

الله أكبر

٢٠٧٩٤٣

۸۷/۱۰/۱۰۰۱۸۸۱
۸۷/۱۰/۱۶



دانشگاه شهید بهشتی
دانشکده علوم
گروه شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد (شیمی آلی)

عنوان:

روشی نوین، تک ظرف و سه جزیی جهت تهیهی مشتقات جدید

اسپایرواکسیندول



استاد راهنما:

دکتر ایوب بازگیر

استاد مشاور:

دکتر محمد باقر تیموری

نگارش:

مریم سیافی

شهریور ۱۳۸۷

۱۳۸۷ / ۱۰ / ۵

۱۰۷۹۴۳

بسمه تعالی

« صور جلسه دفاع پایان نامه دانشجویان دوره کارشناسی ارشد »

تهران ۱۳۹۱/۰۱/۲۹

تلفن: ۲۹۹۰۱

بازگشت به مجوز دفاع شماره ۲۴۹۱/۲۰۰/د مورخ ۵ / ۶ / ۸۷ جلسه هیأت داوران ارزیابی پایان نامه خانم مریم سیافی به شماره شناسنامه ۸۷۴۶ صادره از تهران متولد ۱۳۶۱ دانشجوی دوره کارشناسی ارشد ناپیوسته رشته شیمی - شیمی آلی با عنوان:

روشی تک ظرف و سه جزئی جهت تهیه مشتقات جدیدی از اسپایرواکسیندول

به راهنمایی:

دکتر ایوب بازگیر

طبق دعوت قبلی در تاریخ ۱۳۸۷/۶/۳۰ تشکیل گردید و براساس رأی هیأت داوری و با عنایت به ماده ۲۰ آئین نامه کارشناسی ارشد مورخ ۷۵/۱۰/۲۵ پایان نامه مزبور با نمره نوزده و نهم و درجه عالی مورد تصویب قرار گرفت.
۱۹,۹۰

۱- استاد راهنما: آقای دکتر ایوب بازگیر

۲- استاد مشاور: آقای دکتر محمد باقر تیموری

۳- استاد داور: آقای دکتر سعید بلالائی

۴- استاد داور و نماینده تحصیلات تکمیلی: آقای دکتر مرتضی مهرداد

قومی مفکرند در مذہب و دین

قومی بہ گمان فتادہ در راہ یقین

یترسم از آنکہ بانک آید روزی

کی پو نخببران راہ نہ آن است و نہ این

حاصل سال ہی تحصیل اگر قابل پیشکش باشد تقدیم بہ:

روح پاک پدرم

وجود نازنین مادرم

حضور سرشار از لطف و صفای ہمسر

و محضر کراتقدر استاد بزرگوارم جناب آقای دکتر ایوب بازگیر

پروردگار یکتا را سپاسگزارم که به من نعمت زیستن و آموختن عطا فرمود. پس از لطف و مرحمت خداوند بزرگ، مرمون محبت و حاجت های بی دریغ کسانی، هستم که ذکر نشان تنها برای پاس است و نه جبران زحمت.

نهایت پاس و قدر دانی خود را نشان استاد راهبهای عزیزم آقای دکتر ایوب بازگسری نمایم که با محبت های بی شائبه شان مراد یون خویش ساختند. ضمن آرزوی سلامتی برای ایشان و خانواده ی محترمشان، از خدای بزرگ روزی را آرزوی کنم که بتوانم گوشه ای از زحمت ایشان را جبران نمایم.

از جناب آقای دکتر محمد باقر تیموری، استاد مشاور بزرگوارم، به دلیل راهبانی های ارزنده شان ممنون و سپاسگزارم. از آقایان دکتر سعید بلالی و دکتر مرتضی مهراد که از نقطه نظرات سازنده شان بهره مند بودم، قدر دانی می نمایم. هم چنین از بنذل توجه و راهبانی های بی دریغ آقایان دکتر خواصی و دکتر محمدی نیز سپاس فراوان دارم. از خانواده ی عزیزم، به ویژه مادر مهربانم، که در تمامی بحلثات زندگی و دوران تحصیل حامی و پشتیبان من بودند، با تمام وجود تشکر می نمایم.

از همسر عزیزم جناب آقای مهندس کلاستر، بی نهایت ممنون و متشکرم، چرا که اگر صبر، گذشت و بهکاری های محطبه به محطی ایشان نبود، بدون شک میبودن این مسیر برایم بسیار دشوار بود. امید است با این اندک گوشه ای از زحماتشان راجح نهاده باشم. هم چنین از خانواده ی محترم ایشان به خصوص پدر گرامیشان که با محبت های پدرانی خویش، همواره مشوق و حامی من بودند، بی نهایت متشکرم. از آقای رامین قربان زاده و خانم مرزیه سید حمزه که تجربه ی خویش را سخاوتمندانه در اختیارم نهادند، پاس و تقدیر فراوان دارم. از دوستان عزیزم خانم هاتوگل، امینی و حامی که با حضور گرامیشان مایه ی دلگرمی ام بودند نیز تقدیر و تشکر می نمایم. با تشکر از آقای غلامی و آقای میرزایی که در فرایم آوردن امکانات این پروژه از بیچ کوششی دریغ ننمودند.

ودر میان از خانم ها: ایمانی، عظیمی، احدی، نوروزی، محمدی، امان پور، یاسایی، فرشته نژاد، بهنام، حیدری، حاجی اشرفی، پر گلرود، توسلی
، رحیمی، فیضی، صدیقی، امینی، عرب زاده، خانجانی، مودن و...

و آقایان: امانی، آروین نژاد، روحی، فضا علی، صادقی، آریا مقدم، محمد نژاد، نوناش، رحمتی، منعم، معرفت خواه و... که همواره مورد لطف
و محبتشان بودم، تشکر می نمایم.

فهرست مطالب

فصل اول : شیمی ترکیبات اکسیندول

- ۱-۱- مقدمه ۱
- ۱-۲- اثرات بیولوژیکی و فارماکولوژیکی مشتقات اسپایرواکسیندول ۳
- ۱-۳- روش های تهیه مشتقات اکسیندول ۵
- ۱-۴- نتیجه گیری ۱۲

فصل دوم : تهیه مشتقات جدید اسپایرواکسیندول

- ۲-۱- تعریف مسأله ۱۳
- ۲-۲- تهیهی تک ظرف مشتقات اسپایرو ایندولین پیرازولو پیریدوپیریمیدین ۱۵
- ۲-۳- تهیهی تک ظرف مشتقات اسپایرو ایندولین نفتوپیرانو پیریمیدین ۲۶
- ۲-۴- نتیجه گیری ۳۰

فصل سوم : بخش تجربی و داده های طیفی

- ۳-۱- دستگاه ها و مواد شیمیایی مورد استفاده ۳۲
- ۳-۲- دستور کار نمونه برای تهیه مشتقات اسپایرو ایندولین پیرازولو پیریدوپیریمیدین ۳۲
- ۳-۳- دستور کار نمونه برای تهیه مشتقات اسپایرو ایندولین نفتوپیرانو پیریمیدین ۳۳
- ۳-۴- داده های طیفی ۳۳

پیوست :

طیف های مشتقات اسپایرو ایندولین پیرازولو پیریدوپیریمیدین

۵۳	طیف IR ترکیب (۲۰a)
۵۴	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۲۰a)
۵۵	طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب (۲۰a)
۵۶	طیف IR ترکیب (۲۰b)
۵۷	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۲۰b)
۵۸	طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب (۲۰b)
۵۹	طیف IR ترکیب (۲۰c)
۶۰	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۲۰c)
۶۱	طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب (۲۰c)
۶۲	طیف IR ترکیب (۲۰d)
۶۳	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۲۰d)
۶۴	طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب (۲۰d)
۶۵	طیف IR ترکیب (۲۰e)
۶۶	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۲۰e)
۶۷	طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب (۲۰e)
۶۸	طیف IR ترکیب (۲۰f)
۶۸	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۲۰f)

٤٩.....	طيف ^{13}C NMR تركيب (٢٠f)
٧٠.....	طيف IR تركيب (٢٠g)
٧٢.....	طيف ^1H NMR تركيب (٢٠g)
٧٣.....	طيف ^{13}C NMR تركيب (٢٠g)
٧٤.....	طيف IR تركيب (٢٠h)
٧٥.....	طيف ^1H NMR تركيب (٢٠h)
٧٦.....	طيف ^{13}C NMR تركيب (٢٠h)
٧٧.....	طيف IR تركيب (٢٠i)
٧٨.....	طيف ^1H NMR تركيب (٢٠i)
٧٩.....	طيف ^{13}C NMR تركيب (٢٠i)
٨٠.....	طيف IR تركيب (٢٠j)
٨١.....	طيف ^1H NMR تركيب (٢٠j)
٨٢.....	طيف ^{13}C NMR تركيب (٢٠j)
٨٣.....	طيف IR تركيب (٢٠k)
٨٤.....	طيف ^1H NMR تركيب (٢٠k)
٨٥.....	طيف IR تركيب (٢٠l)
٨٦.....	طيف ^1H NMR تركيب (٢٠l)
٨٧.....	طيف ^{13}C NMR تركيب (٢٠l)
٨٨.....	طيف IR تركيب (٢٠m)
٨٩.....	طيف ^1H NMR تركيب (٢٠m)
٩٠.....	طيف ^{13}C NMR تركيب (٢٠m)
٩١.....	طيف IR تركيب (٢٠n)

٩٢	طيف ^1H NMR تركيب (٢٠n)
٩٣	طيف ^{13}C NMR تركيب (٢٠n)
٩٤	طيف IR تركيب (٢٠o)
٩٥	طيف ^1H NMR تركيب (٢٠o)
٩٦	طيف ^{13}C NMR تركيب (٢٠o)
٩٧	طيف IR تركيب (٢٠p)
٩٨	طيف ^1H NMR تركيب (٢٠p)
٩٩	طيف ^{13}C NMR تركيب (٢٠p)
١٠٠	طيف IR تركيب (٢٠q)
١٠١	طيف ^1H NMR تركيب (٢٠q)
١٠٢	طيف IR تركيب (٢٠r)
١٠٣	طيف ^1H NMR تركيب (٢٠r)
١٠٤	طيف ^{13}C NMR تركيب (٢٠r)
١٠٥	طيف IR تركيب (٢٠s)
١٠٦	طيف ^1H NMR تركيب (٢٠s)
١٠٧	طيف ^{13}C NMR تركيب (٢٠s)
١٠٨	طيف IR تركيب (٢٠t)
١٠٩	طيف ^1H NMR تركيب (٢٠t)
١١٠	طيف ^{13}C NMR تركيب (٢٠t)
١١١	طيف IR تركيب (٢٠u)
١١٢	طيف ^1H NMR تركيب (٢٠u)
١١٣	طيف ^{13}C NMR تركيب (٢٠u)

- ۱۱۴..... طیف IR ترکیب (۲۰۷)
- ۱۱۵..... طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۲۰۷)
- ۱۱۶..... طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب (۲۰۷)
- ۱۱۷..... طیف IR ترکیب (۲۰w)
- ۱۱۸..... طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۲۰w)
- ۱۱۹..... طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب (۲۰w)
- ۱۲۰..... طیف IR ترکیب (۲۰x)
- ۱۲۱..... طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۲۰x)
- ۱۲۲..... طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب (۲۰x)
- ۱۲۳..... طیف IR ترکیب (۲۰y)
- ۱۲۴..... طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۲۰y)

طیف های مشتقات اسپایروایندولین نفتوپیرانوپیریمیدین

- ۱۲۵..... طیف IR ترکیب (۲۲a)
- ۱۲۶..... طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۲۲a)
- ۱۲۷..... طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب (۲۲a)
- ۱۲۸..... طیف IR ترکیب (۲۲b)
- ۱۲۹..... طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۲۲b)
- ۱۳۰..... طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب (۲۲b)
- ۱۳۱..... طیف IR ترکیب (۲۲c)
- ۱۳۲..... طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۲۲c)
- ۱۳۳..... طیف IR ترکیب (۲۲d)

- ١٣٤..... طيف $^1\text{H NMR}$ تركيب (٢٢d)
- ١٣٥..... طيف IR تركيب (٢٢e)
- ١٣٦..... طيف $^1\text{H NMR}$ تركيب (٢٢e)
- ١٣٧..... طيف IR تركيب (٢٢f)
- ١٣٨..... طيف $^1\text{H NMR}$ تركيب (٢٢f)
- ١٣٩..... طيف IR تركيب (٢٢g)
- ١٤٠..... طيف $^1\text{H NMR}$ تركيب (٢٢g)

فصل اول :

شیمی ترکیبات اکسیندول

۱-۱- مقدمه

ترکیبات هتروسیکل گروهی عمده و حایز اهمیت در شیمی آلی می‌باشند که حداقل ۵۵٪ از نشریات شیمی آلی به این زمینه اختصاص یافته است. این ترکیبات از نظر شیمیایی انعطاف‌پذیر بوده و توانایی پاسخ به بسیاری از نیازمندی‌های سیستم‌های زیستی را دارا هستند [۱]. ترکیبات هتروسیکل محدوده‌ی استفاده‌ی وسیعی در علوم مختلف از جمله شیمی، پزشکی و کشاورزی داشته و در ساختار بیشتر ترکیبات دارویی نیز دیده شده‌اند. هر روزه ترکیبات هتروسیکل جدیدی به عنوان یک جزء کلیدی در فرایند-های زیستی شناخته می‌شود. به عنوان نمونه می‌توان به اسیدهای نوکلئیک اشاره کرد که مشتقاتی از سیستم‌های پیریمیدین و پورین بوده و شرکت آنها در روند همانندسازی قطعیت یافته است [۲].

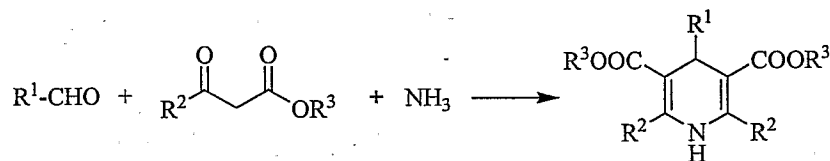
با توجه به اهمیت ترکیبات هتروسیکل، در چند دهه‌ی اخیر تلاش‌های زیادی به‌منظور طراحی روش‌های آسان و مناسب جهت ساخت این‌گونه ترکیبات صورت گرفته است. از جمله روش‌های مهم و رو به گسترش، انجام واکنش به صورت چندجزیی می‌باشد. طبق تعریف واکنش‌های چندجزیی^۱ (MCRs) به واکنش‌هایی اطلاق می‌شود که در آن بیش از دو ماده اولیه با هم واکنش داده و فرآورده‌ی حاصل، دارای تمام یا تعداد بیشتری از اتم‌های مواد اولیه باشد [۳].

از جمله مزیت‌های واکنش‌های چندجزیی، تک ظرف بودن آنهاست که به دلیل نیاز به صرف انرژی و کار کمتر در مقایسه با واکنش‌های چندمرحله‌ای، تمیزتر و ارزان‌تر می‌باشد. از سوی دیگر هزینه‌ی اضافی برای جداسازی و خالص‌سازی فرآورده(ها)ی میانی حذف شده و هم‌چنین بهره‌ی واکنش بیشتر خواهد بود.

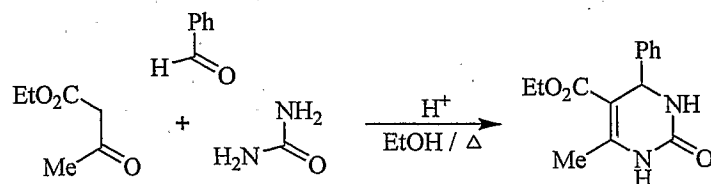
از دیگر فواید واکنش‌های چندجزیی، اقتصاد اتمی^۱ بالا می‌باشد. طبق تعریف، اقتصاد اتمی نسبت جرم مولکولی فرآورده به مجموع جرم مولکولی مواد اولیه است. بالا بودن تعداد پیوندهای تشکیل شده (کارایی یا اقتصاد تشکیل پیوند)^۲ نیز یکی دیگر از ویژگی‌های مهم واکنش‌های چندجزیی است. علاوه بر این واکنش‌های چندجزیی از اقتصاد ساختاری^۳ بالایی برخوردار بوده و به واسطه این مهم، ساخت مولکول‌های با ساختار پیچیده را از مولکول‌های ساده امکان پذیر می‌سازند. قابلیت ایجاد کتابخانه‌های شیمیایی نیز از مزایای دیگر این واکنش‌ها می‌باشد [۴-۶].

واکنش‌های چندجزیی با سنتز آمینواسیدها در قرن نوزدهم توسط استرکر^۴ آغاز شده [۷] و به دنبال آن سنتز دی‌هیدرو پیریدین هانش^۵ و دی‌هیدرو پیریمیدین بیجینلی^۶ [۸ و ۹] به صورت چندجزیی گزارش گردیدند. تا نیمه‌ی دوم قرن بیستم اهمیت واکنش‌های چندجزیی در سنتز ترکیبات هتروسیکل نا شناخته بود. ولی پس از آن با شناخت ویژگی‌های منحصر به فرد این گونه واکنش‌ها، توجه به این مقوله به طور گسترده‌ای جهت طراحی هتروسیکل‌های جدید در حال افزایش می‌باشد. در ادامه به چند نمونه از واکنش‌های چندجزیی مهم جهت ساخت ترکیبات هتروسیکل اشاره شده است (شکل ۱-۱) [۵].

1. Hantzsch Dihydropyridine (pyridine) Synthesis (1882)

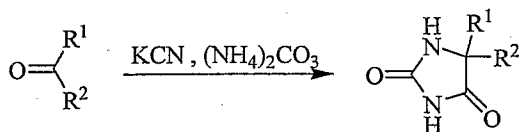


2. Biginelli Reaction (1893)

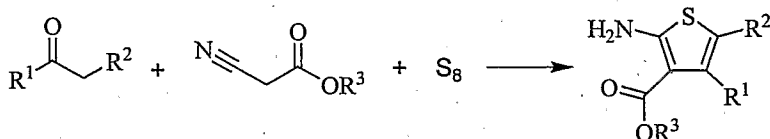


- 1- Atom Economy
- 2- Bond Forming Efficiency or Economy
- 3- Structure Economy
- 4- Strecker
- 5- Hantzsch
- 6- Biginelli

3. Bucherer-Bergs Reaction (1929)

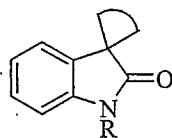


4. Gewald Reaction



شکل ۱-۱: برخی واکنش‌های چند جزیی مهم

شاید به جرأت بتوان گفت که از بین ترکیبات هتروسیکل، ایندول و مشتقات آن به ویژه اکسیندول-ها، از مهم‌ترین هتروسیکل‌هایی هستند که در تهیه ترکیبات طبیعی و دارویی کاربرد زیادی دارد. بنابراین در این تحقیق، با بهره‌گیری از مزایای واکنش‌های چندجزیی، تلاش نموده‌ایم روشی نوین و سه‌جزیی را جهت تهیه مشتقات جدیدی از اسپایرواکسیندول‌ها ارائه نماییم که ساختار این ترکیبات به صورت زیر می‌باشد:



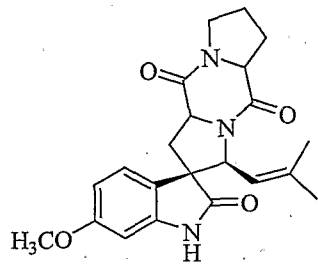
۱-۲- اثرات بیولوژیکی و فارماکولوژیکی مشتقات اسپایرواکسیندول

مشتقات اسپایرواکسیندول هسته‌ی مرکزی بسیاری از عوامل دارویی و آلكالوئیدهای طبیعی می‌باشند. به عنوان مثال، اسپایروتیریپروستاتین^۱ که آلكالوئیدی طبیعی است، به عنوان بازدارنده‌ی تجمع ریزلوله‌های کلیوی و تروپودین^۲ و ایزوتروپودین^۳ به عنوان دریافت‌کننده‌های سرتونین عمل می‌کنند [۱۰].

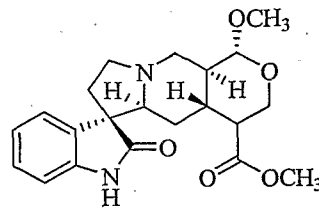
1 - Spirotryprostatin A

2 - Pteropodine

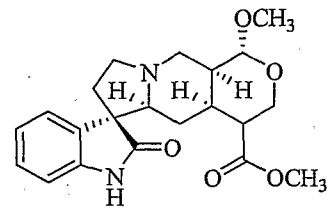
3 - Isopteropodine



Spirotryprostatin A



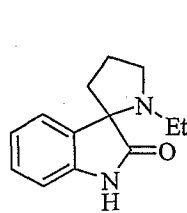
Pteropodine



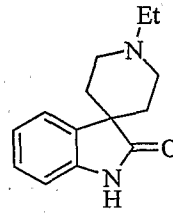
Isopteropodine

طی تحقیقات انجام گرفته جهت ساخت داروهای بی‌هوشی، ترکیبات (۱) و (۲) تهیه و خواص آنها مورد

بررسی قرار گرفته است [۱۱].



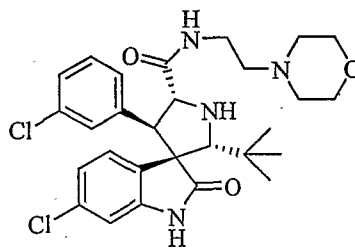
(1)



(2)

ترکیب (۳) از جمله مشتقات اکسیندول است که از پیشرفت توالی سلولی جلوگیری کرده و در درمان

تومور و سرطان کاربرد بسیار زیادی دارد [۱۲].



(3)

به طور کلی با بررسی مقالات و گزارش‌های علمی، می‌توان خواص دارویی ترکیبات دارای هسته‌ی

اکسیندول را به صورت زیر خلاصه نمود:

- خاصیت ضد باکتری
- خاصیت ضد تومور
- خاصیت ضد سرطان
- خاصیت ضد تشنج
- استفاده به عنوان داروهای بی‌هوشی

بنابراین با توجه به اهمیت بسیار زیاد این‌گونه ترکیبات، تاکنون تلاش‌های بسیاری جهت تهیه‌ی

مشتقات متنوعی از آنها انجام شده است.

۱-۳- روش‌های تهیه‌ی مشتقات اکسیندول

با توجه به اهمیت بسیار زیاد این ترکیبات، اخیراً تلاش‌های زیادی جهت طراحی و ساخت مشتقات

جدید آنها انجام شده است.

در سال ۲۰۰۴، هانگ^۱ و همکارانش از تراکم آلدولی بین بنزآلدهید و ایندولین-۲-اون (۴)، مشتق

بنزیلیدن اکسیندول (۵) را تهیه کردند [۱۳].

