

سورة الاحقاف



دانشگاه الزهرا

دانشکده علوم پایه

پایان نامه جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد شیمی آلی

## عنوان

سنتر بنزایمیدازول ها و کینوکسالین ها در حضور Baker's yeast

سنتر مشتقات بنزوزانتن در حضور کاتالیزور  $[\text{Cu}(\text{bpdO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]^{2+}/\text{SBA-15}$

در شرایط بدون حلال

استاد راهنما

دکتر سید یحیی شیرازی بهشتی ها

استاد مشاور

دکتر مجید ممهد هروی

دانشجو

مریم امراله

مهر ماه ۱۳۸۹

کلیه دستاوردهای ناشی از تحقیق فوق متعلق به دانشگاه الزهراء (س) می باشد.

تقديم به همسر عزيزم

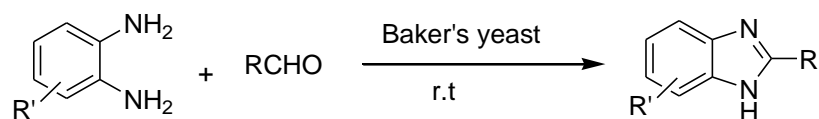
## قدردانی و تشکر

از زحمات اساتید گرانقدر، آقایان دکتر سید یحیی شیرازی بهشتی ها، پروفسور مجید ممهد هروی و دکتر حسین عبدی اسکوئی برای ارائه راهنمایی های ارزنده در طول انجام این پایان نامه قدردانی می نمایم.

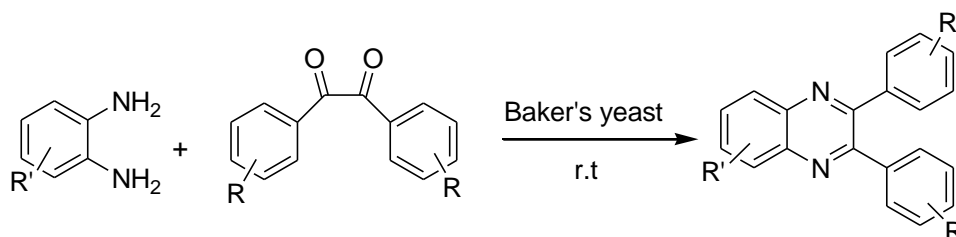
## چکیده

کار تحقیقاتی ارائه شده در این پایان نامه شامل سه بخش است : (۱) تهیه بنزایمیدازول ها (۲) تهیه کینوکسالین ها و (۳) تهیه بنزوزانتین ها

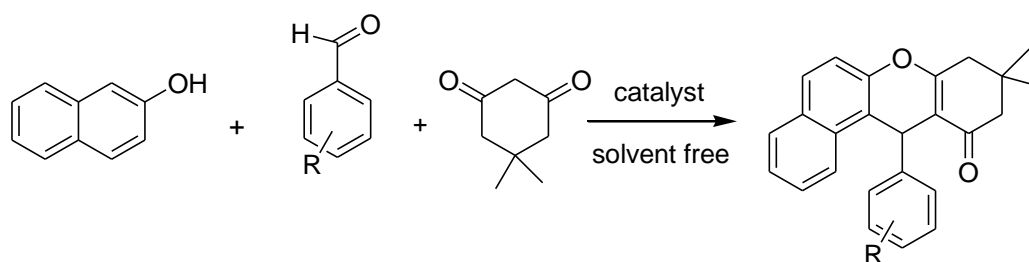
در بخش اول، بنزایمیدازول ها که دسته مهمی از ترکیبات آلی اند و کاربردهای فراوانی در داروها دارند به عنوان مثال دارای خاصیت ضد باکتری، ضد التهاب، ضد قارچ می باشند، از واکنش ۲،۱-فریلن دی آمین با آلدیها در حضور baker's yeast و در دمای اتاق با بهره و خلوص بالا، در شرایط سازگار با شیمی سبز تهیه شدند.



در بخش دوم، کینوکسالین ها که آنها نیز دارای خواص دارویی همانند خاصیت ضد قارچ، ضد سرطان و ضد تشنج هستند از واکنش ۲،۱-فریلن دی آمین با  $\alpha$ -دی کتون ها در حضور baker's yeast در دمای اتاق و بدون استفاده از حلال آلی در شرایط سازگار با شیمی سبز تهیه شدند و محصولات با بهره و خلوص بالا در مدت زمان کوتاهی به دست آمدند.



در بخش سوم، بنزوزانتین ها از واکنش  $\alpha$  لی  $\beta$ -نفتول، دایسدون و آلدیها در حضور کاتالیزور  $[Cu (bpdo)_2 \cdot 2H_2O]^{+2} / SBA-15$  در شرایط بدون حلال و دوست دار محیط زیست تهیه شدند. از مزیت های این واکنش می توان از شرایط بدون حلال، استفاده از کاتالیزور غیر سمی و هتروژن در محیط واکنش که بعد از اتمام واکنش به راحتی قابل جداسازی و استفاده مجدد است نام برد. همچنین محصولات در زمان نسبتاً کوتاه و با بهره بالا به دست آمدند.



## فهرست مطالب

صفحه

عنوان

بخش اول : سنتز مشتقات بنزایمیدازول با استفاده از Baker's yeast

### فصل اول : مروری بر بنزایمیدازول ها

- ۱-۱-۱- مقدمه ..... ۳
- ۱-۲- خواص فیزیکی بنزایمیدازول ها ..... ۳
- ۱-۳- کاربردهای دارویی و صنعتی بنزایمیدازول ها ..... ۴
- ۱-۴- روش های سنتز بنزایمیدازول ها ..... ۱۰
- ۱-۴-۱- واکنش ۲،۱- فنیلن دی آمین ها با نیتریل ها ..... ۱۲
- ۱-۴-۲- تراکم ۰- فنیلن دی آمین ها با کربوکسیلیک اسید ها یا مشتقات آن ها ..... ۱۳
- ۱-۴-۳- استفاده از مشتقات اورتو برمو آنیلین ..... ۱۵
- ۱-۴-۴- واکنش ۲- نیترو آنیلین دارای استخلاف روی نیتروژن آمینی با تری متیل اورتوفرمات ..... ۱۶
- ۱-۴-۵- واکنش اورتو فنیلن دی آمین ها و دی تیو کاربامات ها ..... ۱۶
- ۱-۴-۷- سنتز مشتقات N- اکساید بنزایمیدازول ..... ۱۷
- ۱-۴-۸- دو روش کلی سنتز بنزایمیدازول ها ..... ۱۷
- ۱-۴-۸-۱- روش شامل آسیلاسیون ۲،۱- فنیلن دی آمین ها ..... ۱۷
- ۱-۴-۸-۲- روش ۲،۱- فنیلن دی آمین ها و آلدهیدها ..... ۱۸
- ۱-۵- واکنش های بنزایمیدازول ..... ۲۰
- ۱-۵-۱- واکنش N- آلکیل یا N- آریل دار کردن ..... ۲۰

۲۰-۵-۲- مشتقات فلزی بنزایمیدازول ..... ۲۰

### فصل دوم : Baker's yeast

۲۲-۱-۲- مقدمه ..... ۲۲

۲۵-۲-۲- برخی از واکنش های انجام شده با baker's yeast ..... ۲۵

۲۵-۲-۲-۱- کاهش  $\beta$ -کتو استرها ..... ۲۵

۲۸-۲-۲-۲- کاهش  $\alpha$ -هیدروکسی آلدهیدها و کتون ها به دیول های مجاور ..... ۲۸

۲۹-۲-۲-۳- کاهش کتون ها با سولفور حاوی گروه عاملی روی کربن  $\alpha$  ..... ۲۹

۳۰-۲-۲-۴- کاهش  $\beta$ -دی کتون ها ..... ۳۰

۳۱-۲-۲-۵- کاهش پیوندهای دوگانه کربن-کربن ..... ۳۱

### فصل سوم : بخش تجربی

۳۳-۱-۳- مقدمه ..... ۳۳

۳۳-۲-۳- دستگاه ها و مواد شیمیایی ..... ۳۳

۳۴-۳-۳- سنتز مشتقات بنزایمیدازول با استفاده از کاتالیزور baker's yeast ..... ۳۴

۳۴-۴-۳- آماده سازی کاتالیزور ..... ۳۴

۳۴-۵-۳- بررسی اثر میزان کاتالیزور ..... ۳۴

۳۵-۶-۳- بررسی اثر حلال ..... ۳۵

۳۵-۷-۳- روش کلی سنتز مشتقات بنزایمیدازول ..... ۳۵

### فصل چهارم : بحث و نتیجه گیری

۳۸-۱-۴- بحث و نتیجه گیری ..... ۳۸

۳۹-۲-۴- مکانیسم واکنش ..... ۳۹



۳-۴- دادۀ های طیفی محصول ها	۳۹
۴-۴- تفسیر دادۀ های طیفی	۴۱
پیوست	۴۳
مراجع	۴۹

## بخش دوم : سنتز مشتقات کینوکسالیین

### فصل اول : مروری بر کینوکسالیین

۱-۱- مقدمه	۵۸
۲-۱- کاربردهای دارویی و صنعتی کیره کسالیین ها	۵۹
۳-۱- روش های سنتز کینوکسالیین ها	۶۱
۱-۳-۱- واکنش آریل-۲،۱-دی آمین ها با ۲،۱-دی کتون ها	۶۱
۲-۳-۱- جفت شدن اکسایشی اپوکسید ها با ۲،۱-دی آمین در حضور کاتالیست Bi	۶۲
۳-۳-۱- حلقوی شدن $\alpha$ - آریل ایمینو اکسیم های ترکیبات $\alpha$ - دی کربونیل	۶۳
۴-۳-۱- سنتز متقارن و نامتقارن ۳،۲- دو استخلافی کینوکسالیین	۶۴
۵-۳-۱- تهیه از $\alpha$ - هیدروکسی کتون ها از طریق فرایند اکسیداسیون تاندم توسط $MnO_2$	۶۵
۶-۳-۱- سنتز مشتقات ۲- آرویل کینوکسالیین	۶۶
۷-۳-۱- حلقوی شدن N,S- آریل ایمینوآستال ها توسط $POCl_3$	۶۷
۴-۱- واکنش های کینوکسالیین	۶۸
۱-۴-۱- نیترودار شدن	۶۸
۲-۴-۱- اکسیژن زدایی از کینوکسالیین N- اکساید و سپس کلردار شدن	۶۸

۳-۴-۱- واکنش کینوکسالیل N-اکساید با واکنشگر گرینیارد ..... ۶۸

۴-۴-۱- نوآرایی در حلقه کینوکسالیل ..... ۶۹

### فصل دوم : بخش تجربی

۱-۲- مقدمه ..... ۷۱

۲-۲- سنتز مشتق های ۲، ۳- دی فنیل با استفاده از baker's yeast ..... ۷۱

۳-۲- آماده سازی کاتالیزور ..... ۷۲

۴-۲- بررسی اثر میزان کاتالیزور ..... ۷۲

۵-۲- بررسی اثر حلال ..... ۷۲

۶-۲- روش کلی سنتز مشتق های کیره کسالیل ..... ۷۳

### فصل سوم : بحث و نتیجه گیری

۱-۳- بحث و نتیجه گیری ..... ۷۶

۲-۳- مکانیسم واکنش ..... ۷۷

۳-۳- داده های طیفی محصول ها ..... ۷۷

پیوست ..... ۷۹

مراجع ..... ۸۵

### بخش سوم : سنتز مشتقات زانتن ها

#### فصل اول : مروری بر مشتقات زانتن

۱-۱- مقدمه ..... ۹۰

۲-۱- تعیین اوزون موجود در هوا به کمک رنگدانه های زانتنی ..... ۹۱

- ۳-۱-۳-۱- روش های سنتز زانتن و دیگر مشتقات آن ..... ۹۲
- ۳-۱-۱- واکنش  $\beta$ - نفتول، آلدهید و ترکیبات ۳،۱-دی کربونیل ها ..... ۹۲
- ۳-۲-۱- واکنش  $\alpha$ - نفتول، آلدهید و ترکیبات ۳،۱-دی کربونیل ها ..... ۹۲
- ۳-۳-۱- واکنش  $\beta$ - نفتول و آلدهیدها ..... ۹۳
- ۳-۴-۱- واکنش  $\beta$ - نفتول و استال آلدهید ها ..... ۹۴
- ۳-۵-۱- دهیدراسیون دو گروه فنول مجاور ..... ۹۴
- ۳-۶-۱- واکنش مشتقات سالیسیل آلدهید و تترالون ..... ۹۵
- ۳-۷-۱- واکنش ۳،۱- سیکلوهگزان دی اون ها با آلدهیدها ..... ۹۶
- ۳-۸-۱- واکنش آلکیل فنوکسی منیزیم هالید ها با تری اتیل اورتو فرمات ..... ۹۶
- ۳-۹-۱- به دام انداختن بنزاین توسط فنول ها ..... ۹۸
- ۳-۱۰-۱- جفت شدن درون مولکولی فنیل و کربونیل ..... ۹۸
- ۳-۱۱-۱- سنتز زانتن های چند حلقه ای از استرهای آریل تریفلات چند حلقه ای ..... ۹۹
- ۳-۱۲-۱- واکنش  $\beta$ - نفتول و ۲، ۵- دی متوکسی تتراهیدروفوران ..... ۱۰۱

### فصل دوم : کاتالیزور

- ۲-۱- ذرات نانو ..... ۱۰۳
- ۲-۲- مواد مزوپور ..... ۱۰۳
- ۲-۳- سیلیکات های مزوپور ..... ۱۰۴
- ۲-۴- سنتز سیلیکاهای مزوپور ..... ۱۰۵
- ۲-۵- کاربرد سیلیکاهای مزوپور در انتقال دارو ..... ۱۰۶

۶-۲- کاربرد سیلیکاهای مزوپور در حسگرهای زیستی ..... ۱۰۷

۷-۲- دسته بندی سیلیکاهای مزوپور ..... ۱۰۷

### فصل سوم : بخش تجربی

۱-۳- مقدمه ..... ۱۰۹

۲-۳- سنتز مشتق های بنزوانتن ..... ۱۰۹

۳-۳- بررسی اثر کاتالیزور ..... ۱۱۰

۴-۳- بررسی اثر حلال ..... ۱۱۰

۵-۳- بررسی بازیافت کاتالیزور ..... ۱۱۱

### فصل چهارم : بحث و نتیجه گیری

۱-۴- بحث و نتیجه گیری ..... ۱۱۵

۲-۴- مکانیسم واکنش ..... ۱۱۶

۳-۴- داده های طیفی محصول ها ..... ۱۱۷

پیوست ..... ۱۱۹

مراجع ..... ۱۲۵

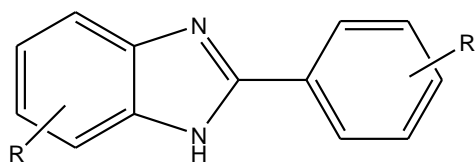
# بخش اول

سنتز مشتقات بنزایمیدازول با استفاده از

Baker's yeast

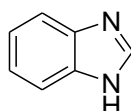
# فصل اول

بنزایمیدازول و مشتقات آن



**۱-۱- مقدمه**

بنزایمیدازول (۱) شامل یک حلقه فنیل جوش خورده به یک حلقه ایمیدازول است. بنزایمیدازول ها، بنزایمینازول یا بنزوگلیواکسالین هم نامیده می شوند [۱]. همچنین ۳،۱-دی آزول هم بیان دیگری از بنزایمیدازول هاست.



1

آنها به عنوان مشتقات اورتو فنیلن دی آمین هم نامیده می شوند و با توجه به این نامگذاری، بنزایمیدازول، متیل اورتوفنیلن دی آمین و ۲-متیل بنزایمیدازول، اتیل اورتوفنیلن دی آمین نامیده خواهد شد.

بنزایمیدازولی که یک اتم هیدروژن در موقعیت ۱ دارد، به آسانی توتومری می شود. مشابه این توتومری شدن در ایمیدازول و آمیدین هم دیده می شود. به همین دلیل موقعیت های ۵ و ۶ با هم معادلند و ۵-متیل بنزایمیدازول توتومری از ۶-متیل بنزایمیدازول است و هر دو ساختار یک ترکیب هستند. در صورتی که گروهی بزرگتر از هیدروژن بر روی نیتروژن قرار بگیرد، توتومری اتفاق نمی افتد و فرم های ایزومری به وجود می آیند.

**۱-۲- خواص فیزیکی بنزایمیدازول ها**

بررسی نقطه ذوب بنزایمیدازول های ساده نشان می دهد که قرار دادن یک استخلاف در مکان ۱ نقطه ذوب را پایین می آورد. این موضوع این حقیقت را آشکار می کند که بنزایمیدازول های دارای هیدروژن در مکان ۱ باهم پیوند می دهند.

بنزایمیدازول ها با نیتروژن ایمیدی معمولا در حلال های قطبی بیشتر و در حلال های غیرقطبی کمتر حل می شوند. برای مثال بنزایمیدازول ها در آب داغ حل می شوند اما به سختی در اتر حل می شوند و در بنزن و لیگرونین نامحلولند . با قرار دادن استخلاف های غیر پلار دیگر در مکان های متفاوت حلقه بنزایمیدازول، حلالیت در حلال های غیرقطبی افزایش می یابد، برای مثال ۲- متیل بنزایمیدازول به راحتی در اتر حل می شود. برعکس، قرار دادن گروه های قطبی حلالیت در آب را افزایش می دهد، بنابراین ۲- آمینوبنزایمیدازول در آب محلول است.

بنزایمیدازول ها همچنین قابل تقطیر هستند. بنزایمیدازول بدون تغییر در بالای ۳۰۰ درجه سانتیگراد تقطیر می شود.

بنزایمیدازول ها بازهای ضعیفی هستند، قدرت بازی آنها مقداری کمتر از ایمیدازول هاست . بنابراین عموما در اسیدهای رقیق محلول هستند . مقادیر  $pK_a$  برای بنزایمیدازول [۲] ( $pK_{a1}=5.30$ ;  $pK_{a2}=12.3$ ) تعیین شده است.

بنزایمیدازول ها همچنین به حدی اسیدی هستند که عموما در محلول های آبی بازها محلول باشند و ترکیبات N- فلزی تشکیل دهند. خواص اسیدی بنزایمیدازول ها همانند ایمیدازول ها [۳]، به نظر می رسد که به پایداری یون توسط رزونانس مربوط شود.

### ۱-۳- کاربردهای دارویی و صنعتی بنزایمیدازول ها

بنزایمیدازول ها در شیمی پزشکی توجه ویژه ای را به دلیل اثرات زیستی و شیمی درمانی اشان به خود اختصاص داده اند [۴]. بنزایمیدازول ها در ترکیبات زیست فعال مختلف که دارای خواص ضد ویروس، ضد زخم، ضد فشار خون و ضد سرطان هستند، وجود دارند [۵].

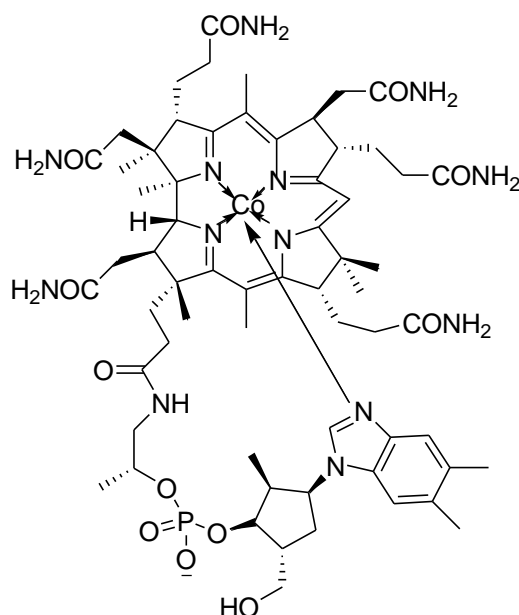
بنزایمیدازول های استخلاف شده کاربردهای تجاری در داروهای دامپزشکی مثل عوامل ضد کرم و موارد گوناگون درمان انسانی مثل ضد زخم ها و آنتی هیستامین ها دارند [۶]. اخیرا مشخص شده



است که دو گروه از بنزایمیدازول ها یعنی مشتقات ۵، ۶- دی نیترو و ۲- تری فلوئورومتیل گزینه هایی برای داروهای ضد میکروبی باشند [۷].

مشتقات بنزایمیدازول فعالیت با اهمیتی در برابر چندین ویروس مثل HIV [۸]، هرپس<sup>۱</sup> (HSV-1) [۹]، آنفلانزا [۱۰] و سیتومگالوویروس انسانی<sup>۲</sup> (HCMV) [۱۱] نشان می دهند.

شیمی مشتقات بنزایمیدازول گستره وسیعی از ویتامین B<sub>12</sub> [۱۲] پلیمرها [۱۳] تا نیمه هادی ها و فوتوهادی ها [۱۴] را در بر می گیرد.



شکل ۱-۱- ویتامین B<sub>12</sub>

این سیستم حلقوی بی نظیر از نظر ساختاری به پورین<sup>۳</sup> های با اهمیت بیولوژیکی وابسته است و ویژگی های نشر و جذب جالب و خواص فوتوهادی دارد . تعدادی از مشتقات بنزایمیدازول ایزواسترهای ساختاری نوکلئوتیدهای موجود طبیعی اند که به آنها این امکان را می دهد به آسانی با

<sup>۱</sup> - Herpes

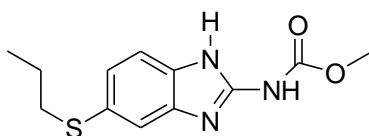
<sup>۲</sup> - Human Cytomegalovirus

<sup>۳</sup> - Purine

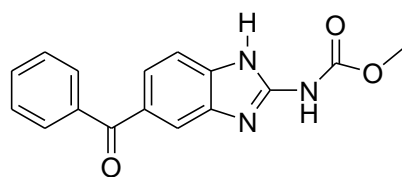
بیوپلیمرهای سیستم های زنده برهم کنش کنند و انواع م تفاوتی از فعالیت بیولوژیکی گزارش شده است [۱۵].

۲- مرکاپتوبنزایمیدازول برای پوشش دادن مس، به عنوان آنتی اکسیدانت برای ترکیبات پلاستیکی، جاذب سطحی فلزات سنگین، ضد عفونی کننده و مواد پزشکی استفاده می شود. همچنین به عنوان حدواسط در سنتز داروها و دیگر ترکیبات آلی برای صنعت پلاستیک استفاده می شود. مشتقات ۲- مرکاپتوبنزایمیدازول که دارای استخلاف روی نیتروژن یا گوگرد حلقه تیوآمید هستند، فعالیت های بیولوژیکی از خود نشان می دهند. این ترکیب و مشتقاتش از فرسودگی پلاستیک جلوگیری کرده و همین طور خواص حشره کشی از خود نشان می دهند [۱۶].

بسیاری از مشتقات کاربامات بنزایمیدازول ها که در مو قعیت (۶) ۵ دارای یک استخلاف هستند، گزارش شده اند و برخی از آنها مانند البندازول<sup>۴</sup> و مبندازول<sup>۵</sup> به عنوان عوامل شیمی درمانی برای استفاده انسانی تایید شده اند [۱۷].



۲

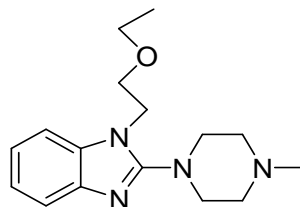


۳

<sup>4</sup> - Elbendazole

<sup>5</sup> - Mebendazole

امداستین<sup>۶</sup> یکی از مشتقات بنزایمیدازول به عنوان یک ضد آلرژی شناخته شده است [۱۸].

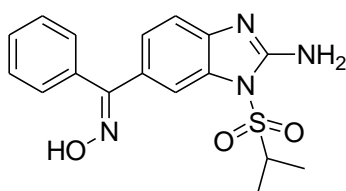


4

کشف توپوایزومراز DNA بعد تازه ای به مطالعات داروهای ضد سرطان افزوده است . Hoechst33342 و Hoechst33258 [۱۹] که سموم توپوایزومراز I هستند، دارای سیستم های حلقه بنزایمیدازول هستند، ساختار این دو ترکیب در شکل (۱-۲) آمده است [۲۰].

اینوایروکسیم<sup>۷</sup> ۵ فعالیت ضدویروسی با اهمیتی در برابر رینوویروس -۱۴ انسانی<sup>۸</sup> (HRV-14) دارد

[۲۱].

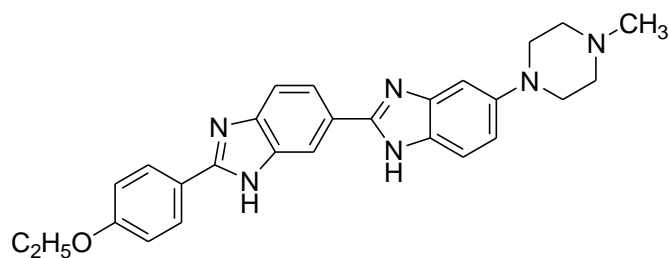


۵

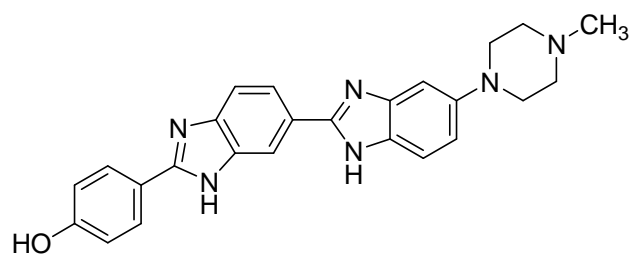
<sup>6</sup> - Emedastine

<sup>7</sup> - Enviroxime

<sup>8</sup> - Human Rhinovirus 14



Hoechst 33342



Hoechst 33258

شکل ۱-۲- مشتقات بنزایمیدازول به عنوان بازدارنده توپوایزومراز I

بیس بنزایمیدازول ها با فعالیت ضد تومور [۲۲] در حال توسعه اند و می توانند به عنوان لیگاند با

فلزات واسطه برای مدل سازی سیستم های بیولوژیکی عمل کنند [۲۳].