز و ضد افسردگی اشاره کرد [۱۹-۲۴]. بنابراین توسعه ی روش های سنتزی  $\gamma$ -لاکتام ها توجه زیادی را به خود جلب کرده است [۲۵-۲۹]. در شمای ۱-۱ تعدادی از ترکیبات طبیعی حاوی حلقه  $\gamma$ -لاکتام، دارای خواص بیولوژیکی نشان داده شده است [۳۰-۳۲].



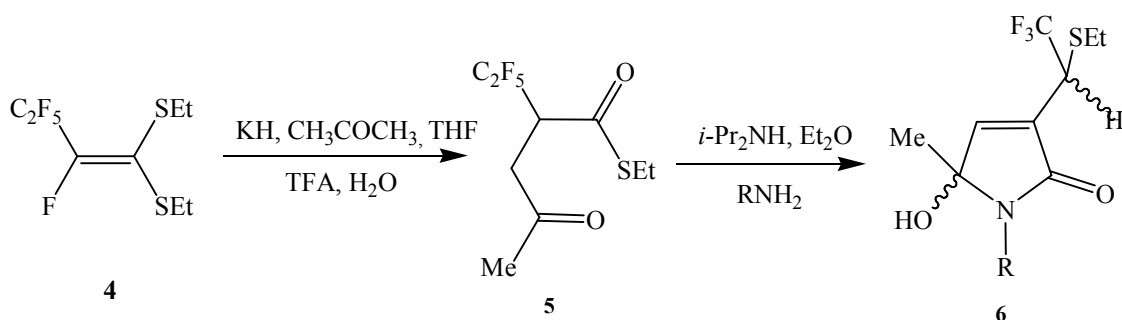
(شمای ۱-۱)

<sup>6</sup> Statin

## ۲-۱ مروری بر سنتز پیرولون ها

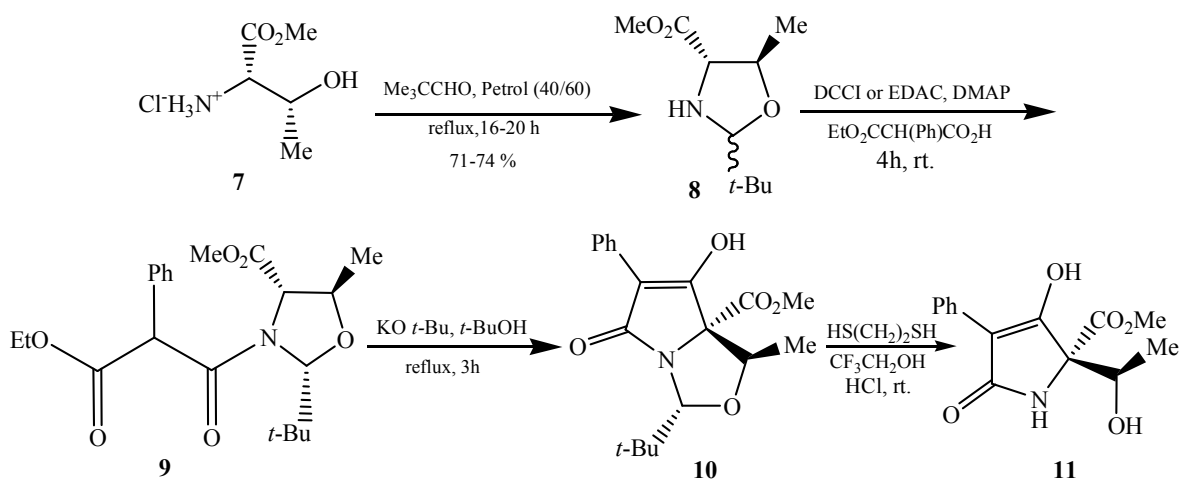
استخلاف های حاوی فلئور باعث تغییر ویژگی های فیزیکی و شیمیایی ترکیبات آلی هستند که منجر به بهبود فعالیت بیولوژیکی آنها می شود و به طور گسترده در تحقیقات جدید دارویی استفاده می شود [۳۳-۳۵].

در این راستا سنتز مشتقات پیرولون حاوی فلئور، با استفاده از ۷-کتو تیو استرها در حضور آمین و در حلال اتر گزارش شده است، ترکیب ۵ از پر فلورو کتن دی تیو استال (۴) تهیه می شود. مکانیسم این واکنش از طریق یک حدواسط فورانی پیشنهاد شده است [۳۶] شمای (۲-۱).



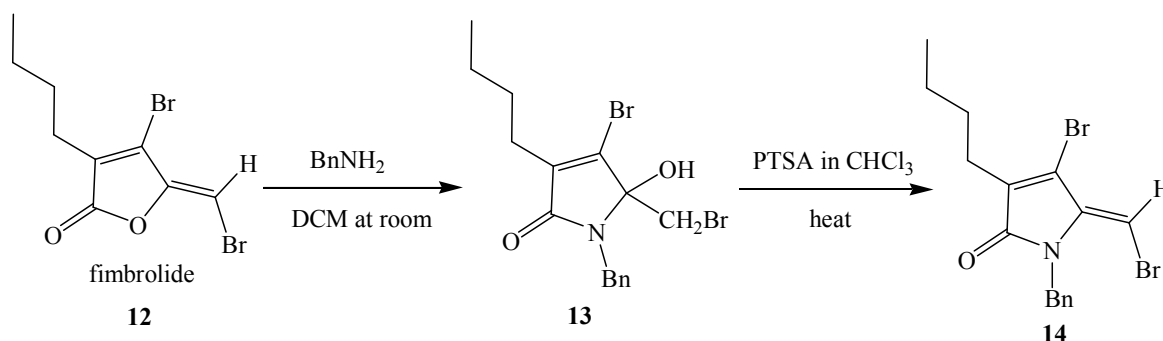
شمای (۲-۱)

کشف آنتی بیوتیک های جدید بدلیل پیدایش باکتری های مقاوم تر که در برابر داروهای متداول مقاومت نشان می دهند، ضرورت دارد [۳۷-۳۸]. در این زمینه پس از اینکه سیباچ<sup>۷</sup> و همکارانش اکسازولیدین (۸) را از تراکم پیوالدئید با L- ترئونین متیل استر هیدروژن کلراید (۷) سنتز کردند، در سال ۲۰۱۰ یک روش سنتزی برای تهیه ی پیرولون های کایرال (۱۱) با استفاده از تراکم دیکمان اکسازولیدین (۸) ارائه شد، که این پیرولون ها فعالیت ضد باکتریایی قابل توجهی نشان دادند [۳۹-۴۰] (شمای ۳-۱).



(شمای ۱-۳)

کومار<sup>۸</sup> و همکارانش نیز به منظور توسعه ی دسته ی جدیدی از معرف های ضد میکروبی، پیرولون (۱۴) را از لاکتامه شدن ایلیدین فوران (۱۲) تهیه کردند [۴۱] (شمای ۱-۴).



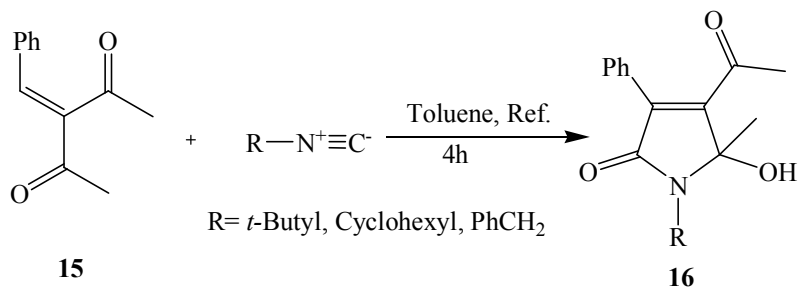
(شمای ۱-۴)

در این واکنش با حمله ی آمین نوع اول حلقه ی لاکتونی باز شده و با بسته شدن مجدد، حلقه ی هیدروکسی لاکتام ایجاد می شود که با از دست دادن آب به پیرولون (۱۴) که ساختاری متناظر با فیمبرولید اولیه دارد، تبدیل می شود.

علاوه بر این مونیکا<sup>۹</sup> و همکارانش یک روش تک مرحله ای برای سنتز هیدروکسی پیرولون ها با استفاده از ایزوسیانیدها و ۳-بنزیلیدین-۲-پنتان دی آن در رفلاکس تولوئن ارائه دادند [۴۲] (شمای ۱-۵).

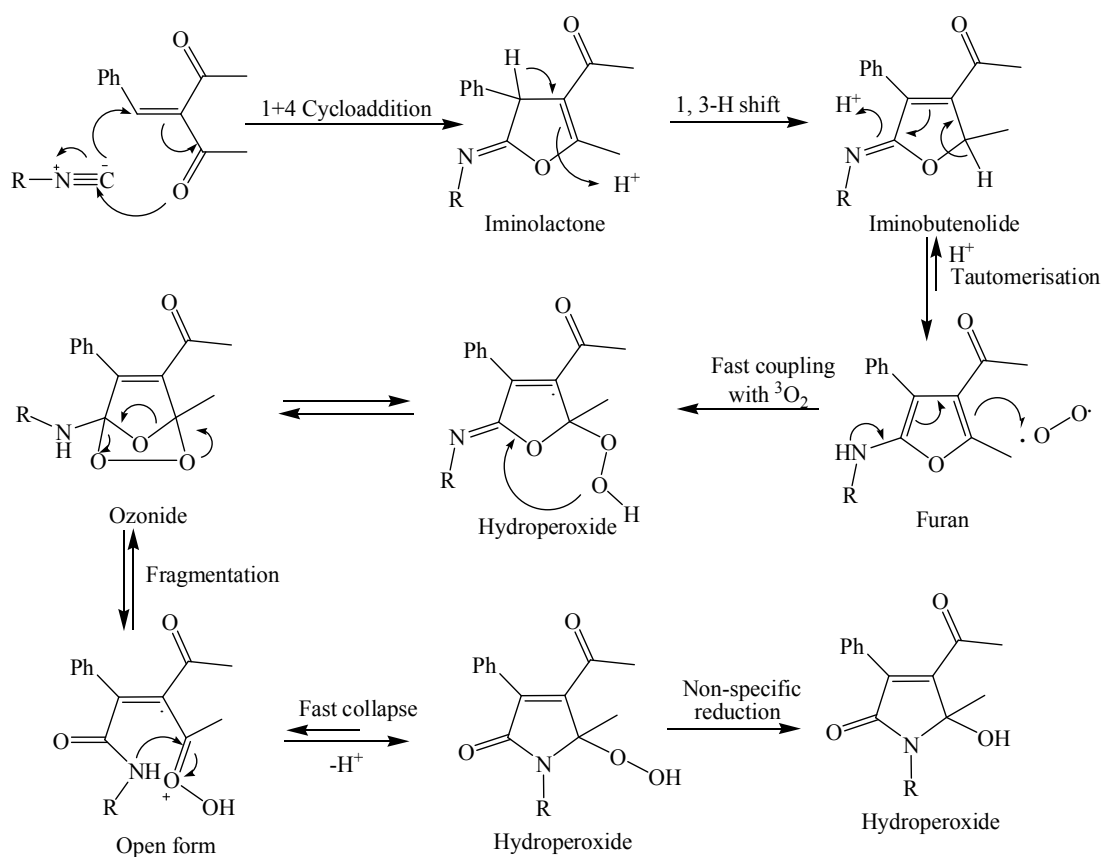
<sup>۸</sup> Kumar

<sup>۹</sup> Monica



(شماى ۱-۵)

مکانیزم پیشنهاد شده برای واکنش به صورت زیر می باشد (شماى ۱-۶):



(شماى ۱-۶)

در این واکنش ۲-آمینو فوران ایجاد شده که قابل جداسازی نیست و فقط یک حد واسط ناپایدار است که

سریعا توسط اکسیژن تریپلت اکسید می شود [۴۳]