

به نام او

۱۰۲۷۶



دانشگاه شهید بهشتی

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه ی کارشناسی ارشد

(گرایش آلی)

عنوان:

روشی نوین، تک ظرف و سه جزیی جهت تهیه ی مشتقات
تری آزولو ایندازول تری اون و ایندازولو فتالازین تری اون

استاد راهنما:

دکتر ایوب بازگیر

استاد مشاور:

دکتر احمد شعبانی

نگارش:

مژده سید حمزه

شهریور ماه ۸۶

کتابخانه دانشگاه شهید بهشتی

۱۳۸۷ / ۱۱ / ۲۱

۱۰۲۴۷۲



دانشگاه شهید بهشتی

بسمه تعالی

تاریخ
شماره
پیوست

« صور تجلسه دفاع پایان نامه دانشجویان دوره کارشناسی ارشد »

تهران ۱۹۸۳۹۶۳۱۱۳ اوین

تلفن: ۲۹۹۰۱

بازگشت به مجوز دفاع مورخ جلسه هیأت داوران ارزیابی
پایان نامه خانم مژده سیدحمزه به شماره شناسنامه ۶۳۹۵ صادره از تهران متولد ۱۳۶۱
دانشجوی دوره کارشناسی ارشد ناپیوسته رشته شیمی - آلی

با عنوان:

روشی نوین، تک ظرف و سه جزیی جهت تهیه مشتقات تری آزولو ایندازول تری اون و
ایندازولو فتالازین تری اون

به راهنمایی:

دکتر ایوب بازگیر

طبق دعوت قبلی در تاریخ ۱۳۸۶/۶/۱۹ 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 ۱۹/۹۱ و درجه عالی مورد تصویب قرار گرفت.

۱- استاد راهنما: آقای دکتر ایوب بازگیر

۲- استاد مشاور: آقای دکتر احمد شعبانی

۳- استاد داور: آقای دکتر عیسی یآوری

۴- استاد داور و نماینده تحصیلات تکمیلی: آقای دکتر پیمان صالحی

به خاطر محبت هایی که مرا توان جبران آن نیست،

تقدیم به:

پدر و مادر مهربانم

بزرگ معلمانی که مرا درس یکرنگی، محبت و صداقت آموختند

و

راهنما و معلم جناب آقای دکتر بازگیر

که همواره مشوق بود و حامی

سجده شکر بر درگاه ایزد منان که آغاز و انجام هیچ عملی به جز مهر تایید آن ذات پاک میسر نمی باشد. اگر چه بیان یک عبارت کوتاه برای پاس داشتن زحمات کسانی که در این مقطع تحصیلی همراهی ام کردند کافی نیست اما بر خود می دانم،

از استاد راهنمای بزرگووارم، جناب آقای دکتر ایوب بازگیر که برای قدردانی از ایشان هیچ کلمه ای رسا و هیچ جمله ای کامل نیست، کمال سپاس و امتنان را داشته باشم.

از آقای دکتر احمد شعبانی، استاد مشاور ارجمند، به خاطر راهنمایی های علمی و عملی ایشان سپاسگزارم.

از آقایان دکتر مصطفی محمد پور امینی و دکتر حمید رضا خواصی که مرا از دانسته ها و تجربیات خویش بهره مند ساختند، قدردانی می نمایم. همچنین از آقایان دکتر عیسی یآوری و دکتر پیمان صالحی که از نقطه نظرات سازنده ایشان بهره بردم، نهایت تشکر را دارم.

در ضمن از خانواده بزرگووارم که در تمامی مراحل زندگی و تحصیل یاریم دادند صمیمانه تشکر می کنم، گر چه می دانم که هرگز توان جبران محبت های بی دریغشان را ندارم و نخواهم داشت. از خانم غزاله ایمانی شکیبایی که همواره مرهون توجه بی دریغش هستم، تشکر می کنم. از آقایان رامین قهرمان زاده و حمید آروین نژاد که تجربه خویش را سخاوتمندانه در اختیارم نهادند، بی نهایت سپاسگزارم.

از آقای میرزایی به خاطر همکاری های صمیمانه شان، سپاسگزارم.

از آقای غلامی که برای فراهم آوردن امکانات جهت انجام پروژه از هیچ کوششی دریغ ننمودند، قدردانی می نمایم.

در پایان از خانم‌ها: پیروزمند، فرهنگی، عظیمی، ارمغان، رحیمی فرد، علیکامی، اسلامی، سیافی، احدی، نوروزی، یاسایی، محمدی، شکوری، صدقی، مظفری، پیرزاد، حموله، حاجی اشرفی، شهریاری، قدیری، قربانیان، اوسطی، بهرام نژاد، نادری، دلبری، قالیباف، باطبی، فیضی، فتح‌اللهی، علیشیری، میر محمد صادق، رشتی زاده، اتقایی، گلبابایی، بیات، رضازاده، ترکیان، حیدری، بهنام، باستانی

آقایان: آزادمهر، امانی، ساسان، نوتاش، نباتی، مقیمی، مالک، رحمتی، سلیمانی، ملکی، رضایان، سروری، فضایی، مفخم، بصیری و ...

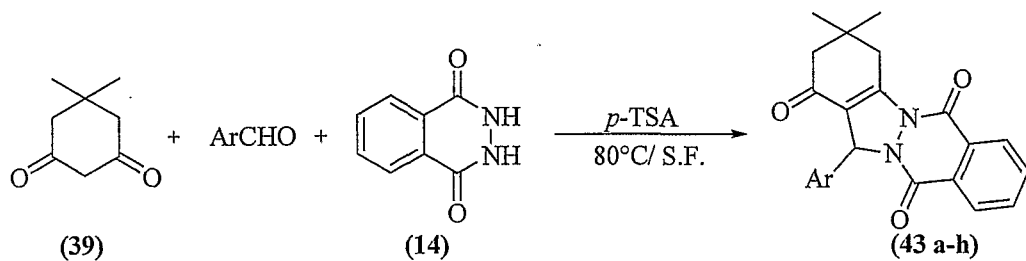
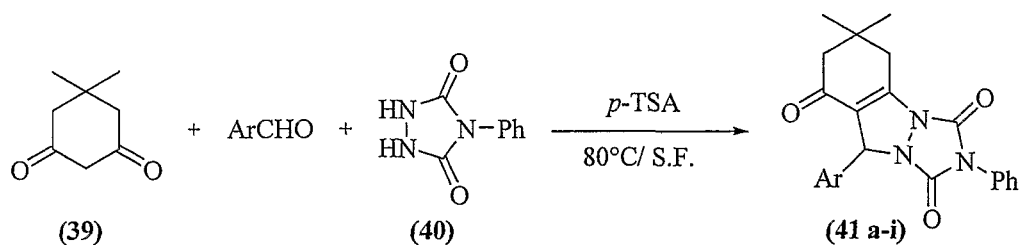
که نه تنها در پیشرفت تحصیلی ام نقش به‌سزایی داشتند، بلکه با حضور مهربان‌شان همواره مایه دلگرمی ام بودند تشکر می‌کنم.

در نهایت سلامتی و موفقیت همگی عزیزان را از دانای مهربان خواستارم.

چکیده:

در سال های اخیر، مشتقات یورازول و فتالازین به واسطه ی نشان دادن اثرات بسیار مهم بیولوژیکی و فارماکولوژیکی، جایگاه ویژه ای در حوزه ی شیمی مواد آلی طبیعی و سنتزی پیدا کرده اند. در تحقیق حاضر:

روشی نوین جهت تهیه ی مشتقات تری آزلو ایندازول تری اون (۴۱) و مشتقات ایندازولو فتالازین تری اون (۴۳)، با استفاده از واکنش تک ظرف و سه جزیی دایمدون (۳۹)، ۴-فنیل یورازول (۴۰) یا فتالهیدرازید (۱۴) و آلدهید های آروماتیک، در حضور کاتالیزور پارا-تولوئن سولفونیک اسید (*p*-TSA) تحت شرایط عاری از حلال (S.F.) در دمای 80°C ارایه شده است.



فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول: شیمی ترکیبات یورازول و فتالازین

- ۱-۱- مقدمه ۲
- ۲-۱- اثرات بیولوژیکی و فارما کولوژیکی مشتقات یورازول و فتالازین ۴
- ۳-۱- روش‌های تهیه ی مشتقات یورازول و فتالازین ۷
- ۴-۱- نتیجه‌گیری ۱۷

فصل دوم: تهیه ی مشتقات تری آزولو ایندازول تری اون و ایندازولو فتالازین تری اون

- ۱-۲- تعریف مسأله ۱۹
- ۲-۲- تهیه ی تک ظرف مشتقات تری آزولو ایندازول تری اون ۲۰
- ۳-۲- تهیه ی تک ظرف مشتقات ایندازولو فتالازین تری اون ۲۵
- ۴-۲- نتیجه‌گیری ۲۹

فصل سوم: بخش تجربی و داده های طیفی

- ۱-۳- دستگاه ها و مواد شیمیایی مورد استفاده ۳۲
- ۲-۳- دستور کار نمونه برای تهیه ی مشتقات تری آزولو ایندازول تری اون ها ۳۲

- ۳-۳- دستور کار نمونه برای تهیه ی مشتقات ایندازولو فتالازین تری اون ها ۳۳
- ۴-۳- داده های طیفی ۳۴
- مراجع ۴۰

پیوست:

- طیف های مشتقات تری آزولو ایندازول تری اون ۴۴
- طیف IR ترکیب ۴۱a ۴۵
- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۴۱a ۴۶
- طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۴۱a ۴۷
- طیف Mass ترکیب ۴۱a ۴۸
- طیف IR ترکیب ۴۱b ۴۹
- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۴۱b ۵۰
- طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۴۱b ۵۱
- طیف Mass ترکیب ۴۱b ۵۲
- طیف IR ترکیب ۴۱c ۵۳
- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۴۱c ۵۴
- طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۴۱c ۵۵
- طیف Mass ترکیب ۴۱c ۵۶
- طیف IR ترکیب ۴۱d ۵۷
- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۴۱d ۵۸

٥٩.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٤١d
٦٠.....	طيف Mass تركيب ٤١d
٦١.....	طيف IR تركيب ٤١e
٦٢.....	طيف ^1H NMR تركيب ٤١e
٦٣.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٤١e
٦٤.....	طيف Mass تركيب ٤١e
٦٥.....	طيف IR تركيب ٤١f
٦٦.....	طيف ^1H NMR تركيب ٤١f
٦٧.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٤١f
٦٨.....	طيف Mass تركيب ٤١f
٦٩.....	طيف IR تركيب ٤١g
٧٠.....	طيف ^1H NMR تركيب ٤١g
٧١.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٤١g
٧٢.....	طيف Mass تركيب ٤١g
٧٣.....	طيف IR تركيب ٤١h
٧٤.....	طيف ^1H NMR تركيب ٤١h
٧٥.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٤١h
٧٦.....	طيف Mass تركيب ٤١h
٧٧.....	طيف IR تركيب ٤١i
٧٨.....	طيف ^1H NMR تركيب ٤١i
٧٩.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٤١i

۸۰.....	طیف Mass ترکیب ۴۱i
۸۱.....	طیف های مشتقات ایندازولو فتالازین تری اون
۸۲.....	طیف IR ترکیب ۴۳a
۸۳.....	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۴۳a
۸۴.....	طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۴۳a
۸۵.....	طیف Mass ترکیب ۴۳a
۸۶.....	طیف IR ترکیب ۴۳b
۸۷.....	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۴۳b
۸۹.....	طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۴۳b
۹۱.....	طیف Mass ترکیب ۴۳b
۹۲.....	طیف IR ترکیب ۴۳c
۹۳.....	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۴۳c
۹۴.....	طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۴۳c
۹۶.....	طیف Mass ترکیب ۴۳c
۹۷.....	طیف IR ترکیب ۴۳d
۹۸.....	طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب ۴۳d
۹۹.....	طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب ۴۳d
۱۰۰.....	طیف Mass ترکیب ۴۳d
۱۰۱.....	طیف IR ترکیب ۴۳e

١٠٢.....	طيف ^1H NMR تركيب ٤٣e
١٠٤.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٤٣e
١٠٥.....	طيف Mass تركيب ٤٣e
١٠٦.....	طيف IR تركيب ٤٣f
١٠٧.....	طيف ^1H NMR تركيب ٤٣f
١١٠.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٤٣f
١١١.....	طيف Mass تركيب ٤٣f
١١٢.....	طيف IR تركيب ٤٣g
١١٣.....	طيف ^1H NMR تركيب ٤٣g
١١٤.....	طيف Mass تركيب ٤٣g
١١٥.....	طيف IR تركيب ٤٣h
١١٦.....	طيف ^1H NMR تركيب ٤٣h
١١٨.....	طيف ^{13}C NMR تركيب ٤٣h
١١٩.....	طيف Mass تركيب ٤٣h

فصل اول

شیمی ترکیبات یورازول و فتالازین

۱-۱- مقدمه

حدود نیمی از بیش از بیست میلیون ترکیب شیمیایی شناخته شده، ترکیبات هتروسیکل می باشند. این ترکیبات کاربرد های فراوانی در صنایع مختلف شیمیایی از قبیل صنایع رنگ، داروسازی و افزودنی های غذایی دارند.

با توجه به اهمیت ترکیبات هتروسیکل، در چند دهه ی اخیر تلاش های زیادی به منظور طراحی روش های آسان و مناسب جهت ساخت آن ها انجام شده است. از جمله روش های مهم و رو به گسترش، انجام واکنش به شکل چند جزئی می باشد. طبق تعریف واکنش های چند جزئی^۱ (MCRs) به واکنش هایی اطلاق می شود که در آن بیش از دو ماده اولیه با هم واکنش داده و فرآورده ی حاصله دارای تمام یا تعداد بیشتری از اتم های مواد اولیه باشد [۱].

از جمله مزیت های واکنش های چند جزئی تک ظرف بودن آن ها است که به دلیل نیاز به صرف انرژی و کار کمتر در مقایسه با واکنش های چند مرحله ای، تمیزتر و ارزان تر می باشد. از سوی دیگر هزینه ی اضافی برای جداسازی و خالص سازی فرآورده(ها)ی میانی حذف شده و هم چنین بهره ی واکنش بیشتر خواهد بود. از دیگر فواید واکنش های چند جزئی اقتصاد اتمی^۲ بالا می باشد. طبق تعریف اقتصاد اتمی نسبت جرم مولکولی فرآورده به مجموع جرم مولکولی مواد اولیه است. بالا بودن تعداد پیوند های تشکیل شده (کارایی یا اقتصاد تشکیل پیوند^۳) نیز یکی دیگر از ویژگی های مهم واکنش های چند

^۱ Multi-component reactions

^۲ Atom Economy

^۳ Bond Forming Efficiency or Economy

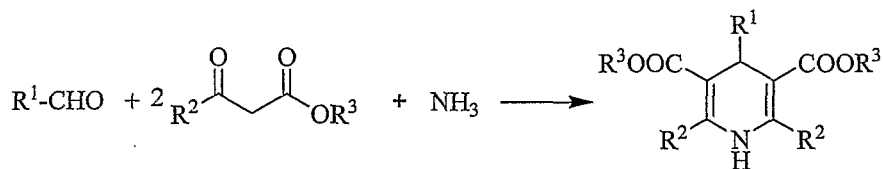
جزیی است. علاوه بر این واکنش های چند جزیی از اقتصاد ساختاری^۱ بالایی برخوردار بوده و به واسطه ی این مهم، ساخت مولکول های با ساختار پیچیده را از مولکول های ساده امکان پذیر می سازد. قابلیت ایجاد کتابخانه های شیمیایی نیز از مزایای دیگر این واکنش ها می باشد [۲-۴].

واکنش های چند جزیی با سنتز آمینو اسیدها در قرن نوزدهم توسط استرکر^۲ آغاز شده [۵] و به دنبال آن سنتز دی هیدرو پیریدین هانش^۳ و دی هیدرو پیریمیدین بیجینلی^۴ [۶،۷] به صورت چند جزیی گزارش گردید.

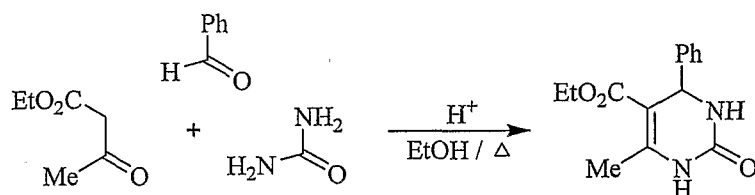
تا نیمه ی دوم قرن بیستم اهمیت این گونه واکنش ها در سنتز ترکیبات هتروسیکل شناخته نشده بود. ولی از آن پس با شناخت ویژگی های منحصر به فرد واکنش های چند جزیی، توجه به این واکنش ها به طور گسترده ای جهت طراحی هتروسیکل های جدید در حال افزایش می باشد. در ادامه به چند نمونه از واکنش های چند جزیی مهم جهت ساخت ترکیبات هتروسیکل اشاره شده است [۳].

(شکل ۱-۱).

1. Hantzsch Dihydropyridine (pyridine) Synthesis (1882)



2. Biginelli Reaction (1893)



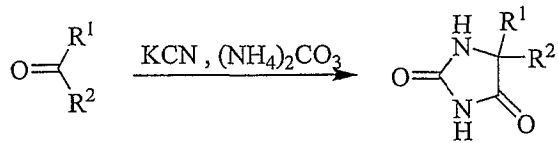
^۱ Structure Economy

^۲ Strecker

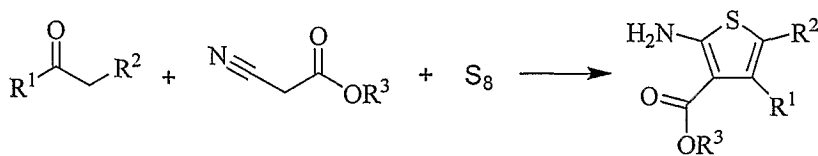
^۳ Hantzsch

^۴ Biginelli

3. Bucherer-Bergs Reaction (1929)



4. Gewald Reaction



شکل ۱-۱- برخی واکنش های چند جزئی مهم

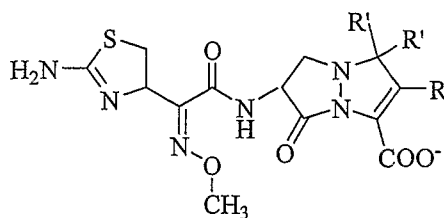
ترکیبات هتروسیکل با هسته ی هیدرازین از جمله ترکیبات حایز اهمیت بوده که کاربرد ویژه ای در صنایع دارویی، رنگ، پلاستیک و . . پیدا کرده اند.

از جمله این ترکیبات می توان ترکیبات حاوی هسته ی یورازول و فتالازین را نام برد. لذا در این تحقیق با بهره گیری از مزایای واکنش های چند جزئی تلاش نموده ایم روشی نوین و سه جزئی جهت تهیه ی مشتقات جدیدی از یورازول و فتالازین ارائه نماییم.

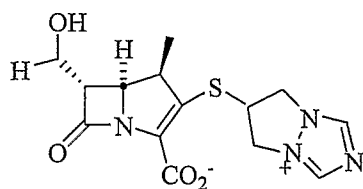
۱-۲- اثرات بیولوژیکی و فارما کولوژیکی مشتقات یورازول و فتالازین

ترکیبات دارای هسته ی هیدرازین در بسیاری از ترکیبات با خواص دارویی دیده شده و به دنبال آن ترکیبات متنوعی از این دست تهیه و خواص دارویی آن ها بررسی شده است. در دهه ی گذشته محدوده ی وسیعی از خواص بیولوژیکی شامل اثرات ضد تومور، ضد تشنج و ضد حساسیت برای این ترکیبات گزارش شده است [۸، ۹]. اخیراً مشخص شده است که بعضی از مشتقات هیدرازین به عنوان

داروی آرام بخش و برخی دیگر در درمان بیماری های قلبی کاربرد دارند [۱۱،۱۰]. ترکیب (۱) داروی آنتی بیوتیک می باشد و برای ترکیب (۲) خاصیت ضد باکتری گزارش شده است [۱۳،۱۲] (شکل ۱-۲).



(1)

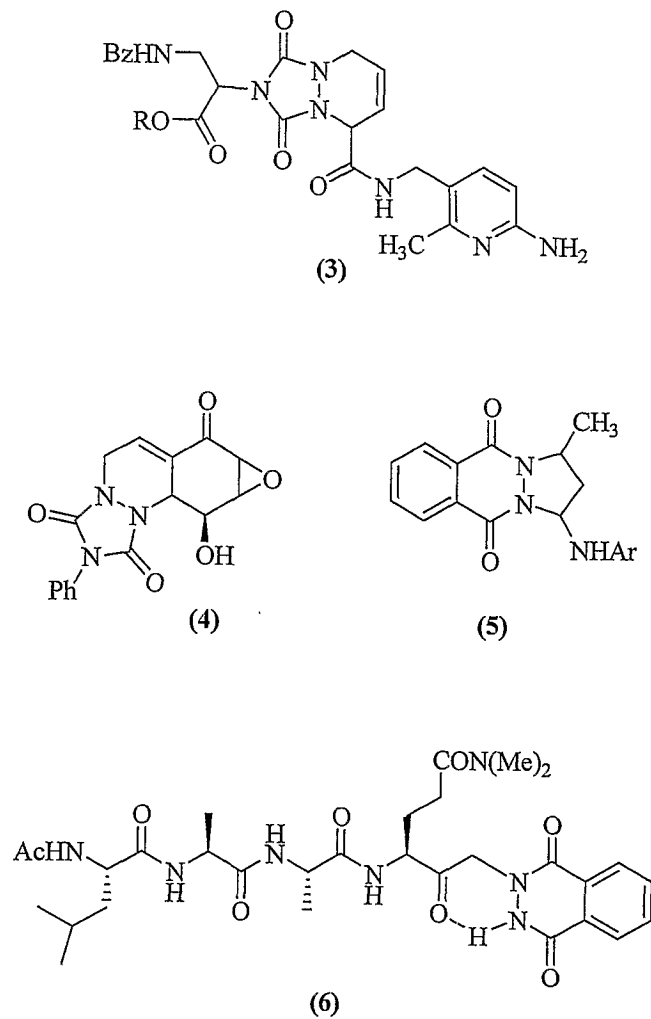


(2)

شکل ۱-۲

در بین ترکیبات دارای ساختار هیدرازینی، ترکیبات دارای هسته ی یورازول و فتالازین از اهمیت ویژه ای برخوردارند. به عنوان مثال ترکیب (۳) به عنوان ماده ضد انعقاد خون [۱۴]، ترکیب (۴) به عنوان باز دارنده ی تاثیر پروتئین شوک حرارتی^۱ [۱۵]، ترکیب (۵) به عنوان داروی ضد حساسیت و ضد تب گزارش شده است [۱۶]. از دیگر ترکیبات دارویی که در ساختار آن هسته ی فتالازین مشاهده می شود و به عنوان ضد ویروس هپاتیت A شناخته شده است، ترکیب (۶) می باشد. این ترکیب با جلوگیری از پروتئین سازی در ویروس سبب ایجاد اختلال در ساخت DNA و RNA آن می شود (شکل ۱-۳) [۱۷].

^۱ Heat Shock Protein



شکل ۱-۳

یورازول از مواد مهم شیمیایی در آزمایشگاه و صنعت می باشد که در تهیه ی رنگ، پلاستیک،

علف کش و به عنوان نگهدارنده ی شیر استفاده می شود [۱۸، ۱۹].

به طور کلی با بررسی مقالات و گزارش های علمی می توان خواص دارویی ترکیبات با هسته ی

یورازول و فتالازین را به صورت زیر خلاصه نمود:

- خاصیت ضد تومور

- خاصیت ضد ویروس

- خاصیت ضد باکتری

- خاصیت ضد حساسیت

- خاصیت ضد سرطان

- خاصیت ضد تشنج

بنابراین با توجه به اهمیت بسیار زیاد این گونه ترکیبات، تاکنون تلاش هایی جهت تهیه ی آن ها انجام شده ولی متأسفانه تنها روش های محدودی وجود داشته که در ادامه به طور اختصار به آن ها اشاره می شود.

۳-۱- روش های تهیه ی مشتقات یورازول و فتالازین

با توجه به خواص بسیار مهم ترکیبات با هسته ی یورازول و فتالازین روش هایی جهت تهیه ی مشتقات گوناگونی از این ترکیبات ارایه شده است. عمده ی روش ها شامل استفاده از واکنش های حلقه زایی^۱ [۲+۲]، [۴+۲] و هم چنین واکنش های ان^۲ و ۳،۱-دو قطبی^۳ می باشد. در این گونه واکنش ها ابتدا ساختار هیدرازینی یورازول و فتالهیدرازید توسط اکسنده ی مناسبی به باند دوگانه ی دی آزو اکسید شده، سپس به عنوان دی انوفیل وارد واکنش های حلقه زایی با سایر واکنش گرها می گردد. روش ها و معرف های متعددی جهت اکسید نمودن این ساختار گزارش شده است.

در سال ۱۹۶۲، کریستول^۴ و همکارانش از اتیل آزیدو فرمات (۷) استفاده کردند که به عنوان

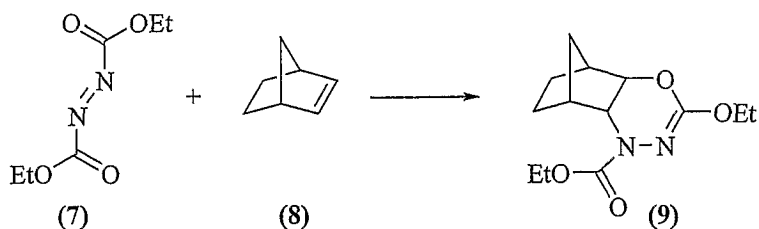
دی ان با نوروبورن (۸) در واکنش دیلز-آلدر شرکت نموده و محصول (۹) را ایجاد می نماید [۲۰].

^۱ Cycloaddition

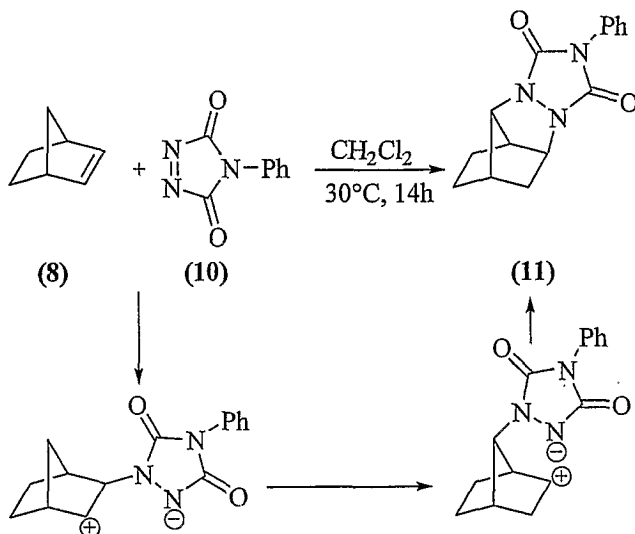
^۲ Ene

^۳ 1,3-Dipolar

^۴ Cristol



در سال ۱۹۸۰، آدام^۱ و همکارانش از روش کریستول بهره جسته و با استفاده از نور^۱ بورن (۸) و *N*-فنیل-۴،۲،۱-تری آزولین-۵،۳-دی اون (PTAD) (۱۰) تحت شرایط حرارتی توانستند مشتقات بی سیکلو یورازول (۱۱) را با بهره ی متوسط تهیه نمایند. در این فرآیند، واکنش [۲+۲] به علت فشار حلقه صورت نمی پذیرد [۲۱].



شرادسکی^۲ به همراه مشنبرگ^۳ در سال ۱۹۸۶ توانست مشتقاتی از فتالازین نظیر ۴،۱-دی فنیل-۱۱،۶،۴،۱-تترا هیدرو پیریدازینو [b-۲،۱]-فتالازین-۱۱،۶-دی اون (۱۲) را از طریق واکنش

^۱ Adam

^۲ Shradsky

^۳ Moshenberg